

Bedeutung der oralen Antikoagulantien in Bezug auf Epistaxis

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereichs Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Maya Tatcheva aus Sofia, Bulgarien

Gießen (2024)

**Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen**

Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf-Halschirurgie und plastische Operationen des  
UKGM, Standort Gießen

Betreuer: Prof. Dr. Arens, Christoph

Gutachter: PD Dr. Erkapic, Damir

Tag der Disputation: 10. April 2025

## Inhaltsverzeichnis

<b>I. Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1. Allgemeines.....	1
1.2. Was bedeutet Epistaxis?.....	1
1.3. Aus der Geschichte.....	3
1.4. Epidemiologische und demographische Daten .....	5
1.5. Relevante Anatomie .....	6
1.6. Ätiologischen Faktoren .....	8
1.7. Diagnose und Therapie der Epistaxis .....	11
1.8. Antikoagulation und Antiaggregation als ätiologischer Faktor für Epistaxis .....	13
1.8.1. Vitamin K-Antagonisten (VKA) .....	16
1.8.2. Direkte orale Antikoagulantien (DoAKs) .....	16
1.8.3. Thrombozytenaggregationshemmer (TAH) .....	19
1.9. Vergleich zwischen den verschiedenen Gruppen von Antikoagulantien - Vor- und Nachteile.....	20
1.10. Management der Antikoagulationstherapie bei Auftreten von Epistaxis .....	23
1.10.1. Management der Therapie mit VKA bei Auftreten von Epistaxis .....	24
1.10.2. Management der Therapie mit DoAKs bei Auftreten von Epistaxis.....	24
<b>II. Zielstellung.....</b>	<b>26</b>
<b>III. Material und Methoden.....</b>	<b>28</b>
3.1. Patientenkollektiv .....	28
3.2. Datenerhebung.....	28
3.3. Statistik.....	30
<b>IV. Ergebnisse .....</b>	<b>32</b>
4.1. Demographische Daten - Geschlecht und Alter .....	32
4.2. Verteilung nach Monat der stationären Aufnahme .....	33
4.3. Analyse der Antikoagulationstherapie .....	34
4.4. Relevante Begleiterkrankungen, die als Risikofaktoren für Epistaxis betrachtet wurden.....	35
4.5 Indikationen für die Einnahme von Antikoagulantien bzw. Thrombozytenaggregationshemmer .....	37
4.6. Lokalisation der Epistaxis – anterior oder posterior.....	37
4.7. Behandlung der Epistaxis .....	38

4.9. Bluttransfusion .....	41
4.9. Rezidiv der Epistaxis.....	41
4.10. Dauer des stationären Aufenthaltes .....	42
4.11. Darstellung der Ergebnisse, die auf dem Severity-Score basieren und die verschiedenen Gruppen von Patienten vergleichen .....	44
<b>V. Diskussion .....</b>	<b>45</b>
5.1. Demographische Daten – Geschlecht und Alter .....	45
5.2. Monat der stationären Aufnahme .....	47
5.3. Analyse der Antikoagulationstherapie .....	48
5.4. Risikofaktoren für das Auftreten der Epistaxis .....	50
5.4. Indikationen für die Antikoagulationstherapie .....	51
5.5. Lokalisation.....	52
5.6. Therapie der Epistaxis .....	52
5.7. Bluttransfusion .....	53
5.8. Rezidiv der Epistaxis.....	54
5.9. Dauer des stationären Aufenthaltes .....	54
5.10. Severity Score.....	55
<b>VI. Zusammenfassung .....</b>	<b>57</b>
<b>VII. Limitationen .....</b>	<b>60</b>
<b>VIII. Abkürzungen.....</b>	<b>61</b>
<b>IX. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>62</b>
<b>X. Publikationsverzeichnis.....</b>	<b>71</b>



## **I. Einleitung**

### **1.1. Allgemeines**

Epistaxis ist einer der häufigsten HNO-Notfälle, die eine sofortige medizinische Versorgung erfordert, oft mit Krankenhausaufenthalt und in schwereren Fällen mit chirurgischer Behandlung und Bluttransfusion. Laut einigen Studien leiden bis zu 60 % der Bevölkerung im Laufe ihres Lebens an einer Epistaxis [Peterson, 1974].

Mit der Verbesserung der medizinischen Leistungen, der Möglichkeit des Zugangs zur Krankenhausversorgung, der Alterung der Bevölkerung und damit der Zunahme der Begleiterkrankungen und der Medikamenteneinnahme, einschließlich Antikoagulantien, steigt tendenziell die Zahl der Patienten mit Epistaxis, die die Notaufnahme aufsuchen. In den meisten Fällen ist eine Nasenblutung eine triviale Episode und die Blutung hört spontan auf. Die Epistaxis kann aber auch einen unvorhersehbaren Verlauf mit lebensbedrohlichen Komplikationen oder sogar einen tödlichen Verlauf haben. Die letztgenannte Gruppe stellt immer noch ein klinisches Problem und eine Herausforderung für das Management dar.

Die Epistaxis betrifft häufiger ältere Menschen und stellt für sie ein größeres Risiko bei höherer Morbidität dar. Senioren leben häufig allein oder in Seniorenzentren und eine Notfallsituation, die von Nasenbluten verursacht wird, insbesondere bei wiederholten Blutungen, führt zu einer enormen Belastung für Patienten, Angehörige und Pflegepersonal, einer erheblichen Verschlechterung der Lebensqualität sowie zu finanziellen Belastungen für das Gesundheitssystem.

### **1.2. Was bedeutet Epistaxis?**

Der Begriff "Epistaxis" ist auf W. Cullen zurückzuführen (Abb. 1). William Cullen (1710-1790) war ein schottischer Mediziner, Landarzt, Chirurg und Chemiker [Cullen, W., 1789].

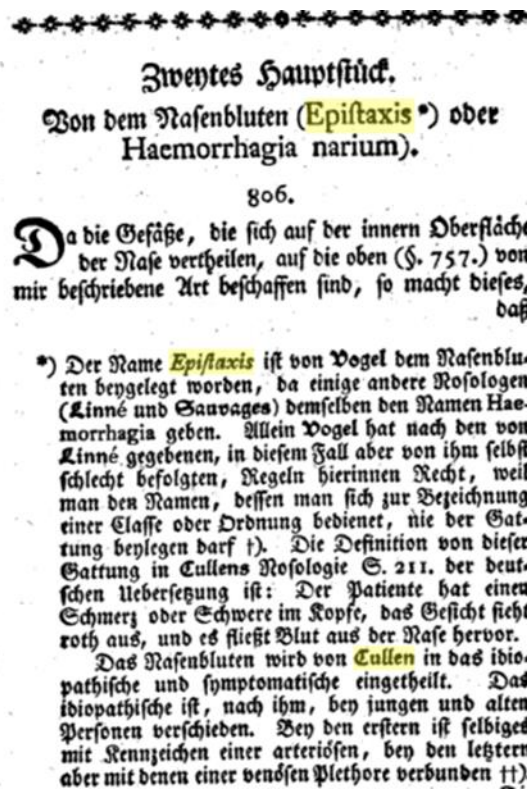


Abbildung 1. Die Publikation von W. Cullen, 1789.

Der Begriff stammt aus dem Altgriechischen ἐπιστάζω (*epistazo*): ἐπί *epi*, über, oberhalb und στάζω *stazo*, tropfen.

Eine kurze Recherche über die Bedeutung der Epistaxis in verschiedenen Kulturen zeigt interessante Ergebnisse. Die verschiedenen Kulturen geben dem Auftreten von Epistaxis unterschiedliche Bedeutungen. Allerdings ist die Epistaxis in den meisten Bedeutungen mit körperlicher oder geistiger Anstrengung verbunden. In der Bildsprache des japanischen Manga und Anime deutet ein plötzliches, heftiges Nasenbluten darauf hin, dass die blutende Person sexuell erregt ist [Busack, R., 2012]. In der westlichen Belletristik bedeutet Nasenbluten oft eine intensive mentale Konzentration oder Anstrengung, insbesondere während des Gebrauchs geistiger Kräfte [Tracey, L., 2016].

Im amerikanischen und kanadischen Sprachgebrauch sind "nosebleed section" oder "nosebleed seats" gebräuchliche Slangbegriffe für Sitze bei Sport- oder anderen Zuschauerveranstaltungen, die am höchsten oben und am weitesten von der Veranstaltung entfernt sind. Dies wird zum Beispiel im Song „Thunder“ von Imagine Dragons erwähnt:

„Now I'm smiling from the stage while you were clapping in the nosebleeds.“ Der Begriff spielt auf die Neigung zu Nasenbluten in großen Höhen an, die gewöhnlich auf einen niedrigeren Luftdruck zurückzuführen ist. In der mündlichen Überlieferung des Stammes der indianischen Sioux finden sich Hinweise auf Frauen, die Nasenbluten als Folge des Musizierens eines Liebhabers erfahren, was sexuelle Erregung impliziert [Erdoes et al., 1984].

### **1.3. Aus der Geschichte**

Die Epistaxis ist seit der Antike bekannt. Die Geschichte besagt, dass es sich um ein 2500 Jahre altes Problem handelt, und jede Periode der Geschichte beschreibt eine andere Ätiologie für dieses Problem. Bis zum Mittelalter galt Nasenbluten als natürliches Mittel zur Reinigung innerer Krankheiten [Feldmann, H., 1996]. Darüber hinaus wurden Verletzungen, extreme körperliche Anstrengung und Einflüsse aus dem sexuellen Bereich als Ursachen erkannt. Hippokrates empfahl zur lokalen Therapie des Nasenblutens eine Tamponade mit Wolle, getränkt mit der Milch des Feigenbaumes [Kapferer et al.]. Im ersten Jahrhundert v. Chr. entdeckte Scribonus Largus die Methode, einen Gummischlauch in die Nase einzuführen, um die Blutung zu stoppen und dabei auch die Atemwege zu sichern [Helm, G., 1887]. Die Ägypter verwendeten eine spezielle Flechtenart, die in Mumien gezüchtet wurde und eine hämostatische Eigenschaft für die vordere Nasenverstopfung hatte [Brestowski, A., 1896].

Morgagni sagte voraus, dass die Endoskopie eine wichtige Rolle bei der Behandlung der Epistaxis spielen werde. Er ließ sich von seinem ehemaligen Lehrer Valsalva inspirieren, weshalb die „Little's Area“ in italienischen Kreisen als "Locus Valsalvae" bezeichnet wird. In Morgagnis Aufzeichnungen findet sich auch die bereits von Valsalva geäußerte Vermutung, dass Nasenblutungen arteriellen Ursprungs sein könnten, denn es war seine Praxis, "die Nase mit kaltem Wasser zu bespritzen und Weinbrand aufzutragen, besonders um die Mündungen der geschwollenen Arterien zusammenzuziehen" [Watkinson, J.C., 1997]. Zwischen 1874 und 1884 erkannten mehrere Autoren, darunter J. L. Little in den USA und W. Kiesselbach in Deutschland, den vorderen Teil der Nasenscheidewand als häufigen Ort von Blutungen an.

Das nach Belloc (oder Belloq) benannte Instrument zur Platzierung eines posterioren Nasenpfropfens besteht aus einem Metallrohr, in dem eine gebogene Feder vor- und zurückgeschoben werden kann (Abb. 2). Die Erstbeschreibung dieses Instruments bleibt ein Rätsel. Es gab mindestens zwei französische Chirurgen namens Belloc und Belloq, und dies hat zu einiger Verwirrung geführt. Ein Aufsatz eines gewissen Belloq aus dem Jahr 1757, der allgemein als die Quelle angesehen wird, befasst sich mit Mitteln, mit denen bestimmte Blutungen gestoppt werden können. Es existiert in zwei verschiedenen gedruckten Versionen mit identischem Wortlaut und beschreibt die Anwendung von Kerzenwachs zur Blutstillung bei schweren Blutungen nach Zahnextraktion und Bauchpunktion; Nasenbluten wird jedoch nicht erwähnt. Bellocqs Tube wurde 1804 durch Deschamps' Buch über Nasenleiden bekannt gemacht. Es war etwa 150 Jahre lang eines der am häufigsten in Lehrbüchern abgebildeten und in der Praxis am seltensten verwendeten Instrumente, weil die Chirurgen im Allgemeinen einen einfachen Katheter zur Platzierung eines hinteren Nasenpfropfens bevorzugten. Der Artikel schließt mit einem kurzen Überblick über die Geschichte der chemischen und thermischen Verätzung und Ligatur von Blutgefäßen zum Stoppen des Nasenblutens [Feldmann, H., 1996].

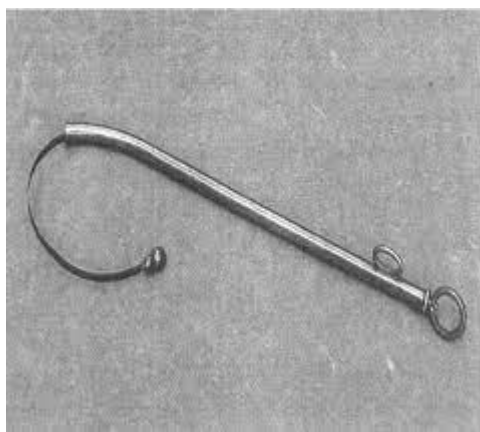


Abbildung 2. Röhrcchen nach Bellocq

#### **1.4. Epidemiologische und demographische Daten**

Epistaxis betrifft Menschen aller Altersgruppen, tritt jedoch häufiger und lästiger bei älteren Menschen auf. Nasenbluten tritt vermehrt im Winter auf, was zweifellos auf die niedrige Luftfeuchtigkeit in Innenräumen und im Freien sowie auf die erhöhte Inzidenz von Infektionen der oberen Atemwege zurückzuführen ist. Ungefähr 60 % der Bevölkerung erleben mindestens einmal in ihrem Leben Epistaxis [Peterson et al., 1975]. Nur etwa 6–10 % der Betroffenen suchen medizinische Hilfe auf, und 0,16 % werden hospitalisiert [Beck et al., 2018] [Tunkel et al., 2020]. Eine Studie, die auf Daten der landesweiten Notaufnahme-Stichprobe (NEDS) aus den Jahren 2009 bis 2011 basiert, identifizierte 1,2 Millionen Notaufnahmebesuche wegen Epistaxis in den Vereinigten Staaten, was 0,32 % aller Notaufnahmebesuche entspricht [Sethi, K., 2018]. Epistaxis-bedingte Todesfälle sind selten. Im Jahr 2005 wurden in den Vereinigten Staaten sieben epistaxis-bedingte Todesfälle verzeichnet, die alle aus der Bevölkerungsgruppe der 75-Jährigen oder Älteren stammten. Die ungefähre Inzidenz in dieser Altersgruppe betrug 1:2.500.000, und die Gesamtinzidenz betrug 2:100 Millionen [Centers for Disease Control and Prevention, 2005].

In Tabelle 1 wird die Anzahl der Patienten mit der Diagnose Epistaxis (ICD-10: R04.) für den Zeitraum zwischen 2011 und 2017 dargestellt. Es wird eine Steigerungstendenz beobachtet. Die Verteilung nach Altersgruppen zeigt eine hohe Prävalenz bei Patienten über 65 Jahre [Statistisches Bundesamt].

	2017	2016	2015	2014	2013	2012	2011
Absolute Fallzahl (Behandlungsort der Patienten/-innen)							
Insgesamt	20.257	20.861	19.841	19.309	20.051	19.398	18.158
Männlich	12.203	12.369	11.733	11.241	11.999	11.517	10.511
Weiblich	8.054	8.492	8.108	8.068	8.052	7.881	7.647
Kurzlieger (1 bis 3 Tage)	12.039	12.510	11.879	11.254	11.800	11.077	10.379
Sterbefälle	-	-	-	-	-	-	-
Altersspezifische Fallzahl je 100.000 Einwohner							
Unter 15 Jahren	6	7	6	6	8	6	6
15 bis 45 Jahre	6	5	5	6	5	5	5
45 bis unter 65 Jahre	19	19	19	18	19	19	19
65 Jahre und älter	75	79	75	74	77	75	69

Tabelle 1. Verteilung von Patienten mit Diagnose Epistaxis nach Jahr und Altersgruppe. Statistisches Bundesamt. Art der Standardisierung: Standardbevölkerung Deutschland 2011

Zahlen des Statistischen Bundesamtes [Statistischebibliothek.de] zeigen, dass zunehmend ältere Menschen stationäre Behandlungen wegen Epistaxis in Anspruch nehmen müssen. Während die Zahlen für die Altersgruppe bis 55 Jahre über die Jahre von 2007 bis 2011 ungefähr konstant geblieben sind, ist ein deutlicher Anstieg der Behandlungszahlen für die Altersgruppe der 60–90-Jährigen in diesem Zeitraum zu erkennen. Ein möglicher Grund könnte darin liegen, dass zunehmend mehr ältere Patienten in Deutschland von Vorhofflimmern (VHF) betroffen sind. Laut einer Studie von Schnabel et al. aus dem Jahr 2012 steigt die Prävalenz von VHF über die Dekaden am stärksten bei Männern, von 0,7 % bei 35–44-Jährigen auf 10,6 % bei 65–74-Jährigen, und bei Frauen von 0,3 % bei 35–44-Jährigen auf 4,9 % bei den über 65-Jährigen [Schnabel et al., 2012].

### 1.5. Relevante Anatomie

Die arterielle Versorgung der Nasenhöhle ist seit langem von Bedeutung für das medizinische Personal, zunächst für die Behandlung von Epistaxis und in jüngerer Zeit für

die endoskopische Sinus- und Schädelbasischirurgie. Die Nasenhöhle ist der einzige Bereich im Kopf- und Halsbereich, der sowohl durch das innere als auch das äußere Carotissystem versorgt wird und somit eine reichhaltige arterielle Versorgung aufweist (Abb. 3). Aus der Arteria carotis externa entspringt die Arteria sphenopalatina, die der Hauptversorger ist. Sie ist ein Endast der Arteria maxillaris. Sie bzw. ihre Äste ziehen von der Fossa pterygopalatina über das Foramen sphenopalatinum in die Nasenhöhle. Die Arteria sphenopalatina teilt sich in der Regel innerhalb der Fossa pterygopalatina in zwei Hauptäste: die Arteria septalis posterior und die Arteria nasalis lateralis posterior, die das Septum bzw. die Seitenwand versorgen. Aus dem inneren Carotissystem entspringen die Arteria ethmoidalis anterior und posterior. Sie sind Endäste der Arteria ophtalmica, und ihre Äste anastomosieren mit Ästen der Arteria sphenopalatina und bilden im vorderen Teil der Nasenscheidewand den sogenannten Locus Kiesselbachii (benannt nach dem deutschen HNO-Arzt Wilhelm Kiesselbach 1839-1902), bekannt auch als Little's Area [MacArthur et al., 2017]. Dieser Bereich ist die häufigste Stelle für Blutungen. Er ist besonders anfällig für Austrocknung, aber auch für digitale Traumata. Etwa 90 % bis 95 % aller Fälle von Epistaxis entspringen diesem anterioren Septumgefäßsystem. Die hintere Nasenhöhle ist die Quelle für etwa 5 bis 10 % des Auftretens von Epistaxis [Duncan et al., 2004].

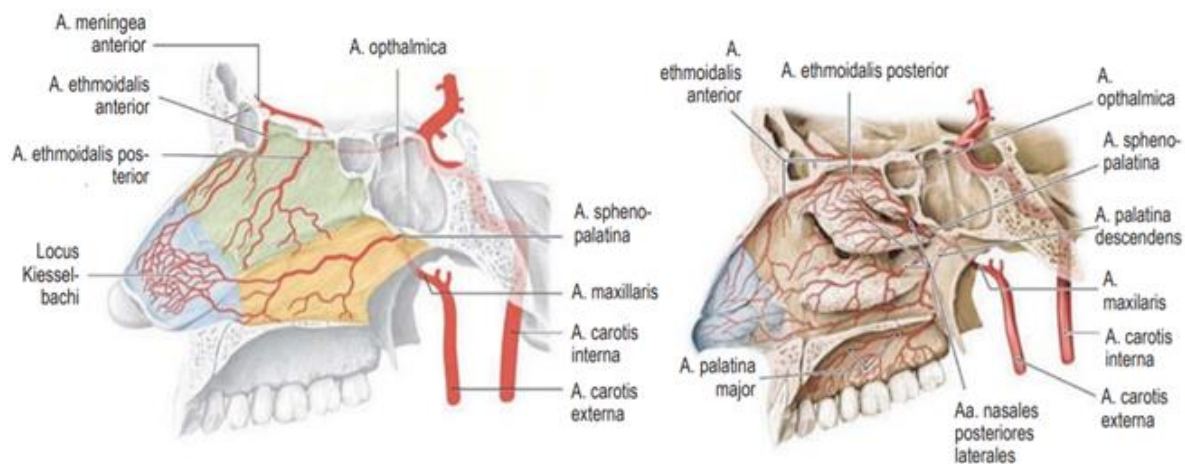


Abbildung 3. Arterielle Versorgung der Nasenhaupthöhle (Modifiziert von Prometheus Lernas 3. Auflage, mit der freundlichen Genehmigung von Thieme)

## 1.6. Ätiologischen Faktoren

Die Epistaxis ist selten eine primäre oder idiopathische Erkrankung. Meist ist sie ein Symptom einer anderen Erkrankung oder das Ergebnis eines Risikofaktors. Die Literatur schätzt, dass bei 10 % der Patienten keine Ursache gefunden wird, und ihre Krankheit wird als idiopathisch bezeichnet [Pollice et al., 1997]. Die Ursachen für Epistaxis sind zahlreich - trockene Nasenschleimhaut, Bluthochdruck, nasale Manipulation und vaskuläre Fragilität sind die häufigsten, aber auch Traumata, Fremdkörper, Blutdyskrasien, Nasen- oder Nasennebenhöhlenneubildungen oder Infektionen, Septumdeformität oder -perforation, atrophische Rhinitis, hereditäre hämorrhagische Teleangiectasien und Angiofibrome. Eine Epistaxis, die durch ein kleines stumpfes Trauma bei Gesunden entsteht, erfordert selten einen Eingriff und klingt spontan ab, wenn nur der Kopf angehoben und jegliche nasale Manipulation vermieden wird. Hoher Blutdruck kann die Kontrolle einer Epistaxis erschweren. Obwohl er häufig bei einer Epistaxis beobachtet wird, ist er selten die einzige auslösende Ursache. Im Alter von 70 Jahren leiden 70 % der Menschen an Bluthochdruck, dem Hauptstressfaktor für Schlaganfälle, Herzinsuffizienz und Koronarerkrankungen. Die Behandlung der Epistaxis im Zusammenhang mit Bluthochdruck bei älteren Menschen ist manchmal erschwert. Bei einer Analyse der Epistaxisursache wurde bei 59 % der Patienten eine Hypertonie unter unregelmäßiger Behandlung mit blutdrucksenkenden Medikamenten festgestellt [Sharma et al., 2015].

Die Einnahme von Medikamenten, insbesondere ASS 100<sup>®</sup>, Warfarin (Coumadin<sup>®</sup>), Heparin, Enoxaparin, Ticlopidin (Ticlid<sup>®</sup>), Clopidogrel (Plavix<sup>®</sup>) und direkte orale Antikoagulantien (DOAK), erhöht nicht nur das Risiko einer Epistaxis, sondern erschwert auch die Behandlung. Laut Stadler et al. ist die Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten ein unabhängiger langfristiger Risikofaktor für rezidivierende Epistaxis-Episoden. Die Einnahme von ASS 100<sup>®</sup> ist ein Risikofaktor für rezidivierende Epistaxis mit der erhöhten Notwendigkeit eines chirurgischen Eingriffs [Stadler et al., 2016].

Viele Autoren haben den Zusammenhang zwischen den meteorologischen Bedingungen und der Epistaxis untersucht und bestätigt, dass ein solcher Zusammenhang besteht, insbesondere

bei kalten Temperaturen und Schwankungen des barometrischen Drucks [Kemal et al., 2014], [Nunez et al., 1990].

Die Ursachen und Risikofaktoren sind in der folgenden Tabelle 2 systematisiert und präsentiert:

Lokale Faktoren	Trauma	Digitale Manipulation
		Gesichtsverletzung
		Fremdkörper
	Entzündungen	Allergische Rhinosinusitis
		Polyposis nasi
	Neoplasie	Gutartig (z.B. Juveniles Angiofibrom)
		Bösartig (z.B. Karzinom)
	Vaskuläre	Angeborene (z.B. Morbus Osler)
		Erworbene (z.B. Morbus Wegener)
	Iatrogen	Operationen (Septumplastik, Nasennebenhöhlen-Operation)
		Einlage einer Magensonde
		Endonasaler Abstrich, z.B. Covid-Abstrich
	Strukturelle	Septumdeviationen
		Septumdefekt
	Lokale Medikamente / Drogen	Nasenspray
Drogenabusus (z.B. Cocain)		
Systemische Faktoren	Hämatologische Erkrankungen	Koagulopathie
		Thrombozytopenie
		Thrombozytopathie
	Umwelt	Temperatur
		Luftfeuchtigkeit
		Höhe
	Medikamente	Antikoagulantien
		Thrombozytenaggregationshemmer
	Organversagen	Leberversagen
		Nierenversagen
	Sonstige	Arterielle Hypertonie
		Alkoholkonsum

Tabelle 2. Ätiologische Faktoren für Epistaxis

## **1.7. Diagnose und Therapie der Epistaxis**

Die Diagnose der Epistaxis stellt für den HNO-Arzt selten eine Schwierigkeit dar. Der Patient nimmt meist eine typische Haltung mit nach vorne gebeugtem Kopf ein. Blut tropft aus der Nase oder wird aus dem Mund ausgespuckt. Wichtig ist eine gründliche Anamnese mit Angabe von Komorbiditäten, Medikation, eventuellen Voroperationen, erster oder wiederkehrender Episode sowie einer Einschätzung der Lokalisation der Epistaxis und des Allgemeinzustands des Patienten.

In Deutschland existiert keine Leitlinie zur Behandlung der Epistaxis [Beck et al., 2018], und es gibt in diesem Aspekt je nach Erfahrung gewisse Unterschiede von Klinik zu Klinik. Die Behandlung erfolgt in der Regel in der Ambulanz oder Notaufnahme, aber manchmal können schnelle Komplikationen wie Kollaps, Aspiration oder Herzstillstand auftreten, die eine operative und intensive Behandlung erfordern.

Unabhängig von den konkreten Therapieverfahren sind die folgenden Behandlungsschritte zu berücksichtigen:

### **Allgemeine Therapie:**

- Korrekte Lagerung des Patienten – Kopf nach vorne geneigt zur Vermeidung von Aspiration von Blut und Koagel
- Kreislaufkontrolle, v.a. Blutdruckkontrolle
- intravenöser Zugang
- Blutbild- und Gerinnungskontrolle
- Anwendung von Eispackungen auf dem Nacken (s.g. Eiskrawatte)

### **Lokale Therapie:**

- Reinigung der inneren Nase von Blut, Koagel, Krusten zur Identifizierung der Blutungsquelle
- abschwellende Maßnahmen, z.B. mit Xylomethazolin
- lokale topische Betäubung, z.B. mit Tetracain
- elektro- oder chemische Kauterisation bei vorderer Epistaxis und lokalisierbarer Blutungsquelle

- vordere Nasentamponade – es gibt eine große Vielfalt an Nasentamponaden: Merocel<sup>®</sup> (Medtronic, Inc., Fridley, MN, USA), Rapid Rhino<sup>®</sup> (Smith & Nephew, Austin TX, USA), Fingerling, Streifentamponade; hintere Nasentamponade (Bellocq Tamponade); FloSeal<sup>®</sup> (Baxter, Deerfield, IL, USA) ist ein biologisch abbaubares hämostatisches Mittel, das aus Gelatinegranulat und menschlichem Thrombin besteht. Es wird topisch als hochviskoses Gel auf die blutende Stelle aufgetragen. Die Daten aus einer Pilotstudie unterstützen die Verwendung von FloSeal bei Patienten mit anteriorer Epistaxis, die nicht mit konservativen Maßnahmen oder chemischem Kauter kontrolliert werden konnte. Es wurde festgestellt, dass es einfach zu handhaben, von den Patienten gut vertragen und finanziell effizient ist [Schlosser, R., 2009].

**Operative Therapie:** Eine chirurgische Behandlung wird durchgeführt, wenn die Blutung mit konservativen Maßnahmen nicht kontrolliert werden kann. Die Art der Operation richtet sich nach dem Allgemeinzustand des Patienten, dem anatomischen Befund, der Lokalisation der Blutung. Idealerweise sollte ein CT der Nasennebenhöhlen durchgeführt werden. Zu den möglichen operativen Eingriffen gehören die Rhinoskopie mit Elektrokoagulation, Septumplastik, endoskopische Nasennebenhöhlen-Operation, Unterbindungen der A. maxillaris, der A. sphenopalatina und der A. ethmoidalis anterior und posterior.

**Interventionell radiologische Therapie/Gefäßembolisation:** Diese Therapie wird erst in Betracht gezogen, wenn die anderen Therapieoptionen erfolglos sind, aufgrund ihres Aufwands und der erhöhten Komplikationsrate. Am häufigsten wird die A. maxillaris embolisiert. Diese Technik hat eine berichtete Erfolgsrate von 87 % bis 93 % [Andersen et al., 2005] [Gurney et al., 2004]. Das Zielgefäß wird angiographisch abgebildet, und dann wird ein Verschlussmittel über einen perkutanen transarteriellen Katheter injiziert. Die angiografische Demonstration eines aktiven Blutaustritts aus der A. sphenopalatina wurde erstmals durch Duggan beschrieben [Duggan et al., 1970]. Der erste Fallbericht über die Behandlung einer Epistaxis durch Embolisation stammt von Sokoloff [Sokoloff et al., 1974]. Er benutzte Becton-Dickinson Polypropylen-Katheter (innerer Durchmesser, 0,13 cm; äußerer Durchmesser, 0,18 cm), um circa zwanzig Gelfoam-Partikel mit einem Durchmesser von 1-2 mm distal in die A. sphenopalatina zu injizieren. Laut Sokoloff hängt der Erfolg

einer Therapie einer persistierenden Epistaxis unter anderem von der Blutungsquelle ab. Die Blutungsquelle ist allerdings angiographisch meistens nicht zu identifizieren, häufig aufgrund der vorliegenden Nasentamponade. Dadurch sistiert die Blutung während der Intervention und lässt sich nicht durch ein Extravasat von Kontrastmittel darstellen. Vor der endovaskulären Embolisation sollte daher die Blutungsquelle - wenn möglich - durch eine HNO-Untersuchung identifiziert werden, um die zu embolisierenden Gefäße festzulegen. Die initiale klinische Untersuchung ist auch notwendig, um die Seite der Blutung sicher festzulegen und eine Übertherapie durch bilaterale Embolisation zu vermeiden [Sokoloff et al., 1974].

### **1.8. Antikoagulation und Antiaggregation als ätiologischer Faktor für Epistaxis**

Die Einnahme von Antikoagulantien erhöht das Risiko einer Epistaxis [Folz et al., 2008]. Etwa 24 % bis 33 % aller Patienten, die wegen einer Epistaxis hospitalisiert werden, nehmen Antikoagulantien und/oder Thrombozytenaggregationshemmer ein [Pollice et al., 1997].

In einer Studie von Buchberger über die Rolle oraler Antikoagulantien bei der Epistaxis zeigte sich, dass 66,8 % aller Fälle antikoaguliert waren. Klassische orale Antikoagulantien traten bei den Patienten dreimal häufiger auf als orale Antikoagulantien der neuen Generation. Rezidivblutungen waren signifikant mit oralen Antikoagulantien assoziiert ( $p = 0,014$ ), und die Blutungsstelle war meist anterior ( $p = 0,006$ ). Im Gegensatz dazu waren schwere Fälle, die eine Operation oder Embolisation erforderten, bei nichtantikoagulierten Patienten mittleren Alters mit Blutungen im hinteren Bereich signifikant wahrscheinlicher ( $p < 0,05$ ). In dieser Epistaxis-Kohorte waren die oralen Antikoagulantien im Vergleich zur allgemeinen deutschen Bevölkerung (1 %) stark überrepräsentiert (40 %), aber sowohl die klassischen oralen Antikoagulantien als auch die neuen oralen Antikoagulantien spielten bei schweren Epistaxisverläufen nur eine geringe Rolle [Buchberger et al., 2018].

Darüber hinaus nimmt die Rolle der Antikoagulation als ätiologischer Faktor für das Auftreten von Epistaxis aufgrund des erheblichen Anstiegs der Verschreibung von Antikoagulantien zu. Der Anteil der Patienten mit Vorhofflimmern, die mit oralen Antikoagulantien behandelt wurden, stieg von 33,1 % im Jahr 2010 auf 53,5 % im Jahr 2016, wobei der gesamte Zuwachs den DoAKs geschuldet war. Ihr Anteil stieg von 0,04 % im Jahr 2010 auf 25,9 % der Vorhofflimmern-Patienten im Register 2016. Der Anteil der mit

Vitamin-K-Antagonisten behandelten Vorhofflimmern-Patienten sank in dieser Zeit leicht von 33 auf 27,7 %. Von den gut 10.000 im Jahr 2016 erfassten Vorhofflimmern-Patienten erhielten rund 17 % Apixaban, rund 5 % Rivaroxaban, gut 3 % Dabigatran und weniger als 1 % Edoxaban [Sefrin, M., 2018].

Laut dem Arzneimittelreport der Barmer Krankenkasse von 2019 ist das zweitumsatzstärkste Arzneimittel (nach Onkologika) weiterhin das Antikoagulans Rivaroxaban, für das im Jahr 2018 Kosten in Höhe von 97 Millionen Euro für BARMER-Versicherte entstanden sind. Dies entspricht einer Steigerung der Ausgaben um fünf Millionen Euro im Vergleich zu 2017 und um 16 Millionen Euro im Vergleich zu 2015. Den dritten Platz nimmt 2018 mit fast 89 Millionen Euro Umsatz und einer Zunahme behandelter Patienten um rund 26% im Jahresvergleich ein weiteres Antikoagulans ein: Apixaban. Antikoagulantien waren im Jahr 2018 die Arzneimittelgruppe mit dem stärksten absoluten und relativen Anstieg der Anzahl behandelter Patienten. 42.814 mehr BARMER-Versicherte wurden 2018 im Vergleich zu 2017 mit einem neuen Antikoagulans behandelt [Barmer Arzneimittelreport 2019].

Dem Arzneiverordnungs-Report 2019 zufolge waren im vergangenen Jahr die Onkologika mit sieben Milliarden Euro und einem überdurchschnittlichen Kostenanstieg von 8,3 % im Vergleich zum Vorjahr die umsatzstärkste Indikationsgruppe. Eine noch höhere Steigerungsrate wiesen mit knapp 11 % die Antithrombotika auf. (Tabelle 3). Die Ausgaben beliefen sich 2018 auf 2,3 Milliarden Euro im Vergleich zu 284 Millionen Euro im Jahr 2011. Der Grund: Die traditionellen Vitamin-K-Antagonisten seien durch die neuen direkten oralen Antikoagulantien (DoAK) verdrängt worden [Schwabe et al., 2019].

**TABELLE**

**Umsatzstärkste Arzneimittelgruppen 2018**

Rang	Arzneimittelgruppe	Nettokosten		Verordnungen		Definierte Tagesdosis	
		Millionen	Änderung in Prozent	Millionen	Änderung in Prozent	Millionen	Änderung in Prozent
1	Onkologika	7 006,6	8,3	7,1	1,6	231,9	1,1
2	Immunsuppressiva	4 869,9	11,3	3,0	2,7	145,3	6,9
3	Antidiabetika	2 399,8	2,1	29,3	-0,3	2 211,2	0,4
4	Antithrombotika	2 321,5	10,9	22,9	1,1	1 771, 1	2,1
5	Antiasthmatika	1 750,3	3,5	25,2	-0,6	1 313,4	0,4
6	Psychopharmaka	1 663,0	-0,3	46,8	-0,7	2 241,2	0,7
7	Analgetika	1 634,5	-1,4	47,8	2,0	676,2	0,5
8	Angiotensinhemmerstoffe	1 490,3	1,4	59,6	1,3	9 161,1	1,9
9	Dermatika	1 340,3	18,3	23,7	0,1	702,6	1,0
10	Virostatika	1 324,8	-13,5	1,7	1,3	46,8	1,0

Quelle: Arzneiverordnungs-Report 2019. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2019, Kapitel 1

Tabelle 3. Umsatzstärkste Arzneimittelgruppen 2018

Die Verordnung von VKA zulasten der Gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) nahm im Jahr 2013 erstmalig gegenüber dem Vorjahr ab, ein Trend, der sich in den Jahren bis 2018 deutlicher fortsetzte. Parallel dazu stiegen die Verordnungen der Thrombin- und Faktor-Xa-Hemmer massiv an: Im Jahr 2018 wurden DoAK mehr als doppelt so häufig verordnet wie VKA. Zwischen den Jahren 2011 und 2018 sind die jährlichen Verordnungen für orale Antikoagulantien auf das Zweifache gestiegen, die Kosten von 77 Mio. € auf 1743 Mio. € – eine mehr als zwanzigfache Zunahme innerhalb von sieben Jahren [Schwabe et al., 2019]. Diese Daten zeigen eine stabile und sich schnell entwickelnde Tendenz zur Zunahme der Verschreibung von antithrombotischen Medikamenten und die damit verbundene Zunahme der finanziellen Belastung des Gesundheitssystems.

### **1.8.1. Vitamin K-Antagonisten (VKA)**

Vitamin-K-Antagonisten sind eine Gruppe von Substanzen, die die Blutgerinnung reduzieren, indem sie die Wirkung von Vitamin K verringern. Sie werden als gerinnungshemmende Medikamente in der Thromboseprophylaxe und in der Schädlingsbekämpfung als Rodentizide eingesetzt.

Die Gruppe der Vitamin-K-Antagonisten (VKAs) umfasst Phenprocoumon, Acenocoumarol (in Deutschland nicht zugelassen) und Warfarin. In Deutschland werden üblicherweise Phenprocoumon und in geringerem Umfang Warfarin verschrieben.

Blutungen, darunter auch schwere und lebensbedrohliche, sind das wichtigste Risiko bei einer Therapie mit einem VKA.

#### **Indikationen für die Anwendung von VKAs**

Die Indikationen für die Anwendung von VKAs umfassen (laut aktueller Fachinformation 2019): postoperative Prophylaxe tiefer venöser Thrombosen, längere Immobilisation nach Hüftchirurgie und Operationen von Femurfrakturen, Therapie tiefer Venenthrombosen, Lungenembolie und TIA, Myokardinfarkt, wenn ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse gegeben ist, Vorhofflimmern, Herzklappenersatz (biologisch und mechanisch).

### **1.8.2. Direkte orale Antikoagulantien (DoAKs)**

Nicht-Vitamin-K-Antagonisten als orale Antikoagulantien wurden als Alternative zu VKAs für die orale Antikoagulationstherapie bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und venösen Thromboembolien entwickelt. Der Hauptvorteil von DoAKs gegenüber VKAs besteht darin, dass sie ein fest dosiertes Regime ohne die Notwendigkeit einer regelmäßigen Gerinnungsüberwachung ermöglichen. Daher ist die Behandlung mit DoAKs besonders nützlich bei Patienten, die trotz guter Compliance bei der VKA-Behandlung zu erheblichen Schwankungen der INRs neigen, die medikamentöse Wechselwirkungen mit VKAs haben oder bei denen eine regelmäßige INR-Überwachung aus logistischen Gründen schwierig ist. Direkte orale Antikoagulantien sind orale Medikamente, die ein bestimmtes Enzym (Faktor IIa oder Faktor Xa) in der Gerinnungskaskade hemmen. Ein Konsensdokument bezüglich der Terminologie für diese Medikamente wurde veröffentlicht. Obwohl sich kein einzelner

Begriff als der offensichtlich beste Begriff herausstellte, wurde DoAK von den meisten befragten Experten bevorzugt [Barnes et al., 2015]. Zu den verfügbaren Mitteln gehören solche, die Faktor IIa oder FaktorXa direkt inhibieren.

In Deutschland sind die folgenden DoAKs zugelassen: Dabigatran (Pradaxa<sup>®</sup>, Boehringer Ingelheim), inhibiert Thrombin (Faktor IIa), Dosis: 2 × 110 mg oder 2 × 150 mg/Tag [Fachinformation Dabigatran, 2020]; Rivaroxaban (Xarelto<sup>®</sup>, Bayer), inhibiert Faktor Xa, Dosis: 1 × 20 mg/ Tag, bei Creatinin-Clearance von 30–50: 1 × 15 mg/Tag [Fachinformation Rivaroxaban, 2021]; Apixaban (Eliquis<sup>®</sup>, Pfizer), inhibiert Faktor Xa, Dosis: 2 × 5 mg/Tag. [Fachinformation Apixaban, 2021]; Edoxaban (Lixiana<sup>®</sup>, Daiichi Sankyo), inhibiert Faktor Xa, Dosis 1 × 60 mg/Tag. [Fachinformation Edoxaban, 2020]. Dabigatran (Pradaxa<sup>®</sup>) ist der einzige orale direkte Thrombininhibitor (Faktor IIa), der für den klinischen Einsatz zur Verfügung steht. Rivaroxaban (Xarelto<sup>®</sup>), Apixaban (Eliquis<sup>®</sup>), Edoxaban (Lixiana<sup>®</sup>) und Betrixaban (Bevyxxa<sup>®</sup>, noch nicht in Deutschland zugelassen) sind orale direkte Faktor-Xa Hemmer. Es ist anzumerken, dass die generischen Namen für diese Substanzen „Xa-ban“ enthalten (z.B. Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban, Betrixaban).

### **Indikationen für die Anwendung der DoAKs** (nach den aktuellen Fachinformationen )

Die Indikationen für die Anwendung von DoAKs umfassen:

**Dabigatran (Pradaxa<sup>®</sup>):** Primärprävention von venösen thromboembolischen Ereignissen bei erwachsenen Patienten nach elektivem chirurgischem Hüft- oder Kniegelenksersatz; Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren, wie z. B. vorausgegangener Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA); Alter  $\geq 75$  Jahre; Herzinsuffizienz (NYHA Klasse  $\geq$  II); Diabetes mellitus; arterielle Hypertonie; Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE); Prävention von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen.

**Rivaroxaban (Xarelto<sup>®</sup>):** Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ab 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke in der Anamnese;

Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE); Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen (bei hämodynamisch instabilen LE-Patienten)  
**Apixaban (Eliquis®):** Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAf) und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder TIA (transitorischer ischämischer Attacke) in der Anamnese, Alter  $\geq 75$  Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse  $\geq$  II); Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE); Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen (bei hämodynamisch instabilen LE-Patienten)

**Edoxaban (Lixiana®):** Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAf) und einem oder mehreren Risikofaktoren wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter  $\geq 75$  Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) in der Anamnese; Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE); Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen.

### Antidots

**Idarucizumab (Praxbind®)** – Antidot für Dabigatran. Das Präparat wird intravenös verabreicht, wenn bei Patienten unter Dabigatran-Therapie eine schnelle Neutralisierung erforderlich ist, zum Beispiel bei chirurgischen Eingriffen in Notfallsituationen oder unkontrollierten Blutungen.

**Andexanet alfa (Ondexxya®)** - seit April 2019 zugelassen zur Anwendung bei erwachsenen Patienten, die mit einem direkten Faktor-Xa(FXa)-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist. Andexanet alfa ist nicht zugelassen, um die Antikoagulation vor einer geplanten oder ungeplanten Operation aufzuheben.

Für Edoxaban ist Andexanet alfa derzeit mangels Daten nicht zugelassen.

### **1.8.3. Thrombozytenaggregationshemmer (TAH)**

Thrombozytenaggregationshemmer verhindern die Aggregation von Thrombozyten. Sie werden in der Medizin eingesetzt, um die Entstehung von Thromben in Blutgefäßen zu verhindern.

Zu den Thrombozytenaggregationshemmern zählen die Acetylsalicylsäure, ADP-Rezeptorblocker (Blockade des P2Y<sub>12</sub>-Subtyps) Ticlopidin, Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor; Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten Abciximab, Eptifibatid, Tirofiban.

Die am häufigsten verschriebenen Medikamente sind Acetylsalicylsäure, oder kurz ASS (z.B. Aspirin® protect 100) bzw. mit dem Wirkstoff Clopidogrel (Iscover®, Plavix®), Prasugrel (Efient®) oder Ticagrelor (Brilique™®).

#### **Acetylsalicylsäure (ASS)**

Acetylsalicylsäure (ASS) ist eines der weltweit am meisten verkauften Medikamente und wurde 1950 vom Guinness-Buch der Rekorde als das meistverkaufte Schmerzmittel der Welt bezeichnet [Soyka et al., 2010]. Acetylsalicylsäure hat eine irreversible thrombozytenaggregationshemmende Wirkung [Fachinformation ASS 100®, 2019]. Diese Wirkung auf die Thrombozyten wird über eine Acetylierung der Cyclooxygenase erreicht. Dadurch wird irreversibel die Bildung von Thromboxan A<sub>2</sub> in den Thrombozyten gehemmt. Dieser Effekt ist dauerhaft und hält gewöhnlich für die gesamte achttägige Lebensdauer eines Thrombozyten an.

#### **Indikationen für die Anwendung von ASS (laut der aktuellen Fachinformation)**

Die Indikationen für die Anwendung von ASS umfassen: instabile Angina pectoris, akuten Myokardinfarkt, Reinfarktprophylaxe, nach arteriellen gefäßchirurgischen oder interventionellen Eingriffen, Vorbeugung von transitorischen ischämischen Attacken (TIA) und Hirninfarkten.

#### **Clopidogrel**

Clopidogrel ist ein Prodrug. Einer seiner Metaboliten ist ein Inhibitor der Thrombozytenaggregation. Clopidogrel muss durch CYP450-Enzyme metabolisiert werden, um den aktiven Metaboliten, der die Thrombozytenaggregation hemmt, zu bilden

[Fachinformation Clopidogrel, 2019]. Der aktive Metabolit von Clopidogrel hemmt selektiv die Bindung von Adenosindiphosphat (ADP) an dessen Thrombozytenrezeptor (P2Y<sub>12</sub>) und die nachfolgende ADP-vermittelte Aktivierung des Glykoprotein-(GP-)IIb/IIIaKomplexes, so dass es zu einer Hemmung der Thrombozytenaggregation kommt. Auf grund der irreversiblen Bindung sind Thrombozyten für den Rest ihrer Lebenszeit (ungefähr 7 – 10 Tage) beeinträchtigt und die Wiederherstellung der normalen Thrombozytenfunktion entspricht der Geschwindigkeit der Thrombozytenneubildung.

### **Indikationen für die Anwendung von Clopidogrel (nach der aktuellen Fachinformation)**

Die Indikationen für die Anwendung von Clopidogrel umfassen: Sekundärprävention atherothrombotischer Ereignisse, erwachsenen Patienten mit Herzinfarkt (wenige Tage bis weniger als 35 Tage zurückliegend), mit ischämischem Schlaganfall (7 Tage bis weniger als 6 Monate zurückliegend) oder mit nachgewiesener peripherer arterieller Verschlusskrankheit, erwachsenen Patienten mit akutem Koronarsyndrom, Prävention atherothrombotischer und thromboembolischer Ereignisse bei Vorhofflimmern (bei erwachsenen Patienten mit Vorhofflimmern, bei denen wenigstens ein Risikofaktor für vaskuläre Ereignisse vorliegt, die keine Vitamin-K-Antagonisten-(VKA-)Therapie erhalten können und die ein geringes Blutungsrisiko aufweisen, ist Clopidogrel® in Kombination mit ASS angezeigt zur Prophylaxe atherothrombotischer und thromboembolischer Ereignisse, einschließlich Schlaganfall)

### **1.9. Vergleich zwischen den verschiedenen Gruppen von Antikoagulantien - Vor- und Nachteile**

Die Wahl des Antikoagulans wird beeinflusst durch zahlreiche Faktoren. Die DoAKs sind für die Behandlung von Patienten mit valvulärem Vorhofflimmern oder künstlicher Herzklappe nicht indiziert. Daher bleiben VKAs weiterhin der Standard für die Antikoagulation bei Patienten mit diesen Indikationen. Für andere Indikationen bieten DoAKs den bedeutenden Vorteil einer festen Dosierung an ohne die Notwendigkeit einer

routinemäßigen Überwachung der Gerinnung. Probleme beim Einsatz der VKAs bereiten das relativ enge therapeutische Fenster und die hohe inter- und intraindividuelle Variabilität in der therapeutischen Dosis. Darüber hinaus interagieren VKAs mit verschiedenen Nahrungsmitteln und mit vielen Arzneimitteln. Aus diesen Gründen muss eine regelmäßige Kontrolle der antikoagulatorischen Wirkung durch Bestimmung der „International Normalized Ratio“ (INR) durchgeführt werden, um Über- oder Unterdosierungen zu verhindern. Durch ein INR-Selbstmanagement kann die Antikoagulationsqualität optimiert werden. Unter den Nebenwirkungen der VKAs hat das erhöhte Risiko für schwere und lebensbedrohliche Blutungen die größte Bedeutung.

DoAK statt VKA sollten eingesetzt werden: bei Patienten mit einem hohen Risiko für intrazerebrale Blutungen, stark schwankenden INR-Werten trotz regelmäßiger Einnahme von VKA, erhöhtem Risiko für spezifische Arzneimittel- oder Nahrungsmittelinteraktionen unter VKA, mit neu diagnostiziertem nicht-valvulärem VHF, die akut einer Rhythmisierung oder Ablation zugeführt werden sollen, als Alternative zu parenteralen Antikoagulantien während und unmittelbar nach der Intervention. Anschließend kann eine Umstellung auf VKA erwogen werden, falls eine Antikoagulation über einen längeren Zeitraum notwendig ist [Leitfaden der AkdÄ, 2019].

Es gibt zahlreiche Studien, die die Sicherheit und Effektivität der Therapie mit VKAs und DoAKs vergleichen. Zur Indikationsstellung von nicht-valvulärem Vorhofflimmern, Meta-Analysen aller zugelassenen DoAKs ergaben einen signifikant verbesserten Schutz vor kardioembolischen Ereignissen im Vergleich zu VKAs (absolute Reduktion von 3,8% bis 3,1%), in erster Linie aufgrund geringerer intrakranieller Blutungsraten (absolute Reduktion von 1,5% auf 0,7%). Vergleiche zwischen verschiedenen DoAKs und VKAs zeigte signifikante Verringerungen der Ereignisrate für Dabigatran und Apixaban. Darüber hinaus wurde eine geringfügige Verringerung der Gesamtmortalität zugunsten der DoAKs im Vergleich zu den VKAs festgestellt (absolute Verringerung von 7,7 % auf 6,9 %). Die Einzelsubstanzen Apixaban und Edoxaban zeigten einen signifikanten Vorteil gegenüber VKA [Altiok et al., 2018].

Ein großer Nachteil der VKAs ist ihr enger therapeutischer Index und die wenig Zeit, die Patienten tatsächlich im therapeutischen INR-Bereich liegen (TTR, Zeit im therapeutischen

Bereich). Selbst in gut konzipierten Studien vergleicht man war die mittlere TTR nur im Bereich von 55 bis 65% [Connolly et al., 2009] [Granger et al., 2011].

INR-Selbstverwaltung kann die TTR erhöhen und ist verbunden mit einer niedrigeren Rate thromboembolischer Ereignisse bei Patienten, die VKAs erhalten (absolute Ereignisreduktion von 5,2% bis 3,7%) [Heneghan et al., 2012].

Die gerinnungshemmende Wirkung von Dabigatran kann mit Hilfe der Ecarin-Gerinnungszeit oder alternativ mit der weit verbreiteten Thrombinzeit (sensitiv über den gesamten Konzentrationsbereich) zuverlässig abgeschätzt werden. Die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) steigt bei Dabigatran-Gabe an; es besteht jedoch kein linearer Zusammenhang zwischen Einnahme und gerinnungshemmender Wirkung. Eine zuverlässige Überwachung der Wirkung von Faktor-Xa-Inhibitoren kann dagegen nur durch einen aufwendigen spezifischen Anti-Faktor-Xa-Aktivitätstest erfolgen. Die Standard-Gerinnungsparameter - Quick-Einstufen-Prothrombinzeit/INR und aPTT - werden durch die Gabe von Faktor-Xa-Inhibitoren verändert (geringer oder variabler Anstieg innerhalb des therapeutischen Bereichs); beide Parameter erlauben jedoch keine zuverlässige quantitative Interpretation der gerinnungshemmenden Wirkung.

Ein Überblick über die Vor- und Nachteile der VKAs und DoAKs wird in Tabelle 4 dargestellt.

	Vorteile	Nachteile
VKA	Günstig (DDD=18 Cent) <sup>1</sup>	Zahlreiche Wechselwirkungen
	Monitoring möglich	Lange Halbwertszeit
	Antidot verfügbar	Viele Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten und Lebensmitteln
	Langjährige Erfahrung – Marcumar® ist seit 1952 auf dem Markt	Keine fixierte Dosierung
	Geeignet bei Niereninsuffizienz	
DoAKs	Reduziertes Risiko für intrakranielle Blutung	Kontraindiziert bei Niereninsuffizienz
	Kein Monitoring erforderlich	Teuer (DDD=3,39 Euro) <sup>1</sup>
	Einfaches Management, kein Bridging erforderlich	Wenig Daten zur Langzeit-Toxizität
	Kurze Halbwertszeit	

Tabelle 4. Vergleich zw. VKAs und DoAKs. <sup>1</sup> Quelle Barmer GEK Daten 2011-2015

### 1.10. Management der Antikoagulationstherapie bei Auftreten von Epistaxis

Bei Auftreten einer Epistaxis während einer antithrombotischen Therapie wird empfohlen, vor jeder Entscheidung über die Beibehaltung, Reduktion oder Modifikation der Behandlung, eine mögliche Überdosierung von Antithrombotika sowie das individuelle Thromboserisiko zu beurteilen. Im Allgemeinen wird die Behandlung mit Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmern fortgesetzt, wenn die konservative Epistaxis-Therapie wirksam ist und/oder das Thromboserisiko hoch ist, unter der Voraussetzung, dass eine

Überdosierung vermieden wird. Bei schwerer oder häufig wiederkehrender Epistaxis sollte eine Modifikation der Behandlung erwogen werden. Diese komplexe Entscheidung sollte in Zusammenarbeit mit den Internisten getroffen werden [Escabasse et al., 2016].

### **1.10.1. Management der Therapie mit VKA bei Auftreten von Epistaxis**

Eine Epistaxis bei einem Patienten unter VKA erfordert die Überwachung des International Normalized Ratio (INR), um eine Überdosierung zu prüfen, die parallel zur lokalen Behandlung korrigiert werden sollte. Bei einer durch lokale Maßnahmen kontrollierten Epistaxis mit VKA-Überdosierung richten sich die Korrekturmaßnahmen nach dem INR-Wert. Bei schwerer unkontrollierter Epistaxis sollte der VKA abgesetzt werden; ein Prothrombinkomplekonzentrat und Vitamin K sollten in den empfohlenen Dosen verabreicht werden, und der INR sollte regelmäßig überwacht werden.

### **1.10.2. Management der Therapie mit DoAKs bei Auftreten von Epistaxis**

Eine Bestimmung des Plasmaspiegels des Medikaments zum Zeitpunkt der Blutung ist hilfreich, um eine Überdosierung zu erkennen. Falls die Therapie mit DoAKs nach Einschätzung des Risikos pausiert werden kann, beträgt die Zeit bis zur Wiederherstellung der Hämostase etwa 24-72 Stunden, abhängig von Medikament, Dosis und Nierenfunktion. Wenn die Blutung unkontrollierbar ist, kann ein Antidot verwendet werden. Das ist für Dabigatran das Präparat Idarucizumab (Praxbind®) 5 mg in zwei aufeinanderfolgenden 5- bis 10-minütigen intravenösen Infusionen [Fachinformation Idarucizumab, 2020].

Der Antidot für Apixaban und Rivaroxaban heißt Andexanet alfa (Ondexxa®) und wird als intravenöse Bolusgabe, mit einer anzustrebenden Infusionsgeschwindigkeit von etwa 30 mg/min über 15 Minuten (niedrige Dosis 400 mg) oder 30 Minuten (hohe Dosis 800 mg) verabreicht, gefolgt von einer Dauerinfusion über 120 Minuten mit einer anzustrebenden Infusionsgeschwindigkeit von 4 mg/min (niedrige Dosis) oder 8 mg/min (hohe Dosis) [Fachinformation Andexanet alfa, 2020]

Bei bedrohlichen Blutungen wird je nach Verfügbarkeit und Erfahrung bei der Anwendung die Gabe von Prothrombinkonzentrat in einer Dosierung von 50 IE/kg KG empfohlen.

In der Abbildung 4 ist das Vorgehen bei Blutungen unter Therapie mit DoAK schematisch dargestellt.

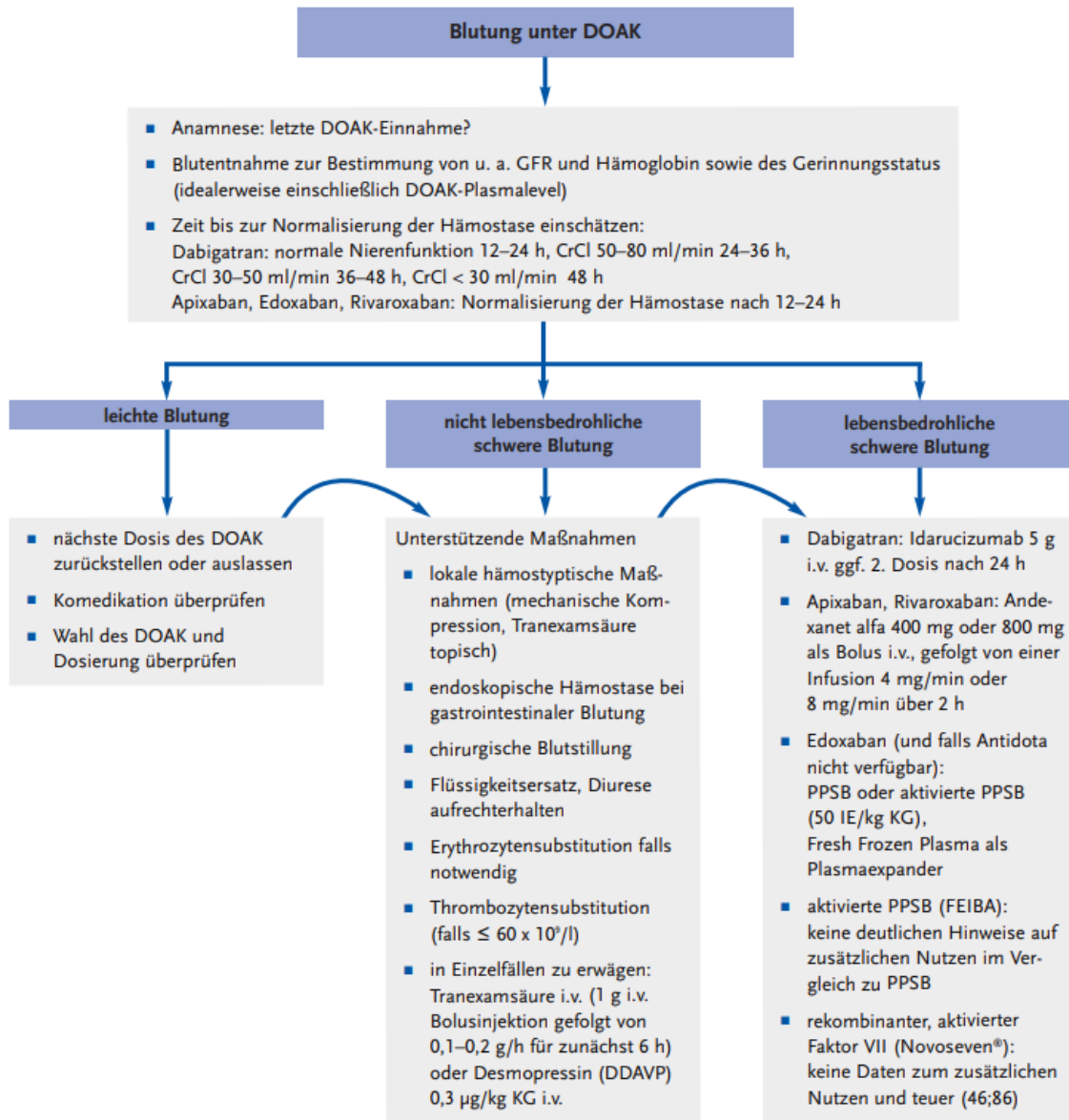


Abbildung 4. Vorgehen bei Blutungen unter Therapie mit DoAK (modifiziert nach Leitfaden „Orale Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern“)

## **II. Zielstellung**

Das Ziel dieser Arbeit besteht darin, den Einfluss von Antikoagulantien auf das Auftreten und den Schweregrad von Epistaxis zu untersuchen. Konkret wird die Fragestellung behandelt, ob Unterschiede zwischen den klassischen und den direkten oralen Antikoagulantien hinsichtlich des Auftretens und der charakteristischen Merkmale von Epistaxis festgestellt werden können. Diese Fragestellung entsteht vor dem Hintergrund, dass Epistaxis zunehmend zu einem medizinischen, sozialen und wirtschaftlichen Problem wird, dessen Bedeutung kontinuierlich steigt. Es gibt zahlreiche Risikofaktoren, die zur Epistaxis führen können, und einer der Hauptrisikofaktoren für das Auftreten von Epistaxis bei Erwachsenen ist die Einnahme von Antikoagulantien. Angesichts des weltweiten Bevölkerungswachstums, der steigenden Lebenserwartung und der damit verbundenen zunehmenden Inzidenz von Herz-Kreislauf-Erkrankungen hat die Anwendung von Antikoagulantien in den letzten Jahren stetig zugenommen. Laut Ortman wird bis zum Jahr 2050 die Zahl der Menschen in der USA im Alter von 65 Jahren und älter voraussichtlich 83,7 Millionen betragen und sich damit gegenüber den 43,1 Millionen im Jahr 2012 in den USA verdoppeln [Ortman et al., 2014]. In diesem Zusammenhang wird die Epistaxis als häufige unerwünschte Nebenwirkung der Antikoagulationstherapie zu einem immer wichtigeren Problem, das untersucht und analysiert werden muss, da ihre negativen Folgen sowohl den Einzelnen mit manchmal unvorhersehbaren Gesundheitsproblemen als auch die gesamte Gesellschaft mit ihrer ständig wachsenden finanziellen Belastung betreffen.

Seit 2011 sind in Deutschland die neuen (oder direkten) oralen Antikoagulantien zugelassen. Die Anwendung der DoAKs nimmt in den letzten Jahren andauernd zu. Es wurden viele Studien mit diesen Medikamenten bezüglich ihrer Wirksamkeit und Sicherheit durchgeführt - die ROCKET-AF-Studie [Patel et al., 2011], die ARISTOTLE-Studie [Granger et al, 2011], die ENGAGE AF-TIMI 48-Studie [Giugliano et al., 2013]. Allerdings finden sich in der Literatur unzureichende Publikationen, die die klassischen mit den neuen oralen Antikoagulantien vergleichen oder die Auswirkung der neuen oralen Antikoagulantien auf das Auftreten der Epistaxis untersuchen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit sollen dazu beitragen, ein umfassenderes Verständnis für das Risiko von Epistaxis bei der Anwendung von oralen Antikoagulantien zu gewinnen und

mögliche Ansätze zur Reduktion und optimalen Behandlung dieser unerwünschten Nebenwirkung zu erforschen. Die Hauptziele der Studie sind wie folgt:

1. Untersuchung des Schweregrads der Epistaxis bei Patienten ohne Antikoagulation im Vergleich zu Patienten, die eine Antikoagulationstherapie erhalten: Das Ziel besteht darin, festzustellen, ob die Einnahme von Antikoagulantien einen Einfluss auf die Schwere der Nasenblutung hat. Dabei sollen Patienten ohne Antikoagulation mit solchen verglichen werden, die entweder klassische orale Antikoagulantien (KIOAK) wie Phenprocoumon, ASS, Clopidogrel oder direkte orale Antikoagulantien (DoAK) wie Xarelto<sup>®</sup>, Eliquis<sup>®</sup>, Lixiana<sup>®</sup> und Pradaxa<sup>®</sup> einnehmen.
2. Vergleich des Schweregrads der Epistaxis zwischen Patienten, die unterschiedliche Arten von Antikoagulantien erhalten: Das Ziel ist es, mögliche Unterschiede im Schweregrad der Blutung zwischen den KIOAK-Patienten und den DoAK-Patienten zu identifizieren und zu analysieren.
3. Identifikation möglicher Risikofaktoren: Ein weiteres Ziel besteht darin, potenzielle Risikofaktoren für eine schwerwiegendere Epistaxis bei Patienten mit Antikoagulationstherapie zu identifizieren, wie zum Beispiel Monat des Auftretens der Epistaxis, relevante Begleiterkrankungen.
4. Ein besonderer Schwerpunkt liegt auf der Anwendung des in der Studie von Soyka entwickelten Severity Score [Soyka et al., 2010]. Dieser standardisierte und validierte Score wird verwendet, um den Schweregrad von Epistaxis-Episoden zu beurteilen und ermöglicht eine allgemein akzeptierte Klassifizierung der Epistaxis. Durch die Integration des Severity Score in die vorliegende Arbeit sollen die Auswirkungen der oralen Antikoagulantien auf den Schweregrad der Epistaxis besser bewertet und verglichen werden.

### **III. Material und Methoden**

#### **3.1. Patientenkollektiv**

Nach Genehmigung durch die Ethikkommission der Fakultät für Medizin, Justus-Liebig-Universität Gießen führten wir eine retrospektive Analyse aller erwachsenen Patienten durch, die im Zeitraum vom 01.01.2017 bis zum 31.12.2018 mit der Hauptdiagnose Epistaxis in der HNO-Klinik des UKGM Gießen stationär behandelt wurden. Im Jahr 2017 wurden 148 Patienten und im Jahr 2018 wurden 112 Patienten mit der Hauptdiagnose Epistaxis in der HNO-Klinik stationär aufgenommen.

#### **3.2. Datenerhebung**

Zur Identifizierung der Patienten mit Epistaxis im genannten Zeitraum wurde die Patientendatenbank (KAOS für 2017 und MEONA für 2018) der Klinik nach Fällen mit der Hauptdiagnose „Epistaxis“ abgefragt. Diese Suche wurde mit dem ICD-10-Code R04.0 (Epistaxis) durchgeführt. Weitere Einschlusskriterien zur Aufnahme eines Falles in die Analyse waren ein Alter von mindestens 18 Jahren und eine stationäre Behandlung. Patienten mit der Diagnose Hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie (M. Osler) als primäre Ursache der Epistaxis wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Bei der Suche wurden insgesamt 260 Fälle ermittelt. Patienten, bei denen mehr als eine Epistaxis-Episode auftrat und die zur stationären Behandlung aufgenommen wurden, wurden als neuer Fall bezeichnet, wenn der Zeitraum zwischen den Episoden mehr als 30 Tage betrug.

Die interessierenden Merkmale der Patienten wurden aus der elektronischen Patientenakte anonymisiert in eine Excel-Tabelle sowie eine SPSS-Datei übertragen. Es wurden die folgenden Parameter erhoben: das Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme, sein Geschlecht, der Monat der Aufnahme, das Vorliegen von Begleiterkrankungen, das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein einer Antikoagulationstherapie, ggf. die Art und Indikation dieser Antikoagulationstherapie erfasst. Außerdem wurden die Lokalisation der Epistaxis, die Art der Therapie zur Blutstillung und das Auftreten von Rezidiven erhoben. Als Rezidiv wurde eine erneute stationäre Aufnahme aufgrund von Epistaxis 30 Tage nach Erstereignis definiert.

Das Alter des Patienten bei Aufnahme wurde zur statistischen Analyse in 3 Gruppen unterteilt: „18 bis 45 Jahre“, „46 bis 65 Jahre“ und „älter als 65 Jahre“.

Als indirekte Kriterien zur Beurteilung des Schweregrades der Epistaxis wurden die Dauer des Krankenhausaufenthalts, die Notwendigkeit von Bluttransfusionen und die chirurgische Behandlung herangezogen. Die Dauer des Krankenhausaufenthalts wurde in Tagen analysiert, wobei ein kurzer Aufenthalt von 1 bis 3 Tagen, ein mittlerer Aufenthalt von 4 bis 10 Tagen und ein langer Aufenthalt von mehr als 10 Tagen unterschieden wurde. Alle diese Parameter wurden mit dem Vorhandensein oder Nichtvorhandensein einer Antikoagulationstherapie und der Art der Antikoagulationstherapie verglichen. Um den Schweregrad der Epistaxis quantifizieren zu können, wurde ein Severity-Score verwendet, der die Punktzahl verschiedenen Parametern umfasst (siehe Tabelle 5: Parameter des Severity Score):

Severity-Score (Punkte)			
Hb-Wert (g/dl)	>11g/dl 0 Punkte	8-11g/dl 1 Punkt	<8g/dl 2 Punkte
Epistaxis-Therapie	Bipolare Koagulation 1 Punkt	Nasenamponade 2 Punkte	operative Therapie 3 Punkte
Liegedauer	Anzahl der Tage=Anzahl der Punkte		
Rezidiv der Epistaxis	Anzahl der Rezidive=Anzahl der Punkte		
Bluttransfusion	Anzahl der transfundierten EKs=Anzahl der Punkte		

Tabelle 5. Parameter des Severity-Scores

In der Originalversion des Severity-Score von Soyka wurde die Anfahrt mittels RTW einbezogen (Anfahrt mittels RTW: nein=0 Punkte, ja=1 Punkt). In unserer Version sollte

dieses Kriterium entfallen, da wir keine ausreichenden Daten in den Patientenakten erheben konnten.

### **3.3. Statistik**

Die Analyse der Daten erfolgte mit dem Statistikprogramm SAS 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA). Zur Auswertung wurde der Fisher's Exact Test verwendet, berechnet mit dem Mann-Whitney-U-Test (Signifikanzniveau  $p < .0001$ ).



## **IV. Ergebnisse**

### **4.1. Demographische Daten - Geschlecht und Alter**

Es wurde eine detaillierte Alters- und Geschlechtsanalyse des gesamten Kollektivs sowie der Untergruppen von Patienten durchgeführt, die nach dem Vorhandensein und der Art der Antikoagulationstherapie unterteilt wurden. In unserer Studie zeigte sich, dass Männer gegenüber Frauen überwiegen – 63% (n=164) des Gesamtkollektivs waren Männer und 37% (n=96) waren Frauen. Das mittlere Alter der Männergruppe war 66,9 Jahre und der Frauengruppe 70,9 Jahre. Die Anzahl der Männer überwiegt nicht nur im Gesamtkollektiv, sondern auch in den einzelnen Untergruppen. Der Anteil der Männer in der Gruppe der Patienten ohne Antikoagulantien betrug 65% vs. Frauen 35% und in der Gruppe mit Antikoagulantien - 64% Männer vs. 36% Frauen. Das Verhältnis von Männern zu Frauen in der Gruppe der Patienten, die DoAKs einnahmen, war 51% Männer und 49% Frauen.

Das Durchschnittsalter der gesamten Patientengruppe betrug 68 Jahre. Der jüngste Patient war 19 Jahre alt und der älteste war 95 Jahre alt. Das Gesamtkollektiv wurde in drei Altersgruppen aufgeteilt: von 18 bis 45 Jahre, von 46 bis 65 Jahre und mehr als 65 Jahre. Diese Aufteilung entspricht der Aufteilung des Statistischen Bundesamtes ("Standardbevölkerung Deutschland 2011"). Die kleinste Gruppe war diejenige von 18 bis 45 Jahren – 22 Patienten (8% des gesamten Kollektivs), die mittlere Altersgruppe betrug 78 Patienten (30% des Gesamtkollektivs), die Mehrheit der Patienten war in der Gruppe über 65 Jahre – 160 Patienten (62%).

Die Altersverteilung wurde nach Geschlecht und Antikoagulationstherapie untersucht (Tabelle 6). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Durchschnittsalter der Patienten ohne und mit Antikoagulation ( $p < .0001$ ). In der Gruppe der Patienten, die keine antithrombotische Therapie einnahmen, lag das Durchschnittsalter bei 56,7 Jahren, der Männeranteil bei 62 % und der Frauenanteil bei 38 %. Das Durchschnittsalter der Männer betrug 54,4 Jahre und das der Frauen 60,1 Jahre. Bei den Patienten, die Antikoagulantien einnahmen, sahen die Ergebnisse wie folgt aus: das Durchschnittsalter dieser Patientengruppe lag bei 74,8 Jahren. Der Anteil der Männer lag bei 64 %, der der Frauen bei 36 %. Das Durchschnittsalter der Männer lag bei 73,6 Jahren, das der Frauen bei 77 Jahren. Bei der Verteilung nach Altersgruppen ist bemerkenswert, dass der

Anteil der Männer in der Altersgruppe 18 bis 45 Jahre 0% und der Frauen 2% betrug, in der Gruppe von 46 bis 65 Jahre lag dieser Anteil bei 26 % für Männer bzw. 13 % für Frauen. Der überwiegende Prozentsatz der Patienten war über 65 Jahre alt, 74 % der Männer und 85 % der Frauen (Tabelle 6).

Patienten- gruppen	Durchschnitts- alter (Jahre)	Geschlecht		Durchschnitts- alter (Jahre)	Alters- gruppe I 18-45 J.	Alter- s- grupp e II 46-65 J.	Alters- gruppe III >65 J.
		Männer	n				
Gesamt- kollektiv n=260	68	Männer	n=164 (63%)	66,9	9%	34%	57%
		Frauen	n=96 (37%)	70,9	7%	23%	70%
Patienten ohne AK- Therapie n=92	56,5	Männer	n=57 (62%)	54,4	26%	49%	25%
		Frauen	n=35 (38%)	60,1	17%	40%	43%
Patienten mit AK- Therapie n=168	74,8	Männer	n=107 (64%)	73,6	0%	26%	74%
		Frauen	n=61 (36%)	77	2%	13%	85%

Tabelle 6. Alters- und Geschlechtsverteilung des gesamten Patientenkollektivs sowie der Patientengruppen ohne und mit Antikoagulationstherapie.

#### 4.2. Verteilung nach Monat der stationären Aufnahme

Die Monate mit der höchsten Anzahl stationär aufgenommener Patienten aufgrund von Epistaxis waren Dezember und Januar, während in den Sommermonaten (Juni, Juli und August) weniger Patienten wegen Epistaxis in unserer Klinik aufgenommen wurden. Im Januar wurden insgesamt 40 Patienten mit Epistaxis stationär aufgenommen, was den Höchstwert darstellt, während im August nur 7 Patienten aufgenommen wurden, was den Tiefstwert darstellt. Dieser Trend setzte sich auch bei der Analyse der einzelnen Patientengruppen fort. In der Gruppe der Patienten, die keine Antikoagulantien einnahmen, wurden im Januar die meisten Aufnahmen verzeichnet (n=13), während im August die wenigsten Aufnahmen erfolgten (n=4). In der Gruppe der Patienten, die Antikoagulantien

einnahmen, war der Monat mit den meisten Aufnahmen ebenfalls der Januar (n=27), während der August die niedrigste Anzahl an Aufnahmen aufwies (n=3) (Abbildung 5).

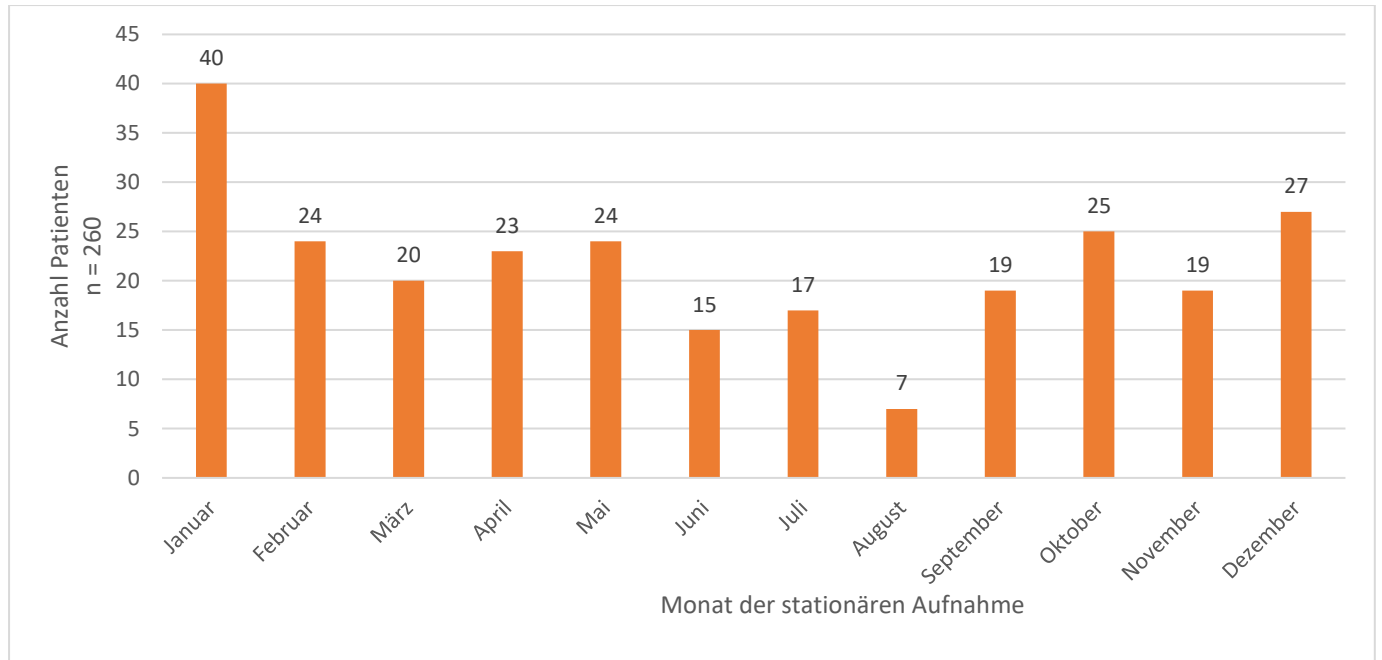


Abbildung 5. Verteilung nach Monat der stationären Aufnahme von Patienten mit Diagnose Epistaxis.

### 4.3. Analyse der Antikoagulationstherapie

Bei der Analyse der antithrombotischen Therapie zeigte sich, dass bei 35 % der Patienten keine Antikoagulation bestand, 65% der Patienten waren unter Antikoagulationstherapie, inkl. Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern (TAH). Die häufigste Art der antithrombotischen Medikation war die Therapie mit TAH: ASS100<sup>®</sup> – 39% (n=65), bzw. kombinierte Therapie mit ASS100<sup>®</sup> und Clopidogrel – 7% (n=10) gefolgt von Marcumar<sup>®</sup> – 29% (n=48). Die Gruppe der direkten oralen Antikoagulantien (DoAKs) machte etwa 25 % (n=43) der Fälle unter antithrombotischer Therapie aus.

Die Patienten unter einer Antikoagulationstherapie wurden in 2 Gruppen verteilt: klassische orale Antikoagulantien (KIOAKs) und direkte orale Antikoagulantien (DoAKs) (Tabelle 7).

Klassische orale antithrombotische Therapie n=125		Direkte orale Antikoagulantien n=43		
Marcumar®		n=48	Xarelto®	n=22
ASS100®		n=65	Eliquis®	n=14
			Lixiana®	n=1
Kombinierte Therapie n=18	Marcumar®/ ASS100®	n=2	Xarelto®/Clopidogrel	n=2
			Xarelto®/ ASS100®	n=1
	ASS100®/Clopidogrel	n=10	Eliquis®/ ASS100®	n=2
			Pradaxa®/Clopidogrel	n=1

Tabelle 7. Verteilung der antithrombotischen Therapie nach klassischer und direkter oraler Antikoagulation.

#### 4.4. Relevante Begleiterkrankungen, die als Risikofaktoren für Epistaxis betrachtet wurden

Als Risikofaktoren wurden Krankheiten berücksichtigt, die eine direkte oder indirekte Auswirkung für das Auftreten der Epistaxis haben könnten (Tabelle 8). Dazu gehören die arterielle Hypertonie, hämatologische Erkrankungen, die mit Gerinnungsstörung verbunden sind (z.B. myelodysplastisches Syndrom), Nasentrauma und/oder Nasenoperation (z.B. Nasenbeinaufrichtung, Septumplastik, Septorhinoplastik, Nasennebenhöhlenoperation), Septumdefekt sowie endonasaler Tumor. Wir haben diese Risikofaktoren separat für die Gruppe der Patienten ohne Antikoagulantien und für die Gruppe der Patienten mit Antikoagulantien untersucht und die Daten in der Tabelle 8 dargestellt. Bei 27 Patienten der Gruppe ohne Antikoagulationstherapie gab es keine Daten für Vorerkrankungen, was bedeutet, dass bei diesen Patienten (ca. 10% des gesamten Patientenkollektivs von 260 Patienten) eine idiopathische Epistaxis auftrat. Arterielle Hypertonie bestand bei 41% der Patienten in der Gruppe ohne Antikoagulantien, hämatologische Erkrankung im Sinne eines myelodysplastischen Syndroms bei 6%, Nasentrauma (Nasenbeinfraktur) oder Z.n. Nasenoperation (Septumplastik, Septorhinoplastik oder Nasenmuschelnoperation) bei 16%, ein Septumdefekt bei 2 % und ein endonasaler Tumor bei 6% der Patienten. Bei der Analyse

der Nebenerkrankungen als Risikofaktoren der Patienten unter Antikoagulationstherapie wurde festgestellt, dass bei 42% keine weiteren Vorerkrankungen als Risikofaktoren bestanden (außer der Hauptdiagnose, die eine Indikation für Antikoagulationstherapie darstellt), und bei 43% eine arterielle Hypertonie vorlag. Seltene Risikofaktoren waren hämatologische Erkrankung (1%), Nasentrauma oder Z.n. Nasenoperation (8%), Septumdefekt (4%), endonasaler Tumor (2%).

Risikofaktoren für Auftreten von Epistaxis	
Patienten ohne antithrombotische Therapie n=92	Keine – n=27 (29%)
	Arterielle Hypertonie – n=38 (41%)
	Nasenoperation oder Nasentrauma – n=15 (16%)
	Hämatologische Erkrankung – n=5 (6%)
	Endonasaler Tumor – n=5 (6%)
	Septumdefekt – n=2 (2%)
Patienten unter antithrombotischer Therapie n=168	Keine – n=68 (42%)
	Arterielle Hypertonie – n=70 (43%)
	Nasenoperation oder Nasentrauma – n=14 (8%)
	Hämatologische Erkrankung – n=5 (1%)
	Endonasaler Tumor – n=3 (2%)
	Septumdefekt – n=8 (4%)

Tabelle 8. Relevante Begleiterkrankungen als Risikofaktoren bei den Patienten ohne Antikoagulationstherapie und bei den Patienten unter Antikoagulationstherapie

#### **4.5 Indikationen für die Einnahme von Antikoagulantien bzw. Thrombozytenaggregationshemmer**

Die häufigsten Indikationen für die Verordnung einer Antikoagulationstherapie bzw. Antiaggregationstherapie waren die Herzrhythmusstörung (HRST) und der Herzinfarkt, fast gleichmäßig verteilt (HRST 46% und Herzinfarkt 45%). Die anderen Indikationen umfassten Apoplex 7% und Thrombose/Embolie 2%.

#### **4.6. Lokalisation der Epistaxis – anterior oder posterior**

Die Lokalisation der Epistaxis – anterior oder posterior – ist entscheidend für die Wahl der Therapie zur Blutstillung. Eine anteriore Epistaxis ist definiert als eine Blutungsquelle, die bei der anterioren Rhinoskopie mit einem normalen Spekulum sichtbar ist. Blutungen in diesem Bereich können entweder durch chemische Koagulation oder Elektrokauterisation behandelt werden. Bei einer hinteren Epistaxis wurde versucht, die Blutungsquelle mit Hilfe von Endoskopen zu lokalisieren, und wenn möglich, wurde eine Elektrokauterisation durchgeführt. Bei frustraner Elektrokauterisation oder nicht zugänglicher hinterer Blutungsquelle erfolgt die Anlage einer vorderen Nasentamponade, entweder mit Rapid Rhino oder einer Fingerling-Tamponade.

Es zeigte sich ein Überwiegen von Fällen mit vorderer Epistaxis: 52 % der Fälle (n = 134) betrafen eine vordere, 48 % (n = 126) eine hintere Epistaxis. Bei den Patienten unter Antikoagulationstherapie war die Lokalisation gleichmäßig verteilt – jeweils 50 % mit vorderer und hinterer Epistaxis. Bei Patienten ohne Antikoagulationstherapie zeigte sich hingegen ein leichter Überhang vorderer Blutungen – 54 % gegenüber 46 % mit hinterer Epistaxis (s. Abbildung 6).

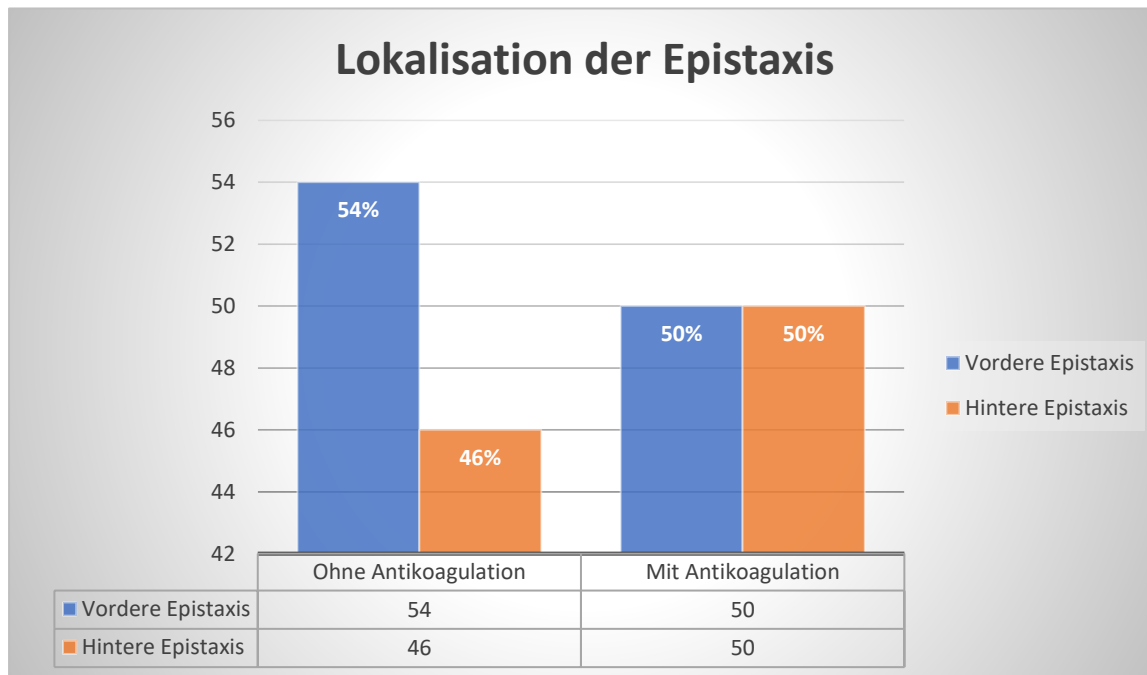


Abbildung 6. Lokalisation der Epistaxis – anterior oder posterior - bei Patienten ohne und mit Antikoagulation.

Die Epistaxis trat fast gleichmäßig rechts und links auf – 46% rechts und 45% links. In 9% der Fälle war die Blutung beidseitig.

#### 4.7. Behandlung der Epistaxis

In Tabelle 9 sind die Ergebnisse der Analyse der Epistaxistherapie für das Gesamtkollektiv sowie für die einzelnen Patientengruppen dargestellt. Die häufigste Therapie im Gesamtkollektiv war die vordere Nasentamponade mit 179 Fällen (69%). Bei 35 Patienten (13%) wurde eine bipolare Elektrokaustik durchgeführt. 23 Patienten (9%) wurden operativ versorgt, und weitere 23 Patienten (9%) wurden lediglich stationär überwacht, ohne dass weitere therapeutische Maßnahmen erfolgten.

In der Gruppe der Patienten ohne Antikoagulationstherapie wurde in 12% der Fälle eine bipolare Koagulation durchgeführt, bei 62% eine vordere Nasentamponade eingelegt, in 17% der Fälle erfolgte eine operative endoskopische Blutstillung in Intubationsnarkose (ITN), und 9% der Patienten wurden nur überwacht.

Bei den Patienten unter Antikoagulationstherapie erhielten 14 % eine bipolare Koagulation, 70 % eine vordere Nasentamponade, 7 % wurden operativ versorgt und 9 % stationär überwacht.

Behandlung der Epistaxis		Bipolare Koagulation	Vordere Tamponade	Operative Behandlung	Stationäre Überwachung
Gesamtkollektiv	n=260	n=35 (13%)	n=179 (69%)	n=23 (9%)	n=23 (9%)
Patienten ohne Antikoagulation	n=92	n=11 (12%)	n=57 (62%)	n=16 (17%)	n=8 (9%)
Patienten mit Antikoagulation	n=168	n=23 (14%)	n=118 (70%)	n=12 (7%)	n=15 (9%)

Tabelle 9. Behandlung der Epistaxis bei Patienten ohne Antikoagulationstherapie, unter klassischer und direkter oraler Antikoagulationstherapie.

Zum Vergleich der Patientengruppen unter klassischer Antikoagulation bzw. Thrombozytenaggregationshemmung mit jenen unter direkter oraler Antikoagulation (DOAK) wurden diese getrennt analysiert (s. Tabelle 10).

Die Gruppe der Patienten unter klassischer Antikoagulationstherapie (KIOAK) umfasste 125 Patienten, die wie folgt unterteilt wurden: 76 Patienten (61 %) standen unter Thrombozytenaggregationshemmung (ASS100<sup>®</sup> und/oder Clopidogrel) und 49 Patienten

(39 %) erhielten Marcumar®. Die Auswertung der notwendigen Therapiemaßnahmen ergab, dass in dieser Patientengruppe die vordere Nasentamponade mit 68 % am häufigsten angewendet wurde. Eine bipolare Koagulation erfolgte bei 16 % der Patienten. In 6 % der Fälle war eine operative Therapie in Intubationsnarkose erforderlich, darunter endonasale endoskopische Eingriffe an den Nasennebenhöhlen (NNH), eine Embolisation, die Anlage einer Bellocq-Tamponade oder eine Ligatur der Arteria carotis externa. 10 % der Patienten wurden lediglich stationär überwacht.

In der Vergleichsgruppe unter DoAK-Therapie zeigte sich eine noch höhere Rate an vorderer Nasentamponade mit 77 %. Eine bipolare Koagulation wurde bei 7 % der Patienten durchgeführt, eine operative Therapie in 11 % der Fälle, und 5 % der Patienten wurden ausschließlich stationär überwacht.

Die Analyse der einzelnen Patientengruppen ergab hinsichtlich dieses Parameters keine statistisch signifikanten Unterschiede ( $p = 0,09$  beim Vergleich der Patientengruppen mit und ohne Antikoagulation;  $p = 0,17$  beim Vergleich der Gruppen unter klassischer Antikoagulation [KloAK] und direkter oraler Antikoagulation [DoAK]).

Behandlung der Epistaxis		Bipolare Koagulation	Vordere Tamponade	Operative Behandlung	Stationäre Überwachung
Patienten unter klassischer Antikoagulation (Marcumar®/ASS100®/Clopidogrel)	n=125	n=20 (16%)	n=85(68%)	n=7 (6%)	n=15 9%)
Patienten unter DoAKs	n=43	n=3 (7%)	n=33(77%)	n=5 (11%)	n=2 (5%)

Tabelle 10. Behandlung der Epistaxis bei der Gruppe unter klassischer Antikoagulationstherapie und DoAKs

#### 4.9. Bluttransfusion

Insgesamt erhielten im untersuchten Zeitraum 28 Patienten (11% des Gesamtkollektivs) eine Bluttransfusion. Davon gehörten 5 Patienten zur Gruppe ohne Antikoagulationstherapie und 23 Patienten zur Gruppe unter Antikoagulationstherapie. Die Analyse der einzelnen Gruppen ergab folgende Ergebnisse: Eine Bluttransfusion war bei 5,4% der Patienten ohne Antikoagulationstherapie erforderlich. Im Vergleich dazu erhielten 14% der Patienten unter Antikoagulationstherapie eine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten. Beim Vergleich der beiden Patientengruppen unter Antikoagulationstherapie ergaben sich folgende Ergebnisse: Bei 13,6% der Patienten mit klassischer oraler Antikoagulation (KIOAK) und bei 13,9% der Patienten unter einer Therapie mit direkten oralen Antikoagulantien (DoAK) wurde eine Bluttransfusion durchgeführt (s. Tabelle 11).

Die statistische Analyse ergab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Parameters Bluttransfusion in den einzelnen Patientengruppen:  $p = 0,0579$  beim Vergleich der Gruppen mit und ohne Antikoagulation sowie  $p = 0,999$  beim Vergleich der Gruppen unter klassischer Antikoagulation (KloAK) und direkter oraler Antikoagulation (DoAK).

Patientengruppen	Gesamtkollektiv	Ohne Antikoagulation	Mit Antikoagulation	Klassische OAK	DoAK
Anzahl der Patienten (n)	n=260	n=92	n=168	n=125	n=43
Bluttransfusion	n=28 (11%)	n=5 (5,4%)	n=23 (34%)	n=17 (13,6%)	n=6 (13,9%)

Tabelle 11. Bluttransfusion bei den verschiedenen Patientengruppen.

#### 4.9. Rezidiv der Epistaxis

Als Rezidiv wurde eine wiederholte Epistaxis, die innerhalb von 30 Tage nach dem ersten Ereignis auftritt, definiert. Eine spätere erneute stationäre Aufnahme aufgrund einer Epistaxis wurde als neuer Fall bezeichnet.

Die Rezidivrate für das gesamte Patientenkollektiv lag bei 18,5% (n=48 ). Davon 14 Patienten erhielten keine Antikoagulationstherapie (15% Rezidivrate) und 34 Patienten waren unter Antikoagulationstherapie (20% Rezidivrate) (p=0.4036). Beim Vergleich der Gruppen von Patienten mit klassischen und direkten Antikoagulantien wurde festgestellt, dass 24 Patienten unter KloAK mit Marcumar<sup>®</sup>, ASS und Clopidogrel (19,2% Rezidivrate) und 10 Patienten unter einer Therapie mit DoAKs (23% Rezidivrate) einen Rezidiv erlitten haben (p=0.6602).

#### **4.10. Dauer des stationären Aufenthaltes**

Ein wichtiges Kriterium zur Beurteilung des Schweregrades der Epistaxis ist die Dauer des stationären Aufenthaltes. Bei der Analyse des gesamten Patientenkollektivs zeigte sich eine minimale Aufenthaltsdauer von 1 Tag und eine maximale Dauer von 24 Tagen sowie ein Durchschnitt von 3,7 Tagen. Die Verweildauer der Patientengruppen mit und ohne Antikoagulationstherapie wurde ebenso verglichen. Die maximale Dauer des Krankenhausaufenthaltes bei der Gruppe ohne Antikoagulantien lag bei 12 Tagen, vs. 24 Tagen der Gruppe unter antithrombotischer Therapie. Der Durchschnittswert bei der ersten Gruppe war 3,46 Tage und bei der zweiten Gruppe 3,84 Tage. Darüber hinaus wurden die unterschiedlichen Gruppen von Antikoagulantien verglichen. Bei den Patienten unter KloAK war die Durchschnittsdauer 3,65 Tage und bei den Patienten unter DoAKs 4,44 Tage.

Für die Analyse der Dauer des Krankenhausaufenthalts wurden die Patienten in die folgenden Gruppen eingeteilt: kurze Aufenthaltsdauer von 1 bis 3 Tagen, mittlere Aufenthaltsdauer von 4 bis 10 Tagen und lange Aufenthaltsdauer >10 Tage. Die Ergebnisse des Vergleichs der Patientengruppen mit und ohne Antikoagulantien zu diesem Indikator zeigten, dass bei der Gruppe der Patienten ohne Antikoagulationstherapie 60% einen kurzen Aufenthalt, 37% einen mittleren Aufenthalt und 3% einen langen Aufenthalt hatten. Bei der Gruppe der Patienten mit Antikoagulationstherapie hatten 55% einen kurzen Aufenthalt, 42% einen mittleren Aufenthalt und 3% einen langen Aufenthalt (p=0.837) (s. Abbildung 7).

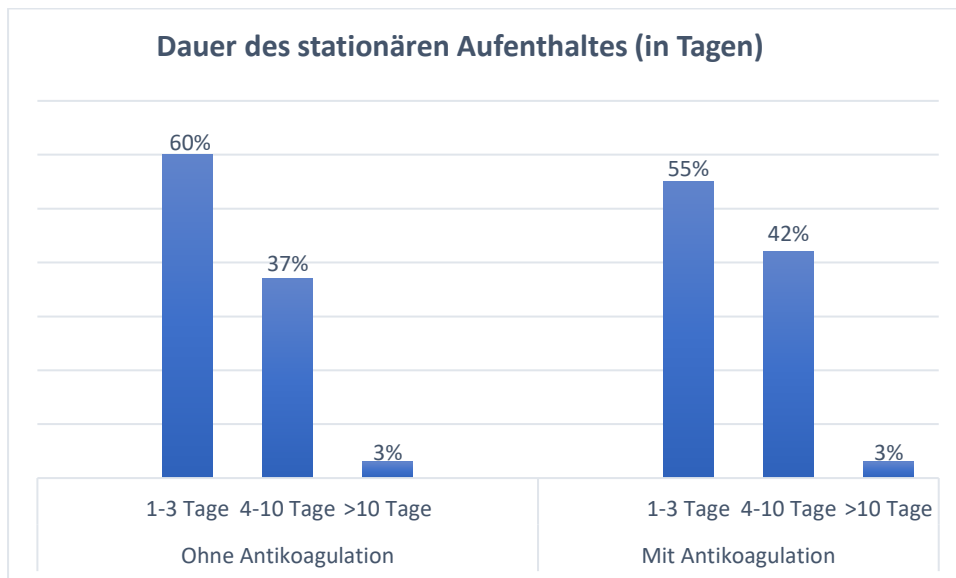


Abbildung 7. Dauer des stationären Aufenthaltes (Vergleich zw. Patienten ohne und mit Antikoagulation)

Beim Vergleich der Gruppen unter KIOAK mit der Gruppe unter einer Therapie mit DoAKs zeigte sich bei der ersten Gruppe ein kurzer Aufenthalt bei 57%, mittlerer Aufenthalt bei 41% und langer Aufenthalt bei 2% der Fälle. Bei der zweiten Gruppe war dieses Ergebnis entsprechend 46,5% für kurzen Aufenthalt, 46,5% für mittleren Aufenthalt und 7% für langen Aufenthalt ( $p=0.3061$ ) (s. Abbildung 8).

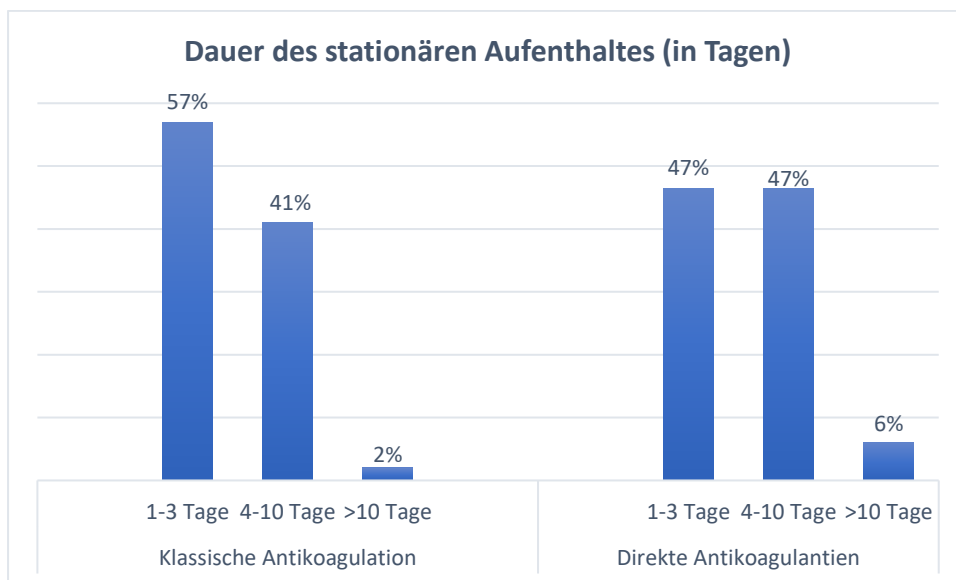


Abbildung 8. Dauer des stationären Aufenthaltes (Vergleich zwischen Patienten unter KIOAK und DoAK).

#### 4.11. Vergleich der Patientengruppen anhand des Severity-Scores

Der Severity-Score umfasst die Punktzahl verschiedener Parameter: Hb-Wert (>11 g/dl=0 Punkte, 8-11 g/dl=1 Punkt, <8 g/dl=2 Punkte), Epistaxis-Therapie (bipolare Koagulation=1 Punkt, Tamponade=2 Punkte, operative Therapie =3 Punkte), Liegedauer (Anzahl der Tage=Anzahl der Punkte), Rezidiv der Epistaxis (Anzahl der Rezidive=Anzahl der Punkte), Bluttransfusion (Anzahl der transfundierten EKs=Anzahl der Punkte). Ein höherer Punktwert zeigt dabei einen schwereren Verlauf der Epistaxis an. In der Tabelle 12 ist die Analyse des Severity Scores für das Gesamtkollektiv sowie für die verschiedenen Patientengruppen dargestellt.

Severity Score	Zahl der Patienten (n)	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
Severity Score für das Gesamtkollektiv	260	6,16	6	1	30
Severity Score für die Gruppe ohne Antikoagulation	92	5,73	5	1	24
Severity Score für die Gruppe mit Antikoagulation	168	6,40	6	1	30
Severity Score für die Gruppe unter KIOAK	125	6,20	6	1	30
Severity Score für die Gruppe unter DoAKs	43	6,98	6	1	29

Tabelle 12. Severity Score für die verschiedenen Patientengruppen

## **V. Diskussion**

In unsere Studie wurden 260 Patienten einbezogen, die im Zeitraum 01.01.2017 - 31.12.2018 in unserer Klinik mit Hauptdiagnose Epistaxis behandelt wurden. Die Ergebnisse zeigen, dass 65% der Patienten Antikoagulantien oder Antiaggregationsmittel einnahmen. Von den verbleibenden 35%, die keine Antikoagulantien einnahmen, wiesen 27 Patienten (10 % der Gesamtkohorte) keine Risikofaktoren auf, was auf eine idiopathische Epistaxis hinweist.

### **5.1. Demographische Daten – Geschlecht und Alter**

Sowohl im Gesamtkollektiv als auch in den einzelnen Untergruppen überwogen die Männer, und zwar mit einer deutlichen Prävalenz von 63% Männern gegenüber 37% Frauen. Die Literaturdaten hierzu variieren: in der Studie von Althaus et al. (2021) machte das männliche Geschlecht 54% aller Patienten aus. In der Arbeit von Bermüller et al. (2014) waren die veröffentlichten Ergebnisse ähnlich wie unsere – 64% Männer und 36% Frauen (s. Tabelle 8, Kapitel 4.1. Demographische Daten). Die Daten des Statistischen Bundesamtes aus den letzten 10 Jahren ([www.desatis.de](http://www.desatis.de)) zeigen auch eine Prävalenz männlicher Patienten mit Diagnose Epistaxis.

Der Anteil war ähnlich, wenn wir die Gruppen der Patienten ohne und mit Antikoagulantien verglichen: In der ersten Gruppe waren 62% Männer gegenüber 38% Frauen, in der zweiten 64% Männer gegenüber 36% Frauen. Nur in der DoAKs-Gruppe war das Verhältnis zwischen Männern und Frauen ungefähr gleich – 51% Männer und 49% Frauen. Der Grund dafür liegt in dem erhöhten Risiko von Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Männern. Laut der Gutenberg Health Study hatten Männer ein schlechteres kardiovaskuläres Risikofaktorenprofil und eine höhere Prävalenz von Herz-Kreislauf-Erkrankungen [Magnussen et al., 2018]. Mit zunehmendem Alter leiden beispielsweise mehr Patienten an Herzrhythmusstörungen und deren Komplikationen, was zu einem verstärkten Einsatz von Antikoagulantien und einer entsprechenden Zunahme der unerwünschten Nebenwirkungen, inkl. Blutungen führt. Nach einer Studie von Schnabel et al. (2012) steigt die Prävalenz von Vorhofflimmern über die Dekaden am stärksten bei Männern, von 0,7 % bei 35–44-Jährigen auf 10,6 % bei 65–74-Jährigen; bei Frauen von 0,3 % bei 35–44-Jährigen auf 4,9 % bei den über 65-Jährigen. In der Studie von Althaus et al. (2021), die die Besonderheiten der

Epistaxisfälle und antithrombotische Therapie über einen Zeitraum von 10 Jahren analysierte, konnte ein Anstieg von Vorhofflimmern (von 7,4 % im Jahr 2007 auf 12,2 % im Jahr 2016), Myokardinfarkt (1,9 auf 4,2%) sowie Hirninfarkt (Apoplex) (2,4 auf 4,5 %) im Patienten identifiziert werden.

Das Durchschnittsalter unseres Kollektivs lag bei 68 Jahren. Die Analyse der Daten ergab einen signifikanten Unterschied im Durchschnittsalter zwischen Patienten ohne Antikoagulantien und solchen, die Antikoagulantien einnahmen – 56,5 Jahre vs. 74,8 Jahre ( $p < 0.001$ ). Die Analyse der verschiedenen Altersgruppen ergab, dass der höchste Prozentsatz an Frauen in der Gruppe der über 65-Jährigen zu finden war. Es wurde auch festgestellt, dass in der Gruppe der über 65-Jährigen 82 % der Patienten Antikoagulantien einnahmen, während in der Gruppe der 18- bis 45-Jährigen 88 % keine Antikoagulantien einnahmen. Darüber hinaus 85 % der Frauen und 74 % der Männer, die Antikoagulantien einnahmen, gehörten zur Gruppe der über 65-Jährigen. Nur 25 % der Männer ohne Antikoagulantien gehörten zu dieser Altersgruppe.

Die Schlussfolgerung aus diesen Daten ist, dass Epistaxis unter dem Einfluss von Antikoagulantien bei Männern häufiger auftritt und mit dem Alter zunimmt. Laut Folz et al. (2008) kann Epistaxis prinzipiell in jedem Alter auftreten, wobei sich jedoch 2 Altersgipfel im Kindesalter und im fortgeschrittenerem Lebensalter zeigen, der Altersdurchschnitt liegt in den meisten Studien zwischen 57 und 60 Jahren. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit Daten aus der Literatur der letzten Jahrzehnte [Ando et al. 2014], [Pallin et al. 2005].

Die unterschiedlichen Altersverteilungen und der Einsatz von Antikoagulantien spiegeln die Prävalenz von altersbedingten kardiovaskulären Erkrankungen wider, die eine antithrombotische Therapie erfordern. Die höhere Prävalenz von Vorhofflimmern und anderen kardiovaskulären Erkrankungen bei älteren Patienten erklärt die vermehrte Nutzung von Antikoagulantien in dieser Altersgruppe. Unsere Daten bestätigen diese Tendenz, da der überwiegende Anteil der älteren Patienten (über 65 Jahre) unter Antikoagulationstherapie steht, während jüngere Patienten (18-45 Jahre) seltener solche Medikamente benötigen.

## **5.2. Monat der stationären Aufnahme**

In unserem Studienzeitraum, der die Jahre 2017 und 2018 umfasst, wurden die meisten Patienten, bei denen eine Epistaxis diagnostiziert wurde, in den Wintermonaten Januar und Dezember aufgenommen, die wenigsten in den Sommermonaten Juli und August. Dieser Trend setzte sich in den einzelnen Gruppen fort. In der Gruppe ohne Antikoagulantien wurden 11 % der Patienten im Dezember und 14 % im Januar eingeliefert. In der Gruppe mit konventionellen Antikoagulantien wurden 12 % der Patienten im Oktober und 16 % im Januar aufgenommen, in der Gruppe DoAKs waren es 16 % im Dezember und 16 % im Januar.

Zahlreiche Studien in der Literatur deuten darauf hin, dass Epistaxis in den kälteren Monaten häufiger auftritt, was auf den Einfluss meteorologischer Faktoren und die trockene Luft in geheizten Räumen zurückzuführen ist [Pallin et al., 2005], [Viducich et al., 1995]. In der Studie von Walker zeigte sich, dass die niedrigste Rate von stationären Aufnahmen mit Epistaxis im August (26,4 %) und die höchste im Januar (37,7 %) war [Walker et al., 2007]. Nach Wochentagen betrachtet, war die niedrigste Rate montags (30,1 %) und die höchste an Samstagen (37,8 %), gefolgt von Sonntagen (35,4%) und Feiertagen, die die nicht auf einen Samstag oder Sonntag fielen (35,1 %). Dieses Muster wurde bereits von anderen Autoren beobachtet und kommentiert [Manfredini et al., 2000], [Nunez et al., 1990], [Stopa et al., 1989]. Laut der Studie von Danielidis gibt es einen statistisch signifikanten Einfluss des Wetters auf die Epistaxis. Einfache lineare Korrelationen zeigten, dass die Faktoren, die die Epistaxis hauptsächlich beeinflussen, die mittlere, maximale und minimale Tagestemperatur und der Wasserdampfdruck sind [Danielidis et al., 2002] Der Einfluss des Wetters auf die Epistaxis ist in der kalten Jahreszeit stärker, insbesondere unter sehr kalten und sehr trockenen Bedingungen. Meteorologische Schwankungen von Luftdruck, Luftfeuchtigkeit und Temperatur spiegeln sich in den Nasengefäßen wider, was die saisonalen Schwankungen erklären könnte.

Eine Studie von Rezende et al. aus Brasilien (2009) zeigt, dass die höchste durchschnittliche Zahl der Aufnahmen (4,8 pro Monat) im Juli, Wintermonat in Brasilien, beobachtet wurde, die niedrigste im Januar, mit einem Fall pro Monat. Diese Ergebnisse ähneln unseren Beobachtungen, die ebenfalls saisonale Unterschiede in der Häufigkeit von Epistaxisfällen

zeigen. In unserer Studie wurden die meisten Patienten mit Epistaxis im Wintermonat Januar stationär aufgenommen, während in den Sommermonaten, insbesondere im August, die geringste Anzahl von Aufnahmen verzeichnet wurde. Dieser saisonale Trend könnte auf klimatische Faktoren zurückzuführen sein, wie beispielsweise trockene Luft in den Wintermonaten, die die Schleimhäute austrocknen und somit die Anfälligkeit für Nasenbluten erhöhen kann. Unsere Ergebnisse und die von den anderen Autoren unterstreichen die Bedeutung der Berücksichtigung saisonaler Schwankungen bei der Planung und Bereitstellung von medizinischen Ressourcen für die Behandlung von Epistaxis. Von zusätzlichem Interesse ist die Häufigkeit von Epistaxis an Wochenenden und Feiertagen, die beispielsweise mit erhöhtem Alkoholkonsum zusammenhängt. Alkoholkonsum gilt als Risikofaktor für Epistaxis, da Alkohol die Blutgefäße erweitert und die Blutgerinnung beeinflusst. Der Zusammenhang zwischen dem Alkoholkonsum und Auftreten von Epistaxis wurde in der Studie von Soyka untersucht [Soyka et al., 2012].

Insgesamt deuten diese Faktoren darauf hin, dass die Prävention und Behandlung von Epistaxis eine multidisziplinäre Herangehensweise erfordert, die sowohl medizinische als auch lebensstilbezogene Aspekte berücksichtigt. Weitere Forschung ist notwendig, um diese Zusammenhänge genauer zu verstehen und entsprechende präventive Maßnahmen entwickeln zu können.

### **5.3. Analyse der Antikoagulationstherapie**

Nach den Ergebnissen unserer Studie waren 35% der Patienten ohne Antikoagulation und 65% mit Antikoagulation. Dieser Prozentsatz entspricht in etwa dem Ergebnis der Promotionsarbeit von Peters, N. (2019), wobei 66,8% in der Epistaxisfälle nahmen die Patienten gerinnungshemmende Medikamente ein. In der Literatur schwanken die Angaben zu diesem Indikator zwischen 24 % und 33 % [Pollice et al, 1997]. In der Studie von Buchberger (2018) bekommen 66.8% der Patienten eine Antikoagulationstherapie. In einer anderen Studie von Althaus (2021) erhielten 42,1% von den stationär behandelten Epistaxis-Patienten eine antithrombotische Therapie und 17,5% vom gesamten Kollektiv (ambulante und stationäre Patienten). Der Anteil der antikoagulierten Patienten nimmt mit dem Alter zu. So gehörten 73% der Patienten, die konventionelle Antikoagulantien erhielten, und 91% der

Patienten, die DoAKs erhielten, der dritten Altersgruppe (über 65 Jahre) an. Der Prozentsatz der antikoagulierten Patienten in unserer Kohorte stimmt mit anderen Studien (66,8% in der Studie von Buchberger et al., 60% in der Studie von Bergmüller et al.) überein und ist deutlich höher als in der Allgemeinbevölkerung (1% laut Schwabe, 2012).

Beindruckend bei der Analyse der Studien ist der zeitliche Verlauf der Werte: während die früheren Studien über einen niedrigeren Anteil von antikoagulierten Patienten berichten, wie z.B. die Studie von Pollice von 1997 noch von 33% Antikoagulierten berichtete, sind es bei aktuellen Studien meist deutlich mehr als 50% [Supriya et al., 2010], [Bermüller et al., 2014], [Smith et al., 2011], [Uhler et al., 2018]. Der Zusammenhang mit dem zunehmenden Alter der Gesamtbevölkerung und der altersabhängigen Verteilungen von Erkrankungen wie Vorhofflimmern wurde bereits hinlänglich beleuchtet.

Das Verhältnis von klassischen und neuen oralen Antikoagulantien in unserer Studie betrug 2,9:1, etwas niedriger als das Verhältnis in der Studie von Peters (2019), welches 3,2:1 betrug, aber immer noch höher im Vergleich zum Verhältnis von klassischen und neuen oralen Antikoagulantien in der Gesamtbevölkerung (1,9:1) [Schwabe und Paffrath 2015]. So sind die DoAKs hier deutlich seltener vertreten als es eigentlich der Fall sein müsste. Dies spricht an sich für ein positives Risikoprofil der neuen Gerinnungshemmer.

Die vorliegende Studie konzentrierte sich auf den Einfluss der Antikoagulantien auf das Auftreten und den Schweregrad von Epistaxis, aber auch auf den Vergleich bekannter klassischer (oder konventioneller) Präparate mit sogenannten neuen oder direkten Antikoagulantien. Aus diesem Grund wurde die Gruppe der Patienten, die Antikoagulantien einnahmen, in zwei Untergruppen unterteilt - die Gruppe mit klassischer oraler Therapie (KIOAK) einschließlich Marcumar<sup>®</sup>, ASS 100<sup>®</sup> und Clopidogrel (75%), und die Gruppe der DoAKs einschließlich Xarelto<sup>®</sup>, Elikvis<sup>®</sup>, Lixiana<sup>®</sup> und Pradaxa<sup>®</sup> (25%). Die größte Gruppe von Patienten war die der ASS-Patienten (39% aller Antikoagulierten), gefolgt von Marumar<sup>®</sup> (29%) und Xarelto<sup>®</sup> (14%). Eine Kombinationstherapie erhielten 10% der Patienten, wobei die häufigste Kombination die duale Therapie mit ASS und Clopidogrel war, also die klassische Postinfarkt- und Stenttherapie, gefolgt von den Kombinationen Marcumar<sup>®</sup>/ASS (n=2), Xarelto<sup>®</sup>/Clopidogrel (n=2), Xarelto<sup>®</sup>/ASS (n=1), Elikvis<sup>®</sup>/ASS (n=2), Pradaxa<sup>®</sup>/Clopidogrel (n=1).

Die Literatur über die Verteilung von Antikoagulantien variiert von Studie zu Studie. In der Veröffentlichung von Buchberger (2018) nahmen beispielsweise 34 % der Patienten unter oraler Therapie Marcumar<sup>®</sup>, 25 % ASS und 11 % DoAKs ein. In der Studie von Sauter (2018, eine der ersten Studien, in der Parameter wie Rezidiv-Rate, Dauer des Krankenhausaufenthalts und Mortalität bei Patienten unter Rivaroxaban- und Phenprocoumon-Therapie über einen Zeitraum von vier Jahren direkt verglichen wurden, erhielten 28 % der Patienten Rivaroxaban und 72 % Phenprocoumon.

Viele Daten deuten darauf hin, dass die Verschreibung von oralen Antikoagulantien in den letzten Jahren erheblich zugenommen hat [Sefrin, 2018]. Im Jahr 2018 war der Umsatz der Antikoagulantien an der 4. Stelle des pharmazeutischen Markts mit einem Wachstum von 10%. Dieser Anstieg ist auf die zunehmende Verwendung von DoAKs zurückzuführen, da diese im Jahr 2018 zwei Mal häufiger verschrieben wurden als VKAs. In den 7 Jahren von 2011 bis 2018 sind die Ausgaben für Antikoagulantien um mehr als das 20-fache gestiegen [Arzneiverordnungs-Report 2019]. Nach Daten des Statistischen Bundesamtes wird die Fallzahl der Patienten mit Diagnose Epistaxis (ICD-10 R04.) für den Zeitraum zwischen 2011 und 2017 dargestellt und es wird eine deutliche Steigerungstendenz beobachtet. Die Verteilung nach Altersgruppen ergibt eine starke Prävalenz der Patienten über 65 Jahre.

In unserer Studie gab es keinen signifikanten Anstieg der Patienten, die DoAKs einnahmen - 22 im Jahr 2017 und 21 im Jahr 2018. Der Zeitraum, die Anzahl der Patienten und die Tatsache, dass nur stationäre Patienten untersucht wurden, sind begrenzende Faktoren, um diesen Trend angemessen zu verfolgen. In zukünftiger Studie werden ambulante Patienten mit Epistaxis untersucht.

#### **5.4. Risikofaktoren für das Auftreten der Epistaxis**

Antikoagulantien sind einer der Hauptrisikofaktoren für Epistaxis, aber es gibt auch andere Risikofaktoren, wie z. B. arterielle Hypertonie, hämatologische Erkrankungen, Trauma oder Operation, Septumdefekt oder Tumor. Laut der Studie von Kotecha [Kotecha et al., 1996] wurde die Ursache bei 361 Patienten (38,7 %) als idiopathisch eingestuft, 271 Patienten (29 %) waren hypertensiv (der erfasste Blutdruckbereich lag zwischen 140/95 mmHg und 230/110 mmHg), 85 Patienten (9,1 %) nahmen Antikoagulantien ein, 49 Patienten (5,3 %)

hatten ein Trauma erlitten, 29 Patienten (3 %) litten an einem myelodysplastischen Syndrom und bei sechs Patienten (0,6 %) wurde als ätiologischer Faktor eine neoplastische Läsion der Nasenhöhle oder der Nasennebenhöhlen angegeben.

Um festzustellen, ob Antikoagulantien den Schweregrad der Epistaxis weiter beeinflussen, analysierten wir die anderen möglichen Risikofaktoren in den Gruppen mit und ohne Antikoagulantien. In beiden Gruppen unterschied sich der Prozentsatz der Patienten mit arterieller Hypertonie nicht wesentlich - 41 % in der Gruppe ohne Antikoagulantien und 43 % in der Gruppe mit Antikoagulantien. Der Prozentsatz der Patienten nach einem Trauma oder einer Operation war in der ersten Gruppe höher, nämlich 16 % gegenüber 8 % in der zweiten Gruppe. Dieser Unterschied könnte darauf zurückzuführen sein, dass elektive Nasenoperationen sowie Sportverletzungen bei jungen Patienten ohne Begleiterkrankungen und somit ohne gerinnungshemmende Therapie häufiger vorkommen [Freguelli et al., 1991], [Cannon et al., 2019], [Pedersen et al., 2019].

Ein weiterer Risikofaktor, der Aufmerksamkeit verdient, ist die Septumperforation, da die insbesondere in Kombination mit Antikoagulantien zu Epistaxis führen kann. Der Prozentsatz der Patienten mit einer Septumperforation war in der Gruppe der Gerinnungshemmer doppelt so hoch (4 % gegenüber 2 %). Die Septumperforation ist ein Risikofaktor für das Auftreten von Epistaxis, es gibt aber in der Literatur bisher nur unzureichende Daten für Studien zu diesem Thema, insbesondere bei Patienten unter Antikoagulationstherapie.

#### **5.4. Indikationen für die Antikoagulationstherapie**

Unseren Daten zufolge ist die häufigste Indikation für die Verschreibung von oralen Antikoagulantien die Herzrhythmusstörung (46%) und der Herzinfarkt (45%). Die anderen Indikationen umfassen Apoplex 7% und Thrombose/Embolie 2%. Aus diesem Ergebnis lässt sich schließen, dass Patienten, die Antikoagulantien einnehmen, mindestens eine Herz- und/oder Gefäßerkrankung in der Vorgeschichte haben.

## **5.5. Lokalisation**

Die Lokalisation der Epistaxis (anterior oder posterior) ist entscheidend für die Wahl der Therapie. In der Gesamtkohorte überwogen die Fälle mit anteriorer Epistaxis - 52% (134 Patienten) gegenüber 48% (126 Patienten). Was die verschiedenen Gruppen und Untergruppen betrifft, so stellten wir fest, dass beim Vergleich der Gruppen ohne und mit Antikoagulantien die vordere Epistaxis in der ersten Gruppe mit 54% gegenüber 46 % hinterer Epistaxis leicht überwiegt, während in der zweiten Gruppe das prozentuale Verhältnis 50% vordere zu 50% hintere Epistaxis betrug. Die Angaben in der Literatur zur Lokalisation der Epistaxis sind sehr uneinheitlich, aber in der Mehrzahl der Fälle überwiegt die anteriore Epistaxis. Laut Weller [Weller et al., 2014] handelt es sich bei etwa 85–95 % der Epistaxis um anteriore Blutungen, meist im Bereich des Lokus Kiesselbachii. Posteriores Nasenbluten, das etwa 5–15 % der Fälle ausmacht, ist oft wesentlich schwerer zu lokalisieren und therapieren. In der Studie von Sauter z.B. [Sauter et al., 2018], die direkt Patienten unter einer Therapie mit Xarelto<sup>®</sup> und Phenprocoumon verglich, wiesen 60,2% der DoAK-Patienten eine anteriore Epistaxis auf gegenüber 43,8% der Patienten, die Phenprocoumon erhielten.

Der Grund für die in unserer Studie erzielten Ergebnisse, bei denen die anteriore Epistaxis im Kollektiv nur geringfügig überwiegt, liegt höchstwahrscheinlich in der Tatsache, dass ein sehr großer Anteil der unkomplizierten Epistaxis anterior war und ambulant behandelt wurde.

## **5.6. Therapie der Epistaxis**

Die Behandlung der Epistaxis ist eines der wichtigsten Kriterien für die Bestimmung des Schweregrades, da nach der Art der Therapie entschieden wird, ob der Patient ambulant oder stationär behandelt wird, wie lange der Krankenhausaufenthalt dauert, welche zusätzlichen Risiken bestehen, z. B. bei einer chirurgischen Behandlung in Vollnarkose usw.

In unserem Kollektiv ist die am häufigsten angewandte Methode zur Blutstillung bei Nasenbluten die vordere Tamponade - bei 69% der Patienten. Bei 13% wurde nur eine bipolare Koagulation durchgeführt, 9% wurden operativ versorgt und 9% wurden nur stationär überwacht und konservativ behandelt.

Es gibt zahlreiche Studien und Veröffentlichungen zum Thema Epistaxisbehandlung. In der Studie von Uhler, in der ebenfalls nur stationär behandelte Patienten mit Epistaxis untersucht wurden, erhielten 63% der Patienten eine anteriore Tamponade und 15% wurden zusätzlich operativ versorgt [Uhler, 2018]. In der Studie von Buchberger, in die sowohl ambulante als auch stationäre Patienten einbezogen wurden, ergab sich ein ganz anderes Verhältnis: 68,2% der Patienten wurden mit bipolarer Koagulation, 23% mit anteriorer Tamponade und 4,2% invasiv in ITN behandelt [Buchberger et al., 2018].

Die Wahl der Behandlungsmethode bei Epistaxis hängt direkt von der Art der Epistaxis ab, d. h. von der anterioren oder posterioren Epistaxis. Bei einer anterioren Epistaxis wird meist erfolgreich eine bipolare Koagulation durchgeführt und hier kann der Grund für eine anschließende stationäre Behandlung ein beeinträchtigter Allgemeinzustand des Patienten, hohe Blutdruckwerte, eine Anämie aufgrund des Blutverlustes usw. sein. Bei einer posterioren Epistaxis wird in der Regel eine Tamponade durchgeführt, die eine anschließende stationäre Aufnahme erforderlich macht. Die Analyse der einzelnen Patientengruppen in unserem Kollektiv ergab keine signifikanten Unterschiede bei diesem Indikator ( $p=0,09$  beim Vergleichen der Patientengruppen ohne und mit Antikoagulation,  $p=0,17$  beim Vergleichen der Patientengruppen unter KLOAK und DoAK)

### **5.7. Bluttransfusion**

Die akute Anämie nach massivem Blutverlust ist die häufigste schwerwiegende Komplikation der Epistaxis, die in Einzelfällen eine Bluttransfusion erforderlich macht, und ist ein wichtiges Kriterium für die Bestimmung des Schweregrads der Epistaxis. Auch hier sind die Angaben in der Literatur sehr unterschiedlich. Die Ergebnisse der Studie von Supriya sowie das Audit von der National ENT Trainee Research Network wurden etwa 5 % der Krankenhauspatienten transfundiert [Supriya et al., 2010], [National ENT Trainee Research Network, 2016] während dieser Prozentsatz in der Analyse von Pollice bei 23% lag [Pollice et al., 1997]. Die Ergebnisse der Uhler-Studie von 2018 sind ähnlich wie unsere - 7% des Gesamtkollektivs.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass 10 % des gesamten Kollektivs transfundiert wurden. Bei Patienten ohne Antikoagulantien wurde bei 5 % der Patienten eine Bluttransfusion

durchgeführt, während dieser Prozentsatz in der Gruppe der Patienten, die Antikoagulantien einnahmen, mit 14% höher war. Die Analyse der getrennten Gruppen von Patienten, die Antikoagulantien erhielten, ergab keinen Unterschied bei diesem Indikator, wobei 14% der Patienten in beiden Untergruppen eine Bluttransfusion erhielten. Die Ergebnisse zeigten keinen signifikanten Unterschied bezüglich dieses Parameters in den separaten Patientengruppen:  $p=0,0579$  beim Vergleichen der Gruppen mit und ohne Antikoagulation und  $p=0,1774$  beim Vergleichen der Gruppen mit KLOAK und DoAK.

### **5.8. Rezidiv der Epistaxis**

Als Rezidiv wurde eine wiederholte Epistaxis, die innerhalb von 30 Tagen nach dem ersten Ereignis auftritt, definiert. Epistaxis wird meist durch anamnestische Daten als rezidivierend definiert - nach Angaben der Patienten werden rezidivierende Blutungen über mehrere Tage beobachtet. In einigen Fällen musste ein Patient zwei- oder mehrmals über einen Zeitraum von weniger als 4 Wochen zur stationären Behandlung aufgenommen werden.

Unsere Daten ergaben, dass die Rezidivrate für das Gesamtkollektiv bei 19% lag. In der Gruppe der Patienten, die keine Antikoagulantien einnahmen, lag der Wert bei 16%, und bei Patienten, die Antikoagulantien einnahmen, bei 20%. Die meisten Patienten mit Rezidiven wurden in der Gruppe der klassischen oralen Antikoagulantien beobachtet – 20%, in der DoAK-Gruppe – 23%.

In der Literatur werden die Werte von 16,9% ( $\pm 21,3\%$ ) angegeben [Simmen et al., 1998]. Diese Rezidivblutungen sind am häufigsten mit den Risikofaktoren arterielle Hypertonie, höheres Lebensalter und Antikoagulantienaufnahme assoziiert [Folz et al., 2008].

### **5.9. Dauer des stationären Aufenthaltes**

Im Durchschnitt verbrachten unsere stationären Patienten 3,7 ( $\pm 2,78$ ) 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). Laut der Studie von Beck [Beck et al., 2018] wurden in Deutschland im Jahr 2015 insgesamt 19 841 Patienten (11 733 männlich und 8 108 weiblich)

aufgrund von Epistaxis stationär behandelt. Die durchschnittliche Verweildauer betrug 3,6 Tage.

Laut unserer statistischen Analyse konnte kein Hinweis gefunden werden, dass sich die Liegedauern zwischen den Patienten mit und ohne Antikoagulationstherapie unterscheiden ( $p = 0.837$ ). Darüber hinaus ergab die statistische Analyse keinen Hinweis, dass sich die Liegedauern zwischen den Patienten mit KIOAK und DoAK unterscheiden ( $p = 0.306$ ).

### **5.10. Severity Score**

Die Datenanalyse ergab einen Mittelwert des Severity-Score für das gesamte Kollektiv von 6,16. Für die verschiedenen Gruppen sah dieses Ergebnis wie folgt aus: für die Patientengruppe ohne Antikoagulation betrug der Mittelwert 5,73 und mit Antikoagulation 6,40.

Für die Patientengruppe unter KIOAK lag der Mittelwert bei 6,20 und unter DoAK bei 6,98. Nach der statistischen Auswertung konnte kein Hinweis gefunden werden, dass sich der Severity-Score zwischen Patientengruppen mit und ohne Antikoagulationstherapie ( $p = 0.149$ ) sowie zwischen Patientengruppen unter KIOAK und unter DoAK ( $p = 0.491$ ) unterscheidet.

### **5.11 Fazit**

Die Ergebnisse der Studie basieren auf einer Kohorte von 260 Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.2017 bis 31.12.2018 in der HNO-Klinik aufgrund einer Epistaxis stationär behandelt wurden. Für die Zwecke der Studie wurden Patienten im Alter von 18 Jahren und älter in die Analyse einbezogen. Das Durchschnittsalter der gesamten Patientengruppe betrug 68 Jahre. In unserer Studie zeigte sich, dass Männer gegenüber Frauen überwiegen – 63% des Gesamtkollektives waren Männer und 37% waren Frauen. Das mittlere Alter der Männergruppe war 66,9 Jahre und der Frauengruppe 70,9 Jahre. Die Analyse der Daten ergab einen signifikanten Unterschied im Durchschnittsalter zwischen Patienten ohne Antikoagulantien und solchen, die Antikoagulantien einnahmen – 56,5 Jahre vs. 74,8 Jahre ( $p < 0.001$ ).

Die Analyse der Antikoagulationstherapie zeigte, dass zwei Drittel der Patienten unter einer solchen Therapie standen. Die Gruppe der Antikoagulationstherapie umfasste die klassischen oralen Antikoagulantien wie Marcumar<sup>®</sup>, ASS 100<sup>®</sup> und Clopidogrel (75%) und die direkten oralen Antikoagulantien einschließlich Xarelto<sup>®</sup>, Eliquis<sup>®</sup>, Lixiana<sup>®</sup> und Pradaxa<sup>®</sup> (25%). Die größte Gruppe von Patienten war die der ASS-Patienten (39 % aller Antikoagulierten), gefolgt von Marumar<sup>®</sup> (29 %) und Xarelto<sup>®</sup> (14 %).

Zusammenfassend war die Einnahme gerinnungshemmender Medikamente in unserem Kollektiv mit einem höheren Durchschnittsalter verbunden. Die anderen Parameter, wie Therapie der Epistaxis, Liegedauer, Bluttransfusion, Rezidivrate, bei denen Patienten mit und ohne Antikoagulanzen sowie Patienten, die neue und alte Antikoagulanzen einnahmen, verglichen wurden, zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede.

## VI. Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit bestand darin, den Einfluss von Antikoagulantien auf das Auftreten und den Schweregrad von Epistaxis zu untersuchen. Insbesondere wurde die Fragestellung behandelt, ob Unterschiede zwischen klassischen und direkten oralen Antikoagulantien hinsichtlich des Auftretens und der charakteristischen Merkmale von Epistaxis beobachtet wurden.

Zunächst wurden die demografischen Daten der Patienten analysiert. Dabei ergab sich ein signifikanter Altersunterschied zwischen Patienten ohne Antikoagulantien (56,5 Jahre) und solchen mit Antikoagulantien (74,8 Jahre) ( $p < 0,001$ ). Zudem zeigte sich eine höhere Prävalenz von Männern (63%) im Vergleich zu Frauen (37%), wobei das Durchschnittsalter der Männer 66,9 Jahre und das der Frauen 70,9 Jahre betrug.

Von den Patienten waren 35% ohne Antikoagulation und 65% mit Antikoagulation behandelt. Letztere wurden in Gruppen für klassische und direkte orale Antikoagulantien unterteilt. Für jede Gruppe wurden Parameter wie Therapie der Epistaxis, Liegedauer, Hb-Wert, Rezidiv der Epistaxis und Bluttransfusion untersucht. Basierend auf diesen Parametern wurde ein Severity-Score entwickelt, um den Schweregrad der Epistaxis zu quantifizieren und zwischen den Patientengruppen zu vergleichen. Die statistische Analyse ergab für das gesamte Kollektiv einen Mittelwert von 6,16. Für die Patientengruppe ohne Antikoagulation betrug der Mittelwert 5,73, mit Antikoagulation 6,40; für klassische Antikoagulantien 6,20 und für direkte orale Antikoagulantien 6,98. Es konnte jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden ( $p = 0,149$  zwischen den Gruppen mit und ohne Antikoagulation;  $p = 0,491$  zwischen klassischen und direkten Antikoagulantien).

Zusammenfassend zeigte sich, dass die Einnahme von Antikoagulantien mit einem signifikant höheren Durchschnittsalter verbunden war. In Bezug auf die Hauptfrage der Arbeit, die den Schweregrad der Epistaxis bei Patienten mit und ohne Antikoagulantien betrifft, und insbesondere beim Vergleich zwischen klassischen und direkten Antikoagulantien, ergab die Analyse der Ergebnisse keinen signifikanten Unterschied zwischen den verschiedenen Gruppen. Die bisherige Literaturlauswertung zeigt ähnliche Ergebnisse wie unsere. Da direkte Antikoagulantien erst seit etwa 13 Jahren auf dem Markt sind und ihre Verwendung stetig zunimmt, wie unsere Studiendaten belegen, wird die Frage

der Epistaxis als häufige Nebenwirkung dieser Medikamente in Zukunft an Bedeutung gewinnen.

### **Summary**

The aim of this study was to investigate the influence of anticoagulants on the occurrence and severity of epistaxis. In particular, the question of whether differences were observed between classical and direct oral anticoagulants with regard to the occurrence and characteristic features of epistaxis was addressed.

First, the demographic data of the patients were analysed. This revealed a significant age difference between patients without anticoagulants (56.5 years) and those with anticoagulants (74.8 years) ( $p < 0.001$ ). In addition, there was a higher prevalence of men (63%) compared to women (37%), with the average age of men being 66.9 years and that of women 70.9 years.

Of the patients, 35% were treated without anticoagulation and 65% with anticoagulation. The latter were divided into groups for classical and direct oral anticoagulants. For each group, parameters such as treatment of epistaxis, duration of stay, Hb level, recurrence of epistaxis and blood transfusion were analysed. Based on these parameters, a severity score was developed to quantify the severity of epistaxis and compare it between the patient groups. The statistical analysis resulted in a mean value of 6.16 for the entire collective. For the patient group without anticoagulation, the mean value was 5.73, with anticoagulation 6.40; for classical anticoagulants 6.20 and for direct oral anticoagulants 6.98. However, no significant difference between the groups was found ( $p = 0.149$  between the groups with and without anticoagulation;  $p = 0.491$  between classical and direct anticoagulants).

In summary, it was shown that the use of anticoagulants was associated with a significantly higher average age. With regard to the main question of the paper, which concerns the severity of epistaxis in patients with and without anticoagulants, and in particular when comparing classical and direct anticoagulants, the analysis of the results showed no significant difference between the different groups. The previous literature review shows similar results to ours. As direct anticoagulants have only been on the market for about 10

years and their use is steadily increasing, as our study data show, the issue of epistaxis as a common side effect of these drugs will become more important in the future.

## **VII. 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. Zum anderen wurden nur stationär behandelten Patienten untersucht, was den Umfang der Studie erheblich einschränkt. Eine prospektive Studie, die auch ambulant behandelte Patienten einschließt, mit einer genauen Dokumentation der Antikoagulationstherapie und der Besonderheiten beim Auftreten einer Epistaxis, auch für einen früheren Zeitraum, könnte unterschiedliche Ergebnisse zeigen.

Ein weiterer limitierender Faktor für unsere Studie war die relativ kleine Anzahl von Patienten, die in unserer Notaufnahme behandelt wurden. Hier wären sicherlich zusätzliche multizentrische Studien sinnvoll.

## **VIII. Abkürzungen**

AK - Antikoagulantien  
ASS - Acetylsalicylsäure  
CrCl – Creatinin-Clearance  
DDD – Defined daily doses  
DOAKs – direkte orale Antikoagulantien  
ESC - European Society of Cardiology  
GKV - Gesetzlichen Krankenversicherungen  
HHT - Hereditäre herorrhagische Teleangiektasie  
HRST - Herzrhythmusstörung  
ICD - International Classification of Diseases  
INR – International Normalized Ratio  
ITN - Intubationsnarkose  
KIOAK - klassische orale Antikoagulantien  
LE - Lungenembolie  
NMH - fraktioniertes, niedermolekulares Heparin  
NNH - Nasennebenhöhle  
PTT - Prothrombintime  
TAH - Thrombozytenaggregationshemmer  
TIA - transitorischen ischämischen Attacken  
TTR - Zeit im therapeutischen Bereich  
TVT - tiefe Venenthrombosen  
UFH - unfraktionierte Heparine  
VHF – Vorhofflimmern  
VKA – Vitamin-K-Antagonisten  
Z.n. – Zustand nach



- anticoagulation - a medical and economic challenge?]. *Laryngorhinootologie*. 2014 Apr;93(4):249-55. German. doi: 10.1055/s-0033-1355400. Epub 2013 Oct 17. PMID: 24135824.
11. Brestowski, A. *Handwörterbuch der Pharmacie*. Wien u. Leipzig (1896).
  12. Buchberger AMS, Baumann A, Johnson F, Peters N, Piontek G, Storck K, Pickhard A. The role of oral anticoagulants in epistaxis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2018 Aug;275(8):2035-2043. doi: 10.1007/s00405-018-5043-z. Epub 2018 Jun 23. PMID: 29936627; PMCID: PMC6060781.
  13. Busack, Richard. *Manga: The Complete Guide*, reviewed by Richard von Busack". *Metroactive.com*, 2012
  14. Cannon, C. Ron; Cannon, Rob; Young, Kevin; Replogle, William; Stringer, Scott; Gasson, Elizabeth (2011). Characteristics of Nasal Injuries Incurred during Sports Activities: Analysis of 91 Patients. *Ear, Nose & Throat Journal*, 90(8), E8–E12. doi:10.1177/014556131109000816
  15. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics *Vitalstats (2005)*. Available at: <http://www.cdc.gov/nchs/vitalstats.htm>
  16. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009 Sep 17;361(12):1139-51. doi: 10.1056/NEJMoa0905561. Epub 2009 Aug 30. Erratum in: *N Engl J Med*. 2010 Nov 4;363(19):1877. PMID: 19717844.
  17. Cullen, William. *Der Arzneykunst Doctors Öffentlichen Lehrers der praktischen Arzneykunst zu Edinburg, ersten königlich englischen Arzts, Mitglieds des königlichen medicinischen Collegiums zu Edinburg und der königlichen Gesellschaften zu London*, Edinburg, 1789.
  18. Danielides V., Kontogiannis S.N., Bartzokas A. et al. (2002) The influence of meteorological factors on the frequency of epistaxis. *Clin. Otolaryngol*. 27, 84–88.

19. Duggan, Charles A., and James R. Brylski. "Angiographic demonstration of bleeding in intractable traumatic epistaxis." *Radiology* 97.3 (1970): 605-606.
20. Duncan IC, Fourie PA, le Grange CE, van der Walt HA. Endovascular treatment of intractable epistaxis--results of a 4-year local audit. *S Afr Med J.* 2004 May;94(5):373-8. doi: 10.4102/sajr.v8i3.118. PMID: 15211958.
21. Escabasse V, Bequignon E, Vérillaud B, Robard L, Michel J, Malard O, Crampette L; SFORL work group. Guidelines of the French Society of Otorhinolaryngology (SFORL). Managing epistaxis under coagulation disorder due to antithrombotic therapy. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2017 May;134(3):195-199. doi: 10.1016/j.anorl.2016.10.001. Epub 2016 Nov 9. PMID: 27836741.
22. Erdoes, Richard; Ortiz, Alfonso. *American Indian Myths and Legends* (2 ed.). Toronto, Ontario: Random House of Canada Limited. 1984.
23. Fachinformation Phenprocoumon, Stand September 2019
24. Fachinformation Dabigatran, Stand Mai 2020
25. Fachinformation Rivaroxaban, Stand Januar 2021
26. Fachinformation Apixaban, Stand Januar 2021
27. Fachinformation Edoxaban, Stand November 2020
28. Fachinformation ASS 100, Stand Februar 2019
29. Fachinformation Clopidogrel®, Stand August 2019
30. Fachinformation Heparin-Natrium-25000-ratiopharm®, Stand Juli 2017
31. Fachinformation Idarucizumab, Stand Juli 2020
32. Fachinformation Andexanet alfa, Stand April 2020
33. Feldmann H. Nasenbluten in der Geschichte der Rhinologie; Bilder aus der Geschichte der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, dargestellt an Instrumenten aus der Sammlung im Deutschen Medizinhistorischen Museum in Ingolstadt [Nosebleed in the history of rhinology. Images of the history of otorhinolaryngology presented by instruments from the collection of the Ingolstadt Medical History Museum]. *Laryngorhinootologie.* 1996 Feb;75(2):111-20. German. doi: 10.1055/s-2007-997547. PMID: 8867751.

34. Folz BJ, Kanne M, Werner JA. Aktuelle Aspekte zur Epistaxis [Current aspects in epistaxis]. *HNO*. 2008 Nov;56(11):1157-65; quiz 1166. German. doi: 10.1007/s00106-008-1838-3. PMID: 18936903.
35. Foster A., Dr Dasgupta; S Mulholland, P Lomas. Oral Anticoagulants Guideline for prescribing, monitoring and management V4.2 Update approved by WDTP March 2018
36. Frenguelli, Antonio; Ruscito, Paolo; Bicciolo, Giulio; Rizzo, Santino; Massarelli, Mauro (1991). Head and neck trauma in sporting activities. , 19(4), 178–181.
37. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Špinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013 Nov 28;369(22):2093-104. doi: 10.1056/NEJMoa1310907. Epub 2013 Nov 19. PMID: 24251359.
38. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Zhang R, Southworth MR, Levenson M, Sheu TC, Mott K, Goulding MR, Houstoun M, MaCurdy TE, Worrall C, Kelman JA. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation*. 2015 Jan 13;131(2):157-64. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012061. Epub 2014 Oct 30. PMID: 25359164.
39. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldes M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 15;365(11):981-92. doi: 10.1056/NEJMoa1107039. Epub 2011 Aug 27. PMID: 21870978.
40. Gurney TA, Dowd CF, Murr AH: Embolization for the treatment of idiopathic posterior epistaxis. *Am J Rhinol* 2004; 335–9, 18:

41. J.C. Watkinson "Epistaxis" Chapter 18 in rhinology Scott Brown's otorhinolaryngology, sixth edition. 1997
42. Helm, Georgius. Scribonus Largus: Scriboni Largi compositiones. 1887
43. Heneghan C, Ward A, Perera R, et al.: Self-monitoring of oral anticoagulation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2012; 322–34.], 379:
44. Hoag JB, Terry P, Mitchell S, Reh D, Merlo CA. An epistaxis severity score for hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope* 2010;120:838–843.
45. Kapferer, R; Sticker, C. Die hippokratische Schriftensammlung in neuer deutscher Übersetzung Hippokrates: Die Werke des Hippokrates. Stuttgart 1933
46. Kemal O, Sen E. Does the weather really affect epistaxis? *B-ENT*. 2014; 25675665., 10(3):199-202.
47. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016 Oct 7;37(38):2893-2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210. Epub 2016 Aug 27. PMID: 27567408.
48. Kotecha B, Fowler S, Harkness P, Walmsley J, Brown P, Topham J. Management of epistaxis: a national survey. *Ann R Coll Surg Engl*. 1996 Sep;78(5):444-6. PMID: 8881728; PMCID: PMC2502947.
49. Leitfaden der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) Orale Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern Empfehlungen zum Einsatz der direkten oralen Antikoagulanzen Dabigatran, Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban 3., überarbeitete Auflage November 2019
50. MacArthur FJ, McGarry GW. The arterial supply of the nasal cavity. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017 Feb; 274(2):809-815. doi: 10.1007/s00405-016-4281-1. Epub 2016 Aug 27.
51. Magnussen C, Ojeda FM, Wild PS, Sörensen N, Rostock T, Hoffmann BA, Prochaska J, Lackner KJ, Beutel ME, Blettner M, Pfeiffer N, Rzayeva N, Sinning CR,

- Blankenberg S, Münzel T, Zeller T, Schnabel RB. Atrial Fibrillation Manifestations Risk Factors and Sex Differences in a Population-Based Cohort (From the Gutenberg Health Study). *Am J Cardiol.* 2018 Jul 1;122(1):76-82. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.03.028. Epub 2018 Mar 29. PMID: 29706202.
52. Manfredini, R., Gallerani M. & Portaluppi F. (2000) Seasonal variation in the occurrence of epistaxis. *Am. J. Med.* 108, 759– 760
53. National ENT Trainee Research Network. Epistaxis 2016: national audit of management. *J Laryngol Otol.* 2017 Dec;131(12):1131-1141. doi: 10.1017/S002221511700202X. PMID: 29280693.
54. Nunez D.A., McClymont L.G. & Evans R.A. (1990) Epistaxis: a study of the relationship with weather. *Clin. Otolaryngol. Allied Sci.* 15, 49–51
55. Ortman J M, Velkoff V A, Hogan H. Suitland, MD: US Census Bureau; 2014. An Aging Nation: The Older Population in the United States. Report number P25-1140
56. 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.
57. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Sep 8;365(10):883-91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638. Epub 2011 Aug 10. PMID: 21830957.
58. Pedersen, L., Schiöler, L., Finjan, S. et al. Prognostic factors for outcome after septoplasty in 888 patients from the Swedish National Septoplasty Register. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 276, 2223–2228 (2019). <https://doi.org/10.1007/s00405-019-05440-6>
59. Peters, Nina. Epistaxis – die Rolle oraler Antikoagulanzen. Technische Universität München. 2019.

60. Petruson B. Epistaxis. A clinical study with special reference to fibrinolysis. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1974;317:1-73. doi: 10.3109/00016487409129566. PMID: 4528551.
61. Petruson, B; Rudin, R. The frequency of epistaxis in a male population sample. *Rhinology* 129–33, 13: 1975
62. Pollice PA, Yoder MG. Epistaxis: a retrospective review of hospitalized patients. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997 Jul;117(1):49-53. doi: 10.1016/s0194-5998(97)70205-5. PMID: 9230322.
63. PY - 2015/01/01
64. Rezende GL, Granjeiro RC, Furtado PL, Pinheiro GB, Nakanishi M. Is Dry Climate Related to Hospital Admission for Epistaxis?. *Int. Arch. Otorhinolaryngol.* 2009;13(2):172-177.
65. 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: 88 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 & CervicoFacial Surgery* 43 (1), 103–108. DOI: 10.1111/coa.12904.
66. Schlosser, Rodney J. (2009). Epistaxis. *New England Journal of Medicine*, 360(8), 784–789. doi:10.1056/NEJMcp0807078
67. Schnabel RB , Wilde S , Wild PS , Munzel T , Blankenberg S. . Atrial fi brillation: its prevalence and risk factor profi le in the German general population . *Deutsches Ärzteblatt International* 2012 ; 109 : 293 – 299 doi: 10.3238/arztebl.2012.0293
68. Schwabe U, Paffrath D (2012) *Pharmaceutical prescription 2012*. Springer, Berlins.
69. Schwabe, U.; Paffrath, D. (2015): *Arzneiverordnungs-Report 2015. Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare*. Berlin: Springer. DOI: 10.1007/978-3- 662-47186-9.
70. Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.): *Arzneiverordnungs-Report 2019*. Berlin: Springer-Verlag, 2019.

71. Sefrin, M. (2018). Immer mehr Ältere werden antikoaguliert. *Geriatric-Report*, 13(1), 26–26. doi:10.1007/s42090-018-0075-5.
72. Sethi; Kozin. Treatment disparities in the management of epistaxis in United States emergency departments. *Laryngoscope*. 128(2):356-362. 2018 Feb
73. Sharma K, Kumar S, Islam T, Krishnatreya M. A retrospective study on etiology and management of epistaxis in elderly patients. *Arch Med Health Sci* 2015;3:234-8
74. Simmen, D., & Heinz, B. (1998). Epistaxis-Strategie - Erfahrungen der letzten 360 Hospitalisationen. *Laryngo-Rhino-Otologie*, 77(02), 100–106. doi:10.1055/s-2007-996941.
75. 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.
76. Sokoloff J, Wickbom I, McDonald D, Brahme F, Goergen TC, Goldberger LE. Therapeutic percutaneous embolization in intractable epistaxis. *Radiology*. 1974 May;111(2):285-7. doi: 10.1148/111.2.285. PMID: 4818964. Soyka MB, Rufibach K, Huber A, Holzmann D. Is severe epistaxis associated with acetylsalicylic acid intake? *Laryngoscope*. 2010 Jan;120(1):200-7. doi: 10.1002/lary.20695. PMID: 19877246.
77. Soyka MB, Schrepfer T, Holzmann D. Blood markers of alcohol use in epistaxis patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2012 Aug;269(8):1917-22. doi: 10.1007/s00405-011-1881-7. Epub 2011 Dec 21. PMID: 22183501.
78. Stadler RR, Kindler R, Holzmann D, Soyka MB. The long-term fate of epistaxis patients with exposure to antithrombotic medication. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016 Sep;273(9):2561-7. doi: 10.1007/s00405-016-3913-9. Epub 2016 Feb 9. PMID: 26861546.
79. Statistischebibliothek. de. Gesundheit/ Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten. <https://www.statistischebibliothek.de/>
80. Statistisches Bundesamt, Krankenhausstatistik - Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern, , Zweigstelle Bonn. In: [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)

81. Stopa R, Schonweiler R (1989) Causes of epistaxis in relation to season and weather status. *HNO* 37(5):198–202 23.
82. 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.
83. Tracey, Liz (30 August 2016). "Stranger Things" and the Psychic Nosebleed". *JSTOR Daily*.
84. Tunkel DE et. Al. Clinical Practice Guideline: Nosebleed (Epistaxis). *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020 Jan;162(1\_suppl):S1-S38. doi: 10.1177/0194599819890327. PMID: 31910111.
85. Uhler, L. Diagnostik und Therapie der Epistaxis am Städtischen Klinikum Dessau. 2018. Vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.
86. Vidulich, R.; Blanda, M.; Gerson, L. (1995): Posterior epistaxis: clinical features and acute complications. In: *Annals of emergency medicine* 25 (5), 592–596.).
87. Viehweg TL, Roberson JB, Hudson JW. Epistaxis: diagnosis and treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006 Mar;64(3):511-8. doi: 10.1016/j.joms.2005.11.031. PMID: 16487816.
88. Walker TW, Macfarlane TV, McGarry GW. The epidemiology and chronobiology of epistaxis: an investigation of Scottish hospital admissions 1995-2004. *Clin Otolaryngol.* 2007 Oct;32(5):361-5. doi: 10.1111/j.1749-4486.2007.01530.x. PMID: 17883556.
89. Watkinson, J.C . Chapter 18 in rhinology Scott Brown`s otorhinolaryngology, sixth edition. 1997
90. Weller P, Christov F, Bergmann C, Lang S, Lehnerdt G. Behandlung rezidivierender Epistaxis durch Gefäßligatur: zeitgerecht oder überholt? [Treatment of recurrent epistaxis by artery ligation: up to date or old fashioned?]. *Laryngorhinootologie.* 2014 Oct;93(10):665-70. German. doi: 10.1055/s-0034-1375661. Epub 2014 Jun 26. PMID:

## **X. Publikationsverzeichnis**

DGHNO Kongress 2023. Poster „Vergleich verschiedener Gruppen von Antikoagulanzen in Bezug auf das Auftreten und den Schweregrad von Epistaxis“. M. Tatcheva, Prof. Dr. med. C. Arens

## **Ehrenwörtliche Erklärung**

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

---

Ort/Datum

---

Unterschrift