

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

aus der
Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie
Direktor: Prof. Dr. Dr. Kai Zacharowski

betreut am
Universitätsklinikum Würzburg
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie

**Evaluation eines Clinical Decision Support System zur
Unterstützung eines möglichst evidenzbasierten perioperativen
Managements von antikoagulierten Patienten**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Lisa-Marie Buchner

aus Garmisch-Partenkirchen

Frankfurt am Main, 2023

Dekan: Prof. Dr. Stefan Zeuzem
Referent: Prof. Dr. Patrick Meybohm
Korreferent/in: Prof. Dr. Felix Chun
[ggf. 2. Korreferent/in:]

Tag der mündlichen Prüfung: 29.01.2024

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-------|--|--------|
| 1 | Zusammenfassung | - 4 - |
| 2 | Summary | - 7 - |
| 3 | Abkürzungsverzeichnis | - 9 - |
| 4 | Übergreifende Zusammenfassung..... | - 10 - |
| 4.1 | Hintergrund und Zielsetzung | - 10 - |
| 4.2 | Methoden | - 12 - |
| 4.2.1 | Entwicklung des Clinic Decision Support System | - 12 - |
| 4.2.2 | Entwicklung des Multiple-Choice Fragebogen..... | - 13 - |
| 4.2.3 | Rekrutierung der Teilnehmer | - 14 - |
| 4.2.4 | Statistische Auswertung | - 15 - |
| 4.3 | Ergebnisse | - 16 - |
| 4.3.1 | Studienpopulation | - 16 - |
| 4.3.2 | Auswertung der Gesamtergebnisse und Einzelfragen | - 16 - |
| 4.3.3 | Auswertung in Bezug auf die Bearbeitungszeit | - 17 - |
| 4.3.4 | Auswertung in Bezug auf die Berufserfahrung | - 17 - |
| 4.4 | Diskussion..... | - 19 - |
| 4.5 | Limitationen..... | - 22 - |
| 4.6 | Schlussfolgerung..... | - 23 - |
| 4.7 | Übersicht über die Publikation..... | - 24 - |
| 5 | Publikation | - 25 - |
| 6 | Darstellung des eigenen Anteils an der Publikation | - 44 - |
| 7 | Literaturverzeichnis | - 46 - |
| 8 | Lebenslauf | - 50 - |
| 9 | Schriftliche Erklärung..... | - 51 - |
| 10 | Danksagung..... | - 52 - |

1 Zusammenfassung

Hintergrund: Das periinterventionelle Management von antikoagulierten Patienten stellt eine große Herausforderung im klinischen Alltag dar. Die genaue Abwägung von Blutungs- und Thromboembolierisiko ist essentieller Bestandteil der Frage, ob und wann die blutgerinnungshemmende Medikation pausiert werden soll. Ist das Zeitintervall zur geplanten Intervention zu kurz gewählt und daher die antikoagulierende Wirkung der Arzneimittel noch ausgeprägt, kann es leichter zu intra- und postoperativen Blutungen kommen. Umgekehrt kann es bei einer zu langen Unterbrechung der Antikoagulation zur Entwicklung von Thromboembolien kommen. Um diese Risiken zu minimieren und die Patientensicherheit zu verbessern ist ein leitliniengerechtes Handeln von großer Bedeutung. Durch den Einfluss des demographischen Wandels und die steigende Inzidenz der Erkrankungen, die eine Antikoagulation notwendig machen, erhöht sich ebenso die Anzahl der antikoagulierten Patienten, die sich einer elektiven Operation unterziehen müssen, wodurch das Thema schon seit Jahren an Bedeutung gewinnt. Trotz diverser Leitlinien, die in den letzten Jahren publiziert wurden, findet man im klinischen Alltag oftmals nicht auf Anhieb die passende Empfehlung, da diese von dem Einfluss etlicher Risikofaktoren, wie Alter, Geschlecht, Nierenfunktion u.a. bestimmt werden sollte. Der Einsatz eines *Clinic Decision Support Systems* (CDSS) kann ein leitliniengerechtes Handeln möglicherweise verbessern, indem patientenspezifische Risikokonstellationen anhand europäischer Leitlinien geprüft werden und dem Nutzer eine optimale Vorgehensweise unterbreitet wird.

Zielsetzung: In dieser Arbeit, soll die Eignung eines klinischen Entscheidungs-Unterstützungssystems (CDSS) anhand eines Multiple Choice (MC) Tests mit 11 kliniknahen Fallbeispielen, bezüglich evidenzbasierten perioperativen Managements von antikoagulierten Patienten untersucht werden.

Methoden: Im Rahmen einer klinischen prospektiven randomisierten multizentrischen Simulationsstudie beantworteten Ärztinnen und Ärzte einen Multiple Choice Test bestehend aus 11 Fallbeispielen zum Thema periinterventionelles Management von antikoagulierten Patienten. Dabei sollte zu

jedem Beispiel zwei möglichst leitliniengerechte Empfehlung ausgewählt werden. Die Ärztinnen und Ärzte wurden vorab in zwei Gruppen randomisiert. Der PERI-KOAG Gruppe wurde das CDSS zur Beantwortung der Fragen zur Verfügung gestellt. Die Kontroll-Gruppe hatte hingegen keinen Zugriff auf die Applikation und sollte den Test mit frei zugänglichen Hilfsmitteln, zum Beispiel Leitlinien oder anderen allgemein verfügbaren Apps beantworten. Die beiden Gruppen wurden anschließend in Bezug auf die Gesamtergebnisse, die Bearbeitungszeit und Berufserfahrung verglichen.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 168 Teilnehmer in die beiden Gruppen randomisiert, wovon 76 Teilnehmer, 42 Teilnehmer der PERI-KOAG Gruppe und 34 Teilnehmer der Kontroll-Gruppe den MC-Test vollständig beendeten und in die weitere Auswertung eingeschlossen wurden. Der MC-Test konnte mit maximal 22 Punkten (=100%) abgeschlossen werden. Die PERI-KOAG Gruppe erreichte dabei im Durchschnitt signifikant bessere Ergebnisse als die Kontroll-Gruppe (82 ±15% vs. 70 ±10%; 18 ±3 vs. 15 ±2 Punkte; P =0,0003). Unter Berücksichtigung der Bearbeitungszeit erzielten Teilnehmer mit längerer Bearbeitung durchschnittlich höhere Ergebnisse, als Kollegen welche den Test schneller abschlossen. Dieser Effekt zeigte sich in beiden Gruppen. Ein signifikanter Unterschied konnte hierbei nur in der PERI-KOAG Gruppe gezeigt werden (PERI-KOAG Gruppe ≥33 min. 89 ±10% (20 ±2 Punkte) vs. <33 min. 73 ±15% (16 ±3 Punkte), P =0,0005). Innerhalb der PERI-KOAG Gruppe zeigten sich tendenziell höhere Ergebnisse innerhalb der erfahreneren Gruppe (>5 Jahre Berufserfahrung), aber keinen signifikanten Unterschied zu weniger (≤5 Jahre Berufserfahrung) erfahrenen Kollegen (87 ±10% (19 ±2 Punkte) vs. 78 ±17% (17 ±4 Punkte), P =0,08). Dagegen konnte in der Kontroll-Gruppe kein Unterschied zwischen den Testresultaten von mehr und weniger erfahrenen Teilnehmern gezeigt werden (>5 Jahre: 71 ±8% (16 ±2 Punkte) vs. ≤5 Jahre: 70 ±13% (15 ±3 Punkte) P =0,66).

Diskussion: Diese Arbeit zeigt, dass im Rahmen eines MC-Tests mit Hilfe des CDSS ein leitliniengerechtes perioperatives Management von antikoagulierten Patienten signifikant verbessert werden kann. Eine fachgerechte Anwendung des Tools ist essentiell, um schwerwiegende Folgen, wie Blutungen oder Thromboembolien zu vermeiden. Eine längere Bearbeitungszeit und mutmaßlich

intensivere Nutzung des CDSS, geht mit besseren Ergebnissen einher als eine schnelle Testbearbeitung. Ein insgesamt verbessertes leitliniengerechtes Management zeigt, unabhängig von der Berufserfahrung der Teilnehmer, das große Potential des CDSS.

2 Summary

Background: Today, periinterventional management of anticoagulated patients is a major challenge in everyday clinical practice. The exact balance of bleeding and thromboembolic risk is an essential part of the question whether or when to discontinue anticoagulant medication. If the time interval before the planned intervention is too short and blood clotting time still prolonged, intra-, and postoperative bleeding may occur. Vice versa, if the time interval of interrupted anticoagulation is too long, thromboembolism may develop. To minimize these risks and improve patient safety, it is important to provide and ensure guideline-adherent decision making. Due to the influence of demographic change and the increasing incidence of diseases requiring anticoagulation, the number of anticoagulated patients undergoing elective surgery is growing. Despite various guidelines have been published recently, it is challenging to identify which approach is appropriate in the individual case. The influence of various risk factors, such as age, gender and kidney function have to be taken into account to prove an appropriate risk assessment for each patient. By cross-checking patient risk constellations with European guidelines CDSS can possibly improve guideline-adherent decision making providing the user with an adequate approach.

Purpose: In this thesis, the feasibility of a CDSS to guide evidence-based perioperative anticoagulation will be investigated using a multiple-choice test with 11 clinically relevant case studies.

Methods: In a prospective randomised clinical management simulation multicentre study, physicians answered a multiple-choice test consisting 11 case studies on periinterventional management of anticoagulated patients. The aim was to select the two most evidence-based treatment approaches for each case. 168 participants have been randomized into two groups. The PERI-KOAG group was provided with the new CDSS to answer the questions. The control group, on the other hand, had no access to the application and should answer the test based on information from resources of their choice. The comparison was made on the basis of overall results, processing time and professional experience.

Results: A total of 168 participants were randomized into the two groups. Of these, 76 completed the test and were included in the further evaluation. Thereof 42 participants were randomized to the PERI-KOAG group and 34 randomized to the control group. The MC-test could be completed with a maximum of 22 points (= 100%). On average the PERI-KOAG group achieved significantly better results than the control group ($82 \pm 15\%$ vs. $70 \pm 10\%$; 18 ± 3 vs. 15 ± 2 points; $P = 0.0003$). A longer processing time is associated with significantly increased overall mean scores in the PERI-KOAG group (≥ 33 min. $89 \pm 10\%$ (20 ± 2 points) vs. < 33 min. $73 \pm 15\%$ (16 ± 3 points), $P = 0.0005$) but not in the control group (≥ 33 min. $74 \pm 13\%$ (16 ± 3 points) vs. < 33 min. $69 \pm 9\%$ (15 ± 2 points), $P = 0.11$). Within the PERI-KOAG group, there was a tendency to higher results within the group of more experienced participants (> 5 years). However, a significant difference to less experienced colleagues (≤ 5 years) could not be determined ($87 \pm 10\%$ (19 ± 2 points) vs. $78 \pm 17\%$ (17 ± 4 points), $P = 0.08$). In contrast, in the control group no difference could be shown (> 5 years: $71 \pm 8\%$ (16 ± 2 points) vs. ≤ 5 years: $70 \pm 13\%$ (15 ± 3 points) $P = 0.66$).

Discussion: This thesis shows that using the CDSS improved evidence-based perioperative management of anticoagulated patients using a multiple-choice test. An appropriate use of the tool is essential to avoid serious consequences such as bleeding or thromboembolism and is mandatory for its effectiveness. A longer processing time and presumably more extensive use of the CDSS correlates with better results than rapid test processing. However, an overall improved guideline-based management shows the great potential of CDSS, regardless of the professional experience of the participants.

3 Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-----------|---|
| ASRA | American Society of Regional Anaesthesia |
| aHT | arterielle Hypertonie |
| CDSS | Klinisches Entscheidungs-Unterstützungssystem (engl: Clinic Decision Support System) |
| CSV | Dateiformat, Comma-separated values |
| DAPT | Duale antithrombozytäre Therapie |
| DOAC | Direkte orale Antikoagulantien |
| EACTA | European Association of Cardiothoracic Anaesthesiology |
| EACTS | European Association for Cardio-Thoracic Surgery |
| ESA | European Society of Anaesthesiology |
| ESC | European Society of Cardiology |
| MC-Test | Multiple Choice Test |
| PA-PSRS | Pennsylvania Patient Safety Reporting System |
| PERI-KOAG | Interventionsgruppe - PERIoperative AntiKOAGulation |
| SOP | Standard Operation Procedure |
| TVT | Tiefe Beinvenenthrombose |
| UKF | Universitätsklinikum Frankfurt |
| VHF | Vorhofflimmern |

4 Übergreifende Zusammenfassung

Im Folgenden wird die Originalpublikation, auf der diese Promotionsarbeit basiert, übergreifend zusammengefasst.

4.1 Hintergrund und Zielsetzung

Das periinterventionelle Management von antikoagulierten Patienten ist ein komplexer Vorgang. Blutungs- und Thromboembolierisiko müssen bestmöglich gegeneinander abgewogen werden, um den bestmöglichen Zeitpunkt zur Pausierung der Antikoagulanzen zu identifizieren^{1,2}. Unachtsames Absetzen der Medikamente kann schwerwiegende Folgen und eine erhöhte Mortalität nach sich ziehen. Aus diesem Grund listete die *Joint Commission* Antikoagulanzen unter den zwei Top-Themen, die im Rahmen eines fehlerhaften perioperative Managements größte Schäden verursachen können³. Wird die blutgerinnungshemmende Medikation zu spät abgesetzt, ist die Blutgerinnung zum Zeitpunkt des Eingriffs verlängert, was intra- und postoperative Blutungen begünstigen kann und eine vermehrte Transfusion von Blutprodukten erforderlich macht². Laut *Pennsylvania Patient Safety Reporting System (PA-PSRS)* treten 10,8% chirurgisch bedingte Blutungen in Zusammenhang mit direkten oralen Antikoagulanzen (DOAC) auf⁴. Im Gegensatz dazu ist das Risiko für Thromboembolien bei zu frühem Absetzen der Antikoagulanzen deutlich erhöht^{5,6}. Bei Patienten mit Vorhofflimmern ohne aktive Antikoagulation beträgt das Thromboembolierisiko je nach Begleiterkrankungen bis zu 15,2%⁷. Trotz diverser Leitlinien, die in den letzten Jahren veröffentlicht wurden, z.B. ESC/ESA Guidelines for non-cardiac surgery, EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery oder ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease, scheint es schwierig zu sein, adäquate Empfehlungen für den individuellen Patienten heraus zu filtern, da sich einzelne Leitlinien und Publikationen auf spezielle Medikamenten- oder Patientengruppen fokussieren⁸⁻¹⁰. Für ein optimales Management müssen etliche Risikofaktoren, wie Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen, geplante Narkoseverfahren und operative Techniken, sowie Pharmakokinetik und –dynamik der Antikoagulantien, berücksichtigt werden. Mit Hilfe eines klinischen Entscheidungs-Unterstützungssystem (CDSS) kann die Entscheidungsfindung

erleichtert werden. CDSS ist eine Software, die alle relevanten Risikofaktoren abfragt und die, durch den Nutzer eingegebenen Daten mit einer Datenbank bestehend aus medizinischen Leitlinien, Publikationen und Standard Operation Procedures (SOP) abgleicht. So wird die bestmögliche evidenzbasierte Empfehlung für jeden Patienten ermittelt. Ähnliche CDSSs wurden bereits getestet und kommen in verschiedenen medizinischen Bereichen zum Einsatz¹¹⁻¹³. McEvoy et al. zeigte in einem Single-Choice Test, dass Mediziner mit Zugang zu einem CDSS, Fragen zum Thema Management von Regionalanästhesie bei antikoagulierten Patienten zu 35,9% besser (leitliniengerechter) beantworteten als eine Kontrollgruppe, die lediglich Zugang zu frei verfügbaren Hilfsmitteln hatte¹⁴.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es den Effekt des CDSS auf ein leitliniengerechtes periinterventionelles Management von antikoagulierten Patienten im Rahmen eines MC-Tests zu untersuchen. Die Unterstützung bei der Identifizierung der bestmöglichen evidenzbasierten Vorgehensweise könnte die Anzahl an perioperativen Blutungen und Thromboembolien reduzieren.

4.2 Methoden

4.2.1 Entwicklung des Clinic Decision Support System

In Zusammenarbeit mit der Börm Bruckmeier Verlag GmbH, Grünewald, wurde das CDSS dieser Studie entwickelt. Mitarbeiter der Universitätsklinik Frankfurt (UKF) lieferten hierzu den medizinischen Inhalt, basierend auf internationalen Leitlinien, Publikationen, klinikinternen Leitlinien/SOP und Expertenmeinungen^{8-10,15-19}. Diese Informationen wurden von Programmierern des Börm Bruckmeier Verlags in die Software eingearbeitet. Die Entscheidungsfindung innerhalb des Tools ergab sich wie folgt: Es wurden vorab drei Hauptrisikogruppen bestehend aus acht Subgruppen identifiziert, in die jeder Patient durch die eingegebenen Daten eingeteilt wurde – Blutungsrisiko des Patienten (hoch, niedrig), Blutungsrisiko der Intervention (niedrig, mittel, hoch) und Thromboembolierisiko (niedrig, mittel, hoch Abb. 1).

| Blutungsrisiko | | |
|--|--|--|
| Hohes Blutungsrisiko (Patient) | <input checked="" type="button" value="Ja"/> | <input type="button" value="Nein"/> |
| Niedriges Blutungsrisiko (Patient) | <input type="button" value="Ja"/> | <input checked="" type="button" value="Nein"/> |
| Hohes Blutungsrisiko (Eingriff) | <input type="button" value="Ja"/> | <input checked="" type="button" value="Nein"/> |
| Intermediäres Blutungsrisiko (Eingriff) | <input checked="" type="button" value="Ja"/> | <input type="button" value="Nein"/> |
| Niedriges Blutungsrisiko (Eingriff) | <input type="button" value="Ja"/> | <input checked="" type="button" value="Nein"/> |
| Hohes Blutungsrisiko (allgemein) | <input checked="" type="button" value="Ja"/> | <input type="button" value="Nein"/> |
| Intermediäres Blutungsrisiko (allgemein) | <input type="button" value="Ja"/> | <input checked="" type="button" value="Nein"/> |
| Niedriges Blutungsrisiko (allgemein) | <input type="button" value="Ja"/> | <input checked="" type="button" value="Nein"/> |
| Thromboembolierisiko | | |
| Niedriges Thromboembolierisiko | <input checked="" type="button" value="Ja"/> | <input type="button" value="Nein"/> |

Abbildung 1 Screenshot aus CDSS: Risikoeinteilung

| CHA2DS2-VASc Score | | |
|---|---|---|
| Alter | <input type="button" value=" < 65"/> | <input checked="" type="button" value=" 65 - 74"/> |
| Geschlecht | <input type="button" value=" Männlich"/> | <input checked="" type="button" value=" Weiblich"/> |
| Hypertonie | <input checked="" type="button" value=" Ja"/> | <input type="button" value=" Nein"/> |
| Diabetes mellitus | <input checked="" type="button" value=" Ja"/> | <input type="button" value=" Nein"/> |
| Herzinsuffizienz | <input type="button" value=" Ja"/> | <input checked="" type="button" value=" Nein"/> |
| Gefäßkrankungen (z.B. pAVK, vorangegangener Myoinfarkt) | <input type="button" value=" Ja"/> | <input checked="" type="button" value=" Nein"/> |
| Stroke, TIA oder Thromboembolie in Anamnese | <input type="button" value=" Ja"/> | <input checked="" type="button" value=" Nein"/> |
| CHA2DS2-VASc Score (max. 9, min. 0) | <input type="text" value="4"/> | |
| HAS-BLED Score | | |
| Alter | <input type="button" value=" < 65"/> | <input checked="" type="button" value=" ≥ 65"/> |
| Hypertonie | <input checked="" type="button" value=" Ja"/> | <input type="button" value=" Nein"/> |
| Stroke, TIA in Anamnese | <input checked="" type="button" value=" Ja"/> | <input type="button" value=" Nein"/> |
| Eingeschränkte Nierenfunktion | <input checked="" type="button" value=" Ja"/> | <input type="button" value=" Nein"/> |
| Eingeschränkte Leberfunktion | <input type="button" value=" Ja"/> | <input checked="" type="button" value=" Nein"/> |
| Blutung in Anamnese | <input type="button" value=" Ja"/> | <input checked="" type="button" value=" Nein"/> |
| Labile INR-Einstellung | <input type="button" value=" Ja"/> | <input checked="" type="button" value=" Nein"/> |
| Alkoholkonsum | <input type="button" value=" Ja"/> | <input checked="" type="button" value=" Nein"/> |
| Gerinnungshemmende Medikamente | <input type="button" value=" Ja"/> | <input checked="" type="button" value=" Nein"/> |
| HAS-BLED Score (max. 9, min. 0) | <input type="text" value="4"/> | |

Abbildung 2 Screenshot CDSS Risikoscores

Die Zuteilung zur entsprechenden Risikogruppe erfolgte durch verschiedene Scoring-Systeme und Literaturangaben. Risiko-Scores wurden auf Basis einer detaillierten Anamnese ermittelt, die Faktoren wie Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen und Laborwerte berücksichtigt. Je nach eingenommenem

Medikament (DOAC oder duale antithrombozytäre Therapie (DAPT)) kamen unterschiedliche Scores zum Einsatz. Die Einteilung innerhalb der Gruppe „Blutungsrisiko Patient“ erfolgte durch Anwendung des HAS-BLED- oder percised DAPT Scores^{20,21}. Das Thromboembolierisiko wurde definiert durch den CHAD2S2-VASC oder DAPT Score kombiniert mit anderen Risikofaktoren wie dem Stentthromboserisiko nach Koronarintervention (Abb. 2)^{8,10,18}. Daraus ergab sich zunächst eine patientenspezifische Risikoevaluation (Blutungsrisiko Patient und Thromboembolierisiko). Kombiniert mit einem interventionsspezifischem Blutungsrisiko durch Operationen oder Regionalanästhesie, ergab sich ein situationsspezifisches allgemeines Risiko (z.B. Blutungsrisiko Patient hoch + Blutungsrisiko Intervention mittel = Blutungsrisiko allgemein hoch (Abb.1))^{16,17}. Für jede Risikokonstellation wurde zu jedem Antikoagulant und jeder gebräuchlichen Dosierung eine strukturierte evidenzbasierte Empfehlung formuliert, die dem Nutzer am Ende angezeigt wird (Abb. 3). Notfallsituationen wurden separat analysiert, hier ist es nicht möglich die Medikation frühzeitig abzusetzen. Der Umgang mit aktiven Blutungen und die Möglichkeit der Antagonisierung der blutgerinnungshemmenden Effekte stand hier im Vordergrund (Abb. 3)^{22–24}.

Zusammenfassung

Empfehlung bzgl. DOAK

DOAK 3 Tage vor OP pausieren. Wiederansetzen am 3. postop. Tag. (Ggf. NMH in prophylaktischer Dosis ab frühestens 6-8h nach OP.) Kein Bridging.

Checkliste Blutungsnotfall DOAK

- Rahmenbedingungen für eine suffiziente Gerinnung schaffen (pH-Wert > 7,2, Körpertemperatur > 35°C, Hämatokrit > 25%, Thrombozyten > 50/nl, ionisiertes Ca²⁺ > 1,1 mmol/l)
- Normaler Anti Xa-Spiegel spricht für keine vorhandene DOAK-Restwirkung (24 h bestimmbar)
- Normale Thrombinzeit spricht für keine vorhandene Dabigatran-Restwirkung
- Antikörper: Idarucizumab (Praxbind®) gegen Dabigatran (2 x 2,5 g in 50 ml Lösung, im Abstand von 15 min)
- Intervention / lokale Blutstillung / Kompression
- Tranexamsäure (Cyclocapron®) 10 - 15 mg/kg KG
- PPSB 50 IE/kg KG, ggf. Wiederholungs-dosis nach 2 - 3 h
- Ggf. Plasmapherese (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban)
- FFPs nicht empfohlen
- Ggf. Aktivkohle (bis zu 50 g in ca. 400 ml Wasser), wenn Zeitintervall < 3 h bis zur letzten DOAK-Einnahme

Abbildung 3 Screenshot CDSS Empfehlung

4.2.2 Entwicklung des Multiple-Choice Fragebogen

Im klinischen Alltag wiederkehrend auftretende Fallkonstellationen wurden als 15 theoretische Fallbeispiele zusammengefasst. Die Fragen umfassten alle gängigen Antikoagulantien (Vitamin-K-Antagonist (Marcumar), DOACs (Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, Rivaroxaban), Plättcheninhibitoren (Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor)) und Medikationskombinationen (DAPT), sowie verschiedene operative Fachrichtungen (z.B. Unfall-, Allgemein-, Neurochirurgie, Urologie), anästhesiologische Regionalverfahren (z.B. Periduralanästhesie) und diverse patientenspezifische Risikofaktoren (z.B.

Vorhofflimmern (VHF), arterielle Hypertonie (aHT), Niereninsuffizienz). Pro Frage wurden 5 mögliche Antworten formuliert, die sich mit dem passenden perioperativen Zeitpunkt zur Pausierung/Wiederansetzung der vorliegenden Medikation, sowie möglicher perioperativer Medikationsumstellung und Risiko-Assessment befassen. Die Teilnehmer wurden aufgefordert, pro Frage die zwei Antworten zu identifizieren, welche am ehesten den Leitlinien entsprechen. Die Korrektheit der Antwortmöglichkeit wurde von einem Experten der UKF validiert. Nach einem Prä-Test an der UKF (n =39 Teilnehmer) wurden einige Fallkonstellationen etwas modifiziert und die Anzahl der Fragen, zur Verkürzung der Bearbeitungszeit und Verbesserung der Compliance, auf 12 reduziert. Auf Grund eines inhaltlichen Übertragungsfehlers konnte Frage 6 nicht richtig beantwortet werden und wurde aus der Bewertung ausgeschlossen.

4.2.3 Rekrutierung der Teilnehmer

Via E-Mail wurden 16 Krankenhäuser (Uniklinikum Frankfurt, Uniklinikum Würzburg, Uniklinikum Mainz, Uniklinikum Marburg, Uniklinikum Gießen; Klinikum Kassel, Hochtaunusklinik Bad Homburg, Sanaklinikum Offenbach, Helios Klinik Wiesbaden, St. Katharinen Krankenhaus Frankfurt, Klinikum Darmstadt, Bürgerhospital Frankfurt, Klinikum Fulda, Klinikum Bad Soden, BGU Frankfurt, BGU Murnau) angeschrieben und die jeweiligen Ärztinnen und Ärzte um freiwillige Teilnahme an einem MC-Test gebeten. Der Zugang erfolgte dann über eine online Plattform (www.lamapoll.de)²⁵. Die Teilnehmer wurden anonym nach Öffnen des Links und Angaben von Basisdaten zufällig zur Interventionsgruppe - PERIoperative AntiKOAGulation (PERI-KOAG) oder Kontroll-Gruppe zugeteilt. Alle Teilnehmer, welche der PERI-KOAG Gruppe zugeteilt wurden, erhielten zusätzlich Zugang zu einer online Version des CDSS und wurden nach Einführung in das Tool mit Hilfe eines Lehrvideos, dazu angehalten den Fragebogen ausschließlich mit Hilfe des CDSS zu beantworten. Teilnehmer der Kontroll-Gruppe hatten keinen Zugang zu dem CDSS-Tool und wurden gebeten, den Fragebogen, wenn nötig mit frei zugänglichen Hilfsmitteln (z.B. Internet, Fachliteratur, SOPs, Expertenmeinung, andere Apps) zu bearbeiten. Die Bearbeitungszeit wurde über die online Plattform erfasst, obwohl kein Zeitlimit zur Bearbeitung gesetzt wurde. Da der Fragebogen ausschließlich

online beantwortet wurde, konnten die Bearbeitungsbedingungen nicht überprüft werden. Vor allem die korrekte Nutzung des CDSS konnte nicht sichergestellt werden. Der Teilnahmezeitraum erstreckte sich von November 2019 bis Januar 2020. Es wurden Angaben zur Berufserfahrung und Fachabteilung erfasst.

4.2.4 Statistische Auswertung

Der Fragebogen wurde mit einem Punktesystem ausgewertet. Für jede Frage des MC-Tests gab es fünf mögliche Antwortoptionen, welche zwei zutreffende Aussagen beinhalteten. Die Teilnehmer wurden gebeten, die zwei Antworten pro Frage zu identifizieren, die am ehesten einer evidenzbasierten Empfehlung entsprechen. Für jede richtig angekreuzte Antwort wurde ein Punkt vergeben, für falsch markierte Optionen wurde kein Punkt abgezogen, d.h. pro Frage konnten demnach 0-2 Punkte (0-100%), insgesamt 0-22 Punkte (0-100%) erreicht werden. Um den Einfluss der Bearbeitungszeit auf beide Gruppen zu ermitteln, wurde die Bearbeitungszeit aller Teilnehmer gemittelt und entsprechend Subgruppen gebildet (≥ 33 Minuten vs. < 33 Minuten). Des Weiteren wurden zwei Untergruppen entsprechend der Berufserfahrung der Teilnehmer gebildet. Das Ergebnis der unerfahreneren Kollegen (≤ 5 Jahre; Arzt/Ärztin in Weiterbildung) wurde mit dem erfahreneren Kollegen (> 5 Jahren; Facharztstandard) verglichen. Alle Daten wurden auf Normalverteilung mittels Shapiro-Wilk Test untersucht. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt und bei normalverteilten Werten mittels zweizeitigem t-Test, bei nicht normalverteilten Werten mittels zweizeitigem Wilcoxon-Mann-Whitney-U Test analysiert. Die Punktzahlen pro Teilnehmer wurden durch Division durch die maximal mögliche Gesamtpunktzahl auf Prozentwerte normiert und bei Normalverteilung als Mittelwerte \pm Standardabweichung, bei keiner Normalverteilung als Median 25,75% Interquartil Range (IQR) angegeben. Normalverteilung lag in den Gruppen: Kontrollgruppe (gesamt), Kontrollgruppe ≤ 5 Jahren und > 5 Jahren Berufserfahrung, sowie Kontrollgruppe < 33 Minuten und PERI-KOAG Gruppe < 33 Minuten vor. Alle anderen Gruppen waren nicht normalverteilt.

4.3 Ergebnisse

4.3.1 Studienpopulation

Insgesamt wurden 16 Krankenhäuser (5 Universitätskliniken, 11 Schwerpunktkrankenhäuser) zur Teilnahme an der Studie eingeladen. Zuletzt wurden 349 Besucher der online Plattform registriert. Vor der Randomisierung in zwei Gruppen verließen 181 Besucher die Plattform und führten den Fragebogen nicht weiter aus. Insgesamt wurden 168 Teilnehmer in zwei Gruppen randomisiert (PERI-KOAG Gruppe n =95, Kontrollgruppe n =73), davon beendeten 92 Teilnehmer den MC-Test nicht vollständig und wurden demnach bei den weiteren Analysen nicht berücksichtigt. Aus den verbliebenen 76 Teilnehmer bildeten sich folgende Gruppen: PERI-KOAG Gruppe (n =42) und Kontrollgruppe (n =34). Die Studienpopulation setzte sich aus 73 Anästhesisten, zwei Unfallchirurgen und einem Teilnehmer aus einer anderen Fachabteilung zusammen. Davon hatten 54% eine Berufserfahrung von ≤ 5 Jahren und 46% >5 Jahren. Die Kontrollgruppe nutzte zur Bearbeitung des Fragebogens folgende Hilfsmittel: eigene Erfahrung (n =24; 71%), Internet (n =20; 59%), Fachliteratur (n =11; 32%), klinikinterne Leitlinien (n =4; 12%), Expertenmeinung (n =4; 12%) oder andere Apps (n =6; 18%). Die Mehrheit der Teilnehmer kombinierte mehrere Hilfsmittel (n =26; 76%).

4.3.2 Auswertung der Gesamtergebnisse und Einzelfragen

Insgesamt erreichten Teilnehmer der PERI-KOAG Gruppe signifikant höhere Durchschnittsergebnisse verglichen mit der Kontrollgruppe ($82 \pm 15\%$ vs. $70 \pm 10\%$, 18 ± 3 vs. 15 ± 2 Punkte) $P = 0,0003$) (median 84% (73%, 95%) vs. 73% (64%, 77%)). Bei 9 von 11 Fragen erzielte die PERI-KOAG Gruppe höhere Durchschnittsergebnisse, dabei ergaben sich für die Fragen 2,5,7,8,9 und 11 signifikante Unterschiede. Die 4. Frage wurde von beiden Gruppen gleichermaßen beantwortet (82%) und bei der 3. Frage schnitt die Kontrollgruppe besser ab als die PERI-KOAG Gruppe (78% vs. 71%). Höchstes Durchschnittsergebnis der PERI-KOAG Gruppe konnte für die 1. und 5. Frage (jeweils 89%) ermittelt werden. Für die 4. Frage ergab sich das höchste Durchschnittsergebnis der Kontrollgruppe (82%). Die niedrigsten Ergebnisse

zeigten sich für die PERI-KOAG Gruppe bei der 3. Frage (71%) und für die Kontrollgruppe für 2. Frage (51%). Der größte Unterschied zwischen PERI-KOAG – und Kontrollgruppe zeigt sich in der 2. Frage (79% vs. 51%, 17 vs. 11 Punkte, $P = 0,004$) und 5. Frage (89% vs. 63%, 20 vs. 14 Punkte, $P = 0,0008$). Das höchste Gesamtergebnis des MC-Tests (Maximalpunktzahl) von 100% (22 Punkten) wurde von zwei Teilnehmern der PERI-KOAG Gruppe erzielt. Das höchste Ergebnis der Kontrollgruppe lag bei 91% (20 Punkte). Die niedrigsten Gesamtergebnisse innerhalb der beiden Gruppen lagen bei 41% (9 Punkte, PERI-KOAG) und 45% (10 Punkte Kontrollgruppe).

4.3.3 Auswertung in Bezug auf die Bearbeitungszeit

In Bezug auf die Bearbeitungszeit konnte festgestellt werden, dass der MC-Test von Teilnehmern der Kontrollgruppe im Durchschnitt schneller bearbeitet wurde als von der PERI-KOAG Gruppe (27 \pm 13 Minuten vs. 38 \pm 20 Minuten; $p = 0,01$). Die durchschnittliche Bearbeitungszeit aller Teilnehmer lag bei 33 \pm 17 Minuten und wurde als Trennpunkt der Untergruppen herangezogen. Die Aufteilung innerhalb der PERI-KOAG Gruppe ergab eine gleichmäßige Verteilung (≥ 33 Minuten $n = 23$ vs. < 33 Minuten $n = 19$), wohingegen die Teilnehmer innerhalb der Kontrollgruppe schief verteilt waren (≥ 33 Minuten $n = 9$ vs. < 33 Minuten $n = 25$). Eine Bearbeitungszeit ≥ 33 Minuten geht mit höheren Durchschnittsergebnissen innerhalb der PERI-KOAG Gruppe einher (≥ 33 Minuten: 89 \pm 10% vs. < 33 Minuten: 73 \pm 15%; 20 \pm 2 vs. 16 \pm 3 Punkte; $P = 0,0005$; Median 95% (82%, 95%) vs. 73% (64%, 84%)). Innerhalb der Kontrollgruppe war dieser Effekt nicht ausgeprägt (≥ 33 Minuten: 74 \pm 13% vs. < 33 Minuten: 69 \pm 9%; 16 \pm 3 vs. 15 \pm 2 Punkte; $P = 0,1$; Median 73% (73%, 82%) vs. 68% (64%, 77%)).

4.3.4 Auswertung in Bezug auf die Berufserfahrung

Teilnehmer innerhalb der PERI-KOAG Gruppe mit mehr Berufserfahrung (> 5 Jahre, $n = 17$) erzielten Ergebnisse von 87 \pm 10%, 19 \pm 2 Punkte (Median 86% (82%, 95%)) im Vergleich dazu ergab die Auswertung der Teilnehmer mit weniger Berufserfahrung (≤ 5 Jahre, $n = 25$) Ergebnisse von 78 \pm 17%, 17 \pm 4 Punkte (Median 77% (68%, 95%)). Zu beachten ist hierbei, dass 71% (12 von 17) der

Teilnehmer der PERI-KOAG Gruppe mit >5 Jahren Berufserfahrung, eine Bearbeitungszeit von ≥ 33 Minuten aufbrachten, wohingegen bei den weniger erfahrenere Teilnehmer sich lediglich 44% (11 von 25) länger als 33 Minuten mit dem Test beschäftigten. In der Kontrollgruppe lag das Durchschnittsergebnis der Teilnehmer mit >5 Jahren Berufserfahrung (n =18) bei $71 \pm 8\%$, 16 ± 2 Punkte (Median 73% (65%, 77%)) im Vergleich zu weniger erfahrenen Kollegen (n =16) $70 \pm 13\%$, 15 ± 3 Punkte (Median 70% (63%, 78%)). Die Berufserfahrung stand in keiner der beiden Gruppen in einem signifikanten Zusammenhang mit einem Anstieg der Gesamtpunktzahl pro Teilnehmer (PERI-KOAG Gruppe: P =0,1 Kontrollgruppe: P =0,6).

4.4 Diskussion

Patienten unter oraler Antikoagulation stellen eine besonders gefährdete Gruppe im Rahmen des periinterventionellen Managements dar. Durch den Einfluss verschiedener Risikofaktoren, wie Alter, Geschlecht, Nierenfunktionsstörung, kardiovaskuläre Vorerkrankungen etc. steigt das Risiko für perioperative Blutungen und Thromboembolien deutlich an^{5,19,26,27}. Der Zeitpunkt zur Unterbrechung der oralen Medikation muss daher sorgfältig gewählt und das individuelle Blutungs- und Thromboembolierisiko gegeneinander abgewogen werden. Trotz diverser Leitlinien, welche zu diesem Thema in den letzten Jahren publiziert wurden, ist die Entscheidungsfindung immer noch komplex und variiert zwischen verschiedenen Fachrichtungen und klinikinternen SOPs. Ein nicht leitliniengerechter Umgang mit antikoagulierten Patienten erhöht jedoch das Risiko für intra- und postoperativen Blutungen und Thromboembolien, was zu einer erhöhten Mortalität führt^{5,19,26,27}. In dieser multizentrischen prospektiven randomisierten Studie wird untersucht, ob ein CDSS die Ärzte bei einer leitliniengerechten Entscheidungsfindung im perioperativen Umgang mit antikoagulierten Patienten unterstützen kann. An Hand eines MC-Tests mit 11 Fallbeispielen konnte gezeigt werden, dass Teilnehmer mit Zugang zu einem CDSS bessere Gesamtergebnisse erzielten, im Vergleich zu Kollegen ohne CDSS-Zugang (PERI-KOAG 82 ±15% vs. CONTROL: 70 ±10%; 18 ±3 vs. 15 ±2 Punkte; P =0,0003). CDSS könnten Ärztinnen und Ärzte im klinischen Alltag dabei helfen, evidenzbasierte Behandlungsansätze sicher zu identifizieren. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich bereits in ähnlichen Studien im Bereich CDSS^{12,28,29}. So fanden Fralick et al. heraus, dass durch die Anwendung einer App, welche Informationen über die Verschreibung von antimikrobiellen Mitteln im Zusammenhang mit lokalen Antibiotikaresistenzmustern liefert, das Wissen der 85 Teilnehmer über die Dauer der Studie verbesserte (6,2 Punkte vs. 8,1 Punkte; p =0,0001)¹³. Des Weiteren zeigte McEvoy et al. in einem Single-Choice Test mit Fallbeispielen bezüglich Regionalanästhesie bei Patienten mit oraler Antikoagulation, dass durch die Anwendung eines CDSS, basierend auf den ASRA Leitlinien, im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne CDSS ein um 36% korrekteres Gesamtergebnis resultierte¹⁴. Im Vergleich zu dem CDSS von McEvoy et al. kombiniert das CDSS dieser Studie mehrere Leitlinien und

Risikokalkulatoren, was vor allem für komplexe Fälle von Nutzen sein kann, wie in Frage zwei, ein Fallbeispiel mit Rivaroxaban sehr hohem Thromboembolie- und Blutungsrisiko veranschaulicht wird. Für diesen komplexen Fall konnte der größte Unterschied im Gesamtergebnis beobachtet werden (PERI-KOAG Gruppe 79% vs. Kontrollgruppe 51%; 17 vs. 11 Punkte; $P = 0,003$). Dennoch muss die Frage gestellt werden, warum nicht jeder Teilnehmer mit Hilfe des CDSS 100% der Fragen richtig beantworten konnte. Da der Fragebogen online verschickt und bearbeitet wurde, konnten die Testbedingungen, mit Ausnahme der Bearbeitungszeit, nicht überprüft werden. Ob und wie genau das zur Verfügung gestellte CDSS Anwendung fand ist nicht vollständig evaluierbar. Vor allem für die PERI-KOAG Gruppe war eine Bearbeitungszeit unter einer halben Stunde nur schwer vorstellbar. Vorausgesetzt das CDSS fand bei jeder Frage Anwendung, bedurfte die Eingabe der Patientendaten in die Applikation ca. zwei Minuten pro Frage, in Summe somit 22 Minuten. Der Effekt des CDSS scheint entscheidend von der Sorgfalt des Nutzers abhängig zu sein, dies zeigen vor allem die Ergebnisse unter Betrachtung der Bearbeitungszeit. Teilnehmer der PERI-KOAG Gruppe mit einer Bearbeitungszeit ≥ 37 Minuten erreichten das höchste durchschnittliche Ergebnis von $89\% \pm 10\%$. Die signifikant schlechteren Ergebnisse der PERI-KOAG Gruppe mit einer Bearbeitung unter 37 Minuten ($75\% \pm 16\%$; $p < 0,05$) legen den Verdacht nahe, dass Fragen nur unvollständig oder gar nicht in das CDSS übertragen wurden und unterstreichen die Vermutung, dass nur durch konsequent sorgfältige Handhabung eine sichere leitliniengerechte Unterstützung durch das CDSS gewährleistet ist. Durch routinemäßige Anwendung im klinischen Alltag wird die Handhabung des CDSS zunehmend einfacher und schneller, wie Meulendijk et al. in einem software-basiertem MC-Test zeigte³⁰. Was langfristig den gezeigten Effekt, die Verbesserung des Leitlinien-gerechte-Managements in der praktischen Anwendung noch um ein Vielfaches steigern könnte. Durch Anwendung des CDSS kann die Arbeit vereinfacht und beschleunigt werden, birgt aber auch gewisse Risiken. Unvollständig oder falsch eingegebene Daten führen zu inadäquaten Empfehlungen durch das CDSS. Die endgültige Entscheidung zum weiteren Vorgehen und Verantwortung liegt aber sowieso weiterhin bei den behandelnden Ärztinnen und Ärzten und bedarf ein Grundverständnis der zugrundeliegenden Daten und daraus resultierenden Entscheidungsfindung, um

die angezeigte Empfehlung einordnen zu können. Ein CDSS kann nicht nur helfen die richtige Entscheidung zu finden, sondern vor allem auch falsche Handlungen zu vermeiden oder eine bereits bestehende persönliche Herangehensweise (z.B. aus jahrelanger Erfahrung heraus) neu zu hinterfragen. Ein Großteil der Teilnehmer schied bereits vor der Randomisierung aus oder beendete die Dateneingabe bereits am Anfang des MC-Tests. Dies mag an der Komplexität der dargestellten Fälle und dem Zeitaufwand für die Durchführung des Tests liegen. Um möglichst viele Risikokonstellationen zu berücksichtigen, wurden verschiedene medizinische Disziplinen, Anästhesieverfahren und patientenbezogene Risikofaktoren zusammengestellt. Dabei waren die Fälle möglicherweise komplexer als die meisten Routinepatienten in der klinischen Praxis. Darüber hinaus konnten auch technische Probleme zu einem vorzeitigen Abbruch führen. Bei der hier verwendeten Version des CDSS handelte es sich um eine browserbasierte Version, die im Vergleich zu einer primären Umgebung eine langsamere Reaktionszeit aufweist. Um die Bearbeitungszeiten zu verkürzen und eine benutzerfreundliche Handhabung zu ermöglichen, sollte zukünftig ein integriertes CDSS mit einer automatischen Übernahme von Patientendatenfeldern aus dem Klinikinformationssystem entwickelt werden. Insofern könnten auch Eingabe- und Übertragungsfehler reduziert werden. Interessanterweise fanden wir keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Berufserfahrung und Gesamtergebnis. Unabhängig von der Berufserfahrung ist es eine Herausforderung, in der täglichen klinischen Routine und bei der regelmäßigen Aktualisierung von Leitlinien auf dem Laufenden zu bleiben. Daher kann ein benutzerfreundliches CDSS wirksam dazu beitragen, Ärzten unabhängig von ihrer Berufserfahrung aktuelle Informationen zur Verfügung zu stellen und in komplexen Entscheidungssituationen die korrekte Entscheidung zu treffen.

4.5 Limitationen

An dieser Studie waren hauptsächlich Anästhesisten beteiligt. Das perioperative Management von antikoagulierten Patienten ist jedoch ein interdisziplinärer Ansatz und ein solches CDSS sollte fachübergreifend zur Anwendung kommen. Auf Grund des virtuellen Studiendesigns konnten die Bearbeitungsbedingungen nicht überprüft werden. Die Verwendung von anderen Hilfsmitteln in der PERI-KOAG Gruppe konnte nicht ausgeschlossen werden. Wir haben nur europäische Leitlinien, Veröffentlichungen und UKF-SOPs berücksichtigt, daher sollte eine sorgfältige Überprüfung der im CDSS verwendeten Leitlinien und gegebenenfalls Anpassungen durchgeführt werden, bevor sie in der klinischen Routine eingeführt werden, insbesondere in außereuropäischen Ländern. Auf Grund der hohen Abbrecherquote nach Randomisierung (50%) und der daraus resultierenden unterschiedlichen Gruppengrößen kann ein möglicher Selektionsbias nicht ausgeschlossen werden. Für die Auswertung nach Bearbeitungszeit wurde die vom Teilnehmer selbst angegebene Zeit verwendet. In einigen wenigen Fällen war die vom System aufgezeichnete Zeit deutlich länger. Wir gehen davon aus, dass diese Teilnehmer den Test nicht in einer Sitzung beendet haben und selbst nur die effektive Bearbeitungszeit angegeben haben.

4.6 Schlussfolgerung

Patienten unter oraler Antikoagulation stellen eine besonders gefährdete Gruppe im Rahmen des periinterventionellen Managements dar. Ein nicht leitliniengerechter Umgang mit antikoagulierten Patienten erhöht das Risiko für intra- und postoperativen Blutungen und Thromboembolien, was zu einer erhöhten Mortalität führt. In diesem Projekt haben wir ein CDSS entwickelt, das Ärztinnen und Ärzte beim Management der perioperativen Antikoagulation in der täglichen Praxis unterstützen soll. Wir konnten zeigen, dass ein CDSS die Identifizierung aktueller evidenzbasierter Behandlungsansätze in einem MC-Test deutlich verbessert und Teilnehmer mit Zugang zu einem CDSS signifikant bessere Gesamtergebnisse erzielten, im Vergleich zu der Kontrollgruppe, die frei zugängliche Ressourcen nutzte. Um den größtmöglichen Nutzen aus einem CDSS zu ziehen, ist jedoch eine sorgfältigere Anwendung erforderlich. Eine kurze Bearbeitungszeit ging mit einer niedrigeren Punktzahl einher und könnte mit einer insuffizienten Anwendung zusammenhängen. Es ist zu beachten, dass unvollständige oder falsche Dateneingaben zu inadäquaten Empfehlungen und zur Schädigung von Patienten führen können. Die endgültige Entscheidung zum weiteren Vorgehen und Verantwortung liegt weiterhin bei den behandelnden Ärztinnen und Ärzten und bedarf ein Grundverständnis der zugrundeliegenden Daten und daraus resultierenden Entscheidungsfindung, um die angezeigte Empfehlung einordnen zu können. Es sind weitere Studien erforderlich, um die Verwendung des CDSS in der klinischen Praxis zu bewerten.

4.7 Übersicht über die Publikation

Die vorliegende publikationsbasierte Dissertation umfasst folgende Originalpublikation:

Evaluation of a Clinical Decision Support System for the most evidence-based approach to managing perioperative anticoagulation

Lisa-Marie Buchner, Eun Ji Park, Pamela Bendz, Anne Englert, Cornelius von der Groeben, Linda Vo, Elke Schmitt, Kai Zacharowski, Philipp Börm, Dominik Stauber, Tobias Bingold, Michael Boone, Mathias Gerth, Clemens-Alexander Greim, Jan Mersmann, Ralf Michael Muellenbach, Haitham Mutlak, Bernhard Ott, Andreas Pape, Michael Sander, Rolf Teßmann, Martin Welte, Julius Wermelt, Hinnerk Wulf, Suma Choorapoikayil, Christoph Füllenbach, Patrick Meybohm

J Clin Anesth. 80 (Sep 2022) 110877

DOI: 10.1016/j.jclinane.2022.110877. Epub 2022 May 13.

5 Publikation

Journal of Clinical Anesthesia 80 (2022) 110877



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Clinical Anesthesia

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jclinane



Original Contribution

Evaluation of a Clinical Decision Support System for the most evidence-based approach to managing perioperative anticoagulation



Lisa-Marie Buchner^a, Eun Ji Park^a, Pamela Bendz^b, Anne Englert^b, Cornelius von der Groeben^a, Linda Vo^a, Elke Schmitt^a, Kai Zacharowski^a, Philipp Börm^c, Dominik Stauber^c, Tobias Bingold^d, Michael Booke^e, Mathias Gerth^f, Clemens-Alexander Greim^g, Jan Mersmann^h, Ralf Michael Muellenbachⁱ, Haitham Mutlak^j, Bernhard Ott^k, Andreas Pape^l, Michael Sander^m, Rolf Teßmannⁿ, Martin Welte^o, Julius Wermelt^p, Hinnerk Wulf^q, Suma Choorapoikayil^{a,1}, Christoph Füllenbach^{a,1}, Patrick Meybohm^{a,b,s,1}

^a Department of Anaesthesiology, Intensive Care Medicine and Pain Therapy, Goethe University, University Hospital Frankfurt, Frankfurt am Main, Germany

^b Department of Anaesthesiology, Intensive Care, Emergency and Pain Medicine, University Hospital Wuerzburg, Wuerzburg, Germany

^c Borm Bruckmeier Verlag GmbH, Munich, Germany

^d Department of Anaesthesiology, Helios Dr. Horst Schmidt Hospital Wiesbaden, Wiesbaden, Germany

^e Department of Anaesthesiology, Hospital Bad Soden, Bad Soden, Germany

^f Department of Anaesthesiology, University Hospital Mainz, Mainz, Germany

^g Department of Anaesthesiology, Hospital Fulda, Fulda, Germany

^h Department of Anaesthesiology, Hochtaunus Hospital Bad Homburg, Bad Homburg, Germany

ⁱ Department of Anaesthesiology, Hospital Kassel, Kassel, Germany

^j Department of Anaesthesiology, Sanaklinikum Offenbach, Offenbach, Germany

^k Department of Anaesthesiology, BG Unfallklinik Murnau, Murnau, Germany

^l Department of Anaesthesiology, Sankt Katharinen Hospital Frankfurt, Frankfurt, Germany

^m Department of Anaesthesiology, University Hospital Gießen, Germany

ⁿ Department of Anaesthesiology, BG Unfallklinik Frankfurt, Frankfurt, Germany

^o Department of Anaesthesiology, Hospital Darmstadt, Darmstadt, Germany

^p Department of Anaesthesiology, Bürgerhospital Frankfurt, Frankfurt, Germany

^q Department of Anaesthesiology, University Hospital Marburg, Marburg, Germany

ARTICLE INFO

Keywords:

Anticoagulation

Antiplatelet

Bleeding risk

Clinic decision support system (CDSS)

Thromboembolic risk

ABSTRACT

Study objective: We explored the feasibility of a Clinical Decision Support System (CDSS) to guide evidence-based perioperative anticoagulation.

Design: Prospective randomised clinical management simulation multicentre study.

Setting: Five University and 11 general hospitals in Germany.

Participants: We enrolled physicians (anaesthesiologist ($n = 73$), trauma surgeons ($n = 2$), unknown ($n = 1$)) with different professional experience.

Interventions: A CDSS based on a multiple-choice test was developed and validated at the University Hospital of Frankfurt (phase-I). The CDSS comprised European guidelines for the management of anticoagulation in cardiology, cardio-thoracic, non-cardio-thoracic surgery and anaesthesiology. Phase-II compared the efficiency of physicians in identifying evidence-based approach of managing perioperative anticoagulation. In total 168 physicians were randomised to CDSS (PERI-KOAG) or CONTROL.

Abbreviations: CDSS, clinic decision support system; DOAC, direct oral anticoagulants; ESC, European Society of Cardiology; ESA, European Organization for Anaesthesiology; EACTS, European Association for Cardio-Thoracic Surgery; EACTA, European Association of Cardiothoracic Anesthesiology; DAPT, dual antiplatelet therapy; MC, multiple-choice; ASS, Acetylsalicylic acid; UKF, University Hospital of Frankfurt; SD, standard deviation; IQR, interquartile range.

* Corresponding author at: Department of Anaesthesiology, University Hospital Wuerzburg, Oberduerrbacher Straße 6, 97080 Wuerzburg, Germany.

E-mail address: meybohm_p@ukw.de (P. Meybohm).

¹ Shared last authors.

<https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2022.110877>

Received 26 October 2021; Received in revised form 29 March 2022; Accepted 28 April 2022

Available online 13 May 2022

0952-8180/© 2022 Elsevier Inc. All rights reserved.

Measurements: Overall mean score and association of processing time and professional experience were analysed. The multiple-choice test consists of 11 cases and two correct answers per question were required to gain 100% success rate (=22 points).

Main results: In total 76 physicians completed the questionnaire ($n = 42$ PERI-KOAG; $n = 34$ CONTROL; attrition rate 54%). Overall mean score (max. 100% = 22 points) was significantly higher in PERI-KOAG compared to CONTROL ($82 \pm 15\%$ vs. $70 \pm 10\%$; 18 ± 3 vs. 15 ± 2 points; $P = 0.0003$). A longer processing time is associated with significantly increased overall mean scores in PERI-KOAG (≥ 33 min. $89 \pm 10\%$ (20 ± 2 points) vs. < 33 min. $73 \pm 15\%$ (16 ± 3 points), $P = 0.0005$) but not in CONTROL (≥ 33 min. $74 \pm 13\%$ (16 ± 3 points) vs. < 33 min. $69 \pm 9\%$ (15 ± 2 points), $P = 0.11$). Within PERI-KOAG, there is a tendency towards higher results within the more experienced group (> 5 years), but no significant difference to less (≤ 5 years) experienced colleagues ($87 \pm 10\%$ (19 ± 2 points) vs. $78 \pm 17\%$ (17 ± 4 points), $P = 0.08$). However, an association between professional experience and success rate in CONTROL has not been shown ($71 \pm 8\%$ vs. $70 \pm 13\%$, 16 ± 2 vs. 15 ± 3 points; $P = 0.66$).

Conclusions: CDSS significantly improved the identification of evidence-based treatment approaches. A precise usage of CDSS is mandatory to maximise efficiency.

1. Introduction

Management of anticoagulant therapy is complex. Approximately 15–30% of surgical patients receiving oral anticoagulation need a temporal discontinuation of therapy [1–3]. The risks of bleeding and thromboembolism must be precisely evaluated when deciding to stop and restart anticoagulation. If medication is not timely stopped, peri- or postoperative bleeding may occur. The Pennsylvania Patient Safety Reporting System database for adverse events reported a 10.8% surgical haemorrhage rate for patients under direct oral anticoagulants (DOAC) therapy compared to an overall rate of 0.8% [4,5]. In contrast, if medication is stopped too early, drug levels may decrease to insufficient levels. For example, the adjusted risk for thromboembolic events in patients with atrial fibrillation increased from 1.3% (CHA_2DS_2-VASc Score 1) to 15.2% (CHA_2DS_2-VASc Score 9) without active anticoagulation [6]. Therefore, evidence-based management of perioperative anticoagulation is of utter importance. Perioperative management of anticoagulation is listed as one of the top medications involved in error causing serious harm or death [7]. In recent years, various guidelines of perioperative management of anticoagulation have been published: ESC/ESA (European Society of Cardiology/European Organization for Anaesthesiology) Guidelines for non-cardiac surgery, EACTS/EACTA (European Association for Cardio-Thoracic Surgery/European Association of Cardiothoracic Anesthesiology) Guidelines on Patient Blood Management for adult cardiac surgery or ESC focused update on dual antiplatelet therapy (DAPT) in coronary artery disease [8–10]. Identifying the correct approach from the appropriate guideline for the specific patient is challenging, as various parameters such as bleeding and thromboembolic risk of the patient, the intervention itself, as well as pharmacological characteristics of the anticoagulants must be considered.

Clinical Decision Support Systems (CDSS) are widely used tools, that cross-check patient information input to a database in order to allow the best decision regarding treatment [11,12]. For example, McEvoy et al. compared the correct application of American Society of Regional Anaesthesia and Pain Medicine guidelines for managing regional anaesthesia in patients receiving oral anticoagulation using a multiple-choice-test (MC test). Physicians with access to a CDSS achieved a 35.9% higher correct answer rate compared to the control group [13].

Considering the complexity of perioperative anticoagulation management the use of a CDSS in search for the optimal, patient specific treatment pathway seems predestined. Matching a substantial number of medical observations to a large range of treatment options predefined by medical guidelines, might be improved by the application of the CDSS. Particularly in the current COVID-19 pandemic, remote working opportunities have gained enormous importance. Clinical decision support systems assisted health care providers in making evidence-based decisions when managing Sars-Cov-2 infected patients [14,15].

Here, we explored the potential influence of a CDSS to identify

evidence-based approach of managing perioperative anticoagulation (PERI-KOAG) compared to a control group (CONTROL). Furthermore, we explored if processing time and professional experience are associated with higher achieved overall scores within both groups.

2. Materials and methods

2.1. Ethical consideration

Ethical approval was provided by the Ethical Committee of Goethe-University of Frankfurt (Ref. 44/17). After an introduction to the topic and explanations of the further procedure, the participants confirmed the data protection conditions and participation to the study. All data were collected anonymised.

2.2. Trial registration

No trial registration was performed. However, the design and statistical analysis of the study was approved by the ethical committee (01.11.2017) before the study was performed. This research project involved only healthy physicians.

2.3. Development of the clinical decision support system

The CDSS (Version 03) was developed in collaboration with the Börm Bruckmeier Verlag GmbH (software development, Germany) and the University Hospital of Frankfurt (UKF; medical content). The medical content was compiled by information from guidelines, publications, UKF standard operating procedures, and input from medical experts [8–10,16–20]. Based on this content and Spyropoulos et al., the following three main risk domains (with eight subgroups) essential for deciding on the treatment approach were identified: bleeding risk of the patient (low, high), bleeding risk of the intervention (low, medium, high) and thromboembolic risk of the patient (low, medium, high) [21]. Depending on the two different drug groups (DOAC vs DAPT) the classification within the domain bleeding risk of the patient is based on the HAS-BLED or PRECISE-DAPT score [22,23]. The thromboembolic risk of the patient is defined by the CHA_2DS_2-VASc or DAPT Score combined with risk for stent-thrombosis by Koscielny et al. and additional risk factors such as mechanic heart valve [9,10,24]. Taking into account the interventional risk for bleeding and different anaesthetic procedures, a general risk constellation is computed [17,18]. Every risk constellation (general bleeding risk vs. thromboembolic risk) was cross-checked with the compiled medical information to identify the appropriate evidence-based approach in perioperative anticoagulation management (e.g., when to stop/restart the medication). Inputs in section A-C1 are selected by the user, C2 (risk assessment) and D (recommendation) are then automatically displayed (Fig.1). An overview of all possible constellations in relation to patient's comorbidities (e.g. renal insufficiency and

risk for thromboembolic events), medication and surgical risks is displayed in Suppl. Table 1 using apixaban (therapeutic dosage) as an example. Subsequently, the treatment approaches were formulated as structured rules and programmed into the CDSS by IT experts from the Börm Bruckmeier Verlag GmbH. In case of diverging recommendations or inaccurate timelines regarding medication discontinuation, we selected the longer time interval, to reduce a residual effect of the anticoagulant and minimise the risk of bleeding preoperatively.

Emergency situations were classified separately because stopping anticoagulation according to guidelines was not possible. In very complex cases including for example patients with multiple surgeries or severe renal insufficiency the CDSS recommends the consultation of specialists to discuss the management of anticoagulation. It is noteworthy to mention, that the structure and syntax of the MC test was designed in a way that participants chose the most appropriate answer. Furthermore, the context of the five possible answers were different to prevent any misleading interpretations.

The technical implementation and correct linking of the software commands was validated by UKF staff (LMB, EJP, CF, PM). 200 cases based on a retrospective data analysis were entered into the CDSS in order to eliminate hidden bugs.

2.4. Pilot study and multiple-choice questionnaire development (phase-I)

To determine the most frequent clinical scenarios regarding the perioperative management of anticoagulation, a retrospective data analysis was conducted and several cases of anticoagulated surgical patients were compiled (phase-I). Fifteen cases covered the most commonly described anticoagulants (Vitamin-K-Antagonists (phenprocoumon), DOAC (apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban), platelet inhibitors (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor)), various medical disciplines (e.g. general surgery, trauma surgery, urology,

neurosurgery), anaesthetic procedures (spinal/epidural anaesthesia), patient related risk factors (atrial fibrillation, arterial hypertension, renal failure, coronary stenting), and emergency cases (phase-I). During phase-I, the cases were reviewed and the use of the CDSS was evaluated by 39 anaesthesiologists of the UKF. Participants were randomised into two groups (phase-I-CDSS vs. phase-I-control). Based on this analysis, the CDSS was optimised for phase-II, especially with regards to usability (e.g. arrangement of input fields, automatic selection of equal input fields). Furthermore, the total number of cases was reduced from 15 to 12 in order to decrease processing time and increase compliance. These 12 MC cases were established for phase-II covering different risk constellations for bleeding and thromboembolic risk (Suppl.-Table 2; Suppl.-Material-1; Suppl. Fig. 1).

2.5. Multicentre study – phase-II

After the development and validation of the CDSS and the MC questions (phase-I), the CDSS was evaluated in a multicentre study (phase-II). Between November 2019 and January 2020 the department for anaesthesiology from 16 German hospitals were invited to participate in the study: 5 University hospitals (UKF, University Hospital Wuerzburg, University Hospital Mainz, University Hospital Marburg, University Hospital Gießen) and 11 general hospitals (Klinikum Kassel, Hochtaunusklinik Bad Homburg, Sana Klinikum Offenbach, Helios Klinik Wiesbaden, St. Katharinen Krankenhaus Frankfurt, Klinikum Darmstadt, Buergerhospital Frankfurt, Klinikum Fulda, Klinikum Bad Soden, BGU Frankfurt, BGU Murnau). Professional experience and specialisation of participants were recorded whereas place of employment was not documented. Participants from phase-I were excluded from phase-II.

During phase-II, participants were asked to identify the two most evidence-based treatment approaches or tasks of perioperative

| | | | |
|--|--|---|--|
| <p>Anticoagulant medication (A)</p> <p>Acetylsalicylic acid (ASS) <input type="checkbox"/> YES <input checked="" type="checkbox"/> NO</p> <p>P2Y12-Inhibitor <input type="checkbox"/> YES <input checked="" type="checkbox"/> NO</p> <p>Clopidogrel <input type="checkbox"/> YES <input checked="" type="checkbox"/> NO</p> <p>Prasugrel <input type="checkbox"/> YES <input checked="" type="checkbox"/> NO</p> <p>Ticagrelor <input type="checkbox"/> YES <input checked="" type="checkbox"/> NO</p> <p>Direct-oral anticoagulants (DOAC) <input type="checkbox"/> YES <input checked="" type="checkbox"/> NO</p> <p>Apixaban <input type="checkbox"/> YES <input checked="" type="checkbox"/> NO</p> <p>Dabigatran <input type="checkbox"/> YES <input checked="" type="checkbox"/> NO</p> <p>Edoxaban <input type="checkbox"/> YES <input checked="" type="checkbox"/> NO</p> <p>Rivaroxaban <input type="checkbox"/> YES <input checked="" type="checkbox"/> NO</p> <p>DOAC dose <input type="checkbox"/> High dose <input checked="" type="checkbox"/> Standard dose</p> <p>Doac - low dose (prophylaxis)</p> <p>- Apixaban (2x2,5mg)</p> <p>- Dabigatran (1x150mg-220mg)</p> <p>- Edoxaban (1x60mg)</p> <p>- Rivaroxaban (1x20mg)</p> <p>DOAC – high dose (therap. Anticoagulation)</p> <p>- Apixaban (2x5mg)</p> <p>- Dabigatran (2x150mg)</p> <p>- Edoxaban (2x60mg)</p> <p>- Rivaroxaban (2x60mg)</p> <p>Low molecular weight heparin (LMWH)</p> <p>LMWH (prophylaxis) <input type="checkbox"/> YES <input checked="" type="checkbox"/> NO</p> <p>Vitamin-K-Antagonist <input type="checkbox"/> YES <input checked="" type="checkbox"/> NO</p> <p>Phenprocoumon <input type="checkbox"/> YES <input checked="" type="checkbox"/> NO</p> | <p>Intervention & anamnesis (B)</p> <p>Surgery <input type="checkbox"/> YES <input checked="" type="checkbox"/> NO</p> <p>Specialty <input type="checkbox"/> Urology <input checked="" type="checkbox"/> Other</p> <p>Urological intervention <input type="checkbox"/> Radical Prostatectomy <input checked="" type="checkbox"/> Other</p> <p>Regional Anaesthesia <input type="checkbox"/> YES <input checked="" type="checkbox"/> NO</p> <p>Further informations <input type="checkbox"/> YES <input checked="" type="checkbox"/> NO</p> <p>Atrial fibrillation <input type="checkbox"/> YES <input checked="" type="checkbox"/> NO</p> <p>Repeated venouse thrombembolism <input type="checkbox"/> YES <input checked="" type="checkbox"/> NO</p> <p>Mechanic heart valve <input type="checkbox"/> YES <input checked="" type="checkbox"/> NO</p> <p>Acute myocardial infarction <input type="checkbox"/> YES <input checked="" type="checkbox"/> NO</p> <p>ACS within 6 month <input type="checkbox"/> YES <input checked="" type="checkbox"/> NO</p> <p>GFR (ml/min) <input type="checkbox"/> 100 <input checked="" type="checkbox"/> Other</p> <p>Reduced renal function <input type="checkbox"/> YES <input checked="" type="checkbox"/> NO</p> <p>Oncological disease <input type="checkbox"/> YES <input checked="" type="checkbox"/> NO</p> <p>Thrombopathia <input type="checkbox"/> YES <input checked="" type="checkbox"/> NO</p> <p>Stent <input type="checkbox"/> YES <input checked="" type="checkbox"/> NO</p> <p>Stent <input type="checkbox"/> YES <input checked="" type="checkbox"/> NO</p> <p>Bioprosthetic valve <input type="checkbox"/> YES <input checked="" type="checkbox"/> NO</p> | <p>Risk evaluation (C1)</p> <p>CHA2DS2-VASc Score <input type="checkbox"/> <65 <input checked="" type="checkbox"/> 65-74 <input type="checkbox"/> ≥75</p> <p>Age <input type="checkbox"/> <65 <input checked="" type="checkbox"/> 65-74 <input type="checkbox"/> ≥75</p> <p>Gender <input type="checkbox"/> male <input checked="" type="checkbox"/> female</p> <p>Hypertension <input type="checkbox"/> YES <input checked="" type="checkbox"/> NO</p> <p>Diabetes mellitus <input type="checkbox"/> YES <input checked="" type="checkbox"/> NO</p> <p>Heart failure <input type="checkbox"/> YES <input checked="" type="checkbox"/> NO</p> <p>Vascular disease <input type="checkbox"/> YES <input checked="" type="checkbox"/> NO</p> <p>Stroke, TIA, Thrombembolism <input type="checkbox"/> YES <input checked="" type="checkbox"/> NO</p> <p>(CHA2DS2-VASc Score max.9,min.1) <input type="checkbox"/> 1 <input checked="" type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3</p> <p>HAS-BLED Score <input type="checkbox"/> <65 <input checked="" type="checkbox"/> ≥65</p> <p>Age <input type="checkbox"/> <65 <input checked="" type="checkbox"/> ≥65</p> <p>Hypertension <input type="checkbox"/> YES <input checked="" type="checkbox"/> NO</p> <p>Stroke, TIA <input type="checkbox"/> YES <input checked="" type="checkbox"/> NO</p> <p>Reduced renal function <input type="checkbox"/> YES <input checked="" type="checkbox"/> NO</p> <p>Reduced hepatic function <input type="checkbox"/> YES <input checked="" type="checkbox"/> NO</p> <p>Bleeding in anamnesis <input type="checkbox"/> YES <input checked="" type="checkbox"/> NO</p> <p>Variability of INR <input type="checkbox"/> YES <input checked="" type="checkbox"/> NO</p> <p>Alcohol consumption <input type="checkbox"/> YES <input checked="" type="checkbox"/> NO</p> <p>Anticoagulant medication <input type="checkbox"/> YES <input checked="" type="checkbox"/> NO</p> <p>HAS-BLED Score (max.9,min.1) <input type="checkbox"/> 1 <input checked="" type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3</p> | <p>Bleeding risk (C2)</p> <p>High bleeding risk (patient) <input type="checkbox"/> YES <input checked="" type="checkbox"/> NO</p> <p>Low bleeding risk (patient) <input type="checkbox"/> YES <input checked="" type="checkbox"/> NO</p> <p>High bleeding risk (intervention) <input type="checkbox"/> YES <input checked="" type="checkbox"/> NO</p> <p>Intermediate bleeding risk (intervention) <input type="checkbox"/> YES <input checked="" type="checkbox"/> NO</p> <p>Low bleeding risk (intervention) <input type="checkbox"/> YES <input checked="" type="checkbox"/> NO</p> <p>High bleeding risk (general) <input type="checkbox"/> YES <input checked="" type="checkbox"/> NO</p> <p>Intermediate bleeding risk (general) <input type="checkbox"/> YES <input checked="" type="checkbox"/> NO</p> <p>Low bleeding risk (general) <input type="checkbox"/> YES <input checked="" type="checkbox"/> NO</p> <p>Thromboembolic risk <input type="checkbox"/> YES <input checked="" type="checkbox"/> NO</p> <p>Low thromboembolic risk <input type="checkbox"/> YES <input checked="" type="checkbox"/> NO</p> |
| <p>Summary (D)</p> <p>Recommendation DOAC <input type="checkbox"/> YES <input checked="" type="checkbox"/> NO</p> <p>Pausing DOAC 3 days Before intervention. Restart 3 days postintervention (if necessary prophylaxis LMWH 6-8 hours after intervention). No bridging. Restart oral Anticoagulation 6 hours after PDK removal.</p> | | | |

Fig. 1. Excerpt of user interface of Clinic Decision Support System (PERI-KOAG) and illustration of decision making process. User selects an anticoagulant or a combination of medication and doses from displayed list (A). In this example the patient receives Edoxaban full-therapeutic dose. Next section contains information on the planned procedure and relevant pre-existing conditions (B). In this case a radical prostatectomy with insertion of epidural catheter is planned. Pre-existing conditions: atrial fibrillation. After further information about risk factors and the determination of the CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED Score (C1), a patient-specific risk of bleeding and thromboembolism is displayed (C2). In this example the patient has a CHA₂DS₂-VASc Score of 3 (63 years old man with arterial hypertension and coronary heart disease) and a HAS-BLED Score of 3 (age ≥ 65, arterial hypertension, anticoagulation), resulting in a general high bleeding risk and low thromboembolic risk. The entered data is cross-checked with the stored guidelines and a detailed recommendation is displayed (D). In this case Edoxaban should be discontinued 3 days before surgery and restarted 3 days postoperative and at least 6 h after catheter removal. Inputs in section A-C1 are selected by the user, C2 (risk assessment) and D (recommendation) are then automatically displayed.

anticoagulation management for each case from a total of five possible answers with the goal to identify the right time to stop and restart anticoagulation perioperatively, change of preoperative medication if applicable, and risk assessment. Case studies and correctness of answers were cross-checked with guidelines and verified by a senior medical expert. Prior to study initiation of phase-II, it was verified that gaining 100% correct answers by using exclusively the CDSS was possible.

Access to the MC test was provided through an online platform (www.lamapoll.de) [25]. An invitation to participate was sent to all employees by the chief anaesthesiologists. After access to the webpage a short explanation of the problem of perioperative anticoagulation is provided and the procedure of the study and time required for the study were explained. Thereupon participants were randomly assigned to PERI-KOAG or CONTROL through the online platform Lamapoll, which works with an algorithm that guarantees an approximately balanced distribution. Randomisation is performed using random numbers from 1 to 2. The number of dropped out participants after randomisation were recorded by Lamapoll and considered during the following randomisation of participants to ensure study groups with comparable size. Participation was only possible once via an IP address, meaning the questionnaire had to be completed within one session. Participants are only granted access to the case studies after randomisation. All answers were anonymously analysed. Participants of the PERI-KOAG group had access to a browser-based version of the CDSS and were obliged to answer the MC test using the CDSS exclusively. A tutorial on how to use the CDSS was provided by an introduction video (2:33 min). Prior to this study, none of the participants had access to the CDSS. Participants assigned to CONTROL had no access to the CDSS and were asked to answer the MC test based on information from resources of their choice. No time limit was set. However, the processing time (time for completing the questionnaire) was recorded by the system. In addition, participants were asked to indicate the time after completing the test. Processing time indicated by the user was used for analysis.

Due to inadequate input case six was incorrectly defined and excluded from evaluation. In total, 11 MC cases were evaluated thus.

2.6. Statistical analysis

Multiple-choice test results were exported from the online platform and analysed: For each case five answers were provided, of which two were correct. Selection of two answers was needed to complete the test. For every correct answer, participants received one point, while no points were deducted for false answers. The number of points per case ranged from zero (no correct answer identified) to two (both correct answers identified). Given the total number of 11 MC cases per test, the maximum total score per participant was 22 (=100%) and the minimum score was 0 (=0%). Scores per participant were normalised to percent by dividing by the maximum possible overall score and are referred to as overall scores. To evaluate a potential influence of processing time on the results, the mean processing time of all participants was calculated and used to divide both study groups in two subgroups (below and above mean processing time). In addition, a potential influence of professional experience was analysed between participants with low to intermediate experience (≤ 5 years) and experienced clinicians (> 5 years). A cut-off value of 5 years was chosen, because it requires at least 5 years to reach specialist standard in Germany. Therefore, experience of ≤ 5 years corresponds to residents/trainees and > 5 years to consultant/senior physicians.

Data was checked for normal distribution using Shapiro-Wilk test ($P < 0.05$). Descriptive analysis was performed using mean (\pm standard deviation (SD)) for normal distributed data and median (25.75% interquartile range (IQR)) for not normally distributed data. For normal distributed data a t -test was used to analyse significant difference. The following data were normally distributed: CONTROL (overall), CONTROL within the subgroups ≤ 5 years and > 5 years, CONTROL (< 33 min) and PERI-KOAG (< 33 min). All other groups were not normally

distributed. For not normally distributed data, a two-sided Wilcoxon-Mann-Whitney- U test was used. A P -value < 0.05 based on the Gaussians assumption of data was considered as statistically significant. A correction for multiple correlations was not performed due to the explorative nature of the analysis. Data analysis was conducted using Microsoft Excel (Version 2004), Python (Version 3.7.4, SciPy Version 1.4.1) and R (Version 3.6.3).

3. Results

In total, 16 hospitals participated in the study of which 5 were university and 11 general hospitals providing similar surgical procedures. Overall, 349 participants accessed the online MC test, of which 181 dropped out or declined participation before randomisation. Thus, 168 participants were randomised of whom 92 did not complete the MC test and were not considered in the analysis. In total, 76 participants completed the MC test: PERI-KOAG ($n = 42$) and CONTROL ($n = 34$, Fig. 2). The study population consisted of 73 anaesthetists, two trauma surgeons and one participant from another, not specified specialty. Overall, 54% of the participants had a professional experience ≤ 5 years and 46% > 5 years (Suppl.-Table 3). Resources used to answer the MC test by participants of CONTROL were: own experience ($n = 24$; 71%), internet ($n = 20$; 59%), literature ($n = 11$; 32%), hospital guidelines ($n = 4$; 12%), expert opinions ($n = 4$; 12%), apps ($n = 6$; 18%) or a combination of multiple resources ($n = 26$; 76%).

3.1. Effectiveness of the clinical decision support system

The overall mean score in PERI-KOAG was significantly higher compared to CONTROL ($82 \pm 15\%$ vs. $70 \pm 10\%$, 18 ± 3 vs. 15 ± 2 points) $P = 0.0003$ (median 84% (73%, 95%) vs 73% (64%, 77%)) (Fig. 3; Suppl. Table 4). PERI-KOAG achieved higher scores in nine cases of which six were statistically significant (#2 (rivaroxaban-I, $P = 0.004$), #5 (ASS + prasugrel, $P = 0.0008$), #7 (phenprocoumon, $P = 0.03$), #8 (rivaroxaban-II, $P = 0.01$), #9 (apixaban, $P = 0.02$) and #11 (edoxaban, $P = 0.03$)) (Fig. 3). The highest mean scores per case for PERI-KOAG were observed for case #1 (phenprocoumon +ASS) (89%) and #5 (ASS + prasugrel) (89%) and for CONTROL for case #4 (apixaban) (82%). Mean scores of PERI-KOAG and CONTROL differed most in case #2 (rivaroxaban-I) (79% vs. 51%, 17 vs 11 points, $P = 0.004$) and #5 (ASS + prasugrel) (89% vs. 63%, 20 vs. 14 points, $P = 0.0008$). Case #2 (rivaroxaban-I) describes a patient anticoagulated with rivaroxaban who has several pre-existing comorbidities and is therefore at high perioperative risk. In this case, participants should identify the current evidence-based time to stop the medication and select bridging. The answer regarding bridging was identified by 81% of PERI-KOAG and 53% of CONTROL. For case #3 (edoxaban) (71% vs. 78%, $P = 0.19$) and #4 (apixaban) (82% vs. 82%, $P = 0.8$) scores were equal or higher in CONTROL. Regarding individual participants, the highest score of 22 points (100%) was achieved by two participants in PERI-KOAG whereas the highest score in CONTROL of 20 points (91%) was achieved by one participant. The lowest score of 9 points (41%) was achieved by one participant in PERI-KOAG whereas the lowest score in CONTROL of 10 points (45%) was achieved by one participant.

3.2. Association of processing time on multiple-choice test scores

On average, participants of CONTROL completed the MC test faster than participants of PERI-KOAG (27 ± 13 min vs. 38 ± 20 min; $p = 0.01$). The average processing time of all participants equalled 33 ± 17 min. Per case this means a processing time of 3.5 min in PERI-KOAG and 2.5 min in CONTROL. When divided into subgroups above and below average processing time, participants of PERI-KOAG were approximately equally distributed in both subgroups (≥ 33 min, $n = 23$ vs. < 33 min, $n = 19$), whereas participants of CONTROL showed an unequal distribution ($n = 9$ vs. $n = 25$). Participants of the PERI-KOAG who spent

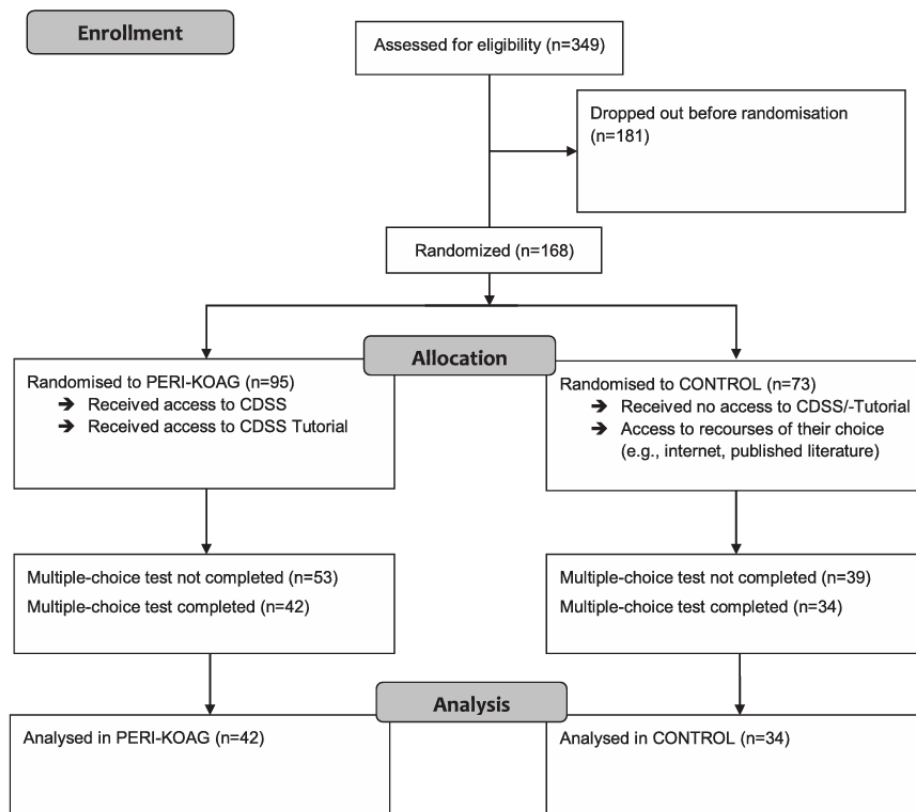


Fig. 2. CONSORT Flow Diagram (phase-II).

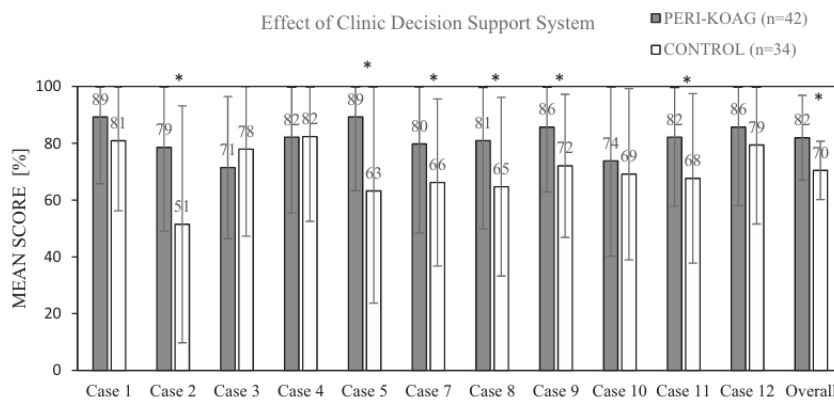


Fig. 3. Mean scores over participants per case and overall cases for the group with access to the Clinical Decision Support System (PERI-KOAG) compared to a control group (CONTROL) without CDSS but access to information of resources of their choice. * = $P < 0.05$ at Mann-Whitney-U. Error bars for Overall show the standard deviations (SD) within each group. Due to data consistency SD range were capped at 100%. Case six was excluded from phase-II.

more than the average processing time on the test scored significantly higher than participants who spent less time (overall mean score: $89 \pm 10\%$ vs. $73 \pm 15\%$, 20 ± 2 vs. 16 ± 3 points; $P = 0.0005$; median 95%

(82%, 95%) vs. 73% (64%, 84%). In the CONTROL group, this difference was not visible (overall mean score: $74 \pm 13\%$ vs. $69 \pm 9\%$, 16 ± 3 vs. 15 ± 2 points; $P = 0.1$; median 73% (73%, 82%) vs 68% (64%, 77%)

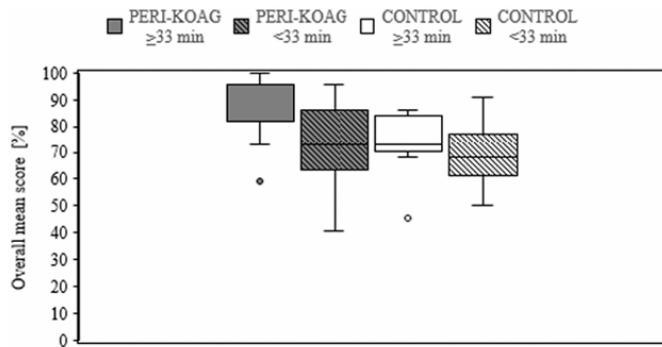


Fig. 4. Comparison of overall scores between subgroups in PERI-KOAG and CONTROL with shorter and longer processing times. In PERI-KOAG processing time had a significant influence on the overall scores (overall mean score: 89% ± 10% vs. 73% ± 15%, $P < 0.05$, Wilcoxon-Mann-Whitney-U). In CONTROL, processing time did not significantly affect overall scores (overall mean scores: 74% ± 13% vs. 69% ± 9%, $P > 0.05$, Wilcoxon-Mann-Whitney-U). The figure shows: IQR (grey/white boxes), minimum/maximum (black whisker), median (black horizontal line), outliers (grey/white dots).

(Fig. 4 and Suppl. Table 4).

3.3. Association of professional experience on multiple-choice test scores

Within CONTROL, 18 participants had >5 years and 16 participants ≤5 years of professional experience. In PERI-KOAG 17 participants had >5 years and 25 participants ≤5 years of professional experience. The overall mean score of participants within PERI-KOAG with higher professional experience (>5 years, $n = 17$) was 87 ± 10%, 19 ± 2 points (median 86% (82%, 95%)) compared to 78 ± 17%, 17 ± 4 points (median 77% (68%, 95%)) of participants with less experience (≤5 years, $n = 25$) (Fig. 5 and Suppl. Table 4). Notably, 71% (12 out of 17) of physicians within PERI-KOAG and > 5 years of experience had a processing time ≥ 33 min, whereas among the less experienced participants 44% (11 out of 25) spent more than the average time. In CONTROL, the overall mean score of participants with >5 years of experience ($n = 18$) was 71 ± 8%, 16 ± 2 points (median 73% (65%, 77%)) in comparison to less experienced colleagues ($n = 16$) with an overall mean score of 70 ± 13%, 15 ± 3 points (median 70% (63%, 78%)). Professional experience was not significantly associated with an increase in the overall scores per participant in either of the two groups (PERI-KOAG: $P = 0.1$ CONTROL: $P = 0.6$).

4. Discussion

Managing perioperative anticoagulation, particularly deciding when to pause and restart medication, is crucial for patient safety, as any error increases risks for bleeding or thromboembolism. Various factors, such as age, gender, pre-existing conditions for example atrial fibrillation or recent coronary stenting need to be considered during decision-making.

Although various guidelines on perioperative anticoagulation management have been published, identifying the correct approach for the individual patient from the correct guideline is complex. Non-compliance with guidelines, however, increases the risk of perioperative bleeding, thromboembolism, and mortality [26–29]. This prospective randomised clinical management simulation multicentre study evaluated the feasibility of a CDSS to guide physicians in providing current evidence-based treatment during perioperative anticoagulation management. Overall, our analysis demonstrates that the use of a CDSS is associated with significantly improved current evidence-based decisions (PERI-KOAG 82 ± 15% vs. CONTROL: 70 ± 10%; 18 ± 3 vs. 15 ± 2 points; $P = 0.0003$). In general, CDSS encompasses a variety of tools to enhance decision making in the clinical workflow and improve knowledge eventually [30–35]. For example, Fralick et al. found that an app providing information of antibiogram and treatment increased the knowledge of prescribing antimicrobials in the context of local antibiotic resistance patterns. The authors demonstrated that the knowledge of the 85 participants improved over the duration of the study (6.2 points vs. 8.1 points; $p = 0.0001$) [36]. McEvoy et al. analysed the correct application of the American Society of Regional Anaesthesia and Pain Medicine guideline for managing regional anaesthesia in patients receiving oral anticoagulation. Briefly, no individual risk assessment including medical history was requested by the CDSS. After four clicks through the CDSS the user received a recommendation on how to manage oral anticoagulation in relation to neuroaxial anaesthesia. During participation, the user was released from work and asked to turn off their pagers and phones during the test. In addition, there was only one correct answer per question. Physicians with access to a CDSS achieved a 35.9% higher correct answer rate compared to the control [13]. In contrast to the CDSS used in the study by McEvoy et al., the PERI-KOAG

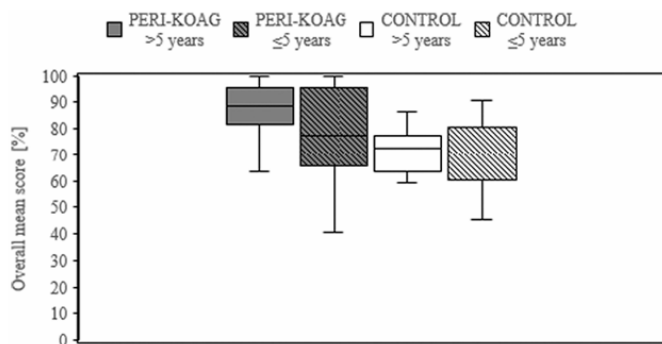


Fig. 5. Comparison of overall scores in subgroups with less and higher professional experience in PERI-KOAG and CONTROL. No statistical significant influence of professional experience on overall scores was visible within CONTROL (overall mean score: 71% ± 8% vs. 70% ± 13%, $P > 0.05$, t -Test) or PERI-KOAG (overall mean score: 87% ± 10% vs. 78% ± 17%, $P > 0.05$, Mann-Whitney-U test). The figure shows: IQR (grey/white boxes), minimum/maximum (black whisker), median (black horizontal line).

does not rely on a single guideline, but combines multiple sources including various guidelines, scoring systems, and expert opinions. Thus, the application of our CDSS enables the user to manage complex cases. However, the complex structure of our CDSS and the detailed assessment of patient-related risk factors also increase the risk of user errors. The largest difference between PERI-KOAG and CONTROL in scores was observed in case #2 with rivaroxaban medication and a very high-risk for thromboembolism and perioperative bleeding (79% vs. 51%, 17 vs. 11 points; $P = 0.003$). Here, not only the time to stop anticoagulation had to be identified, but also bridging with low-weight heparin was necessary. The CDSS is configured to review patients individual risk factors and support the user in finding current evidence-based treatment particularly in complex cases with temporal discontinuation and bridging of anticoagulation.

In some scenarios, no inferior result was observed which could be associated with issues of CDSS including complicated handling or incorrect usage. Only two participants of PERI-KOAG achieved a 100% correct answer rate. The effectiveness of the CDSS depends strongly on a precise handling. Participants of PERI-KOAG with a longer processing time performed better whereas physicians with a shorter processing time scored lower. This difference illustrates that a precise handling of the CDSS can improve evidence-based decision-making, but also shows the increase in time needed handling a CDSS conscientiously – at least for users who are not familiar with the use of a CDSS. Nowadays, effective work is required because time per patient is limited. Irving et al. performed a systematic review and revealed that 50% of the world's population have a mean medical consultation length of 5 min [37]. In order to save time and thus facilitate application we recommend an automatic transfer of laboratory values, age and gender from the routine clinic information system to the CDSS which was not established in the current version of the CDSS. Furthermore, adequate training of users is mandatory as a CDSS is only useful if used correctly. Meulendijk et al. demonstrated that the time to complete a software-based MC test decreased significantly with increasing experience with the tool [38]. Incomplete or incorrect data input can lead to inappropriate recommendations with potential serious consequences for the patients. Therefore, information should always be critically reviewed before following the suggested recommendation. In addition, CDSS should not only help the clinician to select the two correct answers, but it may help avoid select the wrong answers which incurs potential negative impact on the patient on a particular scenario.

Overall, 181 participants dropped out or declined participation before randomisation and further 92 did not complete data entry. All participants initially received only the title of the study and were invited to participate. After access to the webpage, the background, procedure and time required for the study were explained to the participants. We assume that participants declined participation or did not complete the test after randomisation because of the complexity of cases displayed and time needed for completing the test. To consider as many risk constellations as possible various medical disciplines, anaesthetic procedures and patient related risk factors were compiled. Thereby, cases were possibly more complex than most of routine patients in clinical practice. The participants were requested to enter all patient related data to the CDSS manually. Furthermore, technical issues could also be associated with early termination. The version of CDSS used here was a browser-based version, with slower response time compared to a primary environment. Participants could take part in the study from any remote location, but at the same time usability decreased. Processing times stated by the participants and recorded by the system deviated frequently which might be caused by users being called off during the test. In order to decrease processing time and to enable user friendly handling we suggest an integrated CDSS with an automatic transfer of patient data fields from the clinic information system to the CDSS. Furthermore, a routine and easy use of the CDSS may also prevent discontinuation in everyday clinical practice. In follow-up studies, financial or time rewards could also be used to increase the number of

participants.

Interestingly, we found no significant association between professional experience and overall mean score. Regardless of professional experience, it is a challenge to stay up to date in the daily clinical routine and regularly updating guidelines. Therefore, a user-friendly CDSS can be effective to provide up to date information to physicians irrespective of professional experience.

5. Limitations

Our study mainly involved anaesthesiologists, however, perioperative management of anticoagulation is a multidisciplinary approach and PERI-KOAG may be helpful in many surgical disciplines. Due to the virtual study design the processing conditions could not be checked. Participants of PERI-KOAG were specifically instructed to answer the MC test only with the help of the CDSS, no other aid has been officially approved. However, we cannot ensure that no other sources have been used. We considered only European guidelines, publications, UKF standard operating procedures, therefore, a careful review of the guidelines used in the CDSS should be performed and adapted if needed before implementation within clinical routine, particularly in non-European countries. More than 50% of the participants dropped out after randomisation. It is noteworthy to mention that, participants, who are more skilled and/or more motivated are more likely to complete the test, which may have overestimated the test performance in both study groups. The group of participants with <5 years professional experience is slightly larger (54%) compared to the group with >5 years professional experience (46%), thus a potential selection bias cannot be excluded. In addition, we did not record baseline characteristics such as affiliation to university or general hospital or number of elderly patients undergoing surgery. Two different times were recorded for each participant: the time spent on the webpage and the self-reported time. In few cases, the time recorded by the system was extensive, we assume that the participants did not work through the questionnaire in one session. However, the participants were asked to record the processing time conscientiously and this data was used for analysis. It is noteworthy to mention, that MC test does not reflect physicians' daily practice. Selection of two answers was needed to complete the test, which could have contributed to increased error rate. In addition, participants who are incapable of answering a particular question may simply select a random answer which could lead to false treatment. Finally, our study design did not allow to assess whether widespread implementation of the CDSS is feasible and translates into clinical benefit.

6. Conclusions

The management of anticoagulant therapy is complex, particularly the decision to pause and restart or to bridge anticoagulation is crucial, because any incorrect treatment increases the risks for perioperative bleeding, thromboembolism, and mortality. Although various guidelines for perioperative anticoagulation management have been published, identifying the correct approach for the individual patient from guidelines is complex. Here, we established a CDSS aiming to support the physician during the management of perioperative anticoagulation during daily practice. We showed that a CDSS significantly improved the identification of current evidence-based treatment approaches in MC test. In a MC based test on identifying current evidence-based treatment for the perioperative management of anticoagulation, participants with access to a CDSS achieved a significantly higher overall mean score compared to the control group that used freely accessible resources. However, to achieve the greatest possible benefit from a CDSS, a more meticulous data entry is essential. A short processing time was associated with lower scores and might be related to inadequate effort. It is noteworthy, that incomplete or incorrect data input could lead to inappropriate recommendations and harm of patients. Finally, usage of the CDSS may be suggested to improve clinical management.

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2022.110877>.

Financial support

This study was funded by the Hessisches Ministerium für Soziales und Integration.

Disclosures

KZ: The Department of Anaesthesiology, Intensive Care Medicine & Pain Therapy of the University Hospital Frankfurt received support from B. Braun Melsungen, CSL Behring, Fresenius Kabi, and Vifor Pharma for the implementation of Frankfurt's Patient Blood Management program and KZ received honoraria for scientific lectures from CSL Behring, implatecast GmbH, med Update GmbH, Pharmacosmos and Vifor Pharma. PM: received honoraria for scientific lectures from Belgien Red Cross, Biotest, CSL Behring GmbH, Bundesamt für Bevölkerungsschutz und Katastrophenhilfe (BKK), Fresenius, Haemonetics, Landesärztekammer Sachsen, Landesärztekammer Hessen, Masimo, Radiometer, Schöchl medical Education, Thieme-Verlag, Trillium Diagnostik, Werfen GmbH, ViforPharma GmbH. All other Authors declare no conflicts of interest. CF works at Springer Nature. The remaining declare no competing interests; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

Authors contribution

LMB: substantial contribution to conception and design, acquisition of data, analysis and interpretation of data; drafting the article; final approval of the version to be published; and agreement to be accountable for all aspects of the work thereby ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

EJP: substantial contribution to conception and design, acquisition of data, and interpretation of data; revising the article critically for important intellectual content; final approval of the version to be published; and agreement to be accountable for all aspects of the work.

SC: substantial contribution to interpretation of data; drafting the article; final approval of the version to be published; and agreement to be accountable for all aspects of the work.

CG: contribution to acquisition and interpretation of data; revising the article critically for important intellectual content; final approval of the version to be published; and agreement to be accountable for all aspects of the work.

LV: contribution to acquisition and interpretation; revising the article critically for important intellectual content; final approval of the version to be published; and agreement to be accountable for all aspects of the work.

ES: contribution to interpretation of data; revising the article for intellectual content; final approval of the version to be published; and agreement to be accountable for all aspects of the work.

KZ: substantial contribution to interpretation of data; revising the article critically for important intellectual content; final approval of the version to be published; and agreement to be accountable for all aspects of the work.

PB: substantial contribution to conception and design, revising the article critically for important intellectual content; final approval of the version to be published; and agreement to be accountable for all aspects of the work thereby ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

DS: substantial contribution to conception and design, revising the article critically for important intellectual content; final approval of the version to be published; and agreement to be accountable for all aspects of the

work thereby ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

TB: contribution to acquisition and interpretation; revising the article critically for important intellectual content; final approval of the version to be published; and agreement to be accountable for all aspects of the work.

MB: contribution to acquisition and interpretation; revising the article critically for important intellectual content; final approval of the version to be published; and agreement to be accountable for all aspects of the work.

MG: contribution to acquisition and interpretation; revising the article critically for important intellectual content; final approval of the version to be published; and agreement to be accountable for all aspects of the work.

CAG: contribution to acquisition and interpretation; revising the article critically for important intellectual content; final approval of the version to be published; and agreement to be accountable for all aspects of the work.

JM: contribution to acquisition and interpretation; revising the article critically for important intellectual content; final approval of the version to be published; and agreement to be accountable for all aspects of the work.

RMM: contribution to acquisition and interpretation; revising the article critically for important intellectual content; final approval of the version to be published; and agreement to be accountable for all aspects of the work.

HM: contribution to acquisition and interpretation; revising the article critically for important intellectual content; final approval of the version to be published; and agreement to be accountable for all aspects of the work.

BO: contribution to acquisition and interpretation; revising the article critically for important intellectual content; final approval of the version to be published; and agreement to be accountable for all aspects of the work.

AP: contribution to acquisition and interpretation; revising the article critically for important intellectual content; final approval of the version to be published; and agreement to be accountable for all aspects of the work.

MS: contribution to acquisition and interpretation; revising the article critically for important intellectual content; final approval of the version to be published; and agreement to be accountable for all aspects of the work.

RT: contribution to acquisition and interpretation; revising the article critically for important intellectual content; final approval of the version to be published; and agreement to be accountable for all aspects of the work.

MW: contribution to acquisition and interpretation; revising the article critically for important intellectual content; final approval of the version to be published; and agreement to be accountable for all aspects of the work.

JW: contribution to acquisition and interpretation; revising the article critically for important intellectual content; final approval of the version to be published; and agreement to be accountable for all aspects of the work.

HW: contribution to acquisition and interpretation; revising the article critically for important intellectual content; final approval of the version to be published; and agreement to be accountable for all aspects of the work.

CF: substantial contribution to conception and design, acquisition of data, analysis and interpretation of data; drafting the article; final approval of the version to be published; and agreement to be accountable for all aspects of the work thereby ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

PM: substantial contribution to conception and design, acquisition of data, analysis and interpretation of data; drafting the article; final

approval of the version to be published; and agreement to be accountable for all aspects of the work thereby ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Declaration of Competing Interest

The authors declare the following financial interests/personal relationships which may be considered as potential competing interests.

References

- Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e326S–50S. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2298>.
- Kaatz S, Mahan CE, Nakhle A, Gunasekaran K, Ali M, Lavender R, et al. Management of elective surgery and emergent bleeding with direct oral anticoagulants. *Curr Cardiol Rep* 2017;19:124. <https://doi.org/10.1007/s11886-017-0930-2>.
- Sherwood MW, Douketis JD, Patel MR, Piccini JP, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, et al. Outcomes of temporary interruption of rivaroxaban compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: results from the rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation (ROCKET AF). *Circulation* 2014;129:1850–9. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005754>.
- Kamel H, Johnston SC, Kirkham JC, Turner CG, Kizer JR, Devereux RB, et al. Association between major perioperative hemorrhage and stroke or Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 2012;126:207–12. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.094326>.
- Valentine D, Gaunt MJ, Grissinger M. Identifying Patient Harm from Direct Oral Anticoagulants. http://patientsafety.pa.gov/ADVISORIES/Pages/201806_DOACs.aspx.
- January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014;130:e199–267.
- Looze Bronke K. The Joint Commission issues new Sentinel Event Alert on managing risks of direct oral anticoagulants. <https://www.jointcommission.org/twosources/news-and-multimedia/news/2019/07/the-joint-commission-issues-new-sentinel-event-alert-on-managing-risks-of-direct-oral-anticoagulants/>. accessed 27/06/2020.
- Pagano D, Milojevic M, Meesters MI, Benedetto U, Bolliger D, von Heymann C, et al. EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017;53:79–111. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx325>.
- Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet J-P, Costa F, Jeppsson A, et al. ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: the task force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2017;39:213–60. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx419>.
- Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Botker HE, de Hert S, et al. ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J* 2014;35:2383–431. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu282>.
- Haque F, Ball RL, Khatun S, Ahmed M, Kache S, Chisti MJ, et al. Evaluation of a smartphone decision-support tool for diarrheal disease management in a resource-limited setting. *PLoS Negl Trop Dis* 2017;11. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005290>. e0005290.
- O'Sullivan D, O'Mahony D, O'Connor MN, Gallagher P, Gallagher J, Cullinan S, et al. Prevention of adverse drug reactions in hospitalised older patients using a software-supported structured pharmacist intervention: a cluster randomised controlled trial. *Drugs Aging* 2016;33:63–73. <https://doi.org/10.1007/s40266-015-0329-y>.
- McEvoy MD, Hand WR, Stiegler MP, DiLorenzo AN, Ehrenfeld JM, Moran KR, et al. A smartphone-based decision support tool improves test performance concerning application of the guidelines for managing regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy. *Anesthesiology* 2016;124:186–98. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000885>.
- McRae MP, Dapkins IP, Sharif I, Anderman J, Fenyo D, Sinokrot O, et al. Managing COVID-19 with a clinical decision support tool in a community health network: algorithm development and validation. *J Med Internet Res* 2020;22:e22033. <https://doi.org/10.2196/22033>.
- Saegerman C, Gilbert A, Donneau A-F, Gangolf M, Diep AN, Meex C, et al. Clinical decision support tool for diagnosis of COVID-19 in hospitals. *PLoS One* 2021;16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247773>. e0247773.
- Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener H-C, Hacke W, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace: Eur. Pacing Arrhythmias Card Electrophysiol* 2015;17:1467–507. <https://doi.org/10.1093/europace/euv309>.
- Rossini R, Musumeci G, Visconti LO, Bramucci E, Castiglioni B, Servi S de, et al. Perioperative management of antiplatelet therapy in patients with coronary stents undergoing cardiac and non-cardiac surgery: a consensus document from Italian cardiological, surgical and anaesthesiological societies. *EuroIntervention* 2014;10:38–46. <https://doi.org/10.4244/EIJV10I1A8>.
- Waurick K, Riess H, Kessler R, Gogarten W. Rückenmarksnähe Regionalanästhesie und Thromboembolieprophylaxe/antithrombotische Medikation: 3. In: überarbeitete Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin; 2014. p. 464–92.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893–962. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>.
- Encke A, Haas S, Kopp. S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE): 2. komplett überarbeitete Auflage. https://www.awmf.org/uploads/txt_szl_eitlinien/003-0011_S3_VTE-Prophylaxe_2015-12.pdf.
- Spyropoulos AC, Al-Badri A, Sherwood MW, Douketis JD. Perioperative management of patients receiving a vitamin K antagonist or a direct oral anticoagulant requiring an elective procedure or surgery. *J Thromb Haemost* 2016;14:875–85. <https://doi.org/10.1111/jth.13305>.
- Costa F, van Klaveren D, James S, Heg D, Räber L, Feres F, et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet (London, England)* 2017;389:1025–34. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30397-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30397-5).
- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, Vos CB de, HJGM Crijns, GYH Lip. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138:1093–100. <https://doi.org/10.1378/chest.10-0134>.
- Koscielny J, Heymann C von, Zeymer U, Cremer J, Spannagl M, Labenz J, et al. Duale antithrombozytäre Therapie – Perioperativ absetzen oder weiterführen? *Dtsch Med Wochenschr* 1946;2017(142):1223–30. <https://doi.org/10.1055/s-0043-104372>.
- LamaPoll: Sichere Online Umfrage & Fragebogen erstellen | Umfrage Tool kostenlos testen. <https://www.lamapoll.de/>; 2020. accessed 30/08/2020.
- Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, Wallentin L, Oldgren J, Yang S, et al. Perioperative bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) randomized trial. *Circulation* 2012;126:343–8. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.090464>.
- Steinberg BA, Peterson ED, Kim S, Thomas L, Gersh BJ, Fonarow GC, et al. Use and outcomes associated with bridging during anticoagulation interruptions in patients with atrial fibrillation: findings from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Circulation* 2015;131:488–94. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011777>.
- Kaatz S, Douketis JD, Zhou H, Gage BF, White RH. Risk of stroke after surgery in patients with and without chronic atrial fibrillation. *J Thromb Haemost* 2010;8:884–90. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.03781.x>.
- Ghadimi K, Levy JH, Welsby IJ. Perioperative management of the bleeding patient. *Br J Anaesth* 2016;117:iii18–30. <https://doi.org/10.1093/bja/aew358>.
- Man C, Nguyen C, Lin S. Effectiveness of a smartphone app for guiding antidepressant drug selection. *Fam Med* 2014;46:626–30.
- Lau C, Kolli V. App use in psychiatric education: a medical student survey. *Acad Psychiatry* 2017;41:68–70. <https://doi.org/10.1007/s40596-016-0630-z>.
- Kessler C, Peerschke EI, Chitlur MB, Kulkarni R, Holot N, Cooper DL. The coags uncomplicated app: fulfilling educational gaps around diagnosis and laboratory testing of coagulation disorders. *JMIR Med Educ* 2017;3:e6. <https://doi.org/10.2196/mededu.6858>.
- Charani E, Kyrtatis Y, Lawson W, Wickens H, Brannigan ET, Moore LSP, et al. An analysis of the development and implementation of a smartphone application for the delivery of antimicrobial prescribing policy: lessons learnt. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:960–7. <https://doi.org/10.1093/jac/dks492>.
- Hand WR, Bridges KH, Stiegler MP, Schell RM, DiLorenzo AN, Ehrenfeld JM, et al. Effect of a cognitive aid on adherence to perioperative assessment and management guidelines for the cardiac evaluation of noncardiac surgical patients. *Anesthesiology* 2014;120:1339–49. quiz 1349–53. <https://doi.org/10.1097/A LN.0000000000000251>.
- Richardson KM, Fouquet SD, Kerns E, McCulloh RJ. Impact of mobile device-based clinical decision support tool on guideline adherence and mental workload. *Acad Pediatr* 2019;19:828–34. <https://doi.org/10.1016/j.acap.2019.03.001>.
- Fralick M, Haj R, Hirpara D, Wong K, Muller M, Matukas L, et al. Can a smartphone app improve medical trainees' knowledge of antibiotics? *Int J Med Educ* 2017;8:416–20. <https://doi.org/10.5116/ijme.5a11.8422>.
- Irving G, Neves AL, Dambha-Miller H, Oishi A, Tagashira H, Verho A, et al. International variations in primary care physician consultation time: a systematic review of 67 countries. *BMJ Open* 2017;7. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017902>. e017902.
- Meulendijk MC, Spruit MR, Willeboordse F, Numans ME, Brinkkemper S, Knol W, et al. Efficiency of clinical decision support systems improves with experience. *J Med Syst* 2016;40:76. <https://doi.org/10.1007/s10916-015-0423-z>.

Supplemental digital info: study questionnaire

Buchner et al *Multiple-choice evaluation of a Clinical Decision Support System supporting the identification of the most guideline adherent approach when managing periinterventional anticoagulation – a multicentre prospective randomized study*

Supplemental Information S1: Study questionnaire

The questionnaire contains 12 cases, each with five possible answers. There are two correct answer options per case (marked here in italics). Due to inadequate input case six was incorrectly defined and was excluded from evaluation.

Legend: generic names of drugs mentioned in different cases.

| Question | Generic drug name | Agents |
|----------|------------------------|---------------------------------------|
| 1 | Marcumar ® | Phenprocoumon |
| 2 | Xarelto ® | Rivaroxaban |
| 3 | Lixiana ® | Edoxaban |
| 4 | Eliquis ® | Apixaban |
| 5 | Efient ® + Aspirin ® | Prasugrel + Acetylsalicylsäure (ASS) |
| 7 | Marcumar ® | Phenprocoumon |
| 8 | Xarelto ® | Rivaroxaban |
| 9 | Eliquis ® | Apixaban |
| 10 | Brelieve ® + Aspirin ® | Ticagrelor + Acetylsalicylsäure (ASS) |
| 11 | Lixiana ® | Edoxaban |
| 12 | Pradaxa ® + Aspirin ® | Dabigatran + Acetylsalicylsäure (ASS) |

1) A 72-year-old patient presents for laparoscopic treatment of an inguinal hernia in 3 days. Due to a DVT 5 months ago he is anticoagulated with Phenprocoumon after INR and ASS 100mg 1-0-0. Other previous illnesses: arterial hypertension, stroke. Current INR: 2.54.

Which two statements on the further procedure are most likely to be correct?

- Since anticoagulation is indispensable due to the pre-operation, the operation should be performed despite the current INR of 2.54.
- Shift OP until an INR <1.5 is reached. Continue anticoagulation with ASS.*
- Surgery can be planned for the next day, preoperative administration of 1000 IE PPSB.
- Stop anticoagulation immediately. Bridging with LMWH in therapeutic dose and perform surgery as planned.
- With a CHA2DS2 VASc score of 4, the patient has a medium risk of thromboembolic events.*

2) In a 75-year-old female patient (166cm, 80kg) a carotid endarterectomy is performed elective. Because of atrial fibrillation she receives Rivaroxaban 20mg 1-0-0. Further reports: arterial hypertension, Diabetes mellitus type II, stroke 3 years ago, heart failure, current GFR: 67.8 ml/min.

Which two statements on the further procedure are most likely to apply?

- Bridging with Enoxaparin 40mg s.c. 1-0-1. Restart of oral anticoagulation possible from the 3rd post-operative day.*

Buchner et al *Multiple-choice evaluation of a Clinical Decision Support System supporting the identification of the most guideline adherent approach when managing periinterventional anticoagulation – a multicentre prospective randomized study*

- b) In case of bleeding emergency administration of Idarucizumab.
- c) *Pause Rivaroxaban 5 days preoperative.*
- d) No specific preop. Management necessary. Perform the operation under existing anticoagulation, as there is a low risk of bleeding.
- e) Bridging with LMWH is not necessary in this case.

- 3) You premedicate a 63-year-old patient for a partial lung resection. With known atrial fibrillation he is anticoagulated with Edoxaban 60mg 1-0-0. Other previous illnesses: arterial hypertension, Diabetes mellitus type II. The procedure is to be performed in 10 days under epidural anaesthesia. Current GFR: 64.9 ml/min.

Which two statements on the further procedure are most likely to apply?

- a) Due to current anticoagulation, no regional procedure close to the spinal cord is required.
 - b) *Restarting oral anticoagulation depends on the time of catheter removal.*
 - c) *Pause Edoxaban 3 days preoperative. It can be applied from the 3rd day postoperative.*
 - d) Start 5 days preoperative bridging with NMH in therapeutic dose.
 - e) Due to high risk of bleeding in procedures close to the spinal cord 72h preoperative dose reduction of Edoxaban to 30mg 1-0-0.
- 4) A 73-year-old patient with VHF presents elective knee TEP. He is therapeutically anticoagulated with Apixaban 5mg 1-0-1. Further previous illnesses: arterial hypertension, CHD. GFR: 100ml/min.

Which two statements on the further procedure are most likely to apply?

- a) Pause Apixaban 5 days preoperative.
 - b) *Enoxaparin 40mg 0-0-1 from 6h postoperative, after 48h postoperative Enoxaparin 40mg 1-0-1.*
 - c) With a HAS-BLED score of 4 the patient is at maximum risk of bleeding.
 - d) A normal Anti Xa level completely excludes a residual DOAC effect in case of a bleeding emergency.
 - e) *Pause Apixaban 2 days preoperative.*
- 5) A 70-year-old female patient presents herself to you for inguinal hernia surgery. Since implantation of a drug-eluting stent (DES 3rd generation) at STEMI 2 months ago, she is currently anticoagulated with ASS and Prasugrel. Further reports: arterial hypertension, CHD, Diabetes mellitus type II.

GFR: 60 ml/min

Hb: 12 g/dl

Leukocytes: 7,000 / μ l

Which two statements on the further procedure are most likely to apply?

- a) In general, dual platelet inhibition (DAPT) is not indicated in this patient.
- b) Pause prasugrel 3 days preoperative, continue ASS.
- c) *Continue DAPT because of the high risk of thromboembolisation.*
- d) *Preoperative conversion of DAPT to short-acting thrombocyte inhibitors i.v. (Cangrelor, Tirofiban) possible.*

e) Prophylactic administration of NMH for 3 days before surgery to 2 days after surgery.

~~6) A 70-year-old female patient presents herself to you for inguinal hernia surgery. Since implantation of a drug-eluting stent (DES 3rd generation) at STEMI 2 months ago, she is currently anticoagulated with ASS and Prasugrel. Further reports: arterial hypertension, CHD, Diabetes mellitus type II.~~

~~GFR: 60 ml/min~~

~~Hb: 12 g/dl~~

~~Leukocytes: 7,000 / μ l~~

~~Which two statements on the further procedure are most likely to apply?~~

- ~~a) Continue dabigatran. On the day of surgery administration of Idarucizumab (2.5g/50ml).~~
- ~~b) With a HAS-BLED Score of 4 this patient has a high risk of bleeding.~~
- ~~c) In principle, the effect of dabigatran can be assessed via thrombin time.~~
- ~~d) Pause the Dabigatran for 5 days preop.~~
- ~~e) Bridging with Enoxaparin 60mg 1-0-1.~~

7) A 65-year-old patient presents for total gastrectomy with gastric Carcinoma previous illnesses: atrial fibrillation, arterial hypertension, stroke, renal failure (GFR: 55 ml/min). Anticoagulation with Phenprocoumon (INR 1.6).

Which two statements on the further procedure are most likely to apply?

- a) Shift OP until an INR <1.0 is reached.
- b) Stop Phenprocoumon 7 days pre-op.
- c) Stop Phenprocoumon 3 days pre-op.
- d) Bridging with LMWH.
- e) The CHA2DS2 VASc score is 5.

8) A 50-year-old female patient was prophylactically anticoagulated with Rivaroxaban (Xarelto) 2 weeks ago after a hip TEP. Now a revision is planned. DVT two years ago. GFR: 120ml/min.

Which two statements on the further procedure are most likely to apply?

- a) Since it is only a short revision, the surgery can be performed under Xarelto.
- b) In case of relevant bleeding, intraoperative administration of FFP.
- c) Pause Rivaroxaban 2 days preoperative.
- d) The prophylactic dose of Rivaroxaban is 10mg 1-0-0.
- e) Pause Rivaroxaban for 3 days before surgery and bridging with LMWH.

9) A 65-year-old female patient is brought to the shock room by the emergency physician after a traffic accident with mainly unstable pelvic fracture. The pelvis was preclinically stabilized with a pelvic sling. GCS 13, RR 80/40, heart rate 110/min, SpO₂ 94%, temperature 36.4°C. Adequate analgesia and 1000ml crystalloid solution already given. Medical history Apixaban 5mg 1-0-1 at atrial fibrillation, last intake before 5h. VE: arterial hypertension. The following laboratory parameters are available:

| | |
|-------------------|----------------------------------|
| pH 7.36 | Quick 100 % |
| Hb 11 g/dl | GFR 90 ml/min |
| Hct 30 % | Glucose 100 mg/dl |
| Platelets 100 /nl | Ca ²⁺ ion. 2.0 mmol/l |
| aPTT 36 sec. | |

The patient should be treated externally with a fixator in case of emergency.

Which two statements on the further procedure are most likely to apply?

- Oral administration of activated carbon.
- Optimization of the framework conditions for a sufficient coagulation + FFP administration.
- Determination of anti-factor-Xa activity + emergency EC transfusion.
- Determination of anti-Factor Xa activity + PPSB (50 IU/kgKG).*
- Tranexamic acid (10-15 mg/kgKG) administration.*

10) A 55-year-old patient is admitted for elective laminectomy LWK (1-4) with arthrodesis. Due to an acute coronary syndrome 10 months ago with 2 drug-eluting stents (2nd generation; Ø 5mm) he is anticoagulated with Ticagrelor 90mg 1-0-1 and ASS 100mg 1-0-0. Other previous illnesses: CHD, arterial hypertension. Current GFR: 85 ml/min.

Hb: 11.5 mg/dl

Leucos: 10.000 /µl

Which two statements on the further procedure are most likely to apply?

- ASS does not have to be discontinued preoperative.*
- Continue DAPT due to ACS.
- Stop Ticagrelor 3 days preop.*
- Preoperative conversion of DAPT to Cangrelor or Tirofiban.
- Preoperative transfusion of platelet concentrate to reduce the risk of bleeding.

11) A 68-year-old patient presents for elective radical prostatectomy. For anticoagulation he is given Edoxaban in therapeutic doses. Known VE: atrial fibrillation, arterial hypertension, CHD. Preoperative an epidural catheter is to be applied, which is to be removed 4 days post-operative. Current GFR: 100ml/min.

Which two statements on the further procedure are most likely to be correct?

- a) There is no way to adequately check the Edoxaban activity.
- b) *Pause Edoxaban 3 days preoperative.*
- c) Bridging with LMWH in therapeutic dosage.
- d) The therapeutic dose of Edoxaban is 60mg 1-0-1.
- e) *Six hours after removal of epidural catheter, oral anticoagulation can be restarted.*

12) A 60-year-old female patient is admitted with acute coronary syndrome. In the presence of a main stem stenosis the indication for emergency coronary bypass surgery is given. Further units: atrial fibrillation, arterial hypertension, Diabetes mellitus type II. Anticoagulation with Dabigatran 150mg 1-0-1, ASS 100mg 1-0-0; last intake before 5h.

Which two statements best describe your procedure in this emergency?

- a) Red cell concentrate transfusion to improve hemodynamic.
- b) *Check thrombin time to determine the residual Dabigatran effect.*
- c) *Administer Idarucizumab (2 x 2.5g/50ml).*
- d) Administer FFPs, if necessary, repeat after 2-3h.
- e) Plasmapheresis for surgery preparation.

Supplemental Table 1 Risk constellation

| Drug class | Dosage | Bleeding risk | Thrombembolic risk | GFR (ml/min) | Regional anaesthesia | |
|------------|---------------|---------------|--------------------|--------------|----------------------|----|
| Apixaban | therapeutical | low | low | >50 | no | |
| | therapeutical | low | low | 30-50 | no | |
| | therapeutical | low | low | >50 | yes | |
| | therapeutical | low | intermediat | >50 | no | |
| | therapeutical | low | intermediat | 30-50 | no | |
| | therapeutical | low | intermediat | >50 | yes | |
| | therapeutical | low | high | >50 | no | |
| | therapeutical | low | high | 30-50 | no | |
| | therapeutical | low | high | >50 | no | |
| | therapeutical | intermediate | low | >50 | no | |
| | therapeutical | intermediate | low | 30-50 | no | |
| | therapeutical | intermediate | low | >50 | yes | |
| | therapeutical | intermediate | intermediat | >50 | no | |
| | therapeutical | intermediate | intermediat | 30-50 | no | |
| | therapeutical | intermediate | intermediat | >50 | yes | |
| | therapeutical | intermediate | high | >50 | no | |
| | therapeutical | intermediate | high | 30-50 | no | |
| | therapeutical | intermediate | high | >50 | no | |
| | therapeutical | high | low | >50 | no | |
| | therapeutical | high | low | 30-50 | no | |
| | therapeutical | high | low | >50 | yes | |
| | therapeutical | high | intermediat | >50 | no | |
| | therapeutical | high | intermediat | 30-50 | no | |
| | therapeutical | high | intermediat | >50 | yes | |
| | therapeutical | high | high | >50 | no | |
| | | therapeutical | high | high | 30-50 | no |
| | | therapeutical | high | high | >50 | no |

Supplemental Table 1:

Overview of all possible constellations in relation to patient's comorbidities (e.g. renal insufficiency and risk for thromboembolic events), medication and surgical risks. Using Apixaban (therapeutic dosage) as an example.

Supplemental Table 2 Overview of individual cases

Supplemental Table 2: Overview of individual cases with corresponding anticoagulation, planned intervention and classification into the individual risk categories

| Cases # | Drug class | Anticoagulant | Intervention | Bleeding risk (general) | Thrombembolic risk |
|---------|------------------|-----------------------------------|--|-------------------------|--------------------|
| 1 | Vit-K-Antagonist | Phenprocoumon+ASS | Laparoscopic inguinal hernia | high | medium |
| 2 | DOAC | Rivaroxaban-I | Carotid endarterectomy | high | high |
| 3 | DOAC | Edoxaban | Partial lung resection, epidural anaesthesia | medium | low |
| 4 | DOAC | Apixaban | Knee TEP | high | low |
| 5 | DAPT | ASS + Prasugrel | Inguinal hernia | low | high |
| 7 | Vit-K-Antagonist | Phenprocoumon | Total gastrectomy | medium | high |
| 8 | DOAC | Rivaroxaban-II (prophylactically) | Revision hip TEP | high | low |
| 9 | DOAC | Apixaban | Pelvic fixator extern (emergency) | high | medium |
| 10 | DAPT | ASS + Ticagrelor | Laminectomy | high | low |
| 11 | DOAC | Edoxaban | Radical prostatectomy, epidural anaesthesia | high | medium |
| 12 | DOAC | Dabigatran + ASS | Coronary bypass (emergency) | high | high |

Supplemental Table 3 Demographic of study population

Supplemental Table 3: Demographic of study population and division of participants into analysed subgroups

| | Overall (n=76) | PERI-KOAG (n=42) | CONTROL (n=34) |
|--------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|
| Discipline | | | |
| Anaesthesiology | 73 | 40 | 33 |
| Trauma | 2 | 1 | 1 |
| Surgery | | | |
| Others | 1 | 1 | 0 |
| Professional experience | | | |
| ≤5 years | 41 | 25 | 16 |
| >5 years | 35 | 17 | 18 |
| Processing time | | | |
| ≥33 min | 32 | 23 | 9 |
| <33 min | 44 | 19 | 25 |

Supplemental-Table 4_Median and IQR

| | Case 1 | Case 2 | Case 3 | Case 4 | Case 5 | Case 7 | Case 8 | Case 9 | Case 10 | Case 11 | Case 12 | Overall Median |
|----------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|---------|---------|---------|----------------|
| Median | | | | | | | | | | | | |
| (CONTROL) | 2 | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 72.72 |
| IQ0.25 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 63.63 |
| IQ0.75 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 77.27 |
| IQR | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 13.63 |
| Median (PERI- | | | | | | | | | | | | |
| KOAG) | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 84.09 |
| IQ0.25 | 2 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 72.72 |
| IQ0.75 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 95.45 |
| IQR | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 22.72 |
| Median | | | | | | | | | | | | |
| (CONTROL | | | | | | | | | | | | |
| >33 min) | 2 | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 72.72 |
| IQ0.25 | 1 | 1 | 2 | 2 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 72.72 |
| IQ0.75 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 81.81 |
| IQR | 1 | 1 | 0 | 0 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 9.09 |
| Median | | | | | | | | | | | | |
| (CONTROL | | | | | | | | | | | | |
| <33 min) | 2 | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 68.18 |
| IQ0.25 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 63.63 |
| IQ0.75 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 77.27 |
| IQR | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 13.63 |
| Median (PERI- | | | | | | | | | | | | |
| KOAG) | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 95.45 |
| IQ0.25 | 2 | 2 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 | 81.81 |
| IQ0.75 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 95.45 |
| IQR | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 13.63 |
| Median (PERI- | | | | | | | | | | | | |
| KOAG | | | | | | | | | | | | |
| <33 min) | 2 | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 2 | 72.72 |
| IQ0.25 | 1 | 1 | 1 | 1.5 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 63.63 |
| IQ0.75 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 84.09 |
| IQR | 1 | 1 | 1 | 0.5 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 20.45 |
| Median | | | | | | | | | | | | |
| (CONTROL | | | | | | | | | | | | |
| >5 years) | 2 | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1.5 | 1 | 2 | 1 | 2 | 72.72 |
| IQ0.25 | 1 | 0 | 1.25 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 64.77 |
| IQ0.75 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 77.27 |
| IQR | 1 | 1 | 0.75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 12.5 |
| Median | | | | | | | | | | | | |
| (CONTROL | | | | | | | | | | | | |
| <5 years) | 2 | 2 | 1.5 | 2 | 1.5 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 70.45 |
| IQ0.25 | 1 | 1 | 1 | 1.75 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 62.5 |
| IQ0.75 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1.25 | 2 | 2 | 2 | 78.40 |
| IQR | 1 | 1 | 1 | 0.25 | 1 | 1 | 0.25 | 1 | 1 | 1 | 1 | 15.90 |
| Median (PERI- | | | | | | | | | | | | |
| KOAG | | | | | | | | | | | | |
| > 5 years) | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 86.36 |
| IQ0.25 | 2 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 1 | 2 | 81.81 |
| IQ0.75 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 95.45 |
| IQR | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 13.63 |
| Median (PERI- | | | | | | | | | | | | |
| KOAG | | | | | | | | | | | | |
| < 5 years) | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 77.27 |
| IQ0.25 | 2 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 68.18 |
| IQ0.75 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 95.45 |
| IQR | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 27.27 |

Supplemental Table 4 Median and IQR

6 Darstellung des eigenen Anteils an der Publikation

Im Rahmen dieser Studie wurde in Zusammenarbeit mit der Doktorandin Eun Ji Park eine umfassende Literaturrecherche durchgeführt und eine Zusammenfassung spezifischer internationaler Leitlinien und Publikationen erstellt. Diese Übersicht, diente der detaillierten Risikoklassifizierung antikoagulierter Patienten und die Erfassung möglichst vieler Fallkonstellationen im periinterventionellen Rahmen. Zu jeder Konstellation und jedem Medikament (DOACs: Apixaban, Edoxaban, Dabigatran, Rivaroxaban; Vitamin K Antagonist: Marcumar; DAPT: ASS + Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor) wurden in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. med. Patrick Meybohm evidenzbasierte Handlungsempfehlungen formuliert. Auf diesem Regelwerk aufbauend wurde in Kooperation mit dem Börm Bruckmeier Verlag und den jeweils zuständigen Programmierern (Vaclav Vlcek, Karin Beschmann, Dominik Stauber, Kapil Lokhande, Kiran Madke) das digitale Clinic Decision Support System PERI-KOAG entwickelt. Nach regelmäßiger Überprüfung und Fehlerkorrektur wurde das Tool bis zur aktuellen Version 3.0 weiterentwickelt.

Basierend auf Fallbeispielen aus dem klinischen Alltag wurde in Zusammenarbeit mit Eun-Ji Park ein MC-Test mit initial 15 Fallbeispielen erstellt. Nach einem Prä-Test, der mit 39 Anästhesisten am UKF durchgeführt wurde, wurde die Anzahl der Fragen auf 12 reduziert, um so die Bearbeitungszeit und die Compliance der Teilnehmer zu verbessern. Es folgte die Digitalisierung des Fragebogens auf der online Plattform lamapoll.de und die Aufnahme eines Lehrvideos zur Anwendung des CDSS. Insgesamt 16 Kliniken wurden deutschlandweit kontaktiert und das Projekt teilweise persönlich vorgestellt. Die Datenerfassung erfolgte anonymisiert über die online Plattform lamapoll.de und wurde als CSV File exportiert. Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit Dr. rer. nat. Christoph Füllenbach und Dr. rer. nat. Elke Schmitt. Dabei wurden zunächst die Gesamtergebnisse des MC-Tests, sowie die Ergebnisse der einzelnen Fragen zwischen den beiden Studiengruppen verglichen und graphisch dargestellt. Zur Auswertung wurden die Mittelwerte der Ergebnisse der einzelnen Gruppen berechnet und die statistische Signifikanz ermittelt. Des Weiteren wurde der Einfluss der Bearbeitungszeit, sowie der Berufserfahrung auf die Testergebnisse

analysiert. Alle Auswertungen und Graphiken wurden mit Excel (2004) erstellt. Die Publikation der Arbeit und Revisionsprozesse wurde in Zusammenarbeit mit Dr. rer. nat. Suma Choorapoikayil durchgeführt.

7 Literaturverzeichnis

1. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e326S-e350S.
2. Kaatz S, Mahan CE, Nakhle A, et al. Management of Elective Surgery and Emergent Bleeding with Direct Oral Anticoagulants. *Current cardiology reports*. 2017;19(12):124.
3. Looze Bronke K. The Joint Commission issues new Sentinel Event Alert on managing risks of direct oral anticoagulants. Available at: <https://www.jointcommission.org/resources/news-and-multimedia/news/2019/07/the-joint-commission-issues-new-sentinel-event-alert-on-managing-risks-of-direct-oral-anticoagulants/>. Accessed June 27, 2020.
4. Valentine D, Gaunt MJ, Grissinger M. Identifying Patient Harm from Direct Oral Anticoagulants. Available at: http://patientsafety.pa.gov/ADVISORIES/Pages/201806_DOACs.aspx. Accessed June 27, 2020.
5. Kaatz S, Douketis JD, Zhou H, Gage BF, White RH. Risk of stroke after surgery in patients with and without chronic atrial fibrillation. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2010;8(5):884-890.
6. Sherwood MW, Douketis JD, Patel MR, et al. Outcomes of temporary interruption of rivaroxaban compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: results from the rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation (ROCKET AF). *Circulation*. 2014;129(18):1850-1859.
7. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014;130(23):2071-2104.

8. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *European heart journal*. 2014;35(35):2383-2431.
9. Pagano D, Milojevic M, Meesters MI, et al. 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2018;53(1):79-111.
10. 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*. 2018;39(3):213-260.
11. Haque F, Ball RL, Khatun S, et al. Evaluation of a Smartphone Decision-Support Tool for Diarrheal Disease Management in a Resource-Limited Setting. *PLoS neglected tropical diseases*. 2017;11(1):e0005290.
12. O'Sullivan D, O'Mahony D, O'Connor MN, et al. Prevention of Adverse Drug Reactions in Hospitalised Older Patients Using a Software-Supported Structured Pharmacist Intervention: A Cluster Randomised Controlled Trial. *Drugs & aging*. 2016;33(1):63-73.
13. Fralick M, Haj R, Hirpara D, et al. Can a smartphone app improve medical trainees' knowledge of antibiotics? *International journal of medical education*. 2017;8:416-420.
14. McEvoy MD, Hand WR, Stiegler MP, et al. A Smartphone-based Decision Support Tool Improves Test Performance Concerning Application of the Guidelines for Managing Regional Anesthesia in the Patient Receiving Antithrombotic or Thrombolytic Therapy. *Anesthesiology*. 2016;124(1):186-198.
15. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European heart journal*. 2016;37(38):2893-2962.

16. Rossini R, Musumeci G, Visconti LO, et al. Perioperative management of antiplatelet therapy in patients with coronary stents undergoing cardiac and non-cardiac surgery: a consensus document from Italian cardiological, surgical and anaesthesiological societies. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2014;10(1):38-46.
17. K. Waurick, H. Riess, R. Kessler, W. Gogarten. Rückenmarksnahe Regionalanästhesie und Thromboembolieprophylaxe/antithrombotische Medikation: 3. überarbeitete Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin. 2014:464-492.
18. Koscielny J, Heymann C von, Zeymer U, et al. Duale antithrombozytäre Therapie – Perioperativ absetzen oder weiterführen? *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*. 2017;142(16):1223-1230.
19. Steinberg BA, Peterson ED, Kim S, et al. Use and outcomes associated with bridging during anticoagulation interruptions in patients with atrial fibrillation: findings from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Circulation*. 2015;131(5):488-494.
20. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, Vos CB de, Crijns HJGM, Lip GYH. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138(5):1093-1100.
21. Costa F, van Klaveren D, James S, et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet (London, England)*. 2017;389(10073):1025-1034.
22. Lindhoff-Last E, Birschmann I, Kuhn J, et al. Pharmacokinetics of Direct Oral Anticoagulants in Emergency Situations: Results of the Prospective Observational RADOA-Registry. *Thrombosis and haemostasis*. 2022;122(4):552-559.
23. Kuramatsu JB, Sembill JA, Huttner HB. Reversal of oral anticoagulation in patients with acute intracerebral hemorrhage. *Critical care (London, England)*. 2019;23(1):206.
24. Moia M, Squizzato A. Reversal agents for oral anticoagulant-associated major or life-threatening bleeding. *Internal and emergency medicine*. 2019;14(8):1233-1239.

25. LamaPoll: Sichere Online Umfrage & Fragebogen erstellen | Umfrage Tool kostenlos testen, 2020. Available at: <https://www.lamapoll.de/>. Accessed August 30, 2020.
26. Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, et al. Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) randomized trial. *Circulation*. 2012;126(3):343-348.
27. Ghadimi K, Levy JH, Welsby IJ. Perioperative management of the bleeding patient. *British journal of anaesthesia*. 2016;117(suppl 3):iii18-iii30.
28. Man C, Nguyen C, Lin S. Effectiveness of a smartphone app for guiding antidepressant drug selection. *Family medicine*. 2014;46(8):626-630.
29. McRae MP, Dapkins IP, Sharif I, et al. Managing COVID-19 With a Clinical Decision Support Tool in a Community Health Network: Algorithm Development and Validation. *Journal of medical Internet research*. 2020;22(8):e22033.
30. Meulendijk MC, Spruit MR, Willeboordse F, et al. Efficiency of Clinical Decision Support Systems Improves with Experience. *Journal of medical systems*. 2016;40(4):76.

8 Lebenslauf - aus Datenschutzgründen gelöscht

9 Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

Evaluation eines Clinical Decision Support System zur Unterstützung eines möglichst evidenzbasierten perioperativen Managements von antikoagulierten Patienten

Am Universitätsklinikum Würzburg, in der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie unter Betreuung und Anleitung von Prof. Dr. Patrick Meybohm mit Unterstützung durch Dr. rer. nat. Suma Choorapoikayil ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Vorliegende Ergebnisse der Arbeit wurden in folgendem Publikationsorgan veröffentlicht:

Lisa-Marie Buchner, Eun Ji Park, [...], Suma Choorapoikayil (PhD), Christoph Füllenbach (PhD), Patrick Meybohm (MD), Evaluation of a Clinical Decision Support System for the most evidence-based approach to managing perioperative anticoagulation
J Clin Anesth. Sep 2022 DOI: 10.1016/j.jclinane.2022.110877. Epub 2022 May 13.

(Ort, Datum)

(Unterschrift)

10 Danksagung

Hiermit möchte ich Herrn Prof. Dr. Patrick Meybohm für seine ausgezeichnete Betreuung und konstruktiven Kritiken danken.

Für die engagierte, kompetente und sehr motivierte Unterstützung geht ein ganz besonderer Dank an Herr Dr. rer. nat Christoph Füllenbach und Frau Dr. rer. nat. Suma Choorapoikayil. Sie standen für Fragen und Probleme jederzeit zur Verfügung und haben meine Arbeit hierdurch nicht nur fachlich, sondern auch menschlich unterstützt.

Weithin danke ich Herrn Prof. Dr. Dr. Kai Zacharowski für die Möglichkeit, meinen Forschungsarbeiten an der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie des Universitätsklinikums Frankfurt nachzugehen.

Ein besonderer Dank geht an meine Familie. Ich danke meinen Eltern, meinem Vater Dipl. ing. Anton Buchner und in lieber Erinnerung meiner Mutter Hermine Buchner, die mir das Studium ermöglichten und mich immer bestens unterstützten, wie auch meinem Bruder Andreas Buchner und meinem Mann Dr.med. Benedikt Buchner.