

AUS DER KLINIK FÜR MUND-, KIEFER- UND PLASTISCHE GESICHTSCHIRURGIE DER
HEINRICH-HEINE-UNIVERSITÄT DÜSSELDORF
DIREKTOR: UNIV.-PROF. DR. DR. NORBERT R. KÜBLER

**PROSPEKTIVE UNTERSUCHUNG ZU NACHBLUTUNGEN NACH
DENTOALVEOLÄREN EINGRIFFEN IM AMBULANZ- UND NOTDIENST DER
KLINIK FÜR MUND-, KIEFER- UND PLASTISCHE GESICHTSCHIRURGIE
DES UNIVERSITÄTSKLINIKUMS DÜSSELDORF**

DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DES GRADES EINES DOKTORS DER ZAHNMEDIZIN DER
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER HEINRICH-HEINE-UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

VORGELEGT VON

DR. MED. SEBASTIAN IGELBRINK

2019

ALS INAUGURALDISSERTATION GEDRUCKT MIT DER GENEHMIGUNG DER
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER HEINRICH-HEINE-UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

GEZ.:

DEKAN: UNIV.-PROF. DR. MED. NIKOLAJ KLÖCKER

ERSTGUTACHTER/IN: UNIV.-PROF. DR. MED. DR. MED. DENT. NORBERT R. KÜBLER

ZWEITGUTACHTER/IN: UNIV.-PROF. DR. MED. DENT. JÜRGEN BECKER

FÜR MEINE FAMILIE

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Igelbrink, S. Burghardt, S., Ronn, B., Kübler, N., Holtmann, H., Secondary bleedings in oral surgery emergency service – a cross-sectional study, International Journal of Dentistry, Vol. 2018, Article ID 6595406, 6 pages, 2018.

ZUSAMMENFASSUNG

In einem Zeitraum von 12 Monaten wurden 101 Patienten mit Nachblutungen nach dentoalveolärer Operation im klinischen Notdienst der Mund-, Kiefer- und Plastischen Gesichtschirurgie der Uniklinik Düsseldorf behandelt. 76 dieser Patienten konnten mit antikoagulatorischer Therapie, erfolgter Einwilligung und vollständigem Anamnesenbogen in einer prospektiven Studie untersucht werden. Alle Patienten litten nach oralchirurgischen Eingriffen an einer sekundären Blutung. Um mögliche Schwachstellen im bisherigen therapeutischen Vorgehen aufzudecken und Empfehlungen für das Verhalten von Erst- und Zweitbehandler abzuleiten, wurden Beziehungen zu Alter, Geschlecht, Krankengeschichte, Art und Indikation antikoagulatorischer Medikation, Art und Ort der Operation, primärer und sekundärer postoperativen Maßnahmen gegen Blutungen dokumentiert und untersucht. 65 % der Patienten nach Zahnextraktionen wiesen keine übernähten Alveolen auf. Der durchschnittliche INR der Phenprocoumon-Patienten lag bei lediglich 1,9. Die INR-Werte wiesen bei Phenprocoumon-Patienten mit übernähten Extraktionsalveolen und Patienten ohne diese Maßnahme sowie bei Patienten nach Einzahn- vs. Mehrzahnextraktionen keine statistisch signifikanten Unterschiede auf ($p = 0,31$). 87 % der Patienten konnten sich an keine Verhaltensregeln im Falle von Nachblutungen erinnern. 12 % der Patienten mussten stationär therapiert werden. Die Ergebnisse können mit den Empfehlungen der DGZMK-Leitlinie und der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie vereinbart werden, widersprechen jedoch anderen Leitlinien. Zahnextraktionen oder Osteotomien am Kieferknochen zur Wurzelspitzenresektion oder operativen Zahnentfernung können bei den allermeisten antikoagulierten Patienten sicher in der Praxis durchgeführt werden. Der Großteil aller Nachblutungen kann durch lokal-chirurgische Maßnahmen beherrscht werden. Die Unterbrechung der antikoagulatorischen Therapie stellt für den Patienten ein potentiell vital bedrohliches Risiko dar. Zur weiteren Verbesserung der Therapie sollten zukünftige Studien erfassen, wie häufig Nachblutungen nach Operationen im ambulanten Sektor auftreten, wie häufig bei antikoagulierten Patienten nach Zahnextraktionen die Alveolen übernäht werden und wie das Erinnerungsvermögen der Patienten an Verhaltensweisen im Blutungsfalle verbessert werden kann.

SUMMARY

Within a period of 12 months 101 patients with secondary bleeding after dental surgery were treated in the Department of CMF surgery of the University Hospital of Düsseldorf. 76 of these patients with anticoagulant therapy, informed consent and full medical history were examined in a cross sectional study. All patients suffered from secondary bleeding after oral surgery. In order to uncover weaknesses in the previous therapeutic procedure and to define recommendations for the behavior of first and second treatment and possible relationships with age, sex, medical history, type and indication of anticoagulant medication, type and location of surgery, primary and secondary postoperative measures against bleeding were documented and examined. 65% of cases with tooth extractions did not have suture of tooth sockets. The average INR of phenprocoumon patients was 1.9. INR scores showed no statistically significant differences ($p = 0.31$) in phenprocoumon patients with sutured extraction sockets and patients without this procedure. The same refers to patients after single tooth extraction vs. multiple tooth extractions. 87% of the patients could remember no behavioral rules in case of secondary bleeding. 12% of the patients had to be hospitalized. The results are compatible with the recommendations of the DGZMK guideline and the German Society of Cardiology but contradict other guidelines. Tooth extractions, osteotomies for apicoectomy or operative tooth removals can be performed safely outpatient in the majority of anticoagulated patients. The majority of secondary bleedings can be controlled by local surgical procedures. The interruption of anticoagulant therapy represents a potentially life-threatening risk for the patient. To further improve the therapy future studies should record firstly how often secondary bleeding occurs in the non hospital treatment, secondly how frequently after tooth extraction the tooth sockets are sutured in anticoagulated patients and thirdly how patients' memories of behavior instructions in case of bleeding can be improved.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ADP	Adenosindiphosphat
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ASS	Acetylsalicylsäure
ATP	Adenosintriphosphat
COX	Cyclooxygenase
DGZMK	Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
ECT	Ecarin-Clotting-Time
GP	Glykoprotein
INR	International Normalized Ratio
KZV	Kassenzahnärztliche Vereinigung
mg	Milligramm
mg/d	Milligramm pro Tag
min	Minute
MKG	Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
n	Anzahl
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NMH	niedermolekulare Heparine
OCH	Oralchirurgie
PAR	Parodontal
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PDGF	Platelet Derived Growth Factor
PTZ	Plasmathrombinzeit
sek	Sekunde
SD	Standardabweichung
t-PA	Tissue Plasminogen Activator
TEP	Totale Endoprothese
TPZ	Thromboplastinzeit
UFH	unfraktionierte Heparine
vWF	Von Willebrand-Faktor
WHO	World Health Organisation
WSR	Wurzelspitzenresektion
ZA	Zahnarzt
ZNS	Zentrales Nervensystem
µl	Mikroliter
®	eingetragene Handelsmarke

INHALTSVERZEICHNIS

ZUSAMMENFASSUNG	I
SUMMARY	II
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	III
INHALTSVERZEICHNIS	IV
EINLEITUNG	1
HISTORISCHER ÜBERBLICK	1
HÄMOSTASE	2
PRIMÄRE HÄMOSTASE – THROMBOZYTENAGGREGATION	2
SEKUNDÄRE HÄMOSTASE – BLUTGERINNUNG	3
INTRINSISCHES SYSTEM	4
EXOGENES SYSTEM	4
GEMEINSAME ENDSTRECKE DES GERINNINGSSYSTEMS	5
DAS FIBRINOLYTISCHE SYSTEM	5
MEDIKAMENTÖSE INHIBITION DER HÄMOSTASE	6
THROMBOZYTENAGGREGATIONSHEMMER	7
ACETYLSALICYLSÄURE	7
THIENOPYRIDINE	8
ANTIKOAGULANTIEN	9
PHENPROCOUMON	10
HEPARINE	11
DIREKTE ORALE ANTIKOAGULANTIEN	12
DABIGATRANETEXILAT	13
RIVAROXABAN	14
GERINNUNGSDIAGNOSTIK	15
DENTOALVEOLÄRE CHIRURGIE	16
FRAGESTELLUNG UND METHODISCHER ANSATZ	18
MATERIAL UND METHODEN	19
PATIENTENAUSWAHL	19
EINSCHLUSS- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN	19
DIE BEHANDLUNG DES PATIENTEN MIT POSTOPERATIVEN BLUTUNGEN	19
THERAPIEOPTIONEN	21
EINWILLIGUNG NACH ERFOLGTER AUFKLÄRUNG UND STUDIENREGISTRIERUNG	23
STATISTISCHE METHODEN	23
ERGEBNISSE	24
ALTER UND GESCHLECHTSVERTEILUNG	24
INDIKATION UND MEDIKATION	26
CHIRURGISCHE ANAMNESE	28
LABORWERTE	33
WEITERE BEHANDLUNG	34
VERGLEICH DER PATIENTEN MIT KONSEKUTIVER STATIONÄRER AUFNAHME MIT DEN AMBULANTEN PATIENTEN	36

DISKUSSION	38
BEHANDLUNG ANTIKOAGULIERTER PATIENTEN	38
THERAPIE	40
GERINNUNGSANAGEMENT	40
VERHALTENSINSTRUKTION	42
STATIONÄRE AUFNAHME	42
VORTEILE DER STUDIE	43
NACHTEILE DER STUDIE	43
AUSBLICK	45
FAZIT	47
LITERATURVERZEICHNIS	48
ANHANG	FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.
DANKSAGUNG	

ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS

<i>Abb. 1: Befundbogen bei postoperativen Nachblutungen.....</i>	<i>20</i>
<i>Abb. 2: Therapieschema.....</i>	<i>22</i>
<i>Abb. 3: Geschlecht der Patienten.....</i>	<i>24</i>
<i>Abb. 4: Alter der Patienten</i>	<i>25</i>
<i>Abb. 5: Indikation.....</i>	<i>26</i>
<i>Abb. 6: Eingenommene Antikoagulantien.....</i>	<i>27</i>
<i>Abb. 7: Latenz bis zur Nachblutung der Extraktionspatienten.....</i>	<i>28</i>
<i>Abb. 8: Art des Eingriffes</i>	<i>29</i>
<i>Abb. 9: Anzahl extrahierter Zähne.....</i>	<i>30</i>
<i>Abb. 10: Naht der Alveole.....</i>	<i>31</i>
<i>Abb. 11: Anteil Übernaht.....</i>	<i>31</i>
<i>Abb. 12: Aufklärung über Verhalten bei Nachblutung.....</i>	<i>33</i>
<i>Abb. 13: Therapeutische Massnahmen.....</i>	<i>35</i>
<i>Abb. 14: Stationäre Aufnahmen.....</i>	<i>35</i>
<i>Tabelle 1: Altersverteilung der Probanden.....</i>	<i>26</i>
<i>Tabelle 2: Vorbehandler und durchgeführte Operationen.....</i>	<i>29</i>
<i>Tabelle 3: Anteil übernähter und nicht-übernähter Extraktionsalveolen.....</i>	<i>32</i>
<i>Tabelle 4: INR-Werte</i>	<i>33</i>
<i>Tabelle 5: Art der Behandlungsmaßnahmen</i>	<i>34</i>
<i>Tabelle 6: Vergleich der Patienten, die nicht- / stationär aufgenommen wurden.....</i>	<i>36</i>

EINLEITUNG

HISTORISCHER ÜBERBLICK

Grundlegende Kenntnisse der Blutgerinnung spielten bereits für den Urmenschen eine überlebenswichtige Rolle. So konnte verwundetes und stark blutendes Wild durch Hetze noch erlegt werden. Schwach blutendes dagegen überlebte eine solche Jagd durchaus. Heute weiß man, dass durch Steigerung des Herzzeitvolumens die Gerinnung signifikant herabgesetzt ist (Bauer and Mall 1995). Nicht nur aus diesem Grund scheint es verständlich, dass jede Kultur die ihr zu Verfügung stehenden Techniken und wissenschaftlichen Möglichkeiten ausschöpft, um ein immer schärferes Bild der Blutgerinnung zu zeichnen und dadurch die Beeinflussbarkeit der Gerinnung kontrollieren zu können.

Trotz dieser Möglichkeiten wurde bis Anfang des 19. Jahrhunderts die Thrombose nur in Ausnahmefällen diagnostiziert. Bis zur Einführung der modernen Therapie vor rund 50 Jahren wurden beispielweise Blutegel zur Therapie verwendet. Mit dem von John McLean 1916 erstmals beschriebenen und rund 20 Jahre später eingesetzten Heparin wurde die heute noch gebräuchliche antikoagulatorische Therapie eingeleitet (McLean 1916, Hardt 2011). Choay trennte Heparinmische ihrer Molekülgröße nach und entdeckte dadurch die niedermolekularen Heparine (Choay 1989). Fragmin war 1985 das erste in Deutschland zugelassene niedermolekulare Heparin. Bis heute unterliegt die antikoagulatorische Therapie einem stetigen Wandel.

In den letzten Jahren konzentrierte sich die Weiterentwicklung von Gerinnungshemmstoffen vor allem auf oral zu verabreichende Substanzen. Damit sollte zum einen das aufwendig zu steuernde Therapieprinzip der Vitamin-K-Antagonisten abgelöst und zum anderen die parenterale Antikoagulation möglicherweise ersetzt werden (Marco, Tarín et al. 2008). Nach mehreren Schwierigkeiten wurde im Jahr 2008 Dabigatranetexilat (Pradaxa®) nach großen multizentrischen Studien zur postoperativen Thromboseprophylaxe zugelassen (Eriksson, Dahl et al. 2007, Stangier, Rathgen et al. 2007).

Heute werden Patienten aufgrund unterschiedlichster Diagnosen in zunehmendem Maße ambulant und zum Teil langjährig mit gerinnungshemmenden Medikamenten behandelt. Kenntnisse der individuellen Gerinnungsfähigkeit des Blutes sowie der

therapeutischen Breite des verschriebenen Präparates sind für den Arzt gerade bei Dauertherapie unabdingbar. Der gerinnungsphysiologische Zustand des Patienten kann anhand multipler laborchemischer Parameter überwacht werden, um die tägliche Dosis individuell festzulegen. (O'Shea, Flute et al. 1971, Samuelson, Cuker et al. 2016). Trotz aller Maßnahmen sind postoperative Nachblutungen eine lange bekannte Komplikation der antikoagulatorischen Therapie (Thies 1957, Hardt 2011, Hanken, Gröbe et al. 2015). Dieser unerwünschte Nebeneffekt der systemischen Gerinnungshemmung nach dentoalveolären Eingriffen ist Gegenstand der Untersuchungen dieser Arbeit.

Im Folgenden soll zunächst die exakte Physiologie der Blutgerinnung sowie deren therapeutische Beeinflussbarkeit und die sich daraus ergebenden Konsequenzen für dentoalveoläre Eingriffe beschrieben werden. Anschließend wird der zur Bearbeitung der Fragestellung gewählte Ansatz vorgestellt.

HÄMOSTASE

Als Hämostase wird die Summe aller physiologischen Reaktionen bezeichnet, die nach Verletzungen von Gefäßen oder Gewebe den Blutverlust so gering wie möglich halten sollen. Das Ineinandergreifen einer Abfolge von komplexen Reparaturvorgängen führt so zum Stillstand der Blutung.

Zunächst kommt es nach 1 – 3 min zur primären Hämostase. Durch Vasokonstriktion der verletzten Gefäße sowie Freisetzung von Mediatoren wie Serotonin oder Thromboxan kommt es zur Verlangsamung der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes. Begünstigt durch die reduzierte Blutzirkulation im verletzten Gewebe wird die Adhäsion und Aggregation von Thrombozyten begünstigt.

Die 6 – 9 min später einsetzende sekundäre Hämostase führt mittels plasmatischer Gerinnungskaskade durch ein Aggregat aus Fibrinpolymeren und Thrombozyten zum endgültigen Verschluss der verletzten Gefäßabschnitte.

PRIMÄRE HÄMOSTASE – THROMBOZYTENAGGREGATION

Die primäre Hämostase zeichnet sich durch eine unmittelbar nach Trauma einsetzende Vasokonstriktion aus. Die Vasokonstriktion kommt durch die traumabedingte Aktivierung von vasomotorischen Nerven, sowie Aktivierung der glatten

Gefäßmuskulatur zustande. Darüber hinaus kommt es zur Freisetzung von Thromboxan A₂, Serotonin, Platelet-Derived Growth Factor (PDGF) und Katecholaminen. Diese vasokonstriktorisches Substanzen führen zu einer schnellen Verengung der Gefäße. Die dadurch veränderte Hämodynamik ist grundlegend für die folgende Adhäsion und Aggregation der Thrombozyten.

Maßgeblich für die Adhäsion der Thrombozyten ist die Anwesenheit des von-Willebrand-Faktors (vWF). Dieser initiiert durch Aktivierung des Glykoprotein (GP) Ib Rezeptors die Bindung der Thrombozyten an Kollagen und Fibronectin des Gefäßendothels. Durch synergistische intrazelluläre Signalkaskaden werden weitere Thrombozyten aktiviert, die durch Ausbildung von Pseudopodien die Adhäsion erhöhen. Im weiteren Verlauf wird die Expression des thrombozytären Fibrinogenrezeptors gesteigert. Dieser auch als GP IIb/IIIa bezeichnete Rezeptor verstärkt die Bindung der Thrombozyten untereinander. Durch sich immer weitere anlagernde Blutplättchen kommt es zur Ausbildung des weißen Thrombus.

Als limitierender, die Ausbildung des Thrombus regulierender Mediator dient das von gesundem Endothel kontinuierlich ausgeschüttete Prostazyklin und Stickstoffmonoxid. Erreicht der wachsende Thrombus intakte Gefäßabschnitte, wird die Aktivierbarkeit der Thrombozyten herabgesetzt, das Wachstum des Thrombus entsprechend gestoppt (Jurk and Kehrel 2008).

SEKUNDÄRE HÄMOSTASE – BLUTGERINNUNG

Die sekundäre Hämostase kann als eigentliche Blutgerinnung angesehen werden. Sie führt nach etwa 6 – 10 min zum endgültigen Verschluss des traumatisierten Gefäßes. Dies geschieht durch Bildung eines roten Abscheidungsthrombus, der aus einem Fibrinnetz mit darin eingelagerten Thrombozyten, Erythrozyten und Leukozyten besteht.

Grundlegend für das plasmatische Gerinnungssystem sind eine Vielzahl proteolytischer Enzyme, die durch kalziumabhängige enzymatische Spaltung zu kaskadenartigen Reaktionsabläufen führen und dabei andere Enzyme aktivieren oder als Cofaktoren solche Reaktionen katalysieren. Dabei lässt sich das Gerinnungssystem in ein extrinsisches und intrinsisches System unterteilen. Der Unterschied liegt in der Aktivierung. Dabei wird die intrinsische Kaskade durch plasmatische Faktoren

ausgelöst, die extrinsische hingegen durch von verletzten Gefäß- oder Bindegewebszellen ausgehenden Phospholipiden und aktivierenden Proteinen.

Die gemeinsame Endstrecke beginnt mit der Aktivierung des Faktors X. Endprodukt der Gerinnungskaskade stellt ein Fibrinnetz dar, das die mechanische Belastbarkeit des Abscheidungsthrombus bedingt (Zdanowicz 2002).

INTRINSISCHES SYSTEM

Das intrinsische Gerinnungssystem wird hauptsächlich durch negativ geladene Oberflächen aktiviert. Dabei wird die Reaktion selbst durch unterschiedliche Enzymsysteme gestartet. Faktor XII nimmt eine Schlüsselrolle ein. *In vivo* wird Faktor XII beispielsweise durch Kollagen, *in vitro* durch Glas in seine aktivierte Form XIIa überführt. Dieser nun aktive Faktor reagiert seinerseits mit dem Faktor XI, der wiederum in seiner aktiven Form mit Faktor IX interagiert. Der so aktivierte Faktor IXa bildet mit Plättchenfaktor 3 und Kalziumionen einen Komplex, der Faktor X aktiviert. Faktor VIII aktiviert ebenfalls als Katalysator Faktor X um bis zu drei Zehnerpotenzen. Dazu wird Faktor VIII mittels Thrombin vom vWF abgelöst. Der vWF stellt neben seiner Funktion als Trägerprotein eine Verbindung zwischen den Glykoproteinrezeptoren GPIIa der Thrombozyten und GPIIb/IIIa des Endothels her.

EXOGENES SYSTEM

Das exogene Gerinnungssystem wird *in vivo* durch geschädigtes Endothel aktiviert. Durch freigesetztes Gewebethromboplastin, zusammengesetzt aus Tissue Factor und Faktor III, wird nahezu unmittelbar Faktor VII zu Faktor VIIa aktiviert. Dieser wiederum bildet mit frei im Blut zirkulierendem Tissue Factor, Phospholipiden und Kalziumionen einen Komplex, der Faktor X zu Faktor Xa aktiviert. Dieser aktivierte Faktor stellt den Anfangspunkt der gemeinsamen Endstrecke der plasmatischen und intrinsischen Gerinnungskaskade dar.

Obwohl die Gerinnungskaskade in zwei Wege unterteilt wird, lässt sich *in vivo* eine strikte Einteilung nicht aufrechterhalten. Die Verbindung zwischen beiden Gerinnungssystemen wird als alternativer Weg der Gerinnung bezeichnet.

Beispiele dafür stellen der extrinsische Faktor VIIa und Gewebethromboplastin dar. Diese können auch den intrinsischen Faktor IX aktivieren (Grandoni, Perret et al. 2017).

GEMEINSAME ENDSTRECKE DES GERINNUNGSSYSTEMS

Durch Aktivierung des Faktors X verlaufen intrinsisches und extrinsisches System der Gerinnungskaskade zusammen. Faktor Xa bildet im weiteren Verlauf mit Faktor Va, Kalziumionen und Phospholipiden den Prothrombinaktivator-Komplex.

Aus diesem Komplex wird durch Proteolyse das enzymatisch aktive Thrombin abgespalten und aktiviert wiederum Faktor XI, VIII sowie V und hält damit seine eigene Bildung aus Prothrombin aufrecht.

Das so von der Thrombozytenoberfläche gelöste Thrombin spaltet Fibrinogen in separate Monomere und aktiviert Faktor XIII, welcher wiederum einzelne Fibrinmonomere zu einem Polymer vernetzt.

Fibrinogen liegt dabei frei zirkulierend als fadenförmiges Molekül vor und wird seinerseits durch Fibrinopeptide des Thrombins gespalten. Die bei dieser Reaktion entstandenen Monomere lagern sich zunächst mittels Elektrostatik zu Polymeren zusammen, bevor sie mit Zelloberflächen interagieren können. Die Polymerisation der Fibrinmonomere führt unmittelbar zu einer Steigerung der Blutviskosität.

Faktor XIIIa katalysiert dann die endgültige Ausbildung des roten Thrombus. Erst diese fibrinstabilisierende Transglutaminase sorgt für kovalente Bindungen zwischen den einzelnen Fibrinmonomeren. Fibronectin und der GP IIb/IIIa Rezeptor verbinden das entstandene Fibrin mit den Thrombozyten.

Seine endgültige Stabilität erhält der Thrombus nach einigen Stunden durch thrombostheninvermittelte Retraktion. Thrombosthenin stammt aus den Thrombozyten und kontrahiert unter Spaltung von ATP. Der Abbau des Fibringerüsts erfolgt durch die Fibrinolyse (Lorand 2001).

DAS FIBRINOLYTISCHE SYSTEM

Als Schutz vor pathologischer Thrombosierung der Gefäße folgt im Anschluss an die eigentliche Hämostase die Phase der Fibrinolyse. Die Spaltung polymerisierter

Fibrinfäden wird dabei durch Plasmin realisiert, das in seiner inaktiven Form als Plasmaglobulin vorliegt. Durch im Gewebe und Blut vorkommende Faktoren wird Plasminogen zu Plasmin aktiviert.

Als Nebenprodukt dieser Spaltung entstehen kleinste D-Dimere, die ihre klinische Bedeutung in der Diagnostik einer Lungenarterienembolie finden (Hecker, Sommer et al. 2016).

Auch in der Fibrinolyse lassen sich ein endogener und ein exogener Weg beschreiben. Die endogene Aktivierung der Fibrinolyse erfolgt dabei über Kallikrein. Kallikrein wird durch Faktor XIIa aus prä-Kallikrein gebildet. Dieses Protein findet sich vor allem nach entzündlichen oder traumatischen Prozessen im Blut und überführt Plasminogen in Plasmin.

Zum exogenen System gehört neben dem t-PA auch die Urokinase. Diese Aktivatoren sind dazu befähigt Plasminogen direkt in Plasmin umzuwandeln.

Darüber hinaus gibt es Inhibitoren und Aktivatoren die ein präzises Gleichgewicht der Fibrinolyse ermöglichen. Als wichtigster Inhibitor ist Alpha2-Antiplasmin zu nennen, das einen inaktivierenden Komplex mit Plasmin bildet.

MEDIKAMENTÖSE INHIBITION DER HÄMOSTASE

Im Falle einer Verletzung ist die Hämostase von vitaler Bedeutung. Die pathologische Hämostase in Form der Bildung eines unerwünschten Thrombus oder eines frei zirkulierenden Embolus kann die Funktion wichtiger Organe und damit das Überleben des Organismus gefährden. Ein Embolus kann Blutgefäße verschließen und das Gewebe von Sauerstoff und Nährstoffen abschneiden und so zu Nekrosen führen. Einzig der Stimulus unterscheidet die pathologische von der physiologischen Hämostase.

Die moderne Medizin stellt eine Reihe von Medikamenten zur Verfügung, die an unterschiedlichen Stellen der Gerinnung eingreifen, um bei pathologischem Stimulus eine intravasale Gerinnung oder die Bildung von Emboli zu verhindern. Dass eine solche Therapie zwangsläufig mit einem hohen Risiko von unerwünschten Blutungen verbunden sein kann, zeigt diese Arbeit für den Bereich der dentoalveolären Eingriffe. Dabei lassen sich Störungen der Hämostase nicht nur auf medikamentöse Therapie reduzieren. Erkrankungen mit einer erhöhten Blutungsneigung werden unter dem

Begriff „Hämorrhagische Diathese“ zusammengefasst. Diese lassen sich wiederum in vier Hauptgruppen unterteilen. Vaskuläre hämorrhagische Diathesen und Thrombozytopenien finden in dieser Arbeit jedoch ebenso wenig wie die Gruppe der Koagulopathien, zu deren bekanntester Vertreter das Von-Willebrand-Jürgensyndrom zählt, Berücksichtigung. Einzig die acetylsalicylsäure-assoziierte Thrombozytopathie wird zu den medikamentös induzierten Blutungen gezählt und in dieser klinischen Studie neben relevanten Antikoagulantien näher beschrieben.

THROMBOZYTENAGGREGATIONSHEMMER

Täglich werden rund 10^{11} Blutplättchen produziert. In Zeiten gesteigerten Bedarfs kann die Produktion um den Faktor 10 erhöht werden. Blutplättchen stellen während der primären Hämostase einen ersten Wundverschluss her und sind somit essentieller Bestandteil der Blutgerinnung. In Form eines pathologischen Thrombus sind Blutplättchen maßgeblich an der Entstehung eines Schlaganfalles, Herzinfarktes oder peripherer Gefäßverschlüsse beteiligt (Majerus and Tollefsen 2006). Um das Risiko einer pathologischen thrombozytenassoziierten Gerinnung zu verhindern, werden Thrombozytenaggregationshemmer eingesetzt. Diese Medikamentenklasse verhindert das Verklumpen von Blutplättchen auf unterschiedliche Art und Weise. In der modernen Medizin werden sie insbesondere zur Vorbeugung und Behandlung von Durchblutungsstörungen eingesetzt, um damit beispielsweise Schlaganfälle und Herzinfarkte zu verhindern. Im Folgenden werden Thienopyridine und Acetylsalicylsäure näher beschrieben.

ACETYLSALICYLSÄURE

Acetylsalicylsäure (ASS) ist ein schmerzstillender, entzündungshemmender, fiebersenkender und thrombozytenaggregationshemmender Wirkstoff. Seit 1977 wird er auf der Liste der unentbehrlichen Arzneimittel der WHO geführt (WHO 2015). ASS ist der Trivialname für 2-Acetoxybenzoesäure. Dabei handelt es sich um ein Derivat der Salicylsäure (o-Hydroxybenzoesäure), womit ASS sowohl als Derivat der Benzoesäure als auch als Ester der Essigsäure (Essigsäuresalicylester) aufgefasst werden kann. ASS wird als Monopräparat weltweit in über 500 Fertigarzneimitteln in unterschiedlichen Darreichungsformen vermarktet. Seine Wirkung beruht auf der

irreversiblen Hemmung der Cyclooxygenase (COX). Dieses Enzym ist für die Synthese von Prostaglandin und Thromboxan essentiell. Die niedrig dosierte ASS-Gabe (81 – 325 mg, i.d.R. 100 mg/d in Deutschland) reduziert durch selektive Hemmung der COX-1 die Produktion von Thromboxan-A₂, so dass die Thrombozytenaggregation gehemmt wird. Die Produktion von Prostaglandin-I₂ bleibt zunächst unberührt. Erst in höheren Dosen kommt es zu einer unspezifischen Hemmung der COX. Die dabei gehemmte COX-2 spielt für Entzündungsprozesse und Schmerzbildung eine entscheidende Rolle (Vane and Botting 2003).

Nach oraler Einnahme von ASS erreicht die Plasmakonzentration nach 30 min ihr Maximum. Nach weiteren 30 min ist die Thrombozytenaggregationshemmung deutlich ausgeprägt. Aufgrund der irreversiblen Hemmung der COX spielt die geringe Plasmahalbwertszeit von rund 15 min nur eine untergeordnete Rolle. Die Hemmung hält 8 – 10 Tage an und entspricht damit der mittleren Lebensdauer eines Thrombozyten. ASS wird zur Behandlung oder Prophylaxe bei stabiler oder instabiler Angina pectoris, akutem Myokardinfarkt oder ischämischem Schlaganfall, schweren vaskulären Stenosen und bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko verwendet (Patrono and Rocca 2008). Bei ausschließlich gewünschter Hemmung der COX-1, entsprechend thrombozytenaggregationshemmender Wirkung, zeigt sich eine niedrigste wirksame Dosis von 50 – 100 mg/d. Diese Dosierung maximiert die aggregationshemmende Wirkung bei gleichzeitiger Minimierung der Toxizität (Patrono, García Rodríguez et al. 2005). Dabei kann übermäßiger Gebrauch zur Erosion der Magenschleimhaut führen. Blutungsanomalien können aufgrund ihrer gewünschten gerinnungshemmenden Wirkung, aber auch bei Schmerzmittelabusus Blutungsanomalien hervorrufen. Niedrigdosierte ASS erhöht das absolute Risiko für „major bleedings“¹, sowie relevante gastrointestinale und intrakranielle Blutungen um das 1,7 – 2,1fache verglichen mit einem Placebo (McQuaid and Laine 2006).

THIENOPYRIDINE

Thienopyridine ist ein irreversibler Inhibitor des ADP-Rezeptors vom Subtyp P2Y₁₂ aus der Familie der inhibitorischen Gi-Protein-gekoppelten Purinrezeptoren (Murugappa and Kunapuli 2005). Dieser Rezeptor ist auf der Thrombozytenoberfläche zu finden und vermittelt die Hemmung der ADP assoziierten

¹ Blutungen, die fatal verlaufen, eine Hospitalisation oder Transfusion notwendig machen

Thrombozytenaggregation (Hollopeter, Jantzen et al. 2001, Nicholas 2001). Neben Prasugrel und Ticlopidine ist Clopidogrel der bekannteste Vertreter der ADP-Rezeptorantagonisten (Hagihara, Nishiya et al. 2008).

Clopidogrel ist *in vitro* inaktiv und wird erst nach Resorption von der Leber metabolisch in einen aktiven Thrombozytenaggregationshemmer transformiert (Patrono, Baigent et al. 2008). Damit ist Clopidogrel als Prodrug klassifiziert. Die übliche Erhaltungsdosis von Clopidogrel beträgt 75 – 150 mg/d. Die gleichzeitige Behandlung mit Aspirin und Clopidogrel stellt die Standardbehandlung für Patienten mit akutem Koronarsyndrom und Koronarstents dar. Die Kombination dieser beiden Medikamente wird ebenfalls zur Vorbeugung von arteriellen Thrombosen in vielen anderen vaskulären Eingriffen verwendet (Darius 2010). Der aktive Metabolit von Clopidogrel hat einen ähnlichen pharmakodynamischen Mechanismus wie ASS bei der Hemmung der Thrombozytenfunktion. Sieben Tage nach der letzten Einnahme misst man eine physiologische Thrombozytenfunktion. Dabei sind kumulative Wirkungen der andauernden Einnahme auf die Hemmung als auch die langsame Erholung der Thrombozytenfunktion bei Clopidogrel vergleichbar mit ASS.

Beide Präparate verursachen einen irreversiblen Defekt an einem Thrombozyten-Protein, das während des 24-Stunden-Intervalls nicht repariert werden kann. Lediglich der physiologische Turnover ersetzt gehemmte Thrombozyten und erklärt die Wirksamkeit der täglich ausreichenden Gabe beider Präparate (Patrono, Baigent et al. 2008).

ANTIKOAGULANTIEN

Antikoagulantien gehören zu einer Klasse von Medikamenten, die die Hämostase beeinflussen. Sie werden zur Thromboseprophylaxe verwendet oder verhindern bei bereits eingetretener Thrombose eine Vergrößerung des Thrombus. Antikoagulantien können sehr unterschiedlichen Wirkstoffklassen angehören. Typische Vertreter der direkten Antikoagulantien sind Hirudin und die im Folgenden beschriebenen, auch als neue orale Antikoagulantien bezeichneten Wirkstoffe wie Apixaban, Dabigatran und Rivaroxaban. Klassische Vertreter der indirekten Antikoagulantien sind die Vitamin-K-Antagonisten und die Heparine. Von den Antikoagulantien abzugrenzen sind die zuvor beschriebenen Thrombozytenaggregationshemmer.

PHENPROCOUMON

Während in den Vereinigten Staaten von Amerika Warfarin weit verbreitet ist, wird in Europa sehr viel häufiger Phenprocoumon verschrieben. Diese Antikoagulantien werden aus 4-Hydroxycumarin synthetisiert und gehören entsprechend zur Wirkstoffklasse der Vitamin-K-Antagonisten.

Der therapeutische Effekt ergibt sich aus der Reduktion in der Leber produzierten Vitamin-K abhängigen Gerinnungsfaktoren II, VII, XI und X. Dabei funktioniert der Wirkstoff als kompetitiver Inhibitor der Vitamin-K-Epoxid-Reduktase. Die dadurch reduzierte Menge an Vitamin-K fehlt dem Enzym gamma-Glutamylcarboxylase als Cofaktor. Die entsprechend nicht carboxylierten Gerinnungsfaktoren liegen in geringerer Anzahl oder inaktiv vor. Der Wirkungseintritt macht sich erst nach dem Verbrauch aller intakten Gerinnungsfaktoren bemerkbar und liegt zwischen 48 und 72 Stunden. Vitamin-K-Antagonisten beeinträchtigen neben der Synthese von Gerinnungsfaktoren auch Protein C und S. Die gerinnungsfördernde Wirkung kommt jedoch durch die Abnahme der Gerinnungsfaktoren zum Tragen (Zivelin, Rao et al. 1993).

Vitamin-K abhängige Antikoagulantien sind zur Prävention von Thrombosen oder Embolien geeignet und finden ihre Anwendung bei Patienten mit Vorhofflimmern oder Herzklappenprothesen in der Anamnese. Sie sind ebenfalls zur Vorbeugung von akuten Herzinfarkten oder Schlaganfällen geeignet und spielen in der Therapie von pAVK eine wesentliche Rolle (Hirsh, Fuster et al. 2003).

Die Dosierung wird vom Therapeuten festgelegt und richtet sich nach dem individuellen Aufnahmevermögen und der Konstitution des Patienten sowie der Halbwertszeit und der Abklingkurve des Präparates.

Die Wirksamkeit wird durch die INR überwacht. Liegt der INR im gewünschten Intervall, erfolgt die Kontrolle im mittleren Abstand von 4 Wochen (Hirsh, Fuster et al. 2003). Muss in schweren Blutungsfällen oder einer INR Entgleisung Phenprocoumon antagonisiert werden, sollte Phytomenadion intravenös verabreicht werden (einmalig 20 mg, maximal 40 mg/d). Da die antagonisierende Wirkung von Vitamin K erst nach 6 bis 12 Stunden einsetzt, ist mit einer vollen Restitution der

Gerinnungsfähigkeit erst nach 36 bis 48 Stunden zu rechnen. Im vital bedrohlichen Notfall verbleibt daher nur die Gabe von Prothrombinkomplex.

Als absolute Kontraindikation für den Einsatz gelten Schwangerschaft, kürzlich durchgeführte Operationen am ZNS oder am Auge und andere hämorrhagische Diathesen wie Thrombozytopenie. Relative Kontraindikation stellen therapieresistente Hypertonie, gastrointestinale Läsionen, Schädel-Hirn-Trauma, diabetische Retinopathie, größere geplante Operationen, schlechte Compliance sowie Alkoholismus dar (Johnston 1999).

HEPARINE

Das 1916 von Jay McLean entdeckte Heparin wurde in den 1940er Jahren als Medikament zur Therapie und Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen zugelassen (McLean 1916). Heparine sind Polysaccharide, die sich in niedermolekulare Heparine (NMH), mit einer Kettenlängen von 5 – 17, und unfraktionierte Heparine (UFH) mit Kettenlängen ab 18 Monosacchariden einteilen lassen. Sie werden in den Mastzellen gebildet, gespeichert und aufgrund der fehlenden Resorption aus dem Magen-Darm-Trakt als Medikament intravenös, subkutan oder perkutan verabreicht. Die Wirksamkeit der perkutanen Verabreichung bleibt jedoch umstritten (Stüttgen, Panse et al. 1990).

Der gerinnungshemmende Effekt von Heparin beruht auf dem im Blut zirkulierenden Proteaseinhibitor Antithrombin III. Heparin führt zu einer rund tausendfach schnelleren Bindung und damit verbundenen Hemmung von Antithrombin III an Thrombin und Faktor Xa. NMH inaktiviert den aus aktiviertem Faktor X, aktiviertem Faktor V, Calciumionen und Phospholipiden bestehenden Prothrombinasekomplex. UFH inaktiviert neben dem Prothrombinasekomplex auch den aktivierten Faktor II. Daraus erklärt sich die schnellere gerinnungshemmende Wirkung von UFH gegenüber NMH.

Angewendet wird Heparin bei Prophylaxe peri- und postoperativer Thrombosen, der Therapie tiefer Venenthrombosen und arterieller Embolien sowie Lungenembolie. Bei NMH-Prophylaxe sollte der Wirkstoff 12 Stunden vorher, bei NMH-Therapie 24 Stunden vorher abgesetzt werden und erst vier Stunden nach dem Eingriff wieder gegeben werden (Gogarten and Van Aken 2012). Darüber hinaus dient er als

Antikoagulans bei extrakorporaler Zirkulation wie der Dialyse. Weitere Indikationen können die disseminierte intravasale Coagulation, Begleittherapie der Thrombolyse und die Therapie des akuten Myokardinfarktes sein. Um die richtige Dosis von UFH zu kontrollieren, wird die PTT bestimmt. Die richtige Dosierung von niedermolekularem Heparin kann durch Messung der Anti-Xa-Aktivität bestimmt werden (Barrett, Wang et al. 2010).

Als Kontraindikation sind vor allem Überempfindlichkeit oder vorausgegangene Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT) zu nennen. Bei der HIT kann es durch Antikörper gegen Heparin zu lebensgefährlichen Blutungen oder Blutgerinnselbildungen kommen. Eine weitere wichtige Nebenwirkung ist eine messbare Verminderung der Knochendichte bei längerer Anwendung. Niedermolekulare Heparine weisen eine geringere Häufigkeit dieser Nebenwirkungen auf. Sie haben jedoch gegenüber dem längerkettigen Heparin aufgrund ihrer geringeren Wirkung auf die Deaktivierung von Thrombin einen geringeren therapeutischen Effekt (Weitz 2008). Als Gegenmittel kann bei Überdosierung Protamin intravenös verabreicht werden.

DIREKTE ORALE ANTIKOAGULANTIEN

Eine neue Klasse von oral einzunehmenden Antikoagulantien steht unter dem Namen „Direkte orale Antikoagulantien“ (DOAK) seit 2014 zur Verfügung. Umgangssprachlich sind sie auch als „Neue orale Antikoagulantien“ (NOAK) bekannt (van Es, Coppens et al. 2014).

Unterscheiden lassen sich die DOAKs in zwei Gruppen. Zum Anti-FIIa-Typ zählt Dabigatran (Pradaxa®). Vertreter vom Anti-FXa-Typ (Faktor-Xa-Hemmer) sind Apixaban (Eliquis®), Edoxaban (Lixiana®) und Rivaroxaban (Xarelto®).

Hauptvorteile der DOAK sind die einfache Anwendung und der kritisch bewertete Wegfall der regelmäßigen Gerinnungskontrollen (a-t 2014).

Nachteilig ist das im Notfall oder bei Blutungskomplikationen fehlende Antidot. Einzig für Dabigatran steht seit Mitte 2016 mit Idarucizumab (Praxibind®) ein geeignetes Mittel zur Verfügung (Pollack, Reilly et al. 2015). Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist aufgrund der renalen Ausscheidung der DOAKs Vorsicht geboten und das Absetzungsintervall vor operativen Eingriffen anzupassen. Darüber

hinaus sind Langzeitdaten, die eine Interaktion oder Akkumulation in Anwesenheit anderer Medikamente verursachen nicht ausreichend untersucht (Raccah, Perlman et al. 2016).

Zum Monitoring der Wirkung eignen sich Routine-Gerinnungstests nur wenig (Samuelson, Cuker et al. 2017). Für Wirkstoffe vom Anti-FIIa-Typ kann die Ecarin-Clotting-Time (ECT) oder eine für das jeweilige Medikament definierte Thrombinzeit bestimmt werden.

Wirkstoffe aus der Anti-FXa-Klasse können durch Abgleich mit der zuvor bestimmten Anti-Faktor Xa-Aktivität gemonitort werden.

Die Bestimmung etablierter Gerinnungsparameter kann beim Anti-IIa-Typ zu einer unspezifischen Verlängerung der aPTT führen. Bei Faktor-Xa-Hemmern vermindert sich der Quick-Wert. In höherer Dosierung werden beide Parameter beeinflusst. Die Bestimmung der Fibrinogen-Aktivität hat bei beiden Stoffgruppen nur geringe prädiktive Aussagekraft (Simeon, Nagler et al. 2014).

DABIGATRANETEXILAT

Dabigatranetexilat (Pradaxa®) ist ein direkter Thrombininhibitor mit reversibler, kompetitiver Wirkungsweise, der selbst pharmakologisch inaktiv ist. Die Substanz wird nach oraler Aufnahme und anschließender Resorption im Plasma und in der Leber nahezu vollständig durch Esterasen zu Dabigatran hydrolysiert (Wienen, Stassen et al. 2007). Die Bioverfügbarkeit liegt bei ca. 6,5 %, die maximale Plasmaspitzenkonzentration wird nach ungefähr 0,5 bis 2 Stunden erreicht. Eine Akkumulation nach multipler Dosierung findet nicht statt (Stangier, Eriksson et al. 2005, Stangier, Rathgen et al. 2007, Stangier and Clemens 2009). Die Halbwertszeit nach Einmalgabe wird nach ca. 12 bis 14 Stunden erreicht (Ingelheim 2008). Die Ausscheidung erfolgt zu 80 % renal und zu 20 % hepatisch. Eine Interaktion mit den wichtigsten Cytochrom-P450-Isoenzymen wird nicht beobachtet (Blech, Ebner et al. 2008). Aufgrund der renalen Elimination ist Dabigatranetexilat als Gerinnungshemmer für Patienten mit Niereninsuffizienz ungeeignet.

Der aktive Metabolit Dabigatran interagiert direkt mit dem aktiven Zentrum des Thrombinmoleküls (Di Nisio, Middeldorp et al. 2005). Als direkter Antithrombininhibitor bindet Dabigatran freies und fibrin gebundenes, sowie

unabhängig von der Gerinnungskaskade entstandenes Thrombin (Di Nisio, Middeldorp et al. 2005, Stief 2008). Die direkte Bindung von Dabigatran an Thrombin verhindert alle weiteren gerinnungsfördernden Wirkungen. Die Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin wird ebenso verhindert wie weitere Aktivierung von Thrombozyten oder vermehrte Ausschüttung der Faktoren V, VIII und XI.

Dabigatranetexilat wurde zur Vorbeugung von Thromben nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatz eingeführt und das Indikationsspektrum 2011 um Schlaganfallprophylaxe bei Hochrisikopatienten oder solchen mit Vorhofflimmern erweitert (AkdÄ 2011). Vorteile, die der direkte Thrombininhibitor mit sich bringt, sind zum einen ein lineares Dosis-Wirkungsverhältnis und zum anderen eine vorhersagbare gerinnungshemmende Wirkung, welche die Notwendigkeit der Dosistitration oder des Monitorings verzichtbar macht. Die empfohlene Dosis liegt bei 220 mg täglich (zweimal 1 Kapsel zu 110 mg/d) (Ingelheim 2008). Nebenwirkungen zeigen sich in Anämie oder Blutungen und dem daraus resultierenden Absinken des Hämoglobins. Unvorhersehbare Blutungen stellen damit auch das größte Risikopotenzial für den Patienten dar. 2015 konnte erstmals in einer prospektiven Kohortenstudie eine nahezu vollständige Antagonisierung durch Idarucizumab (Praxibind®) herbeigeführt werden. Das Fragment eines monoklonalen Antikörpers bindet ohne proagulatorischen Effekt mit einer 350 fach höheren Affinität an Dabigatran und verhindert damit die Bindung an Thrombin (Pollack, Reilly et al. 2015).

RIVAROXABAN

Rivaroxaban ist ein von der Firma Bayer um die Jahrtausendwende entwickelter Arzneistoff zur Hemmung der Blutgerinnung. Er wurde im Oktober 2008 über die europäische Behörde zugelassen und wird unter der Handelsbezeichnung Xarelto® vertrieben. Als Faktor Xa Hemmstoff wird die Substanz zur Klasse der Anti-FXa-Typen gezählt. Rivaroxaban gehört zu der Gruppe der Oxazolidione und wird ausschließlich oral eingenommen. Nach enteraler Resorption unterliegt der Wirkstoff einem First-Pass Effekt durch Cytochrom P450 3A4. Die Bioverfügbarkeit wird in der Literatur mit 80 – 100 % beschrieben. Eine Konzentrationsspitze lässt sich nach 2 – 4 Stunden im Plasma nachweisen. Die Halbwertszeit beträgt 7 – 11 Stunden. Damit ist

ein tägliches Dosierungsintervall ausreichend (Bayer 2011). Die Substanz ist zur Prophylaxe venöser Thromben, Embolien, ischämischer Schlaganfälle, nicht-valvulärem Vorhofflimmern, sowie bei Patienten mit Hüft- oder Knie-TEP und zur Therapie tiefer Beinvenenthrombosen und Lungenembolien zugelassen (Eriksson, Borris et al. 2008, Kakkar, Brenner et al. 2008, Stevenson, Scope et al. 2009). Der Einsatz von Rivaroxaban wurde im Technology Appraisal Report des National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) auch unter dem Aspekt der Kosteneffizienz als valide Option der venösen Thromboembolie-Prophylaxe empfohlen (Stevenson, Scope et al. 2009).

Bei gestörter Nierenfunktion sollte Rivaroxaban 44 – 65 Stunden pausiert werden (Eerenberg, Kamphuisen et al. 2011). Ein spezielles Antidot ist nicht verfügbar. In einer Studie konnte durch Gabe von Prothrombinkonzentrat die verlängerte Thromboplastinzeit (TPZ) normalisiert werden (Siegal, Curnutte et al. 2015).

GERINNINGSDIAGNOSTIK

Die Sorge vor unerwarteten Blutungen während operativer Eingriffe, aber auch Blutungen, die nach einer chirurgischen Intervention auftreten, haben zur Etablierung einer präoperativen Gerinnungsdiagnostik geführt. Risikopatienten können damit identifiziert werden. Bei Patienten mit bereits bekannter positiver Blutungsanamnese kann der Gerinnungsstatus überprüft werden, um das Risiko einer Nachblutung abschätzen zu können. Neben der labormedizinischen Gerinnungsdiagnostik stellt die Anamnese die wichtigste Gerinnungsuntersuchung dar. Fragen nach Thrombosen, starken Blutungen nach Verletzungen, starker Epistaxis, Petechien, größeren Hämatomen und die Medikamentenanamnese geben eine Übersicht über mögliche Erkrankungen oder Risikofaktoren. Unter dem Begriff der labormedizinischen Gerinnungsdiagnostik fasst man alle Untersuchungsverfahren der Hämostase zusammen, die der Identifizierung und Überprüfung angeborener oder erworbener Gerinnungsstörung dient.

Die primäre Diagnostik umfasst Blutbild, TPZ, aPTT und Plasmathrombinzeit (PTZ). Das Blutbild zeigt die Thrombozytenzahl. Weniger als 150.000/ μ l Thrombozyten deuten auf eine Thrombozytopenie hin, die bei unklarer Genese der weiteren Abklärung bedarf. Die Bestimmung der TPZ gibt einen Überblick über den

Funktionsstatus der Gerinnungsfaktoren des extrinsischen Systems. Vererbter oder erworbener Mangel der Faktoren V, VII, X, II oder I kann die TPZ verlängern. Die TPZ misst die Gerinnungszeit, nachdem Gewebefaktor und Kalzium zum hypokalzämischen Plasma hinzugefügt werden. Physiologisch sind Gerinnungszeiten zwischen 12 -15 sek.

Die INR ist ein weltweit standardisiertes Verfahren zur Prüfung des extrinsischen Systems. Aufgrund der Messvarianz sollte mit dem INR der Quick-Wert abgelöst werden. Berechnet wird die INR aus der gemessenen TPZ des Patienten und dem arithmetischen Mittel einer Kontrollgruppe.

Die Bestimmung der aPTT zeigt den Gesamtwirkungsgrad der Faktoren des intrinsischen Gerinnungssystems. Ein vererbter oder erworbener Mangel an Faktoren V, VIII, IX, X, XI und XII führt zu einer Verlängerung der aPTT. Eine Therapie mit Heparin sollte zu einer Verlängerung der aPTT auf das zwei- bis dreifache des Ausgangswertes führen. Die Messung der aPTT wird mit Citratblut durchgeführt. Durch Zugabe von Phospholipiden und einer oberflächenaktiven Substanz kommt die Gerinnung wieder in Gang. Die Zeit bis zum Eintritt der Gerinnung wird ermittelt. Der Referenzbereich wird mit 20 – 40 sek angegeben.

Obschon die Verwendung der Screening-Tests von entscheidender klinischer Bedeutung ist, sollten die Anwendung und die Interpretation der Ergebnisse kritisch hinterfragt werden. Die heute gängigen labormedizinischen Untersuchungen können weder die Komplexität der Hämostase *in vivo* erfassen, noch eine ausführliche Blutungsanamnese ersetzen. Die Ergebnisse solcher Labortests und deren Interpretation alleine reichen nicht aus, um das wirkliche Risiko einer Blutung zu beschreiben (Romney and Glick 2009).

DENTOALVEOLÄRE CHIRURGIE

Unter dem Begriff der dentoalveolären Chirurgie versteht man die zahnärztliche Chirurgie, die Zähne und ihre benachbarten Strukturen in der Mundhöhle betrifft. Dazu zählen neben dem Kieferknochen mit der Alveole ebenso die Mukosa und Gingiva mit dem Parodont. In dieser Arbeit finden neben Zahnextraktionen und Wurzelspitzenresektionen (WSR) auch parodontale Eingriffe Berücksichtigung.

Allgemeine chirurgische Prinzipien sowie Kenntnis der Fachliteratur sind Voraussetzung für das Verständnis und die Anwendung der Leitliniengerechten dentoalveolären Chirurgie. In der Regel können die meisten dentoalveolären Eingriffe ambulant und in Lokalanästhesie durchgeführt werden. Bei Patienten, die Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems aufweisen oder bei denen aufgrund anderer Erkrankungen die Gabe von gerinnungshemmenden Medikamenten notwendig ist, kann eine Behandlung unter Berücksichtigung der anamnestischen Besonderheiten das Risiko einer Nachblutung reduzieren oder durch geeignete prophylaktische Maßnahmen ihre Behandlung antizipieren. Dabei kann ein atraumatisches chirurgisches Vorgehen bei schwierigen Zahnextraktionen durch initiales Trennen der Krone von der Wurzel erreicht werden. Zur weiteren Blutungsprophylaxe steht eine Auswahl unterschiedlicher Wundtamponaden zur Verfügung. Folgende Tamponaden haben sich in der Prophylaxe oraler Nachblutungen bereits bewährt:

- resorbierbare Kollagenvliese (z.B. Lyostypt®)
- Gelatineschwämme (z.B. Gelastypt®)
- Oxidierte und resorbierbare Zellulose (z.B. Tabotamp®, Resorba Cell®)
- Lokale Thrombinapplikation zur Aktivierung der Fibrinbildung (z.B. Tachosil®)
- Knochenwachs (Ethisorb Patch®)

Fibrinkleber (z.B. Tissucol®) kann das Blutungsrisiko weiter minimieren. Eine tiefgreifende Adaptation der Wundränder durch Naht mit resorbierbarem Nahtmaterial ist einer routinemäßigen plastischen Deckung den Vorzug zu geben, da durch eine Vergrößerung der Wundfläche das Nachblutungsrisiko um 25% steigt. Obligat ist die postoperative, einstündige Verwendung eines Aufbisstumpfers. In besonderen Fällen kann die präoperative Herstellung einer Tiefziehschiene angebracht sein (Fialka and Kramer 2006).

In dieser Studie wird darüber hinaus die sorgfältige präoperative Aufklärung in den Vordergrund gestellt. Kühlung der OP-Wunden, Verzicht auf scharfkantige feste Nahrung bis zum Abschluss der Wundheilung, antiseptische Wundbehandlung und ein ausführliches Gespräch über das Verhalten bei Misserfolg der zuvor genannten Massnahmen sind essentielle Bestandteile der Behandlung von Patienten mit erhöhtem Nachblutungsrisiko nach dentoalveolären Eingriffen.

FRAGESTELLUNG UND METHODISCHER ANSATZ

Die Durchführung ambulanter dentoalveolärer Eingriffe außerhalb kieferchirurgischer Kliniken stellt sowohl an den Operateur als auch an die Ausstattung der Praxis besondere Anforderungen (Wagner 1989). Darüber hinaus erfordert die Auswahl der in der ambulanten Praxis chirurgisch behandelbaren Klientel größte Sorgfalt. Dies betrifft die Erkennung von Risikopatienten, die verantwortungsvolle Entscheidung über Therapie oder Überweisung und im Falle der Therapie das Einhalten der erforderlichen Vorsichtsmaßnahmen (Busche 1998). Dennoch kann es selbst bei sorgfältiger präoperativer Vorbereitung und korrekter Indikationsstellung zu Situationen kommen, die eine Vorstellung des Patienten in einer klinisch mund-, kiefer- und gesichtschirurgischen Einrichtung mit möglicher Maximalversorgung notwendig machen.

Ein solches Vorgehen kann sich beim Auftreten einer frühen Nachblutung in Folge eines vorausgegangenen dentoalveolären Eingriffes ergeben. Das Auftreten der Nachblutung außerhalb der Sprechzeit des Primärbehandlers zwingt den Patienten, einen Notdienst oder eine dienstbereite kieferchirurgische Fachklinik aufzusuchen.

In der Literatur gibt es zahlreiche Hinweise zur Aufklärung des Patienten über Verhaltensregeln nach beendeten chirurgischen Eingriffen und zur postoperativen Nachsorge (Busche 1998). In der Praxis zeigt sich jedoch, dass nur ein kleiner Anteil der Patienten im Blutungsfall richtig aufgeklärt ist.

Das Ziel dieser Arbeit ist es, mögliche Beziehungen zwischen Nachblutungen und anamnestischen Faktoren, wie Alter, Geschlecht, Krankengeschichte, Art und Indikation antikoagulatorischer Medikation, Art und Ort der Operation, primären und sekundären postoperativen Maßnahmen gegen Blutungen zu untersuchen. Darüber hinaus ist es von besonderem Interesse aus den Ergebnissen Schwachstellen im bisherigen therapeutischen Vorgehen aufzudecken, um Empfehlungen für das Verhalten von Erst- und Zweitbehandler abzuleiten, die das Risiko und weitere nachteilige Folgen für den Patienten vermindern.

MATERIAL UND METHODEN

PATIENTENAUSWAHL

In der klinisch-prospektiven Studie zu Nachblutungen nach dentoalveolären Eingriffen wurden Daten von 76 Patienten verarbeitet, die zwischen April 2015 und März 2016 mit Nachblutungen den Notdienst der Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastischen Gesichtschirurgie der Universitätsklinik Düsseldorf aufsuchten. Berücksichtigt wurden alle Patienten, die im Ambulanz- oder Notdienst akut vorstellig wurden und unter laufender antikoagulatorischer Medikation im postoperativen Verlauf eine Nachblutung entwickelten.

Die Evaluierung der Daten erfolgte aus einer bei diesem Vorstellungsgrund üblichen Anamnese, klinischen und laborchemischen Untersuchung sowie entsprechender Behandlung. Zusätzliche Untersuchungen waren nicht notwendig.

Alle vorstelligen Patienten hatten einen ambulanten oralchirurgischen Eingriff hinter sich und litten an einer daraus resultierenden oralen Nachblutung. In den meisten Fällen handelte es sich bei dem Eingriff um eine Einfach- oder Mehrfachzahnextraktion im Ober- und / oder Unterkiefer. In einigen Fällen wurden Patienten mit einer vorausgegangenen WSR oder einem parodontalen Eingriffen vorstellig. Die Eingriffe wurden dabei entweder ambulant in einer Zahnarzt- oder Oralchirurgiepraxis in der Region Düsseldorf oder in der Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastischen Gesichtschirurgie der Universitätsklinik Düsseldorf durchgeführt.

EINSCHLUSS- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN

Explizit wurden nur solche Patienten für diese klinische Studie berücksichtigt, die sich im Rahmen des Notdienstes vorstellten und deren postoperative Blutung durch antikoagulatorische Medikamente induziert war. Die Nachblutung musste dabei als Folge eines dentoalveolären Eingriffes aufgetreten sein. Patienten mit hämostaseologischen oder hämatologischen Erkrankungen oder solche, die sich aufgrund von Tumorarrosionsblutungen vorstellten, blieben ebenso wie unvollständige Datensätze und Daten mit fehlender Einwilligung unberücksichtigt.

Von allen Patienten mit passenden Einschlusskriterien wurden die erhobenen Daten entsprechend der oben aufgeführten Fragestellung ausgewertet.

DIE BEHANDLUNG DES PATIENTEN MIT POSTOPERATIVEN BLUTUNGEN

Befundbogen bei postoperativen oralen Nachblutungen

Patientendaten

Vorstellungsdatum _____
 Name _____
 Vorname _____
 Geburtsdatum _____

AUFKLEBER

Medikamenteanamnese

Marcumar _____ Dosierung (Tbl / mg)
 ASS _____ Dosierung
 Clopidogrel _____ Dosierung
 Rivaroxaban _____ Dosierung
 Sonstige _____ Dosierung

Letzte Einnahme _____
 Letzter INR _____
 Ziel INR _____

Allgemeine Anamnese

VHF
 Klappenersatz
 Thrombose
 Herzinfarkt
 Schlaganfall
 vWJ Syndrom
 Hämophilie A/B
 Sonstige: _____

Spezielle Anamnese

Überweiser / Vorbehandler _____
 Zeitpunkt des Eingriffes _____
 Art des Eingriffes _____

Zahnextraktion Zahn: _____
 Alveole übernäht
 Parodontale Behandlung
 Sonstiges: _____

Aufklärung über Nachblutung erfolgt

Therapie

Anästhesie
 Lokal
 ITN

Durchgeführte chirurgische Maßnahmen

Tranexantupfer
 Naht
 Tabotamp
 Kollagenkegel
 Elektrisch
 VP
 BE
 Sonstiges

Stationäre Aufnahme erforderlich
 Transfusionsbedarf → ____EKs

Abb. 1: **Befundbogen bei postoperativen Nachblutungen** – Medikation, Indikation, Blutwerte und Therapie des Erst- und Zweitbehandlers werden genau untersucht

Sobald ein Patient in der Ambulanz oder der Notaufnahme des Universitätsklinikums mit oralen Nachblutungen vorstellig wurde, erfolgte zunächst neben der allgemeinen Anamnese eine Blutungsanamnese (vgl. Abbildung 1). Neben allgemeinen Daten, die Alter und Geschlecht umfassen, waren eigenanamnestische Angaben zu Erkrankungen, die in direktem Zusammenhang mit der Einnahme der gerinnungshemmenden Medikamente stehen, von Interesse. Besondere Aufmerksamkeit lag auf der Medikamentenanamnese. Der Name des Präparates wurde ebenso wie die Dosierung und die letzte Einnahme vor dem primären Eingriff vermerkt. Angaben zur Art und zum Ort der Operation waren ebenfalls von Bedeutung. Darüber hinaus wurde der Patient über die Zeitspanne zwischen Primäreingriff und Auftreten der Blutung sowie zu Maßnahmen gefragt, die er ab dem Zeitpunkt der Blutung getroffen hatte. In diesem Zusammenhang wurde ebenfalls dokumentiert, ob seitens des Erstbehandlers eine ausführliche Aufklärung bezüglich des Verhaltens im postoperativen Blutungsfall erfolgt war.

Bei Patienten mit postoperativen Nachblutungen, die in der Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastischen Gesichtschirurgie der Universitätsklinik Düsseldorf operiert wurden, waren die Information bereits bekannt und wie in Abbildung 1 dokumentiert.

THERAPIEOPTIONEN

Im Anschluss an die Befunderhebung erfolgt die Therapie. Diese richtet sich nach der Schwere und Art der Blutung und der hämostyptischen Maßnahme des Vorbehandlers. Eine vor der Therapie gesetzte lokale Anästhesie sorgt durch Adrenalinzusatz, bei fehlender Kontraindikation, für eine erste Hämostase und damit verbundenen besseren Beurteilbarkeit der Wunde. Anschließend wird eine Behandlung entsprechend Abbildung 2 eingeleitet und kann entsprechend der Ausprägung der Blutung eskaliert werden. Im Falle einer leichten Blutung besteht die Therapie der Wahl aus der Anwendung eines „hämostatischen Mittels“. Als hämostatische Mittel stehen Tranexamsäure, Kollagenkegel und oxidierte, regenerierte Cellulose zur Verfügung - optional mit Ergänzung einer Naht, wenn diese bei Vorstellung des Patienten noch nicht vorhanden ist. Das verwendete Nahtmaterial ist im Regelfall resorbierbar, da die Wahl dieses Nahtmaterials eine überlappende Vernähung gestattet. Im Falle einer Naht muss zunächst beurteilt werden, ob genügend Gewebe zur überlappenden Naht zur Verfügung steht. Andernfalls ist es notwendig, das Gewebe soweit zu mobilisieren,

wird als Maßnahme gegen Blutungen die Herstellung und Verwendung einer Verbandsplatte initiiert. Nach einem Abdruck der Zähne mit Alginat und der anschließenden Herstellung eines Gipsmodells wird auf diesem eine Tiefziehfolie hergestellt, welche die Extraktionswunde vor mechanischer Belastung schützt und gleichzeitig durch leichten Druck auf die Wunde die Blutung zum Stillstand bringt.

EINWILLIGUNG NACH ERFOLGTER AUFKLÄRUNG UND STUDIENREGISTRIERUNG

Im Anschluss an die Therapie erfolgte die Aufklärung und Einwilligung über die freiwillige Teilnahme an der Studie. Zusätzliche Risiken oder Komplikationen ergeben sich nicht aus dem Studiendesign für den Patienten. Alle erforderlichen klinischen und laborchemischen Untersuchungen gehören zum üblichen Vorgehen.

Alle Patienten werden regulär weiter durch die Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastischen Gesichtschirurgie der Universitätsklinik Düsseldorf oder den Vorbehandler behandelt. Es besteht in der Behandlung kein Unterschied zu Nicht-Probanden. Studienverweigerer und -abbrecher werden genauso behandelt wie Studienteilnehmer. Die einzuschließenden Patienten werden hierüber im Aufklärungsgespräch mündlich und schriftlich informiert, ihre Einwilligung schriftlich dokumentiert. Ein positives Ethikvotum wurde von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Heinrich Heine Universität Düsseldorf erteilt (Interne Studiennummer: 4925R / Registrierungs-ID:2015013129).

STATISTISCHE METHODEN

Die statistische Auswertung wurde mit dem Programm Excel (Microsoft, Version 2008, Mac) realisiert. Im Falle von nominalskalierten Werten mit einem Anteil von Zellen mit Anzahl < 5 von über 25% wurde, ggf. nach Klassenzusammenlegung ein Fisher's Exact Test durchgeführt. Bei T-Testen erfolgte die Auswahl der passenden Variante nach vorheriger Durchführung eines F-Tests zur Bewertung der Varianz der jeweilig verglichenen Gruppen.

Um die Testergebnisse quantitativ zu vergleichen wurde der p-Werte berechnet. Ein p-Wert $\leq 0,05$ wurde als signifikant gewertet.

ERGEBNISSE

Im Zeitraum April 2015 bis März 2016 stellten sich 76 Patienten mit oralen Nachblutungen im Notdienst der Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastischen Gesichtschirurgie der Universitätsklinik Düsseldorf vor, die zusätzlich Antikoagulantien in der Medikamentenanamnese angaben. Die Verteilung von Alter und Geschlecht des Patientenkollektives sind Abbildung 3 und 4 zu entnehmen.

ALTER UND GESCHLECHTSVERTEILUNG

Der Anteil der Männer (n = 51) fiel mit 67 % im Gegensatz zu den Frauen (n = 25) mit 33 %² am Patientengesamtaufkommen höher aus.

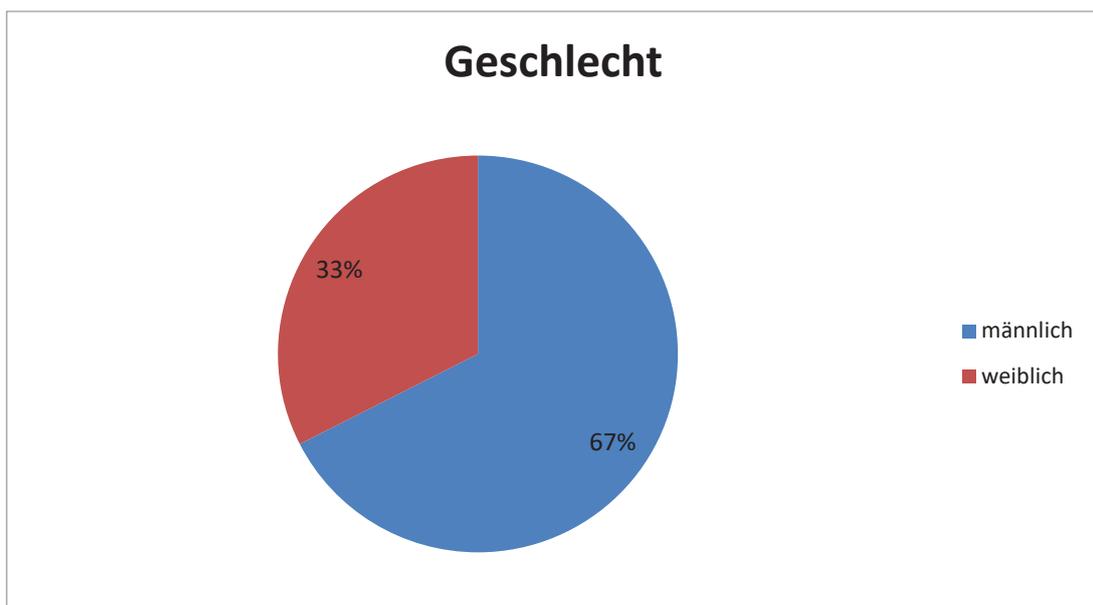


Abb. 3: **Geschlecht der Patienten** (n = 76) - Männlich: 67 % (n = 51), weiblich: 33 % (n = 25)

² Alters- und Prozentangaben wurden auf ganze Zahlen, alle übrigen Ergebnisse auf eine Dezimalzahl gerundet.

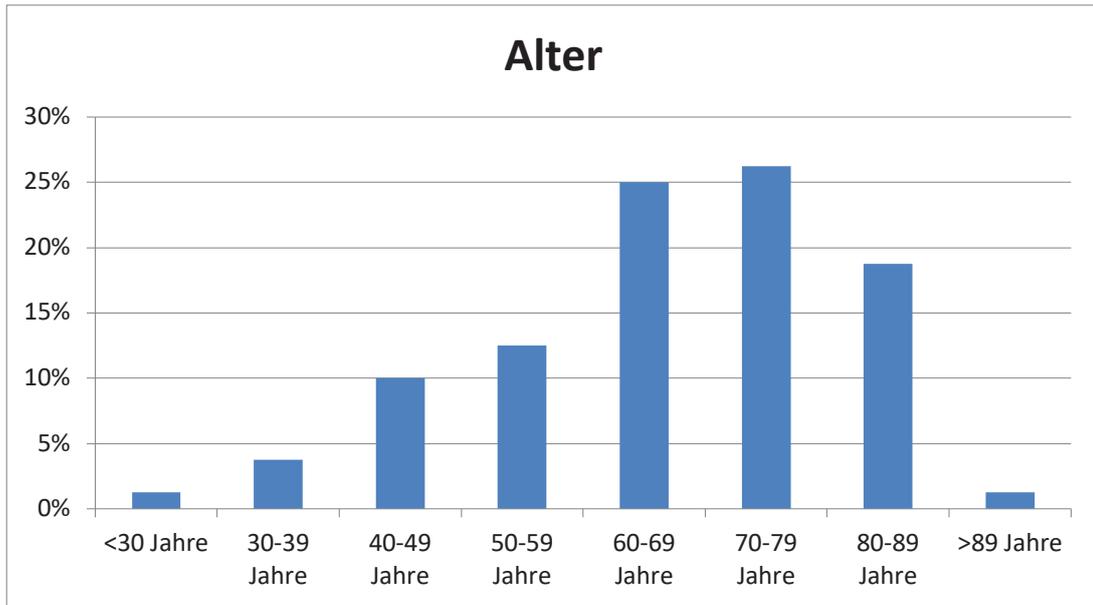


Abb. 4: **Alter der Patienten** (n = 76) - x-Achse: Alter, y-Achse: Anzahl der Patienten, Mittelwert: 67,5 Jahre

Das Durchschnittsalter dieser Patienten betrug 67,5 Jahre (SD 13). Der jüngste behandelte Patient war 19 Jahre, der Älteste 91 Jahre alt. 70 % der Patienten waren der Gruppe der 60 – 89 jährigen zuzuordnen (vergl. Tabelle 1). Das Indikationsspektrum der antikoagulatorischen Therapie zeigt Abbildung 5.

Tabelle 1: **Altersverteilung der Probanden**

Altersgruppe (Jahre)	n =
30-39	2
40-49	8
50-59	10
60-69	20
70-79	20
80-89	15
90-99	1
Durchschnitt	67,5
Standardabweichung	13

INDIKATION UND MEDIKATION

Die Indikation der antikoagulatorischen Therapie ist vielfältig. Abbildung 5 zeigt, dass Patienten mit Klappenersatz (n = 18), Reinfarktprophylaxe bei Zustand nach Herzinfarkt (n = 15) und Vorhofflimmern (n = 14) mit 63 % am Gesamtkollektiv am stärksten repräsentiert waren. Neben Thrombosen, Stents und Strokes waren auch Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie oder Schmerzen in der Allgemeinanamnese in der Notaufnahme vorstellig. Die Schmerzsymptomatik führte bei 4 Patienten durch eine übermäßige Einnahme von blutverdünnenden Schmerzmitteln zu einer ungewollten Antikoagulation. Diese 4 Patienten nahmen ASS und finden sich in Abbildung 6 entsprechend in der Gruppe der Patienten mit ASS in der Medikamentenanamnese wieder.

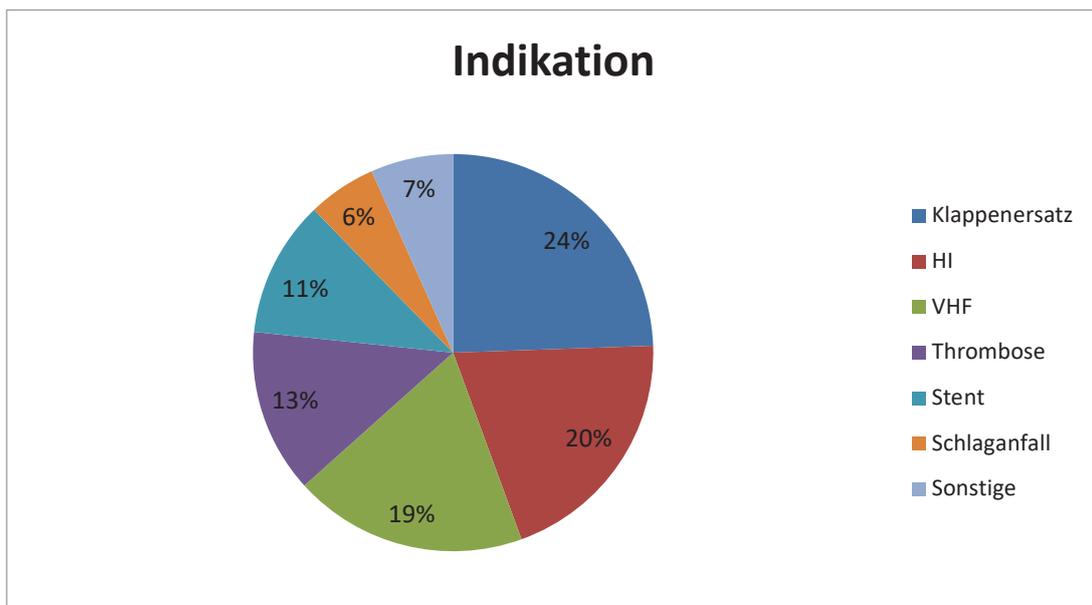


Abb. 5: **Indikation** (n = 76) – Zusammensetzung des zur antikoagulatorischen Therapie führenden Indikationsspektrums

Die in der Einleitung beschriebenen antikoagulatorischen Substanzen sind entsprechend ihrer Indikation unterschiedlich häufig in der Medikamentenanamnese der Patienten mit Nachblutungen vertreten. Abbildung 6 zeigt die Wirkstoffgewichtung der kieferchirurgisch versorgten Patienten.

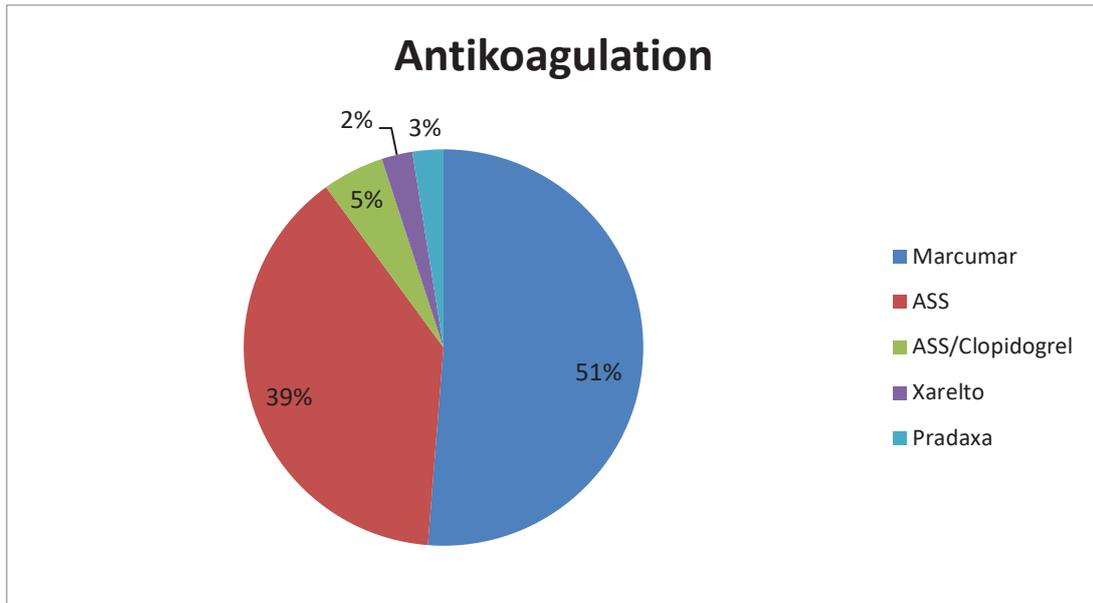


Abb. 6: **Eingenommene Antikoagulantien** - in Prozent (n = 76)

Phenprocoumon (Marcumar®) macht dabei über die Hälfte aller mit Nachblutung vorstelligen Patienten aus. Die mit ASS blutverdünnte Patientengruppe stellt rund ein Drittel aller Patienten dar. Kombinationstherapien und neue Antikoagulantien wie Rivaroxaban (Xarelto®) und Dabigatran (Pradaxa®) stellen die restliche Gruppe mit 10 % dar.

Das durchschnittliche Zeitintervall der medikamentösen Pausierung betrug bei den Patienten unter Medikation mit Phenprocoumon 2,6 Tage (SD 1,3). 19 Patienten unter laufender Phenprocoumontherapie hatten die Einnahme nicht pausiert. Von den Patienten unter ASS hatte einer dieses pausiert, und zwar 1 Tag präoperativ. Bei den Patienten unter Rivaroxaban betrug die Zeit der Pausierung 0,5 Tage (SD 0,5 Tage). Beide Patienten mit Dabigatranmedikation sowie alle 4 Patienten unter Clopidogrel + ASS-Medikation hatten diese nicht abgesetzt.

Abbildung 7 zeigt, dass in abnehmender Häufigkeit Extraktionspatienten bis zu vier Tage nach Primäreingriff mit Nachblutungen vorstellig werden.

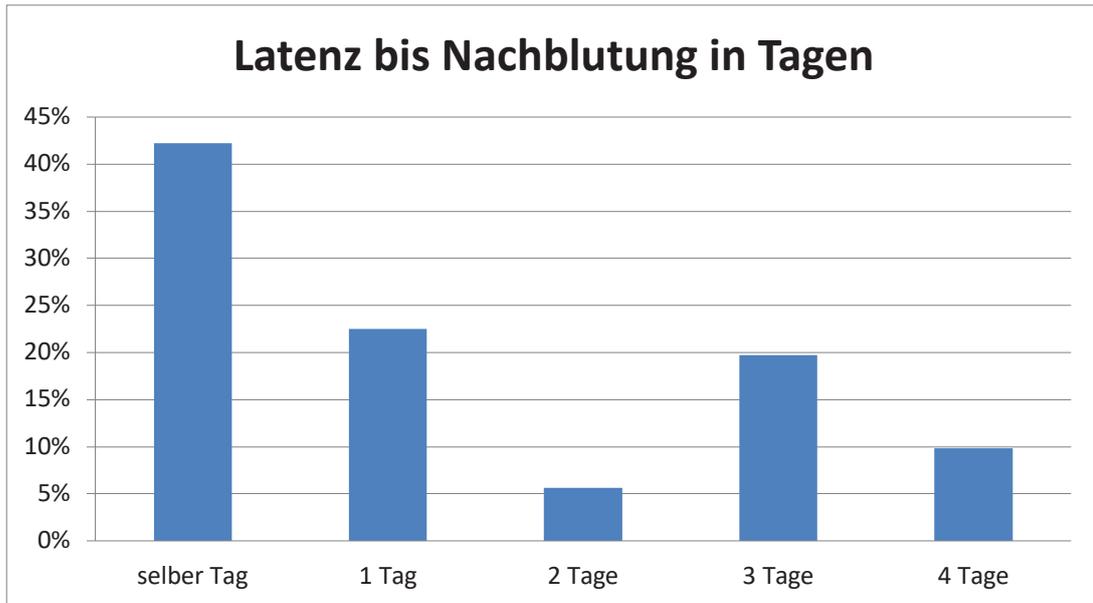


Abb. 7: **Latenz bis zur Nachblutung der Extraktionspatienten in Tagen**

x-Achse: Latenz in Tagen, y-Achse: Anzahl der Patienten (n = 68). Alle Antikoagulantien sind berücksichtigt

Die mit 42 % größte Gruppe stellen Patienten dar, die am Tag der Extraktion mit Nachblutungen in der Notaufnahme erscheinen (n = 29). Weiterhin zeigt sich eine Zunahme der Nachblutungswahrscheinlichkeit am dritten postoperativen Tag (n = 13)

CHIRURGISCHE ANAMNESE

Der zur oralen Blutung führende Eingriff war mit 89 % die Zahnextraktion. Die restlichen 11 % stellten Wurzelspitzenresektionen mit 7 % und parodontale Behandlungen mit 4 % dar. Nachblutungen nach Zahnextraktionen machen damit den signifikant größten Anteil am Patientengut dieser Studie aus.

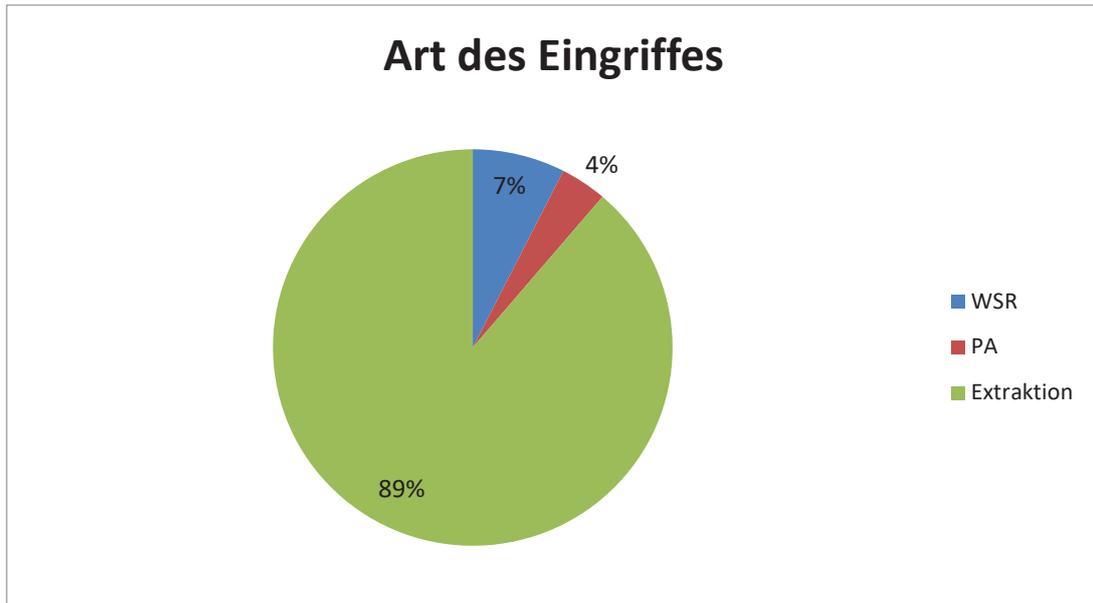


Abb. 8: **Art des Eingriffes** – Auswertung nach Häufigkeit in % (n = 76)

55 (72 %) der Vorbehandler waren Zahnärzte, 14 (18 %) Oralchirurgen und 7 (9 %) Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgen.

Tabelle 2: **Vorbehandler und durchgeführte Operationen**

	ZA	OCH	MKG	Summe
Extraktionen	51	11	6	68
PAR-Behandlung	2	0	0	2
WSR	2	3	1	6
Summe	55	14	7	76

Sämtliche OPs sind in Lokalanästhesie durchgeführt worden. 86 % (n = 65) der Operationen waren in einer Praxis, 14 % (n = 11) der Operationen in einer Klinik durchgeführt worden. Bei den Patienten nach Zahnextraktionen sind durchschnittlich 2,9 (SD 1,7 / Maximum 8) Zähne gezogen worden (vergl. Abbildung 9)

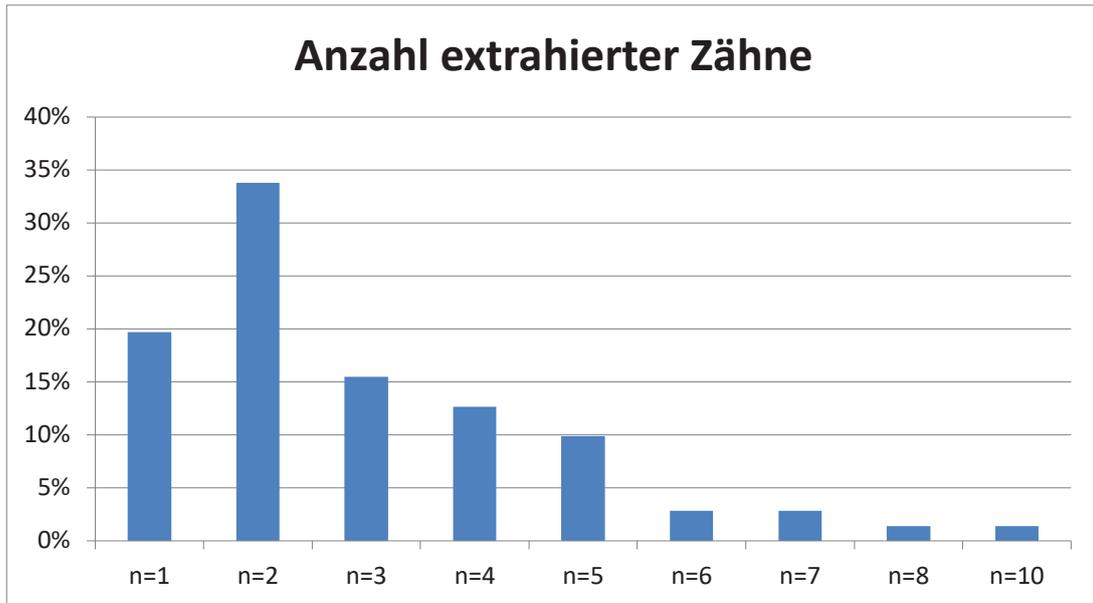


Abb. 9: **Anzahl extrahierter Zähne** - x-Achse: Anzahl (n) der Extrahierten Zähne pro Eingriff, y-Achse: Anzahl der Patienten in % (n = 68)

Abbildung 9 zeigt, dass über die Hälfte der ambulanten Extraktionen antikoagulierter Patienten die zu Nachblutungen führen auf Einzel- oder Zweizahnextraktionen zurückzuführen sind (53,5 %). Die andere Hälfte der vorstelligen Patienten wies in abnehmender Häufigkeit drei oder mehr extrahierte Zähne auf. Ambulante Reihenextraktionen unter Antikoagulation mit mehr als 6 extrahierten Zähnen stellen 8,4 % des Gesamtkollektives.

Eine mögliche Maßnahme zur Verhinderung unerwünschter Nachblutungen stellt die Naht der Alveole nach Extraktion dar. Abbildung 10 stellt die Gruppe der Patienten mit Primärnaht unmittelbar nach Eingriff den Patienten gegenüber, deren Extraktionsalveole nicht durch den Erstbehandler mittels Naht versorgt wurde. Es lagen keine Informationen vor, nach welchen Kriterien die Entscheidung für oder gegen die Naht getroffen worden war.

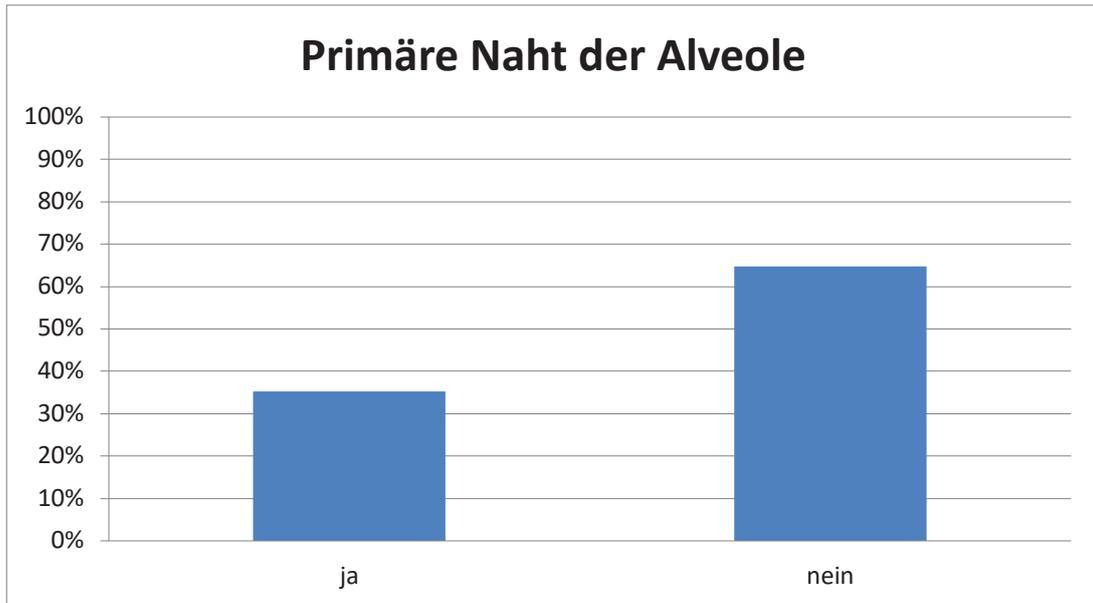


Abb. 10: **Naht der Alveole** - x-Achse: Naht ja vs. nein, y-Achse: Anzahl der Patienten in % (n = 68)

Bei 24 (35 %) Patienten nach Zahnextraktionen ließen sich vom Vorbehandler übernähte Alveolen feststellen, bei 44 (65 %) war dies nicht der Fall. Abbildung 11 zeigt die Art und Gewichtung der jeweiligen Vorbehandler.

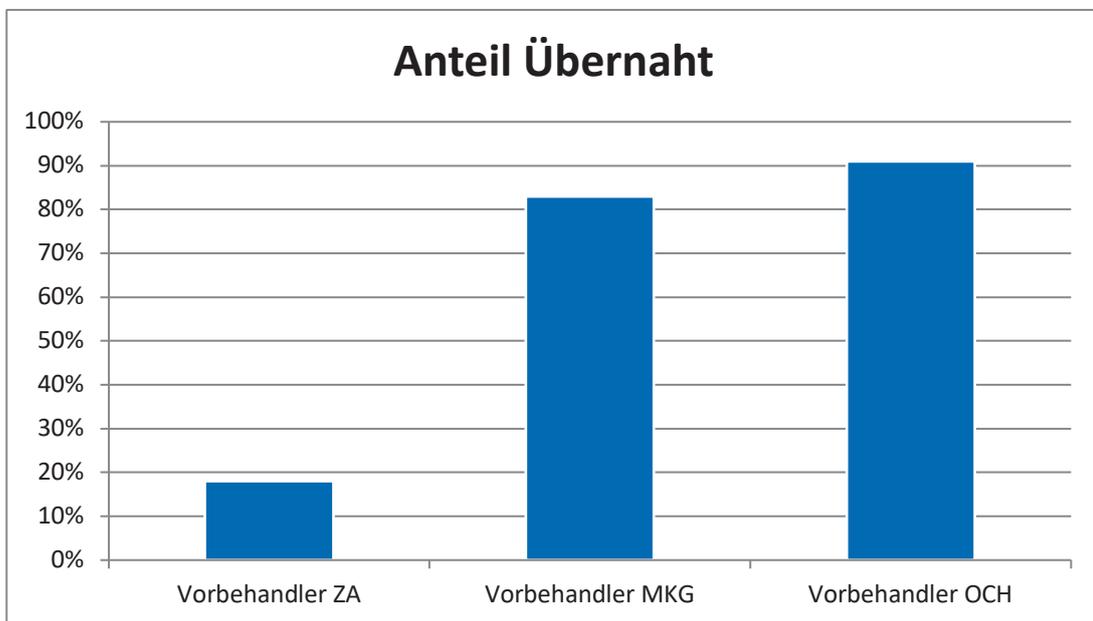


Abb. 11: **Anteil Übernaht** - Anteil Extraktionspatienten mit übernähten Alveolen nach Vorbehandler in % (n = 68)

In der Untergruppe der Patienten unter Phenprocoumon waren bei 38 % der Patienten (n = 15) die Extraktionsalveolen übernaht und bei 62 % der Patienten

(n = 24) ließ sich keine Übernährt feststellen (vergl. Tabelle 3). Bei den Patienten unter ASS-Medikation betrug das Verhältnis 27 % (n = 6) mit übernähten Alveolen zu 73 % (n = 16) nicht-übernähten Alveolen. 5 Fälle waren nicht dokumentiert worden.

Tabelle 3: Anteil übernähter und nicht-übernähter Extraktionsalveolen

	Übernäht	Nicht übernäht
Alle Antikoagulantien	24 (35%)	44 (65%)
Phenprocoumon	15 (38 %)	24 (62 %)
ASS	6 (27 %)	16 (73 %)
ASS + Clopidogrel	0 (0%)	3 (100 %)
Pradaxa	0 (0%)	1 (100%)
Xarelto	2 (100%)	0 (0%)
Chi-Quadrat-Test (Phenprocoumon/übrige Antikoagulantien)	0,09	
Vorbehandler ZA	9 (18 %)	42 (82 %)
Vorbehandler OCH	10 (91 %)	1 (9%)
Vorbehandler MKG	5 (83 %)	1 (17 %)
Chi-Quadrat-Test (Vorbehandler ZA/Vorbehandler OCH+MKG)	<0,001	

13 % (n = 10) der Patienten gaben an, sich an erteilte Verhaltensregeln im Falle einer Nachblutung erinnern zu können, 87 % (n = 66) konnten sich an keine Verhaltensregeln erinnern. In allen Fällen handelte es sich dabei um die Anweisung, Aufbisstupfer zu benutzen. Andere Maßnahmen wurden nicht empfohlen. Von den bei Zahnärzten vorbehandelten 42 Patienten, bei denen Zahnextraktionen ohne Alveolenübernährt durchgeführt worden waren, konnten sich 12 % (n = 5) der Patienten an Verhaltensregeln erinnern, 88 % (n = 37) nicht.

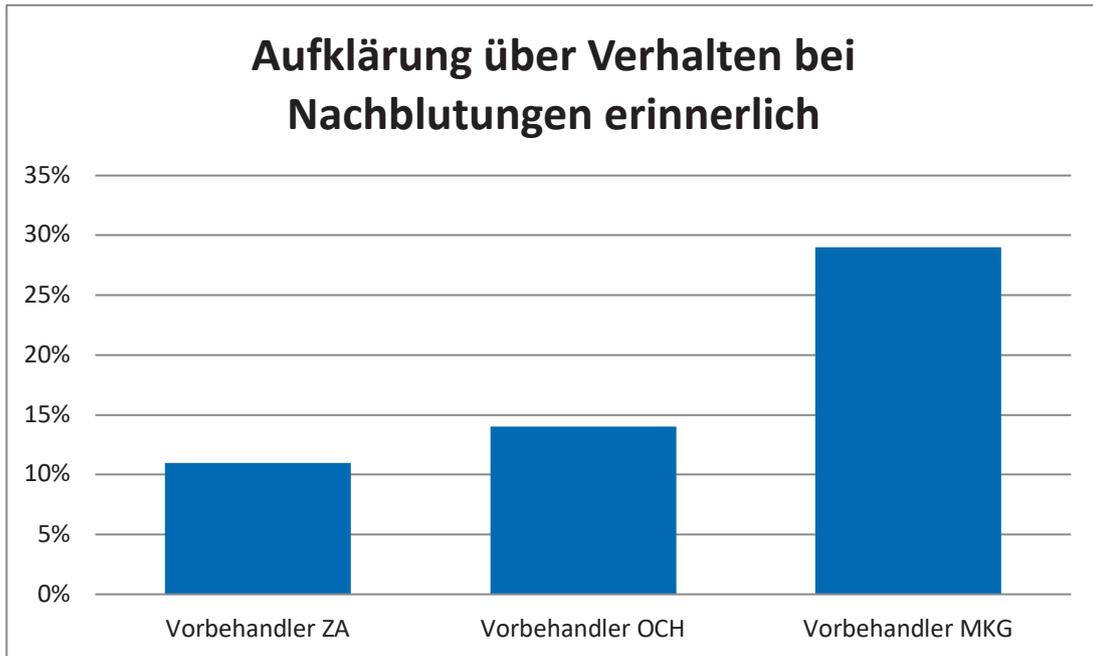


Abb. 12: **Aufklärung über Verhalten bei Nachblutung erinnerlich** - nach Vorbereiter (ZA vs. Oralchirurg vs. MKG) in % (n = 76) (Chi-Quadrat-Test [ZA/(MKG+OCH) 0,01)

LABORWERTE

Bei 39 Patienten aus der Phenprocoumon-Gruppe wurde der INR bestimmt. Er betrug durchschnittlich 1,9 (SD 0,4). Der niedrigste INR lag dabei bei 1,3, der höchste INR bei 3,0. Der INR unterschied sich bei Phenprocoumon-Patienten hinsichtlich der Kriterien Einzel-/Mehrzahnextraktion sowie Alveolenübernaht jeweils nicht statistisch signifikant (vergl. Tabelle 4)

Tabelle 4: **INR-Werte**

	n =	INR	Standardabw.	Signifikanz	Test
Übernaht	15	2,0	0,47		
Keine Übernaht	24	1,8	0,32	0,12	T-Test einseitig, unterschiedliche Varianzen
Einzelzahnextraktion	8	2,1	0,44		
Mehrzahnextraktion	31	1,9	0,37	0,08	T-Test einseitig, gleiche Varianzen

WEITERE BEHANDLUNG

Die blutstillenden therapeutischen Maßnahmen sind Tabelle 5 zu entnehmen. Der größte Teil der Blutungen mit 39 % konnte durch alleinige Anwendung von Cyklokapronaufbisstupfern behandelt werden.

Tabelle 5: **Art der Behandlungsmaßnahmen** - Vergleich der Häufigkeit aller durch den Sekundärbehandler durchgeführten Behandlungen

Maßnahme	Häufigkeit absolut (n)	Häufigkeit relativ (%)
Cyklokaprontupfer	31	39
Naht	21	26
Naht + Cyklokaprontupfer	11	14
Naht + Tabotamp	4	5
Verbandplatte + Naht + Cyklokaprontupfer	4	5
Naht + Elektrokoagulation	4	4
Verbandplatte + Naht	3	4
Verbandplatte + Peripac	2	2
Summe	80	100

20 (26 %) benötigten eine Naht, eine Kombination aus Cyklokaprontupfer und Naht war bei 11 (14 %) Patienten erforderlich. Die Kombination Naht + Tabotamp erfolgte 4 Mal (5 %), ebenso wie die Kombination Verbandplatte + Naht + Cyklokaprontupfer. Eine Kombination aus Naht + Elektro-Koagulation erfolgte 3 Mal (4 %). Die Eingliederung einer Verbandplatte zusammen mit einer Naht erfolgte bei 2 Patienten (3 %). Die Kombination Verbandplatte + Peripac® wurde 2 Mal (3 %) Mal durchgeführt.

Alle durchgeführten therapeutischen Maßnahmen wurden entsprechend ihrer Komplexität in drei Kategorien eingeteilt. Abbildung 13 ist zu entnehmen, dass die beiden einfachsten Maßnahmen bereits bei 65 % aller Patienten eine erfolgreiche Blutstillung erzielen konnte. Weitere 22 % der Patienten konnten durch komplexere Maßnahmen erfolgreich behandelt werden. Die restlichen 13 % der vorstelligen Patienten wurden zur weiteren Therapie stationär aufgenommen.

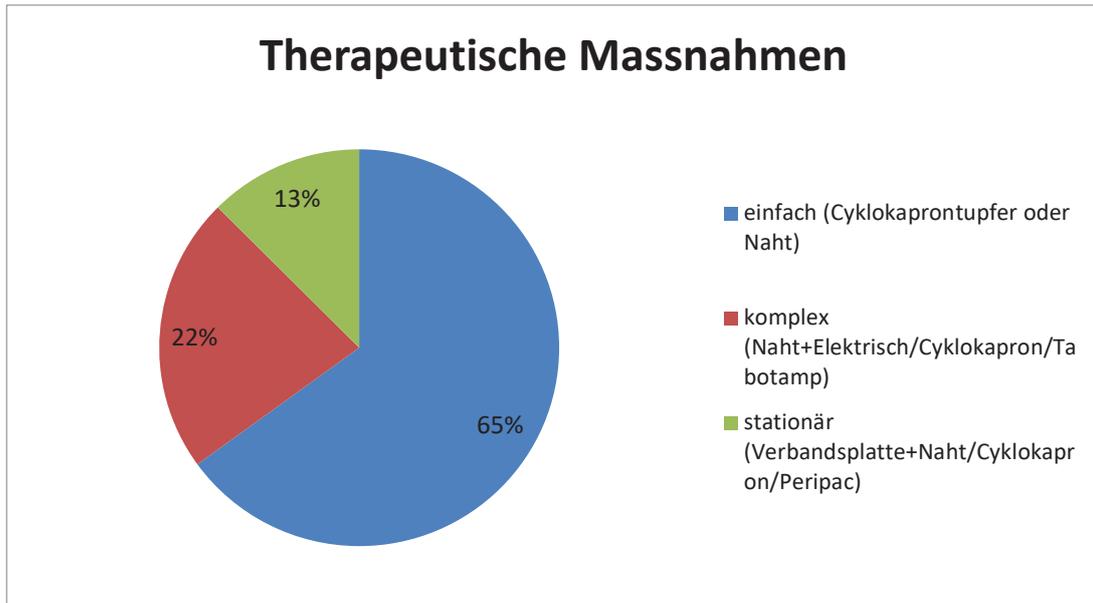


Abb. 13: **Therapeutische Massnahmen** - Klassifizierte Massnahmen zur Blutstillung durch sekundären Behandler in % (n = 76)

9 (13 %) der Patienten mussten stationär aufgenommen werden. 8 Patienten dieser Gruppe waren von Zahnärzten vorbehandelt worden, 1 Patient von einem oralchirurgischen Behandler.

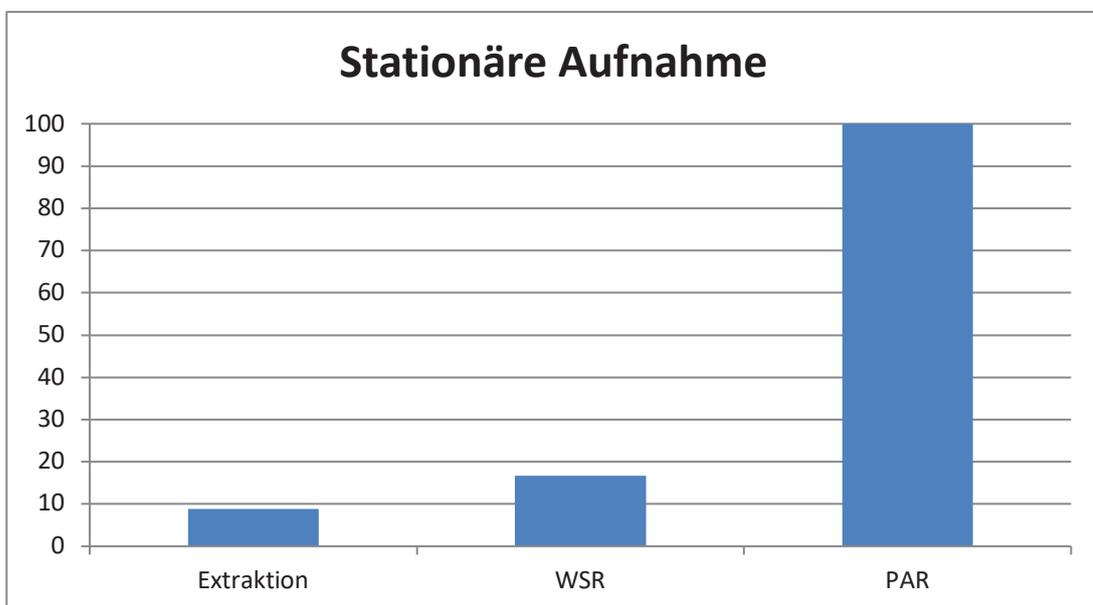


Abb. 14: **Stationäre Aufnahmen** - Anteil der stationären Aufnahme nach Art der alio loco erfolgten Operation in Prozent

6 dieser Patienten hatten Phenprocoumon eingenommen, 2 hatten ASS eingenommen und 1 Patient Clopidogrel + ASS. Das durchschnittliche Alter der Patienten, die stationär aufgenommen werden mussten, lag bei 68 (SD 18) Jahren. Bei 6 Patienten wurden Zahnextraktionen durchgeführt und dabei durchschnittlich 4,2 (SD 2,7) Zähne extrahiert. 2 Patienten unterzogen sich einer Parodontitis-Behandlung, und 1 Patient einer WSR. Die Dauer des stationären Aufenthaltes betrug dabei durchschnittlich 2,8 (SD 0,7) Tage. In keinem Fall war die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten erforderlich.

VERGLEICH DER PATIENTEN MIT KONSEKUTIVER STATIONÄRER AUFNAHME MIT DEN AMBULANTEN PATIENTEN

Patienten nach Zahnextraktionen mussten statistisch signifikant seltener aufgenommen werden als die übrigen Patientengruppen (6 von 68 vs. 3 von 8; $p=0,02$). Die aus dieser Behandlungsgruppe stationär aufgenommenen Patienten wiesen keine statistisch signifikant höhere Extraktionsanzahl auf als nicht stationär behandelte Patienten mit Nachblutung nach Zahnextraktion (4,2 vs. 2,7; $p=0,14$). Patienten nach PAR-Behandlungen hingegen mussten statistisch signifikant häufiger stationär aufgenommen werden ($p=0,013$). Die Häufigkeit der stationären Aufnahme hing nicht von der formalen Qualifikation des Vorbehandlers ab ($p=0,56$). Ebenso wenig waren stationäre Aufnahmen bei Phenprocoumon-Patienten statistisch signifikant häufiger als bei den übrigen Patienten ($p=0,75$) (Tabelle 6).

Tabelle 6: Vergleich der Patienten, die nicht- / stationär aufgenommen wurden

	Stat. aufgen.	Nicht stat. aufgen.	Statistisches Verfahren	Signifikanz
Durchschnittsalter / Standardabweichung	68 / 18	66 / 14	T-Test, einseitig, gleiche Varianzen	0,34
Z. n. Extraktionen	6	62	Chi-Quadrat-Test [Z.n. Extraktionen / (PAR+WSR)]	0,02
Durchschnittliche Zahl extrahierter Zähne/STABW	4,2 (2,7)	2,7 (1,5)	T-Test, einseitig, unterschiedliche Varianzen	0,14
Z. n. PAR	2	0	Fisher's Exact Test, 2-tail [Z. n. PAR/(Extraktion + WSR)]	0,013
Z. n. WSR	1	5	Chi-Quadrat-Test [WSR/(Extraktion + PAR)]	0,70

Summe	9	67	-	-
Vorbehandler ZA	8	47	Chi-Quadrat-Test [ZA/(MKG+OCH)]	0,56
Vorbehandler OCH	1	13	s.o.	s.o.
Vorbehandler MKG	0	7	s.o.	s.o.
Phenprocoumon	6	35	Fisher's Exact Test, 2-tail (Phenprocoumon vs. alle anderen Antikoagul.)	0,75
ASS	2	25	s.o.	s.o.
ASS + Clopidogrel	1	3	s.o.	s.o.
Pradaxa	0	2	s.o.	s.o.
Xarelto	0	2	s.o.	s.o.

DISKUSSION

BEHANDLUNG ANTIKOAGULIERTER PATIENTEN

Die Behandlung von Patienten mit gerinnungshemmenden Medikamenten ist aus der modernen Medizin nicht mehr wegzudenken. Mit Akzentuierung des höheren Lebensalters müssen multimorbide Patienten aufgrund mannigfaltiger Pathologien zunehmend orale Antikoagulantien lebenslang einnehmen. Dieses Patientengut stellt den behandelnden Chirurgen vor eine Problemstellung, die nicht alleine mit der chirurgischen Intervention abschließend therapiert ist, sondern gesonderter Handhabung auch über die eigentliche Behandlung hinaus bedarf.

Nachblutungen als Folge oralchirurgischer Eingriffe können medikations-, operations- und / oder patientenbedingt sein und zur notfallmäßigen Vorstellung des Patienten führen.

Eine umfassende prospektive Studie, welche die Charakteristika der Patienten, die durchgeführten Operationen, die Intervalle bis zur behandlungsbedürftigen Nachblutung, die Häufigkeit stationären Behandlungsbedarfs und die Häufigkeit des Bedarfs von Fremdblutgaben in einem mund-, kiefer-, gesichtschirurgischen Setting untersucht, existiert bislang nicht.

In der Literatur finden sich bereits zahlreiche Arbeiten zur Problematik von Nachblutungen nach oralchirurgischen Eingriffen (Salam, Yusuf et al. 2007, Bacci, Maglione et al. 2010, Hong, Napeñas et al. 2010, Handschel, Willamowski et al. 2011, Karlı, Erdogan et al. 2011, Kosyfaki, Att et al. 2011, Morimoto, Niwa et al. 2011, Pereira, Gasparetto et al. 2011, Hong, Napenas et al. 2012, Morimoto, Niwa et al. 2012, Prokopidi 2012, Broekema, van Minnen et al. 2014).

Die genannten Untersuchungen weisen jedoch alle gewisse Limitationen auf. In einigen Arbeiten werden die durchgeführten Operationen nicht weiter aufgeschlüsselt (Hong, Napeñas et al. 2010, Hong, Napenas et al. 2012), andere konzentrieren sich ausschließlich oder zum größten Teil auf Zahnextraktionen (Blinder, Manor et al. 2001, Salam, Yusuf et al. 2007, Handschel, Willamowski et al. 2011, Karlı, Erdogan et al. 2011, Morimoto, Niwa et al. 2011, Pereira, Gasparetto et al. 2011, Morimoto, Niwa et al. 2012, Prokopidi 2012) oder dokumentieren das chirurgische Management der Nachblutungen nicht (Broekema, van Minnen et al. 2014).

Weiterhin fokussieren sie auf das in Deutschland wenig gebräuchliche Warfarin statt auf Phenprocoumon (Bacci, Maglione et al. 2010, Morimoto, Niwa et al. 2011, Pereira, Gasparetto et al. 2011), beziehen sich auf in Deutschland ungebräuchliche Leitlinien (Broekema, van Minnen et al. 2014) oder weisen ein retrospektives Studiendesign auf (Hong, Napenas et al. 2012). Andere Limitationen liegen in kleinen Patientenzahlen (Hong, Napeñas et al. 2010, Handschel, Willamowski et al. 2011, Prokopidi 2012) oder darin, dass zu einem erheblichen Teil an Universitätskliniken operierte Patienten eingeschlossen worden waren mit entsprechend fraglicher Aussagekraft für den ambulanten Bereich (Handschel, Willamowski et al. 2011, Prokopidi 2012). Andere Arbeiten stellen selbst eine Heterogenität und schlechte Vergleichbarkeit der vorliegenden Literatur fest (Kosyfaki, Att et al. 2011). Arbeiten, welche die Häufigkeit von den Patienten erinnerlichen Verhaltensregeln im Falle postoperativer Nachblutungen untersucht hätten, konnten nicht gefunden werden.

In dieser prospektiven, deskriptiven klinischen Studie sollte das gesamte Spektrum an Nachblutungspatienten der Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie der Universitätsklinik Düsseldorf einfließen und die mögliche Beziehung zwischen Nachblutungen und allgemein und speziell anamnestischen Daten, sowie primären und sekundären postoperativen Maßnahmen gegen Blutungen untersucht werden. Zentrales Anliegen dieser Arbeit war es, bestehende Ursachen dezidiert aufzudecken, um Empfehlungen für das Verhalten von Erst- und Zweitbehandler abzuleiten, die das Risiko für den Patienten und weitere nachteilige Folgen vermindern.

THERAPIE

Auffällig ist bezüglich der Patienten nach Zahnextraktion, bei denen keine Alveolennaht durchgeführt worden war, die Differenz zwischen den relativen Anteilen bei Oral-/Kieferchirurgen (91 % bzw. 83 %) und Zahnärzten (18 %) ($p < 0,001$).

Folgende Erklärungsansätze wären möglich:

- 1) Zahnärzte führen eine Übernaht besser als Chirurgen durch, so dass die entsprechend versorgten Patienten seltener behandlungsbedürftige Nachblutungen entwickeln und somit einen kleineren Anteil der vorstelligen Patienten darstellen.
- 2) Zahnärzte führten seltener Übernähte durch, wodurch ihre Patienten häufiger behandlungsbedürftige Nachblutungen entwickelten.
- 3) Es liegt eine Kombination beider Möglichkeiten vor.

Die zutreffende Variante ließ sich im Rahmen dieser Studie nicht herausfinden. Möglichkeit 1 ist jedenfalls unplausibel, weil Chirurgen eine höhere entsprechende formale Qualifikation haben als chirurgisch nicht tätige Zahnärzte. Gegen Möglichkeit 2 spricht, dass zahnärztliche Kollegen Patienten mit entsprechendem Nachblutungsrisiko eher an den chirurgischen Kollegen überweisen würden anstatt die Operation selbst durchzuführen. Für Möglichkeit 2 spricht, dass bei weniger chirurgischer Erfahrung das Nachblutungsrisiko auch unterschätzt werden kann und somit eine notwendige Übernaht unterbleiben würde.

GERINNUNGSMANAGEMENT

Bezüglich des perioperativen Gerinnungsmanagements werden eine Wundnaht und die Verwendung lokaler Hämostyptika wie Kollagenvlies bei oralchirurgischen Operationen empfohlen (Reich, Kriwalsky et al. 2009).

Die Behandlung mit Phenprocoumon weist die Besonderheit auf, dass hier die Gerinnungssituation im klinischen Alltag mittels Quick/INR-Wert überwacht und bewertet werden kann. Die DGZMK empfiehlt für „umfangreiche chirurgische Sanierungen“ einen idealen INR im Bereich von 1,6-1,9 anzustreben und für Mehrzahnextraktionen einen INR-Wert zwischen 2,0-3,5 (Schmelzeisen, Gotfredsen et al. 2009). Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie gibt an, dass bei dentoalveolärer Chirurgie ein moderate Absenkung des INR-Wert auf 2,0-1,8

ausreichen könne, wenn das Thromboembolie-Risiko des Patienten dies zulasse (Hoffmeister, Bode et al. 2010). Blinder empfahl die unbedingte Fortsetzung einer Phenprocoumon-Medikation (Blinder, Manor et al. 2001). In der S1-Leitlinie „Bridging“ der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin wird ein INR zum Zeitpunkt einer Einzelzahnextraktion „um 2“ empfohlen (Mainz 2014). Die Empfehlungen der European Society of Cardiology (ESC) und der European Society of Anaesthesiology (ESA) beinhalten, hinsichtlich der perioperativen Antikoagulation bei Patienten unter niedrig dosiertem ASS eine „individuelle Entscheidung“ und bei Patienten unter dualer Plättchenantikoagulation nicht-kardiale Operationen möglichst erst nach Abschluss dieses Regimes durchzuführen, und diese dann unter Fortführung der ASS-Medikation. Das Pausieren neuer oraler Antikoagulantien (wie Rivaroxaban und Dabigatran) vor einer OP solle „2-3 Halbwertszeiten“ vor der OP erfolgen. Bezüglich des INR-Wertes bei Patienten unter Vitamin-K-Antagonisten schließlich bezeichnet die Leitlinie eine Operation bei einem INR-Wert von $< 1,5$ als sicher. Bei Patienten mit hohem thromboembolischen Risiko sei jedoch eine Substitution durch niedermolekulares Heparin in therapeutischer Dosierung erforderlich (Kristensen, Knuuti et al. 2014). Von Bolm et al. wurde empfohlen, kleiner bis mittelgroße zahnärztlich-chirurgische Operationen im unteren therapeutischen INR-Bereich, kombiniert mit geeigneten Maßnahmen zur Blutungsprävention, durchzuführen (Bolm, Walter et al. 2016). Der durchschnittliche INR der Phenprocoumon-Patienten dieser Studie lag bei 1,9. Dieser Wert liegt im von der DGZMK für „umfangreiche chirurgische Sanierungen“, sowie dem von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie empfohlenen Bereich. Er ist niedriger als der in der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin und liegt ebenso unterhalb des von der DGZMK für Mehrzahnextraktionen empfohlenen Bereiches. Dasselbe gilt für die Empfehlung der European Society for Cardiology, und die Empfehlungen von Bolm et al. nicht vereinbart werden kann das Ergebnis dieser Studie mit der DGZMK-Leitlinie bezüglich Mehrzahnextraktionen, der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin und der Empfehlung der European Society for Cardiology.

Im Widerspruch zu allen genannten Arbeiten stehen zwei Ergebnisse bezüglich des INR-Wertes:

Erstens unterscheidet sich die durchschnittliche INR bei den Patienten, deren Alveolen übernäht worden waren, nicht von den übrigen Extraktionspatienten. Dies spricht dafür, dass auch bei Durchführung von Alveolenübernähten die INR genauso weit gesenkt werden muss wie bei Verzicht auf diese Maßnahmen.

Zweitens unterscheidet sich der durchschnittliche INR-Wert ebenfalls nicht statistisch signifikant zwischen Patienten nach Einzahn- und Mehrzahnextraktionen. Daraus folgt, dass bei Extraktion eines Zahnes die INR so weit abgesenkt werden muss wie nach Mehrzahnextraktion.

VERHALTENSINSTRUKTION

Der Anteil von 13 % an Patienten, der sich an Verhaltensempfehlungen für den Fall von Nachblutungen erinnern konnte, erscheint auffallend niedrig, zumal alle Patienten eine Antikoagulantien-Anamnese hatten.

Auch hier kann vermutet werden, dass der Großteil aller von den erfassten Vorbehandlern versorgten Patienten sich an Verhaltensregeln erinnern konnte, welche eine notfallmäßige Vorstellung aber verhinderten, so dass die entsprechenden Patienten gerade nicht in der Studie erfasst wurden, sondern nur der Anteil, der eine behandlungsbedürftige Nachblutung entwickelte und sich nicht an Verhaltensregeln erinnern konnte. In diesem Fall hätte der Erfolg der erteilten Verhaltensregeln den Studien-Anteil von Patienten mit erinnerlichen Verhaltensregeln falsch-zu-niedrig erscheinen lassen.

STATIONÄRE AUFNAHME

Interessanterweise hatte das Alter der Patienten keinen Einfluss auf die Notwendigkeit einer stationären Aufnahme.

Beide Patienten, die sich einer Parodontitis-Behandlung unterzogen hatten, mussten stationär aufgenommen werden. Dieses Ergebnis überrascht nicht, weil es bei dieser Behandlung zu diffusen Nachblutungen kommen kann und beim notfallmäßig behandelten Patienten weitere entsprechende Blutungen befürchtet werden müssen; zumal ohne Vorliegen von Behandlungsunterlagen, wie es für eine notfallmäßige

Behandlungssituation typisch ist, Ausmaß und genaue Lokalisation der Behandlung schwierig abzuschätzen sind.

VORTEILE DER STUDIE

Das Durchschnittsalter der Patienten bildet mit 67,5 Jahren vermutlich besser jenes des Phenprocoumon einnehmenden Bevölkerungsanteils ab als einer Studie aus Brasilien, bei der das Durchschnittsalter bei 49 Jahren lag (Pereira, Gasparetto et al. 2011).

Das Geschlechterverhältnis von 67:33 % Männer zu Frauen deckt sich mit den Daten von Koertke 2007 (ca. 70 % Männeranteil) und Maegerlein 2009 (74 %) über den Männeranteil bei phenprocoumonisierten Patienten nach mechanischem Herzklappenersatz (Koertke, Zittermann et al. 2007, Maegerlein 2009).

Ein Hawthorne-Effekt in dieser Studie seitens Vorbehandler und Patienten kann ausgeschlossen werden, weil diese nichts von der Studie wussten.

NACHTEILE DER STUDIE

Wenn man Patienten mit den hier untersuchten zahnärztlich-oralchirurgischen Eingriffen im Einzugsgebiet der Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie der Universitätsklinik Düsseldorf als Grundgesamtheit ansieht, so ist nicht bekannt, wie oft jede OP durchgeführt und welche perioperativen Maßnahmen getroffen wurden. Diese Informationen hätten die Aussagekraft der Studie verbessert, allerdings wäre eine solche Studie durch eine einzelne Klinik schwer durchführbar gewesen.

Die Zahlen der Patienten unter Rivaroxaban, Dabigatran und dualer Plättenantikoagulation waren zu klein, um gesicherte Aussagen zu treffen.

Es wurde nicht dokumentiert, ob und mit welcher Dosis die sonst unter Vitamin-K-Antagonisten behandelten Patienten perioperativ mit niedermolekularem Heparin substituiert worden waren. Dieses hätte eine Nachblutung begünstigen können. Einschränkend ist hierzu allerdings zu sagen, dass die Dokumentation von Menge und Zeitpunkt des entsprechend verabreichten Heparins bei Patienten aus dem Notdienst zum einen fast ausschließlich auf deren Angaben hätte basieren müssen, und zweitens

sich eine Einschränkung des Blutungsrisikos unter Antikoagulation nur bei den Patienten ergeben hätte, die leitlinienwidrig substituiert wurden.

Die Erfassung der Patientendaten in dieser Studie hing von der informierten Einwilligung der Patienten ab. Die in dieser Studie verwendeten Daten von 76 Patienten umfasst einen repräsentativen Ausschnitt der insgesamt mit Nachblutungen im Bereitschaftsdienst behandelten Patienten. Erfasst wurden 101 Patienten die mit Nachblutungen im Notdienst vorstellig wurden. Für 16 Patienten wurde der Anamnesebogen entweder nicht vollständig oder gar nicht ausgefüllt. 5 Patienten verweigerten ihre Einwilligung. Die Daten von vier weiteren Patienten wurden nicht berücksichtigt, da Acetylsalicylsäure als Analgetikum eingenommen wurde und als unerwünschte Nebenwirkung die Thrombozytenaggregation gehemmt hat.

Denkbar wäre, dass die Patienten, die nicht in der Studie erfasst wurden, von dem Notfall so beeindruckt waren, dass für sie eine Studienteilnahme in den Hintergrund rückte. Möglicherweise wurden von Behandlerseite Patienten mit unkomplizierter Nachblutung angesichts des Aufwands eines Studieneinschlusses nicht erfasst und bei fulminanter Blutung ein Aufklärungsgespräch nicht durchgeführt. Wie könnte sich diese Einschränkung für die Aussagekraft der Studie auswirken? Die Hauptaussagen dieser Studie sind erstens, dass die durchschnittliche INR bei Nachblutungspatienten bei (niedrigen) 1,9 liegt und zweitens nach Extraktionen bei antikoagulierten Patienten eine Alveolenübernahme von Zahnärzten statistisch signifikant seltener durchgeführt wird als von Oral- und Kieferchirurgen. Bezüglich der INR könnten entweder Patienten mit höherem oder mit tieferem INR-Wert nicht in der Studie erfasst worden sein, obwohl sie tatsächlich notfallmäßig behandelt wurden. Der erste Fall ist wenig wahrscheinlich, weil bei einer höheren INR allenfalls von stärkeren Blutungen auszugehen ist – solche Patienten bieten also klinisch eher ein eindrückliches Bild und benötigen eine aufwendigere Behandlung, so dass die Wahrscheinlichkeit eines Studieneinschlusses eher höher wäre. Umgekehrt ist es bei niedrigem INR-Wert wahrscheinlicher, dass nur kleine Nachblutungen vorliegen, die schnell behandelt werden können, so dass die Wahrscheinlichkeit steigt, dass eine Studienteilnahme nicht in Erwägung gezogen wird. Sollte also ein Bias in Form von der Studie entgangenen Notfallpatienten vorgelegen haben, so ist allenfalls davon auszugehen, dass die INR bei Notfallpatienten kleiner als 1,9 liegen dürfte. Dadurch würde das

entsprechende Studienergebnis verstärkt. Bezüglich der Alveolenübernaht hingegen könnte es sein, dass übernahte Patienten unkompliziert und schnell behandelt werden konnten und dadurch der Studienerfassung entgingen. In diesem Fall wären tatsächlich häufiger Alveolen übernaht worden als es das vorliegende Studienergebnis ausdrückt.

AUSBLICK

Ergebnis der Studie ist, dass Zahnextraktionen bei Phenprocoumon-Patienten mit einer $INR > 1,9$ entweder stationär durchgeführt werden sollten oder im ambulanten Setting nur noch dann, wenn Patient und Behandler zwecks Vermeidung des stationären Settings das Risiko einer notfallmäßigen Vorstellung wegen Nachblutung in Kauf nehmen. Dies gilt nach Auswertung der gewonnenen Daten auch für Patienten, bei denen nur ein einzelner Zahn gezogen werden soll, und trotz Durchführung der Alveolennaht. Im Rahmen der Versorgungsforschung sollte untersucht werden, wie hoch der relative Anteil und die absolute Zahl von Nachblutungen, die zur notfallmäßigen Vorstellung nach zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen führen, unter Befolgung der genannten Leitlinien von DGZMK und Deutscher Gesellschaft für Kardiologie sind. Dies ist empfehlenswert, weil angesichts der sehr häufigen entsprechenden Operationen auch bei kleinem Anteil an Patienten, der notfallmäßig vorstellig wird und ggf. stationär aufgenommen werden muss, in Wirklichkeit ein relevantes Problem bezüglich Patientenkomfort, Beanspruchung des Notdienstes und Behandlungskosten vorliegen könnte. Bei solchen Studien sollte auch eruiert werden, wie hoch der Anteil von antikoagulierten Patienten ist, bei denen nach Zahnextraktion die Alveolen nicht übernaht wurden. Angesichts des statistisch signifikant höheren Risikos einer stationären Aufnahme nach PAR-Behandlungen sollte analog das Blutungsrisiko nach PAR-Operationen untersucht werden. Erwägenswert sind für diese Fragestellungen beispielsweise Studien in Zusammenarbeit mit den KZVen zwecks Abschätzung der Anzahl entsprechender Operationen in definierten Gebieten und Zeiträumen. Mit den dabei gefundenen Ergebnissen kann entschieden werden, ob das notfallmäßige Nachblutungsrisiko und der protektive Nutzen der zur Operation empfohlenen INR-Werte in einem günstigen Verhältnis stehen oder nicht.

Es sollten ebenfalls im Rahmen der Versorgungsforschung Studien initiiert werden, um Möglichkeiten zur Verbesserung der Patientenerinnerung an

Verhaltensmaßnahmen bei Nachblutungen zu bestimmen. Dieser Aspekt ist zunehmend auch unter dem Stichwort „erfolgte Sicherungsaufklärung“ zu sehen.

In zukünftigen Studien sollten mehr Patienten unter den neuen oralen Antikoagulantien wie Rivaroxaban und Dabigatran sowie unter dualer Plättchenantikoagulation beobachtet werden. Des Weiteren sollte eine etwaige Substitution mit niedermolekularem Heparin dokumentiert werden.

Bezüglich der Problematik der vermutlich nur ausschnittsartigen Erfassung des betreffenden Patientengutes führt die Klinik aktuell ergänzend eine retrospektive Auswertung durch.

FAZIT

Zahnextraktionen oder Osteotomien am Kieferknochen zur Wurzelspitzenresektion oder operativen Zahnentfernung können in der Regel bei oral antikoagulierten Patienten unter ambulanten Bedingungen sicher durchgeführt werden. Dabei stellt die Unterbrechung der antikoagulatorischen Therapie für den Patienten ein unnötiges und potentiell vital bedrohliches Risiko dar. Eingriffe bei Risikopatienten sollten daher immer in enger Zusammenarbeit von Hausarzt und Zahnarzt/MKG-Chirurg geplant werden, um eine sichere Behandlung zu gewährleisten. Dabei zeigt sich, dass folgende Punkte das Risiko für den Patienten minimieren können:

- INR-Wert-Bestimmung am Tag vor oder am Morgen des Eingriffes
- Bis zur Abheilung der Wunden: regelmäßige Kontrolle des INR-Wertes durch Hausarzt
- Ein Absetzen von ASS wird in der Risiko-Nutzen-Analyse nicht empfohlen
- Sorgfältige Aufklärung für den möglichen Blutungsfall

Der Großteil aller dentoalveolären Nachblutungen unter Antikoagulation können durch lokal-chirurgische Maßnahmen beherrscht werden. Darüber hinaus hängt die Indikation zu einer stationären Behandlung entscheidend von der Schwere der zugrunde liegenden Erkrankung und verbundener Risikofaktoren aber auch der Ausdehnung des Eingriffes ab.

Besondere Rücksicht sollte dabei auf Patienten mit simultaner Therapie weiterer Medikamente mit antikoagulatorisch verstärkendem Effekt wie zum Beispiel Antibiotika, Schmerztherapeutika oder Antidiabetika genommen werden.

Jeder ambulante Behandler muss sich mit der Frage nach dem tragbaren Risiko der individuellen therapeutischen Erfahrung in Hinblick auf hämostyptische Maßnahmen auseinandersetzen. Sind diese ausreichend für die geplanten Maßnahmen und das verbundene antikoagulatorische Profil des Patienten.

Zur weiteren Verbesserung der Therapie sollte im Rahmen von Studien der Versorgungsforschung untersucht werden, wie häufig Nachblutungen im niedergelassenen Sektor vorkommen, wie häufig bei antikoagulierten Patienten nach Zahnextraktionen die Alveolen übernäht werden, und vor allem, wie die Erinnerung der Patienten an Verhaltensempfehlung im Blutungsfall verbessert werden kann.

LITERATURVERZEICHNIS

a-t (2014). "Dabigatran (Pradaxa) zur Antikoagulation bei Vorhofflimmern ... doch Monitoring notwendig?" arznei-telegramm(45): 25-26.

AkdÄ (2011). Neue Arzneimittel. Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). **November**.

Bacci, C., et al. (2010). "Management of patients undergoing anticoagulant treatment." Thrombosis and haemostasis **104**(2010): 104.

Barrett, Y. C., et al. (2010). "Clinical laboratory measurement of direct factor Xa inhibitors: anti-Xa assay is preferable to prothrombin time assay." Thrombosis and haemostasis **103**(06): 1263-1271.

Bauer, A. and K. Mall (1995). "Hämostase, Thrombose und Embolie." Hämostaseologie **15**(2): 92-99.

Bayer, P. A. (2011). "Fachinformation "Xarelto® 10mg Filmtabletten"." **Januar**.

Blech, S., et al. (2008). "The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans." Drug Metabolism & Disposition **36**(2): 386-399.

Blinder, D., et al. (2001). "Dental extractions in patients maintained on oral anticoagulant therapy: comparison of INR value with occurrence of postoperative bleeding." International journal of oral and maxillofacial surgery **30**(6): 518-521.

Bolm, I., et al. (2016). "Thrombembolisches Ereignis nach Absetzen der Antikoagulation." Zahnärztliche Mitteilung **Bd. 20 A**(106): 2326-2330.

Broekema, F., et al. (2014). "Risk of bleeding after dentoalveolar surgery in patients taking anticoagulants." British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery **52**(3): e15-e19.

Busche, E. (1998). Häufigkeit und Merkmale in zahnärztlichen Praxen gegonnener und kieferchirurgisch weiterbehandelter Eingriffe Mund-, Kiefer- und plastische Gesichtschirurgie, Universitätsklinik-der Ruhr-Universität Bochum.

Choay, J. (1989). Structure and activity of heparin and its fragments: an overview. Seminars in thrombosis and hemostasis, Thieme Medical.

Darius, H. (2010). "Update: oral platelet inhibitors in cardiology." Der Internist **51**(4): 533-538.

Di Nisio, M., et al. (2005). "Direct thrombin inhibitors." New England Journal of Medicine **353**(10): 1028-1040.

- Eerenberg, E., et al. (2011). "Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects." Circulation **124**(14): 1573-1579.
- Eriksson, B., et al. (2008). "Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty." New England Journal of Medicine **358**(26): 2765-2775.
- Eriksson, B., et al. (2007). "Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial." The Lancet **370**(9591): 949-956.
- Fialka, F. and F. Kramer (2006). "Dental Surgery in Patients Receiving Oral Anticoagulatory Drugs-Guidelines and Their Consequences for the Cooperation of General Practicioners and Dentists." ZFA: Zeitschrift für Allgemeinmedizin **82**(12): 562.
- Gogarten, W. and H. K. Van Aken (2012). "Perioperative Thromboseprophylaxe–Thrombozytenaggregationshemmer–Bedeutung für die Anästhesie." AINS-Anästhesiologie· Intensivmedizin· Notfallmedizin· Schmerztherapie **19**(04): 242-252.
- Grandoni, J., et al. (2017). "Kinetic analysis and binding studies of a new recombinant human factor VIIa for treatment of haemophilia." Haemophilia **23**(2): 300-308.
- Hagihara, K., et al. (2008). "Comparison of human cytochrome P450 inhibition by the thienopyridines prasugrel, clopidogrel, and ticlopidine." Drug metabolism and pharmacokinetics **23**(6): 412-420.
- Handschel, J., et al. (2011). "Complications after oral surgery in patients with congenital or drug-induced bleeding disorders." In Vivo **25**(2): 283-286.
- Hanken, H., et al. (2015). "Postoperative bleeding risk for oral surgery under continued rivaroxaban anticoagulant therapy." Clinical oral investigations: 1-4.
- Hardt, S. (2011). Einfluss unterschiedlicher Antikoagulantien auf den perioperativen Blutverlust nach primärer Hüft-oder Knieendoprothesenimplantation, Freie Universität Berlin.
- Hecker, M., et al. (2016). "Lungenembolie." Medizinische Klinik-Intensivmedizin und Notfallmedizin **111**(2): 163-178.
- Hirsh, J., et al. (2003). "American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy." Journal of the American College of Cardiology **41**(9): 1633-1652.
- Hoffmeister, H., et al. (2010). "Unterbrechung antithrombotischer Behandlung (Bridging) bei kardialen Erkrankungen." Der Kardiologe **4**(5): 365-374.

Hollopeter, G., et al. (2001). "Identification of the platelet ADP receptor targeted by antithrombotic drugs." Nature **409**(6817): 202-207.

Hong, C., et al. (2012). "Risk of postoperative bleeding after dental procedures in patients on warfarin: a retrospective study." Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology **114**(4): 464-468.

Hong, C., et al. (2010). "Frequency of bleeding following invasive dental procedures in patients on low-molecular-weight heparin therapy." Journal of Oral and Maxillofacial Surgery **68**(5): 975-979.

Ingelheim, B. (2008). Pradaxa® Summary of Product Characteristics.

Johnston, G. (1999). Fundamentals of cardiovascular pharmacology, Wiley.

Jurk, K. and B. Kehrel (2008). "Die Rolle von Thrombozyten bei Hämostase, Thrombose, Immunabwehr und Entzündung." Deutsche Medizinische Wochenschrift **133**(21): 1130-1135.

Kakkar, A., et al. (2008). "Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial." The Lancet **372**(9632): 31-39.

Karlı, E., et al. (2011). "Comparison of the effects of warfarin and heparin on bleeding caused by dental extraction: a clinical study." Journal of Oral and Maxillofacial Surgery **69**(10): 2500-2507.

Koertke, H., et al. (2007). "Low-dose oral anticoagulation in patients with mechanical heart valve prostheses: final report from the early self-management anticoagulation trial II." European heart journal **28**(20): 2479-2484.

Kosyfaki, P., et al. (2011). "The dental patient on oral anticoagulant medication: a literature review." Journal of oral rehabilitation **38**(8): 615-633.

Kristensen, S., et al. (2014). "2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management." European heart journal: 282.

Lorand, L. (2001). "Factor XIII: structure, activation, and interactions with fibrinogen and fibrin." Annals of the New York Academy of Sciences **936**(1): 291-311.

Maegerlein, C. (2009). Blutgerinnungsmanagement nach mechanischem Herzklappenersatz. Herzchirurgische Klinik und Poliklinik Ludwig-Maximilians-Universität München.

Mainz, A. (2014). Bridging. DEGAM S1-Handlungsempfehlung (AWMF-Registernr. 053/027)(2013). **10**.

Majerus, P. and D. Tollefsen (2006). Blood coagulation and anticoagulant, thrombolytic, and antiplatelet drugs, McGraw Hill New York.

Marco, P., et al. (2008). "New oral anticoagulants: molecular characteristics, mechanisms of action, pharmacokinetics and pharmacodynamics." Medicina clinica **131**: 66-69.

McLean, J. (1916). "The thromboplastic action of cephalin." American Journal of Physiology **41**(2): 250-257.

McQuaid, K. and L. Laine (2006). "Systematic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials." The American journal of medicine **119**(8): 624-638.

Morimoto, Y., et al. (2011). "Risk factors affecting postoperative hemorrhage after tooth extraction in patients receiving oral antithrombotic therapy." Journal of Oral and Maxillofacial Surgery **69**(6): 1550-1556.

Morimoto, Y., et al. (2012). "Risk factors affecting hemorrhage after tooth extraction in patients undergoing continuous infusion with unfractionated heparin." Journal of Oral and Maxillofacial Surgery **70**(3): 521-526.

Murugappa, S. and S. Kunapuli (2005). "The role of ADP receptors in platelet function." Frontiers in Bioscience: A virtual library of medicine **11**: 1977-1986.

Nicholas, R. (2001). "Identification of the P2Y₁₂ receptor: a novel member of the P2Y family of receptors activated by extracellular nucleotides." Molecular Pharmacology **60**(3): 416-420.

O'Shea, M., et al. (1971). "Laboratory control of heparin therapy." Journal of clinical pathology **24**(6): 542-546.

Patrono, C., et al. (2008). "Antiplatelet drugs: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines." CHEST Journal **133**(6 suppl.): 199S-233S.

Patrono, C., et al. (2005). "Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis." New England Journal of Medicine **353**(22): 2373-2383.

Patrono, C. and B. Rocca (2008). "Aspirin: promise and resistance in the new millennium." Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology **28**(3): 25s-32s.

Pereira, C., et al. (2011). "Tooth extraction in patients on oral anticoagulants: prospective study conducted in 108 brazilian patients." ISRN dentistry **2011**.

Pollack, C., et al. (2015). "Idarucizumab for dabigatran reversal." New England Journal of Medicine **373**(6): 511-520.

Prokopidi, M.-E. (2012). Postoperative bleeding after oral surgeries: causes, risk profile of patients and therapy approaches. Mund-, Kiefer- und plastische Gesichtschirurgie, Universität Regensburg.

Raccah, B. H., et al. (2016). "Major bleeding and hemorrhagic stroke with direct oral anticoagulants in patients with renal failure: systematic review and meta-analysis of randomized trials." CHEST Journal **149**(6): 1516-1524.

Reich, W., et al. (2009). "Bleeding complications after oral surgery in outpatients with compromised haemostasis: incidence and management." Oral and maxillofacial surgery **13**(2): 73-77.

Romney, G. and M. Glick (2009). "An updated concept of coagulation with clinical implications." The Journal of the American Dental Association **140**(5): 567-574.

Salam, S., et al. (2007). "Bleeding after dental extractions in patients taking warfarin." British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery **45**(6): 463-466.

Samuelson, B., et al. (2016). "Laboratory Assessment of the Anticoagulant Activity of Direct Oral Anticoagulants (DOACs): A Systematic Review." CHEST Journal.

Samuelson, B. T., et al. (2017). "Laboratory assessment of the anticoagulant activity of direct oral anticoagulants: a systematic review." CHEST Journal **151**(1): 127-138.

Schmelzeisen, R., et al. (2009). "Zahnärztliche Chirurgie bei Patienten mit Antikoagulantientherapie." Clinical oral implants research **20**(4): 107-111.

Siegal, D., et al. (2015). "Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity." New England Journal of Medicine **373**(25): 2413-2424.

Simeon, L., et al. (2014). "Neue orale Antikoagulanzen—Einfluss auf Gerinnungstests." DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift **139**(03): 94-99.

Stangier, J. and A. Clemens (2009). "Pharmacology, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor." Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis **15**(Suppl. 1): 9s-16s.

Stangier, J., et al. (2005). "Pharmacokinetic profile of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate in healthy volunteers and patients undergoing total hip replacement." The Journal of Clinical Pharmacology **45**(5): 555-565.

Stangier, J., et al. (2007). "The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects." British journal of clinical pharmacology **64**(3): 292-303.

Stevenson, M., et al. (2009). "Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism: a single technology appraisal." Health technology assessment **13**(Suppl. 3): 43-48.

Stief, T. W. (2008). "Kallikrein activates prothrombin." Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis **14**(1): 97-98.

Stüttgen, G., et al. (1990). "Permeation of the human skin by heparin and mucopolysaccharide polysulfuric acid ester." Arzneimittel-Forschung **40**(4): 484-489.

Thies, H. (1957). "Postoperative hemorrhage caused by anticoagulants." Der Chirurg **28**(5): 196-200.

van Es, N., et al. (2014). "Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials." Blood **124**(12): 1968-1975.

Vane, J. and R. Botting (2003). "The mechanism of action of aspirin." Thrombosis research **110**(5): 255-258.

Wagner, W. (1989). Allgemeine Grundlagen enoraler Operationen, Urban und Schwarzenberg.

Weitz, J. (2008). "Antiplatelet, anticoagulant, and fibrinolytic drugs." Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th ed. New York: McGraw-Hill: 735-748.

WHO (2015). Model List of Essential Medicines. 19th list, April 2015. World Health Organisation. **19**.

Wienen, W., et al. (2007). "In-vitro profile and ex-vivo anticoagulant activity of the direct thrombin inhibitor dabigatran and its orally active prodrug, dabigatran etexilate." Thrombosis and haemostasis **98**(1): 155-162.

Zdanowicz, M. M. (2002). Essentials of Pathophysiology for Pharmacy, CRC Press.

Zivelin, A., et al. (1993). "Mechanism of the anticoagulant effect of warfarin as evaluated in rabbits by selective depression of individual procoagulant vitamin K-dependent clotting factors." Journal of Clinical Investigation **92**(5): 2131.

DANKSAGUNG

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Univ.-Professor Dr. Dr. Norbert R. Kübler, für die Überlassung des Themas meiner Dissertation. Neben meinem Zweitstudium der Zahnmedizin durfte ich in seiner Abteilung nicht nur erste Erfahrungen auf dem Weg zum Facharzt für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie sammeln, sondern, dank der exzellenten fachlichen Betreuung während aller Phasen dieser Arbeit durch Herrn Dr. Dr. Henrik Holtmann und Herrn Stefan Burghardt, die Grundlagen meines wissenschaftlichen Arbeitens weiter vertiefen.

Weiterhin möchte ich mich bei allen anderen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Klinik bedanken.

Meiner Familie und Freunden danke ich für die Unterstützung während des Studiums und der Fertigstellung dieser Arbeit.