

Diplomarbeit

Zahnärztlich-chirurgische Eingriffe bei Antikoagulation an der Universitätszahnklinik Wien zwischen 2011 und 2014:

Eine retrospektive Studie an 289 Patienten

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Zahnheilkunde
an der

Medizinischen Universität Wien

ausgeführt an der Universitätszahnklinik

unter der Anleitung von
Prof. Dr. Michael Wolzt

eingereicht von
Philipp Kohlberger
Matr. Nr. 0742541

Ort, Datum: _____

Unterschrift: _____

Kurzfassung

Die systemische Antikoagulationstherapie ist ein Blutungsrisiko bei Zahnextraktionen. In dieser retrospektiven Studie wurden Blutungskomplikationen bei PatientInnen unter Behandlung mit Vitamin-K Antagonisten bei einem oberen INR-Grenzwert von 2.8 untersucht.

Bei 289 PatientInnen im Alter von 32 bis 99 Jahren wurden zwischen 2011 und 2014 361 Eingriffe an der Zahnklinik der Medizinischen Universität Wien durchgeführt. Dabei traten 13 Blutungskomplikationen auf (4,4%). Alle Blutungen konnten lokal behandelt werden. 6 der 13 Blutungskomplikationen waren im Unterkiefer-Seitzahnbereich lokalisiert. Es bestand kein Zusammenhang zwischen dem präoperativ gemessenen INR-Wert und dem Auftreten einer Blutungskomplikation.

Eine Zahnextraktion bis zu einem oberen INR von 2,8 unter Behandlung mit Vitamin-K Antagonisten erscheint bezogen auf mögliche Blutungskomplikationen als sicher.

Abstract

Systemic anticoagulation is a risk factor for bleedings associated with tooth extractions. In this retrospective study bleeding events of patients treated with oral vitamin K antagonists undergoing a tooth extraction and an upper INR limit of 2.8 were analysed.

361 interventions were conducted among 289 patients aged between 32 and 99 years at the Vienna University Clinic of Dentistry from 2011 to 2014. 13 (4.4%) postoperative bleeding events were reported. All bleedings were treated locally. 6 of 13 bleeding events were located in the mandible molar area. There was no relationship between pre-operative INR and the occurrence of a bleeding event.

Tooth extractions appear safe during anticoagulant therapy with vitamin K antagonists at INR of ≤ 2.8 .

Inhaltsverzeichnis

Kurzfassung	2
Abstract	2
Inhaltsverzeichnis	3
Überblick	5
1 Ausgangssituation	7
2 Ziele	10
3 Blutgerinnung	11
4 Thrombose und Embolie	14
4.1 Entstehung	14
4.2 Tiefe Bein- Waden- und Beckenvenenthrombosen	16
4.3 Arterielle Thrombosen.....	18
4.3.1 AVK	19
4.3.2 Lungenembolie.....	21
4.3.3 Akute mesenteriale Ischämie	22
4.3.4 Ischämischer zerebraler Insult	22
4.3.5 Koronare Herzerkrankung.....	23
4.3.6 Rezidivierende systemische Embolien	24
5 Kardiale Indikationen für die Antikoagulationstherapie	26
5.1 Vorhofflimmern.....	26
5.2 Klappenersatz.....	28
5.3 Restriktive Kardiomyopathie.....	29
5.4 Prophylaxe bei Myokardinfarkt	29
6 Orale Antikoagulantien	30
6.1 Vitamin-K-Antagonisten: Cumarinderivate	30
6.1.1 Wirkmechanismus	30
6.1.2 Nebenwirkungen.....	33
6.2 Direkte orale Antikoagulantien	35
6.2.1 Thrombin-Hemmer	35
6.2.2 Faktor Xa-Hemmer	36
6.2.3 Blutungskomplikationen mit neuen Antikoagulantien.....	37
7 Methodik	39
7.1 Einschlusskriterien.....	39
7.2 Eingriff.....	40

7.2.1	Art des Eingriffes.....	41
7.2.2	INR-Messung.....	42
7.2.3	Lokale hämostyptische Maßnahmen.....	42
7.3	Blutungskomplikation	42
8	Studienergebnisse.....	44
9	Diskussion.....	49
	Abbildungen	52
	Literaturverzeichnis.....	53
	Erklärung.....	62

Überblick

Am 1.1.2014 waren 1.556.658 Menschen (18,3% der österreichischen Bevölkerung) 65 Jahre oder älter. 1990 lag diese Anzahl bei 1.143.999 (was 14,9% der Gesamtpopulation entsprach). Die Hauptvariante der Bevölkerungsprognose der Statistik Austria prognostiziert bis 2030 einen weiteren Anstieg dieser Altersgruppe auf 2.169.816 Personen (23,6%). (1) (2)

Mit steigendem Alter und Begleiterkrankungen steigt das Risiko für thromboembolische Ereignisse und damit der Behandlungsbedarf mit Antikoagulantien. Laut INR-Austria wird die derzeitige Anzahl der antikoagulierten Patienten österreichweit auf rund 60.000 geschätzt. (3)

Über weite Teile der theoretischen und praktischen Ausbildung zum Zahnmediziner herrscht Einigkeit in der Behandlung von Patienten mit medikamentös induzierten Blutgerinnungsstörungen:

- Die Indikation zur Absetzung der blutgerinnungshemmenden Medikation vor zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen ist obsolet. (4)(5)
- Ernste embolische Komplikationen, einschließlich Tod treten dreimal wahrscheinlicher bei Patienten auf, deren Antikoagulationstherapie mit Vitamin K-Antagonisten unterbrochen wird, als Blutungskomplikationen bei Patienten, deren Therapie weitergeführt wird (und deren INR-Werte innerhalb der therapeutischen Bandbreite sind). (6)
- Blutungskomplikationen, die aus unkomplizierten Osteotomien oder der Extraktion eines oder mehrerer Zähne entstehen, können mit lokalen blutstillenden Maßnahmen unter Kontrolle gebracht werden, ohne dass die bestehende gerinnungshemmende Therapie abgesetzt werden muss. (7)

Uneinigkeit herrscht jedoch im Bereich der INR-Grenzwerte unter Vitamin-K Antagonistentherapie, bis zu denen eine Behandlung mit günstigem Nutzen/Risikoverhältnis durchgeführt werden kann. Im Folgekapitel wird darauf speziell eingegangen.

Ziel dieser Studie ist, eine Analyse der Komplikationshäufigkeit beim derzeitigen Patientenmanagement oral antikoagulierter Patienten an der Zahnklinik Wien vorzunehmen an der die Kontraindikation zur oralchirurgischen Behandlung strenger, nämlich bereits

ab INR 2,8 gestellt wird. Art und Lokalisation der Blutungskomplikation wurden ebenfalls aus einer Datenbank erhoben.

Auch im Hinblick auf die „neuen Antikoagulantien“ ist eine Analyse der derzeitigen „alten“ Antikoagulationsmedikation mit Vitamin-K Antagonisten zu Zwecken der Qualitätssicherung sinnvoll.

1 Ausgangssituation

Bei INR-Werten im therapeutischen Bereich zwischen 2,0 und 3,5 sind heute Extraktionen eines oder mehrerer Zähne und unkomplizierte Osteotomien unter Berücksichtigung lokaler Blutstillungsmaßnahmen möglich, ohne dass die Antikoagulationstherapie unterbrochen werden muss. Auch der Einsatz von Lokalanästhetika mit gefäßverengendem Zusatz ist möglich, sofern dies nicht durch eine Grunderkrankung kontraindiziert ist. (7)(8)(9)

Blinder führte 2001 eine Studie an 249 Patienten durch, welche sich 543 Dentalextraktionen unterzogen. Die Patienten wurden in fünf Gruppen eingeteilt: Gruppe 1 mit INR zwischen 1,5 und 1,99; Gruppe 2 mit INR 2-2,49; Gruppe drei mit 2,5-2,99; Gruppe vier mit 3-3,49 und Gruppe 5 $>3,5$. Der INR-Wert wurde am Tag des Eingriffes gemessen. Die Blutstillung erfolgte durch Gelatineschwämme und Nähte. Von 249 Patienten wiesen 30 (12%) Nachblutungen auf. Das Auftreten der Blutungen wies unter den fünf Gruppen keine signifikante Differenz auf. Der INR-Wert bei therapeutischer Dosis beeinflusste die Inzidenz der postoperativen Blutungen nicht. Der Autor folgert, dass Extraktionen ohne Modifikation der oralen Antikoagulationstherapie durchgeführt werden können. Die lokale Blutstillung mit Gelatineschwämmen und Nähten verhindert suffizient post-OP Blutungen. (10)

Zum selben Ergebnis kamen ebenfalls Sacco 2007, der in einer randomisierten Studie zeigte, dass bei Einsatz simpler Methoden zur lokalen Blutstillung keine Notwendigkeit besteht, die orale Antikoagulationstherapie für routinemäßige Zahnextraktionen zu reduzieren. (11)

Weitere rezentere Studien wiesen ähnliche Outcomes auf, so zeigten sowohl die Ergebnisse von Karsli 2011, als auch Salam 2007, dass mithilfe lokaler Blutstillungspräparate Zahnextraktionen bei Patienten unter Warfarintherapie bei INR Werten bis 4 ohne signifikantes Blutungsrisiko durchgeführt werden können, ohne in die Antikoagulationstherapie eingreifen zu müssen. (12)(13)

Weiters lieferte die Studie von Ferrieri 2007, in welcher sich 255 Patienten mit INR-Werten bis 5,5 unterzogen, als Ergebnis folgendes perioperatives Managementprotokoll für orale operative Eingriffe bei Patienten unter Antikoagulationstherapie:

- Feststellen des thromboembolischen und des Blutungsrisikos

- Atraumatische Operationstechnik
- Sorgsame postoperative Behandlung und Beratung bezüglich Komplikationen

Diese Maßnahmen führen zu sicheren, erfolgreichen Resultaten bei minimalen Komplikationen. (14)

Von Aframian wurden 2007 die folgenden EBM-Empfehlungen ausgearbeitet:

- Für Patienten innerhalb der therapeutischen INR-Bandbreite $\leq 3,5$ muss die Warfarintherapie für einfache Zahnextraktionen nicht modifiziert oder unterbrochen werden. Trotzdem sind die klinische Beurteilung, Erfahrung, Fertigkeit und Zugang zu entsprechenden blutstillenden Maßnahmen wichtige Komponenten in der Therapieentscheidung. Patienten mit INR Werten über 3,5, bei denen ein invasiver Eingriff nötig ist, sollten bezüglich einer möglichen Dosiseinstellung zum Hausarzt überwiesen werden.
- Eine zweitägige postoperative Behandlung mit 4,8%iger Tranexamsäuremundspülung ist vorteilhaft für Warfarinpatienten.
- Es ist für Dentalextraktionen nicht nötig, eine niedrig dosierte Aspirinmedikation (bis 100mg/d) abzusetzen. (5)

Auch bei Dentalimplantationen wurde gezeigt, dass lokale Hämostasemaßnahmen Blutungskomplikationen bei antikoagulierten Patienten ausreichend verhindern, was eine Implantation auf Basis eines ambulanten Eingriffes ermöglicht. (15)

Bajkin führte 2015 im Rahmen einer Studie an stark antikoagulierten Patienten (INR 3,5-4,2) Eingriffe mit höherem Blutungsrisiko (Extraktionen von mehr als 3 Zähnen, Biopsien, Osteotomien) aus und konnten auch hier keine signifikanten Blutungskomplikationen beobachten. (16)

In sämtlichen bisher genannten Studien wurde somit keine signifikante INR-abhängige Erhöhung der Komplikationsrate hinsichtlich Blutungen erfasst, lediglich Evans beschreibt 2002 im Rahmen einer randomisierten kontrollierten Studie mit 109 Patienten mit INR-Werten bis zu 4,1, dass die Weiterführung der Warfarintherapie zu einer erhöhten Inzidenz von kleinen postoperativen Blutungen nach Zahnextraktionen führen kann. Es wurde jedoch kein Hinweis auf ein vermehrtes Auftreten von Blutungen mit klinischer Bedeutung gefunden. Somit wurden die Risiken, welche mit der Unterbrechung einer Warfarintherapie vergesellschaftet sind, nicht aufgewogen. (17)

Iwabuchi kam 2014 zu ähnlichen Ergebnissen: leichte, jedoch signifikante Erhöhung von postoperativen Blutungen bei Warfarin-Patienten. Weiters wurde beobachtet, dass Alter, INR-Wert, Durchführung einer Unterkiefer-Leitungsanästhesie und Vorhandensein von Granulationsgewebe in der Extraktionsalveole signifikant mit der Blutungsinzidenz korrelierten. Plättchenaggregationshemmer, Alter und Entzündung im Operationsgebiet wurden als Risikofaktoren aufgezeigt. (18)

2 Ziele

Das Hauptziel dieser Studie ist, explorativ eine Komplikationsrate zu errechnen und die Art der Komplikationen zu dokumentieren, um zur Qualitätssicherung beizutragen.

Außerdem soll eine Bewertung des Nutzen/Risiko Verhältnisses des derzeitigen INR-Grenzwertes der Universitätszahnklinik Wien (2,8) für zahnärztlich-chirurgische Eingriffe stattfinden.

Die Nebenzielparameter dokumentieren:

- Verwendung von Nahtmaterial
- Verwendung lokaler Hämostyptika
 - Tabotamp
 - Tachosil
 - Lysostypt
 - Gelastypt
- durchführende Abteilung
 - Ambulanz
 - Orale Chirurgie
- Extraktion oder operative Zahnentfernung
- NSAR Therapie
- Anzahl der erforderlichen Nachbehandlungen
- Alter, Geschlecht der Patienten

3 Blutgerinnung

Die Grundmechanik der Blutgerinnung lässt sich im Wesentlichen in vier Teile aufteilen: Fibrinbildung, Fibrinolyse, Plättchenfunktion und körpereigene Antikoagulantien. Die Gerinnungskaskade ist eine Abfolge von enzymatischen Schritten, um im Bedarfsfall ein erlittenes Trauma mit einem Fibrinklot zu verschließen.

Das alte Modell der Gerinnungskaskaden:

Extrinsisch: tissue factor+VIIa -> Xa+V ->IIa -> Klot

Intrinsisch: Kontaktsystem (XII+XI) ->IXa+VIII ->Xa+V -> IIa -> Klot

Es unterscheidet zwischen intrinsischem (Gerinnung bei Exposition an negativ geladene Oberflächen beispielsweise die Innenfläche des gläsernen Untersuchungsröhrchens oder Phospholipide aus Zellmembranen) und extrinsischem Weg (Aktivierung der Gerinnung durch Zugabe von tissue factor) und erklärt in-vitro Testergebnisse (4), passt jedoch nicht zu klinischen Beobachtungen: Patienten mit fehlerhaftem Kontaktsystem (Faktor XII, XI Mangel) haben keine erhöhte Blutungsneigung, was bedeuten würde, dass das intrinsische System irrelevant ist. Andererseits fehlen bei Hämophiliepatienten die Faktoren VIII und IX (intrinsischer Weg), was bedeutet, dass der extrinsische Weg alleine keine ausreichende Hämostase gewährleistet. Diese widersprüchlichen Beobachtungen führten zur Überlegung eines neuen Modells.

Aktivierung der Koagulation laut neuem Modell:

Tissue Factor+VII -> IX+VIII -> X+V -> II

Der Initiationsschritt der Koagulation ist die Freisetzung von tissue factor, welcher als Membranoberflächenmolekül an nahezu allen Zelloberflächen im menschlichen Körper zu finden ist. Die Ausnahmen bilden Endothel- und zirkulierende Blutzellen. Aus diesem Grund kommt fließendes Blut im Normalfall mit tissue factor nicht in Berührung. Erst im Zuge eines Traumas kommt Blut außerhalb des Gefäßes mit tissue factor in Kontakt und die Gerinnungskaskade wird aktiviert. Tissue factor bindet Faktor VII und überführen Faktor IX in IXa, welcher Faktor X gemeinsam mit (seinem Kofaktor) VIIIa in Xa umwandelt. Die Anwesenheit von Faktor VIIIa ist essentiell für die Funktion des Xa-Komplexes. An dieser Stelle sei erwähnt, dass die häufigste Form der Hämophilie durch das Fehlen der zwei Proteine dieser Reaktion (IX und VIII) ausgelöst wird.

Faktor Xa bindet an Kofaktor Va und generiert Thrombin (IIa) aus Prothrombin (II). Die Produktion von Thrombin ist der letzte und auch entscheidende Schritt der Aktivierung der Hämostase. Thrombin führt in zwei Schritten zur Fibrinbildung: Im ersten Schritt wandelt Thrombin durch Abspaltung der Fibrinopeptide A und B Fibrinogen in Fibrinmonomere um, welche spontan Fibrinpolymere bilden. Im zweiten Schritt stabilisiert Faktor XIII den Klot durch Amidbindungen zwischen den einzelnen Monomeren. Obwohl im „neuen“ Modell Faktor XI nicht im unmittelbaren Ablauf der Gerinnungskaskade vermerkt ist, spielt er dennoch eine wichtige Rolle in der Klotentstehung. Thrombin gilt als Aktivator des Faktors XI, welcher wiederum Faktor IX aktiviert und damit einen Schleifeneffekt auf die Thrombingenerierung hat. Patienten mit Faktor XI-Störungen neigen vor allem nach chirurgischen Eingriffen zu Blutungen. Insbesondere orale Nachblutungen werden aufgrund der intraoralen fibrinolytischen Aktivität vermehrt beobachtet. (19)

Eine weitere wichtige Komponente des Gerinnungssystems ist die Fibrinolyse. Das Fibrinolyse-System baut entstandene Klots wieder ab und verhindert damit auch, dass ein Thrombus zu groß wird oder an ungewünschten Orten entsteht. Wichtigste Substanz ist dabei Plasmin, dessen inaktive Vorstufe Plasminogen im Blut zirkuliert. Tissue Plasminogen Aktivator und Urokinase überführen Plasminogen in seine aktivierte Form Plasmin, welches Fibrin auflösen kann.

Die Thrombozyten als dritte Komponente der Blutgerinnung werden benötigt, sobald ein Blutgefäß verletzt wird und das umhüllende Kollagen dem Blutstrom ausgesetzt wird. Sie werden im Knochenmark von Megakariozyten, differenzierten hämatopoetischen Stammzellen hergestellt. Die Ausreifung eines Megakarioblasten zum plättchenbildenden Megakariozyten dauert 5-7 Tage. Ein Megakariozyt bildet zwar 2000-4000 Blutplättchen, da jedoch die im Knochenmark befindliche Megakariozytenreserve gering ist, kann das System eine Thrombozytopenie erst nach Tagen wieder ausgleichen. In der Milz findet man ein Drittel der Gesamtplättchen in gepooltem Zustand vor. Die restlichen zwei Drittel zirkulieren im Blutstrom, in welchem auch die Funktionen der Plättchen zur erfolgreichen Hämostase gewährleistet sein müssen: Adhäsion an beschädigtes Endothel, Speicherung von ADP und Proteinen und Aggregation, um eine Oberfläche für Koagulationsreaktionen zu schaffen. Der Ablauf der Plättchenreaktion beginnt mit, im Falle der Beschädigung eines Blutgefäßes, freiliegendem Kollagen. Dem Blutstrom ausgesetztes Kollagen reagiert und bindet von Willebrand Faktor, welcher durch die Reaktion eine Konformitätsänderung vollzieht und dadurch seinerseits wiederum die

Adhäsion von Thrombozyten in das beschädigte Areal der Gefäßwand ermöglicht. Die erste Zellschicht Blutplättchen wird zusätzlich zur Bindung auch durch von Willebrand Faktor aktiviert. Diese Plättchenaktivierung führt nicht nur zur Plättchenaggregation, sondern über Bindung von Thrombin und Exposition negativ geladener Phospholipidoberflächen auch zur Aktivierung des humoralen Gerinnungssystems.

Zu jedem Schritt der Koagulationskaskade existiert ein körpereigenes Protein, das antikoagulativ wirkt und so eine überschießende Thrombenbildung unterbinden soll. Diese Proteine sind der Gewebefaktor-Inhibitor (tissue pathway factor inhibitor), Antithrombin, Protein C und Protein S. Gewebefaktor-Inhibitor bindet Faktor Xa sowie VIIa und inaktiviert dadurch die Feedback-Schleife mit Faktor IXa. Die Vitamin-K-abhängigen Proteine C und sein Kofaktor Protein S spalten und zerstören Faktor Va und VIIIa. Der körpereigene Serinproteasinh inhibitor Antithrombin bindet an alle Serinproteasen des Koagulationssystems. Die Wirkung der Heparine beruht auf einer durch die Substanzklasse ausgelöste Vervielfachung der Antithrombinwirksamkeit. (20)

4 Thrombose und Embolie

In diesem Kapitel soll vereinfacht zusammengefasst werden wie Thrombosen entstehen und sowohl im arteriellen als auch im venösen System durch mechanischen Verschluss von Gefäßen Schäden verursachen. Die unterschiedlichen Lokalisationen und damit einhergehenden verschiedene Krankheitsbilder werden vorgestellt.

4.1 Entstehung

Die entscheidenden zur Thrombenbildung führenden Mechanismen hat Virchow bereits 1856 in der nach ihm benannten Ursachen-Trias dargestellt, welche, obgleich mannigfaltiger neuer Erkenntnisse, in ihren Grundzügen immer noch eine zutreffende Kategorisierung ermöglicht.

- 1) **Endothelveränderungen:** Virchow stellte fest, dass sich Thromben dort bilden, wo die Gefäßwand kompromittiert ist. Dies kann entzündlich, degenerativ, traumatisch oder allergisch bedingt sein. Intaktes Endothel ist glatt, ein durch Entzündungsprozesse oder Verletzungen Geschädigtes zerklüftet und uneben. Im Blutstrom kommt es ständig zur Bildung von Thromben, die aber sehr schnell wieder aufgelöst werden. Passieren jedoch diese „physiologischen Thromben“ raue Gefäßinnenwände, so haften sie dort an. Mit der Anhaftung ist die Ausgangssituation für die Bildung einer Thrombose gegeben. Zusätzliche Gerinnsel haften am bestehenden an bis es zur vollständigen Gefäßobliteration kommt. (21)

Das Endothel steht mit seinen Fähigkeiten, sowohl Prokoagulantien, Antikoagulantien, Vasokonstriktoren, Vasodilatoren, als auch Zelladhäsionsmoleküle und Zytokine zu exprimieren, im Zentrum der Hämostaseregulation. Bei normalen Bedingungen befinden sich Endothelzellen in dilatierendem, lokal fibrinolytischem Zustand, bei dem Koagulation, Plättchenadhäsion- und Aktivierung, Inflammation und Leukozytenaktivierung unterdrückt werden. Die antithrombotische Oberfläche des Endothels wird durch eine Reihe von Mechanismen aufrechterhalten:

- Endotheliale Produktion von Thrombomodulin und nachfolgende Protein C-Aktivierung

- Endotheliale Expression von Heparinsulfat und Dermatansulfat, welche die Antithrombin und Heparin-Cofaktor Aktivität steigern.
- Expression von tissue factor pathway inhibitor
- Expression von tissue plasminogen activator und urokinase-type plasminogen Aktivator
- Zusätzlich verhindert das Endothel durch die Segregation von Stickoxid, Prostacyclin und Interleukin-10 die Adhäsion und Aktivierung von Leukozyten und steigert die Vasodilatation. (21)

Einem Großteil der klinisch relevanten pathologischen Endothelveränderungen liegt eine Phlebitis zugrunde, wobei zwischen Thrombophlebitis, einer Entzündung der oberflächlichen Venen und der Phlebothrombose (siehe Kap. 3.2) der tiefen Venen unterschieden wird. Obwohl durch gleiche Mechanismen ausgelöst, ist erstere ein relativ harmloses Leiden, gekennzeichnet durch lokalisierten Schmerz einer verdickten subkutanen Vene mit Rötung und Temperatursteigerung. Diese Form beinhaltet wenige Komplikationen und heilt ambulant ohne Folgen aus. Ein deutlich ernsteres Krankheitsbild stellt die septische Thrombophlebitis dar, die aufgrund einer bakteriellen Infektion zu einer lokal nekrotisierenden Entzündung entarten kann. Die Behandlung beschränkt sich auf Kühlung, Kompression und bei Schmerzsymptomatik der Verordnungen nichtsteroidaler Antiphlogistika. Eine Inzision mit Thrombusexpression kann die Dauer der Beschwerden verkürzen. (22) (23)

- 2) **Veränderungen des Blutstromes:** Gerinnsel treten häufiger auf wo Blut unregelmäßig und in verlangsamter Geschwindigkeit fließt. In Arterien findet die Thrombenbildung daher bevorzugt an den Teilungsstellen statt, da es dort zu Verwirbelungen kommt. In erweiterten Gefäßabschnitten wie Aneurysmen oder Varizen sinkt die Blutflussgeschwindigkeit. Durch zusätzliche Wirbelbildung wird an diesen Stellen ähnlich wie auch bei Herzvitien- oder Arrhythmien die Entstehung von Thromben begünstigt. (21)
- 3) **Veränderungen der Koagulabilität:** Schließlich fand Virchow heraus, dass die Neigung zur Gerinnselbildung mit der Viskosität des Blutes steigt. Diese kann

beispielsweise durch verminderte Flüssigkeitszufuhr und/oder Flüssigkeitsverlust erhöht werden, wie beispielsweise bei Verbrennungen (24) oder auch bei starkem Schwitzen. Hämostaseologisch müssen auch systemische Faktorenmangel- oder Mutation für die Gerinnungsneigung in Betracht gezogen werden. (21) Neben direkten qualitativen und quantitativen Veränderungen der Faktoren, können auch Pharmaka, auf welche in dieser Arbeit gesondert eingegangen wird, und andere Substanzen, wie z.B. Quecksilber (thrombogen durch Formation von Echinozyten aus Erythrozyten), oder Bromelain beschrieben, welche thrombogen sein können oder der Thromboseentstehung entgegenwirken. (25) (26)

Während bei der Bildung der arteriellen Thrombose die Schädigung der Gefäßwand mit der Anlagerung von Thrombozyten im Vordergrund steht, ist für die Pathogenese der venösen Thrombose die Verlangsamung des Blutflusses von entscheidender Bedeutung. Für die Entstehung einer Thrombose gelten damit folgende Faktoren als prädisponierend:

Vorangegangene oder familiäre thromboembolische Vorfälle, Glukoseintoleranz, Diabetes, Arzneimittel (orale Kontrazeptiva, Vasopressoren); für das venöse System weibliches Geschlecht, Herzinsuffizienz, status varicosus, Bettruhe, Adipositas, Operationen, Verletzungen und Malignome sowie im arteriellen System Arteriosklerose, entzündliche Gefäßleiden und Gefäßverletzungen. (27) (28) (29) (30)

In seiner ursprünglichen Form bleibt der Thrombus nur kurzfristig erhalten. Innerhalb weniger Tage tritt ein Strukturwandel mit Homogenisierung des Thrombusmaterials, Endothelisierung, Einsprossen von Endothelzellen, Kapillaren und Fibroblasten und Bildung kollagener und elastischer Fasern ein. Im Endzustand ist der Thrombus schließlich narbig umgewandelt und teilweise rekanalisiert. Damit wird verständlich, dass der Thrombus nur in der initialen Phase einer Fibrinolyse oder operativen Entfernung zugänglich ist. (21)

4.2 Tiefe Bein- Waden- und Beckenvenenthrombosen

Die tiefe Venenthrombose oder auch Phlebothrombose bezeichnet die Verlegung einer tiefen Vene durch einen Thrombus. Verantwortlich für die Thrombenbildung ist die Virchow-Trias. Wie auch bei der bereits erwähnten Thrombophlebitis sind überwiegend die unteren Extremitäten betroffen. Als stärkster Risikofaktor ist die bereits vorange-

gangene Thromboembolie zu nennen; gefolgt von kardialen Vitien und Arrhythmien, Krebserkrankungen, Operationen, Verletzungen, Schwangerschaft, Östrogeneinnahme, Übergewicht und Immobilisation. Häufiger Entstehungspunkt sind die Venen der Waden. In weiterer Folge kommt es zu Appositionsthromben und Verlegung der V. poplitea, V. femoralis und V. iliaca. Aufgrund der anatomischen Gegebenheiten kommt es bei normalem Situs zu einer Komprimierung der linken V. iliaca durch die rechte A. iliaca. Eine weitere anatomische Besonderheit, die sich etwa bei einem Fünftel der Bevölkerung findet, ist der Venensporn nach May, eine Endothelveränderung vor der Einmündung der V. iliaca in die V. cava inferior. Die damit einhergehenden Strömungsbehinderungen bedingen, dass die linke untere Extremität annähernd doppelt so häufig von einer Phlebothrombose betroffen ist wie die Rechte. (31)

Die Kardinalsymptome sind:

- Schmerz- oder Druckgefühl bzw. Schmerz auf Druck im Verlauf der betroffenen Gefäße bei Belastung oder spontan auftretend mit Besserung bei Hochlagerung der Beine
- Anschwellen der oberflächlichen Venen
- Schwellung der Extremität bis zur sichtbaren Umfangserhöhung

Die klinische Präsentation ist in der Anfangsphase der Erkrankung jedoch relativ unspezifisch, sodass laut Wells mit Anamnese und klinischen Untersuchungen 10-20% der Thrombosen übersehen werden und in 70% eine Thrombose fälschlich diagnostiziert wird. (32)

Insbesondere bei jenen immobilisierten Patienten, bei denen die Thrombose asymptomatisch verläuft, sinkt die Sensitivität der klinischen Untersuchung auf 0-20%. (33)

Die diagnostische Sensitivität und Spezifität kann jedoch durch bildgebende Verfahren erheblich gesteigert werden. Der Doppler-Ultraschall und die Duplexsonographie leisten hierbei für die Diagnosestellung gute Dienste. Gegebenenfalls kann bei unsicherem Befund auf die Phlebographie und Computertomographie zurückgegriffen werden. (34)

Besonderes Augenmerk ist auf die Prophylaxe zu richten: Bei Immobilisation beispielsweise nach erfolgtem operativem Eingriff sollte eine möglichst rasche Remobilisation in Verbindung mit Bewegungsübungen erfolgen. Zusätzlich stehen Kompressionsstrümpfe sowie die intermittierende Kompressionstherapie als wirksame Therapien der mechanischen Verlangsamung des Venenstromflusses zur Verfügung. Die medika-

mentöse Prophylaxe erfolgt initial mit der Injektion von Heparin. Ziel der Therapie ist das Fortschreiten der Erkrankung und die Entstehung einer potenziell tödlichen Lungenembolie zu verhindern. Die intravenöse oder subkutanen Heparintherapie wird, sofern keine Kontraindikationen, zum Beispiel Schwangerschaft, schwere Hypertonie oder offene Wunden wie Magen- oder Darmulzera, üblicherweise parallel (bis zum Erreichen des Zielbereichs von INR 2-3) auf eine orale Antikoagulationstherapie mit Cumarinderivaten umgestellt. In der Regel erfolgt eine Antikoagulation für sechs Monate. Handelt es sich um ein Rezidiv, ist eine langfristige Therapie indiziert, bei einer isolierten Waden- oder Subklaviathrombose sind drei Monate orale Antikoagulation ausreichend. (35)

Ist eine Antikoagulation kontraindiziert oder kommt es trotz Therapie zu Embolien ist die transjuguläre Implantation eines Kavaschirms, welcher gelöste Thromben vor Erreichen der Lunge aufhält, möglich. Der Vorteil des Kavaschirms in Kombination mit der Antikoagulationstherapie gegenüber der reinen Antikoagulationstherapie ist jedoch nicht evident und so kommt diese Behandlung zur Anwendung, wenn die Antikoagulationstherapie kontraindiziert ist. (36) (37)

Die Akuttherapie der Thrombose beschränkt sich auf die Fibrinolyse, welche aufgrund des Risiko-Nutzen-Verhältnisses nur elektiv und bei jungen Patienten durchgeführt wird. Erfolgt die Therapie unmittelbar nach Thrombosebeginn (<6 Tage) ist mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Auflösung des Thrombus möglich. Eine Operationsindikation besteht nur bei einem schlagartigen Verschluss aller Venen einer Extremität. Neben heftigen Schmerzen imponiert die Extremität durch Ödembildung stark geschwollen, aber aufgrund der Kompression der Arterien kalt. (38)

4.3 Arterielle Thrombosen

Bei den die Arterien verlegenden Blutgerinnseln treten oftmals heftigere und akutere klinische Symptome und Folgen auf als bei der Verlegung der Venenstrombahn. Wird bei der Therapie der venösen Thrombose noch Hauptaugenmerk auf die Prophylaxe zur Verhinderung des Fortschreitens und der potenziellen Lungenembolie gelegt, so steht bei Verlegung der arteriellen Strombahn die möglichst rasche Entfernung des oftmals lebensbedrohlichen Strömungshindernisses im Vordergrund. Erst nach Behandlung der

Akutsymptomatik wird nach diagnostischer Abklärung der Herkunft des Thrombus die entsprechende Prophylaxetherapie eingeleitet. (31)

4.3.1 AVK

Die arterielle Verschlusskrankheit bezeichnet verengende Veränderungen, welche koronare, zerebrale, viszerale oder die Extremitäten versorgende Arterien betreffen können. Am häufigsten sind die Beine betroffen. Grund der Verschlussbildung sind zumeist arteriosklerotische Veränderungen, in ca. 5% der Fälle entzündliche Gefäßkrankheiten. Das Auftreten von arteriosklerotisch bedingter AVK korreliert positiv mit dem männlichen Geschlecht und Alter. Die wichtigsten Risikofaktoren der Arteriosklerose sind Hypertonie, Nikotinabusus, Hyperlipoproteinämie, Diabetes mellitus, Hyperfibrinogenämie sowie Hyperhomozysteinämie. (39)

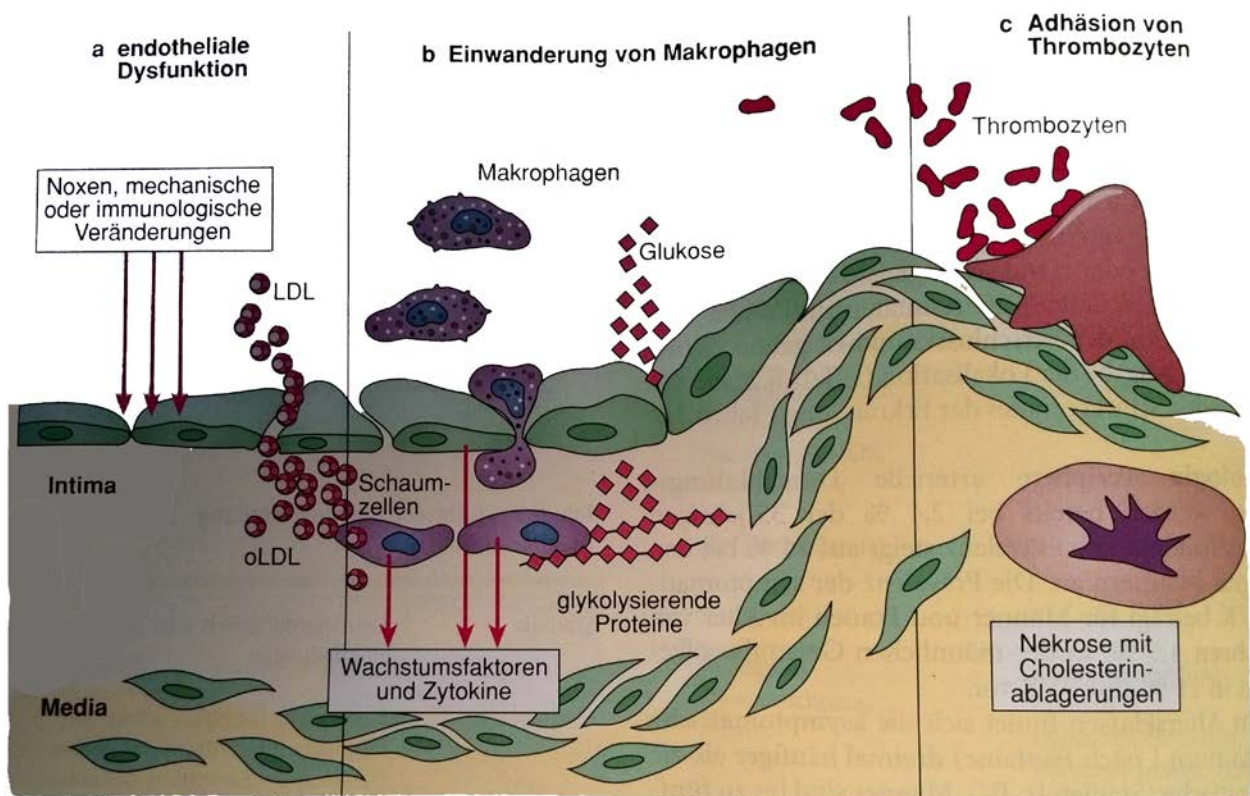


Abb. 6.1 Abfolge der Pathogenese einer Arteriosklerose.

- Endothelzelldysfunktion (durch Faktoren wie Hypercholesterinämie, Homozystein, Hypertonie, Toxine, Viren).
- Einwanderung von Makrophagen, Schaumzellbildung mit Sekretion von Wachstumsfaktoren und Zytokinen, Proliferation glatter Muskelzellen.
- Adhäsion von Thrombozyten, Rarefizierung der Endothelzellen, Fibrosierung.

Kompensationsmechanismen kaschieren die Symptome der peripheren AVK oft Jahre lang. Diese beschwerdefreie Phase lässt sich darauf zurückführen, dass ein Gefäßverschluss die Durchblutung in Ruhe erst dann vermindert, wenn der Verschluss mehr als 80% des Lumens einnimmt. Diese klinische Manifestation tritt erst beim Einreißen der Plaques auf, wobei arteriosklerotische Verletzungen entstehen, die dann von einem Thrombus

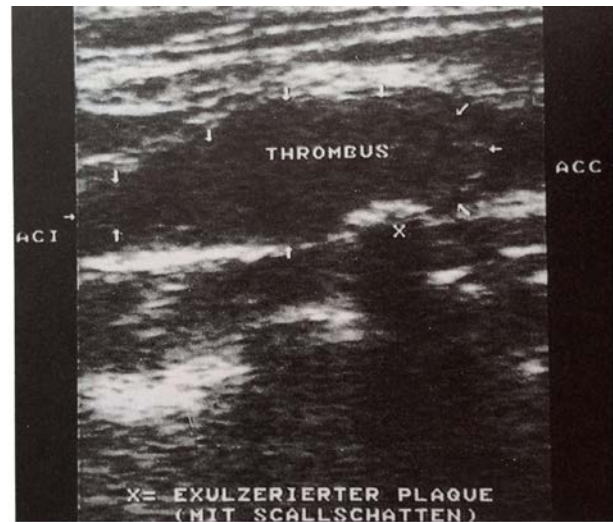


Abb. 6.2 Völliger thrombotischer Verschluss. ACC = A. carotis communis, ACI = A. carotis interna.

Abbildung 2

verschlossen werden. Zusätzlich kann eine entzündungsreaktionsbedingte Verdickung der Arterienwand den Durchfluss weiter vermindern oder zum Erliegen bringen. Thromben, die sich von Plaques ablösen können kleinere Gefäße verschließen. (38)

Die klinischen Symptome eines akuten Verschlusses sind als die „6P“ nach Pratt bekannt:

- Pain
- Paleness
- Paraesthesia
- Pulselessness
- Paralysis
- Prostration

Oft berichten Patienten von einem peitschenartigen Schmerz. Die Symptome können, je nach Durchflussleistung der benachbarten Kollateralgefäße, in unterschiedlichen Intensitäten auftreten. Bei älteren Patienten ist der Verlauf üblicherweise symptomärmer. Im Rahmen der Sekundärprävention wird neben der Beeinflussung der Risikofaktoren auch die Behandlung mit Thrombozytenfunktionshemmern empfohlen; als Rezidivprophylaxe nach erfolgten lumeneröffnenden Maßnahmen gegebenenfalls orale Antikoagulantientherapie. (40)

4.3.2 Lungenembolie

Die Lungenembolie bezeichnet die mechanische Verstopfung der pulmonalen Gefäße durch Thromben, welche aus dem Venensystem bzw. rechten Herzen stammen. 95% aller Lungenembolien sind Folge der tiefen Beinvenenthrombose. Ätiologisch spielen subklavikular- und Rechtsherzthromben nur eine untergeordnete Rolle. (38)

Durch die Verlegung des Lungenkreislaufes wird der Gasaustausch kompromittiert. Weiters kommt es durch das Zirkulationshindernis zur Rechtsherzbelastung. Physikalisch gesehen müssten über die Hälfte des Gefäßlumens obliteriert sein, um zu einem Anstieg des pulmonalarteriellen Druckes zu führen. Dennoch induziert auch die Einengung von merklich weniger als 50% eine Druckerhöhung. Aus diesem Grund werden auch humorale Faktoren, wie die Freisetzung vasokonstriktiver Mediatoren aus dem Gefäßbett oder direkt aus dem Thrombus diskutiert. Eine Widerstandserhöhung im Pulmonalkreislauf kann das an nur niedrige Drücke adaptierte rechte Herz nur in geringem Maße durch Kontraktilitätssteigerung kompensieren. Eine weitere Abnahme des Pumpvolumens führt zum hypozirkulatorischen Schock mit konsekutiver Koronarinsuffizienz. (41)

Die Symptomatik ist abhängig von der Größe des betroffenen Gefäßes. Leitsymptom ist die Dyspnoe. Embolien in kleinen, peripheren Gefäßen können symptomlos verlaufen. Sind mittelgroße oder große Arterien betroffen kommt es zu massiver Dyspnoe, Blutdruckabfall und Kreislaufzusammenbruch mit möglicher Todesfolge. Die Diagnose der Lungenembolie ist insofern schwierig, als das Leitsymptom Dyspnoe auch bei anderen akut lebensbedrohlichen Krankheitszuständen zu finden ist. (38)

Der historische Goldstandard zur sicheren Diagnose der Lungenembolie ist die Pulmonalisangiographie, wobei in der klinischen Praxis aufgrund des geringeren Zeitaufwandes und der geringeren Invasivität Computertomographie, D-Dimer, Ventilations/Perfusions-Szintigraphie Mittel der Wahl sind. (23)

Die Therapie beschränkt sich bei kleinen, submassiven Embolien, bei denen Patienten hämodynamisch und respiratorisch stabil sind, auf eine Antikoagulation mit Heparin, welche dann in eine orale mit Cumarinderivaten überführt wird, wobei sich der Ziel-INR im oberen Bereich der therapeutischen Breite befinden sollte. Die Dauer richtet sich nach der Ursache der Embolie. (42)

Zusätzlich besteht die Möglichkeit, bei noch vorhandener tiefer Beinvenenthrombose einen Kavafilter einzulegen, um das Einschwemmen von weiterem emboliefähigem Material in die Lungengefäße zu verhindern. Diese Prophylaxetherapie empfiehlt sich jedoch eher bei bestehenden Kontraindikationen zur Antikoagulation. Bei massiven, lebensbedrohlichen Lungenembolien ist eine möglichst rasche thrombolytische Therapie indiziert. Bestehen Kontraindikationen gegen die Thrombolyse oder schlägt die Lysetherapie fehl, ist auch eine chirurgische Entfernung oder Abtragung mittels Kathether möglich. (36) (37)

In Deutschland sterben jährlich etwa 40.000 Menschen an einer Lungenembolie. Die Lungenembolie ist damit nach Herzinfarkt und Schlaganfall die dritthäufigste zum Tode führende Herz-Kreislauf-Erkrankung. (43)

4.3.3 Akute mesenteriale Ischämie

Akute Gefäßverschlüsse treten unvermittelt als oftmals lebensbedrohliche Episoden auf. Sie sind in 80-90% Folge von akuten Thromboembolien aus dem Herzen und der Aorta. Lokale Thrombosen, Vaskulitiden oder Arteriosklerosen sind seltene Ursachen. Zumeist sind A.mesenterica superior oder A.colica media betroffen. Unbehandelt resultiert im versorgten Darmsegment eine ischämische Gangrän und bakterielle Durchwanderung des Peritoneums.

Das klinische Erscheinungsbild ist das eines akuten Abdomens mit Übelkeit, Erbrechen, starken viszeralen Schmerzen und Kreislaufdepression. Nach 4 Stunden Akutphase stellt sich bei Ödembildung und beginnender Nekrose ein stilles Intervall ein. Nach einer Ischämiezeit von 24 Stunden beträgt die Letalität über 85%.

Therapeutisch ist die chirurgische Entfernung des Durchflusshindernisses die Therapie der Wahl. Bei bereits eingesetzter Darmnekrose muss zusätzlich die Resektion des betroffenen Darmabschnittes erfolgen. (44)

4.3.4 Ischämischer zerebraler Insult

Der ischämische zerebrale Insult ist ein akut auftretender neurologischer Defekt, welcher von einer Durchblutungsstörung ausgelöst wird. Die mildere Verlaufsform ist die transitorische ischämische Attacke, eine nur kurz andauernde Ischämie mit klinischen Symptomen, welche definitionsgemäß nach 24 Stunden vollständig zurückgebildet sein

müssen. Entstehen durch längere Unterversorgung Nekrosen von Hirngewebe mit anhaltenden neurologischen Ausfällen, handelt es sich um einen ischämischen Infarkt, welcher auch im kranialen CT nachweisbar ist.

Die intravenöse Gabe von Alteplase innerhalb von 4,5 Stunden nach Auftreten der ersten Symptome ist die einzige Reperfusionstherapie mit erwiesenem Effekt bei Patienten mit zerebralem Infarkt. (45)

Die bekannten Limitationen dieser Therapie bringen das enge therapeutische Zeitfenster und Kontraindikationen wie ein kürzlich durchgeführter chirurgischer Eingriff, kompromittierte Koagulabilität oder anamnestisch vorangegangene intrakranielle Blutung. (46)

Die vaskuläre interventionelle Behandlung im Sinne der Angioplastie oder der Thrombolyse mithilfe eines Mikrokatheters, welcher die Applikation von Thrombolysepräparaten direkt an der Verschlussstelle oder die mechanische Ablation (oder beides) ermöglicht, zeigt weniger Effektivität. (47) (48) (49) (50)

Der ischämische zerebrale Insult rangiert seit Jahrzehnten unter den 10 häufigsten Todesursachen der deutschen Mortalitätsstatistik. (51) Neben der Arteriosklerose als Hauptursache kommen auch vom Herzen ausgehende Embolien oder entzündliche Gefäßerkrankungen in Frage.

4.3.5 Koronare Herzerkrankung

In Deutschland ist die koronare Herzerkrankung die häufigste Todesursache. (51) Hauptrisikofaktoren sind Hypercholesterinämie, Hypertonie, Diabetes, Zigarettenkonsum aber auch psychischer Stress, Lebensalter, Geschlecht (Männer sind häufiger betroffen) und Niereninsuffizienz (bei Dialysepflicht kommt es zu Verkalkung der Gefäße).

Die koronare Herzerkrankung ist die atherosklerotische Lumenverengung der Koronararterien. Wie bei der arteriellen Verschlusskrankheit zeigen sich klinische Beschwerden erst nach jahrelanger Latenzzeit. Erst die Myokardischämie, das Ungleichgewicht zwischen Sauerstoffbedarf –und Angebot wird als Angina pectoris oder bei Myokardnekrose als Myokardinfarkt klinisch wahrgenommen. Ein häufig durch Belastung ausgelöstes retrosternales Enge- und Druckgefühl oder Brennen gelegentlich von Dyspnoe begleitet wird von Patienten angegeben. Der Schmerz kann auch in Arme, Schultern, Hals, Wangen, Epigastrium oder Zähne ausstrahlen. Auslöser kann nicht nur unmittelbare körper-

liche Belastung sein sondern auch jede andere Tätigkeit, die den Sauerstoffbedarf des Herzens erhöht (psychischer Stress, Aufregung, ausgiebige Mahlzeiten, Kälte). (52)

Durch Kontrastmittelinjektion in die Koronargefäße lassen sich Schweregrad, Lokalisation und Ausdehnung des Verschlusses bestimmen. Abhängig vom Schweregrad der Stenose und der klinischen Symptome erfolgt die Therapie entweder chirurgisch oder konservativ. Als Medikation für die Akuttherapie des Angina-Pectoris Anfalles haben sich Nitro-Vasodilatoren als Zerbeißkapsel oder Sublingualspray bewährt. Als Dauermedikation werden Betablocker, ACE-Hemmer, Statine, Langzeitnitrate und Kalziumantagonisten eingesetzt. (53)

Orale Antikoagulation wurde routinemäßig bei der ersten Generation von Stents zur Thromboseprophylaxe verordnet. (54) Jene wurde durch eine Kombination aus Aspirin und Thienopyridin (Clopidogrel) ersetzt, da mehrere Studien zeigen, dass im Hinblick auf das Auftreten von koronaren Ereignissen sowohl ein Vorteil gegenüber oraler Antikoagulation besteht, als auch das Risiko der Blutungskomplikation beim Katheterzugang vermindert. (55) (56) (57)

Etwa 5% (58) (59) der Patienten, welche sich einer perkutanen koronaren Intervention unterziehen, haben eine zusätzliche Indikation zur oralen Antikoagulation. Für diese Patienten wird empfohlen, die Dreifachtherapie von Aspirin, Clopidogrel und Vitamin-K-Antagonist so kurz wie möglich zu halten und nach Stentimplantation eine Erhaltungstherapie aus Vitamin-K-Antagonist und Aspirin zu verordnen. (60) (61) (62)

4.3.6 Rezidivierende systemische Embolien

Prädilektionsstellen für embolische Verschlüsse sind Lumenverengungen durch Aufteilung, Abknickung oder Gefäßwandveränderungen. Die oberen Extremitäten sind mit rund 15% wesentlich weniger betroffen als die Beine. In den unteren Extremitäten ist am häufigsten die untere Femoralisgabel mit der Hälfte aller Verschlüsse betroffen, gefolgt von der A. iliaca und A. poplitea. Die Hauptursachen für embolische Zwischenfälle sind kardiogene Vorhof- oder Kammerthromben, arterioarterielle Ablösung proximaler wandständiger Thromben von arteriosklerotischen Plaques oder Aneurysmen und paradoxe Embolien bei Phlebothrombose. Der Ursprung eines Embolus ist jedoch auch unter Ausnützung aller diagnostischen Hilfsmittel nicht immer zu eruieren. Auch diuretische Behandlungen, die das hämorrhheologische Gleichgewicht verändern, fördern die Entstehung von Thrombosen. Die Therapie ist auf eine schnelle Beseitigung des Ver-

schluss der arteriellen Strombahn und der Stabilisierung des Allgemeinzustandes ausgerichtet. Bei schwererem ischämischen Gefäßschaden ist eine chirurgische Embolektomie indiziert. Bei milder oder peripherer Ischämie kommt auch die fibrinolytische Behandlung mit Streptokinase, Plasminogenaktivator oder Urokinase für die Entfernung des Durchflusshindernisses in Frage. Der langfristige Erfolg der Fibrinolyse ist von einer weiteren medikamentösen Rezidivprophylaxe abhängig. Die unmittelbar nach Fibrinolyse induzierte Blutgerinnungshemmung durch intravenöse oder subkutane Heparinisierung sollte auf perorale Dauertherapie mit Phenprocoumon umgestellt werden. Ein Rezidiv ist auch unter dieser Behandlung möglich, wenn die Ursache des arteriellen Verschlusses nicht aufgefunden und beseitigt wird. (38)

5 Kardiale Indikationen für die Antikoagulationstherapie

Dieses Kapitel soll einen Überblick über die gängigsten kardialen Indikationen für die Therapie der Gerinnungshemmung als Prophylaxe schaffen.

5.1 Vorhofflimmern

Vorhofflimmern ist die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung. Sie tritt bei etwa 1-2% der Bevölkerung auf. In Europa leiden über 6 Millionen Menschen an dieser Herzrhythmusstörung. Die Prävalenz von Vorhofflimmern wird nach den vorliegenden Daten mit der zunehmenden Alterung der Bevölkerung in den nächsten 50 Jahren um mindestens den Faktor 2,5 zunehmen. Vorhofflimmern ist eine häufige Ursache von Schlaganfällen und Embolien. Wenn Schlaganfälle bei Patienten mit Vorhofflimmern auftreten, ist das Risiko für eine bleibende Behinderung, zu versterben oder weitere Schlaganfälle zu erleiden höher als bei Patienten ohne Vorhofflimmern. (63)

Das Vorhofflimmern ist eine durch mehrere, gleichzeitig kreisende Reentry-Erregungen perpetuierende, ungeordnete Aktivität der Vorhöfe. Diese unkoordinierten Bewegungen bedingen sowohl starke Verluste der Pumpleistung als auch unphysiologische Verwirbelungen des Blutes, welche die Entstehung von Thromben ermöglichen. Die fehlerhafte Erregungsleitung beeinflusst die Ventrikelfunktion oft im Sinne eines Frequenzanstieges (unbehandelte Patienten 160-180 Schläge/Minute). Aus diesem Grund stellt das Vorhofflimmern die häufigste Indikation für Antikoagulation dar. Neben der idiopathischen Form stellen Arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz, koronare Herzkrankheit, hohes Alter sowie Hyperthyreose die Hauptursachen für Vorhofflimmern dar. (38)

In der Framinghamstudie wurde bereits 1982 beobachtet, dass das Auftreten von Vorhofflimmern größtenteils bei bereits bestehender kardiovaskulärer Erkrankung auftritt. Nur bei 31% der Betroffenen konnte keine zusätzliche kardiovaskuläre Erkrankung diagnostiziert werden. Herzfehler und rheumatische Herzleiden waren die stärksten Prognosefaktoren und erhöhten das relative Risiko um das sechsfache. Hypertonie war die häufigste vorangegangene Krankheit, hauptsächlich aufgrund der Inzidenz in der Gesamtbevölkerung. Unter den Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen standen Diabetes und EKG-diagnostizierte linksventrikuläre Hypertrophie in Zusammenhang mit dem Auftreten von Vorhofflimmern. Das Auftreten von persistierendem Vor-

hofflimmern war mit einer Verdoppelung der Gesamtmortalität und der Mortalität aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse vergesellschaftet. (64)

Ca. 80% aller Vorhofflimmerepisoden verlaufen asymptomatisch. Vor allem ältere Patienten, welche unter Herzinsuffizienz leiden, bemerken den mit dem Vorhofflimmern einhergehenden kardialen Leistungsabfall nicht. Auf diese Weise kann Vorhofflimmern zu einer unerwarteten Embolie führen. (65)

Es gibt zwei grundlegende Therapieansätze zur Behandlung des Vorhofflimmerns als Grundkrankheit:

- die Kontrolle des Rhythmus
- die Kontrolle der Kammerfrequenz

Rhythmuskontrolle

Die Langzeittherapie des Vorhofflimmerns kann sich das Ziel die Wiederherstellung und Erhaltung des Sinusrhythmus setzen. Die Rhythmuskontrollstrategie beinhaltet die Anwendung und Kombination von Kardioversion, antiarrhythmischer Medikation und Katheterablation (bei entsprechender Antikoagulation und Frequenzkontrolle). Randomisierte kontrollierte Studien, die die Ergebnisse der Rhythmuskontrollstrategie unter Verwendung von Antiarrhythmika mit jenen der Frequenzkontrollstrategie verglichen, zeigten keine Überlegenheit der Rhythmuskontrolle in Hinblick auf die Mortalität. Weiters wurde beobachtet, dass Patienten, bei denen beide Therapiestrategien möglich waren (Rhythmus- oder Frequenzkontrolle), die Rhythmuskontrollstrategie zu mehr Hospitalisationen führte. Aus diesem Grund ist ein zu erwartender Behandlungserfolg bei der Anwendung der Rhythmuskontrollstrategie für viele Patienten nicht garantiert. (66) (67)

Kammerfrequenzkontrolle

Die Frequenzkontrolle bei Vorhofflimmern ist eine wichtige Behandlung. Sie hat Auswirkungen auf die Lebensqualität, senkt die Morbidität und verringert die Gefahr der Entwicklung einer tachykardieinduzierten Kardiomyopathie. Viele Präparate, unter anderem Betablocker, Non-Dihydropyridin Kalziumkanalblocker, Digoxin und einige antiarrhythmische Medikamente wie Amiodaron und Sotalol sind effektive Therapieagentien zum Erreichen der erwünschten Zielfrequenz. (68)

Die Kontrolle der Kammerfrequenz unter Verwendung von Betablockern oder Non-Dihydropyridin Kalziumkanalblockern ist sowohl für Patienten mit paroxysmalem als auch für Patienten mit persistierendem oder permanentem Vorhofflimmern indiziert. (69) (70) (71)

Thromboseprophylaxe

Die antithrombotische Therapie kann individuell auf den Patienten angepasst werden. Einerseits sollte sowohl auf das absolute und relative Thromboembolie- und Blutungsrisiko geachtet werden als auch auf die Kondition und Präferenzen des Patienten. (68)

Die Verordnung der antithrombotischen Therapie sollte unabhängig von der Dauer des Bestehens bei paroxysmalem, persistierendem und permanentem Vorhofflimmern erfolgen. (72) (73) (74) (75)

5.2 Klappenersatz

Klappenstenosen und –insuffizienzen sind überwiegend Folge primärer Strukturveränderungen des Klappengewebes und stellen in fortgeschrittenem Stadium eine Indikation zum Klappenersatz dar. Als häufigster sklerotisch-degenerativ oder durch Entzündung beschädigter Klappenapparat ist die Aortenklappe zu nennen. Auch eine angeborene bikuspidale Aortenklappe kann die Entstehung einer Funktionsstörung begünstigen. Bereitet die Aortenstenose Symptome wie Angina pectoris (bei ausgeschlossener KHK), Dyspnoe, Synkopen oder ventrikuläre Arrhythmien ist immer eine baldige chirurgische Intervention notwendig. Auch bei asymptomatischen Patienten mit inadäquater myokardialer Adaptation (z.B. Vergrößerung der linksventrikulären Diameter, Zunahme des Quotienten aus endodiastolischem Radius und Wanddicke, Anstieg der systolischen Wandspannung) ist die Indikation zur chirurgischen Intervention gegeben. Der chirurgische Klappenersatz kann künstlicher oder biologischer Natur sein. (38)

Schwerwiegender Nachteil aller Kunstklappen ist die lebenslange Notwendigkeit zur Antikoagulation. Beim biologischen Herzklappenersatz lässt sich zwischen Xenografts und Allografts (von Organspendern gewonnene, meist kryopräservierte Herzklappen) unterscheiden. Aufgrund der eingeschränkten Verfügbarkeit werden Allografts heute zur Behandlung erworbener Herzfehler selten verwendet. (76)

Das American College of Clinical Pharmacy empfiehlt in seinen Guidelines von 2012, abhängig von der Art des Grafts, der Position, vorangegangener thromboembolischer

Ereignisse und Risikofaktoren INR-Zielwerte bis 4,5 bei Hochrisikopatienten, wobei die meisten Indikationen Zielwerte zwischen 2 und 3,5 verlangen. Tendenziell ist bei Bio-Grafts ein geringerer Zielwert empfohlen. Die Gerinnungsprophylaxe für einen Bio-Graft in Aortenklappenposition ohne vorangegangenes thromboembolisches Geschehen besteht lediglich aus Aspirin 50-100mg/d. (77)

5.3 Restriktive Kardiomyopathie

Die restriktive Kardiomyopathie ist eine seltene Form der Kardiomyopathie. Ursache ist eine Störung (Restriktion) der diastolischen Funktion durch Bindegewebeinlagerungen in das Herzmuskelgewebe (bei unauffälliger linksventrikulärer Herzgröße). Dadurch wird der Blutstrom sowie die Auswurfleistung kompromittiert und das Risiko der intra-ventrikulären Thrombenbildung erhöht. (38)

Die klinischen Symptome Dyspnoe und Tachykardie ähneln denen der Herzinsuffizienz. Auch eine Kombination mit Vorhofflimmern kann vorkommen.

5.4 Prophylaxe bei Myokardinfarkt

Der Begriff „akuter Myokardinfarkt“ (akuter MI) sollte dann verwendet werden, wenn es im Zusammenhang mit klinischen Beschwerden Hinweise auf eine myokardiale Nekrose gibt. (78)

Im transmural infarziertem Myokard entwickelt sich als Folge der Vernarbung eine umschriebene Hypo- bis Akinesie. In manchen Fällen bildet sich ein unterschiedlich groß ausgeprägtes Herzwandaneurysma. Die kompensatorische Hypertrophie des gesunden Restmyokards kann zunächst oft den Ausfall kontraktiven Gewebes ausgleichen. Nimmt diese Hypertrophie zu, kommt es zu einer vermehrten Einlagerung von Bindegewebe. Das Restmyokard wird nun auch insuffizient. Es entwickelt sich eine ischämische Kardiomyopathie mit chronischer Herzinsuffizienz. Die akinetische Wand des Aneurysmas kann die Quelle arterieller Embolien sein. Daher wird bei solchen Patienten die Indikation zur dauerhaften oralen Antikoagulation mit Phenprocoumon gestellt. (38)

6 Orale Antikoagulantien

In diesem Kapitel werden die pharmakologischen Möglichkeiten und gängigsten Stoffe, mit denen die Herabsetzung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes erreicht werden kann, im Überblick dargestellt. Da in dieser Arbeit primär die Antikoagulation mit Vitamin K Antagonisten im Vordergrund steht, wird den direkten, „neuen“ oralen Antikoagulantien etwas weniger Aufmerksamkeit gewidmet werden.

6.1 Vitamin-K-Antagonisten: Cumarinderivate

Die in den 1920ern in Kanada beobachtete blutgerinnungshemmende Wirkung von Cumarinderivaten geht auf die als „Sweet Clover Disease“ bekannte Krankheit zurück, an der Rinder, welche faulenden Klee fraßen, erkrankten. Die betroffenen Tiere litten an schweren, oft sogar tödlichen Blutungen. Man fand heraus, dass diese Blutungen durch Prothrombinmangel (welcher durch Dicoumarol, einer bei Gärung aus im Klee erhaltenem Cumarin entstehenden Substanz verursacht wurde) ausgelöst wurden. Bereits 1941 wurden Cumarinderivate vereinzelt, ab 1944 dann als Prophylaxe nach rezidivierendem Myokardinfarkt angewendet. (79)

6.1.1 Wirkmechanismus

Vitamin K ist als Kofaktor für die posttranslationale γ -Carboxylierung von Glutaminsäureresten in den Gerinnungsfaktoren II, VII, IX, X sowie Protein C und Protein S, welche in der Leber nur als Vorstufen synthetisiert werden, zu γ -Carboxyglutaminsäure (Gla-Resten) erforderlich. An die Gla-Reste bindet Ca^{2+} , wodurch eine Konformationsänderung und Bindung der Proteine an Phospholipide von Plasmamembranen ermöglicht werden. Wenn Vitamin K fehlt, nehmen die gerinnungsinaktiven A-carboxy-Vorstufen im peripheren Blut zu. (80)

Vitamin K wird durch die Vitamin-K-Chinon-Reduktase zum Vitamin-K-Hydrochinon reduziert, welches nach der Reaktion mit Sauerstoff als Base der Kofaktor der Carboxylasereaktion ist. Nach Abzug eines Protons vom Glutamylrest einer A-carboxy-Form des Vitamin K abhängigen Proteins entsteht unter Anlagerung von CO_2 γ -Carboxyglutaminsäure und wandelt das Protein damit wieder in den gerinnungsaktiven Zustand um. (79)

Das Vitamin-K-Hydrochinon wird bei dieser Reaktion in Vitamin-K-Epoxid überführt und muss für die neuerliche Verwendung wieder zum Vitamin-K-Chinon reduziert werden.

Die Wirkung der Coumarine beruht auf einer spezifischen Inhibition der Epoxid- wie auch der Chinonreduktase.

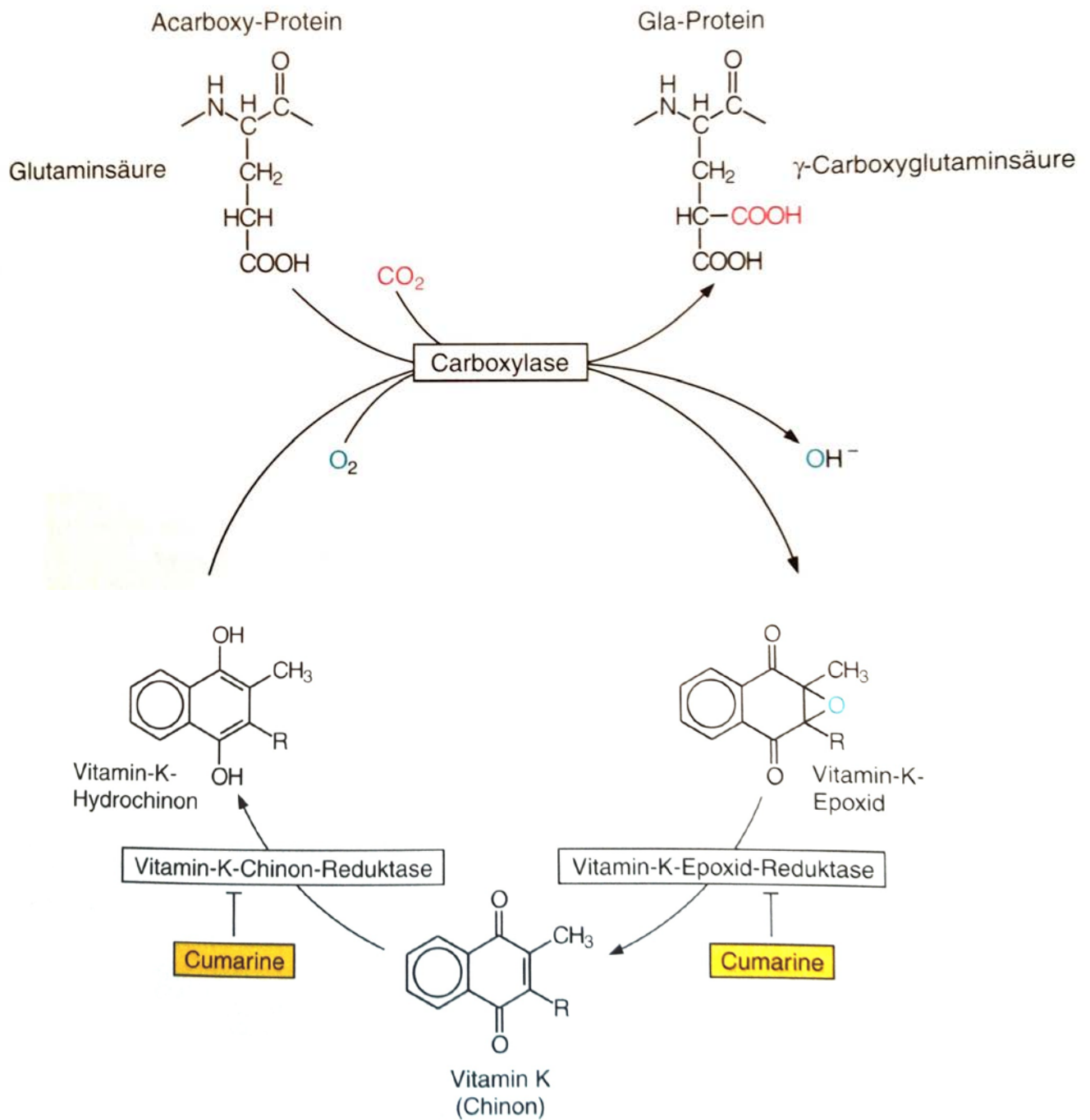


Abbildung 3

Aufgrund der unterschiedlichen Halbwertszeiten der Vitamin K abhängigen Proteine tritt der maximale Cumarineffekt erst nach 24-36 Stunden auf. Es sollte in dieser Zeit insbesondere im Hinblick auf Protein C, das zwar Vitamin K abhängig ist, jedoch die Gerinnung inhibiert und dessen Konzentration infolge der nur 6-Stündigen Halbwertszeit schnell sinkt, eine Antikoagulation durch Heparin bis zur vollständigen Wirkungsentfaltung erfolgen, da aus Mangel an Gerinnungsinhibitoren die Cumarinderivate in der initialen Phase das Thromboserisiko möglicherweise erhöhen können. Die Derivate des 4-Hydroxy-Cumarins greifen nicht direkt in den Ablauf der Gerinnung ein und sind damit indirekt wirkende Antikoagulantien. Die freie Hydroxylgruppe in Position 4 im Cumaringerüst ist für die Wirkung erforderlich. Hohe Dosen von Vitamin K können den Cumarineffekt langsam aufheben. (79)

Phenprocoumon

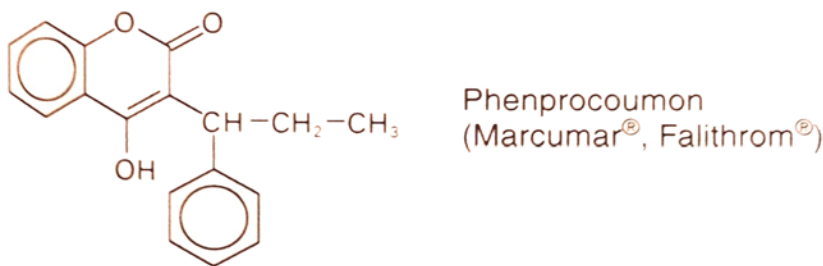


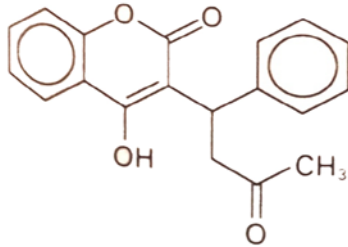
Abbildung 4

Dosierung: 1,5-3mg

Halbwertszeit: 130-160 Stunden

Dauer bis zur Normalisierung der Gerinnung nach Absetzen: 7-10 Tage

Warfarin



Warfarin
(Coumadin®)

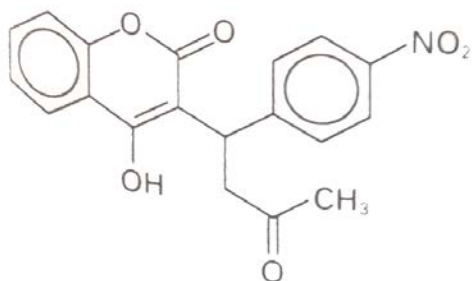
Abbildung 5

Dosierung: 5-10mg

Halbwertszeit: 25-60 Stunden

Dauer bis zur Normalisierung der Gerinnung nach Absetzen: 4-6 Tage

Acenocoumarol



Acenocoumarol
(Sintrom®)

Abbildung 6

Dosierung: 2-12mg

Halbwertszeit: 9 Stunden

Dauer bis zur Normalisierung der Gerinnung nach Absetzen: 3-4 Tage

6.1.2 Nebenwirkungen

Die häufigste Nebenwirkung der Vitamin-K-Antagonisten sind Blutungen. Bei 2-5% der Behandelten ist mit harmlosen, milden Blutungen zu rechnen. Zu den bedrohliche-

ren Komplikationen gehören Blutungen im Magen-Darm-Trakt und Blutungen der ableitenden Harnwege. 1% der gesamten durch Cumarinderivate induzierten Blutungen manifestieren sich intracraniell und sind häufig tödlich. (81) (82)

Folgende Kofaktoren erhöhen die Blutungsnebenwirkung von Vitamin-K-Antagonisten:

- Unkontrollierte Hypertonie (systolischer Blutdruck >180mm Hg oder diastolischer Druck >100 mm Hg)
- Alkoholismus, Lebererkrankung
- Schlechte compliance
- Bestehende Blutungsläsionen (hauptsächlich gastrointestinaler Blutverlust wie peptische Ulcera oder auch vorangegangene Gehirnblutung)
- Bestehende Blutungsneigung (Koagulationsdefekte, Thrombozytopenie, Einnahme von NSARs, Antibiotika)
- Instabiler INR und INR >4.

Ältere Patienten sind sensibler gegenüber dem antikoagulatorischen Effekt und benötigen eine geringere Tagesdurchschnittsdosis, um einen gegebenen Ziel-INR zu erreichen. Ein Patient über 75 benötigt weniger als die halbe Dosis eines unter 35-Jährigen, um ein gleichwertiges Antikoagulationslevel zu erreichen. (83)

In einer einjährigen Studie hat Evren Uygungül 2014 untersucht, welche Faktoren bei mit Vitamin K-Antagonisten behandelten Patienten das Auftreten von Blutungskomplikationen erhöhten. INR-Werte und die Einnahme von ASS waren signifikant höher in der Blutungsgruppe. (84)

2006 stellte Fang eine Korrelation zwischen Alter und Auftreten von schweren Blutungen bei 13559 Patienten mit Vorhofflimmern her. Die Ergebnisse ließen auf eine Zunahme des Blutungsrisikos bei höherem Alter schließen, jedoch unabhängig von der Antikoagulation durch Warfarin. Ein signifikanter Anstieg des Anteils intracranieller Blutungen wurde bei Patienten über 80 Jahren beobachtet. (85)

Die Einnahme von Antidepressiva erhöht das Blutungsrisiko bei der Einnahme von Warfarin als Vorhofflimmerprophylaxe. (86)

Pastori stellte 2013 einen weiteren Kofaktor für Blutungsnebenwirkung vor: in dieser Studie korrelierte das Auftreten von Blutungen mit erhöhtem Vitamin E Serumspiegel. (87)

Allergische Reaktionen, gastrointestinale Unverträglichkeit, Haarausfall und Störungen des Knochenaufbaus nach Frakturen treten sehr selten auf. Eine ebenfalls seltene, aber gravierende Komplikation sind Cumarinnekrosen. Dabei kommt es zu Nekrosen der Haut und subkutanem Fettgewebe aufgrund von Thrombenbildung bei Patienten mit Protein C oder Protein S Mangel. Protein C Mangel tritt bei 0,4% der Normalbevölkerung auf, Protein S Mangel bei 0,7-2,3%. In diesen Fällen muss die Therapie abgebrochen und durch Heparin ersetzt werden. (88)

Cumarine können Embryo- und Fetopathien bewirken und sollen in der Schwangerschaft durch Heparin ersetzt werden.

6.2 Direkte orale Antikoagulantien

Jahrzehntelang boten Vitamin-K Antagonisten die einzige Möglichkeit einer dauerhaften oralen Antikoagulation. Kürzlich wurden die „neuen“ Antikoagulationen, kurz NOAKs, entwickelt und freigegeben. Jene Präparate zeigen ähnliche Effektivität wie Vitamin-K Antagonisten, mitunter bessere Sicherheit und mehr Komfort. Dabigatran, ein direkter Thrombin-Inhibitor war das erste zugelassene neue Antikoagulanztpräparat. Es folgten die Faktor Xa Inhibitoren Rivaroxaban und Apixaban. Sie zeigen schnellen Wirkungseintritt, ein besser vorhersehbares pharmakologisches Verhalten, weniger Wechselwirkungen, keine signifikante Beeinflussung durch Kost und ein geringeres Risiko intrakranieller Blutungen als Cumarinderivate. Zwar ist eine Dosisanpassung für Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und dem Körpergewicht entsprechend notwendig, doch benötigen die NOAKs keine regelmäßige Kontrolle. (89)

6.2.1 Thrombin-Hemmer

Dabigatran, ein oraler direkt reversibler Thrombininhibitor bindet mit hoher Spezifität und Affinität. Sowohl fibrin gebundenes als auch freies Thrombin wird dadurch inaktiviert. Die starke Polarität und lipophobe Struktur bedingen eine schlechte Darmresorption. Dabigatranetexilat ist ein Prodrug, welches mit Hilfe von Weinsäurepellets, auf die der Wirkstoff aufgetragen wird, ein Säuremilieu herstellt und die Darmresorption er-

möglichst. Nach der raschen Resorption erfolgt die Hydrolyse zur aktiven Substanz Dabigatran durch unspezifische Esterasen, welche im Darm, Plasma und der Leber vorhanden sind. Das Präparat kann mit oder ohne Mahlzeit eingenommen werden und erreicht 2-3 Stunden nach Einnahme die höchste Plasmakonzentration. Der bestimmende Eliminationsweg ist die renale Ausscheidung, welche etwa 80% beträgt. Die Ausscheidung dauert bei älteren Frauen 20-30% länger als bei älteren Männern, was auf die geschlechtsspezifischen Unterschiede der Kreatinin-Clearance zurückzuführen ist. Dabigatran ist ein Substrat für den P-Glykoproteintransporter und steht aufgrund dieser Eigenschaft in Wechselwirkung mit Pharmaka, die dieses System ebenfalls beeinflussen. (90) (91)

Bei einer Dosis von 150mg zweimal täglich zeigte sich Dabigatran überlegen gegenüber Warfarin im Hinblick auf systemische Embolien oder Insultrisiko. Die Blutungsrate war nicht höher als unter Warfarintherapie. Dabigatran verursachte mit 2,71% pro Jahr weniger schwere Blutungen als Warfarin (3,36% pro Jahr). (92) (93)

6.2.2 Faktor Xa-Hemmer

Rivaroaxaban ist das zweite Präparat der „neuen oralen Antikoagulantien“, welches 2008 in Europa zugelassen wurde. Ausschlaggebend war die Doppelblindstudie „Rivaroxaban Versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation“ in der 14264 Patienten untersucht wurden. Thromboembolische Ereignisse traten zu 1,7% pro Untersuchungsjahr in der Rivaroxabangruppe auf und zu 2,2% pro Untersuchungsjahr in der Warfaringruppe. Klinisch relevante Blutungen wurden in 14,5% der pro Jahr Untersuchten der Warfaringruppe und zu 14,9% der Rivaroxabangruppe gefunden, wobei die Fälle der tödlichen (0,2% und 0,5%) und intracraniellen (0,5% und 0,7%) Blutungen in der Rivaroxabangruppe signifikant geringer waren. (94)

Der Wirkmechanismus beruht auf einer direkten Inhibition des Faktors Xa durch hoch spezifische, reversible Bindung an den aktiven Teil des Moleküls. Die Wirkung erfolgt im Vergleich zu Heparin unabhängig von endogenem Antithrombin und bewirkt so keine Molekülneubildung oder Veränderungen der Aktivität des bereits im Plasma vorhandenen Thrombins. Rivaroxaban wird schnell absorbiert und erreicht die höchste Konzentration 2-4 Stunden nach oraler Einnahme. Die Elimination erfolgt über zwei Wege. Zwei Drittel werden in der Leber metabolisiert, ein Drittel unverändert über den Harn ausgeschieden. Die Elimination in der Leber erfolgt durch das Cytochrom P450-System

(CYP3A4, CYP2J2) sowie durch CYP-unabhängige Mechanismen. Weiters handelt es sich um ein Substrat für den P-Glykoproteintransporter. Diese Abbaumechanismen bedingen Wechselwirkungen mit einer Reihe anderer Pharmaka (zB HIV-Therapie, Azol-Antimykotika, Phenytoin). (91) (95) (96)

Apixaban, das dritte „neue“ Antikoagulanz, das 2011 zugelassen wurde ist ebenfalls ein direkter Inhibitor des Faktors Xa. In der randomisierten Vergleichsstudie „Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation“ erlitten die Patienten in der Apixabangruppe im Vergleich zu Patienten der Warfaringruppe 21% weniger Schlaganfälle oder systemische Embolien und 31% weniger größere Blutungen. In dieser Studie betrug auch die Mortalität der mit Apixaban behandelten Patienten um 11% weniger als in der Vergleichsgruppe. Es ist das einzige neue Antikoagulanz, welches einen signifikanten Rückgang der Mortalität verursachte. (97)

Apixaban ist ebenfalls ein direkter, reversibler Faktor Xa Inhibitor. Die Halbwertszeit beträgt 15 Stunden und die Bioverfügbarkeit ist Kostunabhängig. 35% der Substanz werden über die Nieren ausgeschieden, zwischen 50 und 75% über die Galle. Eine Induktion oder Inhibition des Cytochrom-P450-Systems wird nicht beobachtet. (98)(91)

Übersicht über die derzeit zugelassenen NOAKS:

Tabelle 1

Eigenschaften	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Wirkmechanismus	direkte Inhibition von Thrombin (Faktor IIa)	direkter Faktor Xa-Inhibitor	direkter Faktor Xa-Inhibitor
orale Bioverfügbarkeit	6%	> 80%	45%
Plasmaproteinbindung	35%	> 90%	87%
Wirkungseintritt	3h	2-4h	1-3h
Halbwertszeiten	12-17h	5-12h	9-15h
Ausscheidung	80% renal	33% renal, 66% Leber	35% renal, 75% Galle

6.2.3 Blutungskomplikationen mit neuen Antikoagulantien

Wenn Blutungen auftreten, sollte die Medikation abgebrochen werden. Abwarten, bis das Antikoagulanz abgebaut und ausgeschieden wird, ist neben entsprechenden generellen Maßnahmen wie Blutstillung, Hydratation, Kontrolle der Diurese und Bluttransfusionen eine der wenigen Möglichkeiten der Behandlung. Aktivkohle kann die Resorption

der NOAKs reduzieren. Dabigatran ist im Gegensatz zu Rivaroxaban und Apixaban dialysierbar. Die Verabreichung von Prothrombinkomplex-Konzentrat (25 U/kg Körpergewicht) kann bei lebensbedrohlichen Blutungen ein bis zweimal erfolgen. Andere Strategien zum Blutungsmanagement, beispielsweise die Behandlung mit rekombinantem Faktor VIIa, wurden bereits untersucht, wiesen jedoch keinen zusätzlichen Benefit auf. Derzeit sind keine Substanzen zur Wirkungsumkehrung der NOAKs verfügbar.

Es wurden bereits klinische Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit eines Dabigatran-Antidots durchgeführt. Bei diesem Präparat handelt es sich um einen humanisierten Antikörper (Fab-Antikörper), welcher strukturelle Ähnlichkeit mit Thrombin aufweist und damit die Bindung zwischen Thrombin und Dabigatran kompetitiv hemmt. Desmopressin und antifibrinolytische Substanzen wie Tranexamsäure können als unterstützende Therapie bei schweren Blutungen zur Anwendung gelangen. Die wirksamsten therapeutischen Maßnahmen beschränken sich auf eine rasche hämostatische Intervention und allgemeine Vorkehrungen. (99) (100)

7 Methodik

7.1 Einschlusskriterien

Alle erwachsenen Patienten unter Marcoumar Therapie der Bernhard Gottlieb Universitätszahnklinik Wien, an welchen im Zeitraum von 1.1.11 bis 31.8.14 eine Zahnentfernung durchgeführt wurde.

- Alter 18-99 Jahre
- Bestehende Antikoagulationstherapie mit Marcoumar
- Präoperativ gemessener INR-Wert
- Zahnextraktionen oder operative Zahnentfernungen von 3 oder weniger Zähnen

In einer Datenbanksuche wurden 289 PatientInnen für die Auswertung identifiziert.

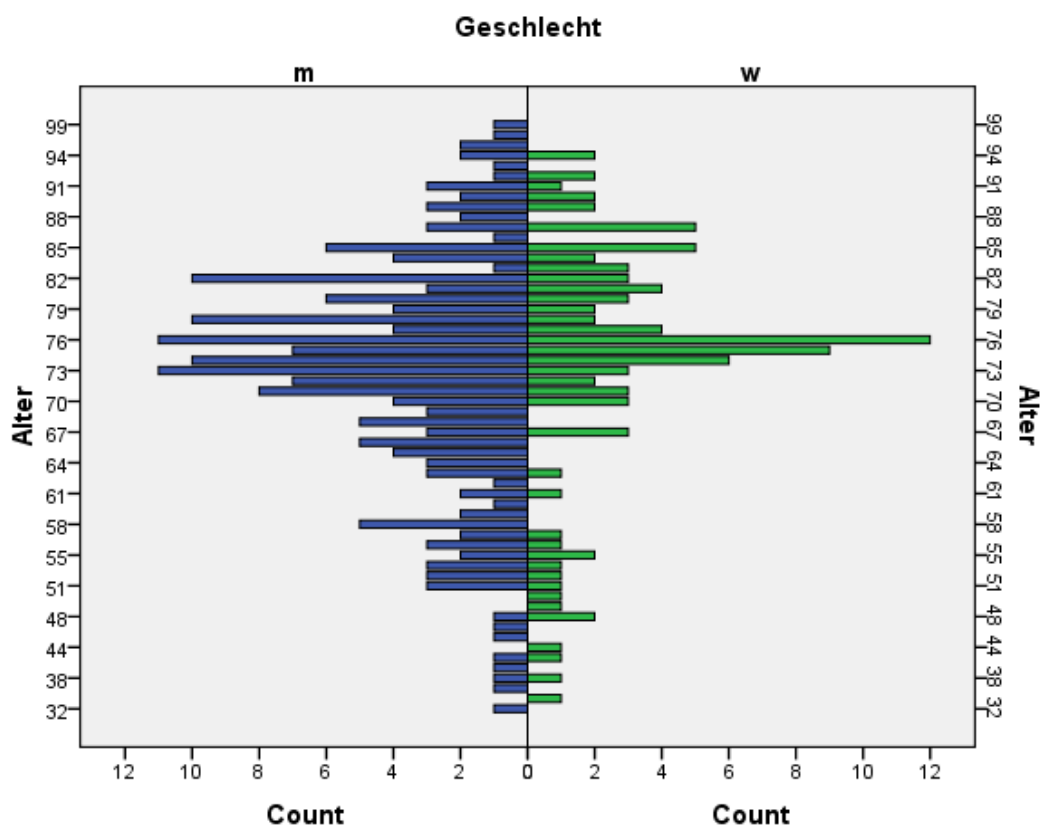


Abbildung 7

100 Frauen und 189 Männer zwischen 32 und 99 Jahren wurden im Beobachtungszeitraum behandelt. Das Durchschnittsalter betrug 73 Jahre.

7.2 Eingriff

Da die häufigste chirurgische Akutbehandlungen im zahnärztlichen Alltag die Extraktion des für die Schmerzen verantwortlichen Zahnes ist, schließt diese Studie als repräsentative Eingriffe Extraktionen und operative Zahnentfernungen von drei oder weniger Zähnen ein.

Für die Eingriffe an Patienten mit Antikoagulationstherapie wurde vorgegangen wie folgt:

- 1) Erstellung Diagnose und Behandlungsplan (unter Berücksichtigung von Anamnese, klinischer und bildgebender Diagnostik)
- 2) Aufklärung über Eingriff und Risiken, insbesondere das der rezidivierenden Nachblutung; Einholen der Einverständniserklärung
- 3) Präoperative INR-Bestimmung, Eintragung in INR-Pass
- 4) Setzen der Lokal- und/oder Leitungsanästhesie Ultracain dental® bzw. Ultracain dental forte®
- 5) Durchführung der Extraktion oder der operativen Zahnentfernung
- 6) Kontrolle des extrahierten Zahnes oder der extrahierten Fragmente auf Vollständigkeit
- 7) Entfernung von eventuellem Granulationsgewebe aus der Alveole mit dem scharfen Löffel
- 8) Nach Zahnentfernung im OK Sondierung der Alveole und Nasenblasversuch, um Eröffnung der Kieferhöhle auszuschließen
- 9) Wundversorgung und Blutstillung: Naht, Einlegen von Gelatineschwämmchen oder Cellulosevlies in offene Alveolen, Aufbisstopfer; Kieferhöhlendeckung im Falle der Eröffnung
- 10) Aufklärung über das Verhalten nach erfolgter Extraktion:
 - Vermeiden exzessiven Spülens
 - Verbot heißer Speisen und Getränke

- Vermeiden starker körperlicher Anstrengung
- Verbot von Wärmebestrahlung
- Vermeidung mechanischer Irritationen (Bröselige oder harte Speisen)
- Rauch- sowie Alkoholkarenz

11) Eventuell Schmerzmedikation

12) Terminvereinbarung zur Kontrolle/Nahtentfernung

7.2.1 Art des Eingriffes

Der Unterschied zwischen Extraktion und operativer Zahnentfernung ist klinisch oft nicht sehr groß, aber für die Verrechnung mit den österreichischen Krankenkassen von Bedeutung. Generell kann aber davon ausgegangen werden, dass die Operationsdauer, Gewebstraumatisierung und Wundfläche bei der operativen Zahnentfernung erhöht ist.

7.2.1.1 Extraktion

Restlose Entfernung eines Zahnes inklusive aller Wurzeln mit Hebeln, Hebern und/oder Zangen.

Die Anzahl der im beobachteten Zeitraum vorgenommen Extraktionen beläuft sich auf 238.

7.2.1.2 Operative Zahnentfernung

Bei jeder Zahnentfernung, insbesondere bei spröden oder wurzelbehandelten Zähnen besteht die Gefahr einer tiefen Kronen- oder Wurzelfraktur, die die Entfernung mit Hebeln oder Zangen unmöglich machen.

„Unter operativer Entfernung eines Zahnes ist eine operative Leistung zu verstehen, die beispielsweise mit dem Aufklappen der Schleimhaut, der Ausmeißelung oder dem Ausfräsen des die Zahnentfernung behindernden Knochens, nicht aber nur mit einer einfachen Hebelarbeit bei der Extraktion einhergeht.“ -Honorarrichtlinien GKK

Es wurden 123 Zahnentfernungen als operative Zahnentfernungen durchgeführt.

7.2.2 INR-Messung

Der INR-Wert wird grundsätzlich präoperativ mit Hilfe des Schnelltests CoaguChek PT Test® (Roche) von der zuständigen zahnärztlichen Fachassistenz bestimmt.

Ist es bei einem geplanten Eingriff für den Patienten aus organisatorischen Gründen einfacher, die Messung am Tag des Eingriffes vom Hausarzt vornehmen zu lassen, ist auch dies möglich.

An der Zahnklinik Wien ist ein Grenzwert von INR 2,8 etabliert, bis zu dem chirurgische Eingriffe vorgenommen werden. Aus diesem Grund wurde im untersuchten Zeitraum auch nur bei 15 Patienten über dieser Grenze eine Extraktion durchgeführt.

7.2.3 Lokale hämostyptische Maßnahmen

Die Möglichkeiten der lokalen Blutstillung in der Zahnmedizin sind vielfältig. Die Techniken der Blutstillung durch Verklopfen der Spongiosa, Einpressen von Knochenwachs oder Abdeckung der Wunde durch eine Verbandsplatte sind bei den Eingriffen, welche in dieser Studie erfasst wurden, nicht zur Anwendung gelangt.

Folgende Maßnahmen und Präparate kamen zum Einsatz:

- Mechanische Kompression der Wunde mit Aufbisstupfer
- Adaptation der Wundränder durch Nähte
- Einbringung von resorbierbarem Material in die Extraktionsalveole: Tachosil (Kollagenschwamm), Gelastypt (Gelatineschwamm), Tabotamp (Resorbierbare Drucktamponade), Lysostypt (Kollagenvlies)

Im Rahmen der Datenerhebung wird die Häufigkeit der Verwendung der einzelnen blutstillenden Maßnahmen und Materialien dokumentiert.

7.3 Blutungskomplikation

Zur Definition der Blutungskomplikation lieferte Lockhart 2003 ein sinnvolles Konzept:

Einige Stunden schwache Blutung nach Eingriffen wie Dentalextraktionen sind wenig bedeutsam, allerdings gibt es keine exakte Definition bezüglich Dauer oder klinischer Relevanz einer postoperativen Blutung. Als Blutungskomplikationen werden folgende Konditionen bezeichnet:

- Post-OP Blutung länger als 12 Stunden
- Blutung, aufgrund derer der Patient den Behandler erneut aufsucht (oder den Notdienst)
- Blutung, welche ein Hämatom oder eine Ekchymose im oralen Weichgewebe hervorruft
- Blutung, die eine Bluttransfusion notwendig macht

Der Großteil der Blutungen gibt lediglich den Patienten Anlass zur Sorge und verursacht Unannehmlichkeiten. Das erneute Aufsuchen des Behandlers oder des Notdienstes ist nur selten nötig. (101)

8 Studienergebnisse

Blutung

Von 289 Patienten wurden bei der geplanten bzw. ungeplanten Nachbehandlung 9 Männer und 4 Frauen (13 Patienten=4,4%) mit einer Blutungskomplikation vorstellig. Kein Patient wies eine unstillbare Blutung auf oder benötigte eine Bluttransfusion.

Bezieht man die Zahl der Komplikationen auf die Gesamtzahl der einzelnen Eingriffe, beträgt die Komplikationsrate 3,6% pro Eingriff. Daraus ergibt sich im Rahmen dieser Studie eine kumulative Inzidenz von Blutungskomplikationen von 4,4% pro Patient. Kein Patient erlitt mehr als eine Komplikation.

5 der Blutungskomplikationen waren Hämatome und erforderten außer der Aufklärung des Patienten (Schonung, Kühlung) keine weitere Behandlung. 8 Patienten wiesen offene Blutungen auf, welche durch neuerliche Blutstillungsmaßnahmen behandelt werden mussten.

In folgendem Boxplot sind die Eingriffe anhand der INR-Werte dargestellt, und in Gruppen mit und ohne darauffolgende Blutungskomplikation eingeteilt.

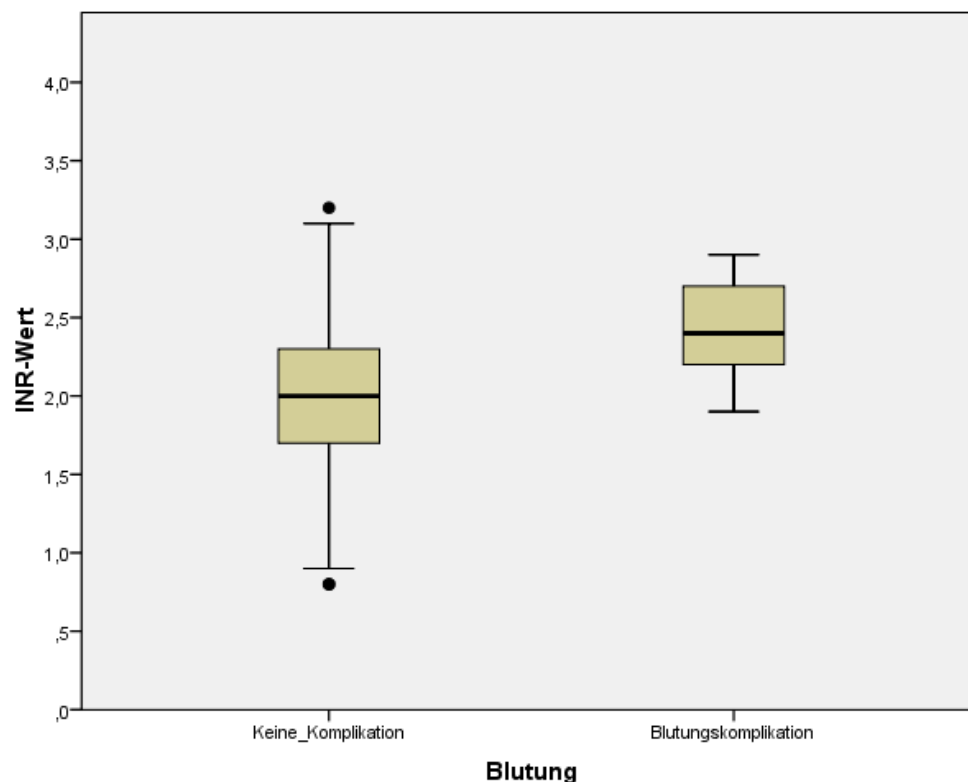


Abbildung 8

Extraktionslokalisierung gesamt (inklusive der Blutungskomplikationen):

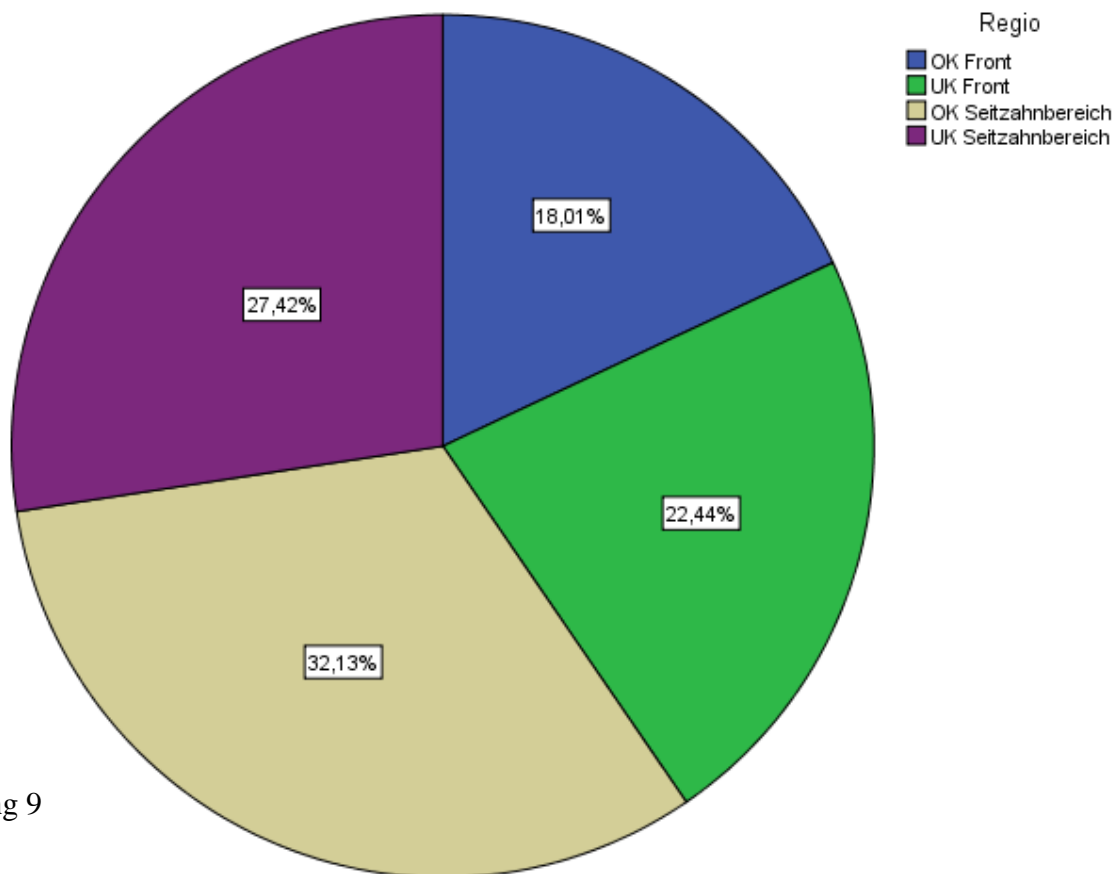


Abbildung 9

5 Patienten (38,5%) der Blutungsgruppe erhielten als Post-OP Medikation ein NSAR:

Komplikationsart	INR-Wert	NSAR-Verordnung	Region	Abteilung
Blutung	1,9	ja	OK Seitzahnbereich	Ambulanz
Blutung	1,9	0	UK Seitzahnbereich	Chirurgie
Blutung	2,1	0	OK Seitzahnbereich	Chirurgie
Hämatom	2,3	0	UK Seitzahnbereich	Chirurgie
Hämatom	2,4	0	UK Seitzahnbereich	Chirurgie
Blutung	2,4	ja	OK Seitzahnbereich	Ambulanz
Blutung	2,4	0	UK Frontzahnbereich	Ambulanz
Hämatom	2,5	0	OK Frontzahnbereich	Chirurgie
Hämatom	2,7	ja	OK Seitzahnbereich	Ambulanz
Blutung	2,7	0	UK Seitzahnbereich	Ambulanz
Blutung	2,7	ja	UK Seitzahnbereich	Ambulanz
Hämatom	2,8	ja	UK Seitzahnbereich	Ambulanz
Blutung	2,9	0	UK Frontzahnbereich	Chirurgie

Tabelle 2

In der Gruppe ohne Komplikationen wurden insgesamt 72 Patienten (20,7%) ein NSAR verordnet.

5 Zahnentfernungen waren simple Extraktionen, 8 Eingriffe waren operativ. 6 Eingriffe wurden in der Abteilung orale Chirurgie und 7 in der Ambulanz vorgenommen.

Das Durchschnittsalter bei Komplikationen betrug 78 Jahre, der Median 79. Im Vergleich zum arithmetischen Mittel des Gesamtkollektivs von 73 Jahren und des Medians von 75 Jahren lag damit der Median wie auch das Durchschnittsalter in der Blutungsgruppe höher.

Die verwendeten Tamponaden teilten sich auf wie folgt: 3 Patienten erhielten Gelastypeteinlagen, 2 Lysostypt, 6 Tabotamp und ein Patient Tachosil. Der Patient, der keine Wundeinlage erhielt, wies bei der Nachbehandlung lediglich ein Hämatom auf. Alle Patienten der Blutungsgruppe erhielten postoperativ Naht und Aufbisstupper.

Patienten mit Blutungskomplikation erhielten durchschnittlich 2,8 Nachbehandlungen, das Gesamtkollektiv 1,3 Nachbehandlungen.

INR

Der durchschnittliche INR-Wert der 361 Messungen betrug 2,0 mit einer Standardabweichung von 0,47.

In dieser Studie lag bei 103 und somit 29% der gesamten Messungen ein INR-Wert vor, der unter 1,8 und damit indikationsunabhängig unterhalb des therapeutischen Bereichs der oralen Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten war.

Bei 243 Eingriffen befand sich der INR $\geq 1,8$ und $\leq 2,8$

15 Eingriffe erfolgten bei INR $> 2,8$

INR-Werte aller Patienten zum Zeitpunkt des Eingriffes:

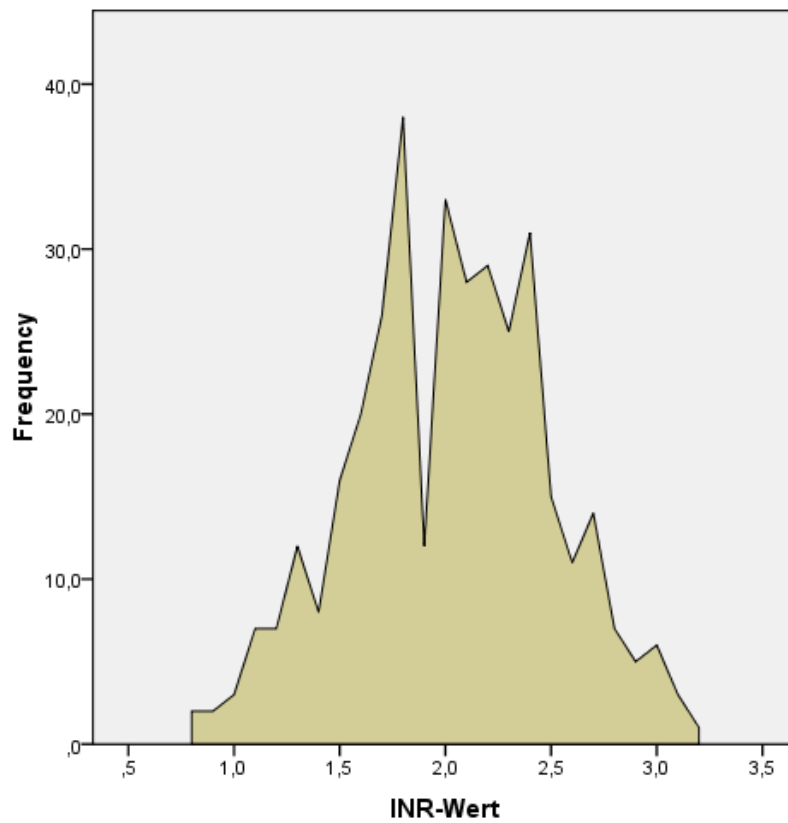


Abbildung 10

Blutungsgruppe:

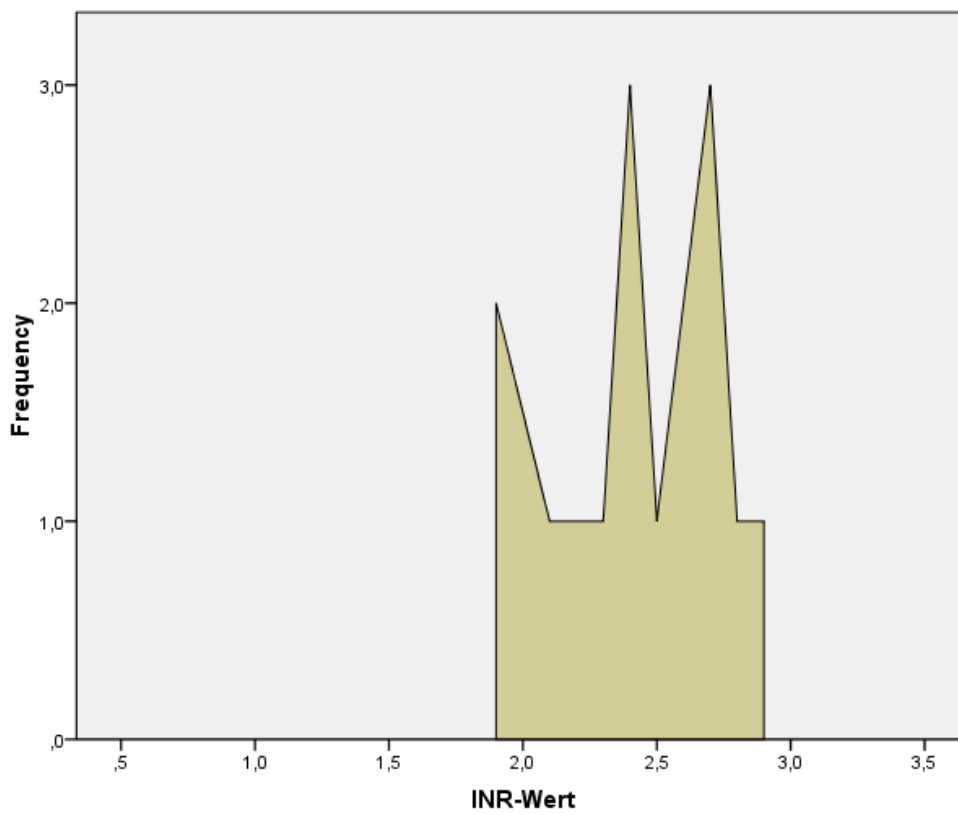


Abbildung 11

Blutstillung

Aufbisstuffer und Adaptationsnähte waren bei 99,2% und 91,2% der Eingriffe die am häufigsten verwendeten Blutstilller.

Häufigkeit der übrigen verwendeten Präparate:

Präparat	Anzahl	in Prozent
Tabotamp	194	53,7
keine_Wundeinlage	109	30,2
Gelastypt	46	12,7
Lysostypt	6	1,7
Tachosil	6	1,7
Total	361	100

Tabelle 3

Anzahl der verwendeten Präparate in der jeweiligen Abteilung:

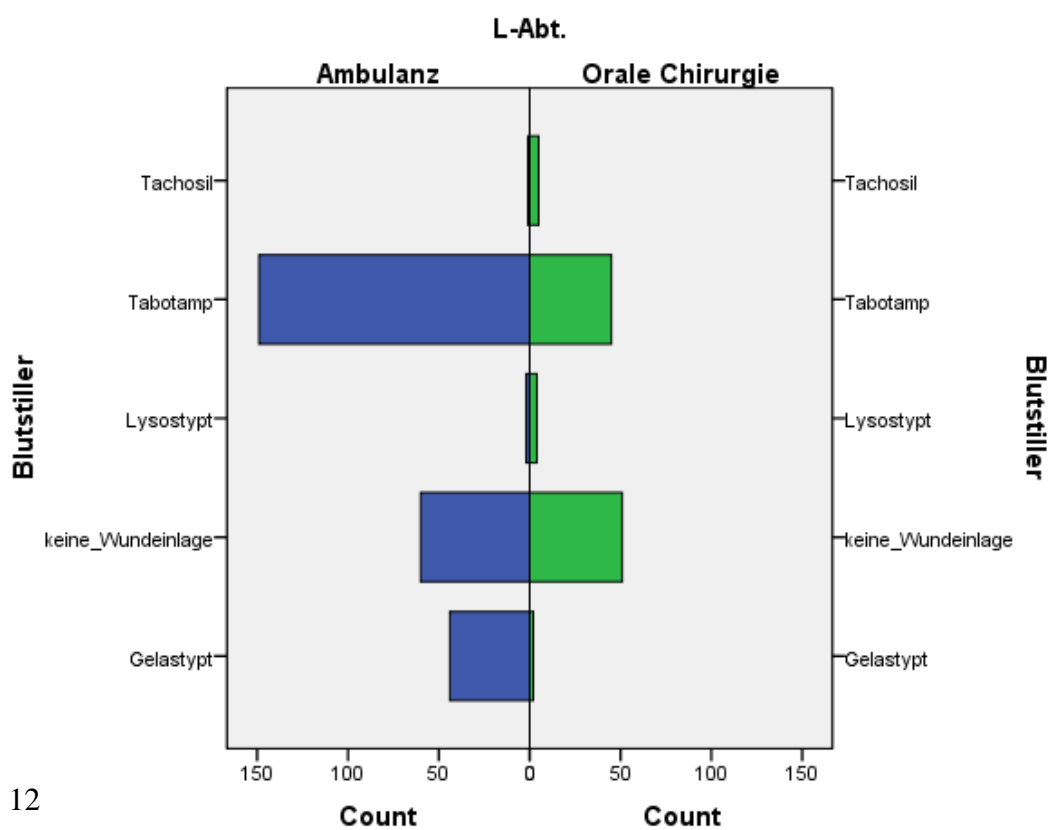


Abbildung 12

9 Diskussion

Blutung

Mit der INR-Grenze von 2,8 für Extraktionen weisen die behandelten Patienten der Zahnklinik Wien im Vergleich zu ähnlichen Studien (siehe Grafik unten) eine ähnliche Blutungskomplikationsrate auf. Die vereinzelt aufgetretenen Nachblutungen konnten alle ohne allgemeinmedizinische Hilfe versorgt werden. Das Management von Patienten unter Antikoagulationsmedikation ist als wirksam und sicher zu bezeichnen.

In Anbetracht dieser Tatsache und den Ergebnissen, zu denen ähnliche Studien gelangen, wäre es eine Überlegung wert, bei nicht elektiven Eingriffen im Sinne des Patientenwohles eine nötige Extraktion oder operative Zahntfernung auch im höheren INR-Bereich innerhalb des therapeutischen Bereichs durchzuführen. Betroffene Patienten mit oraler Schmerzmedikation zu behandeln (evtl. in Kombination mit antibiotischer Behandlung) und an den Hausarzt zu Gerinnungseinstellung zu überweisen erscheint im Hinblick auf die Blutungskomplikation sicher, ist aber für den Patienten mit erheblichem Aufwand verbunden. Bei gewissenhafter Ausführung und Nachsorge sollte eine sichere Zahnextraktion auch im oberen Bereich des therapeutischen INR-Bereichs möglich sein.

Vergleich der Gesamtblutungen in ähnlichen Studien; Blutungskomplikationen in %:

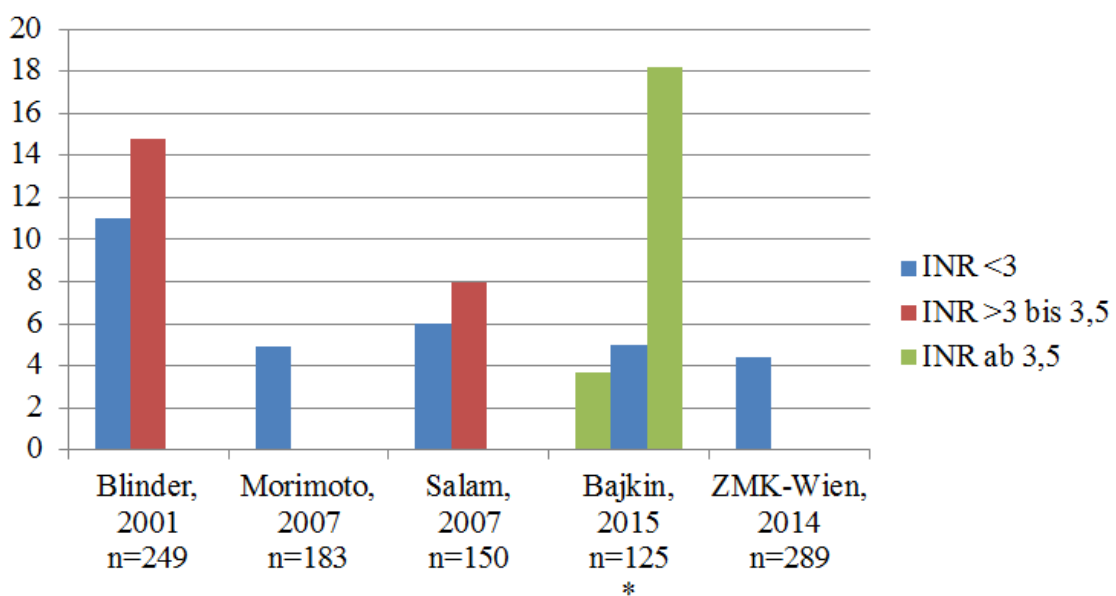


Abbildung 13: *Bajkin Gruppe 2 und 3: Extraktionen und operative Zahntfernungen von mehr als 3 Zähnen, Flaps, Osteotomien

Die ROC-Analyse, welche mithilfe der Daten INR-Wert und Komplikation erstellt, wurde liefert aufgrund der geringen Blutungskomplikationsrate keinen Aufschluss über die Qualität der erhobenen Daten.

Lokalisation

Das gehäufte Auftreten (im Vergleich zum Gesamtkollektiv) der Blutungen im Unterkiefer-Seitzahnbereich könnte darauf zurückzuführen sein, dass vorallem Hämatome, welche die Hälfte der dokumentierten Blutungskomplikationen in dieser Region ausmachen, durch die anatomischen Gegebenheiten des Weichgewebes im Wangen- und Kieferwinkelbereich leichter in diese Regionen absacken, und somit zum Vorschein kommen können. Zusätzlich ist aufgrund der Beschaffenheit der Knochenstruktur im Unterkiefer sowie der erhöhten Wurzeloberfläche der Seitzähne sowohl durch die längere Operationsdauer, als auch durch die erhöhte Wundfläche, mit einer stärkeren Gewebstraumatisierung zu rechnen.

Bei zwei Patienten der Blutungsgruppe wurde mehr als ein Zahn extrahiert (zwei OK-Seitzähne und drei UK-Seitzähne). Eine erhöhte Blutungsneigung bei erhöhter Anzahl der extrahierten Zähne scheint aufgrund der Erhöhung der Risikofaktoren Eingriffsdauer und Wundfläche plausibel. Geht die geplante Behandlung in Richtung eines größeren Eingriffes, ist es im Einzelfall ratsam abzuwägen, ob man eine Adaptation der Gerinnungseinstellung vornehmen muss. Da die dokumentierten Blutungskomplikationen aber auch bei größerer Wundfläche suffizient behandelbar waren, kann insbesondere bei bestehender Akutsymptomatik der Akutbehandlung (auch wenn diese multiple Extraktionen umfasst) der Vorzug gegeben werden.

INR

Bei 103 Eingriffen wurde bei den behandelten Patienten ein INR unter 1,8 gemessen. Im Hinblick auf den zahnärztlich-chirurgischen Eingriff und unter der Annahme, dass die Blutungswahrscheinlichkeit mit dem INR-Wert korreliert, wäre ein niedriger INR-Wert von Vorteil. Um allerdings prophylaktische Wirksamkeit zu erlangen, sollte der INR-Wert –je nach Indikation zumindest 1,8 betragen.

Die geringe therapeutische Breite macht es oft schwierig die Patienten konstant im therapeutischen Bereich zu halten. Plötzliche, unerklärte Veränderungen der Cumarineffektivität können auch durch frei erhältliche Vitamintabletten oder bereits durch den Verzehr von Vitamin K haltiger Nahrung hervorgerufen werden. (87)

Prochaska hat dazu 2015 eine Studie veröffentlicht, in der die TTR (time in therapeutic range) zwischen 2011 Patienten in Normaltherapie und 760 in „coagulation service“ befindlichen Patienten verglichen wurde. Die Resultate zeigten, dass die therapeutische Breite in der Kontrollgruppe in 23,5% des Messzeitraumes unterschritten wurde. Die Gruppe in „coagulation service“ lag bei 10,7%. (103) Der Anteil (29%) der unterschrittenen Werte in dieser Studie ist damit höher als in der Kontrollgruppe von Prochaska 2015. Diese Erhöhung könnte darauf zurückzuführen sein, dass manche, vor allem ältere Patienten vor dem Zahnarztbesuch selbstständig die Vitamin-K Antagonisten absetzen, da dies früher üblich war.

Zusammenfassend zeigt diese retrospektive Untersuchung, dass eine Zahnextraktion bis zu einem oberen INR von 2,8 unter Behandlung mit Vitamin-K Antagonisten bezogen auf mögliche post-interventionelle Blutungskomplikationen sicher erscheint. Der fehlende Zusammenhang zwischen präoperativ gemessenem INR-Wert und Auftreten einer Blutungskomplikation argumentiert gegen die Notwendigkeit einer kompletten Antagonisierung der Vitamin K Wirkung bei diesen Eingriffen.

Abbildungen

Abbildung 1: Classen, Diehl, Kochsiek, Innere Medizin 5. Auflage 2003 Elsevier s.386

Abbildung 2: Classen, Diehl, Kochsiek, Innere Medizin 5. Auflage 2003 Elsevier s.387

Abbildung 3: Forth W, Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie 9. Auflage 2005 Elsevier, Urban & Fischer s.537

Abbildung 4: Forth W, Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie 9. Auflage 2005 Elsevier, Urban & Fischer s.539

Abbildung 5: Forth W, Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie 9. Auflage 2005 Elsevier, Urban & Fischer s.539

Abbildung 6: Forth W, Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie 9. Auflage 2005 Elsevier, Urban & Fischer s.539

Abbildung 7: Anzahl der Patienten im Gesamtkollektiv getrennt nach Alter und Geschlecht

Abbildung 8: Boxplot Gegenüberstellung der INR-Werte der Blutungsgruppe mit jenen der nicht-Blutungsgruppe

Abbildung 9: Aufteilung der Extraktionslokalisierung im Gesamtkollektiv

Abbildung 10: INR-Werte bei allen Eingriffen

Abbildung 11: INR-Werte der Blutungsgruppe

Abbildung 12: Anzahl der verwendeten lokalen Hämostyptika in den einzelnen Abteilungen

Abbildung 13: Vergleich der Blutungskomplikationshäufigkeit in % mit anderen Studien

Tabellen

Tabelle 1: Übersicht über die „neuen Antikoagulanzen“

Tabelle 2: Blutungsgruppe mit INR, NSAR-Verschreibung, Lokalisation und Abteilung

Tabelle 3: Gesamtanzahl der verwendeten lokalen Hämostyptika

Literaturverzeichnis

1. http://www.statistik.at/web_de/statistiken/bevoelkerung/index.html
2. http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/bevoelkerung/bevoelkerungsstruktur/bevoelkerung_nach_alter_geschlecht/index.html
3. http://www.inr-austria.at/index.php?article_id=11
4. Wahl M, Dental surgery in anticoagulated patients--stop the interruption. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2015 Feb;119(2):136-57. Rieger, Klinische Angiologie Springer 1998
5. Aframian D, Management of dental patients taking common hemostasis-altering medications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007 Mar;103 Suppl:S45.e1-11 Ross R, Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Am Heart J*. 1999 Nov;138(5 Pt 2):S419-20.
6. Wahl M, Myths of dental surgery in patients receiving anticoagulant therapy. *J Am Dent Assoc* 2000;131:77-81.
7. DGZMK Stellungnahme: Zahnärztliche Chirurgie bei Patienten mit Antikoagulanzen Therapie Stand 7/01
8. Horch, Zahnärztliche Chirurgie 4. Auflage, Elsevier, Urban & Fischer 2003
9. Abdullah W, Dental extraction in patients on warfarin treatment. *Clin Cosmet Investig Dent*. 2014 Aug 19;6:65-9
10. Blinder D, Dental extractions in patients maintained on oral anticoagulant therapy: Comparison of INR value with occurrence of postoperative bleeding. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg*. 2001; 30: 518-521
11. Sacco R, Oral surgery in patients on oral anticoagulant therapy: a randomized comparison of different intensity targets. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007 Jul;104(1)
12. Karsli E, Comparison of the Effects of Warfarin and Heparin on Bleeding Caused by Dental Extraction: A Clinical Study. *J Oral Maxillofac Surg* 69:2500-2507, 2011

13. Salam S, Bleeding after dental extractions in patients taking warfarin *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 45 (2007) 463–466
14. Ferrieri G, Oral surgery in patients on anticoagulant treatment without therapy interruption. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007 Jun;65(6):1149-54
15. Bacci C, Safety of dental implant surgery in patients undergoing anticoagulation therapy: a prospective case–control study *J. Clin. Oral Impl. Res.* 22, 2011; 151–156
16. Bajkin B, Risk factors for bleeding after oral surgery in patients who continued using oral anticoagulant therapy. *J Am Dent Assoc.* 2015 Jun;146(6):375-81
17. Evans I, Can warfarin be continued during dental extraction? Results of a randomized controlled trial. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2002 Jun;40(3):248-52
18. Iwabuchi H, Evaluation of postextraction bleeding incidence to compare patients receiving and not receiving warfarin therapy: a cross-sectional, multicentre, observational study. *BMJ Open.* 2014 Dec 15;4(12)
19. Thomas G. DeLoughery, Hemostasis and Thrombosis 3rd ed. Springer 2015
20. W. Piper Innere Medizin: Ausgabe 2, Springer 2012
21. Schettler, Innere Medizin 5. Auflage Thieme 1980
22. Becker BF, Endothelial function and hemostasis. *Z Kardiol.* 2000 Mar;89(3):160-7
23. European Journal of Vascular Medicine Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie. August 2010
24. Meizoso J, Hypercoagulability and venous thromboembolism in burn patients. *Semin Thromb Hemost.* 2015 Feb;41(1):43-8
25. Kaur H, Bromelain has paradoxical effects on blood coagulability: a study using thromboelastography. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2014 Dec 16.
26. Tagliafierro L, The protective role of olive oil hydroxytyrosol against oxidative alterations induced by mercury in human erythrocytes. *Food Chem Toxicol.* 2015 Aug;82:59-63
27. Katz M, Venous thromboembolism and cardiovascular risk: results from the NAVIGATOR trial. *Am J Med.* 2015 Mar;128(3):297-302

28. Lim W, Failure of anticoagulant thromboprophylaxis: risk factors in medical-surgical critically ill patients*. *Crit Care Med.* 2015 Feb;43(2):401-10
29. Lozano F, Home versus in-hospital treatment of outpatients with acute deep venous thrombosis of the lower limbs. *J Vasc Surg.* 2014 May;59(5):1362-7
30. Nikol S, Risk of thromboembolism and arteriosclerosis in women, *Z Kardiol.* 2002 Jul;91(7):523-35
31. Rieger, *Klinische Angiologie* Springer 1998
32. Wells PS, Integrated strategies for the diagnosis of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2007; 5 Suppl 1: 41–50
33. Goodacre S, Meta-analysis: The value of clinical assessment in the diagnosis of deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 2005; 143: 129–139
34. Goodacre S, Sampson F, Thomas S, van Beek E, Sutton A: Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasonography for deep vein thrombosis. *BMC Med Imaging* 2005; 5: 6
35. AWMF-Leitlinie: Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE) Version vom 18. März 2009 mit eingearbeitetem Addendum vom 08. Mai 2010 zu den neuen Faktor Xa- und Thrombininhibitoren Rivaroxaban und Dabigatranetexilat
36. Bovyn G, Long-duration temporary vena cava filter: a prospective 104-case multicenter study. *J Vasc Surg.* 2006 Jun;43(6):1222-9
37. Mismetti P, Effect of a retrievable inferior vena cava filter plus anticoagulation vs anticoagulation alone on risk of recurrent pulmonary embolism: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2015 Apr 28;313(16):1627-35
38. Classen, Diehl, Kochsiek, *Innere Medizin* 5. Auflage Elsevier 2003
39. Fokkenrood HJ, Multidisciplinary treatment for peripheral arterial occlusive disease and the role of eHealth and mHealth. *J Multidiscip Healthc.* 2012;5:257-63
40. Ross R, Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Am Heart J.* 1999 Nov;138(5 Pt 2):S419-20.
41. Geibel A, *Acute Pulmonary Embolism –A Challenge for Hemostasiology.* Springer 2000

42. Amiwero C, A re-appraisal of warfarin control in the treatment of deep vein thrombosis and / or pulmonary embolism. *Afr Health Sci.* 2009 Sep;9(3):179-85
43. Huckenbeck W, Rechtsmedizinische Aspekte der Kausalkette Thrombose – Lungenembolie – Tod. *Phlebologie.* Heft 6 1998, S. 181–209.
44. Foitzik T, Vaskuläre Notfälle des Darms. In: *Gastroenterologische Notfalltherapie.* Hrsg. von G.J.Winkeltau und M.M.Lerch. Stuttgart 1996
45. Emberson J, Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet.* 2014 Nov 29;384(9958):1929-35
46. Jauch EC, Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013;44:870-947
47. Berkhemer O, A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015 Jan 1;372(1):11-20
48. Broderick J, Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med* 2013;368:893-903
49. Ciccone A, Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013;368:904-913
50. Kidwell C, A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013;368:914-923
51. Statistisches Bundesamt Deutschland: <https://www.destatis.de>
52. Braunwald's Heart Disease Review and Assessment ninth edition. Elsevier 2012
53. Montalescot G, 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2013 Oct;34(38):2949-3003
54. Serruys P, A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease: Benestent Study Group. *N Engl J Med.* 1994; 331: 489–495

55. Bertrand M, Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting: the Full Anticoagulation Versus Aspirin and Ticlopidine (FANTASTIC) study. *Circulation*. 1998; 98: 1597–1603
56. Leon MB, A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting: Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998; 339: 1665–1671.
57. Urban P, Randomized evaluation of anticoagulation versus antiplatelet therapy after coronary stent implantation in high-risk patients: the Multicenter Aspirin and Ticlopidine Trial After Intracoronary Stenting (MATTIS). *Circulation*. 1998; 98: 2126–2132
58. Oudot A, Impact of chronic oral anticoagulation on management and outcomes of patients with acute myocardial infarction: data from the RICO survey. *Heart*. 2006; 92: 1077–1083.
59. Wang T, Discharge antithrombotic strategies among patients with acute coronary syndrome previously on warfarin anticoagulation: physician practice in the CRUSADE registry. *Am Heart J*. 2008; 155: 361–368.
60. Anderson JL, ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non–ST-Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons: endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *Circulation*. 2007; 116: e148–e304.
61. Antman EM, 2007 Focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the Canadian Cardiovascular Society endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Gui-

- delines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction, writing on behalf of the 2004 writing committee. *Circulation*. 2008; 117: 296–329.
62. King S, 2007 Focused update of the ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention, writing on behalf of the 2005 writing committee. *Circulation*. 2008; 117: 261–295.).
63. DGK Leitlinien für das Management von Vorhofflimmern 2012
64. Kannel W, Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham Study. *N Engl J Med*. 1982;306:1018–1022.
65. Mendes S, Atrial fibrillation in decompensated heart failure: associated factors and in-hospital outcome. *Arq Bras Cardiol*. 2014 Oct;103(4):315-22
66. Olshansky B, The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study: approaches to control rate in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1201–8
67. Van Gelder I, A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347:1834–40
68. January C, 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014 Dec 2;130(23):2071-104.
69. Farshi R, Ventricular rate control in chronic atrial fibrillation during daily activity and programmed exercise: a crossover open-label study of five drug regimens. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:304–10.
70. Steinberg J, Efficacy of oral diltiazem to control ventricular response in chronic atrial fibrillation at rest and during exercise. *J Am Coll Cardiol*. 1987;9:405–11.
71. Olshansky B, The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study: approaches to control rate in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1201–8.

72. Ahmad Y, New oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: impact of gender, heart failure, diabetes mellitus and paroxysmal atrial fibrillation. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2012;10:1471–80.
73. Chiang C, Distribution and risk profile of paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation in routine clinical practice: insight from the real-life global survey evaluating patients with atrial fibrillation international registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5:632–9.
74. Flaker G, Efficacy and safety of dabigatran compared to warfarin in patients with paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation: results from the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:854–5.
75. Hohnloser S, Prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: current strategies and future directions. *Eur Heart J.* 2007;10:H4–10.
76. Geißler H, Herzklappenchirurgie heute Indikationsstellung, OP-Technik und ausgewählte Aspekte der Nachsorge bei erworbenen Herzklappenvitien Deutsches Ärzteblatt/Jg. 106/Heft 13/27. März 2009
77. Whitlock R, Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb. 141(2 Suppl):e576S-600S
Meizoso J, Hypercoagulability and venous thromboembolism in burn patients. *Semin Thromb Hemost.* 2015 Feb;41(1):43-8
78. DGK-Leitlinien 2013 Allgemeine Definition des Myokardinfarktes
79. Forth W, Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie 9. Auflage Elsevier, Urban & Fischer, 2005
80. Lüllmann Taschenatlas der Pharmakologie. 5. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart New York 2004
81. Lemmer B et. Al. Pharmakotherapie. 13. Auflage, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York 2006
82. Chen W, Gastrointestinal hemorrhage in warfarin anticoagulated patients: incidence, risk factor, management, and outcome. *Biomed Res Int.* 2014;2014:463767.

83. David A Fitzmaurice, Bleeding risks of antithrombotic therapy *BMJ*. 2002 Oct 12; 325(7368): 828–831
84. Uygungül E, Determining risk factors of bleeding in patients on warfarin treatment. *Adv Hematol*. 2014;2014:369084
85. Fang M, Age and the Risk of Warfarin-Associated Hemorrhage: The Anticoagulation and Risk Factors In Atrial Fibrillation Study *Journal of the American Geriatrics Society* Volume 54, Issue 8, pages 1231–1236, August 2006
86. Quinn G, Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on bleeding risk in patients with atrial fibrillation taking warfarin. *Am J Cardiol*. 2014 Aug 15;114(4):583-6
87. Pastori D, Vitamin E Serum Levels and Bleeding Risk in Patients Receiving Oral Anticoagulant Therapy: a Retrospective Cohort Study *J Am Heart Assoc*. 2013 Oct 28;2
88. Lemmer B, *Pharmakotherapie*. 13. Auflage, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York 2006
89. da Silva R, Novel oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2014;12(1):3-8
90. Gallego P, Novel oral anticoagulants in cardiovascular disease. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther*. 2014;19(1):34–44
91. Harder S, Novel oral anticoagulants: Clinical pharmacology, indications and practical considerations. *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 2013;69(9):1617–1633
92. Connolly S, RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med*. 2009;361(12):1139–1151.
93. Southworth M, Dabigatran and postmarketing reports of bleeding. *N. Engl. J*. 2013;368(14):1272–1274
94. Patel M, Califf RM. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med*. 2011;365(10):883–891
95. Potpara TS, Novel oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation. *Best. Pract. Res. Clin. Haematol*. 2013;26(2):115–129

96. Boos C, Novel oral anticoagulants and stroke prevention in atrial fibrillation and chronic heart failure. *Heart. Fail. Rev.* 2014;19(3):391–401
97. Christopher B, Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation *N Engl J Med* 2011; 365:981-992
98. deWald T, The pharmacology of novel oral anticoagulants. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2014;37(2):217–233
99. Siegal D, Acute management of bleeding in patients on novel oral anticoagulants. *Eur. Heart. J.* 2013;34(7):489–498b
100. Heidbuchel H, European Heart Rhythm Association. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace.* 2013;15(5):625–651.
101. Lockhart P, Dental management considerations for the patient with an acquired coagulopathy. Part 1: Coagulopathies from systemic disease. *Br Dent J.* 2003 Oct 25;195(8):439-45
102. Fitzmaurice D, Bleeding risks of antithrombotic therapy. *BMJ.* 2002 Oct 12; 325(7368): 828–831
103. Prochaska J, Quality of oral anticoagulation with phenprocoumon in regular medical care and its potential for improvement in a telemedicine-based coagulation service--results from the prospective, multi-center, observational cohort study thrombEVAL. *BMC Med.* 2015 Jan 23;13:14

Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Diplomarbeit selbständig angefertigt habe. Es wurden nur die in der Arbeit ausdrücklich benannten Quellen und Hilfsmittel benutzt. Wörtlich oder sinngemäß übernommenes Gedankengut habe ich als solches kenntlich gemacht.

Ort, Datum

Unterschrift
