

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Fakultät für Medizin
Klinik und Poliklinik für
Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde
Klinikum rechts der Isar

Epistaxis

—

Die Rolle oraler Antikoagulanzen

Nina Peters

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

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel
Prüfer der Dissertation: 1. Priv.-Doz. Dr. Anja C. Pickhard
2. apl. Prof. Dr. Peter B. Lupp

Die Dissertation wurde am 12.04.2019 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 13.08.2019 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	7
1.1	Epistaxis.....	7
1.1.1	Bedeutung der Epistaxis in der HNO-Heilkunde	7
1.1.2	Anatomie und Lokalisation	8
1.1.3	Ursachen und Risikofaktoren	9
1.1.4	Diagnostik und Therapie	11
1.2	Gerinnungshemmende Medikamente	20
1.2.1	Bedeutung Gerinnungshemmender Medikamente.....	20
1.2.2	Klassische Orale Antikoagulanzen.....	23
1.2.2.1	Wirkung	23
1.2.2.2	Indikation	23
1.2.2.3	Handhabung, Sicherheit und Nebenwirkungen	23
1.2.3	Neue Orale Antikoagulanzen	25
1.2.3.1	Wirkung	25
1.2.3.2	Indikation	26
1.2.3.3	Handhabung, Sicherheit und Nebenwirkungen	27
1.2.4	Vergleich Klassische Orale Antikoagulanzen versus Neue Orale Antikoagulanzen.....	29
1.2.5	Thrombozytenaggregationshemmer	32
1.2.5.1	Wirkung	32
1.2.5.2	Indikation	32
1.2.5.3	Handhabung, Sicherheit und Nebenwirkungen	32
1.3	Epistaxis und Antikoagulation - Zielsetzung.....	33
2	Material und Methoden.....	34
2.1	Patientenkollektiv	34
2.2	Definition der untersuchten Parameter.....	34
2.3	Statistische Methoden.....	37

3	Ergebnisse	38
3.1	Gesamtkollektiv.....	38
3.1.1	Geschlecht.....	38
3.1.2	Alter	38
3.1.3	Saisonale Verteilung.....	38
3.1.4	Vergleich: Kinder- vs. Erwachsenenkollektiv	39
3.2	Erwachsenenkollektiv.....	40
3.2.1	Geschlecht.....	40
3.2.2	Alter	40
3.2.3	Auslöser	40
3.2.4	Lokalisation.....	40
3.2.5	Therapie.....	40
3.2.6	Setting.....	41
3.2.7	Laborwerte	41
3.2.8	Gerinnungshemmende Medikation	41
3.3	Stationäres Kollektiv.....	43
3.3.1	Geschlecht.....	43
3.3.2	Alter	43
3.3.3	Verweildauer	44
3.3.4	Auslöser	45
3.3.5	Lokalisation.....	46
3.3.6	Therapie.....	46
3.3.7	Laborwerte	47
3.3.8	Gerinnungshemmende Medikation	48
3.3.9	Internistische Grunderkrankungen und Risikofaktoren	49
3.3.10	Vergleich: Ambulantes vs. Stationäres Kollektiv	50
3.4	Komplikative Verläufe	51
3.4.1	Definition.....	51

3.4.2	Geschlecht	51
3.4.3	Alter	51
3.4.4	Lokalisation	52
3.4.5	Gerinnungshemmende Medikation	53
3.4.6	Laborwerte	57
3.4.7	Internistische Grunderkrankungen und Risikofaktoren	57
3.5	Langzeitrezidive bis 2018.....	58
4	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	58
4.1	Gesamtkollektiv.....	58
4.2	Saisonale Verteilung	58
4.3	Kinder und Jugendliche.....	58
4.4	Geschlecht	59
4.5	Alter.....	59
4.6	Auslöser	59
4.7	Lokalisation	59
4.8	Therapie.....	59
4.9	Setting.....	60
4.10	Laborwerte	60
4.11	Gerinnungshemmende Medikamente	60
4.12	Internistische Grunderkrankungen und Risikofaktoren.....	61
4.13	Komplikative und schwere Verläufe	61
5	Diskussion.....	62
5.1	Geschlecht	62
5.2	Alter.....	62
5.3	Saisonale Verteilung	63
5.4	Ursachen und Risikofaktoren	64
5.5	Lokalisation	66
5.6	Therapie.....	67

5.7	Setting.....	68
5.8	Verweildauer	69
5.9	Laborwerte	70
5.9.1	Hämoglobin.....	70
5.9.2	Gerinnungsparameter	70
5.10	Gerinnungshemmende Medikation	72
5.10.1	Vergleich mit der Gesamtbevölkerung	72
5.10.2	Vergleich der Medikamentengruppen	73
5.11	Ausblick.....	75
5.12	Limitationen.....	76
5.13	Zusammenfassung.....	77
6	Anhang.....	78
6.1	Literaturverzeichnis.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.
6.2	Abbildungsverzeichnis	93
6.3	Tabellenverzeichnis	94

Abkürzungsverzeichnis

A	Arterie
Aa	Arterien
ADP	Adenosindiphosphat
AF.....	Atrial Fibrillation
APA	American Psychological Association
aPTT	aktivierte Thromboplastinzeit
ASS	Acetylsalicylsäure
ATP	Adenosintriphosphat
BayDSG	Bayerisches Datenschutzgesetz
COX	Cyclooxygenase
DDD	Defined Daily Dose
DRG	Diagnosis Related Groups
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
Hb.....	Hämoglobin
HHT	Hereditäre Hämorrhagische Teleangiektasie
HNO	Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
HR	Hazard Ratio
INR	International Normalized Ratio
KI	Konfidenzintervall
KIOAK	Klassische orale Antikoagulanzen
N	Nervus
NM	Nasenmuscheln
NOAK	Neue Orale Antikoagulanzen
OR	Odds Ratio
PPC	Phenprocoumon
PPSB	Prothrombinkonzentrat
SAP	Systems, Applications & Products in Data Processing
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
TTR	Time in Therapeutic Range
V	Vena
VEGF.....	Vascular Endothelial Growth Factor
Vwd	mittlere stationäre Verweildauer in Nächten
Z.n.	Zustand nach

1 Einleitung

1.1 Epistaxis

1.1.1 Bedeutung der Epistaxis in der HNO-Heilkunde

60% aller Menschen erleiden in ihrem Leben mindestens eine Episode von Epistaxis (Small et al. 1982). Auch wenn ein Großteil der Blutungen unkompliziert verläuft und nur 6-10% (Dano et al. 1998) aller Fälle einer ärztlichen Behandlung bedürfen, stellt Nasenbluten den zweithäufigsten Notfall in der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde (HNO) dar (Douglas und Wormald 2007; Barnes et al. 2012) und kann in Einzelfällen auch tödlich enden (Douglas und Wormald 2007; Barnes et al. 2012; Imamura et al. 1998; Moore et al. 1979).

In einer landesweiten schottischen Studie von Walker et al. waren 33% der Aufnahmen auf HNO-Stationen durch Epistaxis bedingt, wobei das Durchschnittsalter hier mit 70 Jahren deutlich höher lag als bei den restlichen Aufnahmen in der HNO (31 Jahre) (Walker et al. 2007). Im Vergleich zu früheren Untersuchungen ist das Durchschnittsalter damit deutlich angestiegen: 1984 betrug es noch 57 Jahre (Poulsen 1984), 1997 waren es 60 Jahre (Pollice und Yoder 1997). Nichtsdestotrotz treten unkomplizierte Fälle von Nasenbluten nach wie vor auch bei Kindern um das 10. Lebensjahr herum gehäuft auf (Walker et al. 2007; Douglas und Wormald 2007).

Die Geschlechterverteilung ist relativ ausgeglichen, wobei in den meisten Studien die Zahl der männlichen Patienten leicht überwiegt (Walker et al. 2007; Folz et al. 2008).

1.1.2 Anatomie und Lokalisation

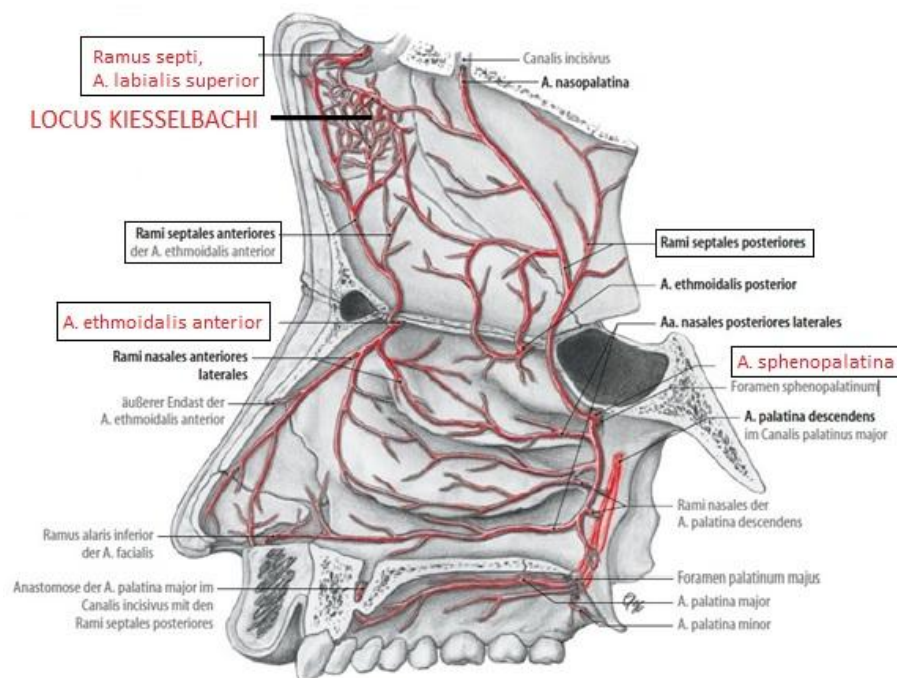


Abbildung 1: Arterielle Versorgung des Nasenseptums (modifiziert nach (Tillmann 2016))
Bis zu 90% der Blutungen haben ihren Ursprung in einem Gefäßplexus am vorderen Nasenseptum, dem sogenannten Locus Kiesselbachi (auch Little's Area genannt). Dieser wird durch oberflächlich liegende Anastomosen zwischen Endästen der Arteria (A.) ethmoidalis anterior (aus der A. carotis interna), A. sphenopalatina und A. labialis superior aus der A. facialis (beide aus der A. carotis externa) gebildet (Chiu und Dunn 2006; Schlosser 2009; Tillmann 2016). Blutungen in diesem Bereich werden als anteriore Epistaxis bezeichnet und verlaufen meist unkompliziert.

Die schwerwiegenderen Fälle von posteriorer Epistaxis entstammen überwiegend der A. sphenopalatina, seltener der A. ethmoidalis posterior; gemeinsam versorgen diese Arterien das posteriore Septum sowie die laterale Nasenwand (Aumüller und Wennemuth 2014). Ungefähr 6-10% aller Nasenblutenepisoden fallen in diese Kategorie, wobei sich eine genaue Identifizierung des Ursprungs dieser eher diffusen Blutungen oft als schwierig erweist (Aumüller und Wennemuth 2014; Douglas und Wormald 2007).

Eine exakte Unterscheidung anteriorer und posteriorer Lokalisation anhand anatomischer Landmarken ist bisher nicht etabliert; einen Vorschlag dazu lieferte McGarry, der 2009 eine Einteilung der Blutungen anhand ihrer Lage

bezüglich einer Ebene durch die Apertura piriformis vorschlug (Spielmann et al. 2012).

1.1.3 Ursachen und Risikofaktoren

Sowohl lokale als auch systemische Faktoren können an der Entstehung von Epistaxis beteiligt sein.

Vor allem bei Kindern stellt digitale Manipulation eine Hauptursache dar, ebenso wie traumatische Verletzung der knöchernen Nase und des Septums. Auch Septumperforationen, Rhinitiden jedweder Ätiologie sowie Neubildungen im Bereich des Naseninneren korrelieren signifikant mit dem Auftreten von Nasenbluten. Einflüsse, die durch Austrocknung der Schleimhäute indirekt Epistaxis verursachen, spielen ebenfalls eine wichtige Rolle (Schlosser 2009). Dazu gehören topisch applizierte Medikamente (Nasensprays, die Kortikosteroide oder Antihistaminika beinhalten), wobei der negative Effekt scheinbar gemindert werden kann indem das Spray mehr auf die laterale Nasenwand gerichtet wird (Waddell et al. 2003), genauso wie illegale Substanzen, z.B. Kokain (Pollice und Yoder 1997). Außerdem sind hier meteorologische Faktoren zu nennen: nach Danielides et al. erhöhen vor allem sehr kalte und trockene Wetterlagen sowie der Umschwung zu höherer Luftfeuchtigkeit das Epistaxisrisiko (Danielides et al. 2002). Ein gehäuftes Auftreten von Nasenbluten in den Wintermonaten ließ sich auch in anderen Studien beobachten (Walker et al. 2007).

Wie wichtig auch systemische Einflüsse für die Ursachenfindung von Epistaxis sind, zeigt eine Erhebung von Awan. Hier wiesen 45,4% aller Patienten eine Grunderkrankung auf, die potentiell zu Nasenbluten führen kann. Dazu gehören sowohl angeborene (z.B. von-Willebrand-Syndrom) und erworbene Störungen des gerinnungshemmenden Systems (durch Leber- und Nierenerkrankungen) als auch hämatoonkologische Erkrankungen (Awan et al. 2008).

Die Einnahme bestimmter Medikamente spielt hier ebenfalls eine große Rolle, vor allem natürlich die Gruppe der Antikoagulanzen. Auf diese wird im Folgenden noch besonders eingegangen.

Auch dem Neuroleptikum Risperidon wurde 2004 erstmals ein erhöhtes Epistaxisrisiko nachgewiesen (Häufigkeit 1:100 bis 1:1000), vermutlich bedingt durch eine Kombination aus Thrombozytopenie, verstärkter Mikrozirkulation bei reduzierter Plättchenaggregation sowie verminderter Ausschüttung vasokonstringierender Stoffe (Harrison-Woolrych 2004).

Unter einer Chemotherapie mit Cyclophosphamid, Thiopeta und Carboplatin (CTC-Schema) stellte Epistaxis bei Thrombozytopenie die häufigste Blutungskomplikation dar (26 von 100 Patienten) (Schrama et al. 2003).

Ähnlich häufig kam es bei Einnahme des VEGF-Antikörpers Bevacizumab zu Episoden milder Epistaxis (Rugo 2004).

Mehrfach wurde diese Nebenwirkung auch für Phosphodiesterase-5-Inhibitoren beschrieben. Durch Hemmung der Phosphodiesterase-5 (PDE-5) vermitteln Wirkstoffe wie Sildenafil („Viagra“) und Tadalafil („Cialis“) eine Gefäßdilataion und wirken so durch vermehrte Blutfüllung der Corpora cavernosa der erektilen Dysfunktion entgegen. Da es jedoch auch an anderen Stellen zur Vasodilatation kommt, entstehen typische Nebenwirkungen wie Flush, Kopfschmerz, Sehstörungen und Schwindel. Auch die Blutfüllung der nasalen Gefäße wird durch die PDE-5 beeinflusst, was eine der Erklärungen für Epistaxis als zusätzliche Nebenwirkung darstellt (Bott, SR et al. 2002; Pomara et al. 2006). Des Weiteren konnten Berkels et al. nachweisen, dass Sildenafil in vitro (und wahrscheinlich auch in vivo) zu einer Hemmung der Thrombozytenaggregation führt (Berkels et al. 2001).

Ebenfalls erhöht wird das Epistaxisrisiko durch den Konsum von Alkohol. Ursache dafür ist eine Alkohol-induzierte Thrombozytendysfunktion, die zu signifikant längeren Blutungszeiten führt. Dieser Zusammenhang bestätigte sich bereits für geringe Alkoholmengen (McGarry et al. 1995).

Bei regelmäßigem Tabakkonsum ist das gesteigerte Blutungsrisiko hingegen Folge der austrocknenden Wirkung des Rauchs auf die Nasenschleimhäute und der kurzfristigen Steigerung des systemischen Blutdrucks durch im Tabak enthaltene Stoffe (Folz et al. 2008).

Sehr kontrovers diskutiert wird die Rolle der arteriellen Hypertonie im Zusammenhang mit Epistaxis. Da erhöhter Blutdruck nachgewiesenermaßen zu Gefäßveränderungen wie Atherosklerose, endothelialer Dysfunktion und auch Rupturen führt, liegt die Vermutung nahe, dass es neben einem erhöhten Risiko für hämorrhagischen Insult und intrazerebrale Blutungen auch häufiger zu Blutungen aus den dünnen Gefäßen der Nase kommt. Ein Review aus dem Jahr 2014, der 9 Studien zu diesem Thema berücksichtigte, konnte diesen Zusammenhang jedoch nicht eindeutig bestätigen. Das war zum einen durch das Vorliegen bedeutender Confounder wie Alter und Einnahme gerinnungshemmender Medikation bedingt; zum anderen besteht das

grundsätzliche Problem, dass ein erhöhter Blutdruck bei Vorstellung mit Epistaxis immer auch stressbedingte Folge der Blutung sein kann, nicht die Ursache. Nichtsdestotrotz bleibt auffällig, dass arterieller Hypertonus die häufigste Begleiterkrankung der Epistaxispatienten ist und hier mit 24-70% deutlich häufiger vertreten ist als in der Allgemeinheit (10-25%) (Kikidis et al. 2014; Folz et al. 2008).

Eine spezielle Ursache von Epistaxis ist das Osler-Weber-Rendu-Syndrom, auch hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie (HHT) genannt. Hierbei kommt es durch autosomal dominant vererbte Gendefekte zur Entwicklung arteriovenöser Malformationen im Bereich der Haut, Schleimhäute sowie innerer Organe. Sie manifestieren sich üblicherweise als rötliche Läsionen mit einem Durchmesser zwischen 0,5-1 Millimeter und verschwinden im Gegensatz zu Petechien bei Druck. Aufgrund ihrer oberflächlichen Lage und der dünnen Gefäßwände kommt es schon bei geringer Beanspruchung zu Ruptur und Blutung. Rezidivierende Epistaxis ist dabei die häufigste klinische Manifestation und auch eines der Diagnosekriterien. Eine frühe Diagnose dieser Krankheit ist entscheidend, da daraufhin sowohl ein Screening auf viszerale und zerebrale arteriovenöse Malformationen als auch die genetische Testung der Familie eingeleitet werden kann. (Kumar et al. 2014)

1.1.4 Diagnostik und Therapie

Im Laufe der Zeit wurden verschiedene Algorithmen zur Diagnostik und stufenweisen Therapie der Epistaxis entwickelt, die Bekanntesten stammen dabei von Ganzer (Ganzer und Arnold 1997), Spielmann (Barnes et al. 2012) sowie aktuell von Beck (Beck et al. 2018).

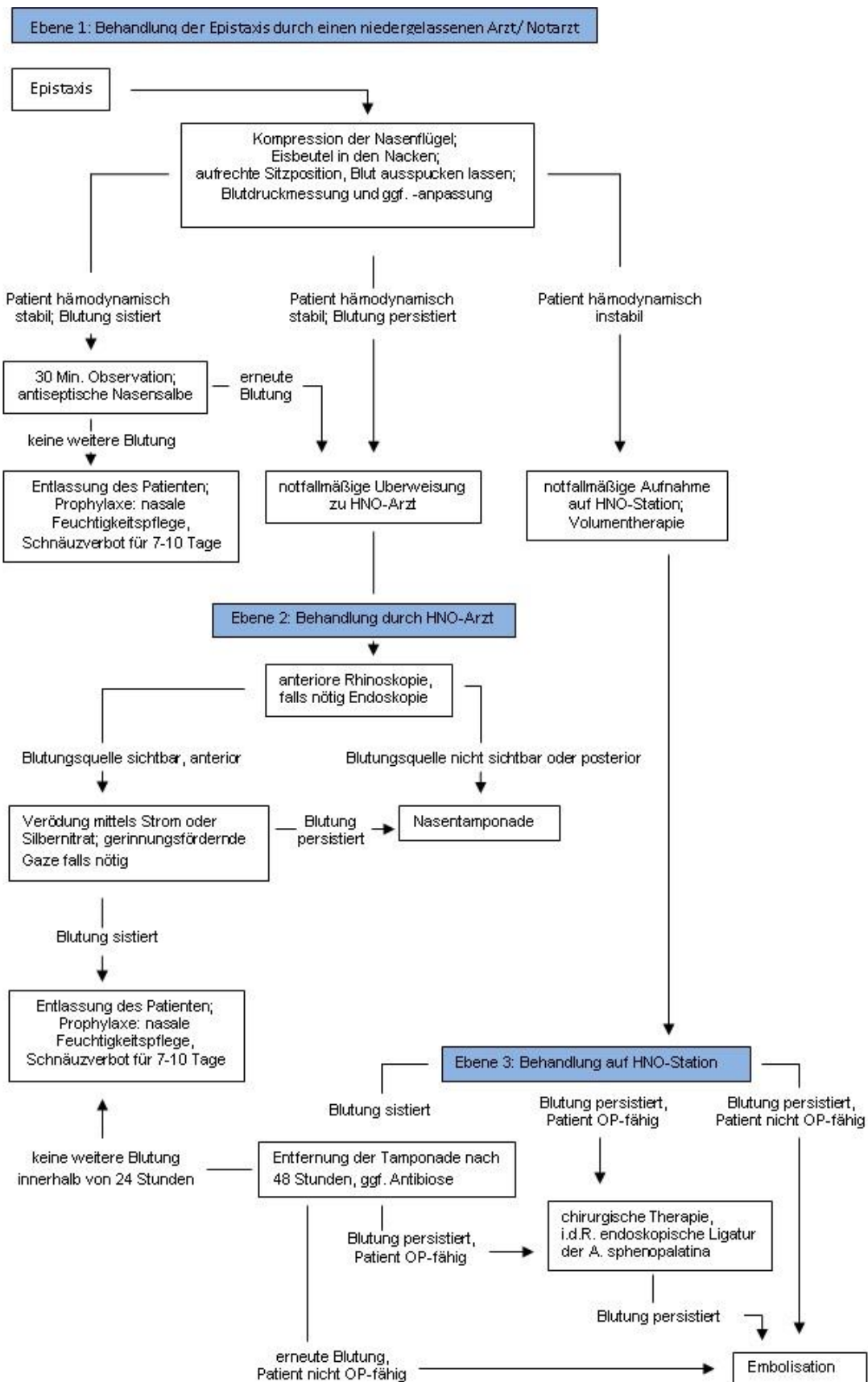


Abbildung 2: Therapiealgorithmus nach Beck et al. 2018 (modifiziert nach (Beck et al. 2018), deutsche Übersetzung)

Die Behandlung ist vom Schweregrad der Blutung und damit vor allem davon abhängig, ob es sich um eine anteriore oder posteriore Blutung handelt. In besonders gravierenden Fällen muss der Fokus zunächst auf die Kreislaufstabilisierung des Patienten sowie die Sicherung eines freien Atemwegs gelegt werden (Diamond 2014; Spielmann et al. 2012).

In den meisten Fällen genügt es allerdings, den Patienten mit aufrechtem Oberkörper zu lagern um einer Aspiration von Blut vorzubeugen, sowie Druck auf die Nasenflügel auszuüben; gerade bei leichten anterioren Blutungen kann bereits dadurch das Sistieren der Epistaxis erreicht werden (Diamond 2014). Ebenfalls zu den konservativen Mitteln zählt die Applikation von Kälte, zum Beispiel mittels Eiskrawatte. Bei einer Untersuchung mittels Laser-Doppler-Flussmessungen zeigte sich jedoch, dass Kälteapplikation im Nacken den Blutfluss im Locus Kiesselbachi nicht signifikant reduziert (Teymoortash et al. 2003). Der Einfluss direkter Kühlung des Nasenbereichs sowie des Lutschens von Eiswürfeln müsste laut Singh und Bajaj allerdings gesondert untersucht werden (Singh und Bajaj 2004).

Das reine Auftragen befeuchtender Nasensalbe als konservative Therapiemöglichkeit bleibt bei widersprüchlicher Studienlage umstritten (Loughran et al. 2004; Damrose und Maddalozzo 2006). Allerdings lässt sich die Rezidivrate durch konsequenten Gebrauch antiseptischer Nasensalbe signifikant senken (Kubba et al. 2001).

Zu Beginn der ärztlichen Untersuchung steht die Identifikation der Blutungsquelle im Vordergrund. Dabei kommen blutstillende lokale Vasokonstringenzen wie Epinephrin, Phenylephrin oder Oxymetazolin zum Einsatz, oft in Kombination mit einem Lokalanästhetikum. Obwohl zwei retrospektive, nicht-kontrollierte Studien Oxymetazolin mit einer Erfolgsrate von über 65% als alleinige Therapie einsetzten (sogar bei 27 von 36 Patienten mit posterioren Blutungen führte die alleinige Applikation des Vasokonstriktors zur Blutstillung), ist dieses Vorgehen nicht üblich (Krempf und Noorily 1995; Doo und Johnson 1999). Vielmehr dienen die topischen Medikamente zur Verbesserung der Sicht bei der folgenden Rhinoskopie (Escabasse et al. 2017) (Morgan und Kellerman 2014). Bereits 1991 verdeutlichte eine Studie von McGarry den großen Nutzen dieser Untersuchungsmethode: da ein Großteil der Blutungen direkt visualisiert und koaguliert werden konnte, sank die

Krankenhausverweildauer im Vergleich zum herkömmlichen Vorgehen signifikant ab (McGarry 1991). Laut Ahmed und Woolford konnte die stationäre Aufnahme sogar in 74% verhindert werden, wodurch eine enorme Kosteneinsparung entstand (Ahmed und Woolford 2003). Mithilfe eines starren Nasenendoskops konnten in einer Untersuchung von Supriya et al. insgesamt 91% aller Blutungen eindeutig lokalisiert werden. Auffällig ist dabei, dass hier insgesamt 47% aller Fälle als posteriore Epistaxis klassifiziert wurden, wohingegen es in einer großen Notaufnahme ohne Endoskop nur 5% waren (Supriya et al. 2010) (Spielmann et al. 2012). Aus diesen Gründen sollte die Nasenendoskopie wann immer möglich Bestandteil der Erstversorgung von Epistaxis sein und gerade junge Ärzte in dieser Untersuchungsmethode geschult werden, da diese oft für die initiale Behandlung zuständig sind (Spielmann et al. 2012).

Nach Lokalisation einer anterioren Blutungsquelle ist ein gängiges Vorgehen die Kauterisation nach lokaler Betäubung. Hierbei unterscheidet man die Elektrokoagulation von der chemischen Methode, bei der Silbernitratstäbchen auf die Schleimhaut appliziert werden. Während beide Methoden in über 70% zum Erfolg führen (Folz et al. 2008), bescheinigten Soyka et al. der Elektrokoagulation eine signifikant geringere Rezidivrate einen Monat nach der initialen Behandlung (12% versus 22%) (Soyka et al.). Außerdem bietet die bipolare Koagulationspinzette Anwendungsvorteile auf der blutenden Schleimhaut (Spielmann et al. 2012). Beide Methoden sollten jedoch nicht beidseitig an korrespondierenden Septumstellen durchgeführt werden, da sonst das Risiko der Septumperforation besteht; es empfiehlt sich ein Mindestabstand von vier bis sechs Wochen (Schlosser 2009).

Falls durch die Kauterisation kein Sistieren der anterioren Blutung erreicht werden kann, empfiehlt sich der Einsatz von Nasentamponaden. Sie üben zum einen Druck auf die Schleimhaut aus, wodurch sie blutstillend wirken; außerdem sind sie teilweise mit koagulationsfördernden Substanzen beschichtet. Durch den äußeren Verschluss der Nase sowie die Abdeckung der Wundflächen beschleunigen sie den epithelialen Wundschluss und vermindern die Bildung von Borken (Beule et al. 2004). Bei Vorliegen einer Septumperforation, oder auch um noch mehr Druck auf die Schleimhäute zu

erzeugen, können Tamponaden auch bilateral eingesetzt werden (Diamond 2014). Früher wurden zur Blutstillung meist mehrere Lagen (beschichteter) Mullbinden in die Nase eingebracht (auch als Salbenstreifentamponaden bezeichnet), ein für den Patienten recht unangenehmer Vorgang, der durchaus auch zu weiteren Schleimhautverletzungen führen kann. Heutzutage gibt es speziell für diesen Zweck entwickelte Alternativprodukte, wie z.B. Merocel® oder Rapid Rhino®. Während Merocel® in seiner Funktionsweise einem Tampon ähnelt und sich bei Kontakt mit Feuchtigkeit ausdehnt, besteht Rapid Rhino® aus einem beschichteten aufblasbaren Ballon. Die spezielle Beschichtung verstärkt die Blutgerinnung und das spätere Ablassen der Luft ermöglicht eine schonendere Entfernung der Tamponade. Eine prospektive Studie an 52 Patienten ergab eine signifikant positivere Bewertung von Rapid Rhino® durch Patienten und behandelnde Ärzte im Vergleich zu Merocel®, bei gleicher Effektivität der Produkte (Douglas und Wormald 2007) (Badran et al. 2005).

Die Erfolgsquote der vorderen Nasentamponaden bewegt sich in verschiedenen Studien zwischen 60 und 81%. Die empfohlene Verweildauer schwankt je nach Risikoprofil der Patienten zwischen einem und drei Tagen. (Schlosser 2009) (Spielmann et al. 2012).

Um die mechanische Reizung der Nasenschleimhaut weiter zu verringern, wurden resorbierbare Produkte zur Blutstillung entwickelt, die nicht extra entfernt werden müssen. Ein Vertreter dieser Gruppe ist FloSeal®, ein Gemisch aus boviner Gelatine-Matrix und humaner Thrombinkomponente, das sich mittels Spritze direkt auf die lokalisierte Blutung aufbringen lässt (Schlosser 2009). In einer (teilweise von Baxter Biosurgery finanzierten) prospektiven klinischen Studie zur anterioren Epistaxis attestierten die behandelnden Ärzte FloSeal® eine einfachere Handhabung und eine bessere Effektivität in der initialen Blutstillung als den herkömmlichen Tamponaden (Merocel®, Rapid Rhino® und Salbenstreifentamponaden). Zudem bewerteten die Patienten FloSeal® eindeutig als die angenehmste Methode (Mathiasen und Cruz 2005). Der höhere Preis dieser Produkte lässt sich möglicherweise durch Wegfall der Nachsorge ausgleichen (Schlosser 2009). In einer großen Übersichtsarbeit beschrieben Beule et al. allerdings eine durch FloSeal® bedingte vermehrte Gewebegranulation (Beule et al. 2004).

Eine weitere Alternative zur Tamponade bietet die Verwendung von Tranexamsäure. Das Antifibrinolytikum wird in der Chirurgie schon seit längerem erfolgreich zur Förderung der Hämostase benutzt, ohne dass es in Studien zu vermehrten thromboembolischen Ereignissen kam (Roberts et al. 2013). Eine Untersuchung an 216 Patienten aus dem Jahr 2013 ergab, dass die Behandlung von anteriorer Epistaxis mittels lokaler Injektion von Tranexamsäure durchaus Vorteile gegenüber einer herkömmlichen Tamponade aufweist (Zahed et al. 2013). Die Blutstillung dauerte mit der neuen Therapie in 71% weniger als zehn Minuten, was in der Kontrollgruppe nur in 31% gelang. Außerdem war die Rezidivrate signifikant geringer und eine Entlassung der Patienten war zu 95% innerhalb von zwei Stunden möglich; nur 7% der tamponierten Patienten konnten so rasch entlassen werden.

Da die Identifizierung der Blutungsquelle bei posteriorer Epistaxis aufgrund der anatomischen Gegebenheiten und der oft starken Blutung schwieriger ist, führen die eingangs beschriebenen Initialmaßnahmen hier seltener zum Ziel.

Aus diesem Grund kommt den verschiedenen Tamponaden eine besondere Bedeutung zu (Doo und Johnson 1999). Gerade die für den Patienten unangenehmen Salbenstreifentamponaden sind hier laut Beule et al. mit am effektivsten (Beule et al. 2004). Viducich et al. konnten in ihrer Studie 80,2% der 81 Fälle mittels posteriorer Tamponaden erfolgreich behandeln (Viducich et al. 1995). Garcia et al. verglichen 2010 die herkömmliche hintere Nasentamponade (auch Bellocq-Tamponade genannt) mit Ballontamponaden und kamen zu dem Schluss, dass die klassische posteriore Tamponade zwar unangenehmer und zeitaufwändiger im Einsatz, dafür aber kostengünstiger, effektiver in der Blutungskontrolle und komplikationsärmer ist (Javier García Callejo et al. 2010). Nikolaou et al. sprachen sich in ihrer Studie ebenfalls gegen die Ballontamponade aus, da sie eine höhere Rezidivrate aufwies, mehr Kosten verursachte und den Patienten mehr Schmerzen bereitete (Nikolaou et al. 2013).

Allgemein kann es durch die Anwendung von Nasentamponaden neben der physiologischen Fremdkörperreaktion (Hypersekretion und Verdickung der Schleimhaut) zu einer Reihe, teils schwerer Komplikationen kommen. Beule et al. beschreiben unter anderem nächtliche Hypoxien sowie Verschlimmerungen bzw. Erstmanifestationen eines obstruktiven Schlaf-Apnoe-Syndroms mit

möglicher Todesfolge. Eine bakterielle Besiedelung der Tamponaden ist nur dann gefährlich, wenn sie zu Wundinfektionen oder in seltenen Fällen sogar zum Toxic Shock Syndrom (möglich bei Besiedelung durch *Staphylococcus aureus*) führt. Eine geringe Porengröße des Tamponadenmaterials sowie eine antibakterielle Beschichtung können diesen Komplikationen vorbeugen. Allergische Reaktionen, vor allem auf latex-, gummi- und seltener polyvinylchloridhaltige Produkte sowie auf antibiotikahaltige Salben nehmen an Häufigkeit zu. Ebenfalls lebensbedrohlich ist die posteriore Dislokation einer Tamponade, weshalb vor allem bei Verwendung von glatten Fingerlingtamponaden und bei sedierten Patienten eine spezielle Sicherung erfolgen sollte. Bei Kindern wird die generelle Vermeidung von Nasentamponaden bzw. die Verwendung von Tamponaden mit eingelegten Atemröhrchen empfohlen, bei geriatrischen Patienten eine intensivere Überwachung der Sauerstoffsättigung (Beule et al. 2004). Aufgrund der möglichen Komplikationen sehen Folz et al., insbesondere bei Patienten mit Begleiterkrankungen, die Indikation zur stationären Überwachung bei liegender Tamponade gegeben (Folz et al. 2008).

Als ergänzende oder alternative Therapie der posterioren Epistaxis sind noch die endonasale Chirurgie sowie die interventionelle Embolisation zu nennen (Spielmann et al. 2012). Beide Verfahren werden in Narkose durchgeführt. Bei der chirurgischen Methode wird zunächst endoskopisch versucht, die Blutungsquelle direkt darzustellen, woraufhin sie koaguliert werden kann. Gelingt das nicht, erfolgt eine Ligatur der A. sphenopalatina, die für die Versorgung des Nasenseptums (medialer Ast) sowie der Nasenmuscheln (lateral Ast) zuständig ist und damit die Hauptquelle posteriorer Blutungen darstellt (Dubel et al. 2013). Zusätzlich kann die A. ethmoidalis anterior (aus der A. carotis interna) ligiert werden, was sich vor allem bei unklarer Blutungsquelle empfiehlt und nur in schätzungsweise 2,9-8,6% der Operationen durchgeführt wird (Beck et al. 2018) (McClurg und Carrau 2014). Sollte beides nicht zum Sistieren der Blutung führen, besteht noch die Möglichkeit, die distale A. maxillaris (Erfolgsquote laut Spafford et al. 90%) oder im Extremfall sogar die A. carotis externa zu ligieren (Erfolgsquote laut Spafford et al. nur 55%) (Spafford und Durham 1992); in aktuellen Studien spielt letzteres Verfahren wohl aufgrund der vielversprechenderen Alternativen keine Rolle mehr.

Auch die Möglichkeit der interventionellen Embolisation kann jederzeit in Betracht gezogen werden. Seit der ersten endoskopischen transnasalen Ligation der A. sphenopalatina im Jahre 1992 ist die Methode zunehmend sicherer geworden (Komplikationsrate je nach Ausmaß des Eingriffs 0-10%); als typische Komplikationen sind Septumperforation, Taubheit im Nasen- und Gaumenbereich, Sinusitis und intranasale Verwachsungen zu nennen, selten kann es allerdings auch zu schwerwiegenden zerebrovaskulären Ereignissen kommen (Kumar et al. 2003; Klotz et al. 2002; Saraceni Neto et al. 2013; Nouraei et al. 2007; Dubel et al. 2013).

Die interventionelle Embolisation wird bereits seit 1974 durchgeführt. Hierbei erfolgt zunächst eine Angiographie zur Evaluation der A. carotis interna und A. carotis externa. Im Anschluss wird ein Mikrokatheter in die distale A. maxillaris eingebracht und das Gefäß unter Echtzeit-Fluoroskopie embolisiert. Welches Agens dafür verwendet wird bleibt umstritten, am häufigsten ist in der Literatur der Einsatz von Gelfoam® und Polyvinylalkohol beschrieben (Dubel et al. 2013; Cohen et al. 2012; Mahadevia et al. 2005).

Zudem bestehen unterschiedliche Empfehlungen bezüglich der zu embolisierenden Gefäße (uni- oder bilateraler Verschluss der A. maxillaris, ggf. in Kombination mit uni- oder bilateralem Verschluss der A. facialis nach Abgang der A. submandibularis).

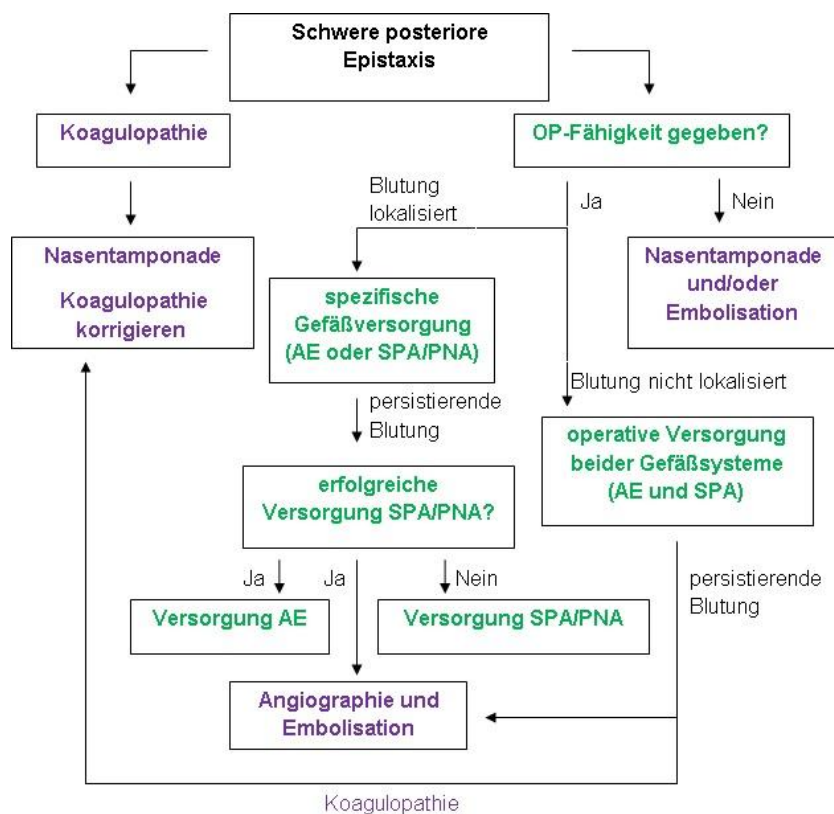
Ebenso vielfältig sind die Ergebnisse der Studien, die operatives und interventionelles Vorgehen bezüglich Rentabilität, Krankenhausverweildauer und Patientenzufriedenheit miteinander vergleichen.

Die Erfolgsquoten der endoskopischen Operation bewegen sich in aktuellen Studien zwischen 92 und 100% (Dubel et al. 2013) (Smith 2006), die Komplikationsrate liegt laut eines Reviews bei 0-10% (Feusi et al. 2005). Nikolaou et al. stellten außerdem fest, dass die Kosten der chirurgischen Behandlung die der konservativen Therapie nicht übersteigen, und das bei deutlich höherer Patientenzufriedenheit aufgrund geringerer Schmerzen. Aus diesem Grund fordern Nikolaou et al. einen neuen Behandlungsalgorithmus für posteriore Epistaxis, der die Operation als gleichberechtigte Strategie der ersten Wahl nutzt (Nikolaou et al. 2013).

Auch die Ergebnisse der interventionellen Embolisation sind mit 87% (Range 74-100%) (Dubel et al. 2013) erfolgreicher Blutstillung bei 988 Patienten in einer

aktuellen Übersichtsarbeit sehr gut. Allerdings kommt es in 2,4% (Range 0-8%) der Fällen zu schwerwiegenden Komplikationen (wie z.B. Dissektion der A. carotis interna, zerebrovaskuläres Ereignis, Blindheit, Nekrosen, Gesichtslähmung) (Gottumukkala et al. 2013; Strach et al. 2011; Metson und Hanson 1983; Mahadevia et al. 2005), weshalb die Embolisation von den meisten Autoren nach wie vor als Ergänzung zur Chirurgie betrachtet wird. Es sollte jedoch immer eine individuelle Einzelfallentscheidung getroffen werden, bei der der Patientenwille, Kontraindikationen sowie die Erfahrung der behandelnden Ärzte berücksichtigt werden. (McClurg und Carrau 2014)

Ein mögliches Vorgehen bei posteriorer Epistaxis zeigt der folgende Algorithmus aus dem Jahr 2014.



Legende: AE: A. ethmoidalis anterior; PNA: posteriore nasale Arterien; SPA: A. sphenopalatina

Abbildung 3: Therapiealgorithmus für schwere posteriore Epistaxis nach McClurg et al. 2014 (modifiziert nach (McClurg und Carrau 2014), deutsche Übersetzung)

Die standardmäßige Kontrolle der Gerinnungsparameter bei Epistaxispatienten wird seit längerem diskutiert. Laut aktueller Studienlage ist eine Gerinnungsdiagnostik nur indiziert, wenn der Patient antikoaguliert ist, eine bekannte Koagulopathie oder eine chronische Lebererkrankung vorliegt, die

Blutungsursache völlig unklar ist oder wenn es sich um ein Kind handelt (Awan et al. 2008; Spielmann et al. 2012; Sandoval et al. 2002; Thaha et al. 2000; Folz et al. 2008; Beck et al. 2018).

1.2 Gerinnungshemmende Medikamente

1.2.1 Bedeutung Gerinnungshemmender Medikamente

2014 betrug die Ausgaben der gesetzlichen Krankenversicherung für Antithrombotika 1.404.000.000 €, entsprechend 4% der gesamten Arzneimittelkosten. Damit verursachte diese Medikamentengruppe die sechsthöchsten Kosten (Schwabe und Paffrath 2015). 2016 waren es bereits 1.845.400.000 € (4,8%), womit die Antithrombotika den dritten Platz hinter den Immunsuppressiva und den Antidiabetika belegten. Im Vergleich zum Jahr 2015 nahmen die Verordnungen um 3,7% zu, die Kosten um ganze 14,3%. Diese Differenz lässt sich durch die zunehmende Verschreibung der sogenannten Neuen Oralen Antikoagulantien (NOAK) erklären, die deutlich teurer sind als die herkömmlichen Gerinnungshemmer. 2016 betrug die Zahl der Verordnungen von NOAK erstmalig mehr als die Hälfte der Gesamtverordnungen oraler Antikoagulantien. Das NOAK Xarelto® (Wirkstoff: Rivaroxaban) belegte sogar den zweiten Platz der Arzneimittel mit den höchsten Nettokosten. (Schwabe et al. 2017)

Die Tabellen 1 und 2 verdeutlichen die Entwicklungen dieser Medikamentengruppe.

Tabelle 1: Verschreibung oraler Antikoagulanzen 2014 (modifiziert nach (Schwabe und Paffrath 2015))

Präparat	Bestandteile	DDD in Mio.	Änderung in %	DDD-Nettokosten in €
Vitamin-K-Antagonisten				
Marcumar	Phenprocoumon	115,3	(-3,0)	0,22
Phenprogamma	Phenprocoumon	106,2	(-25,1)	0,16
Falithrom	Phenprocoumon	86,4	(+23,0)	0,16
Marcuphen-CT	Phenprocoumon	23,4	(-10,4)	0,16
Phenprocoumon acis	Phenprocoumon	19,4	(neu)	0,16
Phenpro-ratiopharm	Phenprocoumon	7,3	(-6,0)	0,16
Coumadin	Warfarin	3,7	(-2,0)	0,32
Phenpro AbZ	Phenprocoumon	1,9	(-32,6)	0,16
		363,7	(-2,1)	0,18
Thrombinantagonisten				
Pradaxa	Dabigatran etexilat	34,3	(+24,9)	3,18
Faktor Xa-Antagonisten				
Xarelto	Rivaroxaban	134,5	(+61,4)	3,40
Eliquis	Apixaban	24,7	(+470,6)	2,90
		159,3	(+81,6)	3,33
Summe		557,3	(+14,5)	1,26

Legende: DDD: Defined Daily Dose = definierte Tagesdosis;

Änderungen in %: Änderungen der Verschreibungszahlen im Vergleich zum Vorjahr

Tabelle 2: Verordnungen oraler Antikoagulanzen 2016 (modifiziert nach (Schwabe et al. 2017) Tabelle 18.1).

Präparat	Bestandteile	DDD in Mio.	Änderung in %	DDD-Nettokosten in €
Vitamin-K-Antagonisten				
Marcumar	Phenprocoumon	110,7	(+0,9)	0,16
Phenprogamma	Phenprocoumon	93,0	(-17,9)	0,16
Falithrom	Phenprocoumon	80,9	(-6,9)	0,16
Phenprocoumon acis	Phenprocoumon	24,1	(-15,7)	0,16
Phenpro.-ratiopharm	Phenprocoumon	8,3	(+175,7)	0,16
Coumadin	Warfarin	3,3	(-6,2)	0,25
		320,3	(-7,1)	0,16
Thrombinantagonisten				
Pradaxa	Dabigatran etexilat	32,1	(+7,7)	3,71
Aragtra	Argatroban	0,02	(+7,6)	175,31
		32,1	(+7,7)	3,83
Faktor Xa-Antagonisten				
Xarelto	Rivaroxaban	191,4	(+12,2)	3,38
Eliquis	Apixaban	95,1	(+83,4)	3,53
Lixiana	Edoxaban	14,8	(>1000)	3,34
		301,3	(+34,9)	3,42
Summe		653,7	(+9,3)	1,84

Legende: DDD: Defined Daily Dose = definierte Tagesdosis;

Änderungen in %: Änderungen der Verschreibungszahlen im Vergleich zum Vorjahr

Die häufigste Indikation für orale Antikoagulanzen ist die Prävention von systemischen Embolien bei Vorhofflimmern, welches in Deutschland etwa eine Million Patienten betrifft (Schwabe und Paffrath 2015).

Die Inzidenz dieser Erkrankung ist stark altersabhängig (50-60 Jahre: ≤1%, über 70 Jahre: ≤ 10%) (Herold 2014). In einer immer älter werdenden

Gesellschaft wird die Erkrankung also noch mehr an Bedeutung gewinnen, und mit ihr auch die oralen Antikoagulanzen sowie ihre unerwünschten Nebenwirkungen, zu denen mit großer Häufigkeit auch die Epistaxis gehört (Sauter et al. 2016).

Im Folgenden wird ein kurzer Überblick über die Antithrombotika gegeben.

1.2.2 Klassische Orale Antikoagulanzen

1.2.2.1 Wirkung

Unter den klassischen oralen Antikoagulanzen (KIOAK) versteht man die Wirkstoffgruppe der Cumarine, auch Vitamin-K-Antagonisten genannt. Hier ist zum einen Phenprocoumon (PPC) zu nennen, das unter dem Handelsnamen Marcumar® vor allem in Deutschland Hauptvertreter dieser Substanzgruppe ist (Schwabe et al. 2017). In anderen europäischen Ländern wie auch den USA ist dagegen Warfarin das meistverwendete KIOAK. Die beiden Substanzen unterscheiden sich in ihrer Halbwertszeit; bei PPC ist sie mit 4-6 Tagen deutlich länger als bei Warfarin (1,5-2 Tage). Da Warfarin der am besten untersuchte Gerinnungshemmer ist, fordern einige Autoren sogar die weltweit einheitliche Verwendung dieser Substanz (Marko und Flückiger 1993).

Cumarine wirken als Vitamin K-Antagonisten und hemmen dadurch die Synthese des Prothrombinkomplexes sowie der Proteine S und C. Die blutverdünnende Wirkung besteht erst nach 3-4 Tagen zuverlässig, weshalb initial eine überlappende Heparintherapie erfolgen muss.

1.2.2.2 Indikation

Die KIOAK bieten breite Anwendungsmöglichkeiten in der Thromboembolieprophylaxe; auf die Abgrenzung zu den NOAK wird im Folgenden noch genauer eingegangen.

(Herold 2014)

1.2.2.3 Handhabung, Sicherheit und Nebenwirkungen

Überprüft werden kann und muss die Wirkung der Cumarine mittels der Thromboplastinzeit. Damit die Messwerte verschiedener Institutionen vergleichbar werden, wurde die International Normalized Ratio (INR) eingeführt. Die gewünschte INR für eine Standard-Antikoagulation beträgt 2,0-3,0 (Normwert: 1,0), wobei hier in der Literatur verschiedene Angaben existieren (Neurath und Lohse 2006).

Eine regelmäßige Kontrolle ist erforderlich, da viele Faktoren die Wirkung einer Cumarintherapie beeinflussen können und die therapeutische Breite der Vitamin-K-Antagonisten gering ist. Zu nennen sind hier genetisch bedingte Aktivitätsunterschiede der Enzymkomplexe VKORC1 & CYP2C9 und CYP3A4; eine durch Antibiotika bedingte verminderte enterale Vitamin K-Synthese kann aber ebenso eine INR-Erhöhung herbeiführen wie bestimmte Medikamente (u.a. NSAR, Allopurinol, Amiodaron). Im Gegenzug kann es durch übermäßigen Verzehr von Vitamin K-reicher Nahrung (Brokkoli, Kohl, Spinat etc.) zu einer INR-Senkung kommen. Auch Medikamente wie Diuretika, Digitalis und Kortikosteroide vermindern die Wirkung der Cumarine. (Dülgeroglu und Schmidt 2018) (Schwabe und Paffrath 2015) (Herold 2014)

Eine große Metaanalyse zeigt die Auswirkungen all dieser Faktoren auf die passende Dosiseinstellung: geprüft wurde für 72.445 antikoagulierte Patienten über einen Zeitraum von mindestens drei Wochen, inwieweit sich ihre INR innerhalb des therapeutischen Bereichs befand. Die Analyse ergab, dass dies nur in 55% der Zeit der Fall war, wobei die Ergebnisse in Spezialkliniken (63%) besser ausfielen als in der ambulanten Versorgung (51%) (Baker et al. 2009)

Als mögliches Hilfsmittel, um das individuelle Ansprechen auf Vitamin-K-Antagonisten im Voraus abzuschätzen, kann der SAME-TT2R2 Score dienen. Der bereits vor 20 Jahren entwickelte Score wurde 2013 erneut überprüft und für ein aktuelles Patientenkollektiv validiert. Die Abkürzung steht für sechs Faktoren, deren Vorhandensein eine erfolgreiche Vitamin-K-Therapie unwahrscheinlich macht: weibliches Geschlecht, Alter unter 60 Jahren, mehr als zwei Komorbiditäten, weitere medikamentöse Therapie mit möglichen Wechselwirkungen, Tabakkonsum (doppelt gewertet) und nicht-kaukasische Abstammung (doppelt gewertet). Ein Wert von 0-1 war in der Studie mit einer ‚Time in Therapeutic Range‘ (TTR) $\geq 65\%$ assoziiert. TTR bezeichnet die Zeit, während der der gemessene INR innerhalb des angestrebten Bereichs zwischen 2 und 3-3,5 liegt. Bei einem Score von 2 betrug die Odds Ratio (OR) für eine TTR $<65\%$ bereits 1,64. Die Autoren räumen jedoch ein, dass es durchaus limitierende Faktoren für den Gebrauch des Scores gibt; z.B. wird die tragende Rolle, die einer gut strukturierten Betreuung bei der Therapie mit KIOAK zukommt, nicht berücksichtigt. Außerdem dürfe nicht davon ausgegangen werden, dass bei einer geringen TTR eine Therapie mit NOAK automatisch besser funktionieren würde. (Fauchier et al. 2015)

Als wichtigste Nebenwirkung ist selbstverständlich das erhöhte Blutungsrisiko zu nennen. In der Literatur existieren verschiedene Angaben dazu: das Standardwerk der Inneren Medizin von Herold et al. benennt für PPC ein Risiko für Hirnblutungen (als schwerwiegendste Komplikation) von 0,3/Jahr, bei einem INR von 2,0-3,0. (Herold 2014)

Für Warfarin ereignen sich je nach Dosis 1,6-2,5% schwere Blutungskomplikationen (nicht nur Hirnblutungen) pro Jahr (bei einem Ziel-INR von 2-4,5) bzw. 0,4-1,3% pro Jahr (bei einem Ziel-INR 1,4-2,8) (Suzuki et al. 2007).

Vor geplanten Operationen muss das Blutungsrisiko des Eingriffs gegen das Thromboembolierisiko des Patienten ohne Medikation abgewogen und ein individueller Plan erstellt werden; meist erfolgt aufgrund der leichteren Steuerbarkeit ein perioperatives Bridging mittels niedermolekularer Heparine. (Herold 2014)

Bei Notoperationen, entgleister Gerinnung oder im Falle von akuten Blutungskomplikationen ist die Antagonisierung der Cumarine eine wichtige Maßnahme. Dies ist mittels Prothrombinkonzentrat (PPSB) sehr schnell möglich; eine langsamere, aber gut etablierte Alternative bietet die Applikation von synthetisch hergestelltem Vitamin K1 (Phytomenadion) (Dülgeroglu und Schmidt 2018).

Eine weitere spezielle unerwünschte Arzneimittelwirkung ist die Cumarin-induzierte Hautnekrose, die durch eine passagere Hyperkoagulabilität zu Beginn einer Cumarintherapie entstehen kann. (Herold 2014)

Vitamin-K-Antagonisten wird außerdem nachgesagt, in den Knochenstoffwechsel einzugreifen und bei dauerhafter Einnahme (>1 Jahr) das Osteoporoserisiko zu erhöhen. (Tufano et al. 2015)

1.2.3 Neue Orale Antikoagulanzen

1.2.3.1 Wirkung

Seit einer Dekade gibt es alternativ zu den KIOAK die NOAK. Sie unterscheiden sich von den Cumarinen in vielerlei Hinsicht. Bekannte Vertreter sind Rivaroxaban (Handelsname Xarelto®), Apixaban (Eliquis®) und Dabigatran (Pradaxa®), wobei die ersten beiden Substanzen direkte Faktor Xa-Hemmer sind. Dabigatran wirkt direkt hemmend auf Thrombin. (Herold 2014)

Einen Überblick über die Charakteristika der einzelnen Substanzen gibt Tabelle 3.

Tabelle 3: Wirkstoffeigenschaften verschiedener NOAK (nach (Tummala et al. 2016; Dülgeroglu und Schmidt 2018))

	Rivaroxaban	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban
Wirkmechanismus	direkter Faktor Xa-Hemmer	direkter Faktor IIa-Hemmer	direkter Faktor Xa-Hemmer	direkter Faktor Xa-Hemmer
Halbwertszeit	7-13 h	12-14 h	8-15 h	9-11 h
Elimination	70% renal	80% renal	25% renal	35% renal
Wirkbeginn	2-4 h	0,5-2 h	1-3 h	1-2 h
Medikamenteninteraktionen	P- Glykoprotein- Hemmer CYP 3A4- Inhibitoren/- Induktoren	P- Glykoprotein- Hemmer	P- Glykoprotein- Hemmer CYP 3A4- Inhibitoren/- Induktoren	P- Glykoprotein- Hemmer CYP 3A4- Inhibitoren/- Induktoren

1.2.3.2 Indikation

Die einzelnen Vertreter der NOAK wurden in den letzten Jahren aufgrund der zunehmenden Datenlage für immer mehr spezifische Indikationen zugelassen. Rivaroxaban, Dabigatran und Apixaban dürfen zur Embolieprophylaxe bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern mittlerweile ebenso verwendet werden wie zur Prophylaxe und Therapie der tiefen Venenthrombose und Lungenarterienembolie. (Herold 2014) (Schwabe und Paffrath 2015)

Rivaroxaban wurde 2018 auch als mögliche Sekundärprophylaxe bei embolischen Schlaganfällen unklarer Genese getestet (NAVIGATE-ESUS-Studie). Im Vergleich zum Standardmittel Acetylsalicylsäure (ASS) führte das NOAK jedoch signifikant häufiger zu schwerwiegenden Blutungen (Hazard Ratio (HR) 2.72; 95% Konfidenzintervall (KI) 1.68-4.39; $p < 0.001$), sodass die Studie mit 7213 Teilnehmern nach 11 Monaten abgebrochen werden musste.

Hinsichtlich des Auftretens systemischer Embolien ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Substanzen. Eine ähnliche Studie bezüglich Dabigatran (RE-SPECT-ESUS) befindet sich aktuell noch in der Durchführung. (Hart et al. 2018)

1.2.3.3 Handhabung, Sicherheit und Nebenwirkungen

Im Gegensatz zu den Cumarinen ist ein Gerinnungsmonitoring bei Einsatz von NOAK aufgrund der kurzen Halbwertszeit sowie geringer Interaktionen mit anderen Medikamenten sowie Lebensmitteln prinzipiell nicht nötig. Die Dosierung erfolgt anhand eines festen Schemas je nach Indikation, eine Anpassung erfolgt nur bei bestimmten Risikofaktoren wie z.B. einer Niereninsuffizienz. (Herold 2014)

Im Falle von Notfallinterventionen, Blutungskomplikationen oder Verdacht auf Überdosierung kann jedoch auch nicht auf die üblichen Gerinnungstests zurückgegriffen werden, da NOAK diese unspezifisch verfälschen. Für die Faktor Xa-Hemmstoffe existiert mittlerweile die Möglichkeit einer chromogenen Anti-Faktor-Xa-Testung, die Serumkonzentration von Dabigatran lässt sich mithilfe der Thrombinzeit oder mittels spezieller Gerinnungstests (z.B. Hemoclot®) bestimmen (Dülgeroglu und Schmidt 2018) (Mekaj et al. 2015).

Eine Antagonisierung der NOAK gestaltet sich etwas schwieriger als bei den KIOAK. Für Dabigatran ist mit Idarucizumab (Praxbind®) bereits seit 2015 ein spezifisches Antidot auf dem Markt. Mit Andexanet-Alfa, das in zwei Phase-III-Studien seine Wirksamkeit als Antidot für Rivaroxaban, Apixaban sowie Edoxaban und Enoxaparin unter Beweis gestellt hat (Connolly et al. 2016; Siegal et al. 2015), ist seit Mai 2018 ein weiteres Antidot in den USA offiziell zugelassen. Bezüglich der Zulassung in Europa äußerte sich die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) im Februar 2018 grundsätzlich positiv, forderte aber noch weitere Daten an. (Borsch 2018)

Außerdem lässt sich Dabigatran nachgewiesenermaßen mittels Aktivkohle innerhalb von ein bis zwei Stunden neutralisieren, bei den Faktor-Xa-Inhibitoren führt sie zumindest zu einer Wirkminderung. PPSB kann bei schweren Blutungskomplikationen bei allen NOAK zum Einsatz kommen. Eine Studie aus dem Jahr 2017 prüfte die Wirkung von PPSB bei 84 Patienten, die unter NOAK-Therapie schwere Blutungskomplikationen erlitten hatten; in 69,1% wurde die Therapie als effektiv bewertet, bei nur geringem Risiko für thromboembolische Komplikationen. (Majeed et al. 2017) (Dülgeroglu und Schmidt 2018). King et al.

kritisierten allerdings die fehlenden Angaben zur genauen Dosierung und führten ein Fallbeispiel an, bei dem die wiederholte Verabreichung von PPSB bei einer mit Apixaban antikoagulierten Patientin mit neu aufgetretener Hämoptysis zu einer pulmonalen Embolie geführt hatte (King et al. 2018).

Vor anstehenden Operationen wird auch bei Einnahme von NOAK eine intensive Risiko-Nutzen-Abwägung für jeden Patienten empfohlen. Zur Evaluation des individuellen Blutungsrisikos wird dabei meist der HAS-BLED-Score (**H**ypertonie: systolisch >160 mmHg; **A**bnormale renale/hepatische Verstoffwechsellung; **S**chlaganfall anamnestisch; **B**lutung anamnestisch; **L**abiler INR; **E**lderly: Alter >65 Jahre; **D**rogen-/Alkoholkonsum/Gerinnungshemmer) genutzt, wobei dieser bis dato nicht für NOAK validiert ist. Des Weiteren gibt es universelle Faktoren, die das Blutungsrisiko signifikant steigern. Dazu gehören selbstverständlich Gerinnungsstörungen und das Vorliegen einer Thrombozytopenie, aber auch zunehmendes Alter, Niereninsuffizienz sowie eine schwere Leberinsuffizienz. Zur Abschätzung des thromboembolischen Risikos bei Vorhofflimmern dient unter anderem der CHA2DS2 -VASc-Score. Nach Beurteilung all dieser Faktoren wird je nach Blutungsrisiko des Eingriffs entschieden, ob ein Bridging mittels niedermolekularen Heparins sinnvoll ist. Für NOAK lässt sich generell sagen, dass aufgrund des per se kurzen Zeitintervalls ohne antithrombotischen Schutz (da die Wirkstoffe schnell eliminiert werden, genügt das Absetzen für 24-48 Stunden) in den meisten Fällen auf ein Bridging verzichtet werden kann. (Dülgeroglu und Schmidt 2018)

Auch bei den NOAK stellen Blutungen die wichtigste Nebenwirkung da. Während sich in den Zulassungsstudien (RECORD1-4 2008; RE-LY 2009, ROCKET-AF 2011, ARISTOTLE 2011, AMPLIFY 2013, RE-COVER 2014, EINSTEIN 2012) kein erhöhtes Blutungsrisiko der NOAK verglichen mit den KIOAK ergab, kamen Abraham et al. in einer Untersuchung von 92.816 neu antikoagulierten Patienten zu dem Ergebnis, dass das Risiko für gastrointestinale Blutungen unter NOAK-Therapie ab dem 65. Lebensjahr deutlich ansteigt. Ab einem Alter von 76 Jahren ergab sich eine signifikante Risikoerhöhung im Vergleich zu Warfarin (HR Dabigatran 2.49 (1.61 - 3.83), HR Rivaroxaban 2.91 (1.65 - 4.81)). (Schwabe und Paffrath 2015) (Abraham et al. 2015)

Hingegen konnte eine aktuelle, groß angelegte Metaanalyse mit 588.047 Patienten (davon nahmen 37,8% Dabigatran ein und 62,2% einen Placebo oder andere Antikoagulanzen) nun den seit der RE-LY-Studie 2009 bestehenden Verdacht widerlegen, dass unter Dabigatran-Therapie ein erhöhtes Risiko für myokardiale Infarkte bestünde (HR 0.97 (95% CI: 0.87–1.06; P = 0.089). (Wei et al. 2018)

1.2.4 Vergleich Klassische Orale Antikoagulanzen versus Neue Orale Antikoagulanzen

Obwohl die NOAK erst seit circa zehn Jahren auf dem Markt sind und anfangs vielfältige Sicherheitsbedenken geäußert wurden, werden sie mittlerweile in mehr als 50% der Fälle gegenüber den KIOAK bevorzugt (Schwabe et al. 2017). Dieses Umdenken wird auch in der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie zur Schlaganfallprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern deutlich: "Wenn eine orale Antikoagulation bei AF-Patienten eingeleitet wird, die für einen NOAK (Apixaban, Dabigatran, Edoxaban oder Rivaroxaban) infrage kommen, wird ein NOAK gegenüber Vitamin K-Antagonisten bevorzugt empfohlen." (Kirchhof, P., Benussi, S. 2017) (Empfehlungsgrad I, Evidenzgrad A) (AF: Atrial Fibrillation).

Auch bei Patienten, die bereits auf KIOAK eingestellt sind, kann ein Wechsel zu NOAK jederzeit erfolgen, wenn der Patient dies wünscht. Empfohlen wird der Wechsel bei mangelnder TTR (<70%). Nur falls eine mittelgradige bis schwere Mitralklappenstenose oder eine mechanische Herzklappe vorliegt, wird die Verwendung von KIOAK empfohlen. (Kirchhof, P., Benussi, S. 2017)

Dass die NOAK den KIOAK in ihrer antithrombotischen Potenz ebenbürtig sind, wurde seit den Zulassungsstudien in vielen Analysen bestätigt. Eine weitere aktuelle Metaanalyse von 64.382 Patienten mit Vorhofflimmern (davon erhielten 57,7% Warfarin, 19,1% Apixaban, 12,9% Rivaroxaban und 10,2% Dabigatran) ergab keine Unterschiede zwischen NOAK und Warfarin bezüglich der primären Endpunkte Schlaganfall und systemischer Thromboembolie. Für Apixaban und Dabigatran zeigte sich außerdem ein geringeres Blutungsrisiko verglichen mit Warfarin (Hazard Ratio (HR) Apixaban 0,63 (95%CI 0,52–0,75), Dabigatran 0,74 (0,62–0,87)), für Rivaroxaban galt das jedoch nicht (HR 1,06 (0,92–1,23)). Die TTR für die Warfarin-Gruppe betrug 71,4%. (Själänder et al. 2018)

Bezüglich des Risikos für Blutungs- sowie thromboembolischer Komplikationen unter NOAK und KIOAK existiert eine Vielzahl vergleichender Studien; teilweise

stehen diese allerdings im Widerspruch zueinander (Young et al. 2018; Raskob et al. 2018).

Die wichtigsten Vor- und Nachteile der verschiedenen Substanzgruppen sind in Tabelle 4 noch einmal gegenübergestellt.

Tabelle 4: Vergleich KIOAK vs. NOAK (nach (Steurer 2014; Mekaj et al. 2015; van Gorp und Schurgers 2015; Dülgeroglu und Schmidt 2018))

	Vorteile	Nachteile
KIOAK	günstig (DDD 0,16€) INR-Monitoring verfügbar; bewährte Antagonisten verfügbar	lange Halbwertszeit, Wirkbeginn u. –ende verzögert; viele Interaktionen mit Arznei- u. Lebensmitteln, individuell unterschiedliche Verstoffwechslung, enge therapeutische Breite → Monitoring erforderlich
	Erfahrungswerte >60 Jahre	erhöhtes Atheroskleroserisiko erhöhtes Osteoporoserisiko
	breites Indikationsspektrum, bei Niereninsuffizienz geeignet	
NOAK	kurze Halbwertszeit u. schnelle Elimination, geringe Interaktionen mit Arzneimitteln u. Lebensmitteln, stabile Pharmakokinetik und – dynamik → einfache Handhabung → keine Kontrollen nötig	teuer (DDD 3,38 €) schneller Wirkverlust bei unzuverlässiger Einnahme; Applikation nur oral möglich
		vergleichsweise geringe Erfahrungswerte, begrenzte Zulassungen
	antithrombinunabhängige Wirkung → auch bei Leberinsuffizienz wirksam (bisher für CHILD A, B empfohlen)	kontraindiziert bei Niereninsuffizienz

1.2.5 Thrombozytenaggregationshemmer

1.2.5.1 Wirkung

Die Thrombozytenaggregationshemmer (TAH) greifen an anderer Stelle in das Gerinnungssystem ein als KIOAK und NOAK. Sie wirken direkt auf die Thrombozyten, weshalb ihr Effekt an die Lebensdauer dieser Zellen gebunden ist und ungefähr sieben Tage lang anhält. Der bekannteste Vertreter dieser Gruppe ist ASS, ein irreversibler Hemmstoff der Enzyme Cyclooxygenase-(COX)-1 und -2. Zu den sogenannten Adenosindiphosphat-(ADP)-Rezeptorantagonisten gehören die Wirkstoffe Clopidogrel (Handelsname Plavix®) und Prasugrel (Efient®). Ebenfalls erwähnenswert ist das Adenosintriphosphat-(ATP)-Analogon Ticagrelor (Brilique®), da es in der PLATO-Studie bessere Ergebnisse bezüglich der kardiovaskulären Mortalität gezeigt hat als Clopidogrel (Wallentin et al. 2009). (Herold 2014)

1.2.5.2 Indikation

Die Hauptindikation für die Verabreichung von TAH besteht in der (Sekundär)Prävention arterieller Thrombosen (bei Patienten mit Atherosklerose, akutem Koronarsyndrom, temporär nach PTCA-/Stenttherapie). Aufgrund der unterschiedlichen Wirkmechanismen sind sie kein Ersatz für Antikoagulanzen. Die Dosis variiert je nach Indikation. (Herold 2014)

1.2.5.3 Handhabung, Sicherheit und Nebenwirkungen

Eine Kontrolle der gerinnungshemmenden Wirkung erfolgt bei Anwendung von TAH nur bei Hinweisen auf ein Therapieversagen, z.B. im Fall einer Stentthrombose. Hierfür existieren spezielle Aggregationstests. (Herold 2014)

Ein spezifisches Antidot gibt es nicht, weshalb im Notfall auf Thrombozytenkonzentrate zurückgegriffen werden muss. In drei kleineren Studien ergaben sich Hinweise darauf, dass Desmopressin (Minirin®) der durch TAH verursachten längeren Blutungszeit entgegenwirken kann. Der Wirkmechanismus blieb dabei unklar. (Arznei-Telegramm 1998)

Früher wurden TAH aus Angst vor Blutungskomplikationen vor anstehenden Operationen abgesetzt. Für Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko (z.B. Stentimplantation oder akutes Koronarsyndrom innerhalb des letzten Jahres) wird mittlerweile aber dazu geraten, die TAH nur bei Eingriffen mit sehr hohem Blutungsrisiko zu pausieren und sonst unbedingt auch perioperativ fortzuführen, da die Gefahr eines thromboembolischen Ereignisses überwiege.

Dementsprechend muss auch hier stets eine individuelle Nutzen-Risiko-Analyse erfolgen. (o.V. 2010)

Gefährliche Wechselwirkungen können sich bei Kombination von ASS mit Vertretern der gleichen Wirkstoffgruppe ergeben. Werden parallel reversible COX-Hemmer, wie z.B. Ibuprofen eingenommen, können diese die antithrombotische Wirkung von ASS reduzieren. Im Gegensatz dazu wird die Gerinnungshemmung durch gleichzeitige Einnahme von Antikoagulanzen enorm verstärkt und somit die Blutungsgefahr erhöht. Weitere häufige unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind Magengeschwüre sowie Blutungen und pseudoallergisches Asthma. (Herold 2014)

1.3 Epistaxis und Antikoagulation - Zielsetzung

Die Tatsache, dass orale Antikoagulanzen ihre Hauptanwendung bei Erkrankungen des höheren Lebensalters (v.a. Vorhofflimmern) finden, erklärt vor dem Hintergrund des demographischen Wandels ihre zunehmende Verbreitung.

Epistaxis gehört zu den häufigsten Blutungskomplikationen unter oraler antikoagulatorischer Therapie (Sauter et al. 2016) und es ist mehrfach belegt, dass Patienten mit gerinnungshemmender Medikation häufigere und längere stationäre Aufenthalte sowie eine intensivere Therapie benötigen als Patienten ohne Antikoagulation. (Smith et al. 2011) (Sauter et al. 2018) (Bermüller et al. 2014).

Dennoch existieren in Deutschland bisher weder Leitlinien zum Umgang mit antikoagulierten Epistaxispatienten, noch wird dem höheren Aufwand im Diagnosis-Related-Groups-(DRG)-System Rechnung getragen. (Bermüller et al. 2014)

Zudem existieren bisher nur wenige Studien, die diesbezügliche Unterschiede zwischen KIOAK und NOAK untersuchen (Beck et al. 2018) (Sauter et al. 2016).

Aus diesem Grund sahen wir die Notwendigkeit, mit unserer Analyse dieses spezielle und immer weiter wachsende Patientenkollektiv näher zu beleuchten.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Nach positivem Entscheid der Ethikkommission der Fakultät für Medizin, Technische Universität München, erfolgte eine retrospektive Analyse aller Patienten mit Epistaxis, die sich im Zeitraum 01.01.2014 – 31.12.2014 im Universitätsklinikum rechts der Isar vorstellten. Die HNO-Klinik bietet neben einer offenen Ambulanz (ohne Notwendigkeit der Überweisung oder Terminvereinbarung) noch einen 24h-Notfall-Dienst, der sieben Tage die Woche verfügbar ist. Es wurden sowohl ambulante als auch stationäre Fälle berücksichtigt. Insgesamt wurden in diesem Zeitraum 769 Epistaxisfälle in der HNO-Abteilung des Klinikums rechts der Isar dokumentiert. Davon wurden 620 in diese Studie aufgenommen. Der Hauptausschlussgrund war das Fehlen einer aktiven und/oder provozierbaren Blutung bei Erstuntersuchung (n=119), eine unzureichende Dokumentation (n=24) sowie schwerwiegende Blutungen anderer Lokalisation (n=4). Zweimal verweigerten Patienten die Untersuchung, was ebenfalls zum Ausschluss führte.

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren wurden als gesondertes Kollektiv betrachtet (n=20). Die benötigten Daten wurden aus den handschriftlichen Akten der HNO-Ambulanz und –Station sowie dem SAP-System (Systems, Applications & Products in Data Processing) des Krankenhauses entnommen und gemäß des Bayerischen Datenschutzgesetzes (BayDSG) anonymisiert (Bayerische Staatskanzlei 15.05.2018).

Außerdem erfolgte die gesonderte Analyse von 52 Fällen erneuter Epistaxis im Zeitraum 01.01.2015 bis zum 31.03.2018 als sogenannte „Langzeitrezidive“ (s. 3.5.).

2.2 Definition der untersuchten Parameter

Erhoben wurden neben Alter und Geschlecht der Patienten zum einen auch mögliche Ursachen der Epistaxis. Dabei unterschieden wir traumatisch bedingte Epistaxis (inklusive der digitalen Manipulation), Epistaxis im Rahmen einer behandlungspflichtigen hypertensiven Entgleisung (nach Definition der European Society of Hypertension und der European Society of Cardiology ab

Blutdruckwerten >180/120 mmHg (Hircin E. et al. 2013)), erneute Blutungen nach Erstversorgung sowie Fälle, in denen die Blutungsursache unklar war.

Weiterhin unterteilten wir die Blutungslokalisation in anteriore, posteriore und unklare Lokalisation sowie Blutungen aus den Nasenmuscheln und Blutungen aus Teleangiektasien bei Morbus Osler.

Als zielführende Therapie bezeichneten wir die Therapie, die letztendlich zur Blutstillung führte, unabhängig von vorherigen Maßnahmen. Dabei zählt die manuelle Kompression in Kombination mit der Verabreichung von Vasokonstriktoren (Naphazolin / Privin®) als konservative Therapie zu den Basismaßnahmen, die in unserer Klinik bei jedem Epistaxispatienten durchgeführt werden, um die anschließende Rhinoskopie zu erleichtern. Weitere Therapiemöglichkeiten waren die Elektrokoagulation mittels Bipolarpinzette (teilweise mit anschließender Nasentamponade, hier war die Dokumentation der behandelnden Ärzte nicht immer eindeutig) sowie die alleinige Verwendung einer vorderen Nasentamponade (in unserer Klinik von Rapid Rhino®, Merocel® oder Fingerlingtamponaden mit Gummiüberzug) oder einer hinteren Nasentamponade (Choanalballon in Kombination mit vorderer Tamponade aus fortlaufendem Salbenstreifen oder Rapid Rhino® mit zwei Ballons). Außerdem kamen die operative Blutstillung in Vollnarkose sowie die interventionelle Embolisation zum Einsatz.

Weiterhin dokumentierten wir die Einnahme gerinnungshemmender Medikation und gegebenenfalls den Wirkstoff.

Falls eine Blutentnahme erfolgte, wurden folgende relevante Laborwerte erfasst: Hämoglobinwert (Hb) (gegebenenfalls mit Kontrollwerten im Behandlungsverlauf), Thrombozytenzahl, INR und aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT). Die Gerinnung wurde in unserer Analyse als entgleist bezeichnet, wenn die aPTT und/oder die INR und/oder die Thrombozytenzahl außerhalb der Normwerte lagen. Die Referenzwerte wurden dabei an das Geschlecht und gegebenenfalls an die Einnahme gerinnungshemmender Medikation angepasst.

Beim Hb-Wert lag der Normbereich für Männer zwischen 14 und 18 g/dl und für Frauen zwischen 12 und 16 g/dl. Eine Thrombozytopenie war definiert durch Werte unter 150.000 Zellen/ μ l (Klinische Chemie Klinikum Rechts der Isar 2015). Die INR galt in unserer Studie als entgleist, wenn sie bei Patienten ohne PPC über 1,2 lag. Bei Einnahme von PPC wurden Werte bis 3,5 als

therapeutische Range akzeptiert. Die Werte in der Literatur schwanken hier je nach Indikation der Antikoagulation zwischen 2 und 4 (Neurath und Lohse 2006). Die aPTT sollte immer unter 38 Sekunden liegen, nur bei Anwendung von unfraktioniertem Heparin galt ein Grenzwert von 65 Sekunden, da Heparinisierung laut Fachliteratur zur Verlängerung der aPTT um das 2-3-fache führt (Klinische Chemie Klinikum Rechts der Isar 2015) (Lab Tests Online 2014; Antwerpes et al. 2016).

Wir unterschieden in unserer Analyse ambulante und stationäre Fälle, wobei wir auch die jeweilige Verweildauer berücksichtigten.

Bei den stationären Patienten wurde zusätzlich noch das Vorhandensein eindeutig dokumentierter allgemeiner Risikofaktoren und Grunderkrankungen erfasst, die mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergehen oder anderweitig mit Epistaxis assoziiert sein könnten. Für die ambulanten Patienten war dies aufgrund der weniger ausführlichen Aktenführung nicht möglich.

Ziel der Untersuchung war die genaue Charakterisierung komplikativer Verläufe zur Identifizierung eventuell damit assoziierter Faktoren. Besondere Aufmerksamkeit galt dabei der Einnahme gerinnungshemmender Medikation als möglichem Risikofaktor für rezidivierende Verläufe von Epistaxis sowie dem Vergleich der neuen oralen Antikoagulanzen mit den klassischen Wirkstoffen hinsichtlich der Häufigkeit von schweren Verläufen.

„Komplikative Verläufe“ wurden dabei definiert als Fälle, in denen es kurz nach Erstversorgung zu einer erneuten Blutung kam, die Blutung nur durch einen operativen Eingriff oder eine interventionelle Embolisation gestillt werden konnte und/oder ein Krankenhausaufenthalt von mindestens 4 Nächten erforderlich war.

Zusätzlich fand noch eine weitere Unterteilung der Komplikationen in „Rezidive“ (erneute Epistaxis im Jahr 2014) und „schwere Verläufe“ (Operation oder interventionelle Embolisation erforderlich oder Verweildauer ≥ 4 Nächte) statt. Die kritische Grenze von 4 Nächten wurde gewählt, da in der klinischen Praxis alte und multimorbide Patienten häufig aus einer eher sozialen Indikation heraus ein bis drei Nächte stationär aufgenommen werden müssen.

2.3 Statistische Methoden

Zu diesem Zweck wurden die gesammelten Daten unter Verwendung der Programme Microsoft Excel und SPSS 23.0 (IBM SPSS Software der Sievers-Group) statistisch analysiert. Das Patientenkollektiv wurde zunächst durch deskriptive Statistik genauer charakterisiert, im Anschluss daran wurden die vermuteten Zusammenhänge zwischen potenziellen Risikofaktoren und komplikativen Verläufen mithilfe des Chi-Quadrat-Tests geprüft. Bei kleinen Fallzahlen wurde der exakte Test nach Fisher durchgeführt. Eine statistische Signifikanz wurde dabei für p-Werte $< 0,05$ angenommen.

Gemäß der Normen der American Psychological Association (APA) berichten wir die Ergebnisse im Folgenden nach dem Schema:

χ^2 (df, N)=x, p ;

df: Freiheitsgrade, N : Stichprobengröße, $\chi^2=x$: Chi-Quadrat Wert (auf zwei Dezimalstellen gerundet), p : zugehöriger p-Wert. (Universität Basel 2007)

Bei Parametern wie Alter und Verweildauer wurden die Mittelwerte mit der Standardabweichung stets wie folgt angegeben: \bar{x} (\pm SD).

Zum Vergleich des mittleren Alters sowie der mittleren Verweildauer der verschiedenen Medikamentengruppen verwendeten wir eine einfache Varianzanalyse (ANOVA) mit anschließender posthoc-Testung; die Ergebnisse berichteten wir gemäß APA-Norm wie folgt:

F (df1, df2) = x, p ;

df1, df2: Freiheitsgrade, $F=x$: Kennwert der ANOVA, p : zugehöriger p-Wert. (American Psychological Association 2013)

Um den Einfluss potenzieller Confounder wie (z.B. Patientenalter) zu berücksichtigen, wurde eine binäre logistische Regressionsanalyse durchgeführt.

Die Beratung bezüglich der korrekten statistischen Auswertung erfolgte durch das Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie der Technischen Universität München.

3 Ergebnisse

3.1 Gesamtkollektiv

Es wurden 541 Patienten in die Studie eingeschlossen, wobei es in 79 Fällen zu Mehrfachvorstellungen innerhalb des betrachteten Zeitraums kam. Dadurch ergab sich eine Gesamtfallzahl von 620 Fällen.

3.1.1 Geschlecht

Von den 541 Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, waren 308 (56,9%) Männer und 233 (43,1%) Frauen.

3.1.2 Alter

Das mittlere Alter lag bei 64,2 ($\pm 20,4$) Jahren.

3.1.3 Saisonale Verteilung

Die Mehrzahl der Vorstellungen fand in den Wintermonaten Oktober bis März statt (n=348, 56,1%).

3.1.4 Vergleich: Kinder- vs. Erwachsenenkollektiv

20 Fälle betrafen Patienten unter 18 Jahren. Tabelle 5 zeigt die wichtigsten Unterschiede zwischen erwachsenen und pädiatrischen Epistaxispatienten in unserem Kollektiv.

Tabelle 5: Vergleich Kinder- vs. Erwachsenenkollektiv

		Erwachsene (n=600)	Kinder <18 Jahre (n=20)
Geschlecht (m:w)		1,3:1	1,2:1
Mittleres Alter (Jahre)		66,6 (± 18,3)	12,3 (±5,53)
Auslöser (%)	Trauma	13,5	25,0
	hypertensive Entgleisung	20,8	-
	Rezidivblutung	7,8	5,0
	unklar	57,8	70
Lokalisation (%)	anterior	72,7	95,0
	posterior	5,8	-
	Nasenmuscheln	6,5	-
	Teleangiektasien	1,3	-
	unklar	13,7	5,0
Therapie (%)	konservativ	3,8	25,0
	Elektrokoagulation	68,2	75,0
	vordere Tamponade	23	-
	hintere Tamponade	1,2	-
	OP	2,7	-
	Embolisation	0,3	-
Setting (%)	stationär	15	-
	ambulant	85	100

3.2 Erwachsenenkollektiv

In 600 Fällen waren die Patienten mindestens 18 Jahre alt.

3.2.1 Geschlecht

Davon war mit 57,3% die Mehrheit männlich (344 Männer vs. 256 Frauen).

3.2.2 Alter

Das mittlere Alter der Erwachsenengruppe betrug 66,6 (\pm 18,3) Jahre.

3.2.3 Auslöser

Die Ursache blieb meist unklar (57,8%); in 20,8% (n=125) lag der Blutung eine hypertensive Entgleisung zugrunde, in 13,5% ein Trauma (n=81) und in 7,8% (n=47) handelte es sich um eine erneute Blutung nach Erstversorgung.

3.2.4 Lokalisation

Die häufigste Lokalisation war bei Erwachsenen die anteriore Blutung (n=436, 72,7%). In 6,5% entsprang die Blutung dem Bereich der Nasenmuscheln (n=39), 5,8% stammten aus dem posterioren Stromgebiet (n=35). In 1,3% (n=8) ließen sich Teleangiektasien bei Morbus Osler als Blutungsquelle ausmachen. 13,7% der Blutungen ließen sich keiner der genannten Kategorien zuordnen (n=82).

Mit 48,3% traten die meisten Blutungen linksseitig auf (n=290) im Vergleich zu 43,8% rechtsseitigen Blutungen (n=263). In 6% der Fälle handelte es sich um eine beidseitige Epistaxis (n=36), in 1,8% (n=11) wurde keine genaue Angabe gemacht.

3.2.5 Therapie

Nur 3,8% (n=23) der Blutungen ließ sich durch konservative Mittel stoppen. In 23% (n=138) war eine alleinige vordere Nasentamponade ausreichend, eine hintere Nasentamponade war nur in 1,2% (n=7) zielführend. 68,2% wurden durch Elektrokoagulation (teils mit zusätzlicher Tamponade) therapiert (n=409). 2,7% der Blutungen (n=16) mussten operativ mittels Koagulation der A. sphenopalatina behandelt werden, in nur 0,3% (n=2) war der Einsatz interventioneller Radiologie mit selektiver Embolisation von Nöten.

3.2.6 Setting

In 15% (n=90) aller Fälle musste die Therapie im stationären Rahmen durchgeführt werden; in 85% genügte die ambulante bzw. konsiliarische Versorgung der Patienten.

3.2.7 Laborwerte

In 371 Fällen kam es zu einer Blutentnahme mit Bestimmung des Hb-Werts, meist bei schweren Verläufen oder multimorbiden Patienten mit gerinnungshemmenden Medikamenten. Der Hb-Wert lag in 25,7% unter den geschlechtsspezifischen Normwerten (n=154), in 6,5% (n=39) lag er unter 10g/dl. Insgesamt führte die Epistaxis in 10,3% (n=62) zu einem Abfall des Hb-Wertes >0,5g/dl im Verlauf, davon fiel er in 2,2% (n=13) sogar mehr als 2g/dl ab.

Spezielle Gerinnungsparameter wurden in 304 Fällen untersucht. In 23,2% (n=139), bezogen auf das Gesamtkollektiv, lagen die Werte außerhalb der Norm; in 20,7% aller Fälle war dabei die aPTT entgleist (n=124).

3.2.8 Gerinnungshemmende Medikation

In 66,8% der Epistaxisfälle (n=401) nahmen die Patienten gerinnungshemmende Medikamente ein.

Zum einen spielte hier die Gruppe der klassischen Antikoagulanzen eine zentrale Rolle; sie lassen sich noch weiter unterteilen in klassische orale Antikoagulanzen (KIOAK) und klassische nicht-orale Antikoagulanzen (Heparinoide). Demgegenüber stand die Gruppe der NOAK.

Außerdem wurde die Einnahme von TAH sowie von Medikamentenkombinationen dokumentiert.

Mittels einfacher Varianzanalyse ließ sich ein signifikanter Altersunterschied zwischen den Gruppen mit und ohne Gerinnungshemmung nachweisen ($F(4, 586) = 50,81, p < 0,01$). Die Posthoc-Testung ergab für alle Gruppen mit gerinnungshemmender Medikation ein signifikant höheres mittleres Alter ($p < 0,01$) (siehe auch Tabelle 12).

Die Tabellen 6 und 7 zeigen die genaue Verteilung der einzelnen Medikamentengruppen und Wirkstoffe.

Tabelle 6: Häufigkeiten der Medikamentengruppen im Kollektiv

Wirkstoffgruppe	Anzahl	Anteil an Erwachsenen (%)	Anteil an Antikoagulierten (%)
NOAK	43	7,2	10,7
Klassisch	147	24,5	36,7
1 TAH	100	16,7	24,9
2 TAH	38	6,3	9,5
NOAK + 1 TAH	16	2,7	4,0
Klassisch + 1 TAH	41	6,8	10,2
Klassisch + 2 TAH	11	1,8	2,7
NOAK + Klassisch	3	0,5	0,8
NOAK + Klassisch + 2 TAH	2	0,3	0,5
Gesamt	401	66,8	100

Legende: Klassisch: orale und nichtorale klassische Antikoagulanzen

Tabelle 7: Häufigkeiten der Wirkstoffe im Kollektiv

Gruppe	Wirkstoff	Häufigkeit	Anteil an Medikamentengruppe (%)	Anteil an Erwachsenen (%)
NOAK	Rivaroxaban	59	92,2	9,8
	Apixaban	3	4,7	0,5
	Dabigatran	2	3,1	0,3
		64	100	10,6
Klassisch	Phenprocoumon	195	95,6	32,5
	Heparin	3	1,5	0,5
	Enoxaparin	3	1,5	0,5
	Hirudin	1	0,5	0,2
	Tinzaparin	1	0,5	0,2
	Mono Embolex	1	0,5	0,2
		204	100	34,1
TAH	Acetylsalicylsäure	201	96,6	33,5
	Clopidogrel	7	3,4	1,2
		208	100	34,7

3.3 Stationäres Kollektiv

Insgesamt erfolgte in 15% (n=90) eine stationäre Therapie.

3.3.1 Geschlecht

Die Geschlechterverteilung entsprach in etwa dem Verhältnis der Gesamtstichprobe (54,4% männlich vs. 45,6% weiblich).

3.3.2 Alter

Obwohl das mittlere Alter der stationären Patienten mit 69,7 ($\pm 17,0$) Jahren erwartungsgemäß etwas über dem Durchschnittsalter des Erwachsenenkollektivs lag, kam es anteilmäßig am häufigsten zwischen 40 und 59 Jahren zu einer stationären Aufnahme (siehe Abbildung 4).

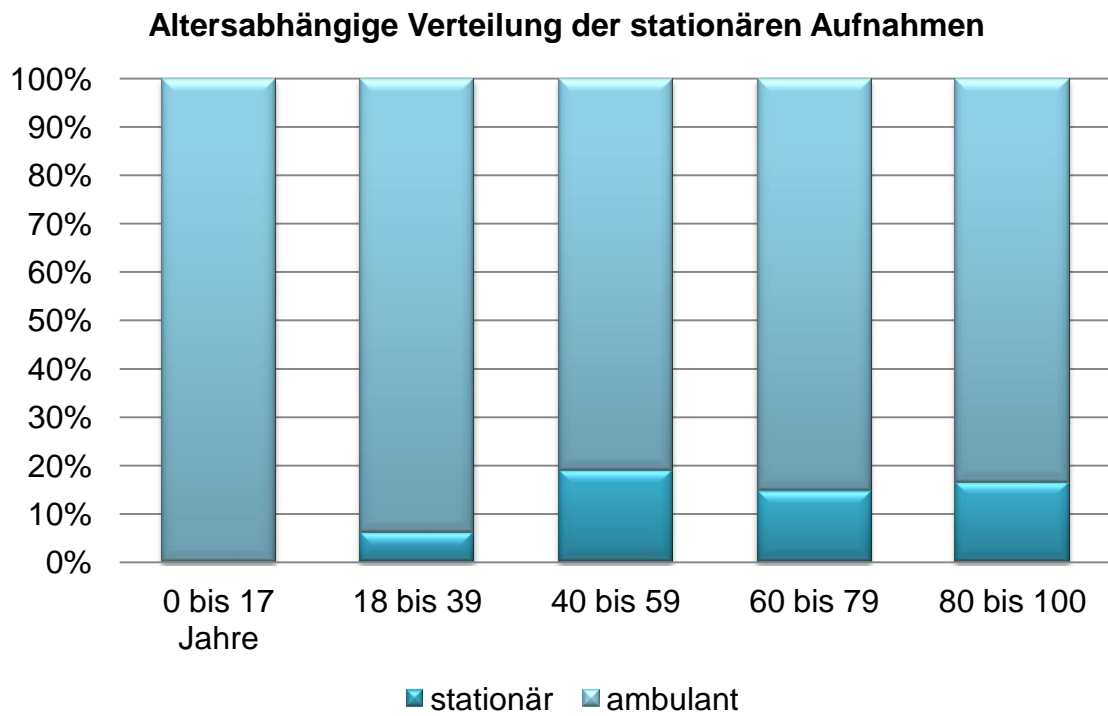


Abbildung 4: Altersabhängige Verteilung der stationären Aufnahmen

3.3.3 Verweildauer

Im Mittel verbrachten die stationären Patienten 3,8 ($\pm 2,3$) Nächte im Krankenhaus.

3.3.4 Auslöser

Bei der Blutungsursache fiel vor allem die große Relevanz der Rezidivblutungen auf: im stationären Kollektiv zeichneten sie für 24,4% (n=22) aller Blutungen verantwortlich (ambulantes Kollektiv: 4,9%, n=25).

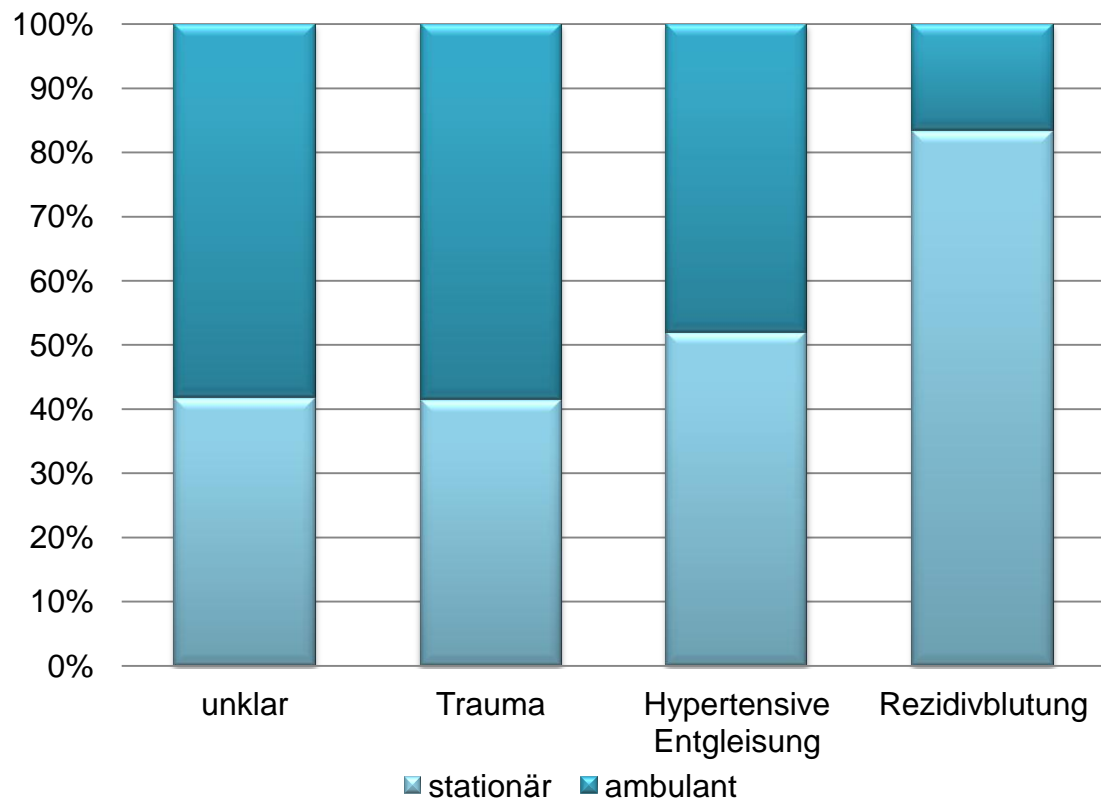


Abbildung 5: Behandlungssetting bei verschiedenen Blutungsursachen

3.3.5 Lokalisation

Ein deutlicher Anstieg war auch für die posteriore Blutungslokalisierung zu verzeichnen: ihr Anteil betrug hier 24,4% (n=22) statt 5,8% im Erwachsenenkollektiv (n=35). Für die folgenden Analysen fassten wir die Lokalisationen "Nasenmuscheln (NM)", "Teleangiektasien bei Morbus Osler" und "unklar" zusammen, da es sich dabei oft um diffuse, multilokuläre Blutungen handelt. Blutungen aus dieser Gruppe bedingten 37,8% der stationären Aufnahme (n=34) und stellten damit den gleichen Anteil wie die anterioren Blutungen (n=34).

Der folgende Graph veranschaulicht die Notwendigkeit der stationären Aufnahme bezogen auf die verschiedenen Blutungslokalisierungen. Dabei wird deutlich, dass nicht-anteriore Blutungen signifikant häufiger mit einer stationären Aufnahme einhergingen ($\chi^2(2, N = 600) = 93,66, p < 0,001$).

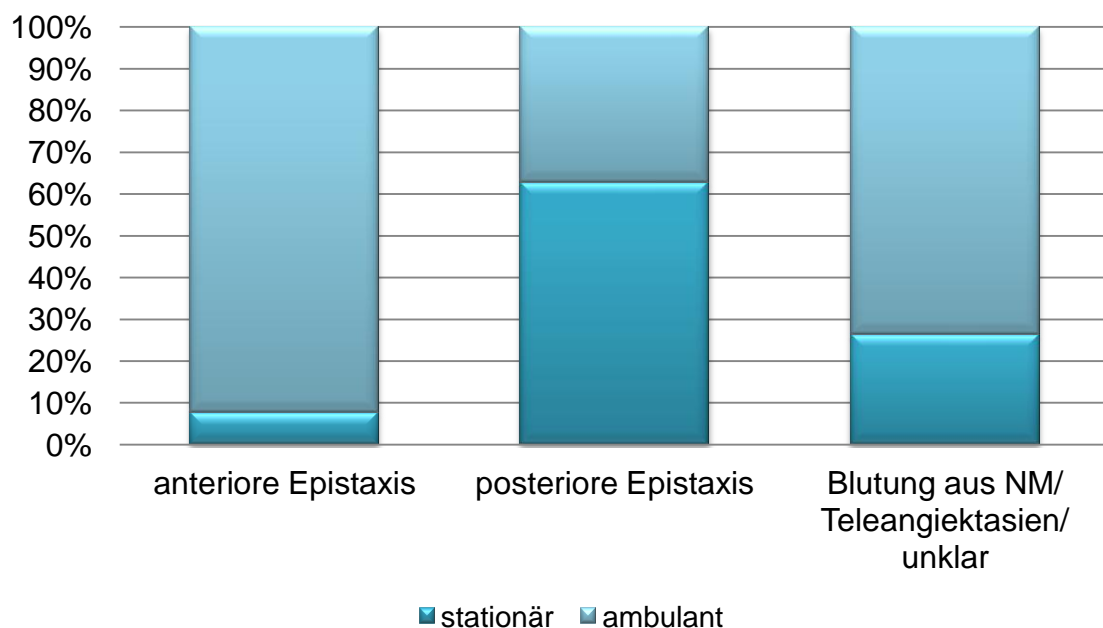


Abbildung 6: Behandlungssetting bei verschiedenen Blutungslokalisierungen

3.3.6 Therapie

Im stationären Kollektiv war die vordere Nasentamponade mit 43,3% die häufigste zielführende Therapie (n=39), gefolgt von der Elektrokoagulation mit 30% (n=27). In 5,6% (n=5) reichte die Einlage einer hinteren Tamponade aus um die Blutung zu stillen, 2,2% ließen sich allein durch konservative Mittel behandeln (n=2). Diese Patienten wurden meist nur aufgrund hohen Alters und Multimorbidität zur stationären Überwachung aufgenommen. Bei therapierefraktären Blutungen kam es in 16,7% (n=15) schließlich zum

operativen Verschluss der A. sphenopalatina und in 2,2% zur interventionellen Embolisation (n=2).

3.3.7 Laborwerte

Der Hb-Wert war bei Aufnahme in 42,2% (n=38) erniedrigt, in 14,4% (n=13) lag er unter 10 g/dl. Zu einem Abfall des Hb-Wertes im Verlauf kam es in 43,3% (n=39), in 11,1% (n=10) betrug der Abfall mehr als 2 g/dl. Bei den restlichen Fällen mit Hb-Werten von unter 10 g/dl handelte es sich um konsiliarisch betreute Patienten, die aufgrund einer anderen Indikation stationär betreut wurden sowie um ambulante Patienten mit bekannter chronischer Anämie.

Die Gerinnungsparameter wurden in 83 Fällen bestimmt und lagen in 44,6% (n=37) außerhalb der entsprechenden Referenzwerte.

3.3.8 Gerinnungshemmende Medikation

Die Einnahme gerinnungshemmender Medikamente war mit 63,3% (n=57) insgesamt seltener als im ambulanten Kollektiv mit 67,5% (n=344), wobei der Anteil der NOAK hier mit 10,0% (n=9) etwas höher war als bei den ambulanten Vorstellungen mit 6,7% (n=34).

Insgesamt bestand kein statistischer Zusammenhang zwischen Antikoagulation und Notwendigkeit der stationären Aufnahme ($\chi^2(1, N = 600) = 0,59, p = 0,47$), auch nicht bei Betrachtung der einzelnen Medikamentengruppen. Die einfache ANOVA zum Vergleich der mittleren Verweildauer in den verschiedenen Gruppen zeigte allerdings signifikante Unterschiede auf ($F(4, 586) = 9,29, p < 0,01$). Die anschließende Posthoc-Testung ergab für Patienten mit NOAK eine signifikant geringere Verweildauer als für Patienten ohne Gerinnungshemmer ($p < 0,01$), sowie für NOAK- und KIOAK-Patienten eine signifikant geringere Verweildauer als für Patienten mit Einnahme von TAH oder mehreren Gerinnungshemmern ($p \leq 0,01$) (siehe auch Tabelle 12).

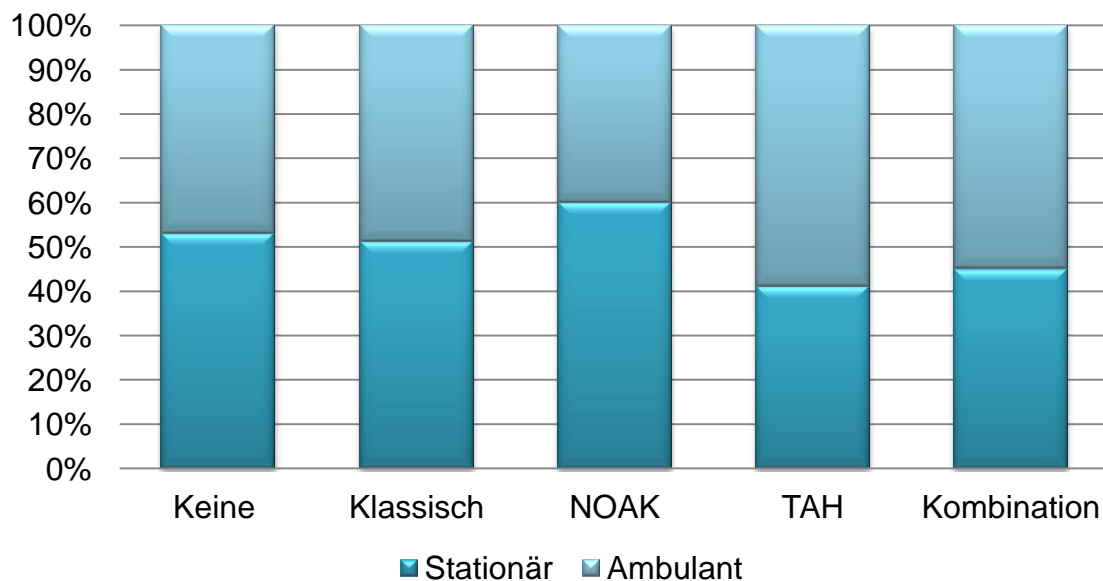


Abbildung 7: Verteilung der Medikamentengruppen im ambulanten und stationären Kollektiv

3.3.9 Internistische Grunderkrankungen und Risikofaktoren

Für die stationären Patienten wurde auch das Vorhandensein internistischer Grunderkrankungen und Risikofaktoren erhoben. In 53,3% (n=48) wiesen die Patienten mindestens eine Erkrankung auf, in 35,6% (n=32) lag eine Kombination aus mehreren Erkrankungen vor. Im Vergleich dazu lag bei 72,2% (n=65) der 90 stationären Fälle eine arterielle Hypertonie vor. Die zweithäufigste internistische Grunderkrankung war mit 28,0% (n=26) die koronare Herzerkrankung.

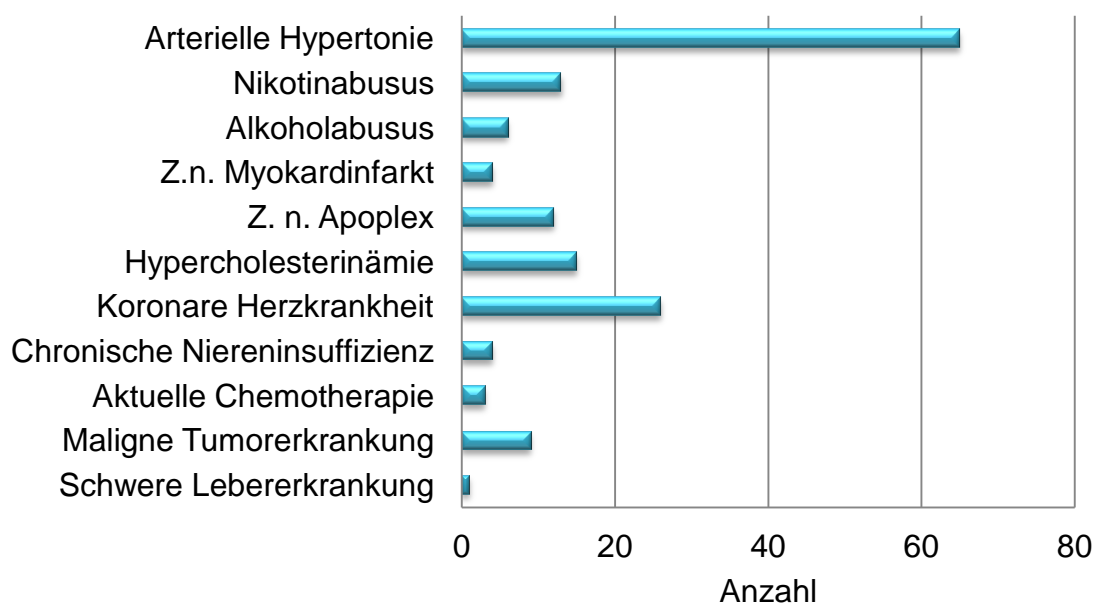


Abbildung 8: Häufigkeit von relevanten Nebenerkrankungen und Risikofaktoren

Tabelle 8: arterielle Hypertonie im ambulanten und stationären Kollektiv (Kreuztabelle)

		Ambulant	Stationär	Gesamt
keine arterielle Hypertonie	Anzahl	188	25	213
	Erwartete Anzahl	181	32	213
arterielle Hypertonie	Anzahl	322	65	387
	Erwartete Anzahl	329	58	387
Gesamt	Anzahl	510	90	600
	Erwartete Anzahl	510	90	600

3.3.10 Vergleich: Ambulantes vs. Stationäres Kollektiv

In 85% aller Fälle genügte die ambulante Behandlung der Patienten. Tabelle 9 fasst die Eigenschaften dieses Kollektivs zusammen.

Tabelle 9: Vergleich Ambulantes vs. Stationäres Kollektiv

		Ambulant (n=510)	Stationär (n=90)
Geschlecht (m:w)		1,4:1	1,2:1
Mittleres Alter (Jahre)		66,0 (±18,4)	69,7 (±17,0)
Auslöser (%)	Trauma	14,1	10
	hypertensive Entgleisung	20,6	22,2
	Rezidivblutung	4,9	24,4
	unklar	60,4	43,4
Lokalisation (%)	anterior	78,8	37,8
	posterior	2,5	24,4
	Nasenmuscheln	5,9	10,0
	Teleangiektasien	1,0	3,3
	unklar	11,8	24,4
Therapie (%)	konservativ	4,1	2,2
	Elektrokoagulation	74,9	30,0
	vordere Tamponade	19,4	43,3
	hintere Tamponade	0,4	5,6
	OP	0,2	16,7
	Embolisation	-	2,2
	Estriol Nasensalbe	0,2	-
	unklar	1,0	-
Laborwerte (%)	Hb-Relevanz (n=371)	4,7	42,2
	entgleiste Gerinnung (n=304)	20,2	41,1

3.4 Komplikative Verläufe

3.4.1 Definition

Für die weitere Analyse definierten wir das Kollektiv der „komplikativen Verläufe“. Zusammengefasst wurden dabei Fälle, in denen es innerhalb weniger Tage nach Erstversorgung zu einer erneuten Blutung kam (n=47), die Blutung nur mithilfe einer Operation (n=16) oder interventionellen Embolisation (n=2) gestoppt werden konnte oder aufgrund der Epistaxis ein Krankenhausaufenthalt von mindestens 4 Nächten (n=47) vonnöten war. Bei 12,8% (n=77) der Fälle des Erwachsenenkollektivs traf mindestens eines dieser Kriterien zu.

3.4.2 Geschlecht

In den beiden Geschlechtergruppen war der Anteil komplikativer Verläufe genau gleich groß.

3.4.3 Alter

Bei Betrachtung der Altersverteilung der komplikativen Verläufe fiel auf, dass der Anteil in der Altersgruppe zwischen 40 und 59 Jahren signifikant über dem erwarteten Wert lag ($\chi^2(1, N = 600) = 9,403, p = 0,004$) (siehe Abbildung 9).

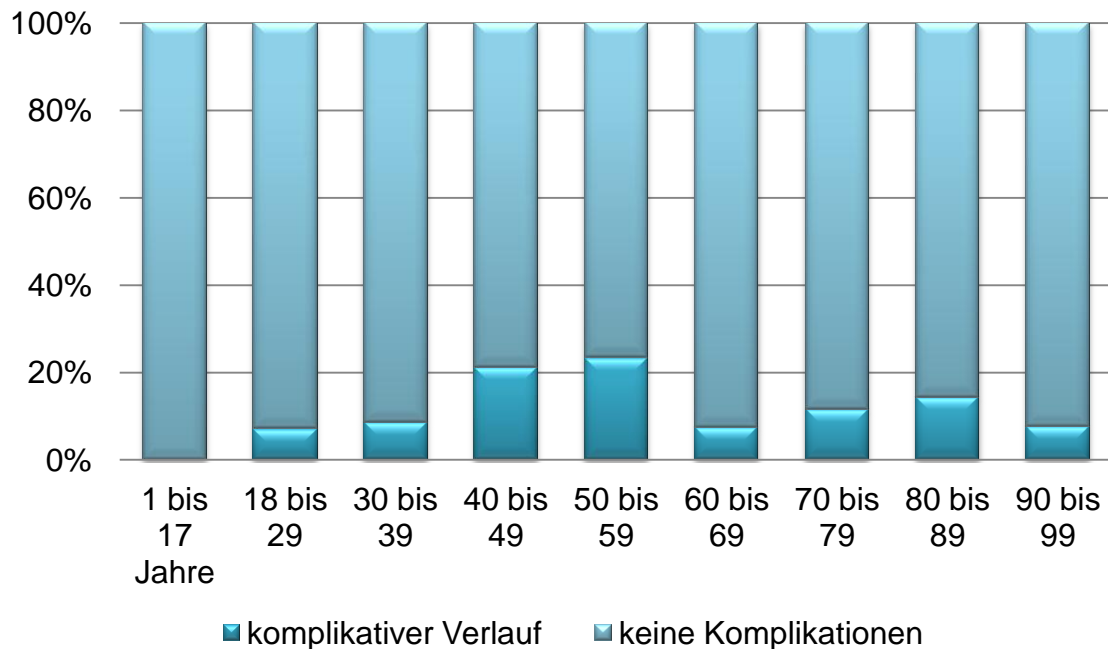


Abbildung 9: Altersverteilung der komplikativen Verläufe

3.4.4 Lokalisation

In unserem Kollektiv waren komplikative Verläufe signifikant mit einer posterioren Blutungslokalisierung assoziiert ($\chi^2 (2, N = 600) = 80,33, p < 0,01$). Auch bei getrennter Betrachtung von schweren Verläufen ($\chi^2 (2, N = 600) = 122,21, p < 0,01$) und Rezidiven ($\chi^2 (2, N = 600) = 10,42, p = 0,005$) fand sich in beiden Fällen eine signifikante Häufung der posterioren Blutungslokalisierung.

Das mittlere Alter aller posterioren Blutungsfälle ($n=35$) lag mit 58,1 Jahren deutlich unter dem Durchschnittsalter im Gesamtkollektiv (64,8 Jahre). Es zeigte sich zudem ein signifikant erhöhter Anteil posteriorer Blutungen bei den 40- bis 60-Jährigen ($\chi^2 (6, N = 600) = 24,89, p < 0,01$), was wiederum der Altersverteilung der komplikativen Verläufe entsprach.

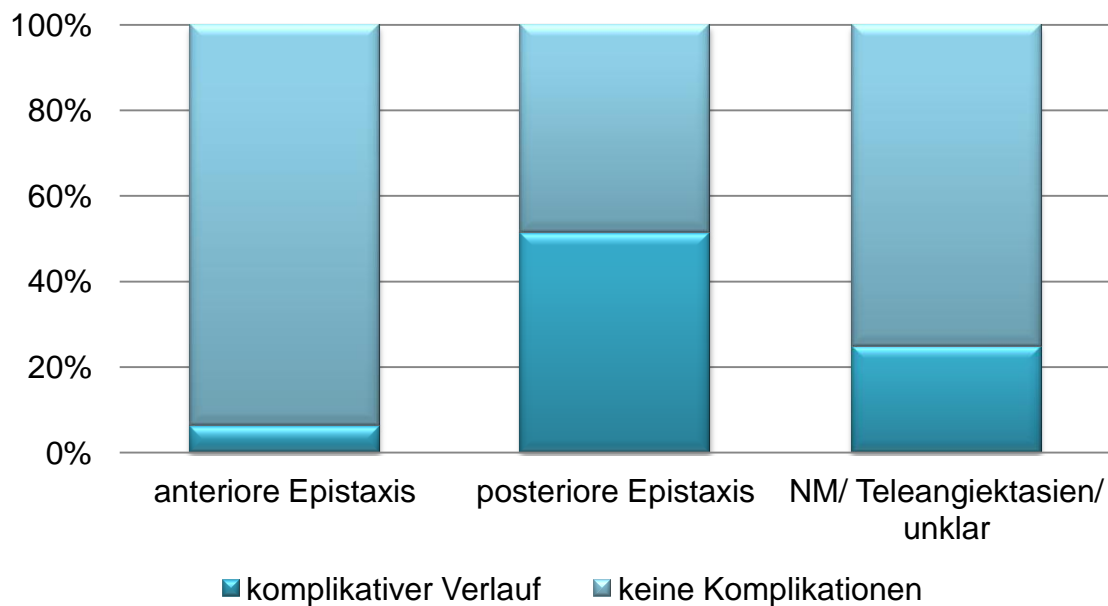


Abbildung 10: Komplikative Verläufe bei unterschiedlichen Blutungslokalisationen

Zudem betrachteten wir die Hb-Relevanz dieser Fallgruppe. Es zeigte sich, dass posteriore Epistaxis signifikant häufiger zu einer Hb-relevanten Blutung führte ($\chi^2(2, N = 371) = 46,34, p < 0,01$) und der Hb-Abfall auch schwerer ausfiel als bei den restlichen Lokalisationen.

Tabelle 10: Hb-Abfall bei verschiedenen Blutungslokalisationen (Kreuztabelle)

		gruppiertes Abfall des Hb-Wertes								Gesamt
		<0,5	0,5-0,9	1-1,9	2-2,9	3-3,9	4-4,9	5-5,9	6-6,9	
anteriore Epistaxis	Anzahl	235	13	5	1	1	0	0	0	255
	Erwartete Anzahl	212	17	16	4	3	1	1	1	255
posteriore Epistaxis	Anzahl	17	0	5	2	2	1	1	0	28
	Erwartete Anzahl	23	2	2	1	0	0	0	0	28
andere	Anzahl	57	12	14	3	1	0	0	1	88
	Erwartete Anzahl	73	6	6	2	1	0	0	0	88
Gesamt	Anzahl	309	25	24	6	4	1	1	1	371
	Erwartete Anzahl	309	25	24	6	4	1	1	1	371

Gerinnungshemmende Medikamente wurden von den Patienten mit posteriorer Epistaxis signifikant seltener eingenommen als von den Patienten mit anderer Blutungslokalisation ($\chi^2(2, N = 600) = 10,08, p = 0,006$).

3.4.5 Gerinnungshemmende Medikation

Für die folgenden Untersuchungen teilten wir das Kollektiv der komplikativen Verläufe weiter auf, zum einen in „schwere Verläufe“ (Notwendigkeit einer OP, einer interventionellen Embolisation oder mindestens 4 Nächte stationärer Aufenthalt) (n=48), zum anderen in „Rezidive“ (n=78). Zu den Rezidiven zählten wir hier nicht nur die Fälle, die innerhalb weniger Tage nach Erstversorgung

erneut bluteten, sondern auch jene, die sich später innerhalb des Jahres 2014 erneut mit Epistaxis bei uns vorstellten.

Bei übergreifender Betrachtung aller Medikamentengruppen gemeinsam ergab sich ein signifikant gehäuftes Auftreten von Rezidivblutungen bei Einnahme von Antikoagulanzen ($\chi^2 (1, N = 522) = 5,23, p = 0,014$).

Daraufhin untersuchten wir diesen Zusammenhang für die verschiedenen Wirkstoffgruppen. Abbildung 11 veranschaulicht, dass es vor allem bei paralleler Einnahme mehrerer gerinnungshemmender Stoffe gehäuft zu Rezidiven kam. Das mittlere Alter lag dabei mit 71,1 Jahren unter dem Durchschnittsalter der anderen Wirkstoffgruppen.

Ein signifikant gehäuftes Auftreten von Rezidivblutungen ließ sich für die Einnahme jeder Art von Medikamentenkombination bestätigen (Kombinationen mit NOAK: ($\chi^2 (1, N = 522) = 5,96, p = 0,031$); Kombinationen mit KIOAK: ($\chi^2 (1, N = 522) = 3,94, p = 0,049$); Kombinationen mit TAH: ($\chi^2 (1, N = 522) = 20,20, p < 0,01$).

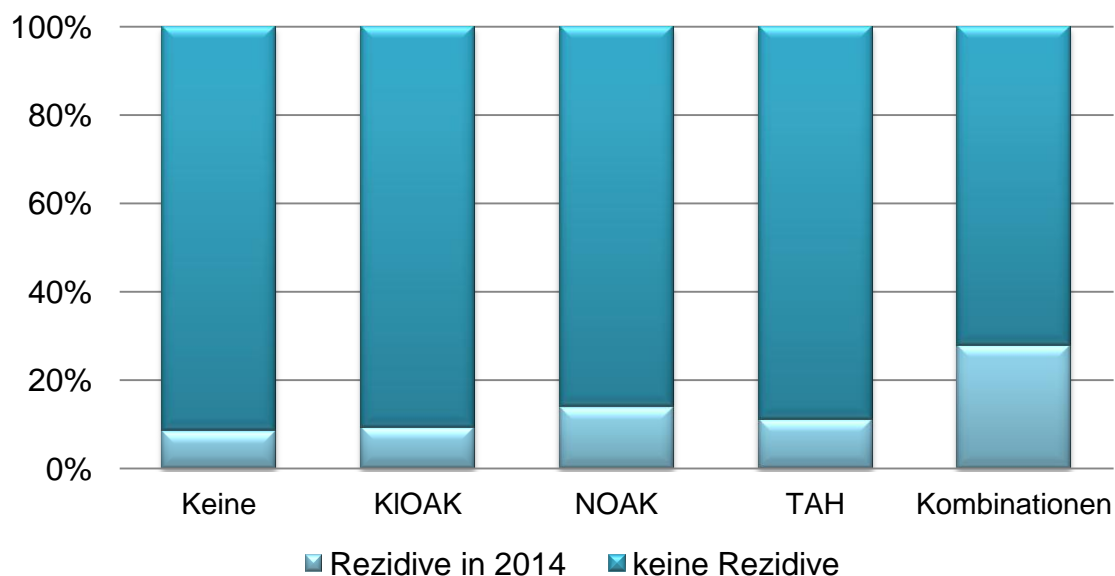


Abbildung 11: Rezidive in den verschiedenen Medikamentengruppen

Die Gruppe der NOAK wies bei alleiniger Einnahme mit 14,0% (n=6) den zweithöchsten Anteil an Rezidivblutungen auf; dieser Effekt ließ sich statistisch allerdings nicht absichern. Auch nach Korrektur der Gruppen für „Alter“ als möglichen Confounder ergab sich nur für das Kollektiv der

Medikamentenkombinationen ein signifikant höheres Rezidivrisiko als in der Gruppe ohne Antikoagulation (OR=4,15, $p < 0,01$).

„Schwere Verläufe“ traten in der Gruppe der antikoagulierten Patienten signifikant seltener auf ($\chi^2(1, N = 600) = 6,67, p = 0,009$). Bei Untersuchung der einzelnen Substanzgruppen ging der Effekt aufgrund der kleinen Fallzahlen verloren, es blieben aber alle Gruppen unter den erwarteten Werten für schwere Verläufe (siehe Tabelle 11). Im NOAK-Kollektiv war der Anteil schwerer Verläufe mit 4,7% von allen Medikamentengruppen am geringsten ($n=2$).

Tabelle 11: Schwere Verläufe in den verschiedenen Medikamentengruppen (Kreuztabelle)

		kein schwerer Verlauf	schwerer Verlauf	Gesamt
keine Einnahme von Gerinnungshemmern	Anzahl	175	24	199
	Erwartete Anzahl	183	16	199
Einnahme von Gerinnungshemmern	Anzahl	377	24	401
	Erwartete Anzahl	369	32	401
Gesamt	Anzahl	552	48	600
	Erwartete Anzahl	552	48	600

Tabelle 12 gibt einen Überblick über die Charakteristika der verschiedenen Medikamentenkollektive.

Tabelle 12: Charakteristika der Medikamentengruppen im Kollektiv

Medikamentengruppe	Alter (Jahre)	stationär(%)	Vwd (Nächte)	schwerer Verlauf (%)	Hb-Relevanz (%)	Rezidive (%)	
Keine (n=199)		53,7 (±19,7)	16,6	4,1 (±1,9)	12,1	8	8.5
	n		33		24	16	17
NOAK (n=43)		77,9▲* (±11,4)	20,9▲	2,3▼* (±1,2)	4,7▼	9,3▲	14.0▲
	n		9		2	4	6
	OR		0,88		0.36	1.00	1,48
	95% KI		[0,36-2,14]		[0,81-1,57]	[0,31-3,28]	[0,51-4,30]
KIOAK (n=138)		74,4▲* (±13,8)	15,9▼	3,4▼ (±1,8)	7,3▼	12,3▲	9.4▲
	n		22		10	17	13
	OR		,67		0,57	1,14	,97
	95% KI		[0,35-1,29]		[0,17-1,05]	[0,54-2,39]	[0,43-2,22]
TAH (n=100)		71,2▲* (±14,2)	11,0▼	4,4▲ (±3,0)	5,0▼	11,0▲	11,0▲
	n		11		5	11	11
	OR		0,46		0.38	1.44	1,18
	95% KI		[0,21-0,99]		[0,14-1,04]	[0,62-3,36]	[0,51-2,75]
Kombinationen (n=111)		71,1▲* (±13,4)	12,6▼	4,4▲ (±3,2)	5,4▼	11,7▲	27,9▲*
	n		14		6	13	31
	OR		,54		0.42	1.25	3,71
	95% KI		[0,26-1,10]		[0,17-1,05]	[0,56-2,78]	[1,84-7,47]

Legende: ▼/▲: Abweichung des Ergebnisses in Bezug auf Patienten ohne Medikation; mit (*) gekennzeichnet: signifikante Abweichungen in Bezug auf Patienten ohne Medikation; OR: Odds Ratio; 95% KI: 95%-Konfidenzintervall; Vwd: mittlere Verweildauer in Nächten

3.4.6 Laborwerte

Die entgleisten Gerinnungsparameter traten signifikant gehäuft bei Einnahme von Gerinnungshemmern auf ($\chi^2 (1, N = 321) = 40,90, p < 0,001$). Bei alleiniger Einnahme von Phenprocoumon lag in 71 der 80 Fälle mit entgleister Gerinnung eine erhöhte aPTT vor. Die mittlere aPTT überschritt in diesen Fällen mit durchschnittlich 47,0 Sekunden deutlich das physiologische Maximum von 37,0 Sekunden. Hingegen überschritt die INR bei alleiniger Einnahme von PPC nur in 6 Fällen den Grenzwert von 3,5. Bei alleiniger Einnahme eines TAH kam es signifikant seltener zu entgleisten Gerinnungsparametern ($\chi^2 (1, N = 321) = 25,66, p < 0,001$). Aufgrund der geringen Gruppengröße der NOAK verzichteten wir hier auf die Einzelanalyse.

Ein statistischer Zusammenhang zwischen entgleister Gerinnung und komplikativen Verläufen existierte nicht ($\chi^2 (1, N = 321) = 4,08, p = 0,055$), es zeigte sich vielmehr ein Trend hin zu leichten Verläufen.

3.4.7 Internistische Grunderkrankungen und Risikofaktoren

Zwischen dem Vorliegen internistischer Grunderkrankungen bzw. Risikofaktoren und den komplikativen Verläufen bestand kein signifikanter Zusammenhang ($\chi^2 (1, N = 90) = 0,94, p = 0,225$). Das gleiche galt für den arteriellen Hypertonus ($\chi^2 (1, N = 600) = 2,61, p = 0,067$), wobei sich hier ein recht deutlicher Trend erkennen ließ (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Komplikative Verläufe bei arterieller Hypertonie (Kreuztabelle)

		keine Komplikationen	komplikativer Verlauf	Gesamt
keine arterielle Hypertonie	Anzahl	192	21	213
	Erwartete Anzahl	186	27	213
arterielle Hypertonie	Anzahl	331	56	387
	Erwartete Anzahl	337	50	387
Gesamt	Anzahl	523	77	600
	Erwartete Anzahl	523	77	600

3.5 Langzeitrezidive bis 2018

Zur genaueren Beurteilung des Langzeitrezidivrisikos prüften wir, in wievielen Fällen bis April 2018 eine erneute Vorstellung erfolgte. Es ergaben sich 52 erneute Epistaxisfälle, wobei in 40 Fällen gerinnungshemmende Medikation eingenommen wurde. Damit bestand ein statistisch nicht-signifikanter Trend hin zu einem höheren Rezidivrisiko unter Antikoagulation ($p = 0,79$). Unter NOAK kam es seltener zu Rezidivblutungen als unter KIOAK, jedoch bestand auch hier keine Signifikanz. Nur für Patienten mit einer Kombination gerinnungshemmender Substanzen zeigte sich in der Langzeitbetrachtung ein signifikant höheres Rezidivrisiko ($p = 0,012$). Dieses Ergebnis stand im Einklang mit unserer ursprünglichen Analyse. Korrelationen hinsichtlich Therapie oder Lokalisation der Epistaxisepisode aus dem Jahr 2014 ergaben sich nicht.

4 Zusammenfassung der Ergebnisse

4.1 Gesamtkollektiv

Zwischen 01.01.2014 und 31.12.2014 wurden 620 Fälle aktiver Epistaxis in die Studie eingeschlossen. Davon war mit 57,0% die Mehrheit der Patienten männlichen Geschlechts, das mittlere Alter lag bei 64,2 ($\pm 20,4$) Jahren.

Zudem wurden 52 Fälle von erneuter Epistaxis im Zeitraum 01.01.2015 bis zum 31.03.2018 als sogenannte „Langzeitrezidive“ gesondert untersucht (s. 3.5.).

4.2 Saisonale Verteilung

Die Mehrzahl aller Vorstellungen fand in den Wintermonaten Oktober bis März statt (56,1%).

4.3 Kinder und Jugendliche

Im Kollektiv der Kinder und Jugendlichen unter 18 Jahren ($n=20$) betrug das mittlere Alter 12,3 ($\pm 5,53$) Jahre. Die Blutungsursache war überwiegend unklarer (70%) oder traumatischer Natur (25%), lokalisiert waren die Blutungen vor allem im anterioren Bereich (95%). Häufiger als bei den Erwachsenen ließ sich die Epistaxis mittels konservativer Methoden stillen (25%), die Elektrokoagulation war in allen restlichen Fällen zielführend (75%). Eine stationäre Versorgung der jungen Patienten war in keinem Fall notwendig.

Die weiteren Analysen beziehen sich nur auf das Erwachsenenkollektiv.

4.4 Geschlecht

Von den 600 Fällen im Erwachsenenkollektiv war mit 57,3% die Mehrheit männlichen Geschlechts.

4.5 Alter

Das Alter betrug im Mittel 66,6 Jahre. Im stationären Kollektiv lag das mittlere Alter mit 69,7 ($\pm 17,0$) Jahren etwas über dem des ambulanten Kollektivs (66,0 ($\pm 18,4$) Jahre). Anteilsmäßig kam es am häufigsten zwischen 40 und 59 Jahren zu einer stationären Aufnahme. In allen Gruppen mit Einnahme einer gerinnungshemmenden Medikation lag das Durchschnittsalter signifikant über dem der Patienten ohne Gerinnungshemmung.

4.6 Auslöser

Die Ursache der Epistaxis blieb meist unklar (57,8%); in 20,8% lag der Blutung eine hypertensive Entgleisung zugrunde, in 13,5% ein Trauma und in 7,8% handelte es sich um eine erneute Blutung nach Erstversorgung.

4.7 Lokalisation

Am häufigsten war die Epistaxis anterior lokalisiert (72,7%). In 6,5% entsprang die Blutung dem Bereich der Nasenmuscheln, 5,8% stammten aus dem posterioren Stromgebiet. In 1,3% ließen sich Teleangiektasien bei Morbus Osler als Blutungsquelle ausmachen.

Für das stationäre Kollektiv ergab sich ein hochsignifikanter Zusammenhang mit nicht-anteriorer Lokalisation der Blutung ($p < 0,001$); der Anteil der posterioren Blutungen war hier mit 24,4% deutlich höher. Zudem zeigte sich ein signifikant erhöhter Anteil posteriorer Blutungen bei den 40- bis 60-Jährigen ($p < 0,01$).

4.8 Therapie

Die Elektrokauterisation (teils mit anschließender vorderer Nasentamponade) war mit 68,2% die häufigste zielführende Therapie, gefolgt von der alleinigen vorderen Tamponade mit 23%. 3,8% der Blutungen ließen sich mit

konservativen Mitteln stoppen. Eine posteriore Tamponade war in 1,2% der Fälle zielführend. 2,7% der Epistaxisfälle bedurften eines operativen Eingriffs und 0,3% wurden interventionell embolisiert.

4.9 Setting

Eine stationäre Überwachung oder Therapie war in 15% der Fälle erforderlich, wobei die mittlere Verweildauer 3,8 ($\pm 2,3$) Nächte betrug.

4.10 Laborwerte

Insgesamt erfolgte in 371 Fällen die (teils wiederholte) Bestimmung des Hb-Werts; in 25,7% lag er unterhalb der alters- und geschlechtsspezifischen Norm. In 10,3% kam es zu einem Abfall $>0,5\text{g/dl}$ im Behandlungsverlauf. Die Gerinnungsparameter aPTT, INR und Thrombozytenzahl wurden in 304 Fällen bestimmt; in 23,2% lagen sie nicht innerhalb des angestrebten Zielbereichs. Am häufigsten lag dabei die aPTT außerhalb des Normbereichs (40,8%), die INR überschritt bei alleiniger Einnahme von Phenprocoumon nur in 6 Fällen den Grenzwert von 3,5.

4.11 Gerinnungshemmende Medikamente

In 66,8% der Epistaxisfälle standen die Patienten unter gerinnungshemmender Medikation. Ein Drittel der Patienten nahm dabei mindestens ein KIOAK (34,1%) oder einen TAH (34,7%) ein, während nur 10,6% der Patienten ein NOAK (allein oder in Kombination) einnahmen. In 18,5% erfolgte die kombinierte Gabe mehrerer Gerinnungshemmer.

Es zeigte sich ein statistisch hochsignifikanter Zusammenhang zwischen entgleisten Gerinnungsparametern und der Einnahme von Gerinnungshemmern ($p < 0,001$), wofür vor allem die KIOAK verantwortlich zeichneten. Bei alleiniger Einnahme von PPC lag in 71 der 80 Fälle mit entgleister Gerinnung eine erhöhte aPTT vor. Die mittlere aPTT überschritt in diesen Fällen mit durchschnittlich 47,0 Sekunden deutlich das physiologische Maximum von 37,0 Sekunden. Bei alleiniger Einnahme eines TAH lagen die Gerinnungsparameter hingegen signifikant seltener außerhalb des Zielbereichs ($p < 0,001$).

In unserem Kollektiv führte die Einnahme gerinnungshemmender Medikamente dabei nicht gehäuft zur stationären Aufnahme ($p = 0,47$), zudem bestand ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Antikoagulation und einer

kurzen Verweildauer im Krankenhaus ($p = 0,014$). Die mittlere Verweildauer der Patienten mit NOAK lag mit 2,3 ($\pm 1,2$) Nächten deutlich unter dem durchschnittlichen Aufenthalt der Patienten ohne Gerinnungshemmer ($4,1 \pm 1,9$). Im Kollektiv der posterioren Blutungen lag signifikant seltener eine Gerinnungshemmung vor als bei den restlichen Blutungslokalisationen ($p = 0,006$).

4.12 Internistische Grunderkrankungen und Risikofaktoren

53,3% der stationären Patienten wiesen mindestens eine relevante Grunderkrankung auf, in 35,6% lag eine Kombination aus mehreren Erkrankungen vor. Im Vergleich dazu litten 72,2% der stationären Patienten an einer arteriellen Hypertonie (ambulantes Kollektiv: 64,5%). Das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie führte in unserem Kollektiv zwar gehäuft zur stationären Aufnahme, dieser Trend ließ sich statistisch allerdings nicht absichern ($p = 0,12$).

4.13 Komplikative und schwere Verläufe

12,8% der Fälle nahmen einen komplikativen Verlauf. Vor allem in der Altersgruppe zwischen 40 und 59 Jahren lag der Anteil signifikant über dem zu erwartenden Wert ($p = 0,004$). Zudem zeigte sich in diesem Kollektiv eine hochsignifikante Häufung der posterioren Blutungslokalisation ($p < 0,01$), die auch bei getrennter Betrachtung von schweren Verläufen ($p < 0,01$) und Rezidiven ($p = 0,005$) erhalten blieb.

Für das Vorliegen entgleister Gerinnungsparameter zeigte sich ein Trend zu nicht komplikativen Verläufen ($p = 0,055$). Patienten mit arteriellem Hypertonus wiesen hingegen häufig einen komplikativen Verlauf auf ($p = 0,067$).

Gerinnungshemmende Medikamente zeigten gruppenübergreifend eine signifikante Häufung von Rezidivblutungen innerhalb des Jahres 2014 ($p = 0,014$) bei gleichzeitig signifikant weniger schweren Verläufen ($p = 0,009$). Vor allem die Kombination mehrerer gerinnungshemmender Medikamente erhöhte die Rezidivwahrscheinlichkeit ($p < 0,01$).

5 Diskussion

5.1 Geschlecht

In unserem Kollektiv war die Mehrheit der Patienten männlich (56,9%), auch bei getrennter Betrachtung des stationären (54,4%) und ambulanten Kollektivs (57,8%).

Dies entspricht der Geschlechterverteilung in anderen Studien (Walker et al. 2007; Folz et al. 2008; Awan et al. 2008; Supriya et al. 2010; Bermüller et al. 2014) und stützt die Annahme von Stadler et al., dass Männer aufgrund ihres höheren kardiovaskulären Risikos auch häufiger an Gefäßveränderungen und den daraus resultierenden Folgen, wie z.B. Blutungen, leiden (Stadler et al. 2016).

5.2 Alter

Das mittlere Alter war in unserer Studie mit 64,2 ($\pm 20,4$) Jahren ähnlich hoch wie in anderen Erhebungen (Smith et al. 2011; Supriya et al. 2010). Für die stationären Fälle lag es mit 69,7 ($\pm 17,0$) Jahren etwas höher; auch dies zeigte sich in vergleichbaren Studienkollektiven (Walker et al. 2007; Smith et al. 2011; Bermüller et al. 2014). Zwar lagen uns keine Daten zum Altersdurchschnitt der Epistaxispatienten in früheren Jahren am Klinikum rechts der Isar vor; zieht man aber die Ergebnisse von Bermüller et al. am Universitätsklinikum Ulm zum Vergleich heran, stützt unser Ergebnis die Aussage, dass das Kollektiv der stationären Epistaxispatienten immer älter wird. Dort zeigte das mittlere Alter von 2007 ($65 \pm 16,6$) bis 2011 ($72,0 \pm 14,2$) einen signifikanten Anstieg (2008: $64,1 \pm 16,8$; 2009: $66,9 \pm 14,2$; 2010: $63,6 \pm 18,3$) (Bermüller et al. 2014). In einer Erhebung von Pollice et al. 1997 lag das durchschnittliche Alter stationärer Epistaxispatienten noch bei 60 Jahren.

Ein ursächlicher Faktor, der hier von der Literatur immer wieder genannt wird, ist die zunehmend verbreitetere Einnahme gerinnungshemmender Medikamente. Antikoagulierte Epistaxispatienten wiesen in mehreren Studien ein teilweise sogar signifikant höheres Durchschnittsalter auf als Patienten ohne Medikation (Sauter et al. 2018; Smith et al. 2011, Bermüller et al. 2014, 2014). Diesen Effekt konnten wir in unserer Untersuchung ebenfalls nachweisen. Während das mittlere Alter der Patienten ohne Gerinnungshemmer 53,7 Jahre

betrug, lag es in der Gruppe mit Medikamenteneinnahme bei 73,0 Jahren und es ergab sich ein signifikant höheres Alter für jede einzelne Medikamentengruppe verglichen mit den Patienten ohne Gerinnungshemmung ($p < 0,001$). Dies erscheint nachvollziehbar, da orale Antikoagulanzen ihre Hauptanwendung bei Erkrankungen des höheren Lebensalters finden. Zwischen den Medikamentengruppen bestanden keine signifikanten Altersunterschiede.

Weiterhin vertreten einige Autoren die Auffassung, dass posteriore Blutungen häufiger bei älteren Patienten auftreten (Viducich et al. 1995); in unserem Kollektiv zeigte sich stattdessen eine Häufung der posterioren Epistaxisfälle bei Patienten mittleren Alters (40-59 Jahre) sowie ein überdurchschnittlich häufiges Auftreten anteriorer Blutungen bei älteren Patienten (60-99 Jahre). Dieser Trend ergab sich auch in einer prospektiven Untersuchung erwachsener Epistaxispatienten von Supriya et al., wobei hier kein statistischer Zusammenhang zwischen Patientenfaktoren und der Blutungslokalisierung bewiesen werden konnte (Supriya et al. 2010).

Uhler und Knipping konnten in ihrem Kollektiv ein signifikant höheres Alter der Patienten mit Rezidivblutungen (73,0 Jahre) im Vergleich zu Epistaxispatienten mit einmaliger Blutung (68,1 Jahre) nachweisen (Uhler und Knipping 2018). Diesbezüglich zeigte sich in unserem Kollektiv nur ein Trend; allerdings zielt die Aussage in die gleiche Richtung wie unsere Feststellung, dass Rezidive mit der Einnahme gerinnungshemmender Medikamente assoziiert sind; wie bereits beschrieben, wiesen diese einen deutlich höheren Altersdurchschnitt auf.

5.3 Saisonale Verteilung

Dass die Mehrzahl aller Vorstellungen (56,1%) zwischen Oktober und März erfolgte, deckt sich mit den bisherigen diesbezüglichen Erkenntnissen in der Literatur und anderen Studien zur Epistaxis (Pallin et al. 2005; Walker et al. 2007; Viducich et al. 1995).

Danielides et al. konnten zeigen, dass Wetterfaktoren wie Temperatur und Luftdruck im Winter noch einen größeren Einfluss auf die tägliche Anzahl von Epistaxisepisoden haben als in den Sommermonaten. Sowohl besonders kalte und trockene Bedingungen als auch plötzliche Wetterumschwünge waren dabei mit erhöhtem Epistaxisrisiko assoziiert und liefern eine plausible Erklärung für die von uns gefundene saisonale Häufung. (Danielides et al. 2002)

5.4 Ursachen und Risikofaktoren

Der konkrete Auslöser einer Epistaxisepisode ist nur bei traumatischen Ursachen zweifelsfrei nachzuvollziehen. Hierbei kommt der digitalen Manipulation besondere Bedeutung zu; eine große deutsche Übersichtsarbeit nennt die digitale Manipulation sogar als häufigsten Auslöser von Epistaxis (Beck et al. 2018). In unserem Kollektiv lag in 13,5% der Fälle ein Trauma vor, meist blieb die Ursache jedoch unklar (57,8%). Dabei muss allerdings berücksichtigt werden, dass Patienten die digitale Manipulation oft verschweigen, was zu einem Social Bias in unserer Auswertung geführt haben könnte. Das Schnäuzen stellt eine weitere traumatische Ursache dar, die von Patienten oft vergessen wird zu erwähnen. Nur in wenigen Studien finden sich genaue Zahlen zu Auslösern von Epistaxis; eine Untersuchung von 88 Fällen posteriorer Epistaxisepisoden ergab einen Anteil von 14,9% traumatischer Ursachen (Viducich et al. 1995).

Ein nach wie vor umstrittener ätiologischer Faktor ist die arterielle Hypertonie. Entsprechende Studien beschreiben einheitlich eine Häufung erhöhter Blutdruckwerte bei Vorstellung im Krankenhaus wegen Epistaxis; außerdem stellt arterielle Hypertonie zweifellos die häufigste Begleiterkrankung dieser Patienten dar (Folz et al. 2008; Viducich et al. 1995; Pollice und Yoder 1997; Uhler und Knipping 2018). Nichtsdestotrotz konnte ein kausaler Ursache-Wirkungs-Zusammenhang bisher statistisch nicht belegt werden (Bermüller et al. 2014; Kikidis et al. 2014).

In unserem Kollektiv wurde durch die behandelnden Ärzte bzw. Rettungssanitäter in 20,8% der Fälle eine hypertensive Entgleisung ($RR > 180/120$ mmHg) als mögliche Ursache der Epistaxis diagnostiziert, entsprechend therapiert sowie gegebenenfalls eine Weiterbehandlung durch den Hausarzt veranlasst. Auch hier kann nicht mit abschließender Sicherheit gesagt werden, ob der erhöhte Blutdruck die Epistaxis auslöste oder nur Ausdruck einer Stressreaktion auf die Blutung war. Bei 64,5% unserer Patienten lag eine arterielle Hypertonie als Begleiterkrankung vor, womit der Wert deutlich über dem Durchschnittswert in der Bevölkerung liegt (10-25%) und den Ergebnissen anderer Studien zur Epistaxis entspricht (Folz et al. 2008). Im stationären Kollektiv lag der Anteil mit 72,2% sogar noch höher; obwohl die stationäre Aufnahme bei Epistaxispatienten mit arterieller Hypertonie deutlich häufiger erfolgte, als statistisch zu erwarten gewesen wäre,

war dieser Zusammenhang nicht signifikant ($p = 0,06$). Auch in der Studie von Bermüller et al. konnte das Vorliegen eines arteriellen Hypertonus nicht als Risikofaktor für eine Hospitalisierung oder einen schweren Verlauf der Epistaxisepisoden verifiziert werden (Bermüller et al. 2014). Stadler et al. konnten ebenfalls nur einen nicht-signifikanten Trend zu rezidivierenden Verläufen bei Hypertonikern feststellen (Stadler et al. 2016).

In einer Untersuchung von Herkner et al. ergab sich für 79% der Epistaxispatienten mit erhöhten Blutdruckwerten bei Vorstellung in einer anschließenden 24-Stunden-Blutdruckmessung die Diagnose arterielle Hypertonie. Da es sich dabei in 27% um eine Erstdiagnose handelte, empfahlen die Autoren die Screeninguntersuchung für alle Epistaxispatienten, die erhöhte Blutdruckwerte zeigen (Herkner et al. 2002).

Da sich das Problem der unklaren Kausalität wohl auch durch zukünftige Studien nur schwer lösen lassen wird, empfiehlt sich eine initiale Blutdruckmessung und angemessene Therapie sowie gegebenenfalls weitere internistische Abklärung für jeden erwachsenen Epistaxispatienten.

Wie einleitend bereits beschrieben, kann auch das Vorliegen weiterer Grunderkrankungen zu einer Erhöhung des Epistaxisrisikos führen. In unserem stationären Kollektiv wiesen 53,3% der Patienten mindestens eine relevante Nebenerkrankung bzw. einen Risikofaktor für Epistaxis auf (die Hypertoniker wurden in diese Berechnung nicht miteinbezogen). In 35,6% lag eine Kombination von mindestens zwei Faktoren vor. Nach dem arteriellen Hypertonus war die koronare Herzerkrankung mit 28,0% die zweithäufigste relevante Begleiterkrankung; dies spiegelt den hohen Anteil antikoagulierter Patienten in unserem Kollektiv wieder. Außerdem erklärt sich die Häufung durch die Auswirkungen der kardiovaskulären Erkrankungen auf das Gefäßsystem; sowohl arterielle Hypertonie als auch Atherosklerose (die ja der koronaren Herzkrankheit zugrunde liegt) führen zu einer gesteigerten Vulnerabilität der Gefäße und somit zu einem höheren Blutungsrisiko. In vergleichbaren Studien bewegten sich die Zahlen für relevante Begleiterkrankungen inklusive arteriellem Hypertonus zwischen 45,4% und 65% (Awan et al. 2008; Supriya et al. 2010), Herzerkrankungen finden sich laut einer Übersichtsarbeit in bis zu 41% der Epistaxispatienten (Folz et al. 2008). Eine aktuelle Studie belegte, dass Patienten mit zwei bis vier Nebenerkrankungen

ein signifikant erhöhtes Rezidivrisiko aufweisen. Zudem lag hier der Anteil der Raucher mit 27,6% der Epistaxispatienten über der Prävalenz in der Gesamtbevölkerung (23,8%); dies begründen die Autoren zum Einen durch die allgemein gefäßschädigende Wirkung des Rauchens, zum anderen durch die Inhalation des toxischen und austrocknenden Rauchs. Zudem stellen sie einen möglicherweise apoptosefördernden Effekt des Nikotins auf die Nasenschleimhaut zur Diskussion (Uhler und Knipping 2018; Kuntz B., Zeiher J., Lampert T. 2018). In unserem Kollektiv wurde nur für 14,4% der stationären Patienten ein relevanter Nikotinkonsum verschlüsselt; hierbei könnte es sich jedoch auch um einen Dokumentations-Bias handeln, da die Relevanz dieses Risikofaktors bei Epistaxispatienten bisher wenig Beachtung findet.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es durchaus sinnvoll ist, bei der Aufnahme von Epistaxispatienten auf das Vorliegen relevanter Grunderkrankungen und Risikofaktoren zu achten, da sich hier zusätzliche Therapieansätze ergeben können.

5.5 Lokalisation

In 86,3% der Epistaxisfälle gelang es dem behandelnden Arzt, die Blutung eindeutig zu lokalisieren. Verglichen mit anderen HNO-ärztlichen Untersuchungen lag die Zahl unklarer Blutungsquellen in unserem Kollektiv damit im Mittelfeld, die Angaben bewegen sich hier zwischen 9% und 33% (Supriya et al. 2010; Chiu und McGarry 2007; Bermüller et al. 2014). Allen Erhebungen gemeinsam ist die Dominanz der anterioren Blutungslokalisation, was auch in unserer Erhebung mit 72,7% der Fall war. Bezüglich der Häufigkeit posteriorer Blutungen gehen die Angaben in der Literatur recht weit auseinander, es finden sich Angaben zwischen 5% und 47% (Viducich et al. 1995; Bermüller et al. 2014; Supriya et al. 2010). Dies mag auch dadurch begründet sein, dass nach wie vor keine eindeutige Definition der posterioren Blutung existiert. Unser Wert von 5,8% posterioren Blutungen erscheint zunächst recht gering; es muss allerdings beachtet werden, dass wir Blutungen, die eindeutig aus dem Bereich der Nasenmuscheln stammten, gesondert betrachteten. Fasst man diese beiden Gruppen zusammen, wie es in anderen Kollektiven geschehen ist, ergeben sich 12,3%. Dass unsere Patienten zwischen 40 und 59 Jahren signifikant häufiger eine posteriore Blutung aufwiesen wurde bereits beschrieben; außerdem führte diese

Blutungslokalisierung auch signifikant öfter zur Hospitalisierung der Patienten ($p < 0,001$) sowie zu komplikativen Verläufen (Krankenhausaufenthalt > 4 Nächte, Rezivblutungen, Notwendigkeit einer operativen/interventionellen Therapie) ($p < 0,001$). Dies bestätigte die Ergebnisse vergleichbarer Studien; Bermüller et al. zeigten eine signifikant längere Verweildauer für nicht-anteriore Epistaxisfälle (Bermüller et al. 2014; Uhler und Knipping 2018), Viducich et al. bestätigten ein signifikant höheres Rezidivrisiko für posteriore Blutungen (Viducich et al. 1995). In den wenigen Fällen, in denen es bei posteriorer Blutung nicht zu einer stationären Aufnahme kam, ließ sich durch Elektrokoagulation und vordere Tamponade eine suffiziente Blutstillung erreichen.

5.6 Therapie

Die am häufigsten zielführend eingesetzte Therapie war in unserem Kollektiv die Elektrokauterisation (68,2%). In Kombination mit der mittlerweile standardmäßig angewendeten endoskopischen Rhinoskopie mit verschiedenen starren Winkeloptiken lassen sich sowohl anteriore als auch posteriore Blutungsquellen gut lokalisieren und veröden, was insgesamt den Klinikaufenthalt der Patienten deutlich verkürzt (McGarry 1991; Supriya et al. 2010). Die Verätzung der Blutungsquelle mittels Silbernitrat kam an unserem Klinikum in Einklang mit den Forschungsergebnissen nicht mehr zum Einsatz (Beck et al. 2018; Soyka et al.; Spielmann et al. 2012) bzw. wird selten für die Verödung septaler Blutungen bei kleinen Kindern angewandt, welche im Kollektiv von 2014 nicht eingeschlossen wurden. Leichte anteriore Blutungen, in denen keine eindeutige Blutungsquelle erkennbar war, ließen sich oft mittels vorderer Nasentamponade therapieren (23,0%).

Obwohl die zahlreichen Nachteile der posterioren Tamponaden (Patientendiskomfort, Dislokation, Hypoxien, Vagusreiz mit kardialen Komplikationen) hinlänglich bekannt sind und Bermüller et al. ihnen sogar das höchste Rezidivrisiko aller Therapieformen zuschrieben, kamen sie in unserem Kollektiv bei diffusen posterioren Blutungen noch vor der operativen Therapie zum Einsatz (Beule et al. 2004; Bermüller et al. 2014). Allerdings waren sie nur in 1,2% aller Fälle zielführend, wohingegen in 2,7% erst die anschließende operative Versorgung ausreichend war. Mittlerweile fordern aufgrund entsprechender Studienergebnisse immer mehr Autoren den Einsatz der Operation als Erstlinientherapie; sie berufen sich dabei auf die Überlegenheit

bezüglich Patientenkomfort, Kosteneffektivität, Risikoprofil und Blutungskontrolle der transnasalen, endoskopischen operativen Therapie gegenüber Tamponaden und der Embolisation (McClurg und Carrau 2014; Nouraei et al. 2007; Chiu und McGarry 2007). Im Kollektiv von Bermüller et al. wurden bereits 11% der Patienten operativ behandelt (Bermüller et al. 2014). Signifikant häufiger kam die operative Therapie laut Uhler et al. bei Rezidivblutungen zum Einsatz (Uhler und Knipping 2018); das lässt die Vermutung zu, dass es bei Einsatz der Operation als Erstlinientherapie möglicherweise zu weniger Rezidivblutungen gekommen wäre.

Die interventionelle Embolisation blieb in unserem Kollektiv trotz guter Studienergebnisse ein Mittel der Reserve (0,3% aller Fälle); dies entspricht dem Vorgehen in anderen Kliniken (Chiu und McGarry 2007; Bermüller et al. 2014). Ein Grund dafür könnten die hohen Kosten sowie die benötigte fachliche Expertise sein. Zudem spielen sicherlich die möglichen schwerwiegenden Komplikationen eine Rolle, sowie die Tatsache, dass es sich bei den erfolgreichen Studien meist um unizentrische Untersuchungen einzelner Abteilungen handelt.

Rein mit konservativen Mitteln lassen sich vor allem pädiatrische Epistaxisfälle therapieren (Damrose und Maddalozzo 2006).

Eingangs beschriebene alternative Therapiemöglichkeiten wie FloSeal®, oder Tranexamsäure kamen in unserem Kollektiv nicht zum Einsatz und haben sich bisher noch nicht flächendeckend durchgesetzt. Ein Grund könnte der Kostendruck und fehlende Abrechnungsfähigkeit sein. Die guten Studienergebnisse geben allerdings Anlass, den zukünftigen Einsatz der Substanzen zumindest zu erwägen.

5.7 Setting

In unserer Untersuchung befanden die behandelnden Ärzte die Hospitalisierung der Patienten in 15,0% der Fälle für notwendig. Die Ergebnisse vergleichbarer Studien unterliegen diesbezüglich starken Schwankungen (6% bis 67%), wobei teilweise nicht eindeutig zwischen Behandlung auf Station und stationärer Aufnahme unterschieden wird (Bolz et al. 2011; Pallin et al. 2005; Bolz et al. 2011; Pallin et al. 2005; Supriya et al. 2010; Smith et al. 2011).

Walker et al. konstatierten nach einer 9-jährigen Untersuchung eine Abnahme der stationären Aufnahmen; die Autoren machten einen Wandel der

Behandlungsstrategien hin zu direkten, ambulanten Therapieverfahren dafür verantwortlich (Walker et al. 2007).

Signifikant häufiger kam es in unserem Kollektiv nur bei posteriorer Blutungslokalisierung zur stationären Aufnahme. Dabei handelt es sich um einen gut belegten Zusammenhang (Supriya et al. 2010; Uhler und Knipping 2018). Faktoren wie hohes Alter und Einnahme gerinnungshemmender Medikamente, die in der Literatur teilweise ebenfalls mit vermehrten stationären Aufenthalten in Verbindung gebracht werden, stellten in unserer Untersuchung keine signifikanten Risikofaktoren dar (Walker et al. 2007; Sauter et al. 2018; Uhler und Knipping 2018).

5.8 Verweildauer

Im Durchschnitt verbrachten unsere stationären Patienten 3,8 ($\pm 2,3$) Nächte im Krankenhaus; dies entsprach in etwa der mittleren stationären Verweildauer aller erwachsenen Epistaxispatienten in Deutschland im Jahr 2014 (4,1 Tage) (Statistisches Bundesamt Deutschland 2014).

Auch hier gilt eine posteriore Blutungslokalisierung als eindeutiger Risikofaktor für eine längere Dauer des Krankenhausaufenthalts (Uhler und Knipping 2018; Bermüller et al. 2014; Supriya et al. 2010), was sich auch in unserem Kollektiv bestätigte (siehe komplizierte Verläufe). Im Gegensatz zu einigen Studien, die die Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten mit einer längeren Verweildauer in Verbindung bringen, zeigte sich bei uns nur für die Einnahme von TAH ($4,4 \pm 3,0$) sowie für die Einnahme einer Kombination gerinnungshemmender Medikamente ($4,4 \pm 3,2$) eine längere Verweildauer als bei Patienten ohne Gerinnungshemmung ($4,1 \pm 1,9$) (Uhler und Knipping 2018, Bermüller et al. 2014, 2014; Smith et al. 2011). Die Gruppe mit Vitamin-K-Antagonisten verbrachte sogar signifikant weniger Zeit im Krankenhaus als Patienten mit TAH-Einnahme ($p = 0,011$) sowie Patienten mit einer Kombination von Gerinnungshemmern ($p = 0,008$). Allerdings muss bei den Vergleichen mit anderen Studienkollektiven auch hier wieder berücksichtigt werden, dass dort teilweise Patienten mit eintägiger „stationärer“ Therapie ohne Übernachtung in die Berechnungen einbezogen wurden. Die Verweildauer der Patienten mit NOAK-Einnahme war mit 2,3 ($\pm 1,2$) Nächten sogar signifikant kürzer als die der Patienten ohne Medikation ($p < 0,001$); auch in der Untersuchung von Sauter et al. wies die Gruppe der Patienten mit direkten Antikoagulanzen eine kürzere

Verweildauer auf als die der Vitamin-K-Antagonisten (Sauter et al. 2018). Bermüller et al. erklären diesen Zusammenhang durch die lange Halbwertszeit von PPC: vor Detamponade bzw. Entlassung müsse die Normalisierung bzw. regelhafte Einstellung des INR abgewartet werden sowie, bei überbrückender Umstellung auf niedermolekulare Heparine, die Nieren- und Thrombozytenwerte kontrolliert werden (Bermüller et al. 2014).

5.9 Laborwerte

5.9.1 Hämoglobin

Die behandlungspflichtige Anämie stellt mit 3,7-50% die häufigste Komplikation der Epistaxis dar (Uhler und Knipping 2018), weshalb wir die Hämoglobin-Werte unserer Patienten zu Beginn und im Verlauf der Behandlung dokumentierten; in völlig unkomplizierten Fällen verzichteten die behandelnden Ärzte auf eine Blutentnahme. Die ausgeprägten Schwankungen der Werte in der Literatur begründen die Autoren mit den unterschiedlichen Transfusionsrichtlinien und den verschiedenen Designs der Studien. Es zeigte sich in 25,7% unserer Vorstellungen eine Anämie, in 6,5% lag der Hb unter 10g/dl. Diese Patienten wurden stationär betreut (teilweise handelte es sich um konsiliarisch betreute stationäre Patienten anderer Abteilungen) und gegebenenfalls transfundiert. Da die Verabreichung von Erythrozytenkonzentraten in unserer Klinik bei Hb-Werten zwischen 6 und 10g/dl im Ermessen des Arztes liegt, abhängig von Grunderkrankungen, dem vorausgegangenen Hb und der Höhe des Blutverlustes, scheinen unsere Werte hier in etwa denen vergleichbarer Studien zu entsprechen (Pollice und Yoder 1997; Supriya et al. 2010). Nur bei bekannter chronischer Anämie (z.B. im Rahmen einer onkologischen Grunderkrankung) wurde teilweise auf die stationäre Aufnahme der Patienten verzichtet. In 10,3% der Fälle kam es im Verlauf zu einem Hb-Abfall >0,5g/dl, in 2,2% zu einem Hb-Abfall >2g/dl. Erneut offenbarte sich hier die Relevanz posteriorer Blutungen: sie führten signifikant häufiger sowohl zu Hb-relevanten Blutungen als auch zu ausgeprägteren Hb-Abfällen ($p < 0,01$).

5.9.2 Gerinnungsparameter

Die Frage nach der Sinnhaftigkeit standardmäßiger Untersuchung von Gerinnungsparametern bei Epistaxispatienten wird nach wie vor kontrovers diskutiert. Verschiedene Autoren empfehlen die Gerinnungsdiagnostik für

antikoagulierte Patienten, bei bekannter Koagulopathie sowie chronischer Lebererkrankung, bei völlig unklarer Blutungsursache und auch bei Kindern (Awan et al. 2008; Spielmann et al. 2012; Sandoval et al. 2002; Thaha et al. 2000; Folz et al. 2008; Beck et al. 2018). Prinzipiell sollte in unserer Klinik bei ambulanten Epistaxispatienten unter Marcumartherapie immer die INR, bei starker Blutung bzw. stationärere Aufnahme zusätzlich die aPTT, die Thrombozytenzahl sowie der Hb bestimmt werden.

In 40,8% der untersuchten Fälle ergab sich eine verlängerte aPTT; geht man davon aus, dass bei den Patienten ohne Gerinnungsdiagnostik keine Entgleisungen vorlagen, zeigte sich damit bei 20,7% des Gesamtkollektivs eine verlängerte aPTT. Allerdings erfolgte in 63,7% dieser Fälle eine PPC-Einnahme; auch wenn die aPTT bei Cumarinen nicht zur Kontrolle des Therapieerfolgs verwendet werden darf, führt sie aufgrund der verringerten Synthese der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X zu einer Verlängerung der aPTT (Lab Tests Online 2014). Der zur Beurteilung der PPC-Therapie geeignete Wert, die INR, lag nur bei 5% der Patienten mit PPC-Einnahme außerhalb des therapeutischen Bereichs.

In der Erhebung von Awan et al. zeigten 9,3% aller Epistaxispatienten Entgleisungen der aPTT bzw. INR, wobei in allen Fällen entweder eine chronische Lebererkrankung, eine bekannte Koagulopathie oder Antikogulationstherapie vorlag (ob die Zielwerte hier entsprechend angepasst wurden ist nicht ersichtlich). Da sich bei gesunden Individuen nur in etwa einem Prozent entgleiste Gerinnungsparameter zeigen, empfahlen die Autoren die kostensparende Beschränkung der Gerinnungsdiagnostik auf Patienten mit den bereits genannten Risikofaktoren (Awan et al. 2008). Dass eine Kontrolle der Gerinnungswerte bei antikoagulierten Patienten erstrebenswert ist, erscheint nachvollziehbar. Gerade bei der Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten liegt der INR-Wert vermutlich recht häufig außerhalb der therapeutischen Range; die Angaben in der Literatur schwanken hier zwischen 16% und 76% (Smith et al. 2011) (Soyka und Holzmann 2013).

Bei Uhler et al. war dieser Anteil in der Gruppe der Patienten mit rezidivierender Epistaxis mit 50% höher als im restlichen stationären Kollektiv, weshalb die Autoren einen schlecht einstellbaren und schwankenden INR als Risikofaktor für das Auftreten von Epistaxis postulierten (Uhler und Knipping 2018).

Die These, dass eine höhere Ziel-INR bei bestimmten Indikationen, wie z.B. Zustand nach mechanischem Herzklappenersatz, mit einem höheren Epistaxisrisiko assoziiert ist, untersuchte eine aktuelle Schweizer Studie. Es zeigte sich allerdings, dass die Gruppe mit mechanischer Herzklappe gar keine höheren INR-Werte aufwies; im Mittel betrug die INR in beiden Gruppen 2,6. Vergleichende Aussagen über die Qualität der Einstellung bei Einnahme von NOAK lassen sich nicht treffen, da keiner der Standard-Gerinnungsparameter zum Monitoring dieser Medikamente geeignet ist. Bei Verdacht auf Überdosierung sollten die entsprechenden speziellen Testverfahren (chromogene Anti-Faktor-Xa-Testung, Hemoclot®) zum Einsatz kommen.

5.10 Gerinnungshemmende Medikation

5.10.1 Vergleich mit der Gesamtbevölkerung

In 66,8% aller von uns analysierten Epistaxisfälle nahmen die Patienten Gerinnungshemmer ein. Diese Zahl liegt damit leicht über den Ergebnissen anderer Kohortenstudien; hier schwanken die Angaben zwischen 24% und 62%. Auffällig ist dabei der zeitliche Verlauf der Werte: während Pollice et al. 1997 noch von 33% Antikoagulierten berichteten, sind es bei aktuellen Studien meist deutlich mehr als 50% (Pollice und Yoder 1997; Supriya et al. 2010; Bermüller et al. 2014; Smith et al. 2011; Uhler und Knipping 2018). Der Zusammenhang mit dem zunehmenden Alter der Gesamtbevölkerung und der altersabhängigen Verteilungen von Erkrankungen wie Vorhofflimmern wurde bereits hinlänglich beleuchtet. Eindrücklich ist allerdings die Überrepräsentation der oralen Antikoagulanzen in unserem Kollektiv verglichen mit der Gesamtbevölkerung. Während 40,7% unserer Patienten Cumarine oder NOAK einnahmen, sind es in der Allgemeinheit nur ungefähr ein Prozent (Chenot et al. 2012). Diese Zahlen untermauern die These, dass Gerinnungshemmer große Bedeutung für das Auftreten von Epistaxis haben.

Vergleicht man zudem das Verhältnis von klassischen und neuen oralen Antikoagulanzen in der Gesamtbevölkerung (1,9:1) mit dem in unserem Kollektiv (3,2:1), so sind die NOAK hier deutlich seltener vertreten als es eigentlich der Fall sein müsste (Schwabe und Paffrath 2015). Dies spricht an sich für ein positives Risikoprofil der neuen Gerinnungshemmer.

5.10.2 Vergleich der Medikamentengruppen

In unserem Kollektiv nahmen jeweils etwa ein Drittel der Patienten mindestens ein KIOAK oder einen TAH ein, was den Ergebnissen vergleichbarer Studien entspricht (Pollice und Yoder 1997; Uhler und Knipping 2018; Bermüller et al. 2014; Viducich et al. 1995). Das Verhältnis zur Häufigkeit von NOAK (in unserem Kollektiv erfolgte in 10,6% die alleinige oder kombinierte Einnahme) ähnelte dem einer großen Schweizer Studie, die nur antikoagulierte Epistaxispatienten untersuchte (Verhältnis KIOAK:NOAK = 2,6:1) (Sauter et al. 2018). Die Kombination gerinnungshemmender Medikamente kam in unserem Kollektiv mit 18,5% relativ oft vor (14,1% bei Sauter et al., 5,5% bei Uhler et al.) (Sauter et al. 2018; Uhler und Knipping 2018).

Unsere Untersuchung bestätigte einige der gängigen Annahmen über Vitamin-K-Antagonisten, die sich in der Literatur finden. Grundlegend gilt die Einnahme oraler Antikoagulanzen schon seit geraumer Zeit als Risikofaktor für das Auftreten von Epistaxis (Sauter et al. 2018). Dies spiegelt sich in der bereits beschriebenen auffälligen Überrepräsentation der Cumarine in unserem Kollektiv wieder. Auch das oft beschriebene gehobene Alter dieser Patientengruppe sahen wir in unserer Untersuchung bestätigt; mit einem Durchschnitt von 74,4 Jahren ergab sich ein signifikanter Unterschied zu den Patienten ohne Medikation (53,7 Jahre) (Bermüller et al. 2014; Sauter et al. 2018).

Des Weiteren werden Vitamin-K-Antagonisten mit häufigeren und längeren stationären Aufenthalten sowie einer höheren Rezidivrate in Verbindung gebracht (Bermüller et al. 2014; Uhler und Knipping 2018). Stadler et al. beschrieben Cumarine als unabhängigen und signifikanten Risikofaktor für rezidivierende Epistaxisverläufe (OR = 11,6) (Stadler et al. 2016); Bermüller et al. identifizierten die Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten als stärksten signifikanten Einfluss auf die Krankenhausverweildauer, welche im Mittel 5,4 Tage betrug (Bermüller et al. 2014). Das stellte sich in unserem Kollektiv etwas anders dar: eine Hospitalisierung war anteilmäßig vor allem bei den NOAK (20,9%) sowie den Patienten ohne Gerinnungshemmern (16,6%) notwendig und betrug bei Einnahme von KIOAK nur 15,9%. Es zeigten sich allerdings keine signifikanten Unterschiede zu Patienten ohne Antikoagulation. Die Verweildauer stationärer Patienten war in unserem Kollektiv bei Einnahme von TAH sowie Medikamentenkombinationen am höchsten (4,4 Nächte), gefolgt von

der Gruppe ohne Gerinnungshemmer (4,1 Nächte). Für KIOAK ergab sich eine (verglichen mit den ersten beiden Gruppen) signifikant kürzere Verweildauer (3,4 Nächte), bei Einnahme von NOAK war sie auch verglichen mit der Gruppe ohne Medikamenteneinnahme signifikant geringer (2,3 Nächte).

Als ursächlich für die kürzere Verweildauer der Patienten unter KIOAK- und NOAK-Therapie sahen wir die Häufung der überwiegend leicht zu kontrollierenden, anterioren Blutungen in diesen Gruppen an. In Kombination mit dem hohen Durchschnittsalter dieser Gruppen wies das darauf hin, dass viele dieser Fälle die multimorbiden alten Patienten betrafen, die teils aus speziellen Indikationen (Klärung der häuslichen Versorgung, Einstellung eines entgleisten arteriellen Hypertonus etc.) für wenige Nächte stationär aufgenommen werden (Bermüller et al. 2014). Den Unterschied zwischen KIOAK und NOAK sahen wir, wie Sauter et al., zum Einen durch die geringe Halbwertszeit von Rivaroxaban begründet. Diese erleichtert die Handhabung des Medikaments und erlaubt eine frühere Detamponade bei stabilisierter Blutgerinnung. Im Vergleich dazu ist bei PPC oft eine komplizierte Dosisanpassung mit häufigen INR-Kontrollen nötig, die nicht immer ambulant erfolgen kann (Sauter et al. 2018). Zum Anderen zeigte sich in der Gruppe der KIOAK ein größerer Anteil schwerer Verläufe sowie Hb-relevanter Blutungen als in der NOAK-Gruppe (7,3% vs. 4,7%). Dieser Trend war jedoch nicht signifikant.

Ähnliche Ergebnisse wurden auch von Bermüller et al. berichtet: hier kam es bei alten Patienten mit anteriorer Epistaxis zu signifikant kürzeren Krankenhausaufenthalten, wobei die Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten ebenfalls einen steigernden Einfluss auf die Krankenhausverweildauer besaß (Bermüller et al. 2014).

In unserer Studie ließ sich vor allem für zwei Patientengruppen eine hohe Verweildauer feststellen: zum Einen waren das die signifikant häufiger kompliziert verlaufenden posterioren Epistaxisfälle, welche vor allem Patienten mittleren Alters ohne Gerinnungshemmung betrafen; zum Anderen zeigten Patienten mit TAH-Einnahme und Patienten mit einer Kombination mehrerer gerinnungshemmender Medikamente eine Tendenz zu langen Krankenhausaufenthalten. Bei Doppeltherapie bestand passend dazu ein signifikant erhöhtes Rezidivrisiko, welches sich auch in der Langzeitbetrachtung bis April 2018 bestätigte; auch Uhler et al. konnten diesen Trend aufzeigen

(Uhler und Knipping 2018). Vedovati et al. untersuchten die Auswirkungen der kombinierten Gerinnungstherapie genauer und konstatierten ein deutlich erhöhtes Blutungsrisiko, verglichen mit alleiniger Warfarintherapie. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass nur für Patienten mit sehr hohem Thromboembolierisiko der Nutzen der Kombinationstherapie überwiegt. Dazu zählten sie Patienten mit mechanischer Herzklappe sowie schwerer koronarer Herzerkrankung; für Patienten mit atrialem Vorhofflimmern galt das nicht (Vedovati et al. 2010). Bereits bei alleiniger ASS-Einnahme besteht laut Stadler et al. ein erhöhtes Risiko für schwere und rezidivierende Verläufe von Epistaxis, was mit den langen stationären Aufenthalten unserer TAH-Patienten in Einklang zu bringen ist (Stadler et al. 2016).

5.11 Ausblick

Die zunehmende Bedeutung der steigenden Zahl antikoagulierter Patienten für das Krankheitsbild der Epistaxis wurde mittlerweile durch zahlreiche Studien verdeutlicht.

Diese Entwicklung hat sowohl finanzielle als auch klinisch-praktische Auswirkungen, die abschließend kurz beleuchtet werden sollen.

Die höhere Rezidivgefahr sowie die Multimorbidität dieses Kollektivs erhöhen den Behandlungs- und Betreuungsaufwand; eine entsprechende Anpassung der DRG, wie sie z.B. von Bermüller et al. gefordert wird, erscheint daher sinnvoll. Die Autoren kritisieren, dass aktuell nur die Unterscheidung zwischen konservativer Therapie (auch Koagulation ohne Vollnarkose) und operativer Behandlung existiert, wenn es um die Vergütung von Epistaxisfällen geht. Einflussreichen Faktoren, wie etwa Einnahme gerinnungshemmender Medikamente und Komorbiditäten (z.B. arterielle Hypertonie), werde dabei nicht genügend Bedeutung beigemessen (Bermüller et al. 2014).

Zum Anderen werden Hals-Nasen-Ohren-Ärzte im klinischen Umgang mit antikoagulierten Patienten vor neue Herausforderungen gestellt. Aus diesem Grund wären Leitlinien erstrebenswert, die den Fokus auf die spezielle Therapie dieser Patienten legen (inklusive Vorgaben zu Antagonisierung und Neueinstellung der Antikoagulanzen). In Frankreich existieren bereits seit dem Jahr 2016 Leitlinien zur Epistaxistherapie, die für antikoagulierte Patienten relativ frühzeitig die Konsultation eines Internisten oder Hämatologen empfehlen (Beck et al. 2018). Dabei stellt sich die Frage, ob das in Zukunft umsetzbar bleiben

wird oder ob es nicht sinnvoller wäre, die Hals-Nasen-Ohren-Ärzte selbst im Umgang mit diesem speziellen Patientengut zu schulen. Ein weiterer Punkt, der auch aus finanzieller Sicht einer eindeutigen Regelung bedarf, ist die labormedizinische Untersuchung von Gerinnungsparametern. Während sie zur Identifizierung von überdosierten Patienten oder Patienten mit starken INR-Schwankungen (ein Risikofaktor für rezidivierende Epistaxis) einen hohen Nutzen hat, verursacht ein unnötiger Einsatz bei ansonsten gesunden Patienten nur unnötige Kosten (Uhler und Knipping 2018). Eine weitere lohnenswerte Neuerung scheint laut aktueller Studienlage möglicherweise der Einsatz operativer Therapiemöglichkeiten als Mittel der ersten Wahl zu sein. Hierdurch ließen sich möglicherweise langwierige rezidivierende Verläufe verhindern, die für den Patienten sehr unangenehm sind (McClurg und Carrau 2014).

Um jedoch einem rein gewinnorientierten Mehreinsatz der operativen Methode vorzubeugen, wären weitere vergleichende Studien wünschenswert, die auch die zusätzlichen, narkoseassoziierten Komplikationen berücksichtigen.

5.12 Limitationen

Die von uns durchgeführte Studie weist eine Anzahl von Limitierungen auf, die bei möglichen Schlussfolgerungen zu bedenken sind.

Zum Einen handelt es sich um eine retrospektive Studie. Aus diesem Grund können Hypothesen mittels der von uns erbrachten Ergebnisse nur untermauert, nicht aber endgültig bewiesen werden. Es ist nicht möglich, Rückschlüsse auf Kausalitäten zu ziehen. Um die Einnahme gerinnungshemmender Medikation als eindeutige Ursache von Epistaxisepisoden zu verifizieren, bedarf es eines prospektiven Studiendesigns. Weiterhin kann sich aufgrund der Retrospektivität ein Selektionsbias ergeben, da Patienten, die sich mit mit eventuellen Rezidiven in eine andere Klinik begeben haben, nicht berücksichtigt wurden. Zudem mussten wir bei der Auswertung der Akten darauf vertrauen, dass alle behandelnden Ärzte gleichermaßen zuverlässig und ausführlich dokumentierten; gerade bei scheinbar nebensächlichen anamnestischen Informationen wie z.B. Nikotinabusus könnten hier Unterschiede bestehen. Einige Fälle konnten aufgrund mangelnder Dokumentation gar nicht in die Studie eingeschlossen werden; da es sich dabei aber nur um 24 Fälle handelte, dürfte das keinen Einfluss auf die Ergebnisse gehabt haben.

Eine weitere Limitierung der Aussagekraft unserer Arbeit ist durch die teils geringe Gruppengröße der verschiedenen Medikamentengruppen gegeben. Hier wäre eine institutsübergreifende Analyse erstrebenswert, um die Power der Aufdeckung von Gruppenunterschieden zu erhöhen.

Bei der Erhebung klinisch-chemischer Laborparameter ist generell immer zu beachten, dass multiple Faktoren die Werte beeinflussen können; hier sind z.B. Nahrungsmittel und Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln zu nennen. Gerade bei Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten kommt es häufig zu solchen Abweichungen. Bei Patienten, die wir nur konsiliarisch mitbetreuten, war zudem nicht eindeutig eruierbar ob ein vorliegender Hb-Abfall tatsächlich durch die Epistaxisepisode bedingt war.

Da die Relevanz des Themas Antikoagulation bei Epistaxis eindrücklich ist, aber die entsprechenden aktuellen Studien anderer Autoren ebenfalls ein retrospektives Design sowie geringe Gruppengrößen aufweisen, wäre die Durchführung einer prospektiven, institutsübergreifenden Untersuchung zur weiteren Klärung des Zusammenhangs unserer Meinung nach wünschenswert.

5.13 Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit war es, die Bedeutung oraler Antikoagulanzen für Epistaxis genauer zu beurteilen, wobei wir den Fokus auf Unterschiede zwischen Vitamin-K-abhängigen Antikoagulanzen und den Neuen Oralen Antikoagulanzen legten.

Bei der Untersuchung aller Epistaxispatienten der HNO-Abteilung am Klinikum Rechts der Isar aus dem Jahr 2014 ergaben sich 600 Fälle mit aktiver Blutung. Das mittlere Alter betrug 66,6 Jahre und mit 66,8% bestand in der Mehrzahl der Fälle eine gerinnungshemmende Medikation. Diese Patientengruppe wies ein signifikant höheres Durchschnittsalter ($p < 0,01$) sowie signifikant mehr Rezidivblutungen ($p = 0,014$) auf als Patienten ohne gerinnungshemmende Medikation, wobei vor allem die kombinierte Einnahme mehrerer Gerinnungshemmer das Rezidivrisiko erhöhte ($p < 0,01$).

Die Epistaxis war in 72,7% anterior lokalisiert, wobei die übrigen Lokalisationen (posteriore Blutung/Nasenmuscheln/Teleangiektasien) hochsignifikant öfter zur stationären Aufnahme führten ($p < 0,001$). Posteriore Blutungen traten vor allem bei Patienten mittleren Alters auf ($p < 0,01$) und nahmen gehäuft einen komplikativen Verlauf (Rezidiv/OP/Embolisation/Verweildauer > 4 Nächte, Hb-

relevante Blutung) ($p < 0,01$). Dabei bestand signifikant seltener eine Gerinnungshemmung als im restlichen Kollektiv ($p = 0,006$).

Verglichen mit der Gesamtbevölkerung zeigte sich bei unseren Patienten eine eindruckliche Überrepräsentation oraler Antikoagulanzen (1% vs. 40,7%), vor allem der KIOAK. Sowohl Epistaxisfälle unter KIOAK als auch NOAK waren jedoch durch milde Verläufe mit kurzer Hospitalisierung gekennzeichnet; diese war signifikant kürzer als bei Einnahme von TAH oder einer Medikamentenkombination ($p < 0,01$), bei Patienten mit NOAK lag die Verweildauer auch signifikant unter der von Patienten ohne Gerinnungshemmung ($p < 0,01$).

Zusammenfassend war die Einnahme gerinnungshemmender Medikamente in unserem Kollektiv mit einem höheren Durchschnittsalter sowie einem höheren Rezidivrisiko bei insgesamt leichteren und unkomplizierten Verläufen verbunden. Verglichen mit der Allgemeinheit waren orale Antikoagulanzen deutlich überrepräsentiert, wobei NOAK noch seltener mit schweren Verläufen assoziiert waren als KIOAK.

Komplikationen und schwere Verläufe zeigten sich vor allem bei nichtantikoagulierten Patienten mittleren Alters mit posteriorer Blutungslokalisierung.

6 Anhang

7 Literaturverzeichnis

Abraham, N. S.; Singh, S.; Alexander, G. C.; Heien, H.; Haas, L. R.; Crown, W.; Shah, N. D. (2015): Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin. Population based cohort study. In: *BMJ* 350 (8006), h1857. DOI: 10.1136/bmj.h1857.

Ahmed, A.; Woolford, T. J. (2003): Endoscopic bipolar diathermy in the management of epistaxis: an effective and cost-efficient treatment. In: *Clinical otolaryngology and allied sciences* 28 (3), 273–275.

American Psychological Association (2013): Publication manual of the American Psychological Association. 6th edition. Washington, DC: American Psychological Association.

Antwerpes, F.; Ostendorf, N.; Kropf, E.; Graf von Westphalen, G.; Mathies, L.; Merz, S. (2016): Partielle Thromboplastinzeit. Hg. v. DocCheck Medical Services GmbH. Online verfügbar unter http://flexikon.doccheck.com/de/Partielle_Thromboplastinzeit, zuletzt aktualisiert am 04.07.2018, zuletzt geprüft am 25.02.2019.

Arznei-Telegramm (1998): Korrespondenz: OP unter ASS: Desmopressin (Minirin) zur Blutungsprophylaxe? In: *Arznei-Telegramm* (4), 41–42. Online verfügbar unter https://www.arznei-telegramm.de/html/1998_04/9804041_03.html, zuletzt geprüft am 25.02.2019.

Aumüller, G.; Wennemuth, G. (2014): Gefäßversorgung und Innervation von Nase und Nasennebenhöhlen. In: Gerhard Aumüller (Hg.): *Anatomie*. 3. aktual. Aufl. Stuttgart: Thieme (Duale Reihe), 1046.

Awan, M. S.; Iqbal, M.; Imam, S. Z. (2008): Epistaxis. When are coagulation studies justified? In: *Emergency Medicine Journal* 25 (3), 156–157. DOI: 10.1136/emj.2006.038828.

Badran, K.; Malik, T.; Belloso, A.; Timms, M. (2005): Randomized controlled trial comparing Merocel and RapidRhino packing in the management of anterior epistaxis. In: *Clinical Otolaryngology* 30 (4), 333–337.

Baker, W. L.; Cios, D. A.; Sander, S. D.; Coleman, C. I. (2009): Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States. In: *Journal of managed care pharmacy : JMCP* 15 (3), 244–252. DOI: 10.18553/jmcp.2009.15.3.244.

Barnes, M. L.; Spielmann, P. M.; White, P. S. (2012): Epistaxis. A Contemporary Evidence Based Approach. In: *Otolaryngologic Clinics of North America* 45 (5), 1005–1017. DOI: 10.1016/j.otc.2012.06.018.

Bayerische Staatskanzlei (15.05.2018): Bayerisches Datenschutzgesetz. Online verfügbar unter <http://gesetze-bayern.de/Content/Document/BayDSG>true>, zuletzt geprüft am 28.06.2018.

Beck, R.; Sorge, M.; Schneider, A.; Dietz, A. (2018): Current Approaches to Epistaxis Treatment in Primary and Secondary Care. In: *Deutsches Ärzteblatt Int.* 2018 115(1-2), 12–22. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0012.

Berkels, R.; Klotz, T.; Sticht, G.; Englemann, U.; Klaus, W. (2001): Modulation of human platelet aggregation by the phosphodiesterase type 5 inhibitor sildenafil. In: *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 37 (4), 413–421.

Bermüller, C.; Bender, M.; Brögger, C.; Petereit, F.; Schulz, M. (2014): Epistaxis bei Antikoagulation - eine klinische und ökonomische Herausforderung? In: *Laryngo- rhino- otologie* 93 (4), 249–255. DOI: 10.1055/s-0033-1355400.

Beule, A. G.; Weber, R. K.; Kaftan, H.; Hosemann, W. (2004): Übersicht: Art und Wirkung geläufiger Nasentamponaden. In: *Laryngo- rhino- otologie* 83 (8), 534–551. DOI: 10.1055/s-2004-825695.

Bolz, M.; Streppel, M.; Guntinas-Lichius, O. (2011): Stellenwert der Notfallambulanz einer Universitäts-HNO-Klinik für die ambulante Patienten-Versorgung. In: *Laryngo- rhino- otologie* 90 (1), 17–22. DOI: 10.1055/s-0030-1267224.

Borsch, J. (2018): Xarelto-Antidot in den USA zugelassen. Hg. v. DAZ.online. Online verfügbar unter <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2018/05/07/xarelto-antidot-in-den-usa-zugelassen/chapter:all>, zuletzt geprüft am 25.02.2019.

Bott, SR; Shergill, I.; Arya, M. (2002): Epistaxis after sildenafil. In: *Journal of the Royal Society of Medicine* 95 (10), 528.

Chenot, J.-F.; Kochen, M.; Duc Hua, T.; Schneider-Rudt, H.; Sobotta, P.; Vormfelde, S. V.; Brockmüller, J.; Abed, M. A.; Friede, T.; Schneider, S. (2012): Verbesserung der Patientenkompetenz im Umgang mit Gerinnungshemmern durch eine videogestützte Patientenschulung in der Allgemeinarztpraxis. Online verfügbar unter https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/Publikationen/Praevention/abschlussbericht/Abschlussbericht_AMTS_2012.pdf, zuletzt geprüft am 25.02.2019.

Chiu, T.; Dunn, J. (2006): An Anatomical Study of the Arteries of the Anterior Nasal Septum. In: *Otolaryngology - Head and Neck Surgery* 134 (1), 33–36. DOI: 10.1016/j.otohns.2005.09.005.

Chiu, T. W.; McGarry, G. W. (2007): Prospective clinical study of bleeding sites in idiopathic adult posterior epistaxis. In: *Otolaryngology - Head and Neck Surgery* 137 (3), 390–393. DOI: 10.1016/j.otohns.2006.10.035.

Cohen, J. E.; Moscovici, S.; Gomori, J. M.; Eliashar, R.; Weinberger, J.; Itshayek, E. (2012): Selective endovascular embolization for refractory idiopathic epistaxis is a safe and effective therapeutic option: technique, complications, and outcomes. In: *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 19 (5), 687–690. DOI: 10.1016/j.jocn.2011.08.019.

Connolly, S. J.; Milling, T. J.; Eikelboom, J. W.; Gibson, C. M.; Curnutte, J. T.; Gold, A.; Bronson, M. D.; Lu, G.; Conley, P. B.; Verhamme, P.; Schmidt, J.; Middeldorp, S.; Cohen, A. T.; Beyer-Westendorf, J.; Albaladejo, P.; Lopez-Sendon, J.; Goodman, S.; Leeds, J.; Wiens, B. L.; Siegal, D. M.; Zotova, E.; Meeks, B.; Nakamya, J.; Lim, W. T.; Crowther, M. (2016): Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. In: *The New England journal of medicine* 375 (12), 1131–1141. DOI: 10.1056/NEJMoa1607887.

Damrose, J. F.; Maddalozzo, J. (2006): Pediatric epistaxis. In: *The Laryngoscope* 116 (3), 387–393. DOI: 10.1097/01.MLG.0000195369.01289.9B.

Danielides, V.; Kontogiannis, N.; Bartzokas, A.; Lolis, C. J.; Skevas, A. (2002): The influence of meteorological factors on the frequency of epistaxis. In: *Clinical otolaryngology and allied sciences* 27 (2), 84–88.

Dano, I.; Dangoor, E.; Sichel, J. Y.; Eliashar, R. (1998): Experimental surgical treatment for recurrent epistaxis. In: *American journal of otolaryngology* 19 (6), 357–359.

Diamond, L. (2014): Managing epistaxis. In: *JAAPA : official journal of the American Academy of Physician Assistants* 27 (11), 35–39. DOI: 10.1097/01.JAA.0000455643.58683.26.

Doo, G.; Johnson, D. S. (1999): Oxymetazoline in the treatment of posterior epistaxis. In: *Hawaii medical journal* 58 (8), 210–212.

Douglas, R.; Wormald, P.-J. (2007): Update on epistaxis. In: *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery* 15 (3), 180–183. DOI: 10.1097/MOO.0b013e32814b06ed.

Dubel, G. J.; Ahn, S. H.; Soares, G. M. (2013): Transcatheter embolization in the management of epistaxis. In: *Seminars in interventional radiology* 30 (3), 249–262. DOI: 10.1055/s-0033-1353478.

Dülgeroglu, J.; Schmidt, D. (2018): CME: Periinterventionelles Management von direkten oralen Antikoagulanzen – Abwägung von Nutzen und Risiko. In: *PRAXIS* 107 (9-10), 485–493. DOI: 10.1024/1661-8157/a002963.

Escabasse, V.; Bequignon, E.; Vérillaud, B.; Robard, L.; Michel, J.; Malard, O.; Crampette, L. (2017): Guidelines of the French Society of Otorhinolaryngology (SFORL). Managing epistaxis under coagulation disorder due to antithrombotic therapy. In: *European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases* 134 (3), 195–199. DOI: 10.1016/j.anorl.2016.10.001.

Fauchier, L.; Poli, D.; Olshansky, B. (2015): The SAME-TT2R2 score and quality of anticoagulation in AF. Can we predict which patient benefits from anticoagulation? In: *Thromb Haemost* 114 (4), 657–659. DOI: 10.1160/TH15-06-0518.

Feusi, B.; Holzmann, D.; Steurer, J. (2005): Posterior epistaxis: systematic review on the effectiveness of surgical therapies. In: *Rhinology* 43 (4), 300–304.

Folz, P. B.; Kanne, M.; Werner, J. A. (2008): Aktuelle Aspekte zur Epistaxis. In: *HNO* 56 (11), 1157–1166. DOI: 10.1007/s00106-008-1838-3.

Ganzer, U.; Arnold, W. (1997): Guidelines/algorithms of the German Society of Otorhinolaryngology, head and neck surgery. In: *HNO* 45 (9), 670–672.

Gottumukkala, R.; Kadkhodayan, Y.; Moran, C. J.; Cross, D. W. T.; Derdeyn, C. P. (2013): Impact of vessel choice on outcomes of polyvinyl alcohol embolization for intractable idiopathic epistaxis. In: *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR* 24 (2), 234–239. DOI: 10.1016/j.jvir.2012.10.001.

Harrison-Woolrych, M. (2004): Nose bleeds associated with use of risperidone. In: *BMJ* 328 (7453), 1416. DOI: 10.1136/bmj.328.7453.1416.

Hart, R. G.; Sharma, M.; Mundl, H.; Kasner, S. E.; Bangdiwala, S. I.; Berkowitz, S. D.; Swaminathan, B.; Lavados, P.; Wang, Y.; Wang, Y.; Davalos, A.; Shamalov, N.; Mikulik, R.; Cunha, L.; Lindgren, A.; Arauz, A.; Lang, W.; Czlonkowska, A.; Eckstein, J.; Gagliardi, R. J.; Amarenco, P.; Ameriso, S. F.; Tatlisumak, T.; Veltkamp, R.; Hankey, G. J.; Toni, D.; Berezcki, D.; Uchiyama, S.; Ntaios, G.; Yoon, B.-W.; Brouns, R.; Endres, M.; Muir, K. W.; Bornstein, N.; Ozturk, S.; O'Donnell, M. J.; De Vries Basson, Matthys M; Pare, G.; Pater, C.; Kirsch, B.; Sheridan, P.; Peters, G.; Weitz, J. I.; Peacock, W. F.; Shoamanesh, A.; Benavente, O. R.; Joyner, C.; Themeles, E.; Connolly, S. J. (2018):

Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. In: *The New England journal of medicine* 378 (23), 2191–2201. DOI: 10.1056/NEJMoa1802686.

Herkner, H.; Havel, C.; Müllner, M.; Gamper, G.; Bur, A.; Temmel, A. F.; Laggner, A. N.; Hirschl, M. M. (2002): Active epistaxis at ED presentation is associated with arterial hypertension. In: *The American Journal of Emergency Medicine* 20 (2), 92–95. DOI: 10.1053/ajem.2002.31577.

Herold, G. u. M. (2014): Innere Medizin 2014. Eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Herold.

Hircin E.; Antwerpes F.; Güler I.; Simon J-P. (2013): Hypertensive Krise. Hg. v. DocCheck Medical Services GmbH. Online verfügbar unter http://flexikon.doccheck.com/de/Hypertensive_Krise, zuletzt aktualisiert am 12.08.2017, zuletzt geprüft am 25.02.2019.

Imamura, J.; Okuzono, T.; Okuzono, Y. (1998): Fatal Epistaxis Caused by Rupture of an Intratumoral Aneurysm Enclosed by a Large Prolactinoma -Case Report-. In: *Neurol. Med. Chir.(Tokyo)* 38 (10), 654–656. DOI: 10.2176/nmc.38.654.

Javier García Callejo, F.; Muñoz Fernández, N.; Teresa Achiques Martínez, M.; Moya-Angeler, S. F.; Montoro Elena, M. J.; Marco Algarra, J. (2010): Nasal packing in posterior epistaxis. Comparison of two methods. In: *Acta Otorrinolaringologica (English Edition)* 61 (3), 196–201. DOI: 10.1016/S2173-5735(10)70034-X.

Kikidis, D.; Tsioufis, K.; Papanikolaou, V.; Zerva, K.; Hantzakos, A. (2014): Is epistaxis associated with arterial hypertension? A systematic review of the literature. In: *Eur Arch Otorhinolaryngol* 271 (2), 237–243. DOI: 10.1007/s00405-013-2450-z.

King, G. S.; Cottingham, L. G.; Hughes, R. E.; Ratliff, P. D. (2018): Probable pulmonary embolism with repeat administration of prothrombin complex concentrate in a factor Xa inhibitor patient. In: *Journal of clinical pharmacy and therapeutics* 43 (6), 903–905. DOI: 10.1111/jcpt.12719.

Kirchhof, P., Benussi, S. (2017): Management von Vorhofflimmern. Version 2016. Unter Mitarbeit von P. Vardas, D. Kotecha, A. Ahlsson, B. Casadei, M. C. Pericas, D. Atar, H.-C. Diener, H. Heidbuchel, J. Hendriks, G. Hindricks, A. S. Manolis, J. Oldgren, B. A. Popescu, U. Schotten und B. Van Putte. Grünwald: Börm Bruckmeier (ESC Pocket Guidelines).

Klinische Chemie Klinikum Rechts der Isar (Hg.) (2015): Verfahrensliste Klinische Chemie Klinikum Rechts der Isar. Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie der Technischen Universität München Klinikum Rechts der Isar. Online verfügbar unter <http://www.klinchem.med.tum.de/sites/www.klinchem.med.tum.de.devweb.mwn.de/files/verfahrensliste.pdf>, zuletzt geprüft am 25.02.2019.

Klotz, D. A.; Winkle, M. R.; Richmon, J.; Hengerer, A. S. (2002): Surgical management of posterior epistaxis: a changing paradigm. In: *The Laryngoscope* 112 (9), 1577–1582. DOI: 10.1097/00005537-200209000-00008.

Krempl, G. A.; Noorily, A. D. (1995): Use of oxymetazoline in the management of epistaxis. In: *The Annals of otology, rhinology, and laryngology* 104 (9 Pt 1), 704–706.

Kubba, H.; MacAndie, C.; Botma, M.; Robison, J.; O'Donnell, M.; Robertson, G.; Geddes, N. (2001): A prospective, single-blind, randomized controlled trial of antiseptic cream for recurrent epistaxis in childhood. In: *Clinical otolaryngology and allied sciences* 26 (6), 465–468.

Kumar, N.; Garg, N.; Khunger, M.; Gupta, A. (2014): Optimal management of hereditary hemorrhagic telangiectasia. In: *JBM* 5, 191–206. DOI: 10.2147/JBM.S45295.

Kumar, S.; Shetty, A.; Rockey, J.; Nilssen, E. (2003): Contemporary surgical treatment of epistaxis. What is the evidence for sphenopalatine artery ligation? In: *Clinical otolaryngology and allied sciences* 28 (4), 360–363.

Kuntz B., Zeiher J., Lampert T. (2018): Tabak - Zahlen und Fakten zum Konsum. In: Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen (Hg.): DHS Jahrbuch Sucht 2018. Lengerich: Pabst Science Publishers.

Lab Tests Online (Hg.) (2014): Partial Thromboplastin Time (PTT, APTT). American Association for Clinical Chemistry. Online verfügbar unter

<https://labtestsonline.org/tests/partial-thromboplastin-time-ptt-aptt>, zuletzt aktualisiert am 18.12.2018, zuletzt geprüft am 25.02.2019.

Loughran, S.; Spinou, E.; Clement, W. A.; Cathcart, R.; Kubba, H.; Geddes, N. K. (2004): A prospective, single-blind, randomized controlled trial of petroleum jelly/Vaseline for recurrent paediatric epistaxis. In: *Clinical otolaryngology and allied sciences* 29 (3), 266–269. DOI: 10.1111/j.1365-2273.2004.00813.x.

Mahadevia, A. A.; Murphy, K. J.; Obray, R.; Gailloud, P. (2005): Embolization for intractable epistaxis. In: *Techniques in vascular and interventional radiology* 8 (3), 134–138. DOI: 10.1053/j.tvir.2005.10.006.

Majeed, A.; Ågren, A.; Holmström, M.; Bruzelius, M.; Chaireti, R.; Odeberg, J.; Hempel, E.-L.; Magnusson, M.; Frisk, T.; Schulman, S. (2017): Management of rivaroxaban- or apixaban-associated major bleeding with prothrombin complex concentrates: a cohort study. In: *Blood* 130 (15), 1706–1712. DOI: 10.1182/blood-2017-05-782060.

Marko, P.; Flückiger, H. (1993): Orale Antikoagulation mit Warfarin. In: *pharmakritik* 15 (8), 29–31.

Mathiasen, R. A.; Cruz, R. M. (2005): Prospective, randomized, controlled clinical trial of a novel matrix hemostatic sealant in patients with acute anterior epistaxis. In: *The Laryngoscope* 115 (5), 899–902. DOI: 10.1097/01.MLG.0000160528.50017.3C.

McClurg, S. W.; Carrau, R. (2014): Endoscopic management of posterior epistaxis: a review. In: *Acta otorhinolaryngologica Italica : organo ufficiale della Societa italiana di otorinolaringologia e chirurgia cervico-facciale* 34 (1), 1–8.

McGarry, G. W. (1991): Nasal endoscope in posterior epistaxis: a preliminary evaluation. In: *The Journal of laryngology and otology* 105 (6), 428–431.

McGarry, G. W.; Gatehouse, S.; Vernham, G. (1995): Idiopathic epistaxis, haemostasis and alcohol. In: *Clin Otolaryngol* 20 (2), 174–177. DOI: 10.1111/j.1365-2273.1995.tb00039.x.

Mekaj, A.; Mekaj, Y.; Duci, S.; Miftari, E. (2015): New oral anticoagulants. Their advantages and disadvantages compared with vitamin K antagonists in the prevention and treatment of patients with thromboembolic events. In: *TCRM* 11, 967–977. DOI: 10.2147/TCRM.S84210.

- Metson, R.; Hanson, D. G. (1983): Bilateral facial nerve paralysis following arterial embolization for epistaxis. In: *Otolaryngology - Head and Neck Surgery* 91 (3), 299–303. DOI: 10.1177/019459988309100318.
- Moore, D.; Budde, R. B.; Hunter, C. R.; Mayfield, F. H. (1979): Massive epistaxis from aneurysm of the carotid artery. In: *Surgical neurology* 11 (2), 115–117.
- Morgan, D. J.; Kellerman, R. (2014): Epistaxis: evaluation and treatment. In: *Primary care* 41 (1), 63–73. DOI: 10.1016/j.pop.2013.10.007.
- Neurath, M.; Lohse, A. (2006): Checkliste Anamnese und klinische Untersuchung. 2. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag. DOI: 10.1055/b-002-11360.
- Nikolaou, G.; Holzmann, D.; Soyka, M. B. (2013): Discomfort and costs in epistaxis treatment. In: *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery* 270 (8), 2239–2244. DOI: 10.1007/s00405-012-2339-2.
- Nouraei, S. A. R.; Maani, T.; Hajioff, D.; Saleh, H. A.; Mackay, I. S. (2007): Outcome of endoscopic sphenopalatine artery occlusion for intractable epistaxis: a 10-year experience. In: *The Laryngoscope* 117 (8), 1452–1456. DOI: 10.1097/MLG.0b013e318065b86f.
- o.V. (2010): Perioperatives Arzneimittelmanagement: Hemmung der Thrombozytenfunktion bei kardiovaskulären Krankheiten. In: *Der Arzneimittelbrief* 44 (17). Online verfügbar unter <https://www.der-arzneimittelbrief.de/de/Artikel.aspx?J=2010&S=17>, zuletzt geprüft am 25.02.2019.
- Pallin, D. J.; Chng, Y.-M.; McKay, M. P.; Emond, J. A.; Pelletier, A. J.; Camargo, C. A. (2005): Epidemiology of epistaxis in US emergency departments, 1992 to 2001. In: *Annals of emergency medicine* 46 (1), 77–81. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2004.12.014.
- Pollice, P.; Yoder, M. (1997): Epistaxis. A retrospective review of hospitalized patients. In: *Otolaryngology - Head and Neck Surgery* 117 (1), 49–53. DOI: 10.1016/S0194-5998(97)70205-5.

Pomara, G.; Morelli, G.; Menchini-Fabris, F.; Dinelli, N.; Campo, G.; LiGuori, G.; Selli, C. (2006): Epistaxis after PDE-5 inhibitors misuse. In: *International journal of impotence research* 18 (2), 213–214. DOI: 10.1038/sj.ijir.3901383.

Poulsen, P. (1984): Epistaxis. Examination of hospitalized patients. In: *The Journal of laryngology and otology* 98 (3), 277–279.

Raskob, G. E.; van Es, N.; Verhamme, P.; Carrier, M.; Di Nisio, M.; Garcia, D.; Grosso, M. A.; Kakkar, A. K.; Kovacs, M. J.; Mercuri, M. F.; Meyer, G.; Segers, A.; Shi, M.; Wang, T.-F.; Yeo, E.; Zhang, G.; Zwicker, J. I.; Weitz, J. I.; Büller, H. R. (2018): Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. In: *The New England journal of medicine* 378 (7), 615–624. DOI: 10.1056/NEJMoa1711948.

Roberts, I.; Shakur, H.; Coats, T.; Hunt, B.; Balogun, E.; Barnettson, L.; Cook, L.; Kawahara, T.; Perel, P.; Prieto-Merino, D.; Ramos, M.; Cairns, J.; Guerriero, C. (2013): The CRASH-2 trial: a randomised controlled trial and economic evaluation of the effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events and transfusion requirement in bleeding trauma patients. In: *Health technology assessment (Winchester, England)* 17 (10), 1–79. DOI: 10.3310/hta17100.

Rugo, H. S. (2004): Bevacizumab in the Treatment of Breast Cancer. Rationale and Current Data. In: *The Oncologist* 9 (suppl 1), 43–49. DOI: 10.1634/theoncologist.9-suppl_1-43.

Sandoval, C.; Dong, S.; Visintainer, P.; Ozkaynak, M. F.; Jayabose, S. (2002): Clinical and laboratory features of 178 children with recurrent epistaxis. In: *Journal of pediatric hematology/oncology* 24 (1), 47–49.

Saraceni Neto, P.; Nunes, L. M. A.; Gregório, L. C.; Santos, R. d. P.; Kosugi, E. M. (2013): Surgical treatment of severe epistaxis: an eleven-year experience. In: *Brazilian journal of otorhinolaryngology* 79 (1), 59–64.

Sauter, T. C.; Amylidi, A.-L.; Ricklin, M. E.; Lehmann, B.; Exadaktylos, A. K. (2016): Direct new oral anticoagulants in the emergency department: Experience in everyday clinical practice at a Swiss university hospital. In: *European journal of internal medicine* 29, e13-5. DOI: 10.1016/j.ejim.2015.12.009.

Sauter, T. C.; Hegazy, K.; Hautz, W. E.; Krummrey, G.; Ricklin, M. E.; Nagler, M.; Borner, U.; Exadaktylos, A. K. (2018): Epistaxis in anticoagulated patients:

Fewer hospital admissions and shorter hospital stays on rivaroxaban compared to phenprocoumon. In: *Clinical otolaryngology : official journal of ENT-UK ; official journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery* 43 (1), 103–108. DOI: 10.1111/coa.12904.

Schlosser, R. J. (2009): Epistaxis. In: *N Engl J Med* 360 (8), 784–789. DOI: 10.1056/NEJMcp0807078.

Schrama, J. G.; Holtkamp, M. J.; Baars, J. W.; Schornagel, J. H.; Rodenhuis, S. (2003): Toxicity of the high-dose chemotherapy CTC regimen (cyclophosphamide, thiotepa, carboplatin): the Netherlands Cancer Institute experience. In: *British journal of cancer* 88 (12), 1831–1838. DOI: 10.1038/sj.bjc.6601001.

Schwabe, U.; Paffrath, D. (2015): Arzneiverordnungs-Report 2015. Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Berlin: Springer. DOI: 10.1007/978-3-662-47186-9.

Schwabe, U.; Paffrath, D.; Ludwig, W.-D.; Klauber, J. (2017): Arzneiverordnungs-Report 2017. Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. DOI: 10.1007/978-3-662-54630-7.

Siegal, D. M.; Curnutte, J. T.; Connolly, S. J.; Lu, G.; Conley, P. B.; Wiens, B. L.; Mathur, V. S.; Castillo, J.; Bronson, M. D.; Leeds, J. M.; Mar, F. A.; Gold, A.; Crowther, M. A. (2015): Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. In: *N Engl J Med* 373 (25), 2413–2424. DOI: 10.1056/NEJMoa1510991.

Singh, S.; Bajaj, Y. (2004): Efficacy of icepacks in the management of epistaxis. In: *Clinical otolaryngology and allied sciences* 29 (3), 293. DOI: 10.1111/j.1365-2273.2004.00899.x.

Själänder, S.; Sjögren, V.; Renlund, H.; Norrving, B.; Själänder, A. (2018): Dabigatran, rivaroxaban and apixaban vs. high TTR warfarin in atrial fibrillation. In: *Thrombosis research* 167, 113–118. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.05.022.

Small, M.; Murray, J. A.; Maran, A. G. (1982): A study of patients with epistaxis requiring admission to hospital. In: *Health bulletin* 40 (1), 20–29.

Smith, J.; Siddiq, S.; Dyer, C.; Rainsbury, J.; Kim, D. (2011): Epistaxis in patients taking oral anticoagulant and antiplatelet medication: prospective cohort study. In: *The Journal of laryngology and otology* 125 (1), 38–42. DOI: 10.1017/S0022215110001921.

Smith, T. P. (2006): Embolization in the external carotid artery. In: *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR* 17 (12), 1897–1913. DOI: 10.1097/01.RVI.0000247301.64269.27.

Soyka, M. B.; Holzmann, D. (2013): Should we test the prothrombin time in anticoagulated epistaxis patients? In: *Allergy & rhinology (Providence, R.I.)* 4 (1), e52-3. DOI: 10.2500/ar.2013.4.0049.

Soyka, M. B.; Nikolaou, G.; Rufibach, K.; Holzmann, D.: On the effectiveness of treatment options in epistaxis: an analysis of 678 interventions. In: *Rhinology* 49 (4), 474–478.

Spafford, P.; Durham, J. S. (1992): Epistaxis: efficacy of arterial ligation and long-term outcome. In: *The Journal of otolaryngology* 21 (4), 252–256.

Spielmann, P. M.; Barnes, M. L.; White, P. S. (2012): Controversies in the specialist management of adult epistaxis. An evidence-based review. In: *Clinical Otolaryngology* 37 (5), 382–389. DOI: 10.1111/coa.12024.

Stadler, R. R.; Kindler, R.; Holzmann, D.; Soyka, M. B. (2016): The long-term fate of epistaxis patients with exposure to antithrombotic medication. In: *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery* 273 (9), 2561–2567. DOI: 10.1007/s00405-016-3913-9.

Statistisches Bundesamt Deutschland (Hg.) (2014): Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000. Eckdaten der vollstationären Patienten und Patientinnen. (Fälle/Sterbefälle, Berechnungs- und Belegungstage, durchschnittliche Verweildauer). Statistisches Bundesamt Deutschland. Online verfügbar unter http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/WS0100/_XWD_FORMPROC?TARGET=&PAGE=_XWD_256&OPINDEX=10&HANDLER=_XWD_CUBE.SETPGS&DATACUBE=_XWD_284&D.000=3736&D.001=1000001&D.002=3246&D.003=1000004&D.972=28803, zuletzt geprüft am 07.07.2018.

Steurer, J. (2014): Vorhofflimmern. Die neuen Antikoagulanzen sind wirksamer und sicherer, aber teurer. In: *PRAXIS* 103 (13), 785–786. DOI: 10.1024/1661-8157/a001681.

Strach, K.; Schröck, A.; Wilhelm, K.; Greschus, S.; Tschampa, H.; Möhlenbruch, M.; Naehle, C. P.; Jakob, M.; Gerstner, A. O. H.; Bootz, F.; Schild, H. H.; Urbach, H. (2011): Endovascular treatment of epistaxis: indications, management, and outcome. In: *Cardiovascular and interventional radiology* 34 (6), 1190–1198. DOI: 10.1007/s00270-011-0155-5.

Supriya, M.; Shakeel, M.; Veitch, D.; Ah-See, K. W. (2010): Epistaxis: prospective evaluation of bleeding site and its impact on patient outcome. In: *The Journal of laryngology and otology* 124 (7), 744–749. DOI: 10.1017/S0022215110000411.

Suzuki, S.; Yamashita, T.; Kato, T.; Fujino, T.; Sagara, K.; Sawada, H.; Aizawa, T.; Fu, L.-T. (2007): Incidence of major bleeding complication of warfarin therapy in Japanese patients with atrial fibrillation. In: *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* 71 (5), 761–765.

Teymoortash, A.; Sesterhenn, A.; Kress, R.; Sapundzhiev, N.; Werner, J. A. (2003): Efficacy of ice packs in the management of epistaxis. In: *Clin Otolaryngol* 28 (6), 545–547. DOI: 10.1046/j.1365-2273.2003.00773.x.

Thaha, M. A.; Nilssen, E. L.; Holland, S.; Love, G.; White, P. S. (2000): Routine coagulation screening in the management of emergency admission for epistaxis--is it necessary? In: *The Journal of laryngology and otology* 114 (1), 38–40.

Tillmann, B. N. (2016): Arterielle Versorgung des Nasenseptums (nach kranial geklappt) und der rechten seitlichen Nasenwand. In: Bernhard N. Tillmann (Hg.): *Atlas der Anatomie des Menschen*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg (Springer-Lehrbuch), 75.

Tufano, A.; Coppola, A.; Contaldi, P.; Franchini, M.; Minno, G. (2015): Oral Anticoagulant Drugs and the Risk of Osteoporosis. New Anticoagulants Better than Old? In: *Semin Thromb Hemost* 41 (04), 382–388. DOI: 10.1055/s-0034-1543999.

Tummala, R.; Kavtaradze, A.; Gupta, A.; Ghosh, R. K. (2016): Specific antidotes against direct oral anticoagulants: A comprehensive review of clinical

trials data. In: *International Journal of Cardiology* 214, 292–298. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.03.056.

Uhler, L.; Knipping, S. (2018): Klinisches Management bei Epistaxis. In: *HNO*. DOI: 10.1007/s00106-018-0526-1.

Universität Basel (2007): Zusammenfassung der APA-Normen zur Gestaltung von Manuskripten. Online verfügbar unter http://www.gillesdutilh.com/BAMaterials/Zusammenfassung_APA.pdf, zuletzt geprüft am 29.06.2018.

van Gorp, R.; Schurgers, L. (2015): New Insights into the Pros and Cons of the Clinical Use of Vitamin K Antagonists (VKAs) Versus Direct Oral Anticoagulants (DOACs). In: *Nutrients* 7 (12), 9538–9557. DOI: 10.3390/nu7115479.

Vedovati, M. C.; Becattini, C.; Agnelli, G. (2010): Combined oral anticoagulants and antiplatelets: benefits and risks. In: *Internal and emergency medicine* 5 (4), 281–290. DOI: 10.1007/s11739-010-0349-x.

Vidulich, R.; Blanda, M.; Gerson, L. (1995): Posterior epistaxis: clinical features and acute complications. In: *Annals of emergency medicine* 25 (5), 592–596.

Waddell, A. N.; Patel, S. K.; Toma, A. G.; Maw, A. R. (2003): Intranasal steroid sprays in the treatment of rhinitis: is one better than another? In: *The Journal of laryngology and otology* 117 (11), 843–845. DOI: 10.1258/002221503322542818.

Walker, T. W. M.; MacFarlane, T. V.; McGarry, G. W. (2007): The epidemiology and chronobiology of epistaxis: an investigation of Scottish hospital admissions 1995-2004. In: *Clinical otolaryngology : official journal of ENT-UK ; official journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery* 32 (5), 361–365. DOI: 10.1111/j.1749-4486.2007.01530.x.

Wallentin, L.; Becker, R. C.; Budaj, A.; Cannon, C. P.; Emanuelsson, H.; Held, C.; Horrow, J.; Husted, S.; James, S.; Katus, H.; Mahaffey, K. W.; Scirica, B. M.; Skene, A.; Steg, P. G.; Storey, R. F.; Harrington, R. A.; Freij, A.; Thorsén, M. (2009): Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. In: *The New England journal of medicine* 361 (11), 1045–1057. DOI: 10.1056/NEJMoa0904327.

Wei, A.-H.; Gu, Z.-C.; Zhang, C.; Ding, Y.-F.; Liu, D.; Li, J.; Liu, X.-Y.; Lin, H.-W.; Pu, J. (2018): Increased risk of myocardial infarction with dabigatran etexilate: fact or fiction? A critical meta-analysis of over 580,000 patients from integrating randomized controlled trials and real-world studies. In: *International Journal of Cardiology* 267, 1–7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.05.048.

Young, A. M.; Marshall, A.; Thirlwall, J.; Chapman, O.; Lokare, A.; Hill, C.; Hale, D.; Dunn, J. A.; Lyman, G. H.; Hutchinson, C.; MacCallum, P.; Kakkar, A.; Hobbs, F. D. R.; Petrou, S.; Dale, J.; Poole, C. J.; Maraveyas, A.; Levine, M. (2018): Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 36 (20), 2017–2023. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.8034.

Zahed, R.; Moharamzadeh, P.; Alizadeharasi, S.; Ghasemi, A.; Saeedi, M. (2013): A new and rapid method for epistaxis treatment using injectable form of tranexamic acid topically: a randomized controlled trial. In: *The American Journal of Emergency Medicine* 31 (9), 1389–1392. DOI: 10.1016/j.ajem.2013.06.043.

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Arterielle Versorgung des Nasenseptums (modifiziert nach (Tillmann 2016, S.75)).....	8
Abbildung 2: Therapiealgorithmus nach Beck et al. 2018 (modifiziert nach (Beck et al. 2018), <i>deutsche Übersetzung</i>)	12
Abbildung 3: Therapiealgorithmus für schwere posteriore Epistaxis nach McClurg et al. 2014 (modifiziert nach (McClurg&Carrau 2014), <i>deutsche Übersetzung</i>).....	19
Abbildung 4: Altersabhängige Verteilung der stationären Aufnahmen	44
Abbildung 5: Behandlungssetting bei verschiedenen Blutungsursachen	45
Abbildung 6: Behandlungssetting bei verschiedenen Blutungslokalisationen ..	46
Abbildung 7: Verteilung der Medikamentengruppen im ambulanten und stationären Kollektiv	48
Abbildung 8: Häufigkeit von relevanten Nebenerkrankungen und Risikofaktoren	49
Abbildung 9: Altersverteilung der komplikativen Verläufe.....	51
Abbildung 10: Komplikative Verläufe bei unterschiedlichen Blutungslokalisationen.....	52
Abbildung 11: Rezidive in den verschiedenen Medikamentengruppen	54

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Verschreibung oraler Antikoagulanzen 2014 (modifiziert nach (Schwabe&Paffrath 2015, Tabelle 14.1).....	21
Tabelle 2: Verordnungen oraler Antikoagulanzen 2016 (modifiziert nach (Schwabe et al. 2017) Tabelle 18.1).....	22
Tabelle 3: Wirkstoffeigenschaften verschiedener NOAK (nach (Tummala et al. 2016; Dülgeroglu&Schmidt 2018))	26
Tabelle 4: Vergleich KIOAK vs. NOAK (nach (Steurer 2014; Mekaj et al. 2015; van Gorp&Schurgers 2015; Dülgeroglu&Schmidt 2018))	31
Tabelle 5: Vergleich Kinder- vs. Erwachsenenkollektiv	39
Tabelle 6: Häufigkeiten der Medikamentengruppen im Kollektiv	42
Tabelle 7: Häufigkeiten der Wirkstoffe im Kollektiv.....	43
Tabelle 8: artielle Hypertonie im ambulanten und stationären Kollektiv (Kreuztabelle).....	49
Tabelle 9: Vergleich Ambulantes vs. Stationäres Kollektiv	50
Tabelle 10: Hb-Abfall bei verschiedenen Blutungslokalisationen (Kreuztabelle)	53
Tabelle 11: Schwere Verläufe in den verschiedenen Medikamentengruppen (Kreuztabelle).....	55
Tabelle 12: Charakteristika der Medikamentengruppen im Kollektiv	56
Tabelle 13: Komplikative Verläufe bei arterieller Hypertonie (Kreuztabelle).....	57