

Aus der Klinik für Augenheilkunde
(Prof. Dr. med. H. Hoerauf)
im Zentrum Augenheilkunde und Hals–, Nasen–, Ohrenheilkunde
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Intraoperative Blutungskomplikationen bei Patienten mit primärer
rhegmatogener Ablatio retinae unter dem Einfluss von
Gerinnungshemmern**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur
Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Georg–August–Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Johannes Karl Affeldt

aus
Uelzen

Göttingen 2014

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

I. Berichterstatter: Prof. Dr. med. N. Feltgen

II. Berichterstatter: Prof. Dr. med. J. Hinz

Tag der mündlichen Prüfung: 11.03.2015

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Übersicht.....	1
1.2 Entstehung und Formen der Netzhautablösung	2
1.2.1 Rhegmatogene Ablatio	3
1.2.2 Traktionsablatio	4
1.2.3 Exsudative Ablatio.....	5
1.3 Operationsverfahren	6
1.3.1 Eindellende Operationen	6
1.3.2 Glaskörperoperationen.....	8
1.4 Medikamente	10
1.4.1 Acetylsalicylsäure.....	10
1.4.2 Clopidogrel.....	11
1.4.3 Heparin.....	12
1.4.4 Vitamin-K-Antagonisten.....	13
1.5 Zielsetzung.....	15
2. Material und Methoden	16
3. Ergebnisse	21
3.1 Allgemeines	21
3.2 Verteilung der Patienten auf die Medikamentengruppen.....	23
3.3 Verteilung der Patienten auf die Operationsverfahren	24
3.3.1 Verteilung der Patienten auf die eindellenden Operationen	25
3.3.2 Verteilung der Patienten auf die kombinierten Operationen	26
3.3.3 Verteilung der Patienten auf die nicht-eindellenden Operationen (ppV).....	27
3.4 Aufteilung nach den Blutungslokalisationen	28
3.4.1 Patienten ohne Antikoagulation	28
3.4.2 Patienten mit Acetylsalicylsäure.....	29
3.4.3 Patienten mit Phenprocoumon	30
3.5 Signifikanzberechnungen.....	31
3.5.1 Signifikanzberechnungen für die Patientengruppen.....	31
3.5.2 Signifikanzberechnungen für die Operationsverfahren	32

4. Diskussion	34
4.1 Diskussion der Ergebnisse	34
4.2 Ergebnisse im Literaturvergleich	36
4.2.1 Antikoagulation.....	36
4.2.2 Operationen	39
4.3 Bewertung möglicher Fehlerquellen	41
5. Zusammenfassung.....	43
6. Literaturverzeichnis.....	45

1. Einleitung

1.1 Übersicht

Bei der rissbedingten Netzhautablösung (rhegmatogene Ablatio retinae / Amotio retinae) handelt es sich um den häufigsten visusbedrohenden Notfall in der Augenheilkunde (Feltgen und Walter 2014). In der Normalbevölkerung beträgt die Inzidenz etwa 1:10.000, verschiedene Risikofaktoren (z.B. Kurzsichtigkeit, Trauma, vorausgegangene Operationen, intraokulare Entzündungen) erhöhen das Risiko aber um den Faktor 10 bis 100 (Feltgen und Walter 2014). Die Behandlung besteht in einer zeitnahen Operation, die vom Augenninneren, vom Augenäußeren oder in einer Kombination beider Methoden durchgeführt werden kann. Da das typische Erkrankungsalter zwischen 55 und 70 Jahren liegt, benötigen einige Patienten aufgrund kardiovaskulärer Risikofaktoren bereits gerinnungshemmende Medikamente. In dieser Situation gilt es die Frage zu klären, ob der Eingriff unter dem Einfluss der gerinnungshemmenden Medikation durchgeführt werden kann oder ob das Risiko einer intraoperativen Blutung als zu hoch angesehen wird. Bisher existieren keine umfangreichen Studien, aus denen sich klare Empfehlungen für die Versorgung von antikoagulierten Ablatiopatienten ableiten lassen. Daher gibt es deutschlandweit kein einheitliches Vorgehen bei Patienten, die eine Antikoagulationstherapie erhalten und eine Netzhautoperation benötigen. Der Operateur muss im Einzelfall die Risiken der Ausdehnung der Netzhautablösung bei verzögerter Operation, der perioperativen Blutung bei wirksamer Antikoagulation und der Thromboembolie beim präoperativen Absetzen der gerinnungshemmenden Medikation gegeneinander abwägen.

Die vorliegende Arbeit betrachtet retrospektiv die Nebenwirkungen der Thrombozytenaggregationshemmer Acetylsalicylsäure und Clopidogrel (auch in Kombination beider Substanzen) und der gerinnungshemmenden Medikamente Heparin und Phenprocoumon bei Patienten mit einer frischen Ablatio retinae. Im Folgenden werden diese Medikamentengruppen unter dem Begriff Antikoagulation zusammengefasst.

Es ist das Ziel dieser Arbeit, die Datenbasis in Bezug auf den perioperativen Umgang mit Antikoagulantien bei vitreoretinalen Eingriffen im Rahmen einer rissbedingten Netzhautablösung zu verbessern und klare Empfehlungen für das praktische Vorgehen in dieser Notfallsituation aussprechen zu können.

1.2 Entstehung und Formen der Netzhautablösung

Die Ablösung der Netzhaut wird auch als Amotio retinae oder Ablatio retinae bezeichnet. Unter einer Netzhautablösung versteht man eine Abhebung der neurosensorischen Netzhaut von dem darunter befindlichen Pigmentepithel. Abbildung 1 zeigt oben ein gesundes Auge und unten ein Auge mit einer (rissbedingten) Netzhautablösung.

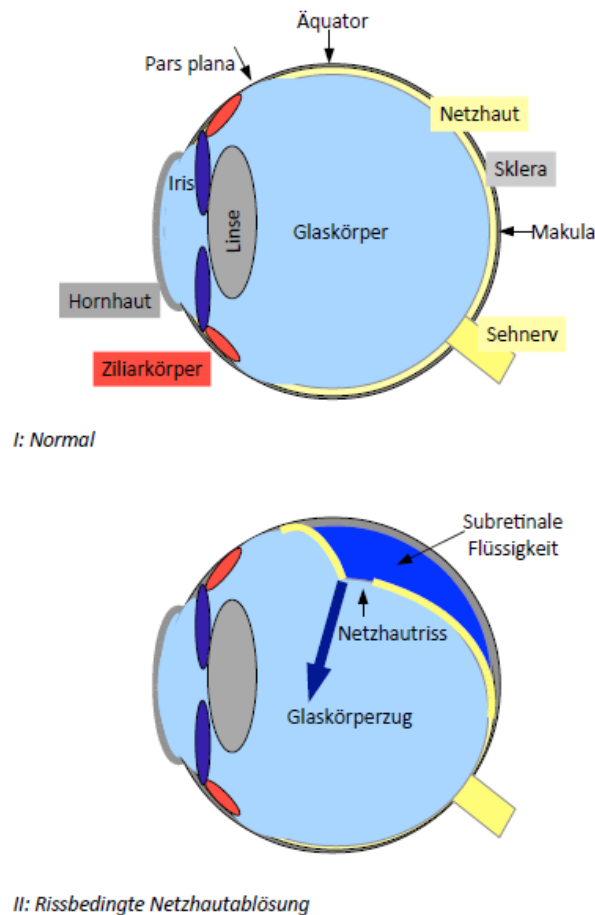


Abbildung 1: Gesundes Auge (oben) und Auge mit (rissbedingter) Netzhautablösung (unten); Quelle: Feltgen und Walter 2014

Die Ablösung wird dadurch erleichtert, dass die Netzhaut dem Pigmentepithel nur locker aufliegt und nicht mit diesem verwachsen ist (Sachsenweger 2003). Eine Ablatio ist eine fortschreitende Erkrankung, die ohne Behandlung das Sehvermögen des Patienten akut bedroht (Grehn 2006).

Es werden grundsätzlich drei Formen der Netzhautablösung unterschieden. Die häufigste ist die rhegmatogene Ablatio, der ein Loch ursächlich zugrunde liegt. Am zweithäufigsten ist die

traktive Ablatio, die durch fibrovaskuläre Traktionen von Proliferationsmembranen (z.B. bei proliferativer diabetischer Retinopathie) entsteht. Am seltensten ist die exsudative Ablatio, zu der es zum Beispiel im Rahmen eines malignen Tumors (Aderhautmelanom, Metastase) kommen kann.

Im Folgenden werden die unterschiedlichen Formen der Netzhautablösung ausführlicher beschrieben.

1.2.1 Rhegmatogene Ablatio

Die rhegmatogene oder rissbedingte Netzhautablösung entsteht infolge eines Loches in der Netzhaut (Lang 2008). Sie wird je nach Quelle auch als primäre oder idiopathische Ablatio bezeichnet (Grehn 2006). Sie ist die mit Abstand häufigste Form der Netzhautablösung (Lang 2008). In der vorliegenden Arbeit wurden nur die Daten von Patienten mit rhegmatogener Netzhautablösung ausgewertet.

Am häufigsten führen degenerative Veränderungen des Glaskörpers zu dieser Form der Amotio (Feltgen und Walter 2014). Der Glaskörper besteht zu etwa 98 Prozent aus Wasser, aber auch Hyaluronsäure und Kollagenfibrillen, die bis in die Netzhaut einstrahlen und einem ständigen Alterungsprozess unterworfen sind. Schon bei Kindern kommt es zu Degenerationen im Grundgerüst des Glaskörpers (Feltgen und Walter 2014). Der Verlust an Elastizität und Volumen setzt sich im Laufe des Lebens immer weiter fort. Schließlich ist der Volumenmangel des Glaskörpers soweit fortgeschritten, dass er sich von der Netzhaut ablöst (sog. „hintere Glaskörperabhebung“) (Feltgen und Walter 2014). Im Rahmen dieser Ablösung kann es zu einer Rissbildung in der Netzhaut kommen. Dies passiert vor allem dann, wenn Kollagenfibrillen des Glaskörpers umschrieben an der Netzhaut haften bleiben, wodurch eine Zugwirkung des Glaskörpers auf die Netzhaut entsteht (Feltgen und Walter 2014).

Typische Risikofaktoren für die Entstehung der umschriebenen Netzhaut-Glaskörperanheftung und damit der rhegmatogenen Ablatio sind (hohe) Myopie, Aphakie oder Pseudophakie, familiäre Disposition, hohes Alter, Glaskörperentzündungen und ein vorangegangenes Trauma des Auges (Sachsenweger 2003).

Kommt es zur Lochbildung, können die Adhäsionskräfte zwischen Pigmentepithel und neurosensorischer Netzhaut die Netzhautablösung häufig vorerst verhindern. In der Regel

findet aber verflüssigter Glaskörper den Weg unter die Netzhaut und löst diese nach und nach ab (Abbildung 2).

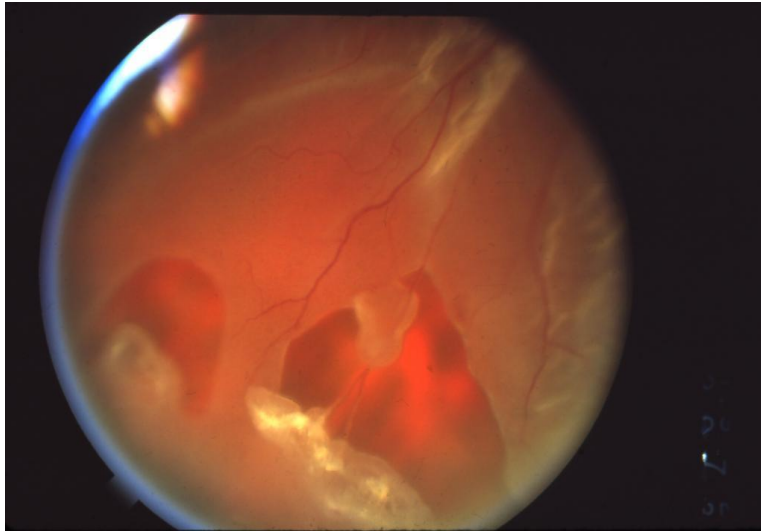


Abbildung 2: Funduskopische Ansicht einer rissbedingten Netzhautablösung mit zwei großen Hufeisenforamina. Am rechten Hufeisenforamen wird der Deckel durch ein Gefäß gehalten (sog. Brückengefäß). Falls dieses einreißt, führt es zu einer Glaskörperblutung, was die Operation erschwert; Quelle: Fotoarchiv der Universitätsaugenklinik Göttingen; mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. N. Feltgen

1.2.2 Traktionsablatio

Die Traktionsablatio entsteht durch fibrosierende Proliferationsmembranen zwischen Netzhaut und Glaskörper, die Zugkräfte auf die Netzhaut ausüben (Sachsenweger 2003). Bei der Traktionsablatio besteht initial kein Netzhautloch, sondern traktive Spangen. Diese Form der Amotio ist wesentlich seltener als die rhegmatogene Form und kann durch alle Ursachen einer proliferativen Vitreoretinopathie entstehen. Dazu gehören zum Beispiel die diabetische Retinopathie, die Frühgeborenen-Retinopathie, Netzhautvenenverschlüsse, Entzündungen oder auch erfolglose Netzhautoperationen (Grehn 2006).

Auf Abbildung 3 ist eine Traktionsamotio in der funduskopischen Ansicht zu sehen.



Abbildung 3: Traktive Proliferationsmembran mit umschriebener Ablatio. Nasal oberhalb und unterhalb der Papille sind fibrosierte Proliferationen zu sehen, die durch den Schrumpfungsprozess die Netzhaut leicht abgelöst haben; Quelle: Fotoarchiv der Universitätsaugenklinik Göttingen; mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. N. Feltgen

1.2.3 Exsudative Ablatio

Diese Form der Netzhautablösung kann nach einer Schädigung des Pigmentepithels entstehen, die zu einem Flüssigkeitsaustritt aus den Aderhautgefäßen unter die Netzhaut führt (Sachsenweger 2003). Auslöser sind entzündliche und tumoröse Infiltrate der Aderhaut, Aderhautmelanome, Vaskulitiden, der Morbus Coats, der Morbus Harada, die Chorioretinopathia centralis serosa oder auch das Nierenversagen mit Albuminverlust (Sachsenweger 2003). In manchen Büchern wird die tumorbedingte Ablatio auch von der exsudativen Ablatio abgegrenzt und als eigene Form der Netzhautablösung behandelt. Diese exsudative Form der Netzhautablösung spielt ebenfalls eine wesentlich geringere Rolle als die rhegmatogene Form.

1.3 Operationsverfahren

Da eine Netzhautablösung unbehandelt weiter fortschreitet und zur völligen Erblindung des betroffenen Auges führen kann, sollte sie rasch operativ behandelt werden. Dazu stehen zwei grundsätzlich unterschiedliche Verfahren bzw. die Kombination aus beiden Techniken zur Verfügung. Es handelt sich auf der einen Seite um die sogenannten eindellenden Verfahren (Plombe oder Cerclage) und auf der anderen Seite um die Glaskörperoperationen (Vitrektomie).

Beide Operationsverfahren verfolgen die gleichen Ziele. Das Netzhautloch soll verschlossen, der Glaskörperzug entlastet und eine Netzhaut-Aderhautnarbe ausgebildet werden, damit keine Flüssigkeit mehr durch das Loch hindurchdringen kann (Grehn 2006).

1.3.1 Eindellende Operationen

Bei den eindellenden Operationen wird das Auge von außen entweder durch eine (kleine) Plombe aus Silikon oder durch eine sogenannte Cerclage eingedellt. Bei der Plombenoperation wird eine Silikonschaumplombe verwendet, um die Netzhaut punktuell einzudellen, bei der Cerclageoperation wird ein Silikonband verwendet, welches den Augapfel komplett umspannt. Die Cerclage wird bei ausgedehnteren Befunden (z.B. mehreren Netzhautlöchern) eingesetzt (Lang 2008).

Bei allen eindellenden Verfahren führt der Druck von außen auf die Sklera des Auges zu einer Annäherung zwischen der abgelösten Netzhaut und dem Pigmentepithel bzw. der Aderhaut (Grehn 2006). Außerdem wird durch die Eindellung der Glaskörperzug auf die Netzhaut verringert (Lang 2008). Wenn subretinale Flüssigkeit die Anlage der Netzhaut erschwert oder verhindert, kann diese während der Operation von außen durch die Sklera hindurch drainiert werden (Grehn 2006).

Um eine dauerhafte Verbindung von Netzhaut und Pigmentepithel zu gewährleisten, wird der Bereich der Ablösung mit einer Kältesonde (Kryosonde) durchgefroren, wodurch es zu einer sterilen Entzündung und in der Folge festen Vernarbung zwischen Netz- und Aderhaut kommt (Lang 2008).

Auf den beiden folgenden Abbildungen sieht man die operative Anlage einer Cerclage (Abbildung 4) und die Impression der umlaufenden Cerclage in der funduskopischen Ansicht (Abbildung 5).

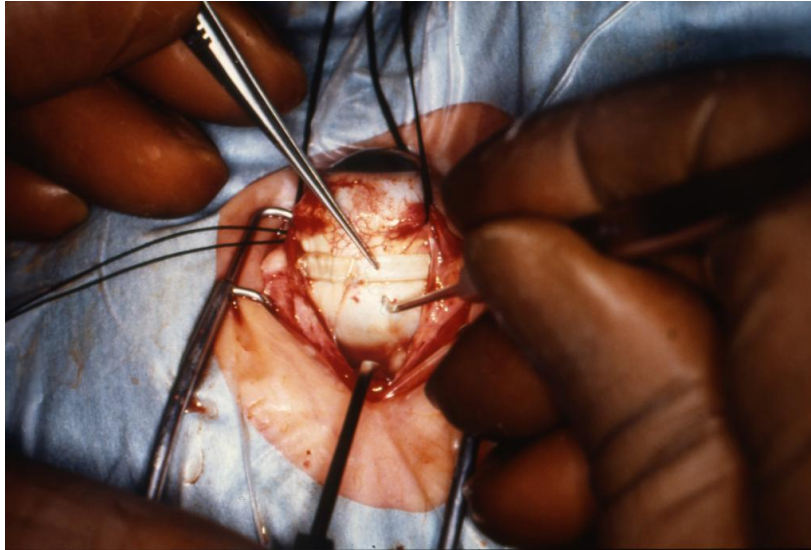


Abbildung 4: Operative Anlage einer Cerclage; Quelle: Fotoarchiv der Universitätsaugenklinik Göttingen; mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. N. Feltgen

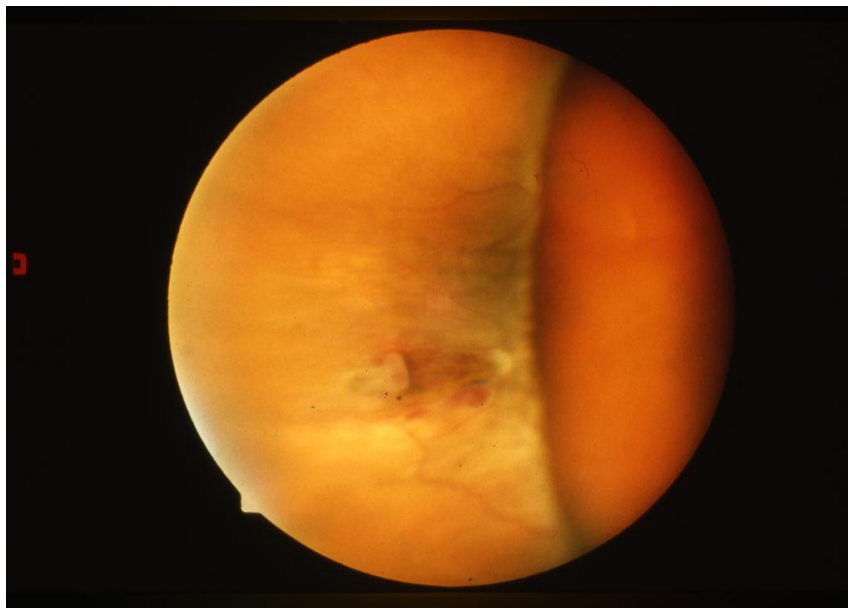


Abbildung 5: Funduskopische Ansicht einer Cerclage; Quelle: Fotoarchiv der Universitätsaugenklinik Göttingen; mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. N. Feltgen

1.3.2 Glaskörperoperationen

Als nicht-eindellende Operationstechnik, die zur Behandlung einer Netzhautablösung geeignet ist, soll hier die Pars plana Vitrektomie (ppV) beschrieben werden. Im Gegensatz zu den eindellenden Verfahren erfolgt hier die Operation nicht von außen, sondern es wird mit Instrumenten in das Innere des Auges eingegangen. Der Name der Technik leitet sich vom Zugangsort der Instrumente in das Auge, der sogenannten Pars plana ab. Der Bereich der Pars plana wird deswegen gewählt, weil dieser zum Ziliarkörper gehörende Teil des Auges nicht von Netzhaut bedeckt ist und es damit nicht zu einer operationsbedingten Netzhautablösung durch das Einführen der Instrumente in das Auge kommt (Sachsenweger 2003).

Im Laufe der Operation wird der Glaskörper des Auges entfernt und durch Flüssigkeit ersetzt, um einen ausreichenden Augeninnendruck zu gewährleisten. Anschließend wird das Auge je nach Indikation mit Ringer-Lösung, Silikonöl oder Gas gefüllt (Lang 2008). Während sich die Gasfüllung im Laufe von ein bis zwei Wochen selbst resorbiert, muss das Silikonöl in einem späteren Eingriff nach drei bis sechs Monaten entfernt werden (Grehn 2006).

Im Zuge der Operation können auch weitere Techniken eingesetzt werden, um die Netzhaut zu fixieren. Dazu gehört das Anfrieren mit einer Kryosonde (s. eindellende Operationen) oder auch der Einsatz eines Lasers (Sachsenweger 2003).

Häufig ist auch zusätzlich zur Pars plana Vitrektomie noch eine eindellende Technik (Plombe oder Cerclage) nötig, um die abgelöste Netzhaut wieder ausreichend zu fixieren (Sachsenweger 2003). Dieses Vorgehen wird im Folgenden als kombinierte Operation bezeichnet.

Die eindellende Operationstechnik wird eher bei der unkomplizierten (rhegmatogenen) Ablatio und bei Patienten mit eigener Linse angewendet. Die nicht-eindellende Technik wird dagegen eher bei den komplizierteren Formen der Netzhautablösung und bei Patienten mit Kunstlinse angewendet. Dazu zählen großflächige Ablösungen (die sog. Riesenrissamotio) oder Narbenstadien (proliferative Vitreoretinopathie) (Grehn 2006).

Die folgende Abbildung (Abbildung 6) zeigt die operativen Zugänge einer Pars plana Vitrektomie in der Ansicht von außen (oberer Teil der Abbildung) und der funduskopischen Ansicht (unterer Teil der Abbildung).

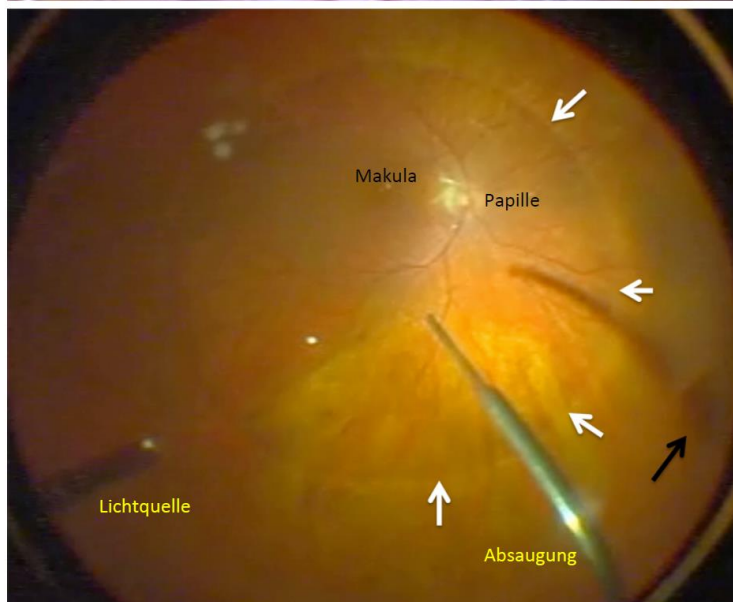
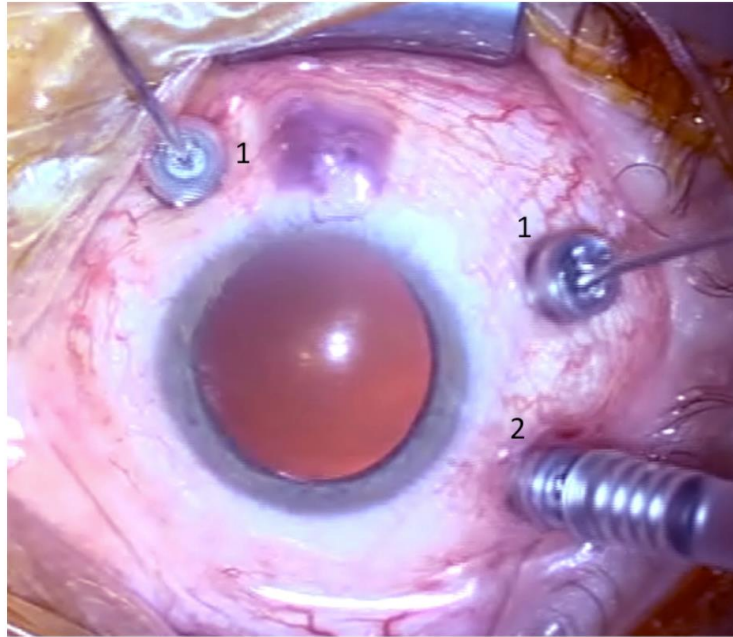


Abbildung 6: Intraoperative Ansicht einer Pars plana Vitrektomie (ppV); Die weißen Pfeile zeigen die Grenze einer schweren Flüssigkeit (Dekalin) an, die zum Anlegen der Netzhaut eingesetzt wird. Der schwarze Pfeil zeigt auf ein Netzhautloch. Quelle: Fotoarchiv der Universitätsaugenklinik Göttingen; mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. N. Feltgen

1.4 Medikamente

1.4.1 Acetylsalicylsäure

Die Acetylsalicylsäure konnte erstmals von Felix Hoffmann in reiner Form gewonnen werden und kam 1899 unter dem Namen Aspirin als Medikament auf den Markt (Aktories et al. 2009). Acetylsalicylsäure ist ein irreversibler Hemmstoff der Cyclooxygenase (COX). Sie hemmt unselektiv sowohl die Cyclooxygenase 1 (COX-1) als auch die Cyclooxygenase 2 (Cox-2). Dadurch kommt es zu einer verringerten Bildung von Prostaglandinen, wodurch die schmerzstillende, fiebersenkende, antirheumatische und antiphlogistische Wirkung erklärbar ist.

Eine weitere wichtige und für diese Arbeit relevante Wirkung der Acetylsalicylsäure ist die Hemmung der Thrombozytenaggregation. Hierfür werden nur wesentlich geringere Dosierungen als für die anderen Wirkungen benötigt. Schon 50-100 mg täglich sind ausreichend (Graefe et al. 2011). Die Standarddosis der Patienten beträgt in der Regel 100 mg täglich. Durch die Hemmung der COX-1 durch die Acetylsalicylsäure kommt es zu einer verringerten Synthese von Thromboxan A₂ (TXA₂) in den Thrombozyten (Graefe et al. 2011). Steht weniger Thromboxan A₂ zur Verfügung, können andere Thrombozyten schlechter aktiviert werden und auch die thrombozytenaktivierende Wirkung von Adenosindiphosphat (ADP) und Thrombin wird abgeschwächt. Außerdem ist die vasokonstriktive Wirkung des Thromboxan A₂ herabgesetzt. Durch diese Effekte kommt es zu einer Verlängerung der Blutungszeit und einer erhöhten Blutungsneigung (Aktories et al. 2009).

Da die Hemmung der Cyclooxygenase irreversibel ist und Thrombozyten die Cyclooxygenase nicht neu synthetisieren können, hält die Thrombozytenaggregationshemmung für die komplette Lebensdauer der Thrombozyten von 7-10 Tagen an (Aktories et al. 2009). Entsprechend wird bei geplanten chirurgischen Eingriffen die Einnahme von Acetylsalicylsäure (ASS) 7-10 Tage vor der Operation pausiert.

Die thrombozytenaggregationshemmende Wirkung der Acetylsalicylsäure wird zur primären und sekundären Prophylaxe thromboembolischer Ereignisse eingesetzt (Herdegen und Luippold 2008). Außerdem zur Vorbeugung von Myokardinfarkten bzw. zur Reinfarktprophylaxe. Auch beim akuten Myokardinfarkt gehört die intravenöse Gabe von ASS zur Standardtherapie (Herdegen und Luippold 2008). Ebenfalls eingesetzt wird das Medikament bei Durchblutungsstörungen oder Infarkten des zentralen Nervensystems.

1.4.2 Clopidogrel

Der Wirkstoff Clopidogrel gehört zur Gruppe der Thienopyridine und ist ebenfalls ein irreversibler Hemmstoff der Thrombozytenaggregation (Aktories et al. 2009). Clopidogrel ist ein sog. „Pro-Drug“ und muss nach der Einnahme in der Leber in die Wirkform umgewandelt werden.

In der Wirkungsweise unterscheidet sich diese Substanz allerdings auf molekularer Ebene von der Acetylsalicylsäure. Es handelt sich nicht um einen Hemmstoff der Cyclooxygenase, sondern um einen Antagonisten des Adenosindiphosphat- (ADP-) Rezeptors auf der Thrombozytenoberfläche (Graefe et al. 2011). Der aktive Wirkstoff bindet kovalent an den ADP-Rezeptor des Thrombozyten und verhindert dadurch die Bindung des Rezeptoragonisten ADP. In der Folge kann der über ADP vermittelte Teil der Thrombozytenaggregation nicht aktiviert werden und es kommt zu einer Verlängerung der Blutungszeit bzw. zu einer verstärkten Blutungsneigung (Herdegen und Luippold 2008).

Da der Wirkstoff die ADP-Rezeptoren der Thrombozyten irreversibel blockiert und diese von den Thrombozyten nicht nachgebildet werden können, bleibt die Thrombozytenaggregationshemmung für die komplette Lebensdauer der Thrombozyten von 7-10 Tagen bestehen (Graefe et al. 2011). Daher wurde auch die Einnahme von Clopidogrel bis zu einem Absetzzeitpunkt von 10 Tagen vor der OP in der Arbeit berücksichtigt.

Eingesetzt wird Clopidogrel für die Sekundärprophylaxe thromboembolischer Ereignisse (Herdegen und Luippold 2008). Dies gilt für den Hirn- und Herzinfarkt oder auch die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK). Außerdem kann es zusammen mit Acetylsalicylsäure auch bei instabiler Angina pectoris angewendet werden (Herdegen und Luippold 2008). Die Standarddosierung von Clopidogrel beträgt in der Regel 75 mg täglich (Aktories et al. 2009).

1.4.3 Heparin

Im Gegensatz zu den bereits besprochenen Wirkstoffen Acetylsalicylsäure und Clopidogrel sind die Heparine keine Thrombozytenaggregationshemmer, sondern sog. „echte Gerinnungshemmer“ oder Antikoagulantien (Graefe et al. 2011). Dies bedeutet, dass die Heparine nicht in die primäre Hämostase bzw. Blutstillung, sondern in die sekundäre Hämostase bzw. (plasmatische) Blutgerinnung eingreifen.

Die Heparine verstärken die Wirkung von Antithrombin III (AT-III), welches vor allem die Gerinnungsfaktoren IIa (Thrombin) und Xa (Stuart-Prower-Faktor) in ihrer Aktivität hemmt. Diese Verstärkung geschieht mit einem Faktor von mehr als 1000 (Graefe et al. 2011). In der Folge wird die Bildung von Fibrin bzw. Fibrinpolymeren gehemmt.

Je nach Molekülmasse werden die Heparine in hochmolekulare bzw. unfraktionierte Heparine (UFH; Molekülmasse 15-30 kDa) und in niedermolekulare bzw. fraktionierte Heparine (NMH; Molekülmasse 3-5 kDa) eingeteilt (Herdegen und Luippold 2008). Im Gegensatz zum hochmolekularen Heparin bewirkt das niedermolekulare Heparin fast ausschließlich eine Hemmung von Faktor Xa (Herdegen und Luippold 2008). Die Wirkung von niedermolekularem Heparin ist besser vorhersehbar, weshalb es das hochmolekulare Heparin verdrängt hat und heute fast ausschließlich eingesetzt wird. Ein weiterer Vorteil ist, dass die Wirksamkeit von niedermolekularem Heparin nicht anhand der partiellen Thromboplastinzeit (PTT) überprüft werden muss (Graefe et al. 2011). Damit ist es im klinischen Einsatz wesentlich unkomplizierter anwendbar als das unfraktionierte Heparin. Allerdings lässt sich unfraktioniertes Heparin leichter und vollständiger durch Protamin antagonisieren als niedermolekulares Heparin (Herdegen und Luippold 2008). Das unfraktionierte Heparin wird in internationalen Einheiten (I.E.) dosiert, niedermolekulares Heparin wird in I.E., Milligramm (mg) oder bei definierten Fertigspritzen auch in Milliliter (ml) dosiert (Graefe et al. 2011).

Die Indikationen für eine Therapie mit Heparin sind die Verhinderung und Behandlung von Thrombosen und Embolien, Herabsetzung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes während der Hämodialyse, Begleittherapie von Herzinfarkten und Koronarsyndromen (Graefe et al. 2011). Außerdem werden Heparine häufig kurzfristig zur Vorbeugung von perioperativen Thrombosen bei Patienten mit gesteigertem Risiko für Thromboembolien eingesetzt (Herdegen und Luippold 2008).

1.4.4 Vitamin-K-Antagonisten

Bei den Vitamin-K-Antagonisten oder auch Cumarinen handelt es sich um die einzigen oral anwendbaren „echten“ Gerinnungshemmer, die aktuell zur Verfügung stehen (Aktories et al. 2009). Therapeutisch eingesetzt werden die Substanzen Warfarin (Coumadin®), Phenprocoumon (z.B. Marcumar®) und Acenocoumarol (Sintrom®) (Aktories et al. 2009). Bei den untersuchten Patienten wurde nur das Phenprocoumon angewendet. Im Ausland wird aber wesentlich häufiger Warfarin verordnet (Herdegen und Luippold 2008).

Der Name dieser Substanzklasse leitet sich von ihrer Wirkung ab. Alle Vitamin-K-Antagonisten wirken über eine kompetitive Hemmung der Vitamin-K-Epoxid-Reduktase (Graefe et al. 2011). Damit unterbleibt die Vitamin K abhängige γ -Carboxylierung der inaktiven Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X (Herdegen und Luippold 2008). Außerdem wird auch die Bildung der gerinnungshemmend wirkenden Proteine C und S gehemmt (Herdegen und Luippold 2008). Durch die fehlende γ -Carboxylierung können die Gerinnungsfaktoren keine Calciumionen (Ca^{2+}) mehr binden und damit nicht aktiviert werden (Graefe et al. 2011). Es resultiert eine Hemmung der Blutgerinnung bzw. sekundären Hämostase.

Auf bereits carboxylierte Gerinnungsfaktoren haben die Vitamin-K-Antagonisten keinen Einfluss. Sie wirken also erst mit einer deutlichen Latenzzeit, die von der Halbwertszeit der Gerinnungsfaktoren abhängig ist (Aktories et al. 2009). Daher ist erst ab dem dritten Tag nach Beginn der Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten mit einer deutlichen Gerinnungshemmung zu rechnen (Aktories et al. 2009).

Gemäß der Wirkungsweise der Vitamin-K-Antagonisten können diese mit der Gabe von Vitamin K antagonisiert werden (Graefe et al. 2011). Bei vielen der untersuchten Patienten, die einen Vitamin-K-Antagonisten einnahmen, wurde daher in Abhängigkeit vom Quick-Wert präoperativ Vitamin K verabreicht.

Die Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten wird mit dem Quick-Wert (Normbereich 70-130%) oder der International Normalized Ratio (INR, Normwert 1.0) überwacht (Aktories et al. 2009). Der Quick-Wert gibt die Gerinnungsfähigkeit des Plasmas in Prozent der Gerinnungsfähigkeit von Normalplasma an. Daher fällt dieser Wert unter antikoagulativer Therapie mit einem Vitamin-K-Antagonisten ab. Die INR ist ein international standardisierter Wert, der die Laborabhängigkeit des Quick-Wertes beenden soll (Aktories et al. 2009).

Die Indikationen von Vitamin-K-Antagonisten bestehen in der langfristigen Prophylaxe von thromboembolischen Komplikationen (Herdegen und Luippold 2008). Dies trifft zum Beispiel

für Patienten nach einem Herz- oder Hirninfarkt oder einer Lungenembolie zu. Auch bei Patienten mit Vorhofflimmern werden Vitamin-K-Antagonisten häufig prophylaktisch zur Verhinderung von Thromboembolien eingesetzt.

Auf der folgenden Abbildung (Abbildung 7) ist die Gerinnungskaskade dargestellt. Darauf sieht man die einzelnen Gerinnungsfaktoren mit ihrer Zugehörigkeit zum endogenen, exogenen bzw. gemeinsamen Weg.

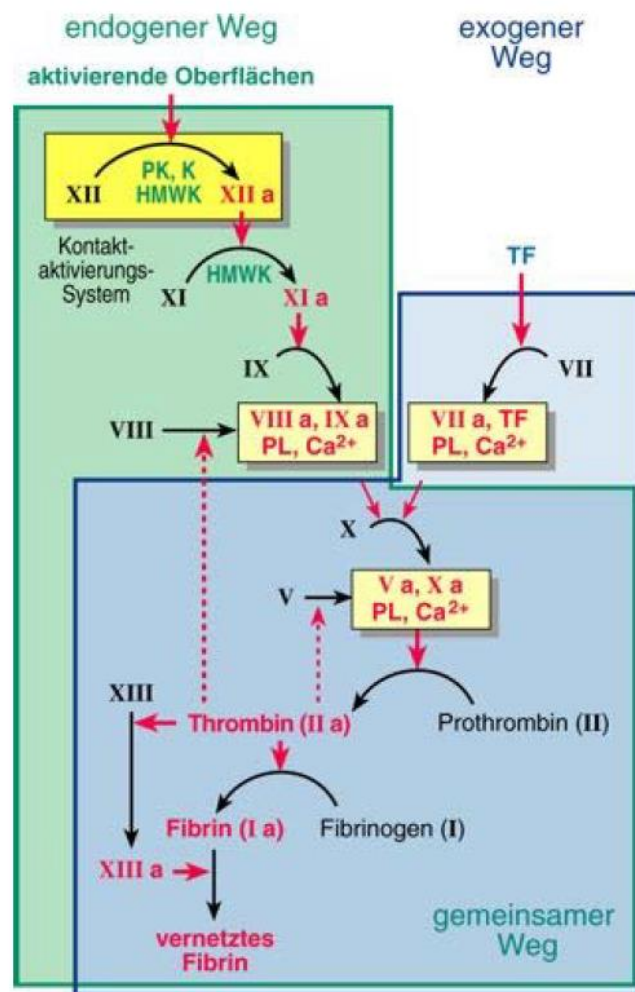


Abbildung 7: Ablauf der Gerinnungskaskade; Quelle: Speckmann Physiologie, 5. Auflage, S. 335

1.5 Zielsetzung

Die vorliegende Arbeit dient der Erfassung des Einflusses thrombozytenaggregations- bzw. gerinnungshemmender Medikamente auf die intraoperative Blutungswahrscheinlichkeit bei der Versorgung von Patienten mit primärer rhegmatogener Ablatio retinae.

Dafür sind vor allem folgende Fragen zu klären:

1. Traten intraoperative Blutungskomplikationen auf?
2. Stand der Patient im Rahmen der Operation unter einer antikoagulativen Therapie?

Dabei erfolgt eine Gliederung der Blutungskomplikationen nach der Lokalisation im Auge und der antikoagulativen Therapie nach den einzelnen Wirkstoffen (s. „Material und Methoden“ und „Ergebnisse“).

Ein weiterer Schritt untersucht den Einfluss des Operationsverfahrens auf die Häufigkeit intraoperativer Blutungen.

Dazu wurden folgende Gruppen gebildet:

1. Eindellende Operationen (Cerclage oder Plombe)
2. Kombinationen aus eindellender und nicht-eindellender Operation (Cerclage oder Plombe in Kombination mit Pars plana Vitrektomie)
3. Nicht-eindellende Operationen (Pars plana Vitrektomien)

2. Material und Methoden

Die Arbeit untersucht intraoperative Blutungskomplikationen von Patienten mit der Diagnose „Netzhautablösung mit Netzhautriss“ (ICD 10 H 33.0) der Universitätsaugenklinik Göttingen von Januar 2008 bis einschließlich August 2012. Zunächst wurden alle unter dieser Diagnose durchgeführten Operationen des angegebenen Zeitraumes über das zentrale Datenmanagement herausgesucht.

Erfasst wurden folgende Parameter:

1. Name des Patienten
2. Patientenummer
3. Fallnummer
4. Datum der Operation
5. Geschlecht des Patienten
6. Geburtsdatum des Patienten
7. Ophthalmologische Diagnosen
8. Durchgeführter Eingriff

Ausgeschlossen wurden Patienten mit Zustand nach ophthalmologischem Trauma, Tumoren, Infektionen und anderen komplizierenden Diagnosen, die für eine Blutungskomplikation verantwortlich sein könnten. Da bekannt ist, dass voroperierte Augen häufiger bluten, wurden alle an der Netzhaut voroperierten Augen ausgeschlossen, um eine möglichst einheitliche und vergleichbare Situation zu erreichen. Eingriffe am vorderen Augenabschnitt galten nicht als Ausschlusskriterium. Im Fall von wiederholten Operationen im Untersuchungszeitraum wurde immer nur die erste Netzhautoperation in die Auswertung einbezogen.

Es wurde immer nur ein Auge pro Patient eingeschlossen. Bei beidseitig operierten Patienten wurde jeweils das zuerst versorgte Auge eingeschlossen.

Die Auswertung erfolgte nach zwei primären Zielkriterien:

1. Gab es intraoperative Blutungskomplikationen?
2. Stand der Patient im Rahmen der Operation unter einer antikoagulativen Therapie?

Bei aufgetretenen intraoperativen Blutungen wurde nach der Lokalisation wie folgt gegliedert:

1. Bindehautblutung
2. Vorderkammerblutung
3. Glaskörperblutung
4. Präretinale Blutung
5. Subretinale Blutung
6. Aderhautblutung
7. Sklerotomieblutung
8. Retrobulbärhämatom
9. Blutung aus iatrogenen Netzhautdefekten
10. Kombinierte Blutungen

Eine systematische Gliederung nach der Schwere der Blutungskomplikationen war nicht möglich, da diesbezüglich die Dokumentation der Operateure in den Operationsberichten nicht umfassend genug war. Es wurde daher nur bei Einzelfällen ein besonderer Vermerk gemacht (zum Beispiel in Fällen, in denen eine Operation aufgrund einer Blutung abgebrochen werden musste).

Die Patienten, die im Rahmen der Netzhautoperation unter einer antikoagulativen Therapie standen, wurden nach Medikamenten wie folgt eingeteilt:

1. Acetylsalicylsäure
2. Clopidogrel
3. Acetylsalicylsäure + Clopidogrel
4. Heparin
5. Phenprocoumon

Acetylsalicylsäure wurde entsprechend der Wirkdauer bis zu einem Absetzzeitpunkt von 10 Tagen oder weniger vor der Operation berücksichtigt. Falls die Dauer länger war, wurde der Patient zwar in die Analyse eingeschlossen, aber als nicht antikoaguliert gewertet. Gleiches gilt auch für den ebenfalls irreversibel wirkenden Thrombozytenaggregationshemmer Clopidogrel. In der Kombinationsgruppe aus Acetylsalicylsäure und Clopidogrel befinden sich entsprechend Patienten, die zum Zeitpunkt der Operation unter dem Einfluss von beiden Medikamenten standen. Die Standarddosis für Acetylsalicylsäure betrug 100 mg täglich und für Clopidogrel 75 mg täglich. Einen Parameter zur Überwachung der Therapie mit ASS oder Clopidogrel gab es nicht. Hier bietet sich die Blutungszeit an, welche aber in der klinischen Routine in der Augenheilkunde nicht bestimmt wird.

Neue orale Antikoagulantien (NOAKs) kamen im Studienzeitraum noch nicht zum Einsatz.

In den Jahren 2008-2010 erhielten sehr viele Patienten, die ansonsten nicht unter einer antikoagulativen Therapie standen, einmalig niedermolekulares Heparin (Liquemin) am Tag der OP oder am Tag vor der OP. Teilweise gab es auch doppelte Gaben am Tag vor der OP und am Tag der OP. Diese Gruppe von Patienten wurde zur Kontrollgruppe hinzugerechnet.

In den Jahren 2011 und 2012 tauchte die perioperative Prophylaxe mit niedermolekularem Heparin bei ansonsten nicht antikoagulierten Patienten nicht mehr auf.

Dies bedeutet, dass sich in der HeparinGruppe nur Patienten befinden, die Heparin über einen längeren Zeitraum vor der Netzhautoperation oder in höheren Dosierungen erhielten. Dabei handelt es sich um Phenprocoumonpatienten, die bereits präklinisch auf Heparin umgestellt wurden. Eine Standarddosierung kann nicht angegeben werden, da das

Medikament gewichtsadaptiert eingesetzt wurde. Der Grad der Heparinisierung wurde dabei anhand der partiellen Thromboplastinzeit (PTT) beurteilt.

Bei Patienten, die im perioperativen Zeitraum unter dem Einfluss eines Vitamin-K-Antagonisten standen, wurde der Vitamin-K-Antagonist in den meisten Fällen einige Tage vor der Operation abgesetzt und es erfolgte eine gewichtsadaptierte Überbrückung (Bridging) mit subkutanen Gaben eines niedermolekularen Heparins (meist Clexane®). Der Vitamin-K-Antagonist wurde bis zu einem Absetzzeitpunkt von sieben Tagen vor der Operation berücksichtigt. Wurde das Medikament mehr als eine Woche vor der Operation abgesetzt und der Patient auf Heparin umgestellt, wurde er zur HeparinGruppe gezählt. Häufig wurde präoperativ Vitamin K in oraler Form verabreicht, um die Blutungsneigung zu reduzieren. Der Einfluss des Vitamin-K-Antagonisten auf die Blutungsneigung wurde anhand des Quick-Wertes erfasst (im Auswertzeitraum wurde der INR-Wert im klinischen Alltag noch nicht routinemäßig erfasst).

Wenn es eine intraoperative Blutungskomplikation gab oder der Patient zum Zeitpunkt der Operation unter blutstillungs- bzw. blutgerinnungshemmender Therapie stand, wurden folgende Nebenzielkriterien erfasst:

1. Vorliegende antikoagulative Medikation?
2. Medikament bzw. Wirkstoff?
3. Eventuell wann abgesetzt?
4. PTT bzw. Quick bei Operation?
5. Überbrückung (Bridging)?
6. Narkoseform (Intubationsnarkose (ITN) oder lokale Betäubung (PR))?
7. Begleitende arterielle Hypertonie oder koronare Herzkrankheit (KHK)?

Die Begleiterkrankungen arterielle Hypertonie und koronare Herzkrankheit wurden miterfasst, um auch diese Ursachen für Gefäßschäden beziehungsweise intraoperative Blutungen zu erkennen. Damit sollte verhindert werden, dass eine mögliche Blutungsneigung allein auf die Einnahme von antikoagulativ wirkenden Substanzen zurückgeführt wird.

Ein zusätzlicher Schritt war noch die Gliederung der Eingriffe nach dem Operationsverfahren. Hier wurden drei verschiedene Gruppen gebildet:

1. Eindellende Operationen (Cerclage oder Plombe)
2. Kombinationen aus eindellender und nicht-eindellender Operation (Cerclage oder Plombe in Kombination mit Pars plana Vitrektomie)
3. Nicht-eindellende Operationen (Pars plana Vitrektomie)

Mit diesem Vorgehen sollte der Einfluss des Operationsverfahrens auf die Häufigkeit von intraoperativen Blutungskomplikationen erfasst werden. Die eindellenden Verfahren werden rein von außen am Auge durchgeführt, während bei den nicht-eindellenden und den kombinierten Verfahren mit Instrumenten in das Innere des Auges eingegangen wird.

3. Ergebnisse

3.1 Allgemeines

Im untersuchten Zeitraum von Beginn 2008 bis einschließlich August 2012 wurden insgesamt 939 Patienten bzw. Operationen eingeschlossen. Alle Patienten wurden unter der Diagnose „Netzhautablösung mit Netzhautriss“ (ICD-10 H33.0) an der Universitätsaugenklinik Göttingen operiert.

Da 69 Akten (7,3 % der Akten) nicht verfügbar waren, wurden die Akten von 870 Patienten ausgewertet.

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte in Zusammenarbeit mit der Abteilung für Medizinische Statistik der Universität Göttingen und dem Institut für anwendungsorientierte Forschung und klinische Studien in Göttingen.

Bei den 870 Patienten ergab sich folgende Verteilung (Tabelle 1):

Parameter	Ergebnisse
Männliche Patienten (n/%)	516 (59)
Weibliche Patienten (n/%)	354 (41)
Patientenalter (Jahre ± Standardabweichung)	61 ± 14
Patienten ohne Antikoagulation (n/%)	686 (79)
Patienten mit Antikoagulation (n/%)	184 (21)
Patienten nur mit eindellender Operation (n/%)	454 (52)
Patienten mit kombinierter Operation (eindellend + ppV) (n/%)	122 (14)
Patienten nur mit Vitrektomie (ppV) (n/%)	294 (34)

Tabelle 1: Verteilung der Patienten

Insgesamt waren bei den 870 Patienten bzw. Operationen 68 intraoperativen Blutungen dokumentiert, was einer Komplikationsrate von 7,8 % entspricht.

Die Gruppe der 686 Patienten ohne Antikoagulation wies 51 intraoperative Blutungen auf (Komplikationsrate 7,4 %).

Bei den 184 Patienten mit Antikoagulation kam es zu 17 intraoperativen Blutungen (Komplikationsrate 9,2 %).

Unter den 454 durchgeführten eindellenden Operationen kam es zu 22 intraoperativen Blutungen (Komplikationsrate 4,8 %). Die eindellenden Operationen teilen sich in 60,4 % Plomben und 39,6 % Cerclagen auf.

Bei den 122 kombinierten Operationen ergaben sich 10 intraoperative Blutungen (Komplikationsrate 8,2 %).

In den 294 nicht-eindellenden Operationen (Pars plana Vitrektomien) ereigneten sich 36 intraoperative Blutungen (Komplikationsrate 12,2 %).

In den folgenden Schaubildern ist die Auswertung für die einzelnen Patientengruppen und Operationsverfahren dargestellt.

3.2 Verteilung der Patienten auf die Medikamentengruppen (Abbildung 8)

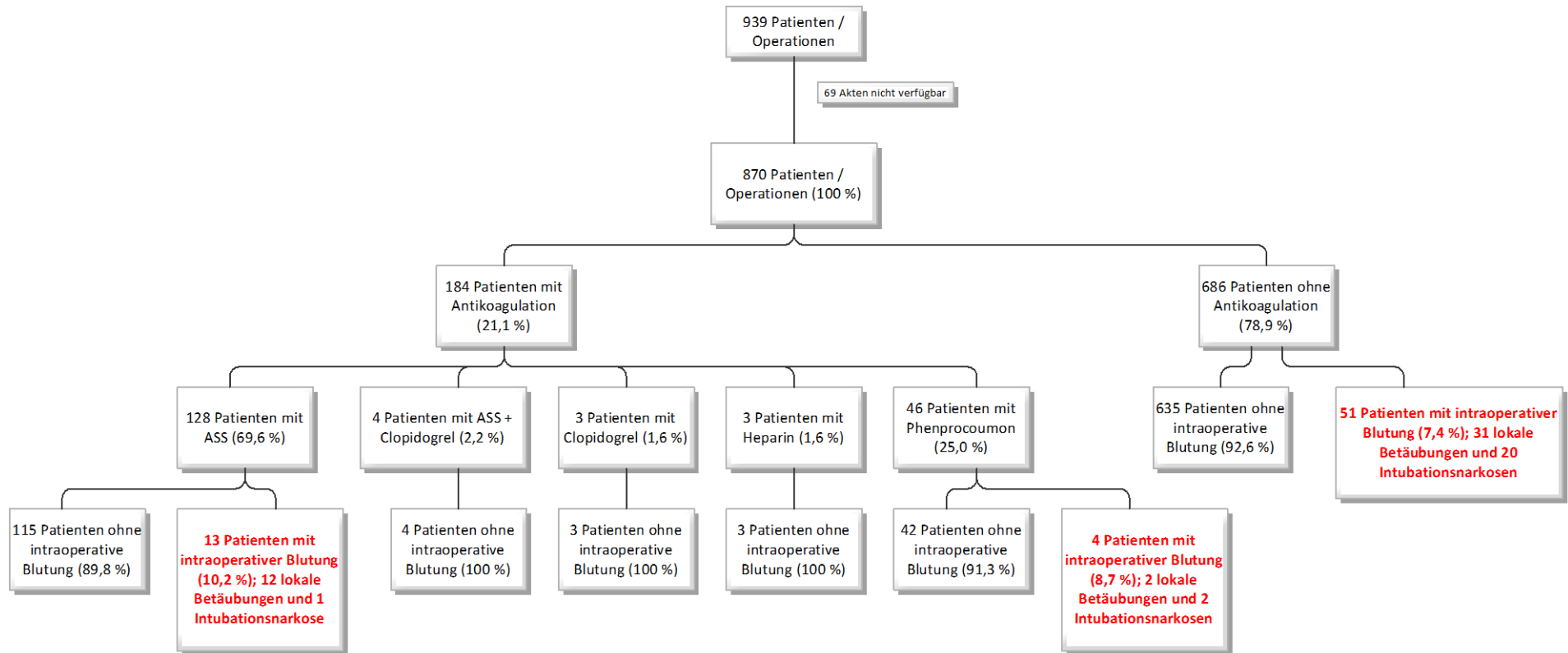


Abbildung 8: Das Diagramm zeigt die Verteilung der Patienten auf die einzelnen Gruppen. Das Operationsverfahren wird dabei nicht berücksichtigt. Die Kästchen mit der roten Schrift stellen die intraoperativen Blutungskomplikationen dar.

3.3 Verteilung der Patienten auf die Operationsverfahren (Abbildung 9)

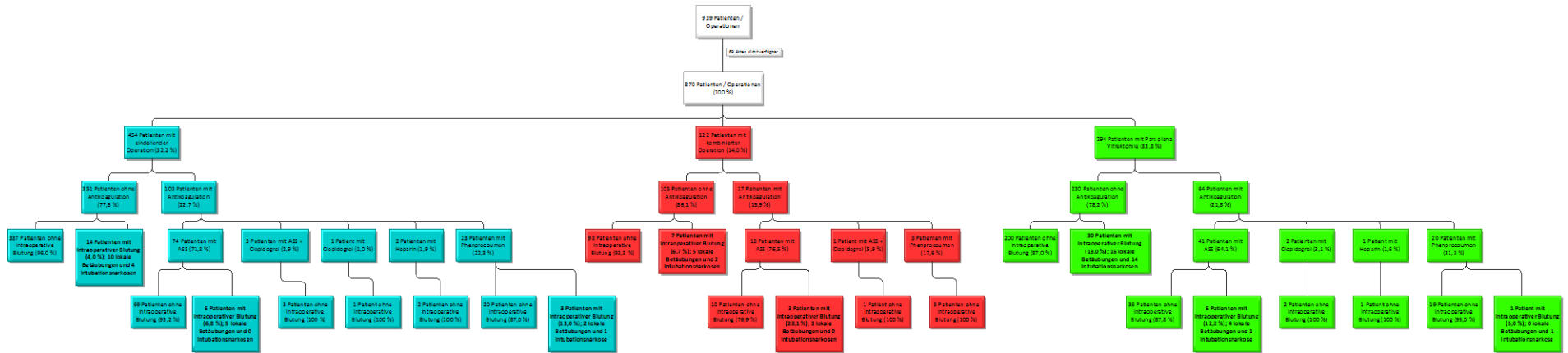


Abbildung 9: Das Diagramm zeigt die Verteilung der Patienten auf die einzelnen Operationsverfahren. Die einzelnen farblich gekennzeichneten Bereiche sind auf den folgenden Seiten vergrößert dargestellt. Der blaue Anteil zeigt die Verteilung der Patienten auf die eindellenden Verfahren (Plomben und Cerclagen). Im roten Bereich sind die kombinierten Operationen (eindellendes Verfahren in Kombination mit Pars plana Vitrektomie) dargestellt. Der grüne Part befasst sich mit den Pars plana Vitrektomien (nicht-eindellende Operationen).

3.3.1 Verteilung der Patienten auf die eindellenden Operationen (Abbildung 10)

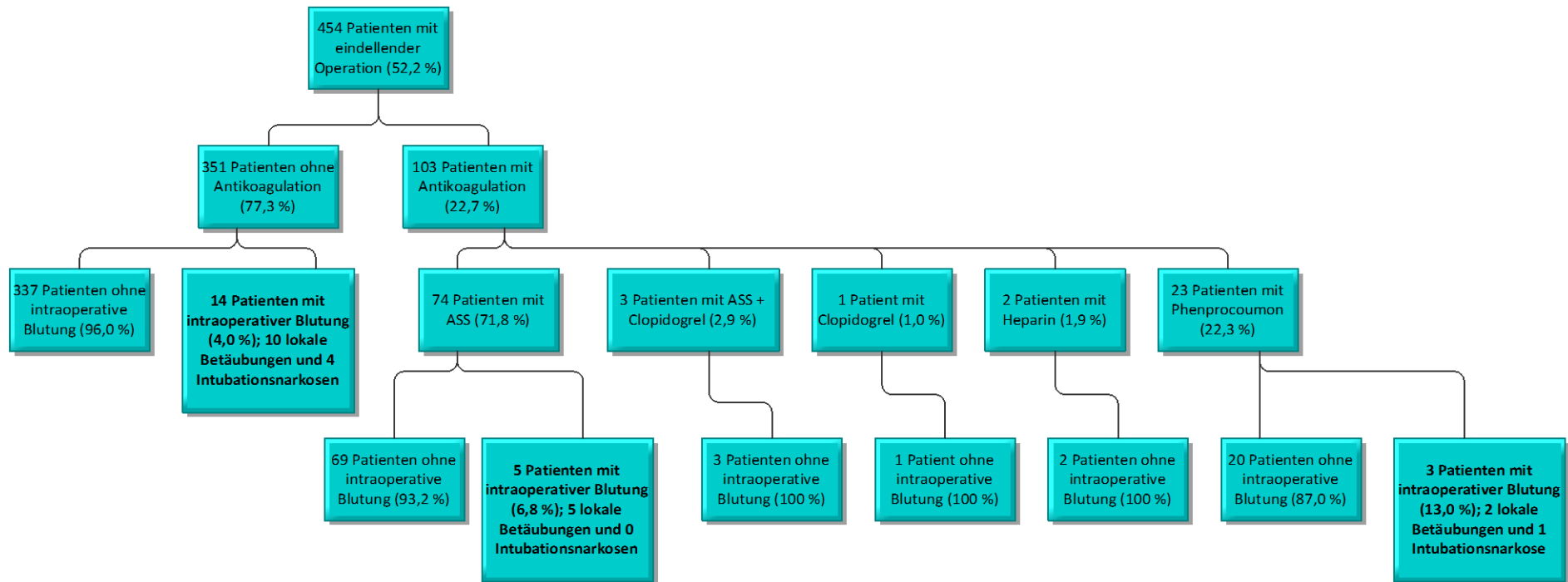


Abbildung 10: Dieses Diagramm ist eine Ausschnittsvergrößerung aus dem vorangehenden Übersichtsdiagramm. Es zeigt die Verteilung der einzelnen Patientengruppen auf die eindellenden Operationen. Die Kästchen mit der fetten Schrift stellen die intraoperativen Blutungskomplikationen dar.

3.3.2 Verteilung der Patienten auf die kombinierten Operationen (Abbildung 11)

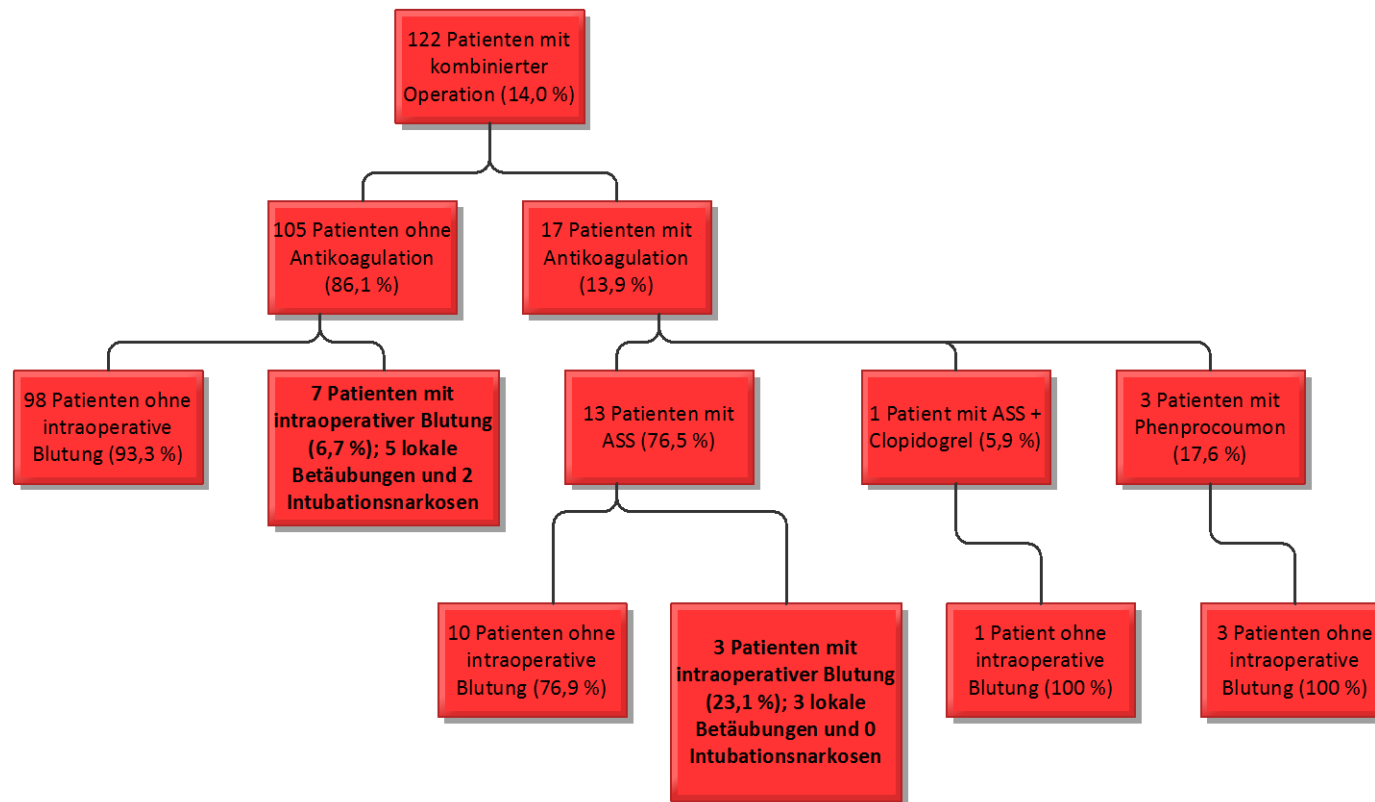


Abbildung 11: Diese Grafik ist ebenfalls ein vergrößerter Ausschnitt aus der vorangehenden Übersichtsgrafik. Dargestellt ist die Verteilung der einzelnen Patientengruppen auf die kombinierten Operationen (eindellende Operationen in Kombination mit Pars plana Vitrektomien). Die Kästchen mit der fetten Schrift markieren die intraoperativen Blutungskomplikationen.

3.3.3 Verteilung der Patienten auf die nicht-eindellenden Operationen (ppV) (Abbildung 12)

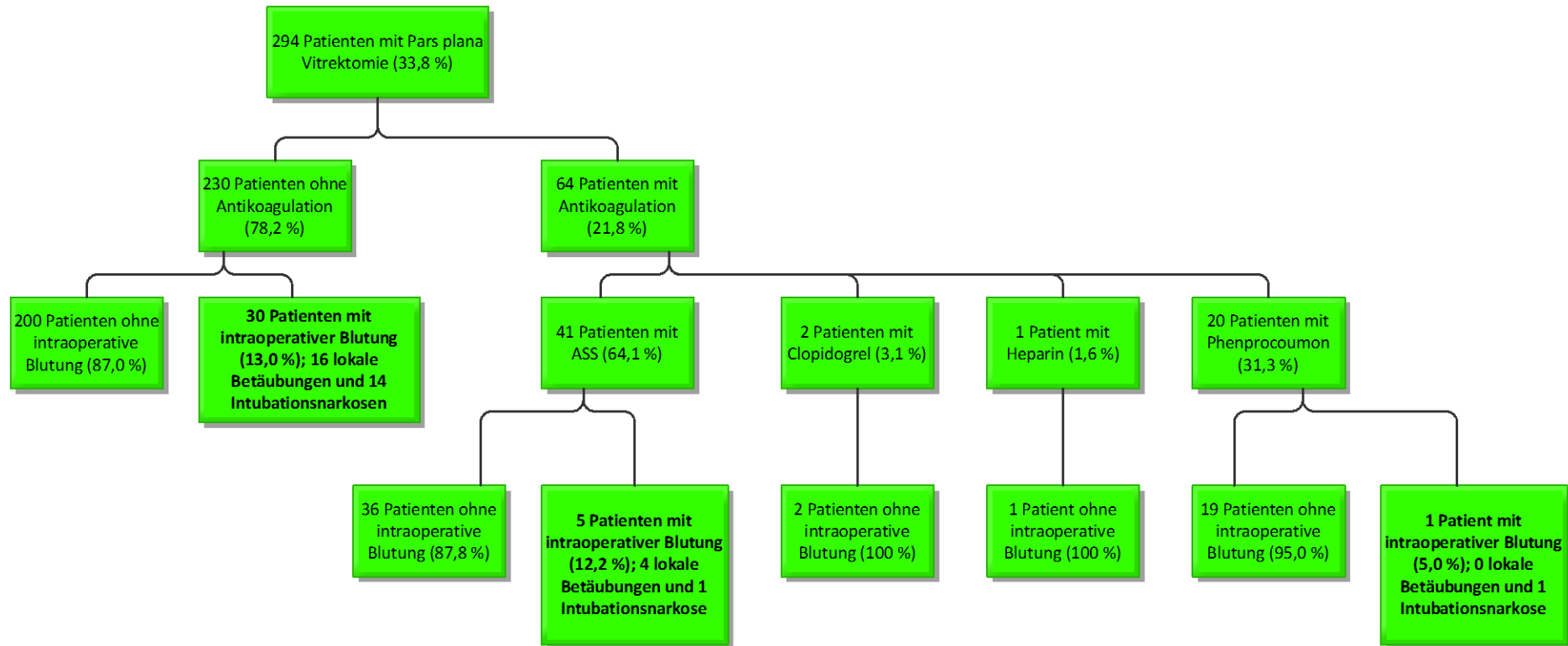


Abbildung 12: Diese letzte Ausschnittsvergrößerung aus der vorangehenden Übersichtsgrafik stellt die Verteilung der einzelnen Patientengruppen auf die nicht-eindellenden Operationen (Pars plana Vitrektomien) dar. Auch hier markieren die Kästchen mit der fetten Schrift die intraoperativen Blutungskomplikationen.

3.4 Aufteilung nach den Blutungslokalisationen

Im Folgenden ist die Aufteilung der Blutungen nach der Lokalisation und Häufigkeit bei den verschiedenen Patientengruppen und Operationsverfahren dargestellt. Eventuelle Abweichungen zwischen der Anzahl der Operationen und der Anzahl an Blutungen in einer Gruppe entstehen dadurch, dass in einer Operation Blutungen an mehreren Orten auftreten können.

3.4.1 Patienten ohne Antikoagulation

Aufteilung der 14 Patienten (davon 3 Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren) mit intraoperativer Blutung nach Lokalisation und Häufigkeit bei den eindellenden Verfahren (Tabelle 2). Das Retrobulbärhämatom entstand bei der peribulbären Anästhesie.

Subretinale Blutung	12
Aderhautblutung	1
Retrobulbärhämatom	1

Tabelle 2: Lokalisation und Häufigkeit intraoperativer Blutungen bei nicht antikoagulierten Patienten mit eindellender Operation

Aufteilung der 7 Patienten (davon 1 Patient mit kardiovaskulären Risikofaktoren) mit intraoperativer Blutung nach Lokalisation und Häufigkeit bei den kombinierten Verfahren (Tabelle 3).

Subretinale Blutung	2
Präretinale Blutung	2
Aderhautblutung	1
Vorderkammerblutung	2
Sklerotomieblutung	2

Tabelle 3: Lokalisation und Häufigkeit intraoperativer Blutungen bei nicht antikoagulierten Patienten mit kombinierter Operation

Aufteilung der 30 Patienten (davon 11 Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren) mit intraoperativer Blutung nach Lokalisation und Häufigkeit bei den nicht-eindellenden Verfahren (Tabelle 4).

Subretinale Blutung	24
Präretinale Blutung	2
Aderhautblutung	2
Vorderkammerblutung	1
Sklerotomieblutung	1
Glaskörperblutung	1

Tabelle 4: Lokalisation und Häufigkeit intraoperativer Blutungen bei nicht antikoagulierten Patienten mit nicht-eindellender Operation (ppV)

3.4.2 Patienten mit Acetylsalicylsäure

Aufteilung der 5 Patienten mit intraoperativer Blutung nach Lokalisation und Häufigkeit bei den eindellenden Verfahren (Tabelle 5).

Subretinale Blutung	4
Aderhautblutung	1
Glaskörperblutung	1

Tabelle 5: Lokalisation und Häufigkeit intraoperativer Blutungen bei Patienten unter Acetylsalicylsäure-Therapie mit eindellender Operation

Aufteilung der 3 Patienten mit intraoperativer Blutung nach Lokalisation und Häufigkeit bei den kombinierten Verfahren (Tabelle 6).

Blutung aus iatrogenen Netzhautdefekten	1
Vorderkammerblutung	1
Sklerotomieblutung	1
Bindehautblutung	1

Tabelle 6: Lokalisation und Häufigkeit intraoperativer Blutungen bei Patienten unter Acetylsalicylsäure-Therapie mit kombinierter Operation

Aufteilung der 5 Patienten mit intraoperativer Blutung nach Lokalisation und Häufigkeit bei den nicht-eindellenden Verfahren (Tabelle 7).

Subretinale Blutung	3
Aderhautblutung	1
Bindehautblutung	1

Tabelle 7: Lokalisation und Häufigkeit intraoperativer Blutungen bei Patienten unter Acetylsalicylsäure-Therapie mit nicht-eindellender Operation (ppV)

3.4.3 Patienten mit Phenprocoumon

Bei drei der vier Operationen mit Blutungskomplikation lag der Quick-Wert des Patienten im Normbereich von 70-130 %. Lediglich bei einem Patienten, der mit einem eindellenden Verfahren operiert wurde, betrug der Quick-Wert am Tag der Operation 48 % und es trat eine Bindehautblutung auf. Von den 42 Patienten ohne intraoperative Blutung lag der Quick-Wert bei 24 Patienten unterhalb von 70 %, davon bei 7 Patienten sogar unter 50 %.

Aufteilung der 3 Patienten mit intraoperativer Blutung nach Lokalisation und Häufigkeit bei den eindellenden Verfahren (Tabelle 8).

Subretinale Blutungen	2
Bindehautblutung	1

Tabelle 8: Lokalisation und Häufigkeit intraoperativer Blutungen bei Patienten unter Phenprocoumon-Therapie mit eindellender Operation

Aufteilung des einen Patienten mit intraoperativer Blutung nach Lokalisation und Häufigkeit bei den nicht-eindellenden Verfahren (Tabelle 9).

Glaskörperblutung	1
Bindehautblutung	1

Tabelle 9: Lokalisation und Häufigkeit intraoperativer Blutungen bei dem Patienten unter Phenprocoumon-Therapie mit nicht-eindellender Operation (ppV)

3.5 Signifikanzberechnungen

3.5.1 Signifikanzberechnungen für die Patientengruppen (Tabelle 10)

	Intraoperative Blutung		p
	Ja	Nein	
Patientengruppe ohne Antikoagulation (n=686=100%)	51 (7,4 %)	635 (92,6%)	
Acetylsalicylsäure-Gruppe (n=128=100%)	13 (10,2%)	115 (89,8%)	0,286
Clopidogrel-Gruppe (n=3=100%)	0 (0%)	3 (100%)	1
Acetylsalicylsäure + Clopidogrel Gruppe (n=4=100%)	0 (0%)	4 (100%)	1
Heparin-Gruppe (n=3=100%)	0 (0%)	3 (100%)	1
Phenprocoumon-Gruppe (n=46=100%)	4 (8,7%)	42 (91,3%)	0,770

Tabelle 10: Berechnung der p-Werte für die einzelnen Patientengruppen

Die Berechnung der p-Werte erfolgte mit dem exakten Test nach Fisher.

Auf der Grundlage eines Signifikanzniveaus von fünf Prozent ergibt sich keine signifikant erhöhte intraoperative Blutungswahrscheinlichkeit für die mit gerinnungshemmenden Medikamenten behandelten Patienten im Vergleich zur Patientengruppe ohne diese Medikamente.

3.5.2 Signifikanzberechnungen für die Operationsverfahren (Tabellen 11, 12, 13)

	Intraoperative Blutung		P
	Ja	Nein	
Eindellende Operationen (n=454=100%)	22 (4,8%)	432 (95,2%)	0,180
Kombinierte Operationen (n=122=100%)	10 (8,2%)	112 (91,8%)	

Tabelle 11: Berechnung des p-Wertes der kombinierten Operationen vs. der eindellenden Operationen

	Intraoperative Blutung		P
	Ja	Nein	
Eindellende Operationen (n=454=100%)	22 (4,8%)	432 (95,2%)	<0,001
Nicht-eindellende Operationen (Pars plana Vitrektomien) (n=294=100%)	36 (12,2%)	258 (87,8%)	

Tabelle 12: Berechnung des p-Wertes der nicht-eindellenden Operationen (ppV) vs. der eindellenden Operationen

	Intraoperative Blutung		P
	Ja	Nein	
Kombinierte Operationen (n=122=100%)	10 (8,2%)	112 (91,8%)	0,303
Nicht-eindellende Operationen (Pars plana Vitrektomien) (n=294=100%)	36 (12,2%)	258 (87,8%)	

Tabelle 13: Berechnung des p-Wertes der nicht-eindellenden Operationen (ppV) vs. der kombinierten Operationen

Die Berechnung der p-Werte erfolgte mit dem exakten Test nach Fisher.

Auf der Grundlage eines Signifikanzniveaus von fünf Prozent ergibt sich eine signifikant erhöhte intraoperative Blutungswahrscheinlichkeit bei den nicht-eindellenden Operationen (Pars plana Vitrektomien) im Vergleich zu den eindellenden Operationen (Plomben und Cerclagen). Zwischen den eindellenden Operationen und den kombinierten Operationen besteht kein signifikanter Unterschied bezüglich der intraoperativen Blutungswahrscheinlichkeit. Gleiches gilt auch für die kombinierten Operationen und die nicht-eindellenden Operationen (Pars plana Vitrektomien).

4. Diskussion

4.1 Diskussion der Ergebnisse

Der untersuchte Zeitraum reicht von Anfang 2008 bis einschließlich August 2012. In dieser Zeit gab es weder gravierende Änderungen bei den Operationstechniken noch bei dem Einsatz der Medikamente. Daher kann von einer homogenen Kohorte ausgegangen werden. Es sollten auch die Auswirkungen der sogenannten „neuen oralen Antikoagulantien (NOAKs)“ auf die intraoperative Blutungswahrscheinlichkeit betrachtet werden. Allerdings gab es im Untersuchungszeitraum keine Patienten, die mit diesen Medikamenten behandelt wurden.

Aus den 1730 unter der Diagnose „Netzhautablösung mit Netzhautriss“ durchgeführten Operationen konnten 939 Patienten eingeschlossen werden. Davon waren 870 für die Auswertung verfügbar.

Das Geschlechterverhältnis der 870 Patienten war etwas zu Gunsten der Männer verschoben (59,3 % männliche und 40,7 % weibliche Patienten). Das gehäufte Auftreten der Netzhautablösung beim männlichen Geschlecht findet sich auch in der Literatur wieder (Mitry et al. 2010; Polkinghorne und Craig 2004; Van de Put et al. 2013). An den Extremwerten (5 Jahre; 94 Jahre) lässt sich erkennen, dass die Netzhautablösung prinzipiell in jedem Lebensalter auftreten kann. Der Großteil der Netzhautablösungen betraf allerdings Patienten im fortgeschrittenen Erwachsenenalter (Mittelwert 61 Jahre; Standardabweichung ± 14 Jahre). Dies deckt sich mit einer großen Anzahl von Studien, in denen die höchste Inzidenz für die fünfte und sechste Lebensdekade angegeben wird (Van de Put et al. 2013; Mitry et al. 2010; Li 2003; Ivanisević et al. 2000; Feltgen und Walter 2014).

- Der Einfluss der gerinnungshemmenden Substanzen

Insgesamt kam es zu 68 intraoperativen Blutungen, was einer Komplikationsrate von 7,8 % entspricht. 184 Patienten (21,1 %) nahmen Medikamente zur Antikoagulation bzw. Thrombozytenaggregationshemmung ein. 686 Patienten (78,9 %) hatten entsprechend keine solche Medikation. Zwischen diesen beiden Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Wahrscheinlichkeit des Auftretens intraoperativer Blutungen (Komplikationsraten von 7,4 % ohne und 9,2 % mit entsprechender Medikation; $p=0,439$). Auch im Vergleich der Medikamentengruppen (Acetylsalicylsäure, Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure, Clopidogrel, Heparin, Phenprocoumon) ergaben sich keine signifikanten

Unterschiede. Bei den mit Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure (n=4), Clopidogrel allein (n=3) und Heparin (n=3) behandelten Patienten kam es zu keinen intraoperativen Blutungen. Allerdings war hier der Stichprobenumfang auch sehr gering.

Interessanterweise lag die Rate intraoperativer Blutungen bei den mit dem Vitamin-K-Antagonisten Phenprocoumon behandelten Patienten (n=46) mit 8,7 % sogar leicht unter derjenigen der mit Acetylsalicylsäure behandelten Patienten (n=128, Komplikationsrate 10,2 %).

Bei vier Patienten aus der Phenprocoumon-Gruppe kam es zu einer intraoperativen Blutungskomplikation. Auffällig war dabei, dass sich bei drei der vier Patienten der Quick-Wert zum Zeitpunkt der Operation im Normbereich von 70-130 % befand.

Von den 42 Patienten ohne intraoperative Blutungskomplikation aus der Phenprocoumon-Gruppe lag der Quick-Wert dagegen am Tag der Operation bei 24 Patienten unterhalb der Normgrenze von 70 %. Davon bei sieben Patienten sogar unter 50 %. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer intraoperativen Blutung scheint also nicht mit einem sinkenden Quick-Wert zu steigen.

- Der Einfluss der Operationsverfahren

Im Gegensatz zu den einzelnen Medikamentengruppen kam es zwischen den einzelnen Operationsverfahren zu deutlicheren Unterschieden bezüglich des Auftretens intraoperativer Blutungskomplikationen. Bei 454 untersuchten eindellenden Operationen ereigneten sich 22 intraoperative Blutungen. Dies entspricht einer Komplikationsrate von 4,8 %. Die Rate an Komplikationen lag mit 8,2 % bei den kombinierten Operationen schon deutlich höher (n=122, davon 10 Operationen mit Blutungskomplikation). Am höchsten war die Komplikationsrate bei den nicht-eindellenden Operationen (Pars plana Vitrektomien) mit 12,2 % (n=294, davon 36 Operationen mit Blutungskomplikation). Auf der Grundlage eines Signifikanzniveaus von fünf Prozent ergibt sich damit eine signifikant erhöhte intraoperative Blutungswahrscheinlichkeit bei den nicht-eindellenden Operationen (Pars plana Vitrektomien) im Vergleich zu den eindellenden Operationen (Plomben und Cerclagen) ($p < 0,001$). Zwischen den eindellenden Verfahren und den kombinierten Operationen (Cerclage oder Plombe in Kombination mit Pars plana Vitrektomie) bestand kein signifikanter Unterschied bezüglich der intraoperativen Blutungswahrscheinlichkeit ($p = 0,180$). Gleiches gilt auch für die kombinierten Operationen und die nicht-eindellenden Operationen (Pars plana Vitrektomien) ($p = 0,303$).

An dieser Stelle soll noch auf die Lokalisation der aufgetretenen intraoperativen Blutungen eingegangen werden. Unabhängig von der Medikation der Patienten handelte es sich mit großem Abstand am häufigsten um subretinale Blutungen. Die subretinalen Blutungen dominierten vor allem bei den eindellenden Verfahren (Plomben und Cerclagen) und den nicht-eindellenden Operationen (Pars plana Vitrektomien). Sehr viel seltener traten bei diesen Verfahren präretinale Blutungen, Aderhautblutungen, Vorderkammerblutungen, Sklerotomieblutungen, Glaskörperblutungen, Bindehautblutungen und Retrobulbärhämatome auf. Bei den kombinierten Verfahren (Cerclage oder Plombe in Kombination mit Pars plana Vitrektomie) zeigte sich eine wesentlich ausgeglichene Verteilung. Hier traten subretinale Blutungen, präretinale Blutungen, Aderhautblutungen, Vorderkammerblutungen, Sklerotomieblutungen und Bindehautblutungen etwa gleich häufig auf (siehe „Ergebnisse“).

4.2 Ergebnisse im Literaturvergleich

4.2.1 Antikoagulation

Bisher ist die Zahl an Veröffentlichungen, die sich mit dem Einsatz von Antikoagulantien im Rahmen von Operationen an der Netzhaut oder Operationen am Auge im Allgemeinen beschäftigen relativ gering. In den meisten Fällen handelt es sich dabei um kleine Serien oder retrospektive Analysen. Außerdem kommen die Autoren teilweise zu recht widersprüchlichen Ergebnissen.

Die Mehrheit der Autoren beschreibt kein gehäuftes Auftreten von Komplikationen (Brown und Mahmoud 2011; Chandra et al. 2011; Dayani und Grand 2006; Fu et al. 2007; Kent und Custer 2013; Mason et al. 2011; McCormack et al. 1993). Andere Autoren beobachteten teilweise aber auch eine erhöhte Rate an Blutungskomplikationen im Rahmen vitreoretinaler Eingriffe (Chandra et al. 2014; Herbert et al. 2006; Narendran und Williamson 2003; Parkin und Manners 2000; Passemard et al. 2012). Bei fast allen diesen Studien handelt es sich wie auch bei der vorliegenden Arbeit um retrospektive Datenanalysen.

Unterschiede gibt es bei der Wahl der Medikamente. Im englischsprachigen Raum wird als Vitamin-K-Antagonist häufig Warfarin eingesetzt. In Deutschland dagegen wesentlich häufiger Phenprocoumon. Beide Substanzen sind aber hinsichtlich ihres Wirkungs- und

Nebenwirkungsspektrums durchaus vergleichbar. Viele der Autoren haben sich in ihren Untersuchungen auf Warfarin beschränkt (Chandra et al. 2011; Dayani und Grand 2006; Fu et al. 2007; McCormack et al. 1993). Andere haben sowohl Warfarin als auch Thrombozytenaggregationshemmer einbezogen (Brown und Mahmoud 2011; Mason et al. 2011; Chandra et al. 2014; Narendran und Williamson 2003; Parkin und Manners 2000; Passemard et al. 2012). Eine der Arbeiten untersucht die Auswirkungen einer Kombination von verschiedenen Thrombozytenaggregationshemmern anhand von vier Fallbeispielen (Herbert et al. 2006). Dabei wird von einer Potenzierung der thrombozytenaggregationshemmenden Wirkung durch die Kombinationstherapie und einer Erhöhung der intraoperativen Blutungsgefahr gesprochen. Dies ließ sich in der aktuellen Arbeit nicht bestätigen. Die Kohorten sind mit jeweils vier Patienten allerdings zu klein, um eine definitive Aussage treffen zu können.

In einer der Quellen wird explizit zwischen der Antikoagulation mit Warfarin und der Thrombozytenaggregationshemmung mit Acetylsalicylsäure unterschieden. Demnach sei das Blutungsrisiko unter Warfarin, nicht aber unter Acetylsalicylsäure erhöht (Narendran und Williamson 2003). Auch dieses Studienergebnis konnte mit den aktuellen Daten aus Göttingen nicht bestätigt werden. Hier zeigte sich sogar eine leicht erniedrigte Komplikationsrate unter der Therapie mit dem Warfarin-ähnlichen Phenprocoumon im Vergleich zur Acetylsalicylsäure.

Die meisten der Autoren haben in ihre Studien lediglich Patienten einbezogen, bei denen eine Pars plana Vitrektomie vorgenommen wurde. Andere Autoren haben aus den Patienten eine gemeinsame Kohorte gebildet, die verschiedene vitreoretinale und teilweise auch andere Eingriffe am Auge umfasste. Daher kommt als neuer Aspekt der im Rahmen dieser Arbeit erhobenen Daten die Aufteilung der Patienten nach ihrer Medikation und nach den unterschiedlichen Operationsverfahren hinzu.

Verschiedene Autoren haben die Patienten mit einer Warfarin-Therapie nach der INR (International Normalized Ratio) in Gruppen eingeteilt. Dabei beobachteten sie auch bei deutlich erhöhten Werten keine erhöhte Blutungsneigung (Chandra et al. 2011; Dayani und Grand 2006; Fu et al. 2007; McCormack et al. 1993). Dies bestätigte sich auch bei dem Göttinger Kollektiv. Hier kam es bei den mit dem Vitamin-K-Antagonisten Phenprocoumon behandelten Patienten sogar eher bei Gerinnungswerten im Normbereich zu intraoperativen Blutungskomplikationen.

Diese Arbeit beschäftigt sich nur mit dem Zeitraum der Operation. Andere Autoren haben teilweise auch die Zeiträume vor und nach der Operation am Auge eingeschlossen. Dabei wird meist auch im postoperativen Verlauf keine erhöhte Komplikationsrate unter einer gerinnungs- oder thrombozytenaggregationshemmenden Therapie beobachtet. In einer Quelle (Chandra et al. 2011) wird beschrieben, dass es bei Patienten mit einer Warfarin-Therapie zwar nicht zu gehäuften intraoperativen Blutungskomplikationen, aber zu häufigeren Glaskörperblutungen bei der Erstvorstellung in der Klinik gekommen sei.

Viele der Autoren betonen, dass die Entscheidung, ob ein Medikament abgesetzt werden soll nicht nur vom Operationsrisiko, sondern auch von der Grunderkrankung des Patienten abhängig ist (Fu et al. 2007; McCormack et al. 1993; Brown und Mahmoud 2011; Mason et al. 2011; Narendran und Williamson 2003; Parkin und Manners 2000). So bestehe immer das Risiko thromboembolischer Komplikationen, wenn indizierte Medikamente zur Gerinnungs- bzw. Thrombozytenaggregationshemmung perioperativ abgesetzt oder auf andere Präparate umgestellt würden.

Da es keine klaren Richtlinien für den perioperativen Umgang mit Antikoagulantien gibt, wurden in einer Studie chirurgisch tätige Augenärzte zu ihrem individuellen Vorgehen befragt (Parkin und Manners 2000). Dabei wurde zwischen Spezialisten und Nicht-Spezialisten für Augenoperationen unterschieden. Bei den Medikamenten wurde nach Acetylsalicylsäure und Warfarin gefragt. Ein großer Teil der Ärzte gab an, perioperativ eher die Therapie mit Warfarin als die mit Acetylsalicylsäure umzustellen. Bei den Nicht-Spezialisten waren die Umstellungs- bzw. Absetzungsraten geringer als bei den Spezialisten (sowohl für Acetylsalicylsäure als auch für Warfarin). Mehr als die Hälfte aller Chirurgen hatte schon Komplikationen entweder durch das Absetzen oder durch die Fortführung der Medikation erlebt und mindestens die Hälfte der Ärzte würde Warfarin vor einer okuloplastischen Operation absetzen. An dieser Befragung lässt sich ablesen, dass auf diesem Gebiet noch viel Unklarheit herrscht und viele Entscheidungen nach individueller Erfahrung bzw. Einschätzung getroffen werden. Dies hat sich auch seit der Durchführung der Studie nicht entscheidend verändert. Genau an diesem Punkt setzt die vorliegende Arbeit an, um ihren Beitrag zur Klärung dieser Problematik zu leisten.

4.2.2 Operationen

Um die bei den einzelnen Operationsverfahren auftretenden Komplikationen besser einschätzen zu können, muss zu Anfang erst einmal besprochen werden, in welchen Fällen welche Operationstechnik Anwendung findet. Aber gerade dieser Punkt wird kontrovers diskutiert, und es existieren keine klaren Entscheidungskriterien.

In verschiedenen Quellen wird angegeben, dass die Wahl des operativen Vorgehens von der Einschätzung des einzelnen Chirurgen und seiner Erfahrung mit einem bestimmten Verfahren abhängig ist und sein sollte (García-Arumí et al. 2013; Schwartz und Flynn 2008). Es gibt aber dennoch gewisse Richtwerte, wann eher welche Operationstechnik zum Einsatz kommen sollte. Die eindellenden Verfahren werden im Allgemeinen eher bei unkomplizierteren Netzhautablösungen eingesetzt (Azad et al. 2007; Salicone et al. 2006; Schwartz und Flynn 2008; García-Arumí et al. 2013). Ein wichtiges Entscheidungskriterium ist auch, ob es sich um phake oder pseudophake Patienten handelt. Die Pars plana Vitrektomie geht aufgrund der postoperativen Öl- bzw. Gasfüllung des Auges bei phaken Patienten mit einem erhöhten Risiko der Kataraktentstehung einher. Daher kommen bei phaken Patienten bevorzugt eindellende Techniken zum Einsatz (Azad et al. 2007; Haritoglou et al. 2010; Afrashi et al. 2004; Soni et al. 2013; Sun et al. 2012). Die eindellenden Verfahren lassen sich in die Anwendung von Plomben (eher punktuell) und Cerclagen (den ganzen Augapfel umschließend) unterteilen. Cerclagen sind besonderen Fällen mit zum Beispiel hoher Myopie, mehreren Löchern in der Netzhaut oder proliferativer Vitreoretinopathie vorbehalten (Dang Burgener et al. 2006; Ho et al. 2002).

Bei komplizierten Netzhautablösungen wird häufig die Pars plana Vitrektomie als nicht-eindellendes Verfahren bevorzugt (García-Arumí et al. 2013; Heimann et al. 2006; Schwartz und Flynn 2008). Sie bietet sich vor allem bei pseudo- oder aphaken Patienten an, da hier nicht das Risiko der Kataraktentwicklung gegeben ist (Arya et al. 2006; Brazitikos et al. 2005; Schwartz und Flynn 2008; Heimann et al. 2007; Sun et al. 2012). Manche Autoren beschreiben auch eine Überlegenheit der Pars plana Vitrektomie bei unkomplizierten Netzhautablösungen (Arya et al. 2006), andere sehen hier die eindellenden Verfahren vorne (Azad et al. 2007; Golubovic 2013; Khan et al. 2010). Bei der Pars plana Vitrektomie kann noch nach der Größe (Durchmesser) der Operationszugänge gegliedert werden. Es kommen die 20-, 23- und 25-Gauge-Vitrektomie zum Einsatz. Die 20-Gauge-Vitrektomie ist das etablierte Verfahren, die anderen beiden Techniken sind neuer (Heimann 2008). In der

Bewertung der Verfahren kommen verschiedene Autoren zu unterschiedlichen Ergebnissen. Manche sehen die Verfahren als gleichwertig an (Figuroa et al. 2013; Von Fricken et al. 2009), andere favorisieren die neuen Techniken (Misra et al. 2009) oder das etablierte Vorgehen (Heimann 2008).

Eine weitere Möglichkeit der operativen Versorgung einer rhegmatogenen Netzhautablösung besteht in der Kombination aus eindellender Technik und Pars plana Vitrektomie. Auch bei diesem operativen Vorgehen, das tendenziell eher bei komplizierteren Ablösungen Anwendung findet, gehen die Meinungen der Autoren auseinander. In manchen Studien zeigte sich kein Vorteil der zusätzlichen eindellenden Technik im Vergleich zur alleinigen Vitrektomie (Sanabria et al. 2012; Kinori et al. 2011). Andere Studien kamen zu dem Schluss, dass eine kombinierte Operation bei komplizierten Ablösungen der alleinigen Vitrektomie überlegen ist (Heimann et al. 2008; Mehta et al. 2011). Dabei wird diese Überlegenheit zum Beispiel mit einer höheren Rate an Wiederanlagerungen der Netzhaut und dem geringeren Bedarf an Re-Operationen begründet.

Die möglichen intraoperativen Komplikationen unterscheiden sich für die eindellenden Operationen und die Pars plana Vitrektomie. Bei den eindellenden Verfahren werden vor allem subretinale Blutungen, die versehentliche Drainage von subretinaler Flüssigkeit, Glaskörperblutungen, choroidale Blutungen, Verletzungen der Sklera mit Blutung, Einklemmungen der Netzhaut und Veränderungen des Augeninnendruckes beschrieben (Abdullah et al. 2010; Roider et al. 2001). Als häufigste Komplikation wird dabei die subretinale Blutung genannt. Dies deckt sich mit den Ergebnissen dieser Arbeit (s. „Ergebnisse“). Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden nur die intraoperativen Blutungskomplikationen erfasst. Daher können über intraoperative Komplikationen ohne Blutung und den postoperativen Verlauf keine Aussagen gemacht werden.

Die Datenlage bezüglich intraoperativer Komplikationen bei Pars plana Vitrektomien ist wesentlich eingeschränkter als bei den eindellenden Verfahren (García-Arumí et al. 2013). Als mögliche Komplikationen werden suprachoroidale Blutungen, Ablösungen der Choroidea, iatrogene Löcher in der Netzhaut, iatrogene Beschädigungen der Linse und Blutungen aus den Sklerotomien beschrieben (García-Arumí et al. 2013; Roider et al. 2001; Tabandeh und Flynn 2001). Subretinale Blutungen werden nicht in dem Umfang genannt, wie sie aktuell in dem Göttinger Kollektiv beobachtet wurden.

Bei den kombinierten Verfahren können entsprechend dem operativen Vorgehen sowohl die Komplikationen der Pars plana Vitrektomie als auch die Komplikationen der eindellenden Operation auftreten.

Ein direkter Vergleich der einzelnen Operationstechniken bezüglich der Rate intraoperativer Blutungskomplikationen, wie er in dieser Arbeit vorgenommen wurde, ließ sich in der Literatur nicht finden. Hier könnte die Planung und Durchführung einer prospektiven Studie sicherlich zu einem weiteren Erkenntnisgewinn beitragen.

4.3 Bewertung möglicher Fehlerquellen

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine rein retrospektive Auswertung von Patientenakten. Dies entspricht nicht dem höchstmöglichen durch Studien erreichbaren Evidenzgrad. Mögliche Probleme ergeben sich dadurch, dass die genauen Zielkriterien der Untersuchung zum Zeitpunkt der Erstellung der Patientenakten nicht bekannt waren. Daher kann es sein, dass für die Auswertung der Daten nötige Informationen in den Patientenakten fehlen bzw. nicht in ausreichendem Umfang dokumentiert wurden. Außerdem gibt es bei dieser Art der retrospektiven Datenanalyse kein genaues Protokoll, nachdem die Dokumentation stattfindet. Daher ist diese zu einem gewissen Grad subjektiv und vom einzelnen Arzt bzw. Operateur abhängig (z.B. Einschätzung des Ausprägungsgrades einer intraoperativen Komplikation). Man muss davon ausgehen, dass kleinere, für das abschließende Operationsergebnis als nicht relevant erachtete Blutungen nicht immer dokumentiert wurden. Es ist auch fraglich, ob die Anamnese bezüglich der Einnahme von Medikamenten immer vollständig erhoben wurde. Dies könnte dazu geführt haben, dass Patienten mit gerinnungshemmender Medikation fälschlich der Patientengruppe ohne diese Medikation zugeordnet wurden.

Des Weiteren war ein kleiner Teil der benötigten Patientenakten trotz intensiver Bemühungen nicht einsehbar und konnte daher nicht in die Auswertung einbezogen werden.

Bedacht werden muss auch, dass es außer der Medikation und der Wahl der Operationstechnik noch andere Faktoren gibt, die das Auftreten von intraoperativen

Blutungen beeinflussen können. Hierzu gehört zum Beispiel der Operateur selbst, da die Patienten von unterschiedlichen Operateuren operiert wurden.

Den höchsten Evidenzgrad und damit die größte Aussagekraft bezüglich des Blutungsrisikos bei Netzhautoperationen hätte sicherlich eine prospektive randomisierte Doppelblindstudie. Diese wäre aber ethisch nicht vertretbar. Es müssten dafür Patienten mit Thrombozytenaggregations- bzw. Gerinnungshemmern behandelt werden, obwohl dafür keine Indikation besteht. Auf der anderen Seite würden Patienten ihre indizierten Medikamente nicht bekommen und damit die Rate an thromboembolischen Komplikationen erhöht. Eine solche Studie lässt sich folglich nicht durchführen.

Eine weitere Möglichkeit besteht in der Durchführung einer prospektiven Fallkontrollstudie. Dabei könnte ein Patientenkollektiv mit entsprechender Medikation mit einem ähnlich zusammengesetzten Kollektiv ohne gerinnungshemmende Medikamente bezüglich des peri- und eventuell auch des postoperativen Blutungsrisikos verglichen werden. Ethisch wäre dies durchaus vertretbar, weil keinem Patienten ein nichtindiziertes Medikament verabreicht oder ein indiziertes Medikament verweigert würde. Es wäre zu begrüßen, wenn die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zur Planung und Durchführung einer prospektiven Studie beitragen könnten.

5. Zusammenfassung

Intraoperative Blutungskomplikationen sind bei der Versorgung von Patienten mit primärer rhegmatogener Netzhautablösung relativ selten. Bei den aufgetretenen Komplikationen handelte es sich fast ausschließlich um leichtere Blutungen, die intraoperativ gut zu beherrschen waren. Die Wahl der Antikoagulation hatte dabei keinen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens intraoperativer Blutungskomplikationen. Dies gilt sowohl für die Thrombozytenaggregationshemmer Acetylsalicylsäure und Clopidogrel als auch für die gerinnungshemmenden Substanzen Heparin und Phenprocoumon. Interessanterweise zeigte sich bei den mit Phenprocoumon behandelten Patienten keine Korrelation zwischen einem erniedrigten Quick-Wert und einer erhöhten intraoperativen Blutungsneigung. Bei den wenigen Patienten, bei denen es unter der Therapie mit Phenprocoumon zu einer Blutung während der Operation kam, lagen die Quick-Werte sogar eher im oberen Bereich. Wenn man nun bedenkt, dass es sich bei der rissbedingten Netzhautablösung um einen Notfall handelt und beim Zuwarten mit einer Progredienz der Ablösung zu rechnen ist, kann eine klare Empfehlung für die sofortige Operation trotz wirksamer Antikoagulation ausgesprochen werden. Untermauert wird dies noch durch die erhöhte Gefahr thromboembolischer Ereignisse, wenn eine indizierte Gerinnungshemmung perioperativ abgesetzt oder auf andere Substanzen umgestellt wird. Schließlich werden nur Patienten antikoaguliert, bei denen dies aufgrund von gravierenden Erkrankungen in der Vorgeschichte indiziert ist. Dazu gehören zum Beispiel abgelaufene tiefe Beinvenenthrombosen oder Embolien, Vorhofflimmern oder auch der Herzklappenersatz.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen für die Antikoagulation ergab sich eine Abhängigkeit der intraoperativen Blutungswahrscheinlichkeit von der Wahl des operativen Verfahrens. Die wenigsten Blutungen traten bei den rein eindellenden Operationen (Plomben und Cerclagen) auf. Bei den kombinierten Operationen (Plombe oder Cerclage in Kombination mit Pars plana Vitrektomie) lag die Komplikationsrate schon deutlich höher. Die höchste Rate intraoperativer Blutungskomplikationen zeigte sich bei den nicht-eindellenden Operationen (Pars plana Vitrektomien). Dabei war die Komplikationsrate bei den nicht-eindellenden Verfahren gegenüber den rein eindellenden Verfahren signifikant erhöht ($p < 0,001$).

Es kann also festgehalten werden, dass intraoperative Blutungen bei der Akutversorgung von Patienten mit rissbedingter Netzhautablösung selten sind und nicht im Zusammenhang mit

der Einnahme von Gerinnungshemmern zu stehen scheinen. Die Wahl des Operationsverfahrens hingegen beeinflusst die Rate intraoperativer Blutungskomplikationen.

6. Literaturverzeichnis

Abdullah AS, Jan S, Qureshi MS, Khan MT, Khan MD (2010): Complications of conventional scleral buckling occurring during and after treatment of rhegmatogenous retinal detachment. *J Coll Physicians Surg Pak* 20, 321–326

Afrashi F, Erakgun T, Akkin C, Kaskaloglu M, Mentis J (2004): Conventional buckling surgery or primary vitrectomy with silicone oil tamponade in rhegmatogenous retinal detachment with multiple breaks. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 242, 295–300

Aktories K, Forth W, Allgaier C: *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie: Für Studenten der Medizin, Veterinärmedizin, Pharmazie, Chemie und Biologie sowie für Ärzte, Tierärzte und Apotheker mit 305 Tabellen*, 10., überarb. Aufl.; Elsevier, Urban & Fischer, München 2009

Arya AV, Emerson JW, Engelbert M, Hagedorn CL, Adelman RA (2006): Surgical management of pseudophakic retinal detachments: a meta-analysis. *Ophthalmology* 113, 1724–1733

Azad RV, Chanana B, Sharma YR, Vohra R (2007): Primary vitrectomy versus conventional retinal detachment surgery in phakic rhegmatogenous retinal detachment. *Acta Ophthalmol Scand* 85, 540–545

Brazitikos PD, Androudi S, Christen WG, Stangos NT (2005): Primary pars plana vitrectomy versus scleral buckle surgery for the treatment of pseudophakic retinal detachment: a randomized clinical trial. *Retina (Philadelphia, Pa.)* 25, 957–964

Brown JS, Mahmoud TH (2011): Anticoagulation and clinically significant postoperative vitreous hemorrhage in diabetic vitrectomy. *Retina (Philadelphia, Pa.)* 31, 1983–1987

Chandra A, Jazayeri F, Williamson TH (2011): Warfarin in vitreoretinal surgery: a case controlled series. *Br J Ophthalmol* 95, 976–978

Chandra A, Xing W, Kadhim MR, Williamson TH (2014): Suprachoroidal hemorrhage in pars plana vitrectomy: risk factors and outcomes over 10 years. *Ophthalmology* 121, 311–317

Dang Burgener NP, Pournaras CJ, Salzmann J (2006): Utilité du cerclage dans la chirurgie du décollement de rétine rhéguogène à haut risque: étude rétrospective de 41 cas. *Klin Monbl Augenheilkd* 223, 431–435

Dayani PN, Grand MG (2006): Maintenance of warfarin anticoagulation for patients undergoing vitreoretinal surgery. *Trans Am Ophthalmol Soc* 104, 149–160

Feltgen N, Walter P (2014): Rhegmatogenous retinal detachment--an ophthalmologic emergency. *Dtsch Arztebl Int* 111, 12-21; quiz 22

Feltgen N, Pielen A, Hattenbach L, Geisen U, Heinz J (2010): Perioperative Umstellung von oralen Antikoagulanzen auf Heparin in der Augenheilkunde (Bridging). *Ophthalmologie* 107, 636–640

Figuerola MS, Contreras I, Noval S (2013): Anatomic and visual outcomes of 23-G vitrectomy without scleral buckling for primary rhegmatogenous retinal detachment. *Eur J Ophthalmol* 23, 417–422

Fu AD, McDonald HR, Williams DF, Cantrill HL, Ryan EH, Johnson RN, Ai E, Jumper JM (2007): Anticoagulation with warfarin in vitreoretinal surgery. *Retina (Philadelphia, Pa.)* 27, 290–295

García-Arumí J, Martínez-Castillo V, Boixadera A, Blasco H, Marticorena J, Zapata MÁ, Macià C, Badal J, Distéfano L, Rafart JM et al. (2013): Rhegmatogenous retinal detachment treatment guidelines. *Arch Soc Esp Oftalmol* 88, 11–35

Golubovic M (2013): Rhegmatogenous retinal detachment and conventional surgical treatment. *Prilozi* 34, 161–166

Graefe K, Lutz W, Bönisch H, Hahn J: *Pharmakologie und Toxikologie (Duale Reihe)*; Thieme, Stuttgart 2011

Grehn F: *Augenheilkunde: Mit 20 Tabellen*; 29., überarb. und aktualisierte Aufl; Springer, Heidelberg 2006

Haritoglou C, Brandlhuber U, Kampik A, Priglinger SG (2010): Anatomic success of scleral buckling for rhegmatogenous retinal detachment--a retrospective study of 524 cases. *Ophthalmologica* 224, 312–318

Heimann H (2008): Primäre 25- und 23-Gauge-Vitrektomie in der Behandlung der rhegmatogenen Netzhautablösung--sinnvolle Ergänzung oder Schritt in die falsche Richtung? *Klin Monbl Augenheilkd* 225, 947–956

Heimann H, Zou X, Jandek C, Kellner U, Bechrakis NE, Kreusel K, Helbig H, Krause L, Schüler A, Bornfeld N et al. (2006): Primary vitrectomy for rhegmatogenous retinal detachment: an analysis of 512 cases. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 244, 69–78

Heimann H, Bartz-Schmidt KU, Bornfeld N, Weiss C, Hilgers R, Foerster MH (2007): Scleral buckling versus primary vitrectomy in rhegmatogenous retinal detachment: a prospective randomized multicenter clinical study. *Ophthalmology* 114, 2142–2154

Heimann H, Bartz-Schmidt K, Bornfeld N, Weiss C, Hilgers R, Foerster MH (2008): Primäre Pars-plana-Vitrektomie. Techniken, Indikationen und Ergebnisse. *Ophthalmologe* 105, 19–26

Herbert EN, Mokete B, Williamson TH, Laidlaw, D A H (2006): Haemorrhagic vitreoretinal complications associated with combined antiplatelet agents. *Br J Ophthalmol* 90, 1209–1210

Herdegen T, Luippold GR: *Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie*; Thieme, Stuttgart 2008

Ho C, Chen K, See L (2002): Selection of scleral buckling for primary retinal detachment. *Ophthalmologica* 216, 33–39

Ivanisević M, Bojić L, Eterović D (2000): Epidemiological study of nontraumatic phakic rhegmatogenous retinal detachment. *Ophthalmic Res.* 32, 237–239

Kent TL, Custer PL (2013): Bleeding complications in both anticoagulated and nonanticoagulated surgical patients. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 29, 113–117

Khan MT, Jan S, Karim S, Iqbal S, Saeed N (2010): Outcome of scleral buckling procedures for primary rhegmatogenous retinal detachment. *J Pak Med Assoc* 60, 754–757

Kinori M, Moisseiev E, Shoshany N, Fabian ID, Skaat A, Barak A, Loewenstein A, Moisseiev J (2011): Comparison of pars plana vitrectomy with and without scleral buckle for the repair of primary rhegmatogenous retinal detachment. *Am J Ophthalmol* 152, 291-297.e2

Lang GK: *Augenheilkunde: Verstehen - lernen - anwenden*, 4., überarb. Aufl.; Thieme, Stuttgart 2008

Li X (2003): Incidence and epidemiological characteristics of rhegmatogenous retinal detachment in Beijing, China. *Ophthalmology* 110, 2413–2417

Mason JO, Gupta SR, Compton CJ, Frederick PA, Neimkin MG, Hill ML, Heersink MJ, Vail RS, White MF, Feist RM et al. (2011): Comparison of hemorrhagic complications of warfarin and clopidogrel bisulfate in 25-gauge vitrectomy versus a control group. *Ophthalmology* 118, 543–547

McCormack P, Simcock PR, Tullo AB (1993): Management of the anticoagulated patient for ophthalmic surgery. *Eye (Lond)* 7 (Pt 6), 749–750

Mehta S, Blinder KJ, Shah GK, Grand MG (2011): Pars plana vitrectomy versus combined pars plana vitrectomy and scleral buckle for primary repair of rhegmatogenous retinal detachment. *Can. J. Ophthalmol.* 46, 237–241

Misra A, Ho-Yen G, Burton RL (2009): 23-gauge sutureless vitrectomy and 20-gauge vitrectomy: a case series comparison. *Eye (Lond)* 23, 1187–1191

Mitry D, Charteris DG, Yorston D, Siddiqui, M A Rehman, Campbell H, Murphy A, Fleck BW, Wright AF, Singh J (2010): The epidemiology and socioeconomic associations of retinal detachment in Scotland: a two-year prospective population-based study. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 51, 4963–4968

Narendran N, Williamson TH (2003): The effects of aspirin and warfarin therapy on haemorrhage in vitreoretinal surgery. *Acta Ophthalmol Scand* 81, 38–40

Parkin B, Manners R (2000): Aspirin and warfarin therapy in oculoplastic surgery. *Br J Ophthalmol* 84, 1426–1427

Passemard M, Koehrer P, Juniot A, Bron AM, Creuzot-Garcher C (2012): Maintenance of anticoagulant and antiplatelet agents for patients undergoing peribulbar anesthesia and vitreoretinal surgery. *Retina (Philadelphia, Pa.)* 32, 1868–1873

Polkinghorne PJ, Craig JP (2004): Northern New Zealand Rhegmatogenous Retinal Detachment Study: epidemiology and risk factors. *Clin. Experiment. Ophthalmol.* 32, 159–163

Roider J, Hoerauf H, Hager A, Herboth T, Laqua H (2001): Konventionelle Ablatiochirurgie oder primäre Vitrektomie bei komplizierten Lochsituationen. *Ophthalmologie* 98, 887–891

Sachsenweger M: *Augenheilkunde: 73 Tabellen (Duale Reihe), 2., vollst. überarb. und erw. Aufl.*; Thieme, Stuttgart, New York 2003

Salicone A, Smiddy WE, Venkatraman A, Feuer W (2006): Management of retinal detachment when no break is found. *Ophthalmology* 113, 398–403

Sanabria MR, Fernández I, Sala-Puigdollers A, Rojas J, Alfaiate M, Elizalde J, Navea A, Cordoves L, Ruiz-Miguel M, Diaz-Llopis M et al. (2012): A propensity score matching application: indications and results of adding scleral buckle to vitrectomy: The Retina 1 Project: Report 3. *Eur J Ophthalmol* 22, 244–253

Schwartz SG, Flynn HW (2008): Pars plana vitrectomy for primary rhegmatogenous retinal detachment. *Clin Ophthalmol* 2, 57–63

Soni C, Hainsworth DP, Almony A (2013): Surgical management of rhegmatogenous retinal detachment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ophthalmology* 120, 1440–1447

Speckmann E-J: *Physiologie: Mit 92 Tabellen*, 5., Aufl; Elsevier, Urban & Fischer, München 2008

Sun Q, Sun T, Xu Y, Yang X, Xu X, Wang B, Nishimura T, Heimann H (2012): Primary vitrectomy versus scleral buckling for the treatment of rhegmatogenous retinal detachment: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Curr. Eye Res.* 37, 492–499

Tabandeh H, Flynn Jr, H W (2001): Suprachoroidal hemorrhage during pars plana vitrectomy. *Curr Opin Ophthalmol* 12, 179–185

Van de Put, Mathijs A J, Hooymans, Johanna M M, Los LI (2013): The incidence of rhegmatogenous retinal detachment in The Netherlands. *Ophthalmology* 120, 616–622

Von Fricken, Manfred A, Kunjukunju N, Weber C, Ko G (2009): 25-Gauge sutureless vitrectomy versus 20-gauge vitrectomy for the repair of primary rhegmatogenous retinal detachment. *Retina (Philadelphia, Pa.)* 29, 444–450