

**Fakultät für Medizin der Technischen Universität München**  
Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde  
Klinikum rechts der Isar

# Perioperatives Management bei HNO-Patienten unter Thrombozytenaggregations- hemmung und Antikoagulation

Laura Christine Freudelsperger

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

**Vorsitzender:** Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

**Prüfende der Dissertation:**

1. Prof. Dr. Andreas Knopf
2. Prof. Dr. Henning A. Bier (schriftliche Beurteilung)  
Prof. Dr. Dr. Klaus-Dietrich Wolff (mündliche Prüfung)

Die Dissertation wurde am 26.04.2018 bei der Technischen Universität München ein-  
gereicht und durch die Fakultät für Medizin am 07.11.2018 angenommen.



# I. Inhaltsverzeichnis

II. Abkürzungsverzeichnis.....	III
III. Tabellenverzeichnis.....	V
IV. Abbildungsverzeichnis.....	VI
1 Einleitung.....	7
1.1 Gerinnungshemmung und HNO-Patienten.....	7
1.2 Hämostase.....	9
1.2.1 Primäre Hämostase.....	10
1.2.2 Sekundäre Hämostase.....	12
1.3 Thrombozytenaggregationshemmer.....	15
1.3.1 Acetylsalicylsäure und andere COX-Hemmer.....	15
1.3.2 P2Y <sub>12</sub> -Rezeptorantagonisten.....	17
1.3.3 Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten.....	18
1.3.4 Phosphodiesterase-Hemmer.....	19
1.4 Antikoagulantien.....	20
1.4.1 Heparin.....	20
1.4.2 Indirekte Faktor-Xa-Inhibitoren.....	22
1.4.3 Vitamin-K-Antagonisten.....	22
1.4.4 Direkte orale Antikoagulantien.....	24
1.5 Übersicht über die Thrombozytenaggregationshemmer.....	27
1.6 Übersicht über die Antikoagulantien.....	28
1.6 Problematik und Bridging.....	29
1.7 Ziel der Arbeit.....	31
2 Material und Methoden.....	32
2.1 Klinische Analyse.....	32
2.2 Retrospektive Analyse.....	32
2.2.1 Patientenkollektiv und Einschlusskriterien.....	32
2.2.2 Datenerhebung und Datenverarbeitung.....	33
2.2.3 Operativ versorgtes Patientengut.....	34
2.2.4 Patienten mit Epistaxis.....	35
2.3 Statistische Methoden.....	36
3 Ergebnisse.....	37
3.1 ASS - ein weit verbreitetes Analgetikum.....	37
3.2 Epistaxis - eine häufige Komplikation unter Antikoagulation und Thrombozytenaggregationshemmung.....	39

---

3.3	Antikoagulation und Thrombozytenaggregationshemmung bei operierten Patienten.....	40
4	Diskussion.....	45
5	Zusammenfassung.....	53
6	Anhang.....	55
6.1	Fragebogen.....	55
6.2	Empfehlungen zum perioperativen Management der ACC.....	56
7	Danksagung.....	57
8	Literaturverzeichnis.....	58

## II. Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Beschreibung
ACC	<i>American College of Cardiology</i>
ACS	<i>Akutes Koronarsyndrom (acute coronary syndrome)</i>
ADP	<i>Adenosindiphosphat</i>
AK	<i>Antikoagulantien</i>
aPTT	<i>Aktivierete partielle Thromboplastinzeit</i>
ASS	<i>Acetylsalicylsäure</i>
AT-III	<i>Antithrombin-III</i>
AZ	<i>Allgemeinzustand</i>
BMS	<i>Bare Metal Stent</i>
cAMP	<i>Cyclisches Adenosinmonophosphat</i>
COX	<i>Cyclooxygenase</i>
DES	<i>Drug-eluting Stent</i>
DOAK	<i>Direkte orale Antikoagulantien</i>
EK	<i>Erythrozytenkonzentrat(e)</i>
f	<i>Gerinnungsfaktor</i>
FFP	<i>Gefrorenes Frischplasma</i>
GFR	<i>Glomeruläre Filtrationsrate</i>
GP	<i>Glykoprotein</i>
HIT-II	<i>Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II</i>
HNO	<i>Hals- Nasen- Ohrenheilkunde</i>
ICD	<i>Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator (implantable cardioverter defibrillator)</i>
IS-VD	<i>Intensivstation-Verweildauer</i>
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
KHK	<i>Koronare Herzkrankheit</i>
KVD	<i>Krankenhaus-Verweildauer</i>
LAE	<i>Lungenarterienembolie</i>
LK	<i>Lymphknoten</i>
NMH	<i>Niedermolekulares Heparin</i>
OP	<i>Operation</i>
PAR	<i>protease-actived receptors</i>
pAVK	<i>Periphere arterielle Verschlusskrankheit</i>

---

PCI	<i>Perkutane koronare Intervention</i>
PDE	<i>Phosphodiesterase</i>
PF4	<i>Plättchenfaktor 4</i>
PPC	<i>peak plasma concentration</i>
PPI	<i>Protonen-Pumpen-Inhibitor(en)</i>
PPSB	<i>Prothrombinkomplex-Konzentrat</i>
Tab.	<i>Tabelle</i>
TAH	<i>Thrombozytenaggregationshemmer</i>
TBVT	<i>Tiefe Beinvenenthrombose</i>
TF	<i>tissue factor</i>
TK	<i>Thrombozytenkonzentrat(e)</i>
TU	<i>Technische Universität</i>
UFH	<i>Unfraktioniertes Heparin</i>
VKA	<i>Vitamin-K-Antagonist</i>
VHF	<i>Vorhofflimmern</i>
vWF	<i>von-Willebrand-Faktor</i>
Z.n.	<i>Zustand nach</i>

---

### III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gegenüberstellung der einzelnen TAH .....	27
Tabelle 2: Gegenüberstellung der einzelnen AK .....	28
Tabelle 3: Einteilung der Eingriffe nach dem Resektionsausmaß .....	34

## IV. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Primäre Hämostase .....	11
Abbildung 2: Sekundäre Hämostase.....	14
Abbildung 3: Wirkweise der einzelnen TAH.....	19
Abbildung 4: Wirkweise der einzelnen AK.....	26
Abbildung 5: Eingenommene Wirkstoffklassen in Eigenmedikation .....	37
Abbildung 6: Altersunterschiede bei der Analgetika-Wahl.....	38
Abbildung 7: Indikationen für TAH und AK bei Epistaxis-Patienten.....	40
Abbildung 8: Indikationen für TAH und AK bei den operativ versorgten Patienten.....	41
Abbildung 9: Verteilung anhand der Dringlichkeit des Eingriffs .....	42
Abbildung 10: Ausmaß des Weichteilschadens.....	43
Abbildung 11: Vergleichende Übersicht der Komplikationsraten.....	44
Abbildung 12: Leitfaden zum perioperativen Umgang mit Patienten unter TAH und AK .....	52



# 1 Einleitung

## 1.1 Gerinnungshemmung und HNO-Patienten

Kardio- und zerebrovaskuläre Erkrankungen wie die koronare Herzkrankheit (KHK), das Vorhofflimmern (VHF) und der Apoplex zählen nicht nur zu den häufigsten Diagnosen weltweit, sie führen auch die Liste der häufigsten Todesursachen an (Lip et al., 2012; Nichols et al., 2014). Alleine in Europa leiden über sechs Millionen Menschen an VHF, weitere vier Millionen Betroffene sterben jährlich an den Folgen einer KHK oder eines Apoplex (Lip et al., 2012; Nichols et al., 2014). Für das Jahr 2015 konnte das Statistische Bundesamt durch ein Ranking der häufigsten Krankenhausdiagnosen die hohe Inzidenz und Prävalenz von kardio- und zerebrovaskulären Erkrankungen auch in Deutschland bestätigen (Statistisches Bundesamt, 2016). Zu den 10 häufigsten Diagnosen zählten auch hier das Vorhofflimmern bzw. -flattern, der Apoplex und die KHK (Statistisches Bundesamt, 2016). Gemeinsam ist den genannten Erkrankungen die Indikation zur Thrombozytenaggregationshemmung bzw. Antikoagulation, die der Prävention atherothrombotischer sowie thrombembolischer Komplikationen dienen und daher in der Primär- und Sekundärprophylaxe eingesetzt werden (Andreotti et al., 2015). Da kardio- und zerebrovaskuläre Erkrankungen vor allem im Alter >65 Jahren auftreten und sie aufgrund der steigenden Lebenserwartung immer häufiger werden, ist auch die Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern (TAH) und Antikoagulantien (AK) immer öfter erforderlich (Andreotti et al., 2015). Diese Entwicklung spiegelt sich auch in der steigenden Zahl von HNO-Patienten unter hämostatisch wirksamer Medikation wider, die primär chirurgisch versorgt werden müssen oder sich aufgrund von Blutungskomplikationen in den Notfallambulanzen vorstellen (Musgrave et al., 2016). Bei diesen Komplikationen handelt es sich häufig um eine Epistaxis als Ausdruck einer hämorrhagischen Diathese (Musgrave et al., 2016). Dies lässt sich anamnestisch auch bei zwei Dritteln aller Patienten auf die regelmäßige Einnahme von TAH oder AK zurückführen (Musgrave et al., 2016). Zudem greifen viele Patienten zur Analgesie akuter Schmerzen auf Medikamente wie Acetylsalicylsäure (ASS) zurück, welches neben seiner analgetischen, antipyretischen und antiinflammatorischen Wirkung auch als wirk-

samer TAH eingesetzt werden kann (Cairns, 2007). Bei HNO-Patienten muss daher mit einer ASS-Analgesie in Eigenmedikation einhergehend mit einer erhöhten Blutungsneigung gerechnet werden. Zu erwähnen bleibt, dass der Nikotinkonsum nicht nur als einer der bedeutendsten Risikofaktoren für kardio- und zerebrovaskuläre Erkrankungen gilt, sondern auch für die Entstehung von HNO-Tumoren verantwortlich gemacht werden kann (U.S.\_Department\_of\_Health\_and\_Human\_Services, 2014). Der Nikotinkonsum begünstigt dabei sowohl die Bildung benigner Raumforderungen der Speicheldrüsen, wie z.B. Zystadenolymphome, als auch die Entstehung maligner Plattenepithelkarzinome der gesamten Kopf-Hals-Region (Sadetzki et al., 2008; Urashima et al., 2013). Diese HNO-Patienten profitieren oftmals von primär chirurgischen Konzepten, was jedoch durch die Koinzidenz der genannten Erkrankungen - verbunden mit der Einnahme von TAH und AK - erschwert wird (Remmert et al., 2017; Troob et al., 2017). Die Tatsache, dass die gesamte Kopf-Hals-Region eine sehr gute Blutversorgung mit einer hohen Variabilität der Gefäße aufweist, kommt erschwerend hinzu (Lapp et al., 2015). Komponenten, die das intraoperative Blutungsrisiko bei HNO-Patienten beeinflussen sind zum Einen das Ausmaß des verbleibenden Weichteilschadens, zum Anderen Eigenschaften des OP-Gebietes selbst wie dessen Blutversorgung oder die Lokalisation nahe großen Gefäßen oder Nerven (Thiele et al., 2015). Gemäß ihres perioperativen Blutungsrisikos kann man HNO-Eingriffe anhand ihres Resektionsausmaßes in OPs mit großem Weichteilschaden (z.B. Neck dissection, Parotidektomie, transorale Tumorsektionen), OPs mit kleinem Weichteilschaden (z.B. Tympanoplastik, LK-Exstirpation, Tracheotomie) und OPs mit verbleibenden Wundflächen (z.B. Tonsillektomie, Pansinus-OPs) einteilen. Das Ausräumen ganzer Kompartimente zeigt dabei erfahrungsgemäß ein geringeres Nachblutungsrisiko im Gegensatz zu Eingriffen mit verbleibenden Wundflächen wie beispielsweise der Tonsillektomie, bei der die Wahrscheinlichkeit einer postoperativen Hämorrhagie auch ohne der Einnahme von hämostatisch wirksamer Medikation erhöht ist (Knopf et al., 2014; Walner et al., 2013).

## 1.2 Hämostase

Der Begriff Hämostase bezeichnet die prothrombotischen und fibrinolytischen Abläufe, die bei Endothelverletzungen zur Aktivierung von Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren im Blut führen (Lasne et al., 2006; Palta et al., 2014). Es handelt sich um ein komplex reguliertes System, welches zwischen Thrombozyten, Gerinnungsfaktoren und Gefäßwand vermittelt und letztlich die Thrombusentstehung und Fibrinolyse reguliert (Palta et al., 2014). Als System betrachtet zählen dazu viele verschiedene reaktive Einzelkomponenten, darunter Thrombozyten, subendotheliale Proteine und pro- sowie antikoagulatorische Faktoren im Blut (Davie et al., 1991). Physiologischer Weise halten sich pro- und antikoagulatorische Faktoren die Waage, um eine überschießende Reaktion in eine der beiden Richtungen zu verhindern (Triplett, 2000). Schon die Mutation einzelner Komponenten des hämostatischen Systems kann weitreichende Folgen haben. Am Beispiel der Hämophilie A wird dies deutlich: durch genetische Mutationen bzw. deren Vererbung kommt es zu einer verminderten Aktivität bis zu einem absoluten Mangel an Gerinnungsfaktor VIII, was zu Störungen in der Gerinnungskaskade und in der Folge zu Blutungen führt (Berntorp et al., 2012). Nicht nur im Rahmen von Genetik, invasiven Eingriffen oder Verletzungen, sondern auch bei schweren Erkrankungen kann dieses System im Sinne einer disseminierten intravasalen Koagulopathie aus seinem Gleichgewicht gebracht werden und birgt daher ein nicht unerhebliches thrombohämorrhagisches Risiko (Lasne et al., 2006; Saba et al., 2006). Die Aufgabe des hämostatischen Systems liegt aber nicht nur im Verschluss von Endothelverletzungen, es trägt auch zum Erhalt der physiologischen Blutviskosität bei und ist am Abbau der Blutgerinnsel nach Reparatur des Endothelschadens beteiligt (Versteeg et al., 2013).

Unterteilt wird die Hämostase in drei Phasen: die primäre Hämostase, die sekundäre Hämostase und die Fibrinolyse (Baker et al., 2011). Als erste Reaktion des Körpers auf eine Endothelverletzung kommt es durch einen lokalen arteriellen Vasospasmus zur Eindämmung der Blutung und zur Freisetzung von Mediatoren wie Endothelin und Thromboxan A<sub>2</sub> (Lasne et al., 2006). Durch Liberation dieser Botenstoffe werden die Mechanismen von primärer und sekundärer Hämostase in Gang gesetzt, welche im Folgenden genauer erläutert werden (Palta et al., 2014). Am Ende der primären Hä-

mostase steht die Thrombozytenaggregation, das Resultat der sekundären Hämostase stellt die Bildung eines stabilen Fibrinthrombus dar (Palta et al., 2014). Dadurch wird nicht nur der Verschluss des Endothelschadens gewährleistet, sondern auch dessen Reparatur und Heilung ermöglicht (Lasne et al., 2006). Zu erwähnen bleibt, dass eine Aktivierung von Thrombozyten durch einen Endothelschaden unweigerlich auch zu einer Aktivierung von Gerinnungsfaktoren führt, sich die einzelnen Reaktionen somit gegenseitig beeinflussen und die Abläufe von primärer und sekundärer Hämostase untrennbar miteinander verbunden sind (Versteeg et al., 2013).

### 1.2.1 Primäre Hämostase

Die primäre Hämostase beschreibt komplexe Abläufe zwischen Thrombozyten, geschädigter Gefäßwand sowie adhäsiven Proteinen, deren Endprodukt die Thrombozytenaggregation darstellt (Palta et al., 2014). Eine Endothelverletzung, ausgelöst z.B. durch Trauma oder Scherkräfte, führt zur Freilegung bzw. Freisetzung von aggregationsfördernden, subendothelialen Proteinen wie z.B. Kollagen, von-Willebrand-Faktor (vWF), Laminin, Thrombospondin und Fibronectin (Luan et al., 2007; Palta et al., 2014). Dies wiederum hat die Aktivierung von Thrombozyten zur Folge und führt zu einer Lokaladhäsion, bei der vWF als essentielles Bindungsglied zwischen Thrombozyten und subendotheliale Kollagen eine wichtige Rolle spielt (Palta et al., 2014). Die Bindung kann einerseits über den GPIb/IX/V-Rezeptor, andererseits über die Bindung von vWF an den GPIIb/IIIa-Rezeptor aktivierter Thrombozyten erfolgen (Triplett, 2000). Die Aktivierung der Thrombozyten führt dabei zu einer Strukturveränderung der Zellen mit der Ausbildung von Pseudopodien und zur Ausschüttung von Adenosinphosphat (ADP)-Granula, PF4, Fibrinogen, fV und fVIII (Triplett, 2000). Das Ausschütten von ADP spielt eine zentrale Rolle, da es nicht nur zur Rekrutierung weiterer Thrombozyten führt, sondern auch über den P2Y<sub>12</sub>-Rezeptor an sie bindet und sie dadurch aktiviert (Dorsam et al., 2004). Am Ende steht die Bildung eines Thrombozytenaggregates, welches im Rahmen der sekundären Hämostase weiter stabilisiert wird (Triplett, 2000).

Die Aktivierung von Thrombozyten erfolgt jedoch nicht ausschließlich durch den erläuterten Mechanismus, sondern kann auch durch körpereigene Botenstoffe wie Thromboxan A<sub>2</sub>, Epinephrin oder durch Proteasen der sekundären Hämostase ausgelöst werden (Cines et al., 1998; Triplett, 2000). Das Beispiel von Thrombin, das über protease-activated-receptors (PAR) von Thrombozyten zu deren irreversiblen Aktivierung führt sowie die Tatsache, dass einzelne Gerinnungsfaktoren gezielt auf der Thrombozytenoberfläche Komplexe formen, verdeutlicht die wechselseitige Beeinflussung und enge Verknüpfung von zellulären und plasmatischen Blutbestandteilen (Luan et al., 2007).

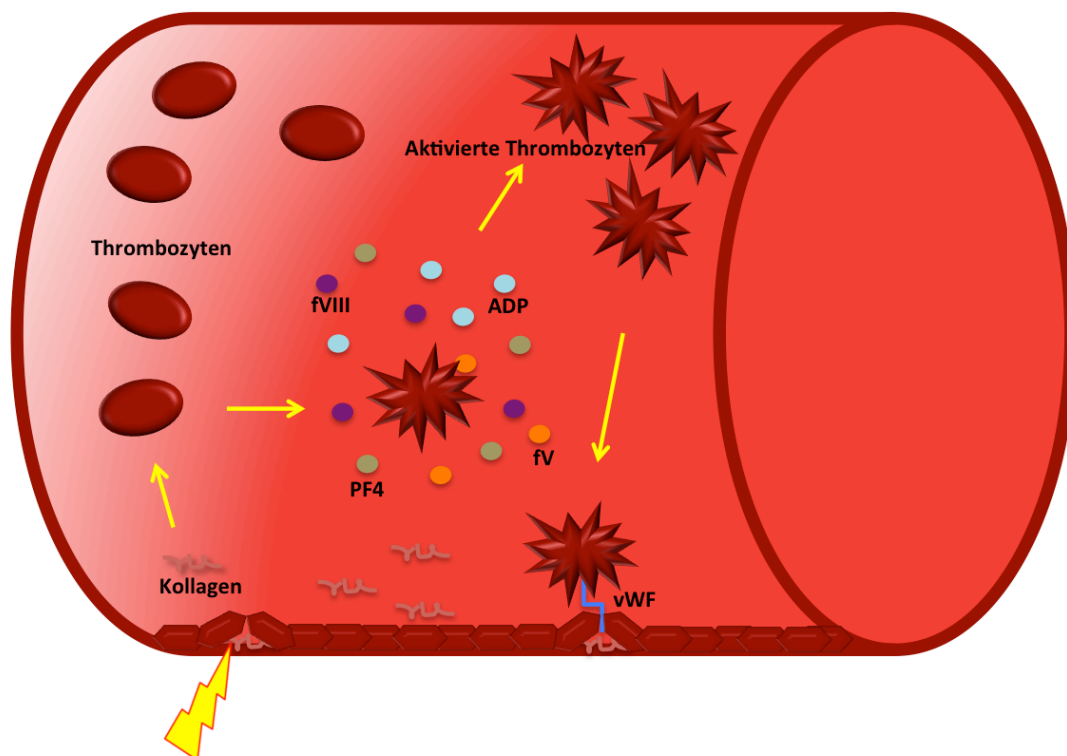


Abbildung 1: Primäre Hämostase

Vereinfachte Veranschaulichung der Abläufe der primären Hämostase. Durch einen Endothelschaden werden subendotheliale Proteine frei (u.a. von-Willebrand-Faktor (vWF) und subendotheliales Kollagen), was eine Aktivierung von Thrombozyten zur Folge hat. Diese Aktivierung führt einerseits zu einer Strukturveränderung der Zellen mit Ausbildung von Pseudopodien und andererseits zur Ausschüttung verschiedener prokoagulatorischer Faktoren, darunter Adenosindiphosphat (ADP), Faktor VIII (fVIII), Plättchenfaktor 4 (PF4) sowie Faktor V (fV) aus dem Zytoplasma der Thrombozyten. Die Bindung von ADP über den P2Y<sub>12</sub>-Rezeptor an der Oberfläche neuer Thrombozyten führt zu einer erneuten Aktivierung sowie zu einer weiteren Rekrutierung der Zellen. Letztlich können die aktivierten Thrombozyten mit Hilfe von vWF an subendotheliale Strukturen binden, was zur einer Lokaladhäsion mit Aggregation führt.

### 1.2.2 Sekundäre Hämostase

Die sekundäre Hämostase dient der weiteren Stabilisierung und Abdichtung des entstandenen Thrombozytenaggregats durch die Bildung von Fibrin (Baker et al., 2011). Bewerkstelligt wird dies durch einzelne Komponenten der sekundären Hämostase, die sich biochemisch in Serinproteasen (z.B. Thrombin) und Kofaktoren der Serinproteasen (z.B. Thrombomodulin) unterteilen lassen (Versteeg et al., 2013). Das von Monroe et al. entwickelte Konzept von drei sich überlappenden Phasen, die durch zelluläre Komponenten reguliert werden, hat das klassische Modell der intrinsischen und extrinsischen Gerinnungskaskade weitestgehend abgelöst (Versteeg et al., 2013). Gegliedert wird es in eine Initiationsphase, eine Amplifikationsphase und eine Propagationsphase (Monroe et al., 2006).

Die Initiationsphase beginnt mit dem Kontakt von tissue factor (TF) mit im Blut zirkulierenden Gerinnungsfaktoren (Monroe et al., 2006). Dazu kommt es durch einen Endothelschaden mit Freilegung von subendothelial vorhandenem TF oder durch Expression von TF auf aktivierten Monozyten oder Endothelzellen (Lasne et al., 2006). Dabei handelt es sich um einen Transmembran-Rezeptor, der spezifisch fVII binden und diesen durch einen bisher nicht vollständig geklärten Mechanismus aktivieren kann (Mackman, 2009). Es formt sich ein Komplex aus TF und fVIIa, welcher wiederum die Faktoren IX und X aktivieren kann (Osterud et al., 2000). Die Komplexbildung von fXa mit fVa auf der Oberfläche aktivierter Thrombozyten bzw. TF-exprimierender Zellen bildet die entscheidende Grundlage für die Entstehung von Thrombin aus Prothrombin (Luan et al., 2007). Ein Teil von fVa kommt dabei aus ausgeschütteten Granula aktivierter Thrombozyten, was die gegenseitige Beeinflussung zellulärer und plasmatischer Blutbestandteile erneut verdeutlicht (Briede et al., 2001). Die in der Initiationsphase entstandene Menge an Thrombin ist zwar vergleichsweise gering, führt aber durch eine Verstärkung der prokoagulatorischen Eigenschaften aktivierter Thrombozyten und der Aktivierung der Faktoren V, VII und XI in der Amplifikationsphase dazu, dass die Koagulation weiter vorangetrieben wird (Monroe et al., 2006). In der sich anschließenden Propagationsphase kommt es durch Bindung von fIXa an fVIIIa zur Bildung von fXa (Luan et al., 2007). Es folgt die bereits beschriebene Komplexbildung von fXa mit

fVa zum Prothrombin-Aktivator-Komplex, der Prothrombin zu Thrombin umwandelt (Hoffman et al., 2001). Aufgrund der Tatsache, dass sich fXa nur schwer von der Thrombozytenoberfläche lösen kann, finden alle Prozesse der Propagationsphase auf diesen Blutzellen statt (Monroe et al., 2006).

Die Bildung von Thrombin stellt also die Schlüsselreaktion der sekundären Hämostase dar, die nicht nur zur Bildung von Fibrin aus Fibrinogen sowie zur Aktivierung von fXIII führt, sondern auch über einen positiven Feedback-Mechanismus vorgeschaltete Faktoren aktivieren kann (Luan et al., 2007). Letztlich werden die entstandenen Fibrinfäden mit Hilfe von fXIIIa über Amid- und Isopeptidverbindungen untereinander und innerhalb des zuvor entstandenen Thrombozytenaggregats vernetzt, was dessen Stabilität erhöht (Ariens et al., 2002).

Um eine überschießende Koagulation zu verhindern, zirkulieren auch Inhibitoren der Serinproteasen im Blut (Luan et al., 2007). Unter ihnen ist Antithrombin-III (AT-III) als einer der wichtigsten Kontrollelemente der Gerinnungskaskade zu nennen, da es gezielt Thrombin, fXa und fIXa hemmt (Long et al., 2003). Als Pseudosubstrat getarnt kann es z.B. an Thrombin binden und damit einen AT-III-Thrombin-Komplex bilden, der nicht nur das Thrombin in seiner Aktivität einschränkt sondern im Verlauf auch als ganzer Komplex aus dem Blut eliminiert wird (Triplett, 2000). Auch bei Plasmin handelt es sich um einen antikoagulatorischen Faktor, der im Rahmen der Fibrinolyse die gebildeten Fibrinbrücken spalten und somit das erwähnte Gleichgewicht von pro- zu antikoagulatorischen Faktoren im Blut aufrecht erhalten kann (Baker et al., 2011). Neuere Studien konnten zudem zeigen, dass einzelnen Proteasen nicht nur eine wichtige Rolle in der Hämostase zukommt, sondern dass sie über die Bindung an Protease-aktivierte Rezeptoren (PAR) der Endothelzellen auch eine modulierende Wirkung auf Vorgänge wie Entzündungen, Angiogenese, Tumor- und Metastasenwachstum haben können (Rezaie, 2014).

Auch muss zwischen den Entstehungsorten von Blutgerinnseln differenziert werden: während arterielle Thromben hauptsächlich aus Thrombozyten bestehen, die von Fibrin zusammengehalten werden, beinhalten venöse Thromben in erster Linie Fibrin und darin gefangene Erythrozyten (Weitz et al., 2012). Deshalb zielt die medikamentöse

Gerinnungshemmung im arteriellen System auf die Hemmung der Thrombozytenaggregation ab, während die Bildung von Fibrin als Endprodukt der sekundären Hämostase gezielt durch Antikoagulantien unterbunden werden kann (Weitz et al., 2012). Die Wirkweise sowie Eigenschaften und Indikationen der einzelnen TAH und AK werden im Folgenden genauer erläutert.

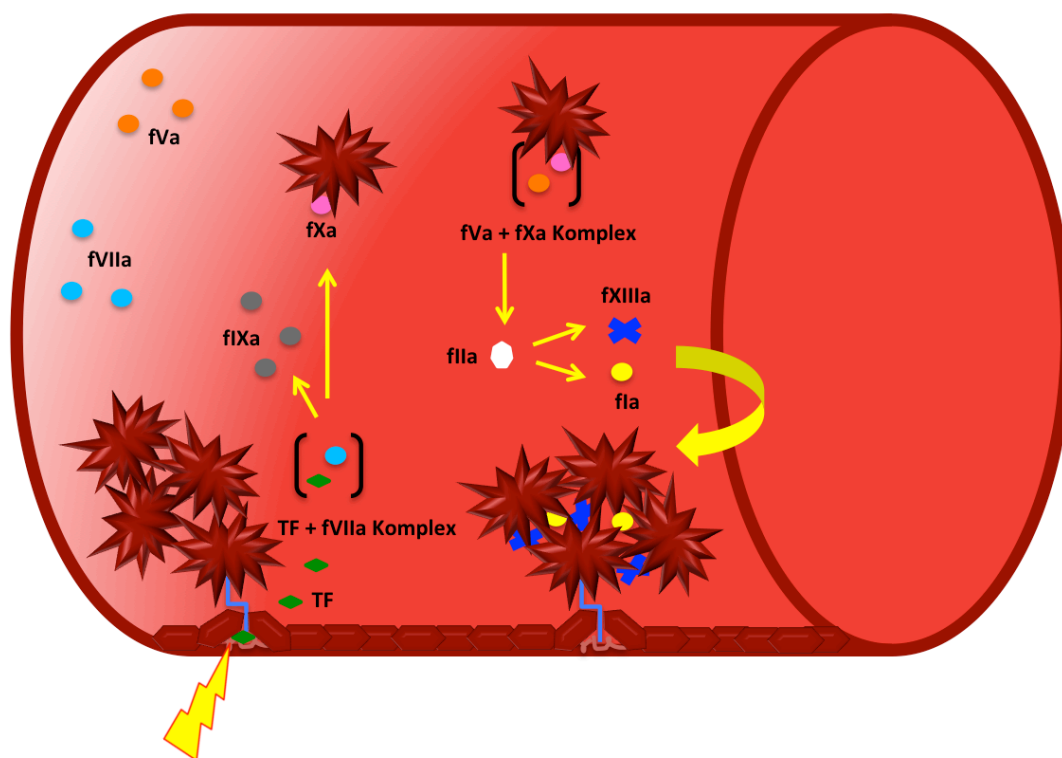


Abbildung 2: Sekundäre Hämostase

Vereinfachte Veranschaulichung der Abläufe der sekundären Hämostase. Im Rahmen des Endothelschadens wurde subendothelial gelegener tissue factor (TF) frei, welcher durch Komplexbildung mit Faktor VII (fVII) nicht nur diesen, sondern auch andere Faktoren (fIX und fX) aktivieren kann. Da sich fXa nur schwer von der Oberfläche aktivierter Thrombozyten lösen kann, erfolgt die Komplexbildung mit fXa auf diesen Blutzellen. Der Komplex aktiviert wiederum Faktor II (fIIa), welcher als Schlüsselreaktion zur Bildung von Fibrin (fIa) und Faktor XIIIa (fXIIIa) führt. Nach der Thrombozytenaggregation, welche den Endpunkt der primären Hämostase darstellt, folgt nun also die Stabilisierung des entstandenen Aggregats durch Fibrin (fIa) und fXIIIa durch Ausbildung von Brücken zwischen den Thrombozyten.



## 1.3 Thrombozytenaggregationshemmer

Die Thrombozytenaggregationshemmung ist zentrales Moment in der Therapie und Prophylaxe zerebrovaskulärer, peripher arterieller sowie koronarer Erkrankungen (Halkes et al., 2006; Vandvik et al., 2012). Die im Folgenden im Detail erläuterten Wirkstoffgruppen greifen an unterschiedlichen Orten in den physiologischen Ablauf der primären Hämostase ein und verhindern dadurch die Entstehung arterieller Thromben.

Über ihre Rolle in der Prävention atherothrombotischer Ereignisse hinaus konnte ein Zusammenhang zwischen der Einnahme von bestimmten TAH und einer geringeren Inzidenz von Tumorerkrankungen und deren Wachstum festgestellt werden (Wojtukiewicz et al., 2017). Mehrere voneinander unabhängige Studien konnten diesen Effekt für verschiedene Tumorentitäten, darunter Kolon- und Mammakarzinome, nachweisen (Chubak et al., 2016; Shiao et al., 2017).

### 1.3.1 Acetylsalicylsäure und andere COX-Hemmer

Der Wirkmechanismus von ASS beruht auf der irreversiblen Hemmung der Isoenzyme Cyclooxygenase 1 und 2 (COX-1, COX-2), welche an der Bildung von Thromboxan  $A_2$  und den Prostaglandinen  $I_2$  und  $E_2$  aus Arachidonsäure beteiligt sind (Patrono et al., 2004). ASS weist zwar eine viel höhere Affinität zur COX-1 auf, wird aber bei steigender Dosis zu einem nicht-selektiven Hemmer beider Cyclooxygenasen (Koenig-Oberhuber et al., 2016; Patrono et al., 2004). Die durch die COX-1 vermittelte Hemmung der Thrombozytenaggregation erfolgt durch die verminderte Bildung von plättchenaktivierendem Thromboxan  $A_2$  (Warner et al., 2011). Durch Inhibition der COX-2 wird die Bildung verschiedener entzündungsfördernder Prostaglandine unterbunden, was den antipyretischen, antiinflammatorischen und analgetischen Effekt von ASS erklärt (Cairns, 2007). Im Unterschied zur COX-1, die in den meisten Geweben des Körpers natürlich vorkommt, wird die COX-2 in erster Linie im Rahmen von Entzündungen oder Tumorgeschehen von Zellen exprimiert (Cairns, 2007). Die Wirkung von ASS tritt innerhalb von zehn Minuten nach der Einnahme ein und hält durch die Irreversibilität der

Blockade für die Lebenszeit eines Thrombozyten an, was im Durchschnitt acht Tagen entspricht (Schlitt et al., 2013). Die Bioverfügbarkeit nach oraler Einnahme liegt bei etwa 50% bei Dosierung zwischen 20-1300 mg, wobei die Höhe der Dosierung das Blutungsrisiko beeinflusst (Lapp et al., 2015; Warner et al., 2011). In höheren Dosen dient es der Analgesie akuter Schmerzen, in niedrigeren Dosen wird es in der Primärprophylaxe kardiovaskulärer Erkrankungen eingesetzt und gilt im Rahmen der Sekundärprophylaxe bei stabiler KHK, pAVK, Karotisstenose und ACS als Mittel der Wahl (Lapp et al., 2015; Vandvik et al., 2012). Auch nach Eingriffen wie z.B. perkutanen koronaren Interventionen (PCI) mit Stent-Einlage wird eine lebenslängliche ASS-Einnahme empfohlen, zudem wird je nach Stent-Typ eine zeitlich begrenzte duale Plättchenhemmung z.B. mit Clopidogrel begonnen (Vandvik et al., 2012). Bei einer Therapie mit ASS ist jedoch auf Symptome einer ASS-Intoleranz zu achten, welche sich in Form von Asthma, Rhinitis und Polypen als sogenannte Samter-Trias äußern kann (Lenz et al., 2000).

Neben ASS zählen auch andere Medikamente zur Gruppe der Cyclooxygenase-Inhibitoren (Cryer et al., 1998). Am Häufigsten werden Wirkstoffe wie Diclofenac, Ibuprofen oder Paracetamol eingenommen, die zwar in erster Linie der Analgesie akuter Schmerzen dienen, aber auch Einfluss auf die Hämostase haben können (Cryer et al., 1998). Beispielsweise konnte für Diclofenac trotz seiner hohen Affinität zur COX-2 auch eine Wirkung auf die COX-1 nachgewiesen werden (Cryer et al., 1998; Schmidt et al., 2001). Bei Ibuprofen handelt es sich gar um einen nicht-selektiven COX-Hemmer, der durch seine Wirkung an der COX-1 maßgeblich in die primäre Hämostase eingreift (Cryer et al., 1998). Im Gegensatz dazu konnte bei Paracetamol, einem selektiven COX-2-Hemmer, keine relevante Auswirkung auf die Plättchenfunktion festgestellt werden (Hinz et al., 2012). Zwar wird die COX-1 bei steigender Dosis gehemmt, eine klinisch relevante Blockade von >95% konnte allerdings nicht nachgewiesen werden (Hinz et al., 2012).

### 1.3.2 P2Y<sub>12</sub>-Rezeptorantagonisten

Als P2Y<sub>12</sub>-Rezeptorantagonisten bezeichnet man die Wirkstoffe Ticlopidin, Prasugrel, Clopidogrel und Ticagrelor (Koenig-Oberhuber et al., 2016). Ihnen gemeinsam ist die Blockade des P2Y<sub>12</sub>-ADP-Rezeptors an der Oberfläche von Thrombozyten, wodurch die Aktivierung und Strukturveränderung der Zellen verhindert und letztlich die Thrombozytenaggregation gehemmt wird (Koenig-Oberhuber et al., 2016).

Ticlopidin, Prasugrel und Clopidogrel zählen zur Gruppe der Thienopyridine, die irreversibel an den ADP-Rezeptor binden und damit dauerhaft die ADP-abhängige Thrombozytenaktivierung blockieren (Schlitt et al., 2013). Es sind Prodrugs, die durch eine Verstoffwechslung in der Leber mit Hilfe des Cytochrom-P-450-Systems in ihre aktiven Metabolite überführt werden (Mega et al., 2009). Da das Cytochrom-P-450-System jedoch genetischen Polymorphismen unterliegt, kann es zu variablen Wirkspiegeln der aktiven Metabolite kommen (Hulot et al., 2006). Durch den Zwischenschritt in der Leber und die geringe Bioverfügbarkeit bedingt, kann beispielsweise Clopidogrel erst nach mehreren Tagen seine volle Wirkung entfalten (Schlitt et al., 2013). Die Wirkdauer der Thienopyridine entspricht der durchschnittlichen Lebensdauer eines Thrombozyten von etwa acht Tagen, was auf die Irreversibilität ihrer ADP-Rezeptor-Blockade zurückzuführen ist (Santa-Cruz et al., 2004). Ticagrelor verfügt als jüngste Ergänzung der P2Y<sub>12</sub>-Rezeptorantagonisten und als einziger Stellvertreter der neuen Wirkstoffklasse der Cyclopentyltriazolopyrimidine über die Eigenschaft, reversibel am ADP-Rezeptor binden zu können und muss im Vergleich zu den Thienopyridinen nicht erst in der Leber aktiviert werden (Giannitsis et al., 2012). Dadurch ergibt sich ein schnellerer Wirkeintritt und eine effektivere sowie konsistentere Hemmung des ADP-Rezeptors (Giannitsis et al., 2012). Studien konnten zudem die Überlegenheit von Ticagrelor im Vergleich zu Clopidogrel bezogen auf das Gesamtüberleben nach einem akutem Koronarsyndrom belegen (Wallentin et al., 2009). Bei der Gabe von Ticagrelor gilt es allerdings zu beachten, dass der Wirkstoff bei dem Zerfall von Thrombozyten wieder freigesetzt wird und dadurch bei der Transfusion neuer Thrombozyten erneut binden kann (Schlitt et al., 2013).

Aufgrund der synergistischen thrombozytenaggregationshemmenden Wirkung von ADP-Rezeptor-Antagonisten und ASS werden sie bei bestimmten Indikationen in Kombination eingesetzt (Warner et al., 2011; Wijeyeratne et al., 2011). Eine duale Thrombozytenaggregationshemmung ist typischerweise nach perkutanen koronaren Interventionen (PCI) mit Stent-Einlage erforderlich, wobei die Dauer der Einnahme des gewählten P2Y<sub>12</sub>-Rezeptorantagonisten von der Art des Stents abhängt, in der Regel jedoch ein Jahr nicht überschreitet (Lapp et al., 2015). Darüberhinaus können P2Y<sub>12</sub>-Rezeptorantagonisten bei Patienten eingesetzt werden, bei denen aufgrund einer Allergie oder Resistenz gegen ASS keine andere Möglichkeit der TAH besteht (Kapil et al., 2017; Lapp et al., 2015).

### 1.3.3 Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten

Zur Wirkstoffgruppe der Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitoren zählen Abciximab, Tirofiban und Eptifibatid (Koenig-Oberhuber et al., 2016). Sie hemmen selektiv den GP-IIb/IIIa-Rezeptor, der nach der Aktivierung von Thrombozyten vermehrt auf deren Oberflächen exprimiert wird (Dornbos et al., 2017). Durch Blockade dieses Rezeptors, der als wichtige Bindestelle für vWF und Fibrinogen gilt, wird die Thrombozytenaggregation verhindert (Dornbos et al., 2017). Der humanisierte monoklonale Antikörper Abciximab zeigt von allen Wirkstoffen die höchste Affinität zum GP-IIb/IIIa-Rezeptor und zeichnet sich durch eine kurze Halbwertszeit aus (Koenig-Oberhuber et al., 2016). Die intravenöse Applikation von GP-IIb/IIIa-Antagonisten ermöglicht zudem einen schnellen Wirkeintritt innerhalb weniger Sekunden bis maximal einer Minute (Koenig-Oberhuber et al., 2016; Mazzaferri et al., 2008). Dies macht sie optimal einsetzbar in der Akuttherapie von thrombembolischen Geschehen, wie sie z.B. bei intrakraniellen Eingriffen an Aneurysmen vorkommen können (Dornbos et al., 2017). Zudem können sie zur Prophylaxe ischämischer Komplikationen im Rahmen eines ACS oder bei perkutanen koronaren Interventionen eingesetzt werden (Lincoff et al., 2000).

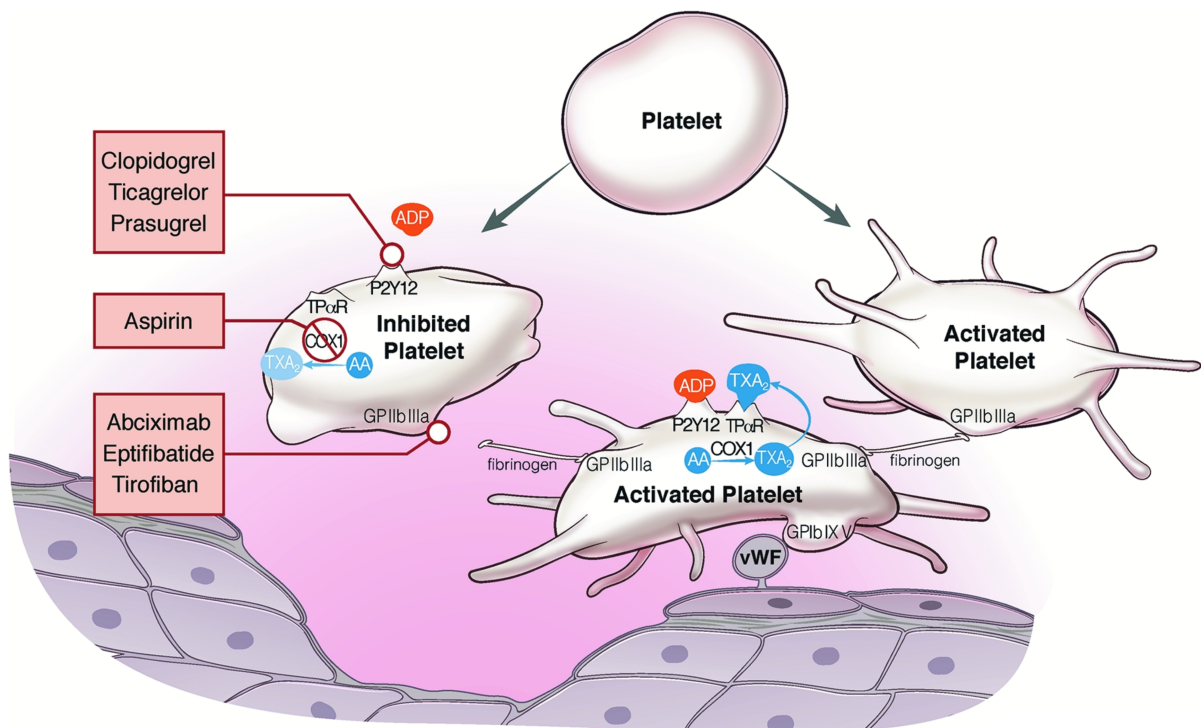


Abbildung 3: Wirkweise der einzelnen TAH

Veranschaulichung der Wirkweise der einzelnen TAH am Beispiel von Aspirin (ASS), den P2Y<sub>12</sub>-Rezeptorantagonisten Clopidogrel, Ticagrelor und Prasugrel und den GPIIb/IIIa-Inhibitoren Abciximab, Eptifibatid und Tirofiban. Reprinted with permission (Dornbos et al., 2017) Elsevier ©2017.

### 1.3.4 Phosphodiesterase-Hemmer

Die Gruppe der Phosphodiesterase-Hemmer ist eine heterogene Gruppe von Medikamenten, deren einziger Stellvertreter mit hämostatischer Wirkung Dipyridamol ist (Gresele et al., 2011). Seine thrombozytenaggregationshemmende Wirkung entfaltet Dipyridamol auf unterschiedliche Weise (Gresele et al., 2011). Es hemmt einerseits die Phosphodiesterasen 3 und 5, was durch einen Anstieg der intrazellulären cAMP-Konzentration eine Ausschüttung von Kalzium als wichtigen Kofaktor der Thrombozytenaggregation verhindert (Kapil et al., 2017). Andererseits inhibiert es die Wiederaufnahme von Adenosin in die Zellen, was zur Vasodilatation führt und den Plasmaspiegel des thrombozytenhemmenden Adenosins erhöht (Gresele et al., 2011). Alleine verabreicht hat Dipyridamol allerdings keinen signifikanten Effekt auf die Gerinnung (Gresele et al., 2011). In Kombination mit ASS konnte aber eine Risikoreduktion für das Auftre-

ten ischämischer zerebrovaskulärer Ereignisse ohne einem vermehrten Auftreten von Blutungen nachgewiesen werden, weshalb es als Kombinationspräparat (Aggrenox®) in der Sekundärprophylaxe bei Z.n. TIA oder Z.n. Apoplex zugelassen ist (Lenz et al., 2000; Li et al., 2013).

## 1.4 Antikoagulantien

Unter Antikoagulation versteht man den medikamentösen Eingriff in die physiologischen Abläufe der sekundären Hämostase. Antikoagulantien dienen sowohl der Primär- als auch der Sekundärprophylaxe venöser Thromben und Thrombembolien, wie sie bei Z.n. mechanischem oder biologischem Herzklappenersatz oder im Rahmen einer TBVT oder LAE sowie bei VHF entstehen können (Larsen et al., 2016; Schlitt et al., 2013).

Die im Folgenden erläuterten Wirkstoffe stören bzw. verändern an unterschiedlichen Angriffspunkten den Ablauf der plasmatischen Gerinnung und wirken daher der Entstehung von Thromben entgegen.

### 1.4.1 Heparin

Heparin gilt als indirekter Thrombin-Inhibitor (Kang et al., 2017). Der Wirkmechanismus beruht auf der reversiblen Bindung von Heparin an Antithrombin-III (AT-III), welches dadurch in seiner antikoagulatorischen Wirkung um ein Tausendfaches bestärkt wird (Garcia et al., 2012; Long et al., 2003). Genauer, löst die Bindung eine Konformationsänderung im reaktiven Zentrum von AT-III aus, was es zu einem sehr potenten Hemmer der Serinproteasen macht (Garcia et al., 2012). Der gebildete Heparin-AT-III-Komplex kann dann Thrombin sowie die Faktoren Xa, IXa, XIa und XIIa irreversibel inaktivieren (Weitz et al., 2017). Nach dieser Reaktion dissoziiert Heparin und kann erneut an AT-III binden (Garcia et al., 2012). Durch die Inaktivierung von Thrombin wird nicht

nur die Fibrinbildung als Endpunkt der sekundären Hämostase unterbunden, sondern auch die durch Thrombin vermittelte Thrombozytenaggregation und die Aktivierung der Faktoren V, VIII und XI (Garcia et al., 2012).

Unterschieden werden zwei Arten: das unfraktionierte Heparin (UFH) und die Gruppe der niedermolekularen Heparine (NMH) (Baglin et al., 2006). Die Bildung von NMH erfolgt dabei durch enzymatische bzw. chemische Depolymerisation von UFH (Baglin et al., 2006). Bedingt durch die kleinere Molekülmasse, zeigt NMH andere Eigenschaften als UFH: während die antikoagulatorische Wirkung von UFH durch Bestimmung der aPTT überwacht und gegebenenfalls in der Dosis angepasst werden kann, ist ein Monitoring bei Gabe von NMH durch gewichtsadaptierte, festgesetzte Dosen meist nicht von Nöten (Eikelboom et al., 2006; Weitz et al., 2017). Dies hat den Vorteil, dass die Therapie bei guter Patienten-Compliance auch außerhalb des Krankenhauses weitergeführt werden kann (Weitz et al., 2017). UFH dagegen hat eine unberechenbarere Pharmakokinetik, da es mit vielen verschiedenen Plasmaproteinen interagieren kann und bei Bindung z.B. an PF4, Fibronectin oder vWF seine antikoagulatorische Wirkung einbüßt (Leentjens et al., 2017). Obwohl NMH in der Handhabung einfacher ist gilt es zu beachten, dass die NMH-Dosis aufgrund der renalen Elimination und des sich daraus ergebenden, potentiellen Kumulationsrisikos an die Nierenfunktion des Patienten angepasst werden muss (Haas et al., 2016). Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist daher ein Monitoring der Anti-Xa-Aktivität bei NMH-Gabe indiziert, ab einer GFR  $\leq 30$  ml/min ist die Therapie mit NMH kontraindiziert (Haas et al., 2016; Volk, 2016). Als Nebenwirkung ist vor allem die autoimmun vermittelte Heparin-induzierte Thrombozytopenie II (HIT-II) zu erwähnen, welche regelmäßige Kontrollen der Thrombozytenzahl bis zum 14. Tag nach erstmaliger Gabe notwendig machen (Haas et al., 2016). Die Gabe von NMH ist zudem vergesellschaftet mit einem signifikant niedrigerem Risiko für die Entwicklung einer HIT-II im Vergleich zu UFH (Weitz et al., 2017).

Obwohl heutzutage der Stellenwert der Therapie mit UFH im Vergleich zu NMH an Bedeutung verloren hat, bleibt es dennoch klare Präferenz bei bestimmten Patienten (Eikelboom et al., 2006). Begründet durch die kurze Halbwertszeit, die Möglichkeit der Antagonisierung und die bessere klinische Erprobung bei Patienten mit Niereninsuffizienz wird es vor allem in Situationen bevorzugt, die nur eine kurze Antikoagulations-

dauer erfordern (Eikelboom et al., 2006; Garcia et al., 2012). Im Falle einer UFH-induzierten Blutung wird Protaminsulfat zur Antagonisierung empfohlen (Smythe et al., 2016). Der Hauptindikationsbereich der NMH ist unter Abwägung des Blutungs- und HIT-II-Risikos die peri- und postoperative Thromboseprophylaxe (Haas et al., 2016). Auch bei spezielleren Fragestellungen, wie z.B. dem Vorliegen einer TBVT im Rahmen eines Karzinoms oder rekurrenter TBVT werden NMH als Erstlinientherapie empfohlen (Kearon et al., 2016).

#### 1.4.2 Indirekte Faktor-Xa-Inhibitoren

Das synthetische Pentasaccharid Fondaparinux wurde nach dem Vorbild des AT-III-bindenden Pentasaccharids von Heparin entwickelt (Garcia et al., 2012). Dadurch ist die Wirkweise von Fondaparinux auch der der Heparine sehr ähnlich: es bindet irreversibel an AT-III und löst eine Konformationsänderung in dessen reaktiven Zentrum, wodurch die Affinität von AT-III zu fXa stärker wird (Garcia et al., 2012). Durch die kovalente Bindung von AT-III mit fXa wird Letzterer in seiner prokoagulatorischen Wirkung effektiv gehemmt (Garcia et al., 2012). Nach dieser Komplexbildung kann Fondaparinux von AT-III dissoziieren und erneut binden (Garcia et al., 2012). Analog zu den NMH kann Fondaparinux nicht durch Protaminsulfat antagonisiert werden und ist bei Patienten mit höhergradiger Niereninsuffizienz ( $GFR \leq 30$  ml/min) kontraindiziert (Garcia et al., 2012). Im Unterschied zu den NMH zeigt Fondaparinux jedoch eine höhere Anti-Xa-Aktivität, eine längere Halbwertszeit sowie ein geringeres Risiko für die Entwicklung einer HIT-II (Garcia et al., 2012; Weitz et al., 2017).

#### 1.4.3 Vitamin-K-Antagonisten

Vitamin-K-Antagonisten (VKA) wie Warfarin und Phenprocoumon zählen zu den am Häufigsten angewandten Antikoagulantien weltweit (Hegener et al., 2017). Ihre Wirkung beruht auf der Interferenz in den natürlichen Vitamin-K-Zyklus, wobei das Vita-



min als notwendiger Kofaktor bei der  $\gamma$ -Carboxylierung bestimmter Gerinnungsfaktoren und Proteine in der Leber eine wichtige Rolle spielt (Ansell et al., 2008). Für die Carboxylierung ist Vitamin K in seiner reduzierten Form als Vitamin-KH<sub>2</sub> von Nöten, welches nach erfolgter Reaktion über einen Zwischenschritt als Vitamin-K-Epoxid durch Enzyme wieder in seine Ausgangsform gebracht wird (Ansell et al., 2008). Diese Enzyme, Vitamin-K-Epoxid-Reduktase sowie möglicherweise Vitamin-KH<sub>2</sub>-Reduktase, werden durch die VKA gezielt gehemmt (Mekaj et al., 2015). Es resultieren teils carboxylierte, teils nicht-carboxylierte und damit funktionsuntüchtige Gerinnungsfaktoren, was zu dem gewünschten Effekt der verlangsamten Hämostase führt (Ansell et al., 2008). Betroffen sind dabei die Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X sowie die Proteine C und S (Mekaj et al., 2015).

Bei Beginn einer Therapie mit VKA ist Folgendes zu berücksichtigen: Zum einen ist es in der Phase der Neueinstellung essentiell eine simultane Bridging-Therapie mit niedermolekularen Heparinen zu beginnen, da auch die Synthese der antikoagulativ wirksamen Proteine C und S durch die VKA gehemmt wird, was sich in einer anfangs erhöhten Thromboseneigung äußert (Lapp et al., 2015). Zum anderen zeigt sich ein individuelles Ansprechen von Patienten auf VKA z.B. aufgrund von genetischen Faktoren, was die Entwicklung eines standardisierten Monitorings unmöglich macht (Ansell et al., 2008). Zu beachten sind darüberhinaus Lebensmittel- sowie Arzneimittelinteraktionen wie z.B. mit dem Antiarrhythmikum Amiodaron (Ansell et al., 2008). Aufgrund dieser variablen Dosis-Wirkungs-Beziehung und der zudem geringen therapeutischen Breite muss die Einnahme von VKA sorgfältig eingestellt und kontrolliert werden (Hegener et al., 2017). Überwacht wird der Einfluss auf die plasmatische Gerinnung durch die Bestimmung der International Normalized Ratio (INR), welche normalerweise bei 1, im therapeutischen Setting aber zwischen 2-3 liegen sollte (Sjogren et al., 2017). Unter bestimmten Bedingungen, z.B. nach operativem Herzklappenersatz, wird der INR-Zielwert auf 2,5-3,5 hochgesetzt (Nishimura et al., 2017). Bei sehr hohem INR >9 oder aktiver Blutung besteht die Möglichkeit die Wirkung mittels oral zugeführtem Vitamin-K zu antagonisieren (Schlitt et al., 2013). Eine INR-Erniedrigung darf aber erst nach ca. 24 Stunden erwartet werden (Ansell et al., 2008). In Notfallsituationen kann daher unterstützend Vitamin-K, gefrorenes Frischplasma (FFP), Prothrombinkomplex-

Konzentrat (PPSB) oder rekombinanter Faktor VIIa (Prokonvertin) intravenös verabreicht werden (Ansell et al., 2008).

Indikationen die den Einsatz von VKA rechtfertigen sind Erkrankungen die mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung venöser Thromben einhergehen, darunter VHF, TBVT, LAE, mechanischer Herzklappenersatz sowie nach gefäßchirurgischen Eingriffen mit Einbringen von Fremdmaterial (Lapp et al., 2015; Schlitt et al., 2013). Hinzuzufügen ist, dass der Einsatz von VKA heutzutage aufgrund der Einführung direkter oraler Antikoagulantien bei vielen Indikationen an klinischer Bedeutung verloren hat (Kearon et al., 2016; Mekaj et al., 2015).

#### 1.4.4 Direkte orale Antikoagulantien

Zur Gruppe der direkten oralen Antikoagulantien (DOAK) gehören der direkte Thrombin-Inhibitor Dabigatran sowie die direkten Faktor-Xa-Inhibitoren Apixaban, Rivaroxaban und Edoxaban (Sharma et al., 2017). Im Unterschied zu anderen oralen AK setzen sie selektiv an bestimmten Faktoren der Gerinnungskaskade an und hemmen damit einzelne Schlüsselreaktionen der sekundären Hämostase (Mekaj et al., 2015). Der direkte Thrombin-Inhibitor Dabigatran zeichnet sich durch eine hohe reversible Bindungsaffinität sowohl an freies, als auch an bereits aktiviertes Thrombin aus, was die Bildung von Fibrin aus Fibrinogen verhindert (Kang et al., 2017). Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban dagegen sind selektive Faktor-Xa-Inhibitoren, die bereits eine Stufe zuvor die durch fX vermittelte Bildung von Thrombin aus Prothrombin verhindern (Mekaj et al., 2015). Mit der Einführung der DOAK gelang es erstmals Limitationen in der Handhabung und Therapie der bisherigen AK zu überwinden (Marano et al., 2016). Mit Limitationen gemeint sind u.a. die Notwendigkeit der parenteralen Applikation sowie ein mögliches Auftreten einer HIT unter Heparin-Therapie bzw. die regelmäßig notwendigen INR-Kontrollen und möglichen Arznei- und Lebensmittelinteraktionen bei einer Therapie mit VKA (Marano et al., 2016). Die DOAK haben eine berechenbare Pharmakokinetik und -dynamik, was sich u.a. durch einen schnellen Wirkeintritt, die direkte Hemmung von Gerinnungsfaktoren, das Fehlen von Interaktionen mit anderen

Medikamenten oder Lebensmitteln und der großen therapeutischen Breite bemerkbar macht (Mekaj et al., 2015; Sharma et al., 2017). Die Einnahme erfolgt täglich oral nach einem fixiertem Schema, ein regelmäßiges Monitoring der Plasmalevel analog zu den VKA ist aufgrund der kurzen Halbwertszeit nicht nötig (Weitz et al., 2017). Da die DOAK jedoch renal und hepatisch metabolisiert werden, sind sie bei Patienten mit höhergradiger Niereninsuffizienz (GFR  $\leq$  30 ml/min für Dabigatran, GFR  $\leq$  15 ml/min für Rivaroxaban und Apixaban) oder mit schwerer Leberzirrhose kontraindiziert (Mekaj et al., 2015).

Verschiedene Studien zu unterschiedlichen Fragestellungen konnten die Effizienz, Gleichwertigkeit und Sicherheit der DOAK im Vergleich zu den etablierten VKA aufzeigen (Larsen et al., 2016; Patel et al., 2011; Sjogren et al., 2017). Für Apixaban und Dabigatran konnte zudem ein signifikant geringeres Risiko für schwere Blutungen und die dadurch bedingte Mortalität im Vergleich zu Warfarin nachgewiesen werden (Larsen et al., 2016). Dies liegt vor allem an dem selteneren Auftreten von hämorrhagischen Insulten unter einer Therapie mit DOAK im Vergleich zu VKA (Leitch et al., 2017). Viele der früheren Indikationen für VKA sind heutzutage durch die DOAK abgelöst worden, so z.B. die Therapie und Prophylaxe nach TBVT ohne dem Vorliegen einer malignen Grunderkrankung (Kearon et al., 2016). Zugelassen sind sie darüberhinaus zur Prävention von Thromboembolien im Rahmen eines nicht-valvulären Vorhofflimmerns sowie zur Therapie und Prophylaxe einer LAE (Cohen et al., 2013; Mekaj et al., 2015).

Das von den DOAK ausgehende Blutungsrisiko und die fehlende klinische Expertise zur Antagonisierung ihrer antikoagulatorischen Wirkung wurde in der Vergangenheit kritisch debattiert (Song et al., 2017). Mit der Einführung des monoklonalen Antikörpers Idarucizumab wurde Dabigatran zum ersten DOAK, dessen Wirkung erfolgreich aufgehoben werden konnte (Song et al., 2017). Idarucizumab ist bei schweren Blutungen unter Dabigatran-Einnahme oder bei Notwendigkeit eines Notfalleingriffes unter Dabigatran-Therapie zugelassen (Weitz et al., 2017). Die Entwicklung von Wirkstoffantagonisten für die direkten Faktor-Xa-Inhibitoren, darunter z.B. Andexanet Alfa und Ciraparantag, sind derzeit noch Gegenstand klinischer Studien (Weitz et al., 2017).

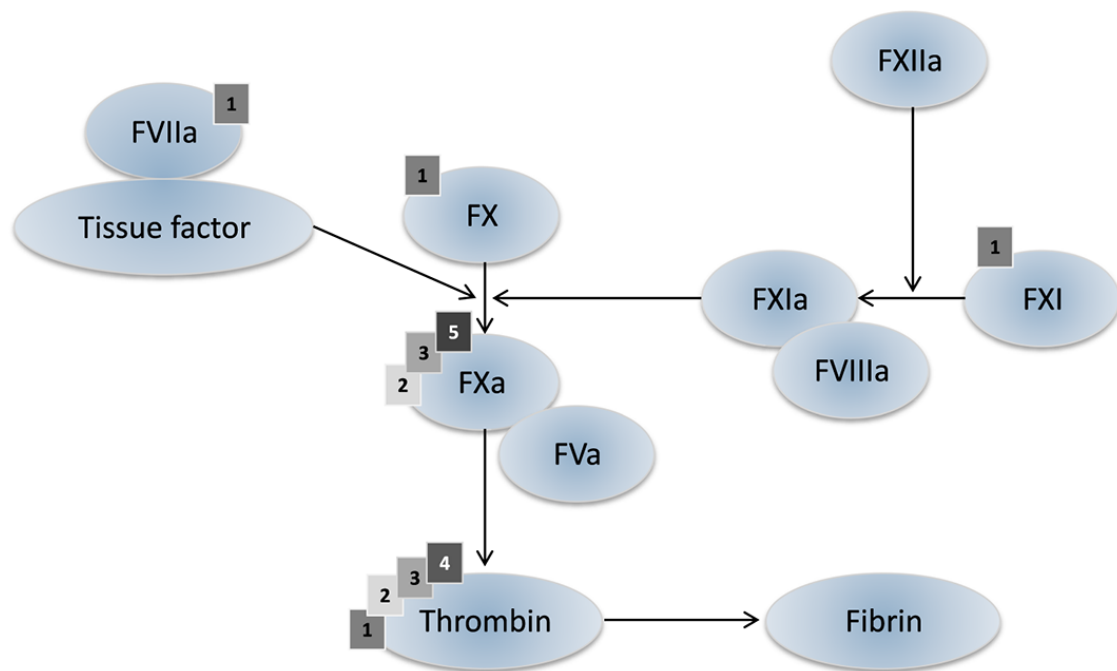


Abbildung 4: Wirkweise der einzelnen AK

Veranschaulichung der Wirkweise der einzelnen Antikoagulantien am Beispiel von Vitamin-K-Antagonisten (1), den Heparinen UFH (2) und NMH (3), dem oralen Thrombin-Inhibitor Dabigatran (4) und den oralen fXa-Inhibitoren Apixaban, Rivaroxaban und Edoxaban (5). Modifiziert nach Leentjens et al., 2017.

## 1.5 Übersicht über die Thrombozytenaggregationshemmer

	<b>COX-Hemmer</b>	<b>P2Y<sub>12</sub>-Rezeptor-Antagonisten</b>	<b>GP-IIb/IIIa-Antagonisten</b>	<b>Phosphodiesterase-Hemmer</b>
Wirkstoff	Acetylsalicylsäure	Clopidogrel, Prasugrel, Ticlopidin, Ticagrelor	Abciximab, Tirofiban, Eptifibatid	Dipyridamol
Wirkmechanismus	Hemmung von COX-1 und COX-2	Hemmung des P2Y <sub>12</sub> -Rezeptors	Hemmung des GP-IIb/IIIa-Rezeptors	Hemmung von PDE 3 und PDE 5
Applikation	oral	oral	intravenös	oral
Wirkeintritt	1-2 Stunden	Clopidogrel: 2-4 Stunden Prasugrel und Ticagrelor: 30 Minuten	unmittelbar nach Applikation	PPC: 1-6 Stunden
Wirkdauer	3-10 Tage	3-10 Tage	Abciximab: 48-72 Stunden Eptifibatid und Tirofiban: 4-8 Stunden	3-10 Tage
HWZ	2-3 Stunden	7-14 Stunden	10-30 Minuten	13 Stunden
Wechselwirkungen	PPI, bei Kombination mit anderen TAH oder AK	Ticagrelor: CYP3A4-Hemmer, bei Kombination mit anderen TAH oder AK	bei Kombination mit anderen TAH oder AK	Adenosin, Cholinesterase-Inhibitoren, bei Kombination mit anderen TAH oder AK
Antagonisierung	TK	TK	TK	TK
Besonderheit	auch als Analgetikum einsetzbar	Ticagrelor ist kein Prodrug im Unterschied zu den anderen	selten: Induktion einer Thrombozytopenie	Kombipräparat Aggrenox® (ASS+ Dipyridamol)

Tabelle 1: Gegenüberstellung der einzelnen TAH

Zusammengefasst aus den folgenden Quellen: Lapp et al., 2015; Koenig-Oberhuber et al., 2016; Dornbos et al., 2017; Kapil et al., 2017; Lenz et al., 2000; Mazzaferri et al., 2008.

## 1.6 Übersicht über die Antikoagulantien

	<b>Vitamin-K-Antagonisten</b>	<b>Direkte orale Antikoagulantien</b>	<b>Heparin</b>	<b>Indirekte fXa-Inhibitoren</b>
Wirkstoff	Warfarin, Phenprocoumon	Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban, Dabigatran	UFH, NMH	Fondaparinux
Wirkmechanismus	Hemmung der Synthese Vitamin-K abhängiger Gerinnungsfaktoren (fII, fVII, fIX, fX, Protein C, Protein S)	Direkte Hemmung von Thrombin (Dabigatran) oder fXa (Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban)	Indirekte Hemmung von Thrombin	Direkte Hemmung des fXa
Applikation	oral	oral	subkutan, intravenös	subkutan
Wirkeintritt	36-72 Stunden	0,5-4 Stunden	sofort	sofort
Wirkdauer	48-96 Stunden	24-48 Stunden	dosisabhängig	48-96 Stunden
HWZ	20-60 Stunden	5-17 Stunden	UFH: 1 Stunde NMH: 4 Stunden	17 Stunden
Wechselwirkungen	zahlreiche Lebensmittel- und Medikamenteninteraktionen, C <sub>2</sub> -Abusus, bei Kombination mit anderen TAH oder AK	bei Kombination mit anderen TAH oder AK	bei Kombination mit anderen TAH oder AK	bei Kombination mit anderen TAH oder AK
Antagonisierung	Vitamin-K oral, FFP, PPSB, Proconvertin	PPSB, Proconvertin, Idarucizumab für Dabigatran	UFH: Protaminsulfat NMH: Proconvertin	Proconvertin
Besonderheit	simultane NMH-Gabe bei Beginn der VKA-Therapie erforderlich	von Nierenfunktion abhängig	Induzierung einer HIT; UFH > NMH	Induzierung einer HIT; NMH > Fondaparinux

Tabelle 2: Gegenüberstellung der einzelnen AK

Zusammengefasst aus den folgenden Quellen: Musgrave et al., 2016; Koenig-Oberhuber et al., 2016; Kapil et al., 2017; Schlitt et al., 2013; Mekaj et al., 2015; Lapp et al., 2015.

## 1.6 Problematik und Bridging

Die zunehmende Zahl an Patienten, die aufgrund chronischer Vorerkrankungen TAH oder AK dauerhaft einnehmen, stellt Ärztinnen und Ärzte im Rahmen des perioperativen Managements vor eine Herausforderung (Koenig-Oberhuber et al., 2016). Die Schwierigkeit liegt in der richtigen Einschätzung des Patientenfalles, da man einerseits bei Absetzen der Medikation mit einem erhöhten Thromboembolierisiko rechnen muss, andererseits aber ein Bridging zu vermehrten Blutungskomplikationen führen kann (Garwood et al., 2017). Dass statistisch gesehen bei etwa 15-20% der Patienten mit dauerhafter TAH- oder AK- Einnahme innerhalb eines Jahres ein invasiver Eingriff oder eine OP indiziert ist, verdeutlicht die beschriebene Problematik bei der Patienten einem hohen thrombohämorrhagischen Risiko ausgesetzt sind (Rechenmacher et al., 2015). Mit dem Begriff Bridging ist die temporäre perioperative Antikoagulation mit Heparinen gemeint, die der Überbrückung einer bestehenden Gerinnungshemmung zur Prävention subtherapeutischer Wirkspiegel und damit potentieller Komplikationen dienen soll (Douketis et al., 2012; Garwood et al., 2017). Es findet seine Anwendung vor allem bei Patienten, bei denen aufgrund ihres hohen thromboembolischen Risikos auf eine gerinnungshemmende Medikation nicht verzichtet werden kann (Schlitt et al., 2013). Der Vorteil liegt in der besseren Berechenbarkeit von UFH und NMH im Sinne einer kürzeren Halbwertszeit sowie eines schnelleren Wirkeintritts im Vergleich zu oralen Antikoagulantien wie VKA (Lum et al., 2017; Smythe et al., 2016). Da das Absetzen der hämostatisch wirksamen Medikation jedoch geplant und zeitnah durch Heparine ersetzt werden muss, sind in erster Linie elektive Eingriffe einem Bridging zugänglich (Schlitt et al., 2013). Obwohl Empfehlungen zum Bridging für „klassische“ TAH und AK schon länger vorliegen, stellte vor allem der perioperative Umgang mit den immer häufiger eingesetzten DOAK eine Herausforderung dar (Leitch et al., 2017; Steinberg et al., 2015). Im Februar 2017 veröffentlichte das American College of Cardiology eine Empfehlung zum periprozeduralen Management und Bridging der DOAK bei Patienten mit nicht-valvulärem VHF (siehe Anhang 6.2). Bis zu diesem Zeitpunkt wies die Datenlage bezüglich der DOAK ein niedriges Evidenzlevel auf, war uneinheitlich oder basierte nur auf Expertenmeinungen (Doherty et al., 2017; Leitch et al., 2017).

Unter Betrachtung der vorhandenen Literatur zum Thema Bridging lassen sich folgende Schlüsse ziehen: generell gilt, dass bei Patienten mit einem hohen thrombembolischen Risiko ( $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 6$ ) eine Therapie mit AK kontinuierlich weitergeführt werden sollte (Doherty et al., 2017; Koenig-Oberhuber et al., 2016; Rechenmacher et al., 2015). Vor allem kleine Eingriffe mit einem niedrigem perioperativen Blutungsrisiko sind unter fortgeführter oraler AK zu vertreten (Doherty et al., 2017; Rechenmacher et al., 2015). Die Anpassung des INR-Zielwertes auf einen niedrigeren Wert, welcher noch im therapeutischen Bereich zwischen INR 2-3 liegen sollte, kann zur periprozeduralen Blutungskontrolle angedacht werden (Rechenmacher et al., 2015). Sollte es sich um einen Eingriff mit einem hohem intraoperativen Blutungsrisiko handeln, kann ein Absetzen der oralen AK sowie der Beginn einer Bridging-Therapie sinnvoll sein (Rechenmacher et al., 2015). Im Gegensatz dazu sollten Patienten mit einem niedrigen thrombembolischen Risiko ( $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \leq 3$ ) nach Re-Evaluation der Indikation und Abwägung aller zusätzlichen Risikofaktoren, z.B. einer malignen Grunderkrankung, nicht gebridged werden (Koenig-Oberhuber et al., 2016; Rechenmacher et al., 2015). Der Grund dafür ist, dass der Einsatz eines Bridgings ein nicht unerhebliches hämorrhagisches Risiko birgt (Birnie et al., 2013; Douketis et al., 2015). Zum Beispiel konnte die RE-LY-Studie, die den perioperativen Verlauf von Dabigatran-Patienten mit und ohne Bridging untersuchte, keine Reduktion der zerebrovaskulären Ereignisse, jedoch ein erhöhtes Blutungsrisiko innerhalb der Kohorte mit Bridging nachweisen (Leitch et al., 2017). Der Einsatz eines Bridgings eignet sich zudem nicht für alle Eingriffe, wie die BRUISE CONTROL-Studie nachweisen konnte (Birnie et al., 2013). Sie untersuchte das Auftreten von Blutungskomplikationen nach Schrittmacher- oder ICD-Implantation und wies in der Patientenkohorte unter fortwährender VKA-Therapie eine geringere Komplikationsrate nach im Unterschied zu der Kohorte die einem Bridging unterzogen wurde (Birnie et al., 2013). Eine gewissenhafte Auseinandersetzung mit dem Patienten, seinen Komorbiditäten und Risiken sowie der kritische Einsatz eines Bridgings sind daher anzuraten.



## 1.7 Ziel der Arbeit

Patienten, die unter Thrombozytenaggregationshemmung bzw. Antikoagulation operativ therapiert werden müssen, stellen nicht nur in der Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde eine Herausforderung dar. Durch die hohe Inzidenz kardio- und zerebrovaskulärer Erkrankungen begründet, findet sich im heutigen Patientengut eine hohe Anzahl an Patienten mit hämostatisch wirksamer Medikation (Statistisches Bundesamt, 2016). Der Nikotinkonsum als gemeinsamer Risikofaktor fördert dabei nicht nur die Entstehung kardio- und zerebrovaskulärer Erkrankungen, sondern ist auch Ursache benigner sowie maligner Geschehen im Kopf-Hals-Bereich (U.S. Department of Health and Human Services, 2014). Für den HNO-Bereich bedeutend sind dabei maligne Tumore des oberen Aerodigestivtrakts sowie benigne Raumforderungen der Speicheldrüsen (Sadetzki et al., 2008; Urashima et al., 2013). Die Problematik ergibt sich aus der Koinzidenz der genannten Erkrankungen, da der Großteil der Patienten in der HNO von primär chirurgischen Konzepten profitiert (Cooper et al., 2004; Remmert et al., 2017). Im klinischen Alltag muss daher sorgfältig das hämorrhagische zum thrombembolischen Risiko abgewogen und eine patientenindividuelle Entscheidung getroffen werden, was aufgrund des Mangels an differenzierten Empfehlungen für die HNO zur Herausforderung wird (Steinberg et al., 2015).

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist somit die Erarbeitung einer Empfehlung zum perioperativen Management bei diesem speziellen Patientengut unter besonderer Rücksichtnahme auf spezifische Problemkonstellationen der Kopf- und Hals- Chirurgie. Zu diesem Zweck sollen

1. klinische Daten erhoben werden, um die Höhe des Anteils an HNO-Patienten zu bestimmen, die hämostatisch wirksame Analgetika in Eigenmedikation einnehmen und
2. Patientendaten retrospektiv analysiert und ausgewertet werden, um eine mögliche Korrelation zwischen der hämostatisch wirksamen Medikation und möglichen Komplikationen bei HNO-Eingriffen aufzuzeigen.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Klinische Analyse

Um eine Aussage darüber treffen zu können, wie hoch der Anteil der Patienten ist, die in Eigenmedikation ASS-haltige Medikamente zur Analgesie bei akuten Schmerzen einnehmen, wurden im Zeitraum von 01.01.2012 - 31.12.2013 insgesamt 400 zufällig ausgewählte Patienten der HNO-Poliklinik des Klinikums rechts der Isar befragt. Patienten aus Spezialsprechstunden wurden aus der Umfrage ausgeschlossen.

Mit Hilfe eines Fragebogens wurden folgende Parameter erhoben (Anhang 6.1):

- Geschlecht
- Alter (in Jahren)
- Wirkstoffklasse des Analgetikums (ASS, Ibuprofen, Paracetamol, Thomapyrin®, Anderes)

### 2.2 Retrospektive Analyse

#### 2.2.1 Patientenkollektiv und Einschlusskriterien

Die retrospektive Analyse der vorliegenden Arbeit basiert auf Patientendaten, die in einem Zeitraum zwischen 01.01.2012 - 31.12.2013 in der Hals-, Nasen-, Ohrenklinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München erhoben wurden. Als zentrales Einschlusskriterium in die vorliegende Studie wurde die kürzliche Einnahme hämostatisch wirksamer Medikation definiert. In die Studie eingeschlossen wurde zum einen die Gruppe an Patienten unter AK- und TAH-Dauertherapie und zum anderen die Patienten, die zur Akuttherapie von Schmerzen Analgetika mit

hämostatischer Wirksamkeit eingenommen hatten. Die untersuchten Daten wurden letztlich in folgende Gruppen unterteilt:

1. Operativ versorgtes Patientengut unter TAH oder AK
2. Patienten mit Epistaxis unter TAH oder AK

### 2.2.2 Datenerhebung und Datenverarbeitung

Folgende Patientencharakteristika wurden für die retrospektive Aufarbeitung der vorhandenen Daten erfasst:

- Geburtsdatum und Geschlecht
- HNO-Hauptdiagnose
- Nebendiagnosen
- Art des Eingriffes
- Einnahme von TAH oder AK sowie genauer Wirkstoff
- Absetzen von TAH oder AK vor dem Eingriff (in Tagen)
- Beginn einer erneuten Therapie mit TAH oder AK nach dem Eingriff (in Tagen)
- Durchführung einer Bridgings und wenn ja, mit welchem Wirkstoff
- Krankenhausverweildauer (in Tagen)
- Dauer des intensivmedizinischen Aufenthaltes (in Tagen)
- Auftreten von Blutungskomplikationen
- Gabe von Erythrozytenkonzentraten
- Auftreten von thrombembolischen Komplikationen
- Auftreten von hämorrhagischen Komplikationen

### 2.2.3 Operativ versorgtes Patientengut

Für den Zeitraum 01.01.2012 - 31.12.2013 konnten insgesamt 5.211 Patienten der Hals-, Nasen-, Ohrenklinik des Klinikums rechts der Isar in die Studie eingeschlossen werden. Die vorhandenen patientenbezogenen Daten wurden retrospektiv bezüglich der Einnahme von TAH und AK analysiert und anhand der durchgeführten operativen Eingriffe untergliedert. Unterschieden wurde dabei zwischen Operationen mit großem oder kleinem Weichteilschaden sowie Eingriffen, bei denen freiliegende Wundflächen als potentielle Blutungsquellen verbleiben (siehe Tab. 3).

Operationen mit großem Weichteilschaden	Neck Dissection Parotidektomie Laryngektomie transorale/transzervikale Tumorexstirpation
Operationen mit kleinem Weichteilschaden	Lymphknoten-Exstirpation Panendoskopie Tracheotomie Mikrolaryngoskopie Tympanoplastik Abszessspaltung
Operationen mit verbleibenden freiliegenden Wundflächen	Tonsillektomie Nasen- und Nasennebenhöhleingriffe Kehlkopfteilresektion

Tabelle 3: Einteilung der Eingriffe nach dem Resektionsausmaß

Eine Kohorte an Patienten ohne medikamentöse Beeinflussung der Hämostase wurde einer Kohorte an Patienten mit Einnahme von TAH oder AK gegenübergestellt und anhand folgender Punkte verglichen:

- Therapeutisches Konzept
- Periinterventioneller Umgang mit TAH und AK
- Dauer des intensivmedizinischen Aufenthaltes
- Krankenhausverweildauer
- Gabe von Erythrozytenkonzentraten
- Auftreten von thrombembolischen oder ischämischen Komplikationen

#### 2.2.4 Patienten mit Epistaxis

Für den Zeitraum 01.01.2012 - 31.12.2013 konnten 1.259 Patienten eingeschlossen werden, die aufgrund einer Epistaxis in der Hals-, Nasen-, Ohrenklinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar behandelt wurden. Rund 23% dieser Patienten (n=287) mussten aufgrund von Komorbiditäten, starker Blutung/Blutverlust oder schlechtem Allgemeinzustand (AZ) zudem stationär aufgenommen werden. Die Kohorte dieser stationären Patienten wurde näher beleuchtet und auf eine Einnahme von TAH und AK untersucht. Eine Kohorte von Patienten mit positiver Medikamentenanamnese bezüglich TAH und AK wurde einer Kohorte von Patienten ohne die Einnahme hämostatisch wirksamer Medikation gegenübergestellt und anhand verschiedener Merkmale im Vergleich beurteilt:

- Therapeutisches Konzept
- Periinterventioneller Umgang mit TAH und AK
- Dauer des intensivmedizinischen Aufenthaltes
- Krankenhausverweildauer
- Gabe von Erythrozytenkonzentraten
- Auftreten von thrombembolischen oder ischämischen Komplikationen

## 2.3 Statistische Methoden

Zur Überprüfung auf Unabhängigkeit kategorialer Ausprägungen wurde der Chi-Quadrat-Test angewandt, dem eine Vierfeldertafel zugrunde liegt. Bei Fallzahlen bzw. Beobachtungen  $<n=5$  innerhalb eines Feldes dieser Kontingenztafel wurde der Fisher-Exakt-Test eingesetzt. Zur Überprüfung auf unterschiedliche Mittelwerte zweier unabhängiger Stichproben wurde der Students-t-Test, bei mehreren Variablen eine ANOVA mit Tukey-post-hoc-Analyse angewandt. Die Datenauswertung und ihre statistische Evaluation wurde mit Hilfe des Programms Graph Pad Prism (La Jolla, USA) durchgeführt.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 ASS - ein weit verbreitetes Analgetikum

Im Rahmen einer klinischen Umfrage, bei der 400 zufällig ausgewählte Patienten der HNO-Poliklinik des Klinikums rechts der Isar zur Analgetika-Einnahme in Eigenmedikation befragt wurden, zeichnet sich folgendes Ergebnis ab: 35% der Befragten nahmen bei akuten Schmerzen Ibuprofen ein, 31% griffen auf ASS- haltige Medikamente zurück, 19% nutzten Paracetamol und 9% gar verschreibungspflichtige Medikamente, die aufgrund früherer oder anderer Diagnosen verschrieben worden waren. Hingegen nahmen 6% gar keine Analgetika in Eigenmedikation ein (Abb. 5).

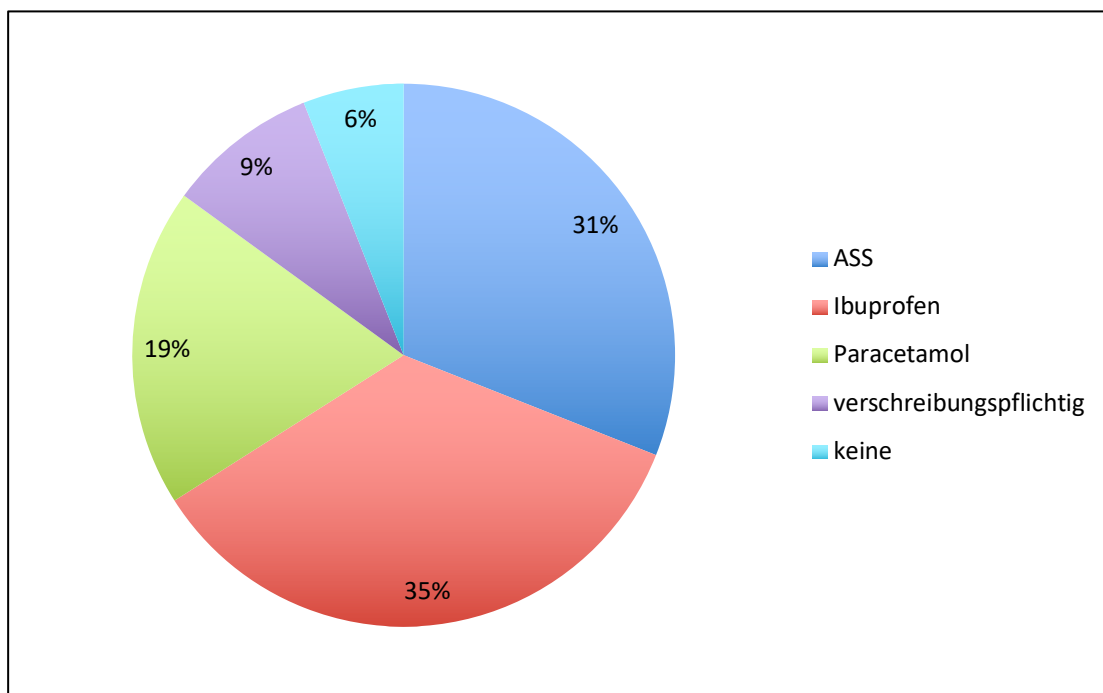


Abbildung 5: Eingenommene Wirkstoffklassen in Eigenmedikation

In dieser Kohorte war die maximale Altersspanne 1-91 Jahre. Das Geschlechterverhältnis war mit 51% weiblichen Patienten und 49% männlichen Patienten ausgewogen.

Ferner konnte die vorliegende Studie die unterschiedlichen Präferenzen für Analgetika in den verschiedenen Altersklassen aufzeigen (Abb. 6). Mit einem mittleren Alter von 52 Jahren waren Patienten die ASS eingenommen hatten signifikant älter als jene Patienten, die Ibuprofen bzw. Paracetamol einnahmen. Das mittlere Alter der Patienten mit Ibuprofen-Einnahme lag bei 43 Jahren ( $p=0,006$ ), der Altersdurchschnitt der Gruppe, die Paracetamol zur Analgesie einsetzen lag bei 41 Jahren ( $p<0,002$ ). Zudem griffen Patienten im mittleren Alter von 55 Jahren zu verschreibungspflichtigen Analgetika welche damit signifikant älter sind als die Patienten der Paracetamol-Gruppe ( $p=0,002$ ) und Ibuprofen-Gruppe ( $p=0,006$ ).

Die Patientengruppen, die ASS-haltige sowie verschreibungspflichtige Medikamente zur Analgesie einnahmen, unterschieden sich hinsichtlich des Alters nicht signifikant, ebenso konnte kein geschlechterspezifischer Unterschied nachgewiesen werden ( $p=0,24$ ).

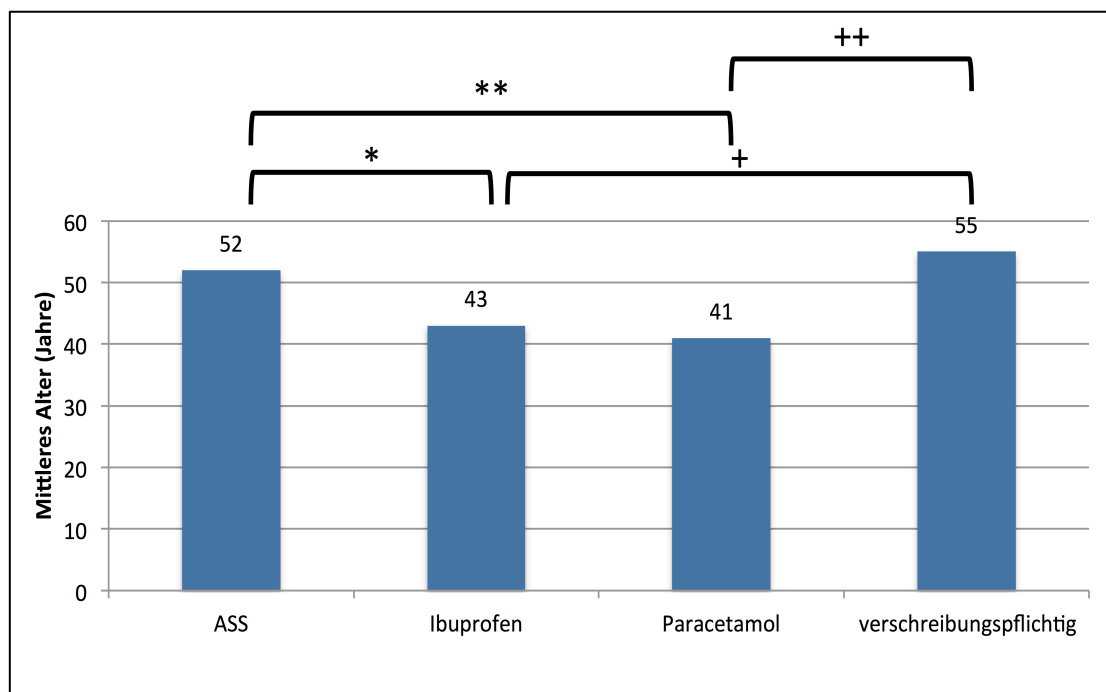


Abbildung 6: Altersunterschiede bei der Analgetika-Wahl

Bei einer klinischen Umfrage wurden Patienten nach Angabe ihres präferierten Analgetikums in Eigenmedikation in Wirkstoffgruppen eingeteilt. Patienten, die ASS oder verschreibungspflichtige Medikamente angaben, unterschieden sich im mittleren Alter nicht signifikant ( $p=0,24$ ). \*  $p=0,006$ ; \*\*  $p<0,002$ ; +  $p=0,006$ ; ++  $p=0,002$



## 3.2 Epistaxis - eine häufige Komplikation unter Antikoagulation und Thrombozytenaggregationshemmung

Im Zeitraum 01.01.2012 - 31.12.2013 wurden insgesamt 1.259 Patienten aufgrund einer Epistaxis in der Hals-, Nasen-, Ohrenklinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar behandelt. Bei 14% von ihnen (n=178) konnte eine Einnahme von TAH bzw. AK im Vorfeld anamnestisch erhoben werden. Insgesamt mussten in diesem Zeitraum 252 Patienten mit medikamentöser Beeinflussung der Hämostase akut behandelt werden, wobei das Leitsymptom in 71% der Fälle die Epistaxis als Ausdruck einer hämorrhagischen Diathese war (n=178). Die Altersspanne dieser Patienten reicht von einem Jahr bis 98 Jahren, das mittlere Alter beträgt 62 Jahre.

Von allen behandelten Patienten in diesem Zeitraum mussten ca. 23% (n=287) stationär aufgenommen und versorgt werden. Die mittlere Krankenhausverweildauer betrug vier Tage, das mittlere Alter der stationären Patienten (66 Jahre) zeigt sich signifikant höher im Vergleich zu den ambulant behandelten Patienten (61 Jahre;  $p=0,0002$ ). Darüberhinaus konnte in der Gruppe der stationären Patienten eine signifikant höhere Rate an anamnestisch eingenommenen TAH oder AK festgestellt werden im Unterschied zu der ambulant versorgten Kohorte ( $p<0,0001$ ). Bezogen auf die Gesamtzahl der behandelten Patienten mussten bei 3% (n=42) die Indikation zur operativen Blutstillung gestellt werden. Bei 8% der Patienten (n=14) mit Einnahme von TAH oder AK mussten zudem Erythrozytenkonzentrate transfundiert werden. Weder die Krankenhausverweildauer ( $p=0,63$ ), noch die Indikation zur operativen Blutstillung ( $p=0,42$ ) zeigte sich statistisch signifikant beeinflusst durch die Einnahme von TAH und/oder AK.

Als Indikation für die Einnahme von TAH und AK wurden von den Patienten vor allem kardio- und zerebrovaskuläre Erkrankungen, aber auch kardiale Rhythmusstörungen sowie vorangegangene thrombembolische Geschehen angegeben. Medikamente mit hämostatischer Wirksamkeit waren bei 33% der Patienten aufgrund einer KHK indiziert, bei 30% aufgrund von Herzrhythmusstörungen wie Vorhofflimmern und -flattern, je 8% nahmen die Medikamente aufgrund von zerebrovaskulären Erkrankungen oder Herzfehlern ein und weitere 6% wegen einer pAVK. Bei 5% der Patienten zeigten sich TAH oder AK indiziert bei Z.n. LAE oder TBVT, 6% nahmen es zur Primär-

prophylaxe ein und weitere 5% griffen auf ASS zur Analgesie akuter Schmerzen zurück. Während AK in erster Linie bei Krankheiten wie kardialen Rhythmusstörungen oder nach TBVT oder LAE eingenommen wurden, waren TAH vor allem in der Primärprophylaxe und bei KHK indiziert (Abb. 7).

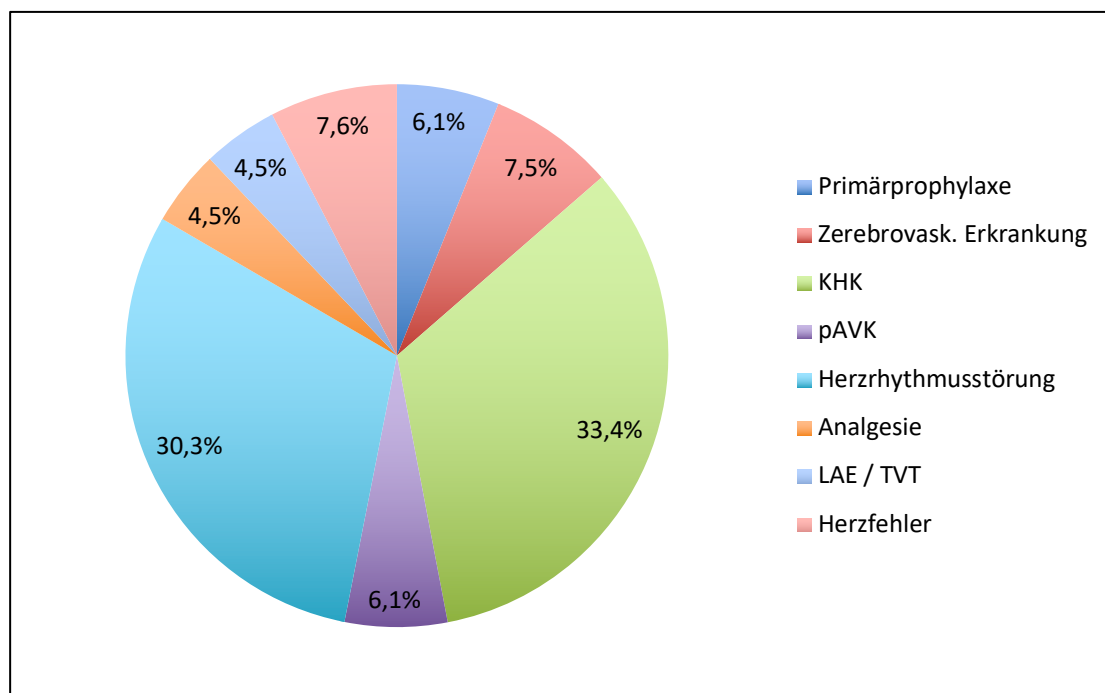


Abbildung 7: Indikationen für TAH und AK bei Epistaxis-Patienten

### 3.3 Antikoagulation und Thrombozytenaggregationshemmung bei operierten Patienten

Im Zeitraum von 01.01.2012 - 31.12.2013 wurden in der Hals-, Nasen-, Ohrenklinik des Klinikums rechts der Isar 5.211 Patienten operiert wovon rund 10% anamnestisch unter perioperativer Thrombozytenaggregationshemmung oder Antikoagulation standen. Die Indikation für TAH oder AK stellte sich aufgrund der folgenden Grunderkrankungen der Patientenkohorte: 37% nahmen Medikamente ein im Rahmen einer koronaren Herzerkrankung, 18% bei Herzrhythmusstörungen, 12% aufgrund einer pAVK, 8% bei

zerebrovaskulärer Vorerkrankung, 3% wegen eines Herzfehlers, 3% bei Z.n. TBVT oder Z.n. LAE. Zudem bestand die Indikation bei 2% der Patienten aufgrund hereditärer Ursachen (z.B. einer Thrombophilie). Die Kohorte, die ASS-haltige Präparate zur Analgesie bei akuten Schmerzen einsetzte, belief sich auf 10% (Abb. 8).

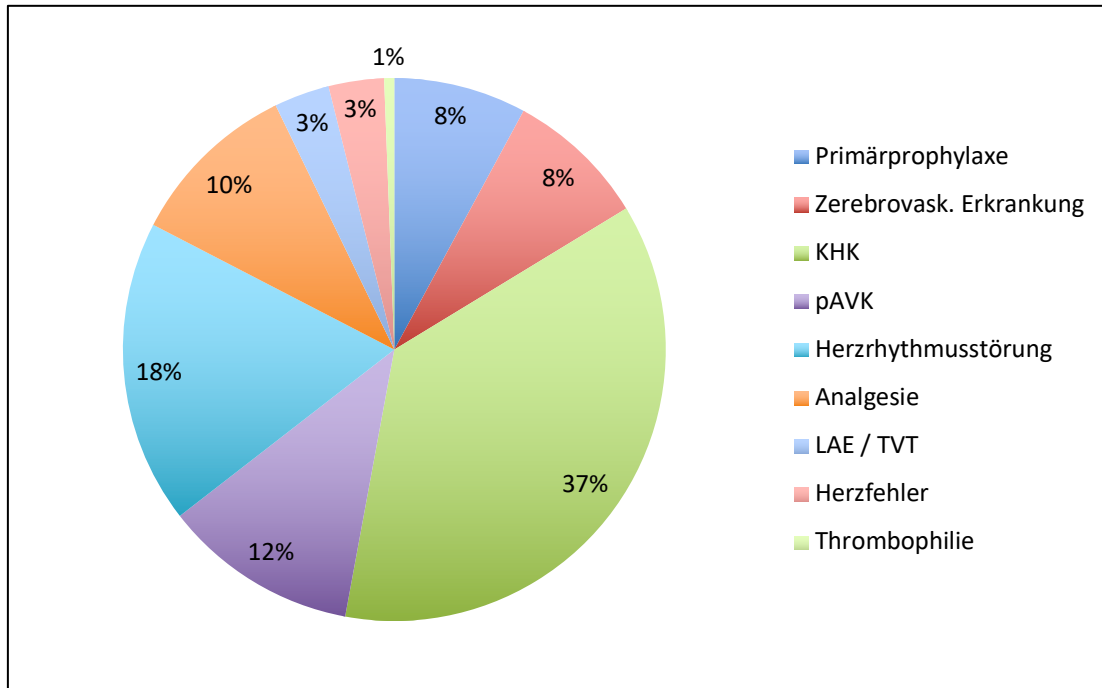


Abbildung 8: Indikationen für TAH und AK bei den operativ versorgten Patienten

Bei der hämostatisch wirksamen Medikation der operativ versorgten Patienten handelte es sich bei rund 81% um einen TAH (76% ASS, 4% Clopidogrel, 1% Kombinationspräparat aus ASS und Dipyridamol). Im Gegensatz dazu erfolgte eine Antikoagulation bei 16% der Patienten durch Cumarine, bei 1% mittels Enoxaparin, bei 2% mit DOAK und bei <1% durch Fondaparinux. Eine simultane Gabe von TAH und AK erfolgte bei 7% der Patienten.

Bei rund 53% der Patienten konnten die TAH und AK perioperativ pausiert werden. Bei Patienten mit TAH wurde bei elektiven Eingriffen ein Einnahmestopp von sieben Tagen vor der geplanten OP eingehalten. Bei Patienten unter AK-Therapie konnte nach Absetzen der Medikation sowie den darauffolgenden regelmäßigen INR-Kontrollen ein

geplanter Eingriff ab einem INR  $\leq 1,5$  erfolgen. Im Mittel wurde am vierten postoperativen Tag die Therapie mit TAH bzw. AK wieder aufgenommen. Die mittlere Krankenhausverweildauer betrug sechs Tage.

Unterschieden wurde zwischen Patienten mit dringlicher OP-Indikation (58%), elektiven Eingriffen (31%) und verbleibenden 11% Patienten, an denen ein Notfalleingriff durchgeführt werden musste. Bei 57% der Operationen handelte es sich um Eingriffe mit geringem Weichteilschaden, 20% Operationen mit großen Weichteilschaden und 23% Operationen mit freiliegenden Wundflächen.

An Komplikationen zeichnete sich folgendes Ergebnis ab: bei 3% der Patienten kam es zu postoperativen Blutungen, bei 1% ergab sich die Indikation zur Gabe von Erythrozytenkonzentraten und weitere 3% der Patienten mussten intensivmedizinisch überwacht werden. Thrombembolische Komplikationen, sowie zerebrovaskuläre, peripherarterielle oder koronare Ereignisse traten bei 0,6% aller Patienten auf.

Bei 47% der Patienten konnten die TAH bzw. AK aufgrund des patientenindividuellen Risikoprofils nicht oder im Falle eines Notfalls nicht rechtzeitig abgesetzt werden, sodass davon auszugehen ist, dass die Medikamente noch ihre volle hämostatische Wirksamkeit entfalten konnten. Es handelte sich dabei vorrangig um dringliche Operationen (47%), gefolgt von Notfalleingriffen (33%) und elektiven Eingriffen (20%) (Abb. 9).

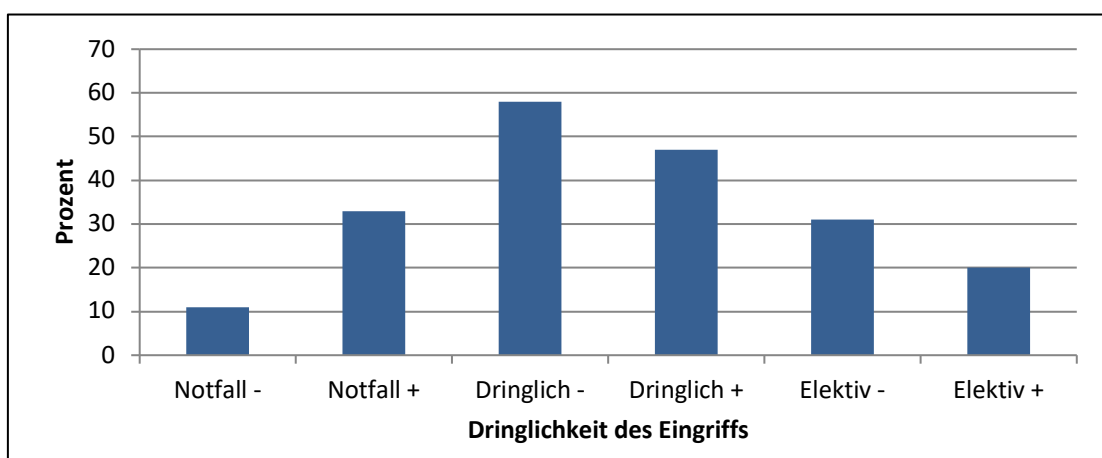


Abbildung 9: Verteilung anhand der Dringlichkeit des Eingriffs

Dargestellt ist die Verteilung anhand der Dringlichkeit des Eingriffs bei Patienten mit Einnahme von TAH oder AK (+) und ohne Einnahme von TAH oder AK (-).

Bei rund einem Drittel (32%) wurde die Gabe von TAH bzw. AK unverändert fortgesetzt, bei 15% erfolgte ein Bridging mittels UFH (2%) oder NMH (13%). Dabei handelte es sich bei 65% um Eingriffe mit kleinem Weichteilschaden und jeweils 17,5% Operationen mit großem Weichteilschaden und OPs mit freiliegender Wundfläche (Abb. 10).

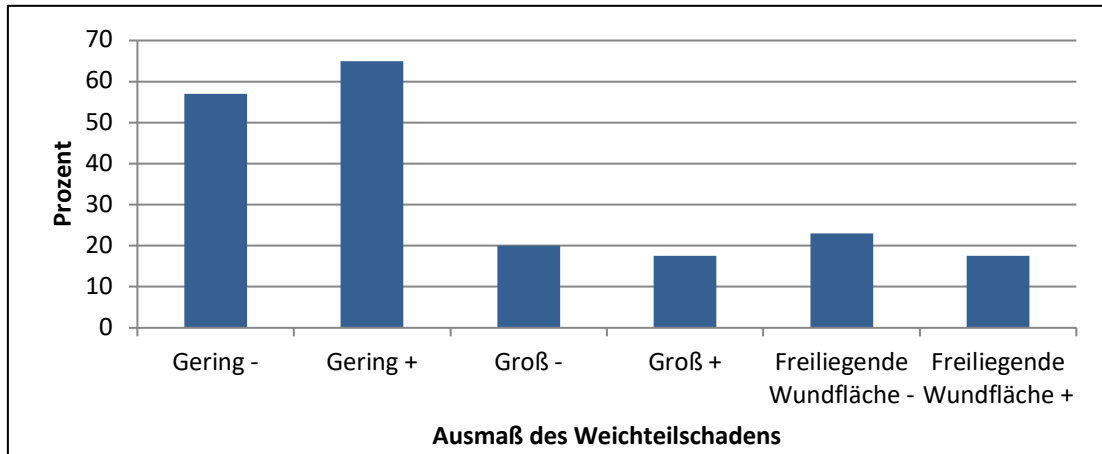


Abbildung 10: Ausmaß des Weichteilschadens

Dargestellt ist die Verteilung des Ausmaßes des Weichteilschadens bei Patienten mit Einnahme von TAH oder AK (+) und ohne Einnahme von TAH oder AK (-).

Beim Vergleich beider Gruppen fällt in der Kohorte der Patienten unter laufender Thrombozytenaggregationshemmung oder Antikoagulation eine signifikant längere Intensivpflicht (0,1 vs. 0,8 Tage), eine längere Krankenhausverweildauer (5,7 vs. 8,5 Tage), sowie eine höhere Rate an Nachblutungsereignissen (11 vs. 3%) auf. Nachblutungsereignisse traten vor allem unter einem Bridging mit gewichtsadaptiertem NMH auf ( $p=0,0004$ ). Zudem konnte eine Korrelation von Nachblutungsereignissen und der Art des Eingriffes nachgewiesen werden: Eingriffe mit großen Weichteilschaden und freiliegender Wundfläche führten signifikant häufiger zu Nachblutungen als Eingriffe mit kleinem Weichteilschaden ( $p=0,0001$ ;  $p=0,001$ ). Es lies sich jedoch kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Gabe von Erythrozytenkonzentraten sowie dem Auftreten internistischer oder neurologischer Komplikationen nachweisen (Abb. 11).

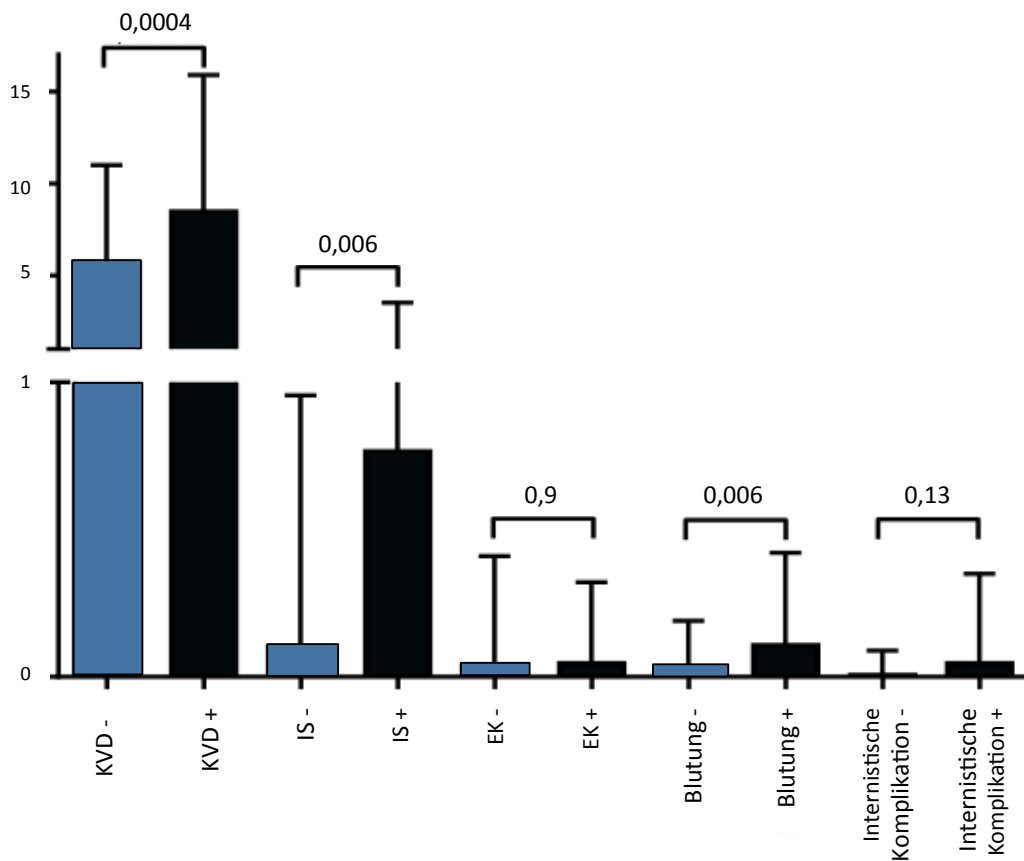


Abbildung 11: Vergleichende Übersicht der Komplikationsraten

Vergleichende Übersicht von Patienten unter laufender AK/TAH (+) mit Patienten ohne bzw. abgesetzter AK/TAH (-). Verglichen wurden die Gruppen bezüglich der mittleren Krankenhausverweildauer (KVD) und Dauer des intensivmedizinischen Aufenthaltes (IS) in Tagen, der Anzahl der durchgeführten EK-Transfusionen, dem relativen Anteil der stattgehabten Blutungsereignisse sowie dem relativen Anteil der internistischen bzw. neurologischen Komplikationen.

## 4 Diskussion

Kardio- und zerebrovaskuläre Erkrankungen treten in unserer alternden Gesellschaft immer öfter auf und zählen zu den häufigsten Krankenhaushauptdiagnosen überhaupt (Andreotti et al., 2015; Statistisches Bundesamt, 2016). Die primär- und sekundärprophylaktisch eingesetzten TAH und AK sind dabei zentrales Moment in der Prävention und Therapie von atherothrombotischen sowie thrombembolischen Ereignissen im Rahmen der Grunderkrankung (Andreotti et al., 2015). Diese Entwicklung macht sich auch in der steigenden Zahl an Patienten unter hämostatisch wirksamer Medikation im HNO-Patientengut bemerkbar (Hsueh et al., 2015). In der vorliegenden Studie lag der Anteil der Patienten, die unter einer präoperativen Thrombozytenaggregationshemmung oder Antikoagulation standen bei 10% der insgesamt 5.211 operierten Patienten. Die Gründe für die Einnahme der hämostatisch wirksamen Medikation in dieser Studie korrelierte mit den Erhebungen des Statistischen Bundesamtes und wurde am häufigsten durch kardiale Arrhythmien, eine KHK, pAVK oder zerebrovaskuläre Erkrankungen erklärt (Statistisches Bundesamt, 2016) (vgl. Abb. 8). In dem analysierten Patientenkollektiv zeigte sich zudem die Einnahme von acht pharmakologisch unterschiedlichen Medikamenten, darunter u.a. ASS, Clopidogrel und Vitamin-K-Antagonisten. Zu erwähnen bleibt, dass der Nikotinkonsum als gemeinsamer Risikofaktor von kardio- und zerebrovaskulären Erkrankungen einerseits, und Plattenepithelkarzinomen des oberen Aerodigestivtraktes sowie Zystadenolymphomen der Speicheldrüsen andererseits, zu einer nicht unerheblichen Koinzidenz der genannten Erkrankungen führt (Sadetzki et al., 2008; Urashima et al., 2013). Daraus resultiert eine hohe Anzahl von HNO-Patienten unter TAH oder AK, die sich auch in der vorliegenden Studie wieder spiegelt. Durch die Tatsache begründet, dass HNO-Tumor-Patienten oftmals von primär chirurgischen Konzepten profitieren, muss sich der operativ tätige HNO-Arzt im klinischen Alltag regelmäßig mit der Frage nach Fortsetzung, Beendigung oder Bridging der medikamentösen Gerinnungshemmung auseinandersetzen (Cooper et al., 2004; Lapp et al., 2015; Remmert et al., 2017). In der vorliegenden Studie wurde die Koinzidenz komorbider Patienten unter TAH oder AK mit der Indikation zur HNO-OP durch einen hohen Anteil von Operationen mit großem Weichteilschaden in dieser Patien-

tengruppe bestätigt (vgl. Abb. 10). Da Operationen mit großem Weichteilschaden sowie OPs mit freiliegenden Wundflächen ein höheres Blutungsrisiko mit sich bringen, ist eine sorgfältige Evaluation des patientenindividuellen peri- und postoperativen thrombohämorrhagischen Risikos sowie ggf. ein interdisziplinäres Vorgehen von Nöten (Doherty et al., 2017; Schlitt et al., 2013) (vgl. Tab. 3). Dagegen können HNO-Eingriffe mit kleinem Weichteilschaden unter Berücksichtigung des patientenindividuellen Risikoprofils oftmals unter Fortsetzung einer Therapie mit TAH oder AK durchgeführt werden (Eichhorn et al., 2014).

Eine Hilfestellung zum strategischen perioperativen Vorgehen bei antikoagulierten Patienten mit nicht-valvulärem VHF wurde erst kürzlich vom American College of Cardiology (ACC) veröffentlicht (Doherty et al., 2017). Die von Doherty et al. ausgesprochene Empfehlung ist im Anhang 6.2 dargestellt. Der erste Schritt sollte die Re-Evaluation der Indikation zur hämostatisch wirksamen Medikation sein, da beispielsweise bei Patienten mit Z.n. TBVT unter Abwägung des Rezidivrisikos keine zwingende Indikation zur Fortführung der AK-Therapie über mehr als 6 Monate besteht (Volk, 2016). Nach erfolgter Re-Evaluation wird eine Einschätzung des thrombembolischen Risikos anhand des CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Scores sowie eine Evaluation des operativen Blutungsrisikos empfohlen (Doherty et al., 2017). Die Höhe des Scores korreliert dabei mit dem thrombembolischen Risiko, weshalb ab einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score  $\geq 2$  eine Therapie mit oralen AK zur Prophylaxe ischämischer sowie thrombembolischer Ereignisse bei VHF empfohlen wird (Doherty et al., 2017). Im Gegensatz dazu stehen zur Einschätzung des intraoperativen Blutverlustes, welcher maßgeblich von Art und Ausmaß des Eingriffes abhängig ist, keine objektiven Parameter zur Verfügung und obliegen deshalb oftmals Expertenmeinungen bzw. der Erfahrung des Operateurs (Doherty et al., 2017). Aufgrund der unterschiedlichen Pharmakokinetik bzw. -dynamik ergeben sich nun für VKA und DOAK folgende Empfehlungen: eine Therapie mit VKA kann bei Patienten mit hohem thrombembolischen Risiko beibehalten werden, sofern es sich um einen Eingriff mit geringem intraoperativen Blutverlust handelt (Doherty et al., 2017). Bei einem Eingriff mit hohem oder nicht einschätzbarem Blutungsausmaß wird das Absetzen der Medikation sowie ggf. ein Bridging empfohlen (Doherty et al., 2017). Aufgrund ihrer langen Halbwertszeit sollten VKA je nach Höhe des präoperativ gemes-



senen INR 3-5 Tage vor dem Eingriff abgesetzt werden (Doherty et al., 2017). Die Gabe von NMH, das üblicherweise zum Bridging eingesetzt wird, erfolgt gewichtsadaptiert und hat sich aufgrund der leichteren Handhabung gegenüber UFH durchgesetzt (Weitz et al., 2017). Im Unterschied zu den VKA zeichnen sich die DOAK durch eine kurze Halbwertszeit aus, weshalb in der Regel auf ein präoperatives Bridging verzichtet werden kann (Doherty et al., 2017). Sofern jedoch möglich, sollten Operationen etwa 12 Stunden nach der letzten Medikamenten-Einnahme durchgeführt werden (Leitch et al., 2017). Zu beachten gilt, dass die DOAK über die Niere ausgeschieden werden und ihre Halbwertszeit damit maßgeblich von der Nierenfunktion des Patienten abhängig ist (Doherty et al., 2017). Eine präoperative Evaluation der Nierenfunktion, z.B. anhand der Kreatinin-Clearance, ist daher zwingend notwendig, da die Aktivität der DOAK nicht durch konventionelle Labortest wie die Bestimmung der INR oder der aPTT abgeschätzt werden kann (Doherty et al., 2017; Leitch et al., 2017). Spezifische Tests zum Monitoring der Anti-Xa-Aktivität für Apixaban, Rivaroxaban und Edoxaban sowie die Bestimmung der modifizierten Thrombin-Zeit (Hemoclot®) für Dabigatran haben sich zu diesem Zweck etabliert (Schlitt et al., 2013). Der ideale Zeitpunkt für den postoperativen Beginn einer Therapie mit AK hängt maßgeblich vom Nachblutungsrisiko ab, bis dahin sollte die Gabe von Heparin weitergeführt werden (Doherty et al., 2017).

In der vorliegenden Studie lies sich zudem eine erhöhte Rate an Blutungen unter einer Bridging-Therapie mit NMH im Vergleich zu UFH nachweisen. Es lässt sich diskutieren, ob dies an den pharmakologischen Eigenschaften von NMH liegt oder auf die Tatsache zurückzuführen ist, dass der Großteil der Patienten in dieser Studie mit NMH gebridged wurde. Zudem liegen unterschiedliche Studien vor, die sowohl für NMH als auch für UFH erhöhte Blutungskomplikationen bestätigen konnten (Cossette et al., 2010; Firozvi et al., 2006). Die Wahl der Bridging-Therapie sollte daher patientenindividuell gewählt werden, da gerade Patienten mit einem erhöhten Risikoprofil (u.a. eingeschränkte Nierenfunktion, höheres Alter) von einer Therapie mit UFH profitieren, welche sich im Fall einer Blutungskomplikation vollständig durch Protaminsulfat antagonisieren lässt (Firozvi et al., 2006). Eine Anpassung der NMH-Dosis auf die Nierenfunktion und das Gewicht ist zudem unerlässlich (Firozvi et al., 2006).

Im Unterschied zu elektiven oder dringlichen Eingriffen bei denen ein Bridging zeitlich möglich ist müssen auch viele Notfall-Patienten im Kopf-Hals-Bereich operiert werden. In der vorliegenden Studie lag der Anteil der Patienten, die unter der Einnahme von TAH oder AK notfallmäßig operativ therapiert werden mussten, bei gut einem Drittel (33%) (vgl. Abb. 9). Diese Patienten sind einem hohen thrombohämorrhagischen Risiko ausgesetzt aufgrund der Grunderkrankung einerseits, aber auch dem Eingriff sowie der oftmals darauffolgenden Immobilisation andererseits. Bei einer akuten Blutung unter der Therapie mit TAH oder AK bestehen verschiedene Möglichkeiten der Antagonisierung: z.B. kann durch die intravenöse Gabe von Vitamin K die Wirkung der VKA innerhalb von 6-8 Stunden normalisiert werden (Musgrave et al., 2016). Bei lebensbedrohlichen Blutungen unter einer VKA-Therapie kann die unverzügliche Gabe von Prothrombinkomplex-Konzentrat (PPSB) indiziert sein, wobei mit einem erhöhtem Thromboserisiko gerechnet werden muss (Musgrave et al., 2016). In absoluten Ausnahmefällen, z.B. wenn PPSB nicht vorhanden ist, kann auch gefrorenes Frischplasma (FFP) infundiert werden (Musgrave et al., 2016). Während die Transfusion von Thrombozytenkonzentraten (TK) in gesunden Probanden die Wirkung von ASS und P2Y<sub>12</sub>-Rezeptorantagonisten zum Teil aufheben konnte, gibt es bisher allerdings keine Studie, die diesen Effekt auch bei akut blutenden Patienten belegt (Musgrave et al., 2016). Die Transfusion von TK bei akuter, lebensbedrohlicher Blutung unter TAH-Einnahme wird laut der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie dennoch empfohlen (Kristensen et al., 2014). Die Antagonisierung einzelner TAH und AK spielt dabei nicht nur im perioperativen Setting bei Notfallpatienten eine Rolle, sondern ist auch in der Therapie der Epistaxis als Ausdruck einer hämorrhagischen Diathese von Interesse. Dass ein hoher Anteil an Patienten unter hämostatisch wirksamer Medikation eine Epistaxis entwickelt, lies sich auch in dem analysierten Patientengut bestätigen. 71% aller HNO-ärztlich versorgten Epistaxis-Blutungen waren auf die Einnahme bestimmter TAH oder AK zurückzuführen. Neben Patienten unter laufender Marcumar®-Therapie zeigten sich vor allem jene mit ASS-Einnahme (75%) von einer hämorrhagischen Diathese betroffen. Zu erwähnen bleibt, dass sich in der untersuchten Kohorte kein Patient mit Epistaxis aufgrund der Einnahme von DOAK fand. Es lässt sich diskutieren, ob dies darauf zurückzuführen ist, dass die vorliegende Studie einen Zeitraum von 01.01.2012 -

31.12.2013 betrachtet, in dem die Therapie mit den damals sehr neuen DOAK noch nicht so üblich war wie heutzutage oder ob die Entwicklung einer Epistaxis unter DOAK einfach seltener ist. Eine Studie zeigte erst kürzlich, dass Patienten, die unter einer Therapie mit DOAK eine Epistaxis entwickeln, seltener HNO-ärztlich versorgt werden müssen und, sofern eine Hospitalisierung doch notwendig wurde, eine kürzere Krankenhausverweildauer im Vergleich zu Patienten unter VKA-Therapie aufweisen (Sauter et al., 2017). Die kausale Therapie der Epistaxis wird dabei nicht nur durch die bedingt einsehbaren Schleimhautverhältnisse der Nasenhaupthöhle erschwert, sondern auch durch die oftmals diffusen Blutungen, die einer gezielten Manipulation schwer zugänglich sind. Dies spiegelte sich in einer signifikant höheren Hospitalisierungsrate von Epistaxis-Patienten unter TAH oder AK in dieser Studie wider, wobei die Notwendigkeit von operativen Eingriffen durch die Einnahme der Medikamente nicht erhöht schien.

Um der Ursache der hohen Anzahl des operativ versorgten Patientenguts unter hämostatisch wirksamer Medikation weiter auf den Grund zu gehen, wurde eine klinische Umfrage zur Eigenmedikation bei akuten Schmerzen durchgeführt. Es zeigte sich, dass 31% der Patienten auf ASS-haltige Präparate zurückgriffen, was somit den hohen Anteil (32%) an Notfallpatienten erklärt, die unter bestehender TAH operiert werden mussten. Bei diesen operativ zu versorgenden Notfällen handelt es sich beispielsweise um Entzündungen des Pharynx wie z.B. Parapharyngeal- oder Peritonsillarabzesse, welche stark schmerzhaft sind und daher viele Patienten zur Einnahme von Analgetika in Eigenmedikation bewegen (Klug et al., 2014). Die vorliegende Studie zeigt darüberhinaus, dass bei dieser Kohorte vor allem Eingriffe mit kleinem Weichteilschaden durchgeführt wurden (vgl. Abb. 10) und es weder zu einer erhöhten Rate an Nachblutungen, noch zu Unterschieden bzgl. internistischer oder neurologischer Komplikationen kam. Im Widerspruch zu anderen Arbeiten, die das kardiale Risiko bei Notfallpatienten unter TAH oder AK sehr hoch einschätzen, konnte dies durch die vorliegende Studie aufgrund der vorwiegend kardial gesunden Patienten unter ASS-Analgesie nicht bestätigt werden (Jambor et al., 2009; Rade et al., 2008). Die aktuelle Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie zum perioperativen Management kardial vorerkrankter Patienten empfiehlt eine duale TAH mit ASS und einem P2Y<sub>12</sub>-Rezeptorantagonisten frühestens einen Monat nach Implantation eines BMS und frühestens drei Monate

nach Implantation eines DES in eine ASS-Monotherapie zu überführen (Kristensen et al., 2014). In Fällen, wo sich eine Operation nicht weiter aufschieben lässt, kann das Absetzen von Clopidogrel und Ticagrelor fünf Tage sowie von Prasugrel sieben Tage vor dem Eingriff vertreten werden (Kristensen et al., 2014). Idealerweise sollte die Medikation jedoch innerhalb von 48 Stunden nach erfolgtem Eingriff wieder begonnen werden (Kristensen et al., 2014). Bei Patienten mit hohem Risiko für eine In-Stent-Thrombose wird zudem ein Bridging mit GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten anstatt der Gabe von NMH empfohlen (Kristensen et al., 2014). Die kontinuierliche perioperative Gabe von ASS bedingt jedoch ein 1,5-fach erhöhtes Risiko für das Auftreten von Blutungskomplikationen, was auch in der vorliegenden Studie für das HNO-Patientengut durch signifikant erhöhte Nachblutungsraten bei Patienten unter TAH aber auch AK validiert werden konnte (vgl. Abb. 11) (Kristensen et al., 2014). Ein Zusammenhang zwischen einer ASS-Einnahme und dem vermehrten Auftreten internistischer oder neurologischer Komplikationen konnte nicht nachgewiesen werden.

Es zeigte sich jedoch eine Assoziation zwischen dem Umfang des Eingriffes und dem Nachblutungsrisiko, wobei Operationen mit großem Weichteilschaden sowie Eingriffe mit freiliegenden Wundflächen eine höhere Rate an hämorrhagischen Ereignissen nach sich zogen als Operationen mit kleinem Weichteilschaden (vgl. Tab. 3). Eine adäquate Blutungskontrolle ist dabei vor allem in der HNO unerlässlich, da selbst geringe Blutungen im Bereich des oberen Aerodigestivtraktes schwere und durchaus lebensbedrohliche Folgen wie z.B. eine Aspiration oder Dyspnoe nach sich ziehen können (Knopf et al., 2014; Sylvester et al., 2012). Dieser Umstand äußerte sich auch in der vorliegenden Studie durch die signifikant verlängerte Verweildauer auf der Intensivstation von operierten Patienten unter TAH und AK sowie einer insgesamt prolongierten Krankenhausverweildauer (vgl. Abb. 11). Daraus geht klar hervor, dass bei diesem Risikopatientengut ein umfassendes perioperatives Atemwegsmanagement sowie eine intensive Überwachung zum Schutz der Patienten erforderlich sind. Auch die Indikation zur Schutzintubation oder temporären Tracheotomie sollte in der HNO großzügiger gestellt werden.

Aus der vorliegenden Studie lässt sich folgern, dass grundsätzlich alle HNO-Operationen unter laufender Therapie mit TAH oder AK durchgeführt werden können,

wenngleich mit einer erhöhten Rate an Nachblutungsereignissen sowie einer signifikant verlängerten Dauer der notwendigen intensivmedizinischen Betreuung und einer daraus resultierenden verlängerten Krankenhausverweildauer gerechnet werden muss. Eine allgemeingültige Aussage zum perioperativen Umgang mit TAH und AK für die spezifischen Anforderungen der HNO-Chirurgie lässt sich aus den Ergebnissen der Studie nicht folgern. Die Vielzahl an pharmakologisch unterschiedlichen Medikamenten und die patientenindividuelle Morbidität machen weiterhin eine interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen HNO-Chirurgen und Internisten zur gemeinsamen Beurteilung des perioperativen Risikos notwendig. Jedoch lässt sich in der Zusammenschau von internistischen Leitlinien und den Ergebnissen der vorliegenden Studie eine Risikostratifizierung für die HNO zusammenfassen (Abb. 12):

- Notfall-Eingriffe, Eingriffe mit geringem Weichteilschaden und Eingriffe mit hohem thrombembolischen Risiko sollten unter fortlaufender Therapie mit TAH und AK durchgeführt werden.
- Bei dringlichen Eingriffen, Eingriffen mit großem Weichteilschaden und Eingriffen mit niedrigem thrombembolischen Risiko sollte eine duale Thrombozytenaggregationshemmung frühzeitig in eine präoperative ASS-Monotherapie überführt werden.
- Bei Patienten unter VKA-Therapie ist ein Bridging mit Heparin empfohlen.
- Bei elektiven Eingriffen mit großem Weichteilschaden ist für die Indikation zur OP sowohl der Nutzen als auch das thrombembolische Risiko abzuwägen.
- Die Indikation zur intensivmedizinischen Überwachung, Schutzintubation sowie temporären Tracheotomie sollte aufgrund der spezifischen Anforderungen an das Atemwegsmanagement in der HNO großzügig gestellt werden.

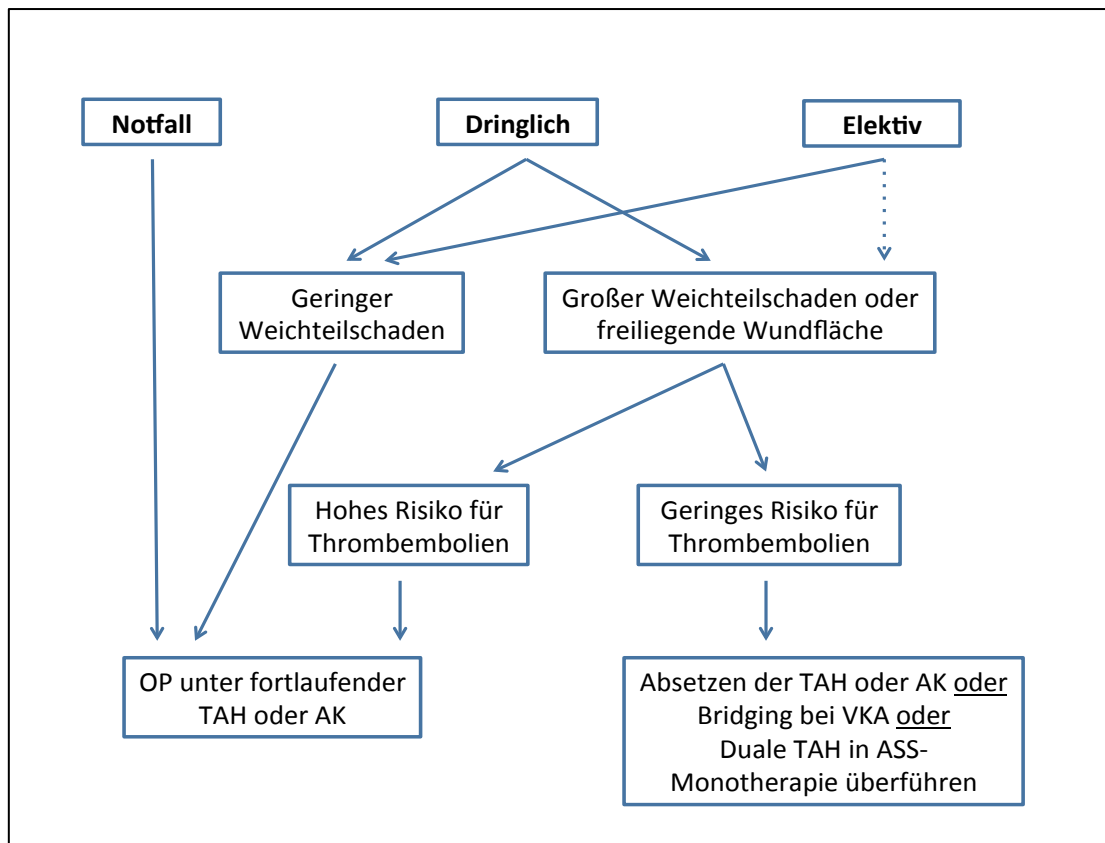


Abbildung 12: Leitfaden zum perioperativen Umgang mit Patienten unter TAH und AK

Die Eingriffe wurden nach ihrer Dringlichkeit eingeteilt. Unter Berücksichtigung des Resektionsausmaßes der einzelnen OPs und des thrombembolischen Risikos wurde ein Leitfaden erstellt.

## 5 Zusammenfassung

Die steigende Inzidenz kardio- und zerebrovaskulärer Erkrankungen bedingt einen hohen Anteil an HNO-Patienten unter hämostatisch wirksamer Medikation. Im klinischen Alltag sieht sich der chirurgisch tätige HNO-Arzt mit dem erhöhten thrombohämorrhagischen Risiko dieser Patienten konfrontiert, da bisher keine dezidierten Empfehlungen zum perioperativen Umgang mit Patienten unter TAH und AK in der HNO vorliegen. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es daher, einen Leitfaden zum perioperativen Management dieses Risikopatientenguts unter Berücksichtigung spezifischer Problemstellungen der Kopf- und Halschirurgie zu erarbeiten. Dazu wurden 400 zufällig ausgewählte Patienten der HNO-Poliklinik bezüglich einer Einnahme von hämostatisch wirksamen Analgetika bei akuten Schmerzen in Eigenmedikation befragt. Zudem wurde eine retrospektive Analyse des operativ versorgten HNO-Patientenguts mit insgesamt 5.211 Patienten durchgeführt, die bezüglich einer Einnahme von TAH und AK untersucht wurde. Die Kohorte an Patienten mit positiver Medikamentenanamnese bezüglich TAH oder AK wurde einer Kohorte ohne Beeinflussung der Hämostase gegenübergestellt und anhand folgender Parameter verglichen: therapeutisches Konzept, perioperativer Umgang mit TAH und AK, Dauer des intensivmedizinischen Aufenthalts sowie gesamte Krankenhausverweildauer, Gabe von Erythrozytenkonzentraten und Auftreten internistischer oder neurologischer Komplikationen.

Im Rahmen der durchgeführten Umfrage gaben 31% aller Befragten an bei akuten Schmerzen ASS-haltige Medikamente in Eigenmedikation einzunehmen. Dies spiegelte sich in einem Anteil von 10% an operierten Patienten unter TAH oder AK wider. Zudem zeigte sich, dass rund 75% der operativ versorgten Patienten TAH oder AK zur Therapie und Prophylaxe bei KHK, pAVK, kardialen Arrhythmien oder zerebrovaskulären Erkrankungen einnahmen. Die statistische Analyse des operativ versorgten Patientenguts wies einerseits ein erhöhtes Blutungsrisiko ( $p=0,006$ ) und andererseits eine verlängerte Dauer der intensivmedizinischen Aufenthalts ( $p=0,006$ ) sowie eine prolongierte Krankenhausverweildauer ( $p=0,0004$ ) in der Kohorte unter hämostatisch wirksamer Medikation nach.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass prinzipiell alle HNO-Operationen unter der medikamentösen Beeinflussung der Hämostase über TAH oder AK durchführbar sind. Die Voraussetzung dafür ist eine sorgfältige prä- und perioperative Evaluation des patientenindividuellen thrombohämorrhagischen Risikos, welche eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit von HNO-Chirurgen und Internisten erfordert. Das durch HNO-Operationen und mögliche Blutungen zudem erhöhte Aspirations- und Dyspnoerisiko erhebt besonderen Anspruch an das Atemwegsmanagement. Die Indikation zur intensivmedizinischen Überwachung, Schutzintubation sowie temporären Tracheotomie sollte daher bei Patienten unter TAH und AK großzügiger gestellt werden.



## 6 Anhang

### 6.1 Fragebogen



Technische Universität München

#### Umfrage zur Einnahme von Schmerzmitteln

Klinikum rechts der Isar  
Anstalt des öffentlichen Rechts

Hals-Nasen-Ohrenklinik und  
Poliklinik



Mitglied des Roman-Herzog-  
Krebszentrums (RHCCC)

Univ.-Prof. Dr. med. Henning Bier  
Direktor

Ismaninger Straße 22  
81675 München  
E-Mail: hno@lrz.tum.de

**Sekretariat:**  
Tel.: (089) 41 40 – 2370 und 2371  
Fax: (089) 41 40 – 4853

**Sprechstunden:**  
Poliklinik Mo-Fr 8.00-12.00 Uhr  
Tel.: 089 4140 – 2390  
Fax: 089 4140 – 4952  
Privatsprechstunde nach  
Vereinbarung  
Tel.: 089 4140 - 2371

Sehr geehrte Damen und Herren,

hiermit bitten wir Sie höflich, an vorliegender Umfrage teilzunehmen.  
Gerne möchten wir von Ihnen erfahren, welches nicht-  
verschreibungspflichtige Medikament Sie üblicherweise bei Schmerzen  
einnehmen.

Geschlecht: weiblich / männlich

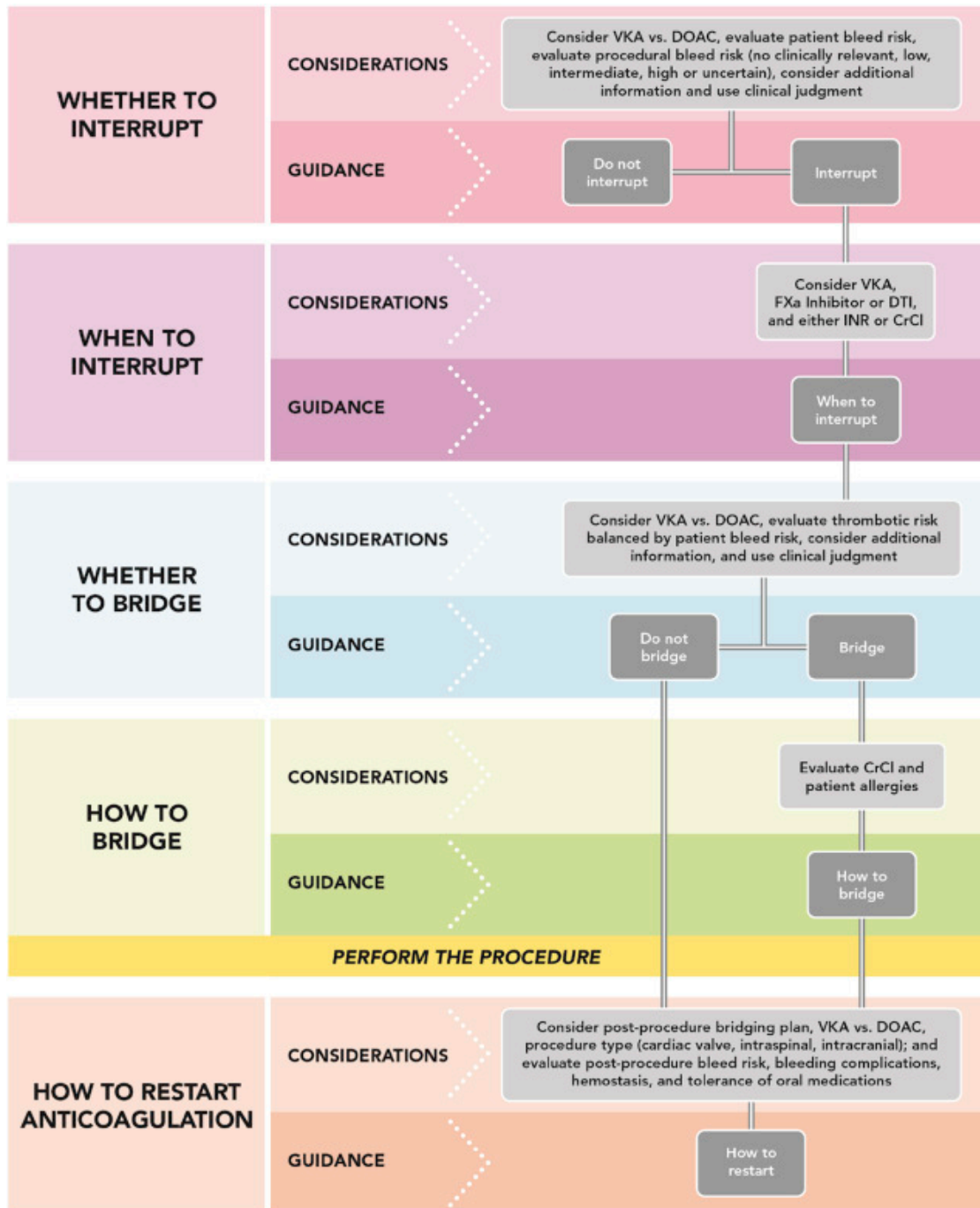
Alter: \_\_\_\_ Jahre

Welches Medikament nehmen Sie bei Schmerzen ein?

- Acetylsalicylsäure (ASS)**  
(Handelsname z. B. Aspirin®, Alka-Seltzer®, Godamend®,  
ASS-ratiopharm®)
- Ibuprofen**  
(Handelsname z. B. IbuHexal®, Dolormin compact®, Ibubeta®,  
Neuralgin extra®, Norufen®, Spalt Flüssigkapseln®)
- Paracetamol**  
(Handelsname z. B. Ben-u-ron®, Perfalgan®)
- Thomapyrin classic®**
- Anderes** \_\_\_\_\_

Mit bestem Dank für Ihre Mitarbeit!

## 6.2 Empfehlungen zum perioperativen Management der ACC



CrCl = creatinine clearance; DOAC = direct oral anticoagulant; DTI = direct thrombin inhibitor  
 FXa = factor Xa; INR = international normalized ratio; VKA = vitamin K antagonist

Reprinted with permission (Doherty et al., 2017) Elsevier ©2017

## 7 Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei meinem Doktorvater und Betreuer PD Dr. med. Andreas Knopf bedanken für seine umfassende Unterstützung und die Überlassung des vielseitigen Themas. Seine vereinzelt kritischen als auch motivierenden Anmerkungen förderten mein Interesse an der klinischen Forschung nachhaltig.

Der Leitung der Hals-, Nasen-, Ohrenklinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar möchte ich ebenfalls meinen Dank aussprechen für die Möglichkeit zu promovieren.

Unendliche Dankbarkeit gilt meiner Familie, die mir nicht nur mein Medizinstudium in Deutschland ermöglichte, sondern mich auch aus der Ferne stets in allen Belangen tatkräftig unterstützte. Gleiches gilt für meinen Freund, der mir bei allen wissenschaftlichen sowie anderen Höhen und Tiefen bedingungslos zur Seite stand. Ich darf mich sehr glücklich schätzen, euch in meinem Leben zu haben.

## 8 Literaturverzeichnis

- Andreotti, F., Rocca, B., Husted, S., Ajjan, R. A., ten Berg, J., Cattaneo, M., Collet, J. P., De Caterina, R., Fox, K. A., Halvorsen, S., Huber, K., Hylek, E. M., Lip, G. Y., Montalescot, G., Morais, J., Patrono, C., Verheugt, F. W., Wallentin, L., Weiss, T. W., Storey, R. F., & Group, E. S. C. T. W. (2015). Antithrombotic therapy in the elderly: expert position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J*, 36(46), 3238-3249. doi:10.1093/eurheartj/ehv304
- Ansell, J., Hirsh, J., Hylek, E., Jacobson, A., Crowther, M., & Palareti, G. (2008). Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*, 133(6 Suppl), 160S-198S. doi:10.1378/chest.08-0670
- Ariens, R. A., Lai, T. S., Weisel, J. W., Greenberg, C. S., & Grant, P. J. (2002). Role of factor XIII in fibrin clot formation and effects of genetic polymorphisms. *Blood*, 100(3), 743-754.
- Baglin, T., Barrowcliffe, T. W., Cohen, A., Greaves, M., & British Committee for Standards in, H. (2006). Guidelines on the use and monitoring of heparin. *Br J Haematol*, 133(1), 19-34. doi:10.1111/j.1365-2141.2005.05953.x
- Baker, D. C., & Brassard, J. (2011). Review of continuing education course on hemostasis. *Toxicol Pathol*, 39(1), 281-288. doi:10.1177/0192623310389476
- Berntorp, E., & Shapiro, A. D. (2012). Modern haemophilia care. *The Lancet*, 379(9824), 1447-1456. doi:10.1016/s0140-6736(11)61139-2
- Birnie, D. H., Healey, J. S., Wells, G. A., Verma, A., Tang, A. S., Krahn, A. D., Simpson, C. S., Ayala-Paredes, F., Coutu, B., Leiria, T. L., Essebag, V., & Investigators, B. C. (2013). Pacemaker or defibrillator surgery without interruption of anticoagulation. *N Engl J Med*, 368(22), 2084-2093. doi:10.1056/NEJMoa1302946
- Briede, J. J., Heemskerk, J. W., van't Veer, C., Hemker, H. C., & Lindhout, T. (2001). Contribution of platelet-derived factor Va to thrombin generation on immobilized collagen- and fibrinogen-adherent platelets. *Thromb Haemost*, 85(3), 509-513.
- Cairns, J. A. (2007). The coxibs and traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a current perspective on cardiovascular risks. *Can J Cardiol*, 23(2), 125-131.

- Chubak, J., Whitlock, E. P., Williams, S. B., Kamineni, A., Burda, B. U., Buist, D. S., & Anderson, M. L. (2016). Aspirin for the Prevention of Cancer Incidence and Mortality: Systematic Evidence Reviews for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*, *164*(12), 814-825. doi:10.7326/M15-2117
- Cines, D. B., Pollak, E. S., Buck, C. A., Loscalzo, J., Zimmerman, G. A., McEver, R. P., Pober, J. S., Wick, T. M., Konkle, B. A., Schwartz, B. S., Barnathan, E. S., McCrae, K. R., Hug, B. A., Schmidt, A. M., & Stern, D. M. (1998). Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood*, *91*(10), 3527-3561.
- Cohen, A. T., Spiro, T. E., Buller, H. R., Haskell, L., Hu, D., Hull, R., Mebazaa, A., Merli, G., Schellong, S., Spyropoulos, A. C., Tapson, V., & Investigators, M. (2013). Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med*, *368*(6), 513-523. doi:10.1056/NEJMoa1111096
- Cooper, J. S., Pajak, T. F., Forastiere, A. A., Jacobs, J., Campbell, B. H., Saxman, S. B., Kish, J. A., Kim, H. E., Cmelak, A. J., Rotman, M., Machtay, M., Ensley, J. F., Chao, K. S., Schultz, C. J., Lee, N., Fu, K. K., & Radiation Therapy Oncology Group, I. (2004). Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*, *350*(19), 1937-1944. doi:10.1056/NEJMoa032646
- Cossette, B., Pelletier, M. E., Carrier, N., Turgeon, M., Leclair, C., Charron, P., Echenberg, D., Fayad, T., & Farand, P. (2010). Evaluation of bleeding risk in patients exposed to therapeutic unfractionated or low-molecular-weight heparin: a cohort study in the context of a quality improvement initiative. *Ann Pharmacother*, *44*(6), 994-1002. doi:10.1345/aph.1M615
- Cryer, B., & Feldman, M. (1998). Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of widely used nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *AM J Med*, *104*(5), 413-421.
- Davie, E. W., Fujikawa, K., & Kisiel, W. (1991). The coagulation cascade: initiation, maintenance, and regulation. *Biochemistry*, *30*(43), 10363-10370.
- Doherty, J. U., Gluckman, T. J., Hucker, W. J., Januzzi, J. L., Jr., Ortel, T. L., Saxonhouse, S. J., & Spinler, S. A. (2017). 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Periprocedural Management of Anticoagulation in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document Task Force. *J Am Coll Cardiol*, *69*(7), 871-898. doi:10.1016/j.jacc.2016.11.024
- Dornbos, D., 3rd, Katz, J. S., Youssef, P., Powers, C. J., & Nimjee, S. M. (2017). Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors in Prevention and Rescue Treatment of

- Thromboembolic Complications During Endovascular Embolization of Intracranial Aneurysms. *Neurosurgery*. doi:10.1093/neuros/nyx170
- Dorsam, R. T., & Kunapuli, S. P. (2004). Central role of the P2Y12 receptor in platelet activation. *J Clin Invest*, *113*(3), 340-345. doi:10.1172/JCI20986
- Douketis, J. D., Spyropoulos, A. C., Kaatz, S., Becker, R. C., Caprini, J. A., Dunn, A. S., Garcia, D. A., Jacobson, A., Jaffer, A. K., Kong, D. F., Schulman, S., Turpie, A. G., Hasselblad, V., Ortel, T. L., & Investigators, B. (2015). Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, *373*(9), 823-833. doi:10.1056/NEJMoa1501035
- Douketis, J. D., Spyropoulos, A. C., Spencer, F. A., Mayr, M., Jaffer, A. K., Eckman, M. H., Dunn, A. S., & Kunz, R. (2012). Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, *141*(2 Suppl), e326S-e350S. doi:10.1378/chest.11-2298
- Eichhorn, W., Barsukov, E., Al-Dam, A., Grobe, A., Smeets, R., Eichhorn, M., Heiland, M., Kluwe, L., & Blessmann, M. (2014). Postoperative bleeding risk for cutaneous surgery in the head and neck region with continued phenprocoumon therapy. *J Craniomaxillofac Surg*, *42*(5), 608-611. doi:10.1016/j.jcms.2013.08.006
- Eikelboom, J. W., & Hirsh, J. (2006). Monitoring unfractionated heparin with the aPTT: time for a fresh look. *Thromb Haemost*, *96*(5), 547-552.
- Firozvi, K., Deveras, R. A., & Kessler, C. M. (2006). Reversal of low-molecular-weight heparin-induced bleeding in patients with pre-existing hypercoagulable states with human recombinant activated factor VII concentrate. *Am J Hematol*, *81*(8), 582-589. doi:10.1002/ajh.20652
- Garcia, D. A., Baglin, T. P., Weitz, J. I., & Samama, M. M. (2012). Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, *141*(2 Suppl), e24S-e43S. doi:10.1378/chest.11-2291
- Garwood, C. L., Korkis, B., Grande, D., Hanni, C., Morin, A., & Moser, L. R. (2017). Anticoagulation Bridge Therapy in Patients with Atrial Fibrillation: Recent Updates Providing a Rebalance of Risk and Benefit. *Pharmacotherapy*, *37*(6), 712-724. doi:10.1002/phar.1937
- Giannitsis, E., & Katus, H. A. (2012). Antiplatelet therapy - ticagrelor. *Hamostaseologie*, *32*(3), 177-185. doi:10.5482/HAMO-12-05-0003

- Gresele, P., Momi, S., & Falcinelli, E. (2011). Anti-platelet therapy: phosphodiesterase inhibitors. *Br J Clin Pharmacol*, *72*(4), 634-646. doi:10.1111/j.1365-2125.2011.04034.x
- Haas, S., Encke, A., & Kopp, I. (2016). German S3 guideline for the prevention of venous thromboembolism updated Comment on Vasa Supplement 92. *Vasa*, *45*(5), 347-348. doi:10.1024/0301-1526/a000559
- Halkes, P. H., van Gijn, J., Kappelle, L. J., Koudstaal, P. J., & Algra, A. (2006). Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *The Lancet*, *367*(9523), 1665-1673. doi:10.1016/s0140-6736(06)68734-5
- Hegener, M. A., Li, H., Han, D., Steckl, A. J., & Pauletti, G. M. (2017). Point-of-care coagulation monitoring: first clinical experience using a paper-based lateral flow diagnostic device. *Biomed Microdevices*, *19*(3), 64. doi:10.1007/s10544-017-0206-z
- Hinz, B., & Brune, K. (2012). Paracetamol and cyclooxygenase inhibition: is there a cause for concern? *Ann Rheum Dis*, *71*(1), 20-25. doi:10.1136/ard.2011.200087
- Hoffman, M., & Monroe, D. M., 3rd. (2001). A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost*, *85*(6), 958-965.
- Hsueh, W. D., Hwang, P. H., & Abuzeid, W. M. (2015). Perioperative Management of Antithrombotic Therapy in Common Otolaryngologic Surgical Procedures: State of the Art Review. *Otolaryngol Head Neck Surg*, *153*(4), 493-503. doi:10.1177/0194599815600409
- Hulot, J. S., Bura, A., Villard, E., Azizi, M., Remones, V., Goyenvalle, C., Aiach, M., Lechat, P., & Gaussem, P. (2006). Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood*, *108*(7), 2244-2247. doi:10.1182/blood-2006-04-013052
- Jambor, C., Spannagl, M., & Zwissler, B. (2009). [Perioperative management of patients with coronary stents in non-cardiac surgery]. *Anaesthesist*, *58*(10), 971-985. doi:10.1007/s00101-009-1628-7
- Kang, H. G., Lee, S. J., Chung, J. Y., & Cheong, J. S. (2017). Thrombocytopenia induced by dabigatran: two case reports. *BMC Neurol*, *17*(1), 124. doi:10.1186/s12883-017-0900-8
- Kapil, N., Datta, Y. H., Alakbarova, N., Bershada, E., Selim, M., Liebeskind, D. S., Bachour, O., Rao, G. H. R., & Divani, A. A. (2017). Antiplatelet and Anticoagulant

- Therapies for Prevention of Ischemic Stroke. *Clin Appl Thromb Hemost*, 23(4), 301-318. doi:10.1177/1076029616660762
- Kearon, C., Akl, E. A., Ornelas, J., Blaivas, A., Jimenez, D., Bounameaux, H., Huisman, M., King, C. S., Morris, T. A., Sood, N., Stevens, S. M., Vintch, J. R., Wells, P., Woller, S. C., & Moores, L. (2016). Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*, 149(2), 315-352. doi:10.1016/j.chest.2015.11.026
- Klug, T. E., Fischer, A. S., Antonsen, C., Rusan, M., Eskildsen, H., & Ovesen, T. (2014). Parapharyngeal abscess is frequently associated with concomitant peritonsillar abscess. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 271(6), 1701-1707. doi:10.1007/s00405-013-2667-x
- Knopf, A., Freudelsperger, L., Stark, T., & Scherer, E. (2014). [ENT surgery in patients with anticoagulants and platelet aggregation inhibitors]. *HNO*, 62(5), 350-357. doi:10.1007/s00106-014-2843-3
- Koenig-Oberhuber, V., & Filipovic, M. (2016). New antiplatelet drugs and new oral anticoagulants. *Br J Anaesth*, 117 Suppl 2, ii74-ii84. doi:10.1093/bja/aew214
- Kristensen, S. D., Knuuti, J., Saraste, A., Anker, S., Botker, H. E., De Hert, S., Ford, I., Gonzalez Juanatey, J. R., Gorenek, B., Heyndrickx, G. R., Hoeft, A., Huber, K., Iung, B., Kjeldsen, K. P., Longrois, D., Luescher, T. F., Pierard, L., Pocock, S., Price, S., Roffi, M., Sirnes, P. A., Uva, M. S., Voudris, V., Funck-Brentano, C., & Authors/Task Force, M. (2014). 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). *Eur J Anaesthesiol*, 31(10), 517-573. doi:10.1097/EJA.0000000000000150
- Lapp, H., Neumeister, A., & Esser, D. (2015). [ENT surgery in anticoagulate patients]. *Laryngorhinotologie*, 94(1), 10-17. doi:10.1055/s-0034-1382000
- Larsen, T. B., Skjoth, F., Nielsen, P. B., Kjaeldgaard, J. N., & Lip, G. Y. (2016). Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ*, 353, i3189. doi:10.1136/bmj.i3189
- Lasne, D., Jude, B., & Susen, S. (2006). From normal to pathological hemostasis. *Can J Anaesth*, 53(6 Suppl), S2-11.
- Leentjens, J., Peters, M., Esselink, A. C., Smulders, Y., & Kramers, C. (2017). Initial anticoagulation in patients with pulmonary embolism: thrombolysis,



- unfractionated heparin, LMWH, fondaparinux, or DOACs? *Br J Clin Pharmacol*. doi:10.1111/bcp.13340
- Leitch, J., & van Vlymen, J. (2017). Managing the perioperative patient on direct oral anticoagulants. *Can J Anaesth*, *64*(6), 656-672. doi:10.1007/s12630-017-0868-2
- Lenz, T. L., & Hilleman, D. E. (2000). Aggrenox: a fixed-dose combination of aspirin and dipyridamole. *Ann Pharmacother*, *34*(11), 1283-1290. doi:10.1345/aph.10079
- Li, X., Zhou, G., Zhou, X., & Zhou, S. (2013). The efficacy and safety of aspirin plus dipyridamole versus aspirin in secondary prevention following TIA or stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neurol Sci*, *332*(1-2), 92-96. doi:10.1016/j.jns.2013.06.025
- Lincoff, A. M., Califf, R. M., & Topol, E. J. (2000). Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade in coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*, *35*(5), 1103-1115. doi:10.1016/s0735-1097(00)00554-4
- Lip, G. Y. H., Brechin, C. M., & Lane, D. A. (2012). The global burden of atrial fibrillation and stroke: a systematic review of the epidemiology of atrial fibrillation in regions outside North America and Europe. *Chest*, *142*(6), 1489-1498. doi:10.1378/chest.11-2888
- Long, G. L., Kjellberg, M., Villoutreix, B. O., & Stenflo, J. (2003). Probing plasma clearance of the thrombin-antithrombin complex with a monoclonal antibody against the putative serpin-enzyme complex receptor-binding site. *European Journal of Biochemistry*, *270*(20), 4059-4069. doi:10.1046/j.1432-1033.2003.03793.x
- Luan, D., Zai, M., & Varner, J. D. (2007). Computationally derived points of fragility of a human cascade are consistent with current therapeutic strategies. *PLoS Comput Biol*, *3*(7), e142. doi:10.1371/journal.pcbi.0030142
- Lum, D. J., Ross, P. A., Bishop, M. A., Caetano, M. L., & Streiff, M. B. (2017). Evaluation of a Standardized Perioperative Management Protocol in the Adult Hematology Anticoagulation Management Service. *Ann Pharmacother*, 1060028017719505. doi:10.1177/1060028017719505
- Mackman, N. (2009). The role of tissue factor and factor VIIa in hemostasis. *Anesth Analg*, *108*(5), 1447-1452. doi:10.1213/ane.0b013e31819bceb1
- Marano, G., Vaglio, S., Pupella, S., Liembruno, G. M., & Franchini, M. (2016). How we treat bleeding associated with direct oral anticoagulants. *Blood Transfus*, *14*(5), 465-473. doi:10.2450/2016.0180-15

- Mazzaferri, E. L., Jr., & Young, J. J. (2008). Abciximab: a review and update for clinicians. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 6(5), 609-618. doi:10.1586/14779072.6.5.609
- Mega, J. L., Close, S. L., Wiviott, S. D., Shen, L., Hockett, R. D., Brandt, J. T., Walker, J. R., Antman, E. M., Macias, W. L., Braunwald, E., & Sabatine, M. S. (2009). Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel: relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes. *Circulation*, 119(19), 2553-2560. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.851949
- Mekaj, Y. H., Mekaj, A. Y., Duci, S. B., & Miftari, E. I. (2015). New oral anticoagulants: their advantages and disadvantages compared with vitamin K antagonists in the prevention and treatment of patients with thromboembolic events. *Ther Clin Risk Manag*, 11, 967-977. doi:10.2147/TCRM.S84210
- Monroe, D. M., & Hoffman, M. (2006). What does it take to make the perfect clot? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 26(1), 41-48. doi:10.1161/01.ATV.0000193624.28251.83
- Musgrave, K. M., & Powell, J. (2016). A systematic review of anti-thrombotic therapy in epistaxis. *Rhinology*, 54(4), 292-391. doi:10.4193/Rhin16.040
- Nichols, M., Townsend, N., Scarborough, P., & Rayner, M. (2014). Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur Heart J*, 35(42), 2950-2959. doi:10.1093/eurheartj/ehu299
- Nishimura, R. A., Otto, C. M., Bonow, R. O., Carabello, B. A., Erwin, J. P., 3rd, Fleisher, L. A., Jneid, H., Mack, M. J., McLeod, C. J., O'Gara, P. T., Rigolin, V. H., Sundt, T. M., 3rd, & Thompson, A. (2017). 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 70(2), 252-289. doi:10.1016/j.jacc.2017.03.011
- Osterud, B., Rao, L. V., & Olsen, J. O. (2000). Induction of tissue factor expression in whole blood: lack of evidence for the presence of tissue factor expression in granulocytes. *Thromb Haemost*, 83(6), 861-867.
- Palta, S., Saroa, R., & Palta, A. (2014). Overview of the coagulation system. *Indian J Anaesth*, 58(5), 515-523. doi:10.4103/0019-5049.144643
- Patel, M. R., Mahaffey, K. W., Garg, J., Pan, G., Singer, D. E., Hacke, W., Breithardt, G., Halperin, J. L., Hankey, G. J., Piccini, J. P., Becker, R. C., Nessel, C. C., Paolini, J. F., Berkowitz, S. D., Fox, K. A., Califf, R. M., & Investigators, R. A. (2011).

- Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 365(10), 883-891. doi:10.1056/NEJMoa1009638
- Patrono, C., Collier, B., FitzGerald, G. A., Hirsh, J., & Roth, G. (2004). Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, 126(3 Suppl), 234S-264S. doi:10.1378/chest.126.3\_suppl.234S
- Rade, J. J., & Hogue, C. W., Jr. (2008). Noncardiac Surgery for Patients with Coronary Artery Stents. *Anesthesiology*, 109(4), 573-575. doi:10.1097/ALN.0b013e3181870a4b
- Rechenmacher, S. J., & Fang, J. C. (2015). Bridging Anticoagulation: Primum Non Nocere. *J Am Coll Cardiol*, 66(12), 1392-1403. doi:10.1016/j.jacc.2015.08.002
- Remmert, C., Mansour, N., Hofauer, B., Scherer, E. Q., Bas, M., Bier, H., & Knopf, A. (2017). Pharyngotomy in head and neck squamous cell carcinoma: functional and oncological aspects. *Acta Otolaryngol*, 1-7. doi:10.1080/00016489.2017.1355564
- Rezaie, A. R. (2014). Protease-activated receptor signalling by coagulation proteases in endothelial cells. *Thromb Haemost*, 112(5), 876-882. doi:10.1160/TH14-02-0167
- Saba, H. I., & Morelli, G. A. (2006). The pathogenesis and management of disseminated intravascular coagulation. *Clin Adv Hematol Oncol*, 4(12), 919-926.
- Sadetzki, S., Oberman, B., Mandelzweig, L., Chetrit, A., Ben-Tal, T., Jarus-Hakak, A., Duvdevani, S., Cardis, E., & Wolf, M. (2008). Smoking and risk of parotid gland tumors: a nationwide case-control study. *Cancer*, 112(9), 1974-1982. doi:10.1002/cncr.23393
- Santa-Cruz, R. A., & Steinhubl, S. R. (2004). Clopidogrel- How good is it and how does it work? *Curr. Cardiol Rep*, 6(4), 264-268. doi:10.1007/s11886-004-0074-z
- Sauter, T. C., Hegazy, K., Hautz, W. E., Krummrey, G., Ricklin, M. E., Nagler, M., Borner, U., & Exadaktylos, A. K. (2017). Epistaxis in anticoagulated patients: Fewer hospital admissions and shorter hospital stays on rivaroxaban compared to phenprocoumon. *Clin Otolaryngol*. doi:10.1111/coa.12904
- Schlitt, A., Jambor, C., Spannagl, M., Gogarten, W., Schilling, T., & Zwissler, B. (2013). The perioperative management of treatment with anticoagulants and platelet aggregation inhibitors. *Dtsch Arztebl Int*, 110(31-32), 525-532. doi:10.3238/arztebl.2013.0525

- Schmidt, A., Bjorkman, S., & Akeson, J. (2001). Preoperative rectal diclofenac versus paracetamol for tonsillectomy: effects on pain and blood loss. *Acta Anaesthesiol Scand*, *45*(1), 48-52.
- Sharma, M., Ramanathan, S., & Khalighi, K. (2017). Development of New Deep Venous Thrombosis While on Apixaban. *Case Rep Cardiol*, *2017*, 2842935. doi:10.1155/2017/2842935
- Shiao, J., Thomas, K. M., Rahimi, A. S., Rao, R., Yan, J., Xie, X. J., DaSilva, M., Spangler, A., Leitch, M., Wooldridge, R., Rivers, A., Farr, D., Haley, B., & Kim, D. W. (2017). Aspirin/antiplatelet agent use improves disease-free survival and reduces the risk of distant metastases in Stage II and III triple-negative breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*, *161*(3), 463-471. doi:10.1007/s10549-016-4081-8
- Sjogren, V., Bystrom, B., Renlund, H., Svensson, P. J., Oldgren, J., Norrving, B., & Sjalander, A. (2017). Non-vitamin K oral anticoagulants are non-inferior for stroke prevention but cause fewer major bleedings than well-managed warfarin: A retrospective register study. *PLoS One*, *12*(7), e0181000. doi:10.1371/journal.pone.0181000
- Smythe, M. A., Priziola, J., Dobesh, P. P., Wirth, D., Cuker, A., & Wittkowsky, A. K. (2016). Guidance for the practical management of the heparin anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*, *41*(1), 165-186. doi:10.1007/s11239-015-1315-2
- Song, S., Cook, J., Goulbourne, C., Meade, M., Saliccioli, L., & Lazar, J. (2017). First Reported Case of Hemopericardium Related to Dabigatran Use Reversed by New Antidote Idarucizumab. *Case Rep Cardiol*, *2017*, 6458636. doi:10.1155/2017/6458636
- Statistisches Bundesamt. (2016). Gesundheit, Fachserie 12 Reihe 6.2.1.
- Steinberg, B. A., Peterson, E. D., Kim, S., Thomas, L., Gersh, B. J., Fonarow, G. C., Kowey, P. R., Mahaffey, K. W., Sherwood, M. W., Chang, P., Piccini, J. P., Ansell, J., Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation, I., & Patients. (2015). 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*, *131*(5), 488-494. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011777
- Sylvester, D. C., & Coatesworth, A. P. (2012). Antiplatelet therapy in ENT surgery: a review. *J Laryngol Otol*, *126*(4), 331-336. doi:10.1017/S0022215111003239

- Thiele, T., Kaftan, H., Hosemann, W., & Greinacher, A. (2015). Hemostatic management of patients undergoing ear-nose-throat surgery. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, *14*, Doc07. doi:10.3205/cto000122
- Triplett, D. A. (2000). Coagulation and bleeding disorders: review and update. *Clin Chem*, *46*(8 Pt 2), 1260-1269.
- Troob, S., Givi, B., Hodgson, M., Mowery, A., Gross, N. D., Andersen, P. E., & Clayburgh, D. (2017). Transoral robotic retropharyngeal node dissection in oropharyngeal squamous cell carcinoma: Patterns of metastasis and functional outcomes. *Head Neck*. doi:10.1002/hed.24786
- U.S. Department of Health and Human Services. (2014). *The Health Consequences of Smoking: 50 Years of Progress. A Report of the Surgeon General*. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2014. Printed with corrections, January 2014. Retrieved from
- Urashima, M., Hama, T., Suda, T., Suzuki, Y., Ikegami, M., Sakanashi, C., Akutsu, T., Amagaya, S., Horiuchi, K., Imai, Y., Mezawa, H., Noya, M., Nakashima, A., Mafune, A., Kato, T., & Kojima, H. (2013). Distinct effects of alcohol consumption and smoking on genetic alterations in head and neck carcinoma. *PLoS One*, *8*(11), e80828. doi:10.1371/journal.pone.0080828
- Vandvik, P. O., Lincoff, A. M., Gore, J. M., Gutterman, D. D., Sonnenberg, F. A., Alonso-Coello, P., Akl, E. A., Lansberg, M. G., Guyatt, G. H., & Spencer, F. A. (2012). Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, *141*(2 Suppl), e637S-e668S. doi:10.1378/chest.11-2306
- Versteeg, H. H., Heemskerk, J. W., Levi, M., & Reitsma, P. H. (2013). New fundamentals in hemostasis. *Physiol Rev*, *93*(1), 327-358. doi:10.1152/physrev.00016.2011
- Volk, T. (2016). [Venous thrombosis and pulmonary embolism : Updated S2 guidelines on diagnostics and therapy]. *Anaesthesist*, *65*(3), 212-220. doi:10.1007/s00101-016-0135-x
- Wallentin, L., Becker, R. C., Budaj, A., Cannon, C. P., Emanuelsson, H., Held, C., Horrow, J., Husted, S., James, S., Katus, H., Mahaffey, K. W., Scirica, B. M., Skene, A., Steg, P. G., Storey, R. F., Harrington, R. A., Investigators, P., Freij, A., & Thorsen, M. (2009). Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, *361*(11), 1045-1057. doi:10.1056/NEJMoa0904327

- Walner, D. L., & Karas, A. (2013). Standardization of reporting post-tonsillectomy bleeding. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 122(4), 277-282. doi:10.1177/000348941312200411
- Warner, T. D., Nylander, S., & Whatling, C. (2011). Anti-platelet therapy: cyclooxygenase inhibition and the use of aspirin with particular regard to dual anti-platelet therapy. *Br J Clin Pharmacol*, 72(4), 619-633. doi:10.1111/j.1365-2125.2011.03943.x
- Weitz, J. I., Eikelboom, J. W., & Samama, M. M. (2012). New antithrombotic drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 141(2 Suppl), e120S-e151S. doi:10.1378/chest.11-2294
- Weitz, J. I., & Harenberg, J. (2017). New developments in anticoagulants: Past, present and future. *Thromb Haemost*, 117(7), 1283-1288. doi:10.1160/TH16-10-0807
- Wijeyeratne, Y. D., & Heptinstall, S. (2011). Anti-platelet therapy: ADP receptor antagonists. *Br J Clin Pharmacol*, 72(4), 647-657. doi:10.1111/j.1365-2125.2011.03999.x
- Wojtukiewicz, M. Z., Hempel, D., Sierko, E., Tucker, S. C., & Honn, K. V. (2017). Antiplatelet agents for cancer treatment: a real perspective or just an echo from the past? *Cancer Metastasis Rev*. doi:10.1007/s10555-017-9683-z