

Oralchirurgie & Gerinnungsstörungen

Neue Antikoagulantien – neue Herausforderungen

OA Dr. Stephan Acham

Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheit

Einleitung

Vor dem Hintergrund der demografischen Entwicklung westlicher Länder, dem Erkenntnisgewinn in der Humanmedizin und wohl auch der Marktpolitik der Pharmaindustrie geschuldet, nimmt in unseren Breiten die Prävalenz der vorwiegend medikamentös induzierten Gerinnungsstörungen seit Jahrzehnten stetig zu.

Schon bei einfachen Extraktionen, in besonderem Maße jedoch bei aufwändigen und elektiven Eingriffen, wie der dentalen Implantation und den augmentativen Maßnahmen im Hart- und Weichgewebereich, hat die (perioperative) Risikominimierung durch umfassende und exakte Fallplanung einen ganz besonderen Stellenwert (1).

Der chirurgisch tätige Zahnarzt muss daher Erfahrung im umfassenden Management von Gerinnungsstörungen haben, seien sie medikamentös oder auch krankhaft bedingt, sowie über eine gute Kenntnis der jeweils relevanten Kontrollparameter und deren richtige Interpretation verfügen.

Die auf den Markt drängenden Neuen (direkt Gerinnungsfaktoren hemmenden) Oralen Antikoagulantien (NOAK) haben das Thema „Gerinnung“ erneut in den Vordergrund gespielt. Die aktualisierte Fassung des „Grazer Konzeptes“ bietet Empfehlungen zum sicheren Umgang mit NOAK.

Der Leiffaden bei Gerinnungsstörungen

Das „Grazer Gerinnungskonzept“ (2) wurde seit seiner Präsentation 2005 nicht grundlegend verändert, sondern lediglich der neuen Studienlage und den geänderten Anforderungen Rechnung tragend adaptiert.

Klassifikation der Eingriffe

Im Sinne der Einfachheit und Übersichtlichkeit wurde die Einteilung in vier Gruppen (Tab. 1) beibehalten. Die Kriterien, anhand derer die vielfältigen zahnärztlichen Behandlungen den jeweiligen Eingriffsgruppen 1–4 zugeordnet wurden, sind:

1. Eingriffsgröße bzw. Invasivität
2. Anatomischen Eigenschaften der zu operierenden Region sowie der
3. Grad der medizinischen Notwendigkeit des Eingriffes.

Mit der Beurteilung der Größe und Invasivität eines Eingriffes werden die Einflussgrößen Tiefe und Ausdehnung der entstehenden Wundfläche, die durchschnittliche Dauer der Operation und das eingriffsspezifische Blutungsrisiko berücksichtigt. Bezüglich der anatomischen Eigenschaften des OP-Gebietes kann einerseits eine direkte Korrelation zwischen Gefäßdichte und -kapazität im betreffenden Areal und dem interventionsbezogenen Risiko einer klinisch relevanten Gefäßverletzung postuliert werden. Zudem entscheidet die Gewebsresilienz darüber, ob gegenüber dem Fortwühlen einer Blutung eine mehr oder minder wirksame mechanische Barriere besteht. Auch die Erreichbarkeit der Region für interventionelle Maßnahmen der Blutstillung, etwa durch Kompression, Eis, das direkte Einbringen von Hämostyptika oder nur durch aufwändige chirurgische Maßnahmen, wie das Setzen blutstillender Ligaturen oder Tamponaden z. B. bei Operationen an der Kieferhöhle, findet Eingang in die Empfehlungen.

Last not least muss die medizinische Notwendigkeit eines Eingriffes bedacht werden. Elektive Behandlungen, allen voran Operationen wie aufwändige Implantationen und augmentative Verfahren, Zahntransplantationen etc. erfordern eine besonders strenge Nutzen-Risiko-Abwägung. Ist die Behandlungssicherheit (z. B. bei Augmentationen wie Sinuslifts etc.) oder die Behandlungsqualität (z. B. WSR) aufgrund einer kompromittierten Hämostase nicht gegeben, so kann daraus auch eine Kontraindikation für den Eingriff abgeleitet werden. Behandlungsmaßnahmen mit eindeutiger medizinischer Indikation, beispielsweise zur Limitierung eines bestehenden oder Abwendung des Fortschreitens eines Leidens (Extraktionen oder operative Entfernungen kariös zerstörter Zähne, Abszessinzisionen u. a.) müssen hingegen getätigt werden. Hier steht das Risiko einer in der Oralchirurgie zumeist ungefährlichen Nachblutung in einer zu vernachlässigenden Relation zum Nutzen des Eingriffes!

Von der Gerinnungsstörung zum empfohlenen Procedere

Neben der Klassifikation des geplanten Eingriffes ist für die Beurteilung der Situation die Kenntnis der jeweiligen Gerinnungsbeeinträchtigung von entscheidender Bedeutung. Die Einteilung der Koagulopathien wurde beibehalten, eine neue Klasse von Gerinnungsmedikamenten machte jedoch eine Erweiterung notwendig. Aus der Gegenüberstellung von

Eingriffsgruppe (Zeile oben) und Gerinnungsbeeinträchtigung (Spalte links) ergibt sich eine spezielle Empfehlung für das sichere Vorgehen (Tab. 2).

Was ist neu am Leiffaden 2016?

Die neuen direkt Gerinnungsfaktoren hemmenden oralen Antikoagulantien (NOAK)

Durch die Einführung der NOAK ist zu den altbekannten Hämostasestörungen, deren Ausprägung zumeist gut laborchemisch eingestuft werden kann, eine neue Gruppe in das Schema aufgenommen worden. Die Verordnung dieser Spezifikationen erfolgt wie bei den klassischen Vitamin-K-Antagonisten (und nicht selten als Fortsetzung derselben nach Umstellung auf NOAK) zur Prävention von Thrombosen und Embolien (3). Sie geschieht ambulant und langfristig, ein laufendes Monitoring zur Kontrolle der Gerinnungskapazität ist hingegen nicht vorgesehen und lediglich für Notfälle vorbehalten.

Die in Österreich auf dem Markt befindlichen Präparate und deren Charakteristika sind in Tabelle 3 dargestellt. Die ersten drei blockieren den Faktor Xa, Dabigatran ist ein Thrombin-Inhibitor. Allesamt greifen somit sehr selektiv in die Gerinnungskaskade ein.

Die Tagesgesamtosis wird in der Regel durch den Internisten nach der renalen und hepatisch-metabolischen Leistung des Patienten individuell eingestellt. Dabigatran und Apixaban erfordern eine Aufteilung auf zwei Einnahmen, während für Rivaroxaban und Edoxaban in der Erhaltungstherapie lediglich eine Tageseinzeldosis ausreicht. Dies erleichtert die Eingriffsplanung für chirurgische Eingriffe entscheidend, zumal die Dosis-Wirkungskurve mit dem Verstreichen der Zeit ab der 4 Stunde nach Einnahme rasch abnimmt.

Bei unbeeinträchtigter Metabolisierung – vor allem für Dabigatran ist die Nierenfunktion von entscheidender Bedeutung (4) – fällt die Wirkung zwischen der Stunde 12 und 24 nach letzter Einnahme rasch ab. Eingriffe mit geringem Blutungsrisiko, und dazu zählen die klassischen oralchirurgischen, sind ab diesem Zeitpunkt gerinnungsmäßig nahezu problemlos durchführbar (https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Subspecialty/EHRA/publications/EHRA-NOAC-Practical-ExecSumm-EHJ-2013.pdf.%20). Nach Sistieren der postoperativen Blutung – in der Regel ca. 6 Std. post operationem – ist die nächste NOAK-Dosis zu verabreichen. Somit ist in aller Regel keine hämostaseologisch wirksame Pause der Medikation einzuhalten!

Einige essenzielle Punkte müssen jedoch im Zusammenhang mit den NOAK beachtet werden (5):

- Die Gerinnungsbeeinträchtigung kann bei NOAK in folgenden Situationen signifikant verlängert und verstärkt sein: Bei
 - u alten und multimorbiden Patienten
 - u renaler und auch hepatischer Funktionseinschränkung
 - u Dehydrierung
 - u NSAR-Therapie
- Es ist kein Routine-Monitoring der aktuellen individuellen Gerinnungsbeeinträchtigung vorgesehen resp. nur in speziellen Labors verfügbar. Entscheidend ist somit das zurückliegende Intervall seit der letzten NOAK-Einnahme (Tab. 2)
- Bis auf Dabigatran (Pradaxa®) kann derzeit keines der NOAK-Präparate antagonisiert werden (6) (Tab. 4)! Als Antidot steht dafür spezifisch das Präparat Praxbind® zur Verfügung (http://www.ema.europa.eu/docs/enGB/document_library/EPAR_public_assessment_report/human/003986/WC500197465.pdf).

Thrombozytenzahl

Im Falle der Reduktion der Gesamtzahl der Plättchen, aufgrund verminderter Bildung oder vermehrtem Verlust, spricht man von einer Thrombozytopenie. Diese kann, je nach Ursache und Ausprägung, mit einer deutlich verlängerten Blutungszeit etc. einhergehen. Jedoch sei hier angemerkt, dass die Funktion der (verbliebenen) Blutplättchen die der Thrombozytenzahl / mm³ Vollblut in ihrer Bedeutung überwiegt!

In einigen Publikationen der letzten Jahre wurde darüber berichtet, dass auch bei deutlich reduzierten Thrombozytenzahlen, adäquate blutstillende Primärmaßnahmen vorausgesetzt, keine signifikant erhöhte Inzidenz von Blutungen nach Zahnextraktionen (7) zu erkennen war. Zahnextraktionen dürfen daher unter bestimmten Bedingungen, in Absprache mit dem Gerinnungsspezialisten, auch bei deutlich reduzierter Thrombozytenzahl durchgeführt werden. Der Grenzwert liegt hier bei 40.000 Thrombozyten für Gruppe 2 bzw. 50.000/mm³ für die Eingriffsgruppe 3.

Die übrigen Empfehlungen wurden aus der ursprünglichen Fassung des Gerinnungskonzeptes unverändert übernommen und sind dem Raster in Tabelle 2 zu entnehmen.

Allgemeinmaßnahmen bei Gerinnungsstörungen

Die folgenden Faktoren sind entscheidend für die Vermeidung von Nachblutungen in der Oralchirurgie bei Gerinnungsstörungen:

1. Individuelle Planung
2. Sorgfältiges chirurgisches Vorgehen
3. Setzen von blutstillenden Sofortmaßnahmen

In der Phase der Operationsplanung ist der Patient darauf hinzuweisen, dass er als „Gerinnungspatient“ auch bei sonst optimalen Voraussetzungen ein allgemein höheres Blutungsrisiko als ein gerinnungsgesunder Patient aufweist. Entsprechend muss großes Augenmerk auf die strenge Einhaltung der präoperativen Gerinnungsabklärung und gegebenenfalls eine hämostaseologische Intervention gelegt werden. Das Gerinnungslabor soll nicht älter als 24 Stunden sein! Im Falle einer medizinisch auf seine Notwendigkeit überprüften Beibehaltung einer „Gerinnungstherapie“ bei geplanter Behandlung sollte dem Patienten klar erörtert werden, dass sein eingriffsbezogenes Blutungsrisiko zwar höher ist als bei einem

gerinnungsgesunden Patienten, der medizinische Vorteil einer beibehaltenen Gerinnungstherapie unter Einhaltung der Richtlinien jedoch unverhältnismäßig höher ist als die Gefährdung durch eine postoperative Blutung.

Das operative Vorgehen bedarf selbstverständlich entsprechender Erfahrung und Sorgfalt in der Primärversorgung. Die Empfehlung zu blutstillenden Sofortmaßnahmen (8) betrifft das Einlegen von das Koagel stabilisierenden Gelatine-Schwämmchen in zu verschließende Hohlräume, bzw. das Tamponieren z. B. mit Cellulosevlies bei offenen Kavitäten (z. B. Extraktionsalveolen) und Wundflächen sowie die tiefe, durchgreifende und dichte Naht.

Allgemeine hämostyptische Basismaßnahmen sind die Kompression (Tupfer +/- Cyklokapron, Tiefziehschiene, Prothese, etc.), Eisbeutel, sowie die Anweisung zur OK-Hochlagerung.

Nach blutigen Eingriffen hat die Nachbeobachtung so lange zu erfolgen bis die Blutung steht. Andernfalls ist eine blutstillende Zweitmaßnahme in Erwägung zu ziehen.

Relevante Arzneimittel- interaktionen

Die postoperative Analgetika-Gabe muss möglichst „gerinnungsinert“ erfolgen, sie sollte die Gerinnungsstörung nicht verstärken! Während ASS wegen der gerinnungshemmenden Wechselwirkung als Analgetikum selbstverständlich kontraindiziert ist, war die kurzfristige Gabe von nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) und Dabigatran nicht mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziiert (9). Zum Blutungsrisiko bei längerfristiger gleichzeitiger Anwendung von NSAR gibt es jedoch keine verwertbaren Daten (10). Es sind daher beispielsweise Paracetamol und Metamizol oder Dexibuprofen sowie gegebenenfalls niedripotente Opioide zu bevorzugen, wenngleich auch diese Präparate nicht ganz ohne Einfluss auf die Hämostase sind.

Da Antibiotika, allen voran Chinolonderivate, Metronidazol und auch Makrolide, die Koagulation beeinträchtigen können, muss insbesondere bei langfristiger Gabe mit erhöhter Blutungsbereitschaft gerechnet werden. Auch für Ampicillin, Piperacillin und Penicillin G ist eine gerinnungshemmende Interaktion mit NOAK beschrieben (<http://dx.doi.org/10.1026/a000002>).

Antimykotika vom (Tri-)Azoltyp wie Fluconazol (Diflucan®) oder auch Miconazol (Daktarin®) können unter Antikoagulation mit den klassischen OAK (Marcoumar®, Sintrom®) zu einer bedrohlichen INR-Erhöhung führen.

Schlussfolgerung

Die Neuen Orale Antikoagulantien (NOAK) bedürfen im Alltag einer exakten Einnahmedisziplin, jedoch nicht der routinemäßigen Laborkontrolle, wie dies bei den Vitamin K-Antagonisten der Fall ist. An deren Stelle ist, unter der Voraussetzung einer vorliegenden regelrechten renalen und hepatischen Funktion, das Einhalten eines ausreichenden Intervalls zwischen letzter NOAK-Einnahme und dem chirurgischen Eingriff getreten. Die Gerinnungsempfehlungen 2016 liefern auch dazu klare Empfehlungen und weisen auf sinnvolle therapeutische Maßnahmen zur Minimierung des Blutungsrisikos hin. Selbstverständlich ist der/die Behandler/in nicht der Verantwortung enthoben, die allgemeinen Empfehlungen allenfalls der individuellen Situation anpassen zu müssen!

Bei strenger Einhaltung der Grenzwerte sowie der Setzung geeigneter blutstillender Sofortmaßnahmen, ist mit einer sehr hohen Behandlungssicherheit zu rechnen. Das Risiko für eine klinisch relevante Blutung ist dann gegenüber dem Thromboembolierisiko im Falle des Absetzens einer vital indizierten Medikation zu vernachlässigen.

Tabelle 1 u

Klassifizierung der oralchirurgischen Eingriffe

Klassifizierung der Eingriffe:
Gruppe 1 Intraligamentäre LA Konservierende Behandlungen inkl. Endodontie Prothetische Behandlungsschritte Kronenpräparationen (atraumatisch, +/- Fadenlegen) etc. Parodiagnostik
Gruppe 2 Intramuköse LA/Infiltrationsanästhesie und Leitungsanästhesien am Gaumen Ausnahmefälle bzw. kleinste chirurgische Eingriffe Biopsien/PE Extraktion gelockerter Zähne Parobehandlungen (Kürette, US, rotierende Instr.) Implantatfreilegungen

<p>Gruppe 3</p> <p>Leitungsanästhesie am N. alv. inf. u. a. gefäßnahe Leitungsanästhesien</p> <p>Kleine und mittelgroße zahnärztlich-chirurgische Eingriffe</p> <p>Extraktion nicht gelockerter Zähne</p> <p>operative Zahnentfernung (auch: retinierter Zähne)</p> <p>operative Implantatentfernung</p> <p>Zahntransplantationen</p> <p>Wurzelspitzenresektionen</p> <p>Kleine Tu-Resektionen (Fibrome, Epuliden etc.)</p> <p>Einfache Implantation und Augmentation</p> <p>Parochirurgie</p>
<p>Gruppe 4</p> <p>Eingriffe mit großer Blutungsgefahr</p> <p>Große Wundfläche (z. B. ausgedehnte Vestibulumplastik)</p> <p>Komplizierte Operationen an retinierten Zähnen</p> <p>Größere elektive Eingriffe</p> <p>komplizierte Implantationen und Augmentationen</p> <p>Eingriffe mit schlechter Interventionsmöglichkeit bei Nachblutung</p> <p>tiefer reichende Operationen im Weichgewebe</p> <p>alle Operationen an der Kieferhöhle</p>

i Tabelle 2

Empfohlenes Procedere in Abhängigkeit von Eingriff und Gerinnungsstörung

		Empfohlene Gerinnungstests und besondere Maßnahmen			
		Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4
Art der Gerinnungsstörung	Therapie mit klassischen oralen Antikoagulantien (VKA)	Präinterventionell keine Umstellung, Pause oder Abklärung notwendig!	INR ≤ 3,5 TT > 7 %	INR < 3 TT > 10 %	INR < 2 TT > 15 %
			Immer primär entsprechende hämostyptische Lokalmaßnahmen!		

	Therapie mit neuen direkt Faktoren-hemmenden oralen Antikoagulantien (NOAK)	Präinterventionell keine Umstellung, Pause oder Abklärung notwendig!	Mindestintervall nach letzter NOAK-Dosis: 12 Std. empfohlen! Wiedereinleiten der NOAK-Therapie ca. 2-6 Std. postop. (nach Sisitieren der Blutung!)	Mindestintervall nach letzter NOAK-Dosis: 18-24 Std. empfohlen! Wiedereinleiten der NOAK-Therapie ca. 6-12 Std. postop. (nach Sisitieren der Blutung!)	Mindestintervall nach letzter NOAK-Dosis: 48 Std.! Bei verlängertem Intervall bridging mit NMH notwendig!
				Pausierung nur nach Rücksprache mit dem Internisten! Cave: Nierenfunktionsstörung!	
			Immer primär entsprechende hämostyptische Lokalmaßnahmen !		
	Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern (TAI)	Präinterventionell keine Umstellung, Pause oder Abklärung notwendig!	Präinterventionell keine Umstellung, Pause oder Abklärung notwendig! Bei Nachblutung in der Nachbeobachtung: Hämostyptische Lokalmaßnahmen !	Lediglich bei schwieriger WSR (nach Rücksprache mit dem Internisten) eventuell Pausieren der Gerinnungstherapie.	Pausierung nur nach Rücksprache mit dem Internisten! Ev. Blutungszeit:< 240s.
			Immer primär entsprechende hämostyptische Lokalmaßnahmen !		
	Thrombozytopenien	Blutungsanamnese erheben! Eingriffe ohne präinterventionelle Abklärung möglich.	Thrombozyten > 40.000/mm ³	Thrombozyten > 50.000/mm ³	Thrombozyten > 80.000/mm ³
			Blutungsanamnese erheben! Rücksprache mit dem behandelnden Internisten unerlässlich! Immer hämostyptische Lokalmaßnahmen !		

		<p>Cave: Funktion geht vor Zahl! (Funktionseinschränkung bei LPS, NINS, KM-Erkrankung)</p>			
	<p>Lebererkrankungen, Vitamin K-Mangel, Heparin-Therapie, sonstige plasmatische Gerinnungsstörungen</p>	<p>Blutungsanamnese erheben! Eingriffe ohne präinterventionelle Abklärung möglich.</p> <p>Cave: Besondere Blutungsneigung bei gleichzeitiger Thrombozytopenie/Urämie!</p>	<p>Quick > 25 % aPTT < 70 sec.</p> <p>Blutungsanamnese erheben! Rücksprache mit dem behandelnden Internisten unerlässlich! Immer primär entsprechende hämostatische Lokalmaßnahmen!</p>	<p>Quick > 35 % aPTT < 45 sec.</p>	<p>Quick > 40 % aPTT < 35 sec.*</p>
	<p>Hämophilie A + B Willebrand-Jürgens-Syndrom</p>	<p>Blutungsanamnese erheben! Behandlung nach Rücksprache/Therapieempfehlung des Gerinnungsspezialisten! Immer entsprechende hämostatische Lokalmaßnahmen!</p>			
	<p>© 2015 Aham S, Jakse N</p>				<p>*gilt nicht für kurzfristige low dose Heparinisierung</p>

Tabelle 3 u

Neue Antikoagulantien und deren wichtigste Charakteristika

Substanz	Präparat	max. Plasmaspiegel	renale Elimination	t ½	Tageseinzeldosen
----------	----------	--------------------	--------------------	-----	------------------

Apixaban	(Eliquis®)	2–3 Std.	25 %	8–14 Std.	2 x
Rivaroxaban	(Xarelto®)	2–3 Std.	1/3	7–10 Std.	(2–) 1 x
Edoxaban	(Lixiana®)	2–3 Std.	50 %	8–10 Std.	1 x
Dabigatran	(Pradaxa®)	2–3 Std.	> 80 %	14–17 Std.	2 x

Tabelle 4 u

Antagonisierung der Neuen Antikoagulantien (NOAK); Stand 03/2016

DOAC/NOAK-Präparat	Antagonist	Handelsname	akt. Stand der Zulassung	Dosierung
Eliquis®	Andexanet alfa (F "Xa-Attrappe")			
Xarelto®	Ciraparantag (PER 977)	-	nein	
Lixiana®	(Universal-Inhibitor" IIa, Xa, Hep.)	-	nein	
Pradaxa®	Idarucizumab	Praxbind®	ja (EMA 11/2015)	2 x 2,5 g iv.

Korrespondenz:

OA Dr. Stephan Acham

Medizinische Universität Graz

Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheits, Abteilung für Orale Chirurgie und Kieferorthopädie

Billrothgasse 4, 8010 Graz

stephan.acham@medunigraz.at

Literatur

1. Klampfl A, Acham S, Jakse N. Oral Surgery and Compromised Coagulation Prospective Evaluation of the Graz Guidelines. Poster Conference of the 17th EAO Annual Scientific Meeting. 2008; 17th EAO Annual Scientific Meeting; SEP 18-20, 2008; Warsaw, Poland.
2. Acham S, Jakse N. Zahnärztlich-chirurgische Eingriffe bei Gerinnungsstörungen. Wien Med Wochenschr 2005;2(10):7-8.
3. Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Forster K, Ebertz F, Rollig D, Schreier T, et al. Safety of switching from vitamin K antagonists to dabigatran or rivaroxaban in daily care – results from the Dresden NOAC registry. Br J Clin Pharmacol 2014;78:908-917.
4. Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, Wallentin L, Oldgren J, Yang S, Themeles E, Heidbuchel H, Avezum A, Reilly P, Connolly SJ, Yusuf S, Ezekowitz M; RE-LY Investigators. Peri-procedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) randomized trial. Circulation 2012;126(3):343-348.
5. Stollberger C, Finsterer J. Concerns about the use of new oral anticoagulants for stroke prevention in elderly patients with atrial fibrillation. Drugs & aging 2013;30:949-958.
6. Pollack CV et al. RE-VERSE AD = REVERSAL Effects of Idarucizumab in patients on active Dabigatran. N Engl J Med 2015;373:511-520.
7. Fillmore WJ et al. Dental extraction in the thrombocytopenic patient is safe and complications are easily managed. J Oral Maxillofac Surg 2013;71(10):1647-1652.
8. Sacco R, Sacco M, Carpenedo M, Mannucci PM. Oral surgery in patients on oral anticoagulant therapy: a randomized comparison of different intensity targets. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2007;104:e18-e21.
9. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;361:1139-1151.
10. Graf L, Korte W. Direkte orale Antikoagulantien und Medikamenteninteraktionen. Therapeutische Umschau 2015;72:99-104.