

Klinik und Poliklinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie

der Technischen Universität München

Klinikum rechts der Isar

(Direktor: Prof. Dr. Dr. Klaus-Dietrich Wolff)

Zahnextraktionen unter Antikoagulation, eine retrospektive Analyse

Chiara Cangiano

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

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. Dr. Thomas Mücke
2. Prof. Dr. Herbert Deppe

Die Dissertation wurde am 13.11.2019 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin 07.10.2020 angenommen.

„Zwar weiß ich viel, doch möcht' ich alles wissen“

Faust, *Johann Wolfgang von Goethe*

Diese Arbeit widme ich meiner Familie und Florian, Sophie und Simon.

INHALTSVERZEICHNIS

1	Einleitung	1
1.1	Blutgerinnung	2
1.1.1	Primäre Hämostase	3
1.1.2	Sekundäre oder plasmatische Hämostase	3
1.1.3	Inhibitoren der Blutgerinnung	5
1.2	Gerinnungssystem Diagnostikmethoden	6
1.2.1	Quick-Wert	6
1.2.2	INR-Wert	6
1.2.3	Aktiviert Partielle Thromboplastinzeit (aPTT)	7
1.3	Blutgerinnungshemmende Medikamente	7
1.3.1	Kumarinderivate	7
1.3.2	Acetylsalicylsäure (ASS) und Thrombozyten-Aggregationshemmer (TAH)	11
1.3.3	Thienopyridine oder ADP-Inhibitoren	12
1.3.4	Heparin	12
1.3.5	Neue orale Antikoagulanzen (NOAKs) – Rivaroxaban (Xarelto®) und Dabigatran (Pradaxa®)	14
1.4	Blutungsrisiko in der zahnärztlichen Praxis	15
1.5	Zielsetzung	17
2	Materialien und Methoden	19
2.1	Materialien	19
2.2	Methoden	19
2.3	Datenverarbeitung und statistische Auswertung	21
3	Ergebnisse	23
3.1	Patientengut	23
3.1.1	Altersverteilung zum Extraktionszeitpunkt	23
3.1.2	Geschlechterverhältnis	24
3.1.3	Anzahl der antikoagulierten Patienten zum Extraktionszeitpunkt	24
3.1.4	Anteil der Medikamente bei den antikoagulierten Patienten	24
3.1.5	Indikation für die Antikoagulation	25
3.1.6	Nachblutungen mit und ohne Antikoagulanzen	26
3.1.7	Extrahierte Zähne	27
3.1.8	Therapeutische Versorgung der Extraktionswunde	27
3.1.9	Antibiotikagabe unmittelbar nach der Zahnextraktion	28

3.1.10	Blutwerte.....	29
3.1.11	Diabetes mellitus	35
3.1.12	Stationäre Aufnahme und Vollnarkose	35
3.2	Statistische Auswertung: Einflussfaktoren der Blutungswahrscheinlichkeit .	35
4	Diskussion	45
4.1	Antikoagulanzen.....	47
4.2	Alter.....	52
4.3	Diabetes mellitus	52
4.4	Zähne – Anzahl und Art	53
4.5	Blutwerte.....	55
4.6	Antibiotika	57
4.7	Lokale Maßnahmen nach Zahnextraktion	58
4.8	Komplikationen, Hospitalisierung und gesundheitsökonomische Überlegungen.....	61
4.9	Fazit und Empfehlungen für die zahnärztliche Routine.....	62
	Zusammenfassung.....	65
	Literaturverzeichnis	Fehler! Textmarke nicht definiert.
	Abbildungsverzeichnis	73
	Danksagung.....	75
	Lebenslauf	Fehler! Textmarke nicht definiert.

1 EINLEITUNG

In den westlichen Industrienationen nehmen ca. 1–2% der erwachsenen Bevölkerung orale Antikoagulanzen ein (PÖTZSCH *et al.* 2010; KURAMATSU *et al.* 2015). Bei zahlreichen Erkrankungen wie Lungenembolien, venösen Thrombosen, arteriellen Verschlusskrankungen, Apoplex, Vorhofflimmern, Myokardinfarkt, Herzklappenerkrankungen und für Patienten mit Herzklappenbioprothesen bzw. mit einem mechanischen Herzklappenersatz ist eine ausreichende Therapie mit Antikoagulanzen überlebenswichtig (KÄMMERER 2017). Eine gefürchtete Nebenwirkung dieser Medikamente ist eine erhöhte Blutungsrate, die sowohl nach chirurgischen Eingriffen als auch spontan auftreten kann.

Immer häufiger sind Zahnärzte und Oralchirurgen mit der Tatsache konfrontiert, dass Patienten mit extraktionsbedürftigen Zähnen Antikoagulanzen einnehmen. Nach Absprache mit dem behandelnden Hausarzt bzw. Kardiologen (KÄMMERER 2017) muss der Operateur entscheiden, ob das Medikament abgesetzt, umgestellt oder unverändert eingenommen werden soll, um einen erhöhten intraoperativen Blutverlust bzw. eine Nachblutung zu vermeiden. Diese Entscheidung sollte nicht leichtfertig getroffen werden, da sich durch ein Pausieren bei der Einnahme der Blutverdünnungsmittel das Risiko für Thromboembolien erhöht (WAHL 1998; BEIRNE 2005; KÄMMERER *et al.* 2015). Die August 2017 neu erschienene S3-Leitlinie soll bei dieser Entscheidung helfen (KÄMMERER 2017). Anhand dieser Leitlinie, der Allgemeinanamnese und einer individuellen Einschätzung des behandelten Zahnarztes bzw. Chirurges zum Schwierigkeitsgrad der Extraktion gilt es einen Ablaufplan zu entwickeln, um sowohl Nachblutungen als auch Thromboembolien zu vermeiden.

Anhand ihrer Vorerkrankung lassen sich Patienten in Risikogruppen für ein thrombotisches Ereignis einteilen (siehe Tabelle 1). Diese Unterteilung kann bei der Entscheidungsfindung helfen, ob und wann ein antikoagulatives Medikament abgesetzt bzw. umgestellt („gebridged“) werden kann. Der Ausdruck „Bridging“ bezeichnet den vorübergehenden Ersatz eines schwer steuerbaren Langzeit-Antikoagulans durch ein anderes, in der Regel leichter steuerbares Medikament (BEHRENDTS 2009; KÄMMERER 2017). Patienten mit einem hohen Risiko für die Entwicklung einer Thromboembolie werden meist auf Heparin umgestellt. Dagegen unterbrechen Patienten mit einem niedrigen Risiko die Einnahme ihres Medikaments oft ein paar Tage vor der Extraktion (BEIRNE 2005). Grundsätzlich sollte diese Entscheidung erst nach Rücksprache mit dem behandelten Hausarzt oder Kardiologen stattfinden (KÄMMERER 2017).

Trotz dieser Unterteilung kann jeder Patient bei einer Veränderung der antikoagulativen Therapie ein erhöhtes Risiko für eine Thromboembolie aufweisen (CARTER *et al.* 2003). Studien belegen jedoch, dass dank lokaler Blutstillungsmaßnahmen das Risiko einer Hämorrhagie

bei dentoalveolären Eingriffen niedrig ist (DEVANI *et al.* 1998; CARTER *et al.* 2003; MADAN *et al.* 2005; AFRAMIAN *et al.* 2007; SINDET-PEDERSEN *et al.* 1989; RAMSTROM *et al.* 1993).

Kommt es dennoch zu einer Hämorrhagie, so kann diese in der Regel ohne bleibende Schäden für den Patienten unter Kontrolle gebracht werden. Dagegen ist die Gefahr einer tödlichen Thromboembolie beim Absetzen der Antikoagulation um ein Vielfaches höher (CANNON UND DHARMAR 2003; WARD UND SMITH 2007; NEMATULLAH *et al.* 2009; LALLA *et al.* 2012).

Aus dieser Datenlage ergibt sich die Frage, ob ein Absetzen bzw. eine Veränderung der täglichen antikoagulativen Therapie vor einer Zahnextraktion überhaupt erforderlich ist.

Tabelle 1: Risiko für thromboembolische Ereignisse

Niedriges Risiko	Mittleres Risiko	Hohes Risiko
Idiopathisches Vorhofflimmern	Idiopathische Beinvenenthrombose oder Lungenembolie innerhalb der ersten Jahre	Künstliche Herzklappe
Sekundäre tiefe Beinvenenthrombose oder Lungenembolie innerhalb des ersten Jahres	Vorhofflimmern mit Diabetes mellitus und arterieller Hypertonie bei höherem Lebensalter	Tiefe Venenthrombose (TVT) oder Lungenembolie im zurückliegenden Monat
Bioprothesen (nach drei Monaten)	Bioprothesen (in den ersten drei Monaten)	Vorhofflimmern mit Z.n. ischämischem Ereignis, schwere Herzinsuffizienz und Thrombus im linken Vorhof oder Spontanechos
		Arterielle Embolie im zurückliegenden Monat

Aus: THANH DUC HUA 2010

1.1 BLUTGERINNUNG

Als Hämostase bezeichnet man den Vorgang, der eine Blutung zum Stillstand führt. Dieser Prozess ist überlebenswichtig, um einen übermäßigen Blutverlust zu verhindern. Gleichzeitig muss die Hämostase auf den verletzten Bereich begrenzt bleiben und darf nicht unkontrolliert auftreten (BEHRENDTS 2009; FAKHRI *et al.* 2013).

Die Gerinnung setzt sich aus verschiedenen Proteasen zusammen, die kaskadenartig funktionieren und zur Bildung eines Thrombus führen (JÖRG 2003).

Bei der Hämostase werden zwei Vorgänge unterschieden: die primäre oder zelluläre Hämostase und eine sekundäre oder plasmatische Hämostase (Gerinnung).

1.1.1 PRIMÄRE HÄMOSTASE

Bei einer Gefäßverletzung kommt es zunächst reflektorisch zu einer Vasokonstriktion. Kollagen wird freigelegt und der von-Willebrand-Faktor (vWF) freigesetzt. Letzterer bindet an das freiliegende Kollagen und gleichzeitig an den Glykoproteinkomplex GP Ib/IX/V auf der Thrombozyten-Oberfläche. Diese Interaktion trägt dazu bei, dass die Thrombozyten an der Gefäßwand entlang rollen und sich schließlich anheften (BEHREND 2009).

Die Aktivierung der Thrombozyten, bei der das Enzym Thrombin die wesentliche Rolle spielt, führt zur Freisetzung von in den thrombozytären Granula gespeicherten Inhaltsstoffen. Dabei handelt es sich um verschiedene Mediatoren, die den Plättchenthrombus stabilisieren (Fibronektin, Fibrinogen, Adenosindiphosphat (ADP), Adenosintriphosphat (ATP)), die Vasokonstriktion unterstützen (Serotonin, Adrenalin) und die Gerinnung fördern (Faktor V, VII, Kalzium-Ionen (Ca^{2+}), Fibrinogen) (GEKLE 2010).

Die zeitgleich auftretende Thrombozyten-Adhäsion und -aggregation trägt zur Bildung eines „weißen Thrombus“ bei und schließt die primäre Hämostase ab (BEHREND 2009).

1.1.2 SEKUNDÄRE ODER PLASMATISCHE HÄMOSTASE

Nach der primären instabilen Abdichtung der Wunde wird die Gerinnungskaskade aktiviert. Die Gerinnungskaskade beinhaltet verschiedene Proteasen, die eine Abfolge von Reaktionen katalysieren, die zur Bildung eines „roten Thrombus“ führt (JÖRG 2003). Dabei wird letztlich das in der Leber gebildete Fibrinogen in Fibrin umgewandelt. Dazu werden im Plasma zirkulierende, meist von der Leber gebildete Gerinnungsfaktoren aktiviert. Diese Faktoren sind überwiegend Vorstufen von Proteasen. Die Bildung der Faktoren II, VII, IX und X ist Vitamin K abhängig. Viele Faktoren können nur in Anwesenheit von Ca^{2+} aktiviert werden (GEKLE 2010).

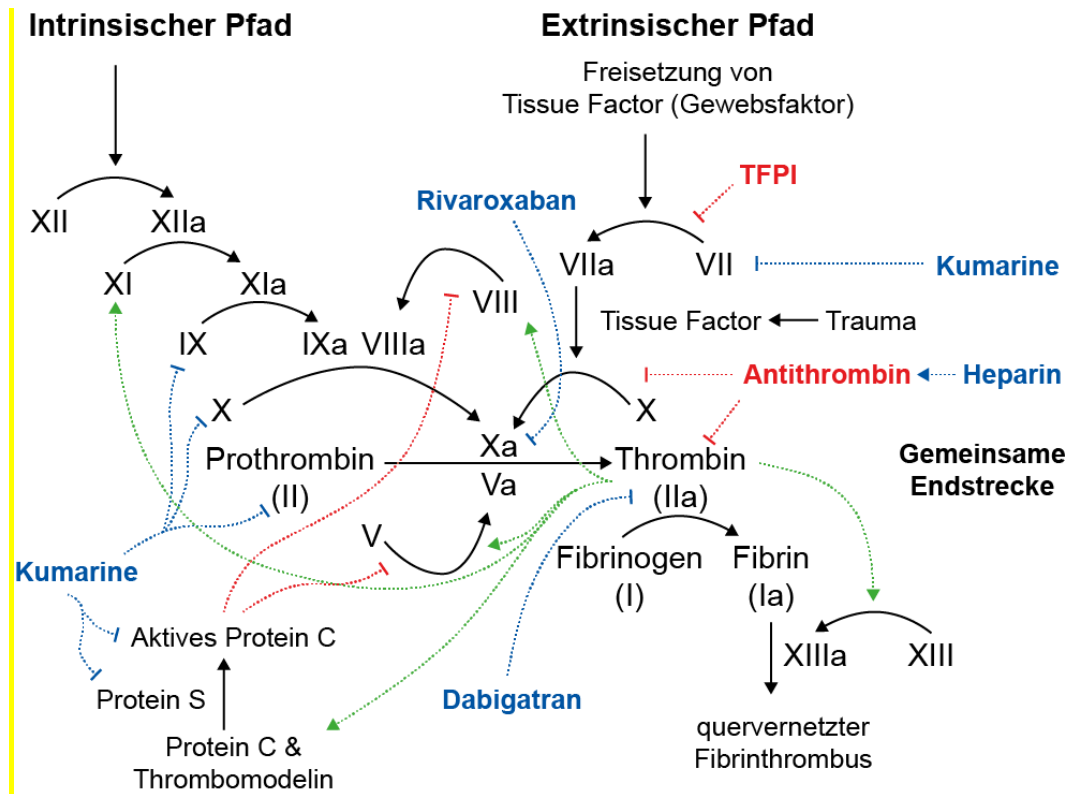
Man unterscheidet zwischen einer intrinsischen und einer extrinsischen Aktivierungskette, die beide in der Aktivierung des Faktors X münden (FAKHRI *et al.* 2013).

Bei der extrinsischen Aktivierung wird das Gerinnungssystem durch exogene, außerhalb der Gefäßwand liegende Faktoren aktiviert. Die Gerinnungsfaktoren im Blut kommen bei einer Verletzung in Kontakt mit subendothelialen Zellen und deren Membranproteine. Dazu zählt das Gewebethromboplastin (Faktor III oder Tissue Factor), das bei der Hämostase eine wichtige Rolle spielt. Faktor III bindet und aktiviert Faktor VII. Der Faktor III-VIIa-Komplex wird erst durch eine Ca^{2+} -vermittelte Bindung an Phospholipide der Plasmamembran vollständig aktiv und aktiviert dann seinerseits Faktor X. Der aktivierte Faktor Xa bildet in Anwesenheit von Ca^{2+} einen Komplex mit Faktor Va, der als Prothrombinase Prothombin (Faktor II) in aktives Thrombin überführt. Thrombin kann seinerseits die Faktoren XIII, V, XI und VIII

aktivieren. Faktor XIIIa bewirkt eine stabile Quervernetzung des Fibrins. Faktor Va beschleunigt die Aktivierung von Thrombin selbst. Faktor XIa aktiviert Faktor IX, der wiederum Faktor X aktiviert und dadurch die Thrombinaktivierung fördert. Faktor VIII ist im Blut an den von-Willebrand-Faktor (vWF) gebunden und wird bei der primären Hämostase freigesetzt. Thrombin aktiviert Faktor VIII, der wiederum mit Faktor IXa, Ca^{2+} und Phospholipiden einen Komplex bildet, der ebenfalls Faktor X aktiviert. Durch diese Vernetzung verschiedener Reaktionen wird die Thrombinaktivierung gesteigert (BEHREND 2009). Die wichtigste Aufgabe von Thrombin ist die Spaltung von Fibrinogen in Fibrinmonomere, die sich mit Hilfe von Faktor XIIIa (ebenfalls durch Thrombin aktiviert) zu einem Fibrinnetz zusammenlagern (BEHREND 2009).

Die Bildung von IXa-VIIIa- Ca^{2+} -P-Lipid-Komplexen kann auch durch Kontakt mit Präkallikrein und Kininogen ausgelöst werden. Diese rein endogene (innerhalb der Gefäßwand, daher intrinsische Aktivierungskette) Aktivierung spielt jedoch eine untergeordnete Rolle (BEHREND 2009).

Abbildung 1 zeigt schematisch die Reaktionsschritte des intrinsischen und extrinsischen Gerinnungssystems.



Blau: medikamentöse Ansätze
 Rot: körpereigene, hemmende Einflüsse
 Grün: körpereigene, fördernde Einflüsse

Abb. 1: Das Gerinnungssystem

1.1.3 INHIBITOREN DER BLUTGERINNUNG

Parallel zum Gerinnungsprozess setzen Regulationsmechanismen ein, die die Gerinnungsaktivierung kontrollieren und die Gerinnungskaskade hemmen. Zu den die Gerinnungskaskade regulierenden Proteinen gehören Thrombomodulin, Protein C, das Protein-S-System und Antithrombin III (AT-III) (JÖRG 2003).

Thrombin bindet an einen membranständigen Rezeptor (Thrombomodulin) und vermittelt so auch antikoagulative Effekte. Durch diese Bindung wird Protein C aktiviert, wobei zusätzlich Protein S und Ca^{2+} benötigt werden. Aktiviertes Protein C (aPC) hemmt die Gerinnungsfaktoren Va und VIIIa (JÖRG 2003). Antithrombin III (Heparin-Kofaktor) ist ein Serinprotease-Inhibitor (Serpine) und der wesentliche Hemmer der Gerinnungskaskade. Das Protein hemmt Proteasen durch die Ausbildung eines stabilen Komplexes (JÖRG 2003). Seine Target-Proteasen sind Thrombin, Faktor Xa und IXa. Des Weiteren wird Faktor VIIa gehemmt, so dass auch das extrinsische Gerinnungssystem durch AT-III beeinflusst (JÖRG 2003).

1.2 GERINNINGSSYSTEM DIAGNOSTIKMETHODEN

Gerinnungsstörungen oder die Wirkung gerinnungshemmender Medikamente lassen sich mit Hilfe verschiedener Tests beurteilen. Das Blut für Gerinnungsuntersuchungen sollte nach kurzer venöser Stauzeit durch exakte Venenpunktion und mit ausreichend dicker Kanüle entnommen werden, um eine Aktivierung der Gerinnungskaskade zu vermeiden (KEMKES-MATTHES 1998).

1.2.1 QUICK-WERT

Einer der gebräuchlichsten Laborparameter für die Analyse der Funktion des Gerinnungssystems ist der Quick-Wert. Der Test beurteilt die Aktivität der Faktoren II, VII, V, X und von Fibrinogen. Somit prüft der Quick-Test das extrinsische System (PÖTZSCH 2002).

Der Normbereich des Quick-Werts wird in Prozent angegeben und liegt zwischen 70% und 120%. Ein verminderter Quick-Wert zeigt ein erhöhtes Blutungsrisiko, beispielsweise bei Vitamin K Mangel, bei Lebererkrankungen oder bei Einnahme von Blutverdünnern, an.

Da die in den Laboratorien eingesetzten Gewebethromboplastine nicht identisch sind, ist der in verschiedenen Laboratorien erhobene Quick-Wert häufig nicht vergleichbar (BEHREND 2009). Deshalb wird der Quick-Test seit einigen Jahren zunehmend durch den INR-Wert (International Normalized Ratio) ersetzt.

1.2.2 INR-WERT

Der INR-Wert wurde 1983 von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) eingeführt, um die Bestimmung der Thromboplastinzeit zu normieren. Das eingesetzte Gewebethromboplastin, ist international identisch. Als Referenz dient ein Normalplasma (KEMKES-MATTHES 1998; BLINDER *et al.* 1999).

Der INR-Wert wird durch die Division der Prothrombinzeit der Probe durch den Normwert der Prothrombinzeit errechnet (SALAM *et al.* 2007). Der INR-Normwert beträgt 1. Bei gesunden, nicht-antikoagulierten Patienten liegt der INR-Wert zwischen 0,9 und 1,2 (SCHMELZEISEN 2001). Ein INR-Wert von >1 weist auf eine erhöhte Blutungsneigung hin (KEMKES-MATTHES 1998).

Patienten, die blutgerinnungshemmende Medikamente einnehmen, sollten, je nach zugrundeliegender Erkrankung, einen INR-Wert zwischen 2,0 und 4,0 aufweisen (SALAM *et al.* 2007). Werte >4,5 sind gefährlich und können zu spontanen Blutungen führen (KEMKES-MATTHES 1998).

Ein INR-Wert zwischen 2,0 und 3,0 wird bei Lungenembolie, venöser Thrombose, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), Apoplex, Vorhofflimmern, Myokardinfarkt, Herzklappenerkrankung, Herzklappenbioprothese und in einigen Fällen postoperativ (z.B. Endoprothetik, Extremitätenfrakturen) empfohlen. Bei mechanischem Herzklappenersatz und rezidivierenden Embolien wird ein INR-Wert zwischen 2,5 und 3,5 angestrebt (SCHMELZEISEN 2001).

1.2.3 AKTIVIERTE PARTIELLE THROMBOPLASTINZEIT (aPTT)

Bei der Bestimmung der aPTT wird das intrinsische System getestet. Dadurch können auch Störungen im Gerinnungssystem erfasst werden, die keinen Einfluss auf den Quick- und INR-Wert haben. Dazu zählen verminderte Konzentrationen der Faktoren XII, XI, IX und VII (BEHRENDTS 2009).

Der Normbereich der aPPT wird in Sekunden angegeben und liegt zwischen 20 und 38 Sekunden (mit möglichen Abweichungen) (KEMKES-MATTHES 1998). Werte über 57 Sekunden sind mit einer erhöhten Nachblutungsgefahr verbunden (MORIMOTO *et al.* 2012).

1.3 BLUTGERINNUNGSHEMMENDE MEDIKAMENTE

1922 beobachtete Schofield in den USA und Kanada, dass Rinder, die mit Süßklee gefüttert wurden, oft an schweren bzw. tödlichen Blutungen litten. Bei der „sweet-clover disease“ zeigten die Tiere verlängerte Gerinnungszeiten, Einblutungen in die Muskulatur und Hämatome unter der Haut. Durch Bluttransfusionen konnten die Rinder meist gerettet werden. 1940 wurde der die Blutungen auslösende Inhaltsstoff des Klees als Dicumarol identifiziert. Arnold James Quick entdeckte die Möglichkeit der therapeutischen Anwendung von Dicumarol (JÖRG 2003).

Orale Antikoagulanzen sind die effektivsten prophylaktisch-therapeutischen Medikamente gegen tödliche Thromboembolien. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Blutungen (AL-MUBARAK *et al.* 2007). Antikoagulanzen werden heute bei Patienten mit Herzklappenersatz, Kardiomyopathien, kardiovaskulären Erkrankungen (arterielle Hypertonie, pAVK, koronare Herzkrankheit (KHK)), Herzinfarkten und Apoplex, tiefen (Bein-) Venenthrombosen und Embolien eingesetzt (CANNON UND DHARMAR 2003).

1.3.1 KUMARINDERIVATE

In Deutschland ist Marcumar® mit dem Wirkstoff Phenprocoumon das am häufigsten verordnete orale Antikoagulans (PÖTZSCH 2002). In den USA und in Großbritannien ist das Kumarin-Derivat Warfarin gebräuchlicher (CANNON UND DHARMAR 2003; NEMATULLAH *et al.* 2009) (Tabelle 2).

1980 wurde die niederländische “Sixty-Plus-Studie” publiziert (ROSKAMM 2013). Diese untersuchte 878 Patienten, die wegen eines Herzinfarktes mit Kumarin-Derivaten behandelt worden waren. Dabei wurde eine Gruppe weiter antikoaguliert, in der anderen Gruppe wurde das Medikament abgesetzt. Die Ergebnisse waren deutlich. Trotz dreier Todesfälle wegen Blutungskomplikationen wurde die Gesamtmortalität durch Weitergabe der Antikoagulanzen um 26% vermindert und die Reinfarkthäufigkeit sogar um 55% gesenkt. Weitere Studien bestätigten diese Ergebnisse (ROSKAMM 2013).

Tabelle 2: Pharmakologische Eigenschaften der Kumarin-Derivate

Wirkstoff	Wirkungseintritt	Halbwertszeit	Abklingdauer
<i>Phenprocoumon</i>	48–96 h	90–140 h	7–14 d
<i>Warfarin</i>	36–72 h	30–40 h	3–5 d
<i>Acenocoumarol</i>	24 h	3–6 h	2 d

Gängigste Kumarinderivate mit Wirkungseintritt, Halbwertszeit und Abklingdauer. Aus: JÖRG 2003.

Nach oraler Einnahme wird Kumarin im Darm resorbiert und zu 99% an Albumin gebunden. Sein Wirkort ist die Leber, in der die Gerinnungsfaktoren synthetisiert werden (JÖRG 2003). Kumarin-Derivate blockieren die Epoxid-Reduktase, die Vitamin K zu Vitamin K Hydrochinon umwandelt, wodurch die Regeneration von Vitamin K verhindert wird (BEIRNE 2005 KÄMMERER 2017).

Fehlt Vitamin K wird die γ -Carboxylierung der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X sowie die Bildung von Protein C und S gestört (JÖRG 2003; BEIRNE 2005; AFRAMIAN *et al.* 2007; MURPHY *et al.* 2010 KÄMMERER 2017). Aufgrund der fehlenden γ -Carboxylierung der Seitenketten binden die Gerinnungsfaktoren nicht an die Phospholipidoberfläche und die Aktivierung der Gerinnungskaskade wird blockiert (PÖTZSCH 2002).

Bei einer Therapie mit Kumarin-Derivaten werden die Dosierungen, die INR-Werte sowie der gewünschte Zielbereich in einem Patientenausweis dokumentiert (SCHMELZEISEN 2001). Die Häufigkeit der Laborkontrollen hängt von Veränderungen des INR-Wertes ab. Stabile Patienten benötigen nur alle drei Wochen eine INR-Kontrolle (PÖTZSCH 2002).

Studien belegen, dass Warfarin nur in 60% der Fälle im therapeutischen Bereich dosiert wird. In 12% der Fälle wird Warfarin über- und in 23% der Fälle unterdosiert (FAKHRI *et al.* 2013), mit entsprechenden Risiken für die Patienten. Die Einleitung einer Kumarin-Therapie ist kompliziert und zeitaufwändig. Es werden drei Phasen unterschieden.

Aufsättigungsphase: Zur Einleitung der Kumarin-Therapie wird ein festes Schema vorgeschlagen, das auf einen nicht-lebererkrankten, normalgewichtigen Erwachsenen abgestimmt ist (Tabelle 3).

Tabelle 3: Aufsättigungsphase bei Kumarin-Therapie

Tag	Dosierung	Zusätzliche Antikoagulation
1. Tag	3 Tabletten Marcumar®	parenterale Antikoagulation
2. Tag	2 Tabletten Marcumar®	parenterale Antikoagulation
3. Tag	2 Tabletten Marcumar®	parenterale Antikoagulation
4. Tag	1 Tablette Marcumar®	
5. Tag	Kontrolle des Quick-/INR-Werts	

Marcumar Dosierung. Aus:PÖTZSCH 2002.

In den ersten Tagen ist eine parenterale Antikoagulation, meist durch Heparin, üblich, um die Bildung einer Kumarin-Nekrose zu verhindern. Aufgrund der unterschiedlichen Halbwertszeiten der Vitamin K abhängigen Gerinnungsfaktoren (zwischen 72 h und 6 d) und dem antikoagulatorisch wirkenden Protein-C kommt es initial zu einer Hyperkoagulabilität. In den kleinen peripheren Gefäßen entstehen Thromben, die zu Nekrosen führen können. Bei einer kombinierten oralen / parenteralen Antikoagulation wird das Heparin bis zum Erreichen eines Quick-Werts von 40% gegeben. Danach kann die Einnahme von Heparin beendet werden (PÖTZSCH 2002).

Dosisfindungsphase: Wenn der Quick-Wert den angestrebten therapeutischen Bereich erreicht hat, wird die Antikoagulation für weitere 4–5 d mit einer Tablette Marcumar® fortgeführt. Unmittelbar danach wird der Quick-Wert überprüft und die Dosierung abgestimmt. Falls der Quick-Wert unterhalb des gewünschten Bereiches liegt, muss die Therapie für wenigstens einen Tag ausgesetzt werden, weil eine Überdosierung vorliegt. Der Patient sollte anschließend nur eine halbe Tablette täglich einnehmen und nach 4–5 Tagen erneut eine Quick-Wert-Kontrolle durchführen lassen. Wenn der Quick-Wert oberhalb des therapeutischen Bereiches liegt, wird die Aufsättigungsphase weitergeführt und die Tablettenanzahl erhöht. Es folgt die Gabe von eineinhalb Tabletten Marcumar® für 4–5 Tage und im Anschluss ein erneut Quick-Wert-Bestimmung.

Phase der stabilen Antikoagulation: In dieser Phase wird ein festes Dosierungsschema gesucht (PÖTZSCH 2002).

Indikationen für Kumarin-Derivate

Die Indikation für die Langzeitantikoagulation mit Kumarin ist bei einer Venenthrombose und Lungenembolie unbestritten (KEMKES-MATTHES 1998). Angestrebt wird eine Blutverdünnung

bis zu einem INR-Wert zwischen 2,0 und 3,0 (DEVANI *et al.* 1998; KEMKES-MATTHES 1998) (Tabelle 4).

Bei Vorhofflimmern sowie bei einer künstlichen Herzklappe ist eine langfristige Antikoagulation angezeigt (AL-MUBARAK *et al.* 2007; KÄMMERER 2017). Dagegen wird die Einnahme oraler Blutverdünnungsmittel bei Herzklappenersatz mit biologischen Materialien nur für zwölf Monate empfohlen (KEMKES-MATTHES 1998).

Tabelle 4: Indikationen und therapeutische INR-Werte für die orale Antikoagulation mit Warfarin

Indikation	Idealer INR
Tiefe Venenthrombose (TVT)	2,0–3,0
Lungenembolie (LE)	2,0–3,0
Rezidive TVT und LE	3,0–4,5
Vaskulärer Thromboembolismus	3,0–4,5
Apoplex	2,0–3,0
Myokardinfarkt (MI)	3,0–4,5
Dilatorische Kardiomyopathien	2,0–3,0
Arrhythmie	1,4–2,8
Herzklappenstörungen	2,0–4,5
Herzklappenersatz	3,0–4,5
Koronararterien-Bypass (Perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA))	3,0–4,5

Aus: DEVANI *et al.* (1998).

1.3.2 ACETYLSALICYLSÄURE (ASS) UND THROMBOZYTEN-AGGREGATIONSHEMMER (TAH)

Die Medikamente dieser Gruppe wurden meist ursprünglich auf eine andere Wirkung getestet. Ihre Fähigkeit die Thrombozyten-Funktion zu behindern, wurde erst im Verlauf der klinischen Studien entdeckt. Ein Beispiel dafür ist Acetylsalicylsäure (AL-MUBARAK *et al.* 2007 KEMKES-MATTHES 1998).

ASS gehört zu den am häufigsten verschriebenen und ältesten Schmerzmitteln. Es wurde 1897 von dem deutschen Chemiker Felix Hoffmann synthetisiert und gelangte nur wenige Jahre später auf dem Markt. Salizylsäure ist der Metabolit, der ASS seine antipyretische und analgetische Wirkung verleiht. Zusätzlich zu diesen Eigenschaften ist ASS auch als Antiphlogistikum und Thrombozytenaggregationshemmer (GRAEFE 2011). ASS ist unter dem Handelsnamen Aspirin® bekannt und wird heute im großen Ausmaß als Schmerzmittel und Antikoagulans verwendet.

ASS beeinflusst den Prostaglandin-Stoffwechsel durch die Acetylierung eines Serin-Restes der Cyclooxygenase-I (FAKHRI *et al.* 2013 KÄMMERER 2017) und -II, die dadurch irreversibel gehemmt werden (LÜLLMANN 2010). In Folge wird die Bildung von Thromboxan-A₂ in den Thrombozyten (MADAN *et al.* 2005) und Prostacyclin im Endothel vermindert (AFRAMIAN *et al.* 2007). Thromboxan fördert die Plättchenaggregation, während Prostacyclin diese hemmt. Im Endothel wird Cyclooxygenase-I rasch nachgebildet, wodurch die Hemmung der Prostacyclin-Bildung nur vorübergehend ist. Die kernlosen Thrombozyten hingegen sind nicht in der Lage, Enzyme neu zu synthetisieren. Deshalb ist die Hemmung durch ASS hier irreversibel (LÜLLMANN 2010). Die Hemmung entspricht somit der Lebensdauer der Plättchen von ungefähr sieben bis zehn Tage (MURPHY *et al.* 2010; KÄMMERER 2017). Die benötigte Dosis für diese Hemmung ist mit 300 mg jeden zweiten Tag oder 50–100 mg täglich niedrig (LÜLLMANN 2010).

ASS wird rasch und vollständig absorbiert, sodass bereits 5–16 min nach der oralen Gabe bis zu 80% den Dünndarm und die Leber erreicht haben (BRUHN 2011). Nach 30 min ist der maximale Plasmaspiegel erreicht. Die Halbwertszeit von ASS beträgt 15–20 min (BRUHN 2011; FAKHRI *et al.* 2013; KÄMMERER 2017).

Indikationen für die Anwendung von Acetylsalicylsäure und Thrombozytenaggregationshemmer (TAH)

ASS wird häufig für die Prophylaxe der Angina pectoris, bei Apoplex und TIA (transitorische ischämische Attacke), nach Myokardinfarkt, aorto-koronalem Bypass und Angioplastie verwendet (KEMKES-MATTHES 1998; MADAN *et al.* 2005; GRAEFE 2011; KÄMMERER 2017).

Die Wirkung von ASS kann nicht über den Quick- oder INR-Wert ermittelt werden. Vielmehr wird die tatsächliche Blutungszeit aus einem standardisierten Schnitt (Blutungszeit nach Ivy) bis zum Sistieren der Blutung gemessen. Der Normwert bei einem gesunden Erwachsenen beträgt 8–10 min (PÖTZSCH 2002).

1.3.3 THIENOPYRIDINE ODER ADP-INHIBITOREN

Clopidogrel, Ticlopidin und Prasugrel sind Thienopyridine-Derivate und gehören wie ASS zur Klasse der Thrombozytenfunktionshemmer. Dabei hemmen die Präparate die Funktion der Thrombozyten ebenfalls wie ASS irreversibel. Ihr Wirkmechanismus beruht auf einer Blockade der ADP-geförderten Thrombozyten-Aktivierung durch Hemmung des ADP-Rezeptors P2Y₁₂ (FREISSMUTH 2012; FAKHRI *et al.* 2013; KÄMMERER 2017).

Thienopyridine sind sogenannte „Prodrugs“, d.h. sie werden erst in der Leber zu aktiven Wirkstoffen umgewandelt. Aufgrund dieser notwendigen Metabolisierung setzt der Effekt dieser Medikamente später ein. Bei normaler Dosierung dauert es ungefähr zwei Tage. Ähnlich wie bei Aspirin ist der Effekt der Thienopyridine langanhaltend und nur durch Neubildung der Thrombozyten reversibel (FREISSMUTH 2012).

Indikationen für die Gabe von Thienopyridinen oder ADP-Inhibitoren

Die ADP-Rezeptorhemmer werden temporär zur Sekundärprävention koronarer Herzkrankheiten, nach transitorischer ischämischer Attacke, bei peripheren arteriellen Verschlusskrankheiten und nach Bypass-Operationen im arteriellen Stromgebiet eingesetzt (FREISSMUTH 2012; KÄMMERER 2017). Aufgrund der niedrigen Kosten und der langjährigen Erfahrungen mit ASS bleiben diese Medikamente jedoch das Mittel der zweiten Wahl bei der Sekundärprophylaxe (FREISSMUTH 2012).

1.3.4 HEPARIN

Heparin ist eine körpereigene Substanz, die zusammen mit Histamin in den Gewebemastzellen enthalten ist. Reich an Heparin sind die Mastzellen der Leber, der Lunge und der Dünndarm-Mukosa (PÖTZSCH 2002). Heparin verstärkt die Wirkung des im Körper vorhandenen Antithrombin-III (AT-III) (AFRAMIAN *et al.* 2007). Der Heparin-AT-III-Komplex hemmt die Gerinnungsfaktoren IIa, Xa, IXa und XIIa (AFRAMIAN *et al.* 2007). Die blockierende Wirkung von AT-III auf Faktor Xa ist um einen Faktor 1000 höher als die hemmende Wirkung auf Faktor II und VII (PÖTZSCH 2002).

Man unterscheidet zwischen dem unfraktionierten Heparin (UFH) mit einer Molekularmasse von 15000 Dalton bzw. einer Saccharid-Kettenlänge ≥ 18 Bausteinen und dem niedermolekularen Heparin (NMH) mit einer Molekularmasse von 5000 Dalton und einer Saccharid-

Kettenlänge von weniger als 18 Sacchariden (PÖTZSCH 2002; AFRAMIAN *et al.* 2007). Ab einer Heparin-Kettenlänge von 18 Sacchariden wird auch die Hemmung auf Thrombin vermittelt. Deswegen ist die Hemmung von NMH und UFH unterschiedlich (PÖTZSCH 2002).

Heparin wird intravenös oder subkutan verabreicht. Die Anpassung erfolgt durch Kontrolle der aPTT mit dem Ziel diese um den Faktor 1,5–2,5 zu verlängern (PÖTZSCH 2002; KÄMMERER 2017).

Die durch UFH verursachte unberechenbare Antikoagulation muss stets kontrolliert und angepasst werden. Dies erfordert die stationäre Gabe mit Hilfe eines Perfusomaten unter regelmäßiger Kontrolle durch das Fachpersonal (TODD UND ROMAN 2001; KÄMMERER 2017).

NMH wird aus UFH durch Degradation oder enzymatischem Abbau hergestellt (PÖTZSCH 2002). Die Halbwertszeit sowie die Bioverfügbarkeit von NMH ist wesentlich höher als bei UFH (TODD UND ROMAN 2001; AFRAMIAN *et al.* 2007). Nach intravenöser Gabe von NMH tritt die maximale Wirkung sofort ein (PÖTZSCH 2002), während sie bei subkutaner Gabe erst nach drei bis fünf Stunden erfolgt (TODD UND ROMAN 2001; AFRAMIAN *et al.* 2007). NMH hemmt die Wirkung von Faktor Xa stärker als die Wirkung von Thrombin (Faktor IIa) (PÖTZSCH 2002), wodurch die Wahrscheinlichkeit einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie abnimmt (TODD UND ROMAN 2001; AFRAMIAN *et al.* 2007). NMH wird typischerweise subkutan in die Abdominalregion appliziert. Die Dosis ist abhängig vom Körpergewicht und benötigt keine Laborwertkontrolle (AFRAMIAN *et al.* 2007), wodurch der Patientenkomfort steigt und keine zusätzlichen Hospitalisierungskosten verursacht werden (TODD UND ROMAN 2001; BEIRNE 2005; AFRAMIAN *et al.* 2007; KARSLI *et al.* 2011).

Beispiele für gebräuchliche NMH-Präparate sind: Clexane, Mono Embolex, Fragmin, Fraxiparin, Clivarin, Innohep (PÖTZSCH 2002).

Indikationen für die Gabe von Heparin

Heparin wird bei der Therapie von venösen Thromboembolien, bei akuten Koronarsyndromen und bei kardiopulmonalen Bypass-Operationen oder perkutanen Koronarinterventionen eingesetzt. NMH ist das Mittel der Wahl bei der Antikoagulation von Patienten, die sich der Implantation einer Knie- oder Hüftprothese unterziehen (TODD UND ROMAN 2001; AFRAMIAN *et al.* 2007).

UFH wird aufgrund der Möglichkeit einer kurzfristigen Absetzung in Fällen mit erhöhter Blutungsgefahr eingesetzt (PÖTZSCH 2002).

Darüber hinaus werden NMH und UFH für das Bridging oraler Antikoagulanzen (z.B. Marcumar®) bei geplanten chirurgischen Eingriffen verwendet, um eine subtherapeutische Phase

zu überbrücken (BEIRNE 2005). Laut der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) sowie der im August 2017 veröffentlichten Leitlinie ist ein Bridging bei Zahnextraktionen, mit Ausnahme von größeren Eingriffen, nicht notwendig (MAINZ 2013; KÄMMERER 2017). Auch andere Autoren halten eine Umstellung des Antikoagulans bei kleinen Operationen, bei denen kaum eine erhöhte Blutungsgefahr besteht, für nicht sinnvoll (BEIRNE 2005). Trotzdem ist das Bridging von Marcumar® mit Heparin weit verbreitet (BLOOMER 2004).

Marcumar® muss aufgrund seiner langen Halbwertszeit von 140–168 h mindestens fünf bis zehn Tage vor dem geplanten Eingriff ausgesetzt werden. Gewünscht ist ein Absinken des INR-Wertes auf <1,5. Wird dieser Wert nicht erreicht, wird eine Heparinisierung während der Vitamin K Antagonisten-Pause empfohlen (MARZAN 2011). NMH soll dabei einmal täglich (2500-5000 IE s.c.) oder UFH dreimal täglich verabreicht werden (THANH DUC HUA 2010). Bevorzugt wird meist NMH (WAHL UND HOWELL 1996), da es aufgrund der besseren Dosis-Wirkungsbeziehung, den niedrigeren Kosten sowie der für den Patienten selbstdurchführbaren Applikation dem UFH überlegen ist (MARZAN 2011). In der Regel wird 12–24 Stunden nach der Operation wieder mit den oralen Antikoagulanzen begonnen (THANH DUC HUA 2010; BAJKIN *et al.* 2009).

1.3.5 Neue orale Antikoagulanzen (NOAKs) – Rivaroxaban (Xarelto®) und Dabigatran (Pradaxa®)

Rivaroxaban (Xarelto®) ist ein direkter, selektiver und reversibler Inhibitor von Faktor Xa (FAKHRI *et al.* 2013) und blockiert den intrinsischen und extrinsischen Blutgerinnungsweg (LITTLE 2012). Es verhindert sowohl die Formation als auch die Entwicklung von Thromben. Rivaroxaban wird von der Leber metabolisiert und erreicht die höchste Plasmabioverfügbarkeit nach 2–4 Stunden (KÄMMERER 2017). Die Wirkung hält 10–18 Stunden an (LITTLE 2012). Zu den Vorteilen dieses neuen Medikaments zählt die einfache Handhabung mit einer gewichtsunabhängigen Standarddosis einmal täglich und die fehlende Notwendigkeit eines routinemäßigen Gerinnungsmonitorings (VETTER 2012).

Dabigatran (Pradaxa®) ist ein direkter Thrombin-Inhibitor (Faktor IIa) (FAKHRI *et al.* 2013). Das Medikament wird schnell aufgenommen und von der Leber metabolisiert. Die höchste Plasmabioverfügbarkeit ist nach 0,5–4 Stunden erreicht (KÄMMERER 2017). Die Wirkung hält bis zu 22 Stunden an (LITTLE 2012).

Die Bestimmung der gerinnungshemmenden Wirkung der NOAK ist nur mit sehr speziellen Laboruntersuchungen möglich, die in Routinelaboratorien meist nicht etabliert sind (KÄMMERER 2017). Dadurch wird das Monitoring dieser Medikamentengruppe erheblich er-

schwert (KÄMMERER 2017). Inzwischen wurden Antidots entwickelt (COSTIN *et al.* 2014; POLLACK *et al.* 2017). Idarucizumab ist ein Antikörperfragment, das spezifisch gegen Dabigatran wirkt (COSTIN *et al.* 2014; POLLACK *et al.* 2017). Andexanet Alfa ist ein Faktor-Xa-Fragment mit spezifischen Bindungsstellen für Faktor-X-Inhibitoren trägt (COSTIN *et al.* 2014).

Indikationen für die Gabe von NOAKs

In Europa und Kanada sind beide Medikamente für die Prävention von venösen Thromboembolien bei Knie- und Hüftoperationen zugelassen (LITTLE 2012; KÄMMERER 2017). Xarelto® wird aktuell auch zur Schlaganfallprophylaxe bei nicht valvulärem Vorhofflimmern sowie zur Akutbehandlung von tiefen Venenthrombosen und zur Sekundärprophylaxe venöser Thromboembolien verwendet (VETTER 2012).

1.4 BLUTUNGSRISIKO IN DER ZAHNÄRZTLICHEN PRAXIS

Postoperative Nachblutungen sind in der zahnärztlichen Praxis aufgrund des mit einem erhöhten Alter und Morbidisierungsgrad verbundenen zunehmenden Anteils antikoagulierter Patienten ein wachsendes Problem. Zum Umgang mit dieser Problematik gibt es unterschiedliche Expertenmeinungen und seit August 2017 auch eine S3-Leitlinie (KÄMMERER 2017). In der Literatur werden drei Behandlungsphilosophien unterschieden. Die erste Gruppe rät dazu, das Medikament weder abzusetzen noch die Dosierung zu verändern, da sich Blutungen durch lokale oder systemische Maßnahmen beherrschen ließen und ein bleibender Schaden bzw. tödlicher Ausgang nicht zu erwarten sei. Eine Thromboembolie könnte dagegen lebensbedrohliche Folgen haben (EVANS *et al.* 2002; KÄMMERER 2017). Die zweite Gruppe empfiehlt mit der Einnahme blutverdünnender Medikamente vor der Extraktion zu pausieren, um einen therapeutischen INR- oder Quick-Wert zu erzielen (DEVANI *et al.* 1998). Die dritte Gruppe setzt darauf, das Antikoagulans auf NMH oder UFH umzustellen (Bridging-Therapie), um eine Thromboembolie zu vermeiden und zeitgleich die Wahrscheinlichkeit einer Nachblutung zu reduzieren (DEVANI *et al.* 1998; TODD UND ROMAN 2001). Im Vergleich zu anderen Eingriffen wird das Blutungsrisiko bei Zahnextraktionen meist als niedrig eingestuft (Tabelle 5)

Tabelle 5: Klinischen Risikoabschätzung einer Blutung

Niedriges Risiko	Hohes Risiko
Zahnextraktion (einzelne, mehrere)	Endoskopie mit Polypektomie
Endoskopie mit/ ohne Biopsie	Abdominelle Eingriffe
Katarakt-Operation	Urogenitale Eingriffe
Gelenkpunktion	Neurochirurgische Eingriffe

Kleine Hauteingriffe	Orthopädische Eingriffe
Knochenmarkpunktion	Vaskuläre und kardiale Operationen
Herzkatheter	Tumoroperationen

Aus: THANH DUC HUA 2010; MARZAN 2011

Aktuell mehren sich daher die Stimmen, die bei einer geplanten Zahnextraktion ein Pausieren empfehlen. Vertreter der ersten Behandlungsphilosophie, da das Verringern der Blutungsgefahr nicht das Risiko einer tödlichen Thromboembolie rechtfertigt. Diesem Standpunkt folgt auch die im August 2017 veröffentlichte S3-Leitlinie zum Thema „Zahnärztliche Chirurgie unter oraler Antikoagulation“ (KÄMMERER 2017). In der S3-Leitlinie findet sich aber auch ein Sondervotum der Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG) mit zum Teil abweichenden Formulierungen. Während laut Leitlinie z.B. die Einnahme von Kumarin und Dabigatran im komprimierbaren Bereich weitergeführt werden soll, ist die DGMKG der Ansicht, dass diese weitergeführt werden kann (KÄMMERER 2017).

Neben der Optimierung der antikoagulativen Medikation gibt es weitere Möglichkeiten, das Risiko für postoperative Nachblutungen bei diesem schwierigen Patientenkollektiv zu verringern. Lokal hämostyptische Maßnahmen wie Gelatine-Schwämmchen, Fibrinkleber, chirurgische Nähte oder einfache Kompressionen der Extraktionswunde können eine postoperative Hämorrhagie verhindern (BLINDER *et al.* 1999; ZANON *et al.* 2003; PERRY *et al.* 2007; WARD UND SMITH 2007; BAJKIN *et al.* 2014; KÄMMERER 2017). Als medikamentöses lokales Hämostyptikum wird in der Literatur häufig Tranexamsäure genannt (SINDET-PEDERSEN *et al.* 1989; RAMSTROM *et al.* 1993). Dabei handelt es sich um ein Antifibrinolytikum, das über die Komplexbildung mit Plasminogen dessen Bindung an Fibrin verhindert und dadurch die Auflösung von Fibrinsinseln hemmt. Die Wirkung der Tranexamsäure wurde bereits bei Extraktionen unter Antikoagulationstherapie getestet (CARTER *et al.* 2003; SINDET-PEDERSEN *et al.* 1989; RAMSTROM *et al.* 1993). Das als Mundspülung in der Zahnmedizin verwendete Medikament (PERRY *et al.* 2007; SINDET-PEDERSEN *et al.* 1989) gilt als effektiv und kostengünstig (CARTER *et al.* 2003).

1.5 ZIELSETZUNG

Das Interesse rund um das Thema Zahnextraktionen unter Antikoagulation steigt. Zahnärzte werden aufgrund des demografischen Wandels zunehmend mit der Tatsache konfrontiert, dass ihre Patienten blutverdünnende Medikamente einnehmen und gleichzeitig kleine bis große orale Eingriffe benötigen. In der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv die Extraktionsfälle der Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie am Klinikum rechts der Isar über einen Zeitraum von zwei Jahren ausgewertet und folgende Fragestellungen formuliert:

- Führen Zahnextraktionen bei antikoagulierten Patienten häufiger zu schweren Nachblutungen als bei nicht antikoagulierten Patienten?
- Lassen sich Nachblutungen durch lokale Maßnahmen behandeln?
- Ist ein Pausieren oder eine Umstellung der blutverdünnenden Therapie angeraten und führt dieses Vorgehen zu einer Verringerung der Blutungswahrscheinlichkeit?
- Besitzen verschiedene Antikoagulanzen unterschiedliche Blutungsrisiken?
- Hat das Alter der behandelten Patienten zum Extraktionszeitpunkt einen Einfluss auf die Nachblutungswahrscheinlichkeit?
- Haben Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus einen Einfluss auf das Nachblutungsrisiko?
- Hat die Anzahl der extrahierten Zähne einen Einfluss auf das Nachblutungsrisiko?
- Hat die Art des entfernten Zahnes (Molar, Prämolare, Eckzahn oder Frontzahn) und die damit in Zusammenhang stehende Größe der Extraktionswunde einen Einfluss auf das Nachblutungsrisiko?
- Führt die Einnahme von Antibiotika zum Zeitpunkt der Extraktion zu erhöhten postoperativen Blutungen?
- Haben die postoperativen Maßnahmen einen Einfluss auf das Nachblutungsrisiko?

Ob es Sinn macht, das lebensrettende Antikoagulans zu verändern, anstatt die postoperative Blutung zu behandeln, ist die zentrale Frage, die dieser Arbeit zugrunde liegt. M. J. Wahl hat diese Frage plakativ formuliert: „Bleed or Die? This ist the Question“ (WAHL 2014).

2 MATERIALIEN UND METHODEN

2.1 MATERIALIEN

In Rahmen der Arbeit wurden die Daten von 1075 Patienten untersucht, bei denen zwischen dem 01.01.2015 und 31.12.2016 eine Zahnextraktion im Klinikum rechts der Isar durchgeführt wurde.

Die Studie wurde von der Ethikkommission an der Technischen Universität München begutachtet aus ethisch-rechtlicher Sicht für unbedenklich bewertet (384/19 S).

Die Auswahl des Patientenpools erfolgte per elektronischer Suche mit Hilfe des Informationssystems „KIS“ (SAP NetWeaver, SAP GUI for Windows 740 Final Release, SAP®, Wall-dorf, Deutschland).

Die erhobenen Daten wurden ausschließlich innerhalb der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie auf passwortgeschützten Rechnern (KKS) gespeichert und verarbeitet. Die Speicherung erfolgt für zehn Jahre in Form von geschützten Excel- und Word- Dateien.

Den Studienteilnehmern wird jederzeit ein Widerrufsrecht sowie Recht auf Datenlöschung ohne Auswirkung auf die weiteren Prozeduren bzw. Zusammenarbeit gewährt.

2.2 METHODEN

Die retrospektive Erfassung der Daten der Patienten, die sich einer Extraktion in der Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Klinikums rechts der Isar unterzogen, erfolgte nach einem standardisierten Muster.

Zunächst wurden alle Operationspläne in dem Informationssystem „KIS“ überprüft und die Patienten erfasst, bei denen eine Zahnextraktion durchgeführt worden war. Um alle Patienten mit postoperativen Blutungen in dem o.g. Zeitraum über die Statistikfunktion des klinischen Informationssystems herauszufiltern, wurden die Diagnosis Related Groups- (DRG)-Schlüssel T81.0 (Blutung und Hämatom als Komplikation eines Eingriffs, anderenorts nicht klassifiziert) und D68.3 (Hämorrhagische Diathese durch Antikoagulanzen und Antikörper) verwendet. Aus diesem Patientenkollektiv wurden dann die Fälle bestimmt, bei denen die Nachblutung infolge einer Zahnextraktion aufgetreten war. Da aufgrund fehlender oder abweichender Verschlüsselung auf diesem Wege nicht alle Patienten mit postoperativer Nachblutung aufgefunden wurden, wurde die Suche erweitert. Hierzu wurden aus den Operationsplänen des o.g. Zeitintervalls alle Fälle erfasst, bei denen eine Zahnextraktion erfolgt war. Durch das Studium der digital hinterlegten Arztbriefe, Operations- und Konsilberichte wurden aus diesem Gesamtkollektiv in einem zweiten Schritt alle Fälle herausgesucht, bei

denen im postoperativen Verlauf eine Nachblutung aufgetreten war. Es gab sowohl ambulante als auch stationäre Behandlungen. Aus den Krankenakten wurden die Anamnesedaten, Untersuchungsergebnisse und der Operationsablauf retrospektiv ausgewertet. Weitere Angaben wurden mit Hilfe der im SAP® Programm gespeicherten Daten hinzugefügt.

Folgende persönliche Daten wurden erhoben:

- Aufnahme- und Geburtsdatum
- Geburtsdatum des Patienten wurden registriert und das Alter des Patienten zum Extraktionszeitpunkt berechnet.
- Geschlecht
- Nikotin- oder Alkoholkonsum
- Diabetes mellitus, angeborene oder erworbene Blutgerinnungskrankheiten oder -störungen
- Therapie mit antikoagulativen bzw. antithrombotischen Medikamente
- präoperative und perioperative Antibiotikagabe
- postoperative Blutung nach Zahnentfernung

Die Indikation für die Einnahme eines Blutverdünnungsmittels wurde ebenfalls dokumentiert.

Die Befunde wurden wie folgt unterteilt:

- Herzrhythmusstörungen: VHF (Vorhofflimmer), AV-Block (atrio-ventrikulärer Block), Kammerflattern, Herzinsuffizienz, Schrittmacher
- Herzklappenersatz, -fehler, -insuffizienz
- KHK (koronare Herzkrankheit), Stent, Bypass, PTCA (Perkutane transluminale Koronarangioplastie), 1-2-3-Gefäßerkrankungen, ACVB (Aorto-Coronarer-Venen-Bypass), Angina pectoris
- Apoplex/ TIA (transitorische ischämische Attacke) / Aneurysma, PICA Infarkt (posterior inferior cerebellar artery)
- AMI (akuter Myokardinfarkt)
- LE (Lungenembolie)
- TVT (Tiefen Venen Thrombose), APS (Antiphospholipidsyndrom), PAVK (periphere arterielle Verschlusskrankheit), TEA (Thrombendarteriektomie)
- Hypertonie

Darüber hinaus wurden eine eventuelle Medikamentenumstellung bzw. -pause eines Antikoagulans vor Extraktionen sowie das Ausweichmedikament festgehalten. Falls vorhanden, wurden die Blutwerte (Hämoglobin (g/dl), Quick-Wert (%), Hämatokrit (%), INR, aPPT (Sekunden), Thrombozyten (pro $10^3/\mu\text{l}$ Blut) und die Blutungszeit (Minuten) sowie die Blutdruckwerte und die Herzfrequenz dokumentiert.

Weiter wurden die Anzahl der extrahierten Zähne pro Termin, die Zahnarten (Weisheitszähne, Molaren, Prämolaren, Eckzähne und Frontzähne) und die Lokalisation (Oberkiefer oder Unterkiefer) festgehalten. Außerdem wurden die notwendigen Behandlungsmaßnahmen nach der Extraktion (plastische Deckung, Naht, Verbandplatte, Tupper, Blutstillung, Fibrinkleber und Tamponade) sowie eine mögliche Mund-Antrum-Verbindung erfasst. Zusätzlich wurde dokumentiert, ob die Operation ambulant oder unter stationären Kautelen durchgeführt wurde, ob in Vollnarkose oder unter Lokalanästhesie extrahiert wurde und ob nach der Extraktion ein Antibiotikum (wenn ja auch welches) verschrieben wurde.

Bei Unklarheiten aufgrund fehlender oder mangelhafter Dokumentation wurden die Daten verwendet, die am nächsten zum Extraktionszeitpunkt lagen.

Die erhobenen Daten wurden auf klinikinternen, nicht-internetfähigen, passwortgeschützten Rechnern in einer zusätzlich passwortgeschützten Datei ohne Anonymisierung/ Pseudonymisierung gespeichert, da nur so sicher gewährleistet werden kann, dass mehrere Fälle (multiple Nachblutungen, mehrfache zeitversetzte Extraktionen am selben Patienten) statistisch korrekt ausgewertet werden. Die Analyse der Daten erfolgt ebenfalls auf klinikinternen, nicht-internetfähigen, passwortgeschützten Rechnern. Die analysierten Daten (deskriptive Statistik, statistische Analyse) sind vollständig anonymisiert und erlauben keinen Rückschluss auf die Patienten.

2.3 DATENVERARBEITUNG UND STATISTISCHE AUSWERTUNG

Die Verwertung der Daten erfolgte gemäß Datenschutz-Grundverordnung (EU-SDGVO) in der aktuellen Version des ABI. L 119, 04.05.2016; ber. ABI. L 127, 23.05.2018 in pseudonymisierter und verschlüsselter Form. Nach Erfassung der Daten jedes Patienten wurden die Informationen pseudonymisiert, in einer Excel-Tabelle (Microsoft Excel®2007 für Windows, Microsoft Corp., Redmond, WA, USA) erfasst und auf einer handelsüblichen Festplatte klinikintern gespeichert. Die Textverarbeitung erfolgte mit Microsoft Word® 2007 (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA). Für die statistische Analyse wurde das Statistikprogramm JMP 10® statistical discovery software von SAS (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina 27513, USA) und SPSS® (SPSS für Windows, release 22.0.0.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) benutzt.

Im Rahmen der statistischen Analyse kamen der Chi-Quadrat-Test, der Mann-Whitney-Homogenitätstest sowie eine Kontingenztabelle zur Anwendung. Das Signifikanzniveau wurde bei 5% angenommen, das heißt Unterschiede mit einem p-Wert $\leq 0,05$ wurden als statistisch signifikant und p-Werte $\leq 0,001$ als hochsignifikant betrachtet.

Mit Hilfe des Homogenitätstests wurde analysiert, ob ein Merkmal in zwei Gruppen (hier Patienten \pm Blutung) gleich verteilt ist. Wenn dies nicht der Fall war, war es ein Hinweis darauf, dass das Merkmal einen Einfluss auf die Blutungswahrscheinlichkeit hatte. Um diese Vermutung zu überprüfen, wurden im Homogenitätstest als signifikant identifizierte Faktoren, im Anschluss in eine logistische Regression mit aufgenommen. Die logistische Regression war notwendig, da nicht-parametrische Tests anfällig für Scheinkorrelationen sind. Von einer Scheinkorrelation spricht man, wenn ein vermeintlicher Zusammenhang zweier Variablen, bzw. der Unterschied zweier Gruppen durch eine nicht-beobachtete dritte Variable verursacht wird. In der logistischen Regression wird dieser Effekt durch die Inklusion aller in Frage kommender Einflussfaktoren vermieden (KING 1994). Der Mann-Whitney-Unabhängigkeitstest wurde zum Vergleich der einzelnen Gruppen verwendet. Es handelt sich um einen parameterfreien statistischen Test zur Überprüfung der Signifikanz der Übereinstimmungen zweier unabhängiger Verteilungen. Der Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest (χ^2 -Test) für nominalskalierte Variablen wurde verwendet, um die Häufigkeit der verschiedenen Parameter zu vergleichen. Der Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest untersucht, ob die Häufigkeitsverteilung einer nominalskalierten Variablen stochastisch unabhängig von einer anderen nominalskalierten Variable ist und trifft dann eine Aussage darüber, ob die beobachteten Häufigkeiten sich signifikant von den erwarteten Häufigkeiten unterscheiden.

Weiterhin wurde bei der logistischen Regression ein Wald-Test durchgeführt, der dem t-Test äquivalent ist. Der Wald-Test prüft über den Standardfehler, ob die einzelnen Prädiktoren einen signifikanten Einfluss haben und vergleicht die Prädiktoren des Modells untereinander.

3 ERGEBNISSE

3.1 PATIENTENGUT

Insgesamt wurden über einen Zeitraum von zwei Jahren 1115 Extraktionsfälle in 1075 Patienten erfasst. Bei 40 Patienten wurde im Untersuchungszeitraum mehrmals eine Zahnextraktion vorgenommen. Für die in dieser Arbeit verwendeten statistischen Verfahren ist die Unabhängigkeit der Beobachtungen voneinander erforderlich (Autokorrelation). Laut Pre-Tests hatte aber der geringe Anteil an mehrfach aufgenommenen Patienten keinen signifikanten Einfluss auf die Ergebnisse.

3.1.1 ALTERSVERTEILUNG ZUM EXTRAKTIONSZEITPUNKT

In dem Patientenkollektiv war der jüngste Patient zum Extraktionszeitpunkt neun Jahre, der älteste 97 Jahre alt. 59,9% der Patienten waren zum Zeitpunkt der Zahnentfernung älter als 50 Jahre. Das mittlere Alter des gesamten Kollektivs betrug 53,5 Jahre. Die Altersverteilung in der Gruppe der antikoagulierten Patienten unterschied sich deutlich von der der nicht antikoagulierten Patienten (Abb. 2): In der Gruppe der antikoagulierten Patienten war die Mehrheit (92%) zum Zeitpunkt der Operation älter als 50 Jahre; das mittlere Alter lag bei 70 Jahren. Bei den Patienten, die keine Antikoagulanzen einnahmen (Kontrollgruppe), waren lediglich 47% der Patienten über 50 Jahre alt und das mittlere Alter betrug 47 Jahre.

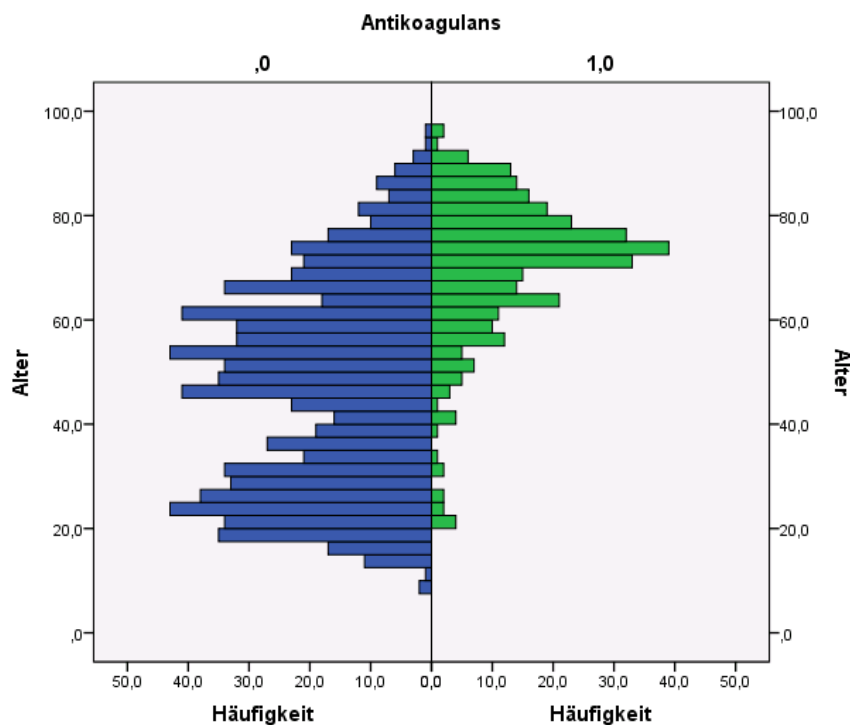


Abb. 2: Altersverteilung zum Extraktionszeitpunkt
Patienten mit (rechts) und ohne (links) Antikoagulanzen-Medikation

3.1.2 GESCHLECHTERVERHÄLTNIS

Von den 1115 Extraktionsterminen wurden 625 (56%) bei Männern und 490 (44%) bei Frauen durchgeführt. Das Geschlechterverhältnis war in der Gruppe der nicht-antikoagulierten Patienten (59% Männer, 41% Frauen) und der antikoagulierten Patienten (54% Männer, 46% Frauen) vergleichbar.

3.1.3 ANZAHL DER ANTIKOAGULIERTEN PATIENTEN ZUM EXTRAKTIONSZEITPUNKT

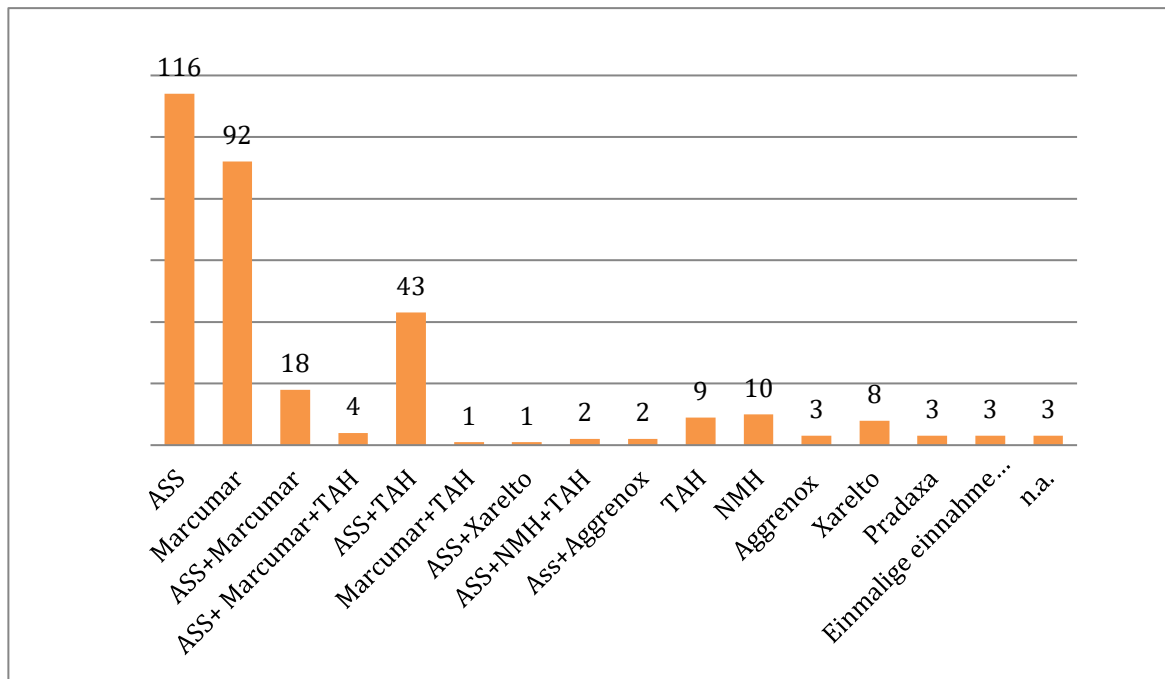
In 315 (29%) Fällen gaben die Patienten an, aufgrund einer Erkrankung Antikoagulanzen einzunehmen. In drei Fällen wurde vor der Extraktion ASS als Schmerzmittel genutzt. Insgesamt standen 318 Fälle zum Extraktionszeitpunkt unter dem Einfluss von Blutverdünnungsmitteln.

In jeweils 40 (12,6%) Fällen wurde mit der Einnahme des Antikoagulans unmittelbar vor der Extraktion ausgesetzt. In weiteren 12,6% der Fälle (40 Extraktionstermine) wurden die Medikamente durch andere ersetzt, um einen thrombotischen Zwischenfall zu vermeiden. In elf Fällen wurden die Antikoagulanzen auf UFH umgestellt und in 29 Fällen auf NMH (Clexane). In 13 Fällen gaben die Patienten, dass ein Absetzen des Antikoagulans aufgrund der Vorerkrankungen nicht möglich gewesen wäre.

3.1.4 ANTEIL DER MEDIKAMENTE BEI DEN ANTIKOAGULIERTEN PATIENTEN

Abbildung 3 gibt einen Überblick über die eingenommene antikoagulative bzw. antithrombotische Medikation anhand der Einträge in den Patientenakten.

Das am häufigsten verwendete Medikament war mit 36% (n=116 von 318) ASS, gefolgt von Marcumar® mit 29% (n=92). Nur in 18 Fällen (6%) wurden Marcumar® und ASS zusammen eingenommen. Weitere Thrombozytenaggregationshemmer (TAH) (Clopidogrel, Prasugrel, Plavix, Abciximab und Ticlopidin) wurden in neun Fällen (3%) als Einzelmedikation und in 43 Fällen (13,5%) zusammen mit ASS verabreicht. Clexane bzw. NMH kamen in insgesamt zehn Fällen als Medikament zum Einsatz. Die NOAKs Xarelto® und Pradaxa® wurde in acht (2,5%) bzw. drei (1%) Fällen gegeben. In drei Fällen wurde lediglich angegeben, blutverdünnende Medikamente zu nehmen (n. a.).



Legende: ASS: Acetylsalicylsäure; TAH: Thrombozytenaggregationshemmer; NMH: Niedermolekulare Heparin; n.a.: nicht angegeben

Abb. 3: Eingenommene Blutverdünnungsmittel zum Extraktionszeitpunkt

3.1.5 INDIKATION FÜR DIE ANTIKOAGULATION

Die Patienten gaben verschiedene Gründe für die tägliche Antikoagulation an. In den meisten Fällen handelte es sich um multimorbide Patienten. Die in dem Patientenkollektiv auftretenden Krankheitsbilder sind in Tabelle 6 gruppiert dargestellt. Unter Herzrhythmusstörungen (HRST) sind Vorhofflimmern (VHF) und Kammerflattern, atrioventrikulärer Block (AV-Block), Herzinsuffizienz und Herzschrittmacher als Therapie der Bradykardie zusammengefasst worden. Unter diesen Erkrankungen litten 124 Patienten. Unter dem Begriff koronare Herzkrankheiten (KHK) wurden sowohl die Therapien dieses Krankheitsbildes wie Stent, Bypass, perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) oder Koronararterienbypass (ACVB), als auch die Art der arteriosklerotischen Veränderung wie Ein-, Zwei-, und Dreifäßerkrankung oder Hauptstammstenose gruppiert. Insgesamt wurden diese Krankheiten bzw. Therapien in 132 Fällen angegeben. Ischämischer Schlaganfall wurde als Überbegriff für all jene Krankheitsbilder verwendet, die eine verminderte Durchblutung des Gehirns mit sich bringen. In diese Gruppe wurden aufgenommen: transitorische ischämische Attacke (SCHELLONG UND HAAS , Hirnaneurysma und „arterieller inferior posterior cerebelli“ Infarkt (Kleinhirn-Infarkt). Tiefe Venenthrombose (TVT) und periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) sowie deren operative Therapien (Thrombendarteriektomie) wurden zusammengefasst, da sie die Extremitäten betreffen. In insgesamt elf Fällen wurde die Einnahme eines Blutverdünnungsmittels angegeben, ohne die Indikation zu nennen.

Tabelle 6: Indikationen für die Einnahme der Antikoagulanzen

Krankheitsbild	Anzahl
Herzrhythmusstörungen: Vorhofflimmern und Kammerflattern, atrio-ventrikulärer Block, Herzinsuffizienz, und Herzschrittmacher als Therapie der Bradykardie	124
Herzklappenersatz, -fehler, -insuffizienz	59
Koronare Herzkrankheiten (KHK): Stent, Bypass, perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) oder aorto-koronarer-Venen-Bypass (ACVB), arteriosklerotischen Veränderungen (Ein-, Zwei-, und Dreifäßerkrankung), Hauptstammstenose	132
Ischämischer Schlaganfall: TIA, Hirnaneurysma, Kleinhirn-Infarkt	44
Akuter Myokardinfarkt	60
Lungenembolie	15
TVT, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), Thrombendarteriektomie (TEA)	26
Hypertonie	113
keine Angabe	11

3.1.6 NACHBLUTUNGEN MIT UND OHNE ANTIKOAGULANZIEN

Zum Zeitpunkt der Extraktion standen 318 Patienten unter dem Einfluss von Antikoagulanzen, während 797 Patienten keine blutverdünnenden Medikamente einnahmen. Nachblutungen post extractionem traten in beiden Gruppen auf. Betroffen waren 29 Patienten in der antikoagulierten Gruppe und elf Patienten in der Kontrollgruppe (Tabelle 7).

Tabelle 7: Anzahl der Nachblutungen bei antikoagulierten und nicht-antikoagulierten Patienten

	Antikoagulans Nein (%)	Antikoagulans Ja (%)	Total (%)
Nachblutung Nein(%)	786 (70,49%)	289 (25,92%)	1075 (96,41%)
Nachblutung Ja (%)	11 (0,99%)	29 (2,60%)	40 (3,59%)
Total (%)	797 (71,48%)	318 (28,52%)	1115 (100%)

In der Kontrollgruppe wurde in drei Fällen ein Krankheitsbild in der Anamnese angegeben, das potentiell mit einer erhöhten Blutungswahrscheinlichkeit verbunden ist (Myelodysplastisches Syndrom, von-Willebrand-Syndrom, orale arteriovenöse Malformation im OP-Gebiet, je n=1). Bei dem Patienten mit der arteriovenösen Malformation kam es in der Tat zu einer erhöhten operativen Blutung und in der Folge zu einer Nachblutung. In der Kontrollgruppe betrug die Blutungshäufigkeit 1,38% (n=11 von 797). Bei den Patienten mit Antikoagulanzen lag die Blutungshäufigkeit mit 9,12% (n=29 von 319) um ein Vielfaches (Faktor 7,7) höher. In der Gruppe der Patienten, die die Antikoagulanzen-Einnahme unterbrachen, kam es nur in 2,5% (1 Patient von 40) der Fälle zu einer Nachblutung. Dagegen traten bei einer Umstellung

auf unfraktioniertes Heparin oder niedermolekulares Heparin (Clexane) in 27,5% (11 Patienten von 40) der Fälle Nachblutungen auf.

3.1.7 EXTRAHIERTE ZÄHNE

Insgesamt wurden im Beobachtungszeitraum 3538 Zähne extrahiert. In vier Fällen wurde eine Totalsanierung ohne Angabe der Anzahl und Lokalisation der extrahierten Zähne dokumentiert. Im Oberkiefer wurden insgesamt 1632 Zähne (46,1%) extrahiert, im Unterkiefer 1906 Zähne (53,9%). Reihenextraktionen (≥ 3 Zähne pro Sitzung) wurden in 232 Fällen durchgeführt worden. Tabelle 8 gibt einen Überblick über Lokalisation, Art und Anzahl der extrahierten Zähne.

Tabelle 8: Extrahierte Zähne

Insgesamt extrahierte Zähne	3538
Oberkiefer	1632 (46,1%)
Unterkiefer	1906 (53,9%)
Weisheitszähne	811 (22,9%)
Molaren	959 (27,1%)
Prämolaren	714 (20,2%)
Eckzähne	358 (10,1%)
Frontzähne	696 (19,7%)

3.1.8 THERAPEUTISCHE VERSORGUNG DER EXTRAKTIONSWUNDE

Die Therapiemaßnahmen nach Entfernung der Zähne sind in Tabelle 9 gelistet. In 109 Fällen trat eine Mund-Antrum-Verbindung bei der Extraktion eines oder mehrerer Oberkieferzähne auf. Davon wurden zwei mit einfachen Nähten und die übrigen mit einer plastischen Deckung versorgt. Insgesamt wurden 188 Extraktionswunden mit Nähten versorgt. Mit 769 Fällen war die plastische Deckung die häufigste Versorgung nach Entfernung der Zähne. In 62 Fällen wurden zur Blutstillung Verbandplatten (präoperativ im Labor aus Kunststoff angefertigte Druckverbände) eingesetzt. Die Indikationen für die Nutzung von Verbandplatten waren eine bekannte Gerinnungsstörung (n=8), eine geplante Totalsanierung bzw. Entfernung mehrerer Zähne auf einmal (n=3), ein niedriger Quick-Wert, erhöhter INR-Wert und eine erniedrigte Thrombozyten-Zahl (n=1) und die Einnahme von Blutverdünnungsmitteln (n=50). Bei 22 Terminen wurden Tupfer als Wundversorgung nach der Extraktion verwendet. In zwei Fällen wurden die Blutstillungsmaßnahmen nicht näher spezifiziert. Fibrinkleber kam in vier Fällen bei Patienten mit Thrombozytopenie, Antikoagulation und hepato-renalem-Syndrom zum Einsatz. Bei 18 Patienten wurden hämostyptisch wirksame Einlagen (Tabotamp, Gelastypt,

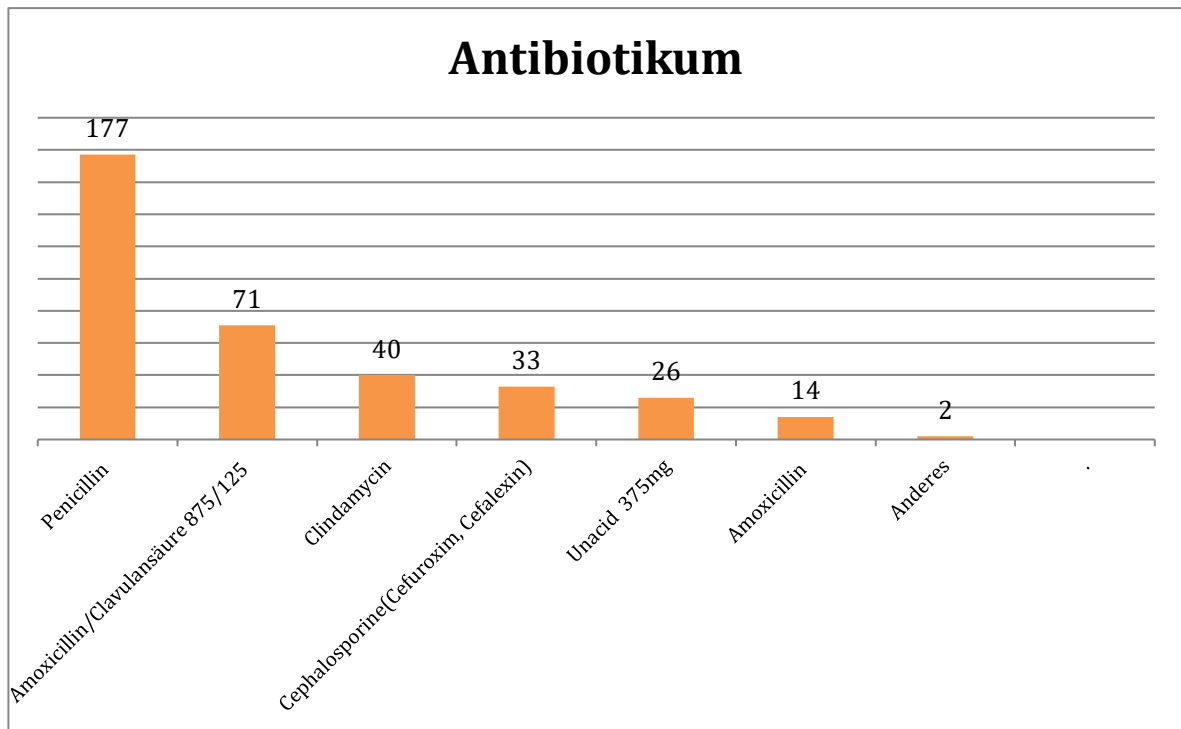
Kollagenschwämme Spongostan) verwendet. In einem Fall wurde die Transfusion von zwei Erythrozyten-Konzentraten (EKs) notwendig. Bei zwei Patienten war die Gabe von Thrombozyten-Konzentraten (TKs) erforderlich. Bei einem Patienten wurden sowohl EKs als auch TKs verabreicht. Ein Patient mit von Willebrand-Jürgens-Syndrom erhielt den humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (Haemate®) und ein weiterer präoperativ Desmopressin-Acetat (Mirinin®).

Tabelle 9: Behandlungsmaßnahmen nach Zahnextraktion

Behandlungsmaßnahmen	Häufigkeit
Versorgung einer Mund-Antrum-Verbindung	109
Plastische Deckung (Lappenplastik, Gingivaplastik, Rehrmannlappen)	769
Naht	188
Verbandplatt	62
Tupfer	22
Blutstillung	3
Fibrinkleber	4
Tamponade (Tabotamp, Gelastypt, Kollagenschwamm, Spongostan usw.)	18

3.1.9 ANTIBIOTIKAGABE UNMITTELBAR NACH DER ZAHNEXTRAKTION

In 363 Fällen wurde ein Antibiotikum nach der Zahnentfernung verordnet. In 90 Fällen (24,8%) wurden die Antibiotika an Patienten mit Antikoagulans in der Anamnese verschrieben. Das häufigste verschriebene Antibiotikum war Penicillin (1,5 M oder 5 M, n=177, 48,8%). Es folgten Amoxiclav® (Amoxicillin mit Clavulansäure, 19,5%, n=71), Clindamycin (Handelsname Sobelin®, 11%, n=40) sowie die β -Lactam-Antibiotika Amoxicillin (3,8%, n=14) und Unacid (7,2%, n=26). Unter der Kategorie „Anderes“ (n=2) wurden Vancomycin (125 mg), Metronidazol (500 mg) und Ciprofloxacin (250 mg) zusammengefasst (Abbildung 4).



Anderes: Vancomycin (125 mg), Metronidazol (500 mg) und Ciprofloxacin (250mg)

Abb. 4: Verordnete Antibiotika

3.1.10 BLUTWERTE

Im Folgenden werden die für das Gerinnungssystem bedeutenden Blutwerte (Hämoglobin, Hämatokrit, Quick-Wert, INR-Wert, aPPT, Thrombozyten, Blutungszeit) analysiert. Selbst bei antikoagulierten Patienten lagen nicht immer alle Blutwerte vor. Die meisten Blutuntersuchungen wurden bei den stationär aufgenommenen Patienten dokumentiert.

Aufgrund geschlechtsspezifischer Normwerte wurden die Hämoglobin-Werte der männlichen (14–18 g/dl) und weiblichen (12–16 g/dl) Patienten getrennt ausgewertet. Das Gleiche gilt für den Hämatokrit-Wert (Frauen 37–46%, Männer 41–50%).

Die folgenden Abbildungen (Abb. 5–8) verschaffen einen Überblick über die Verteilung von Hämoglobinwert und Hämatokrit. Beim Hämoglobin und Hämatokrit lagen die Werte von 369 männlichen und 254 weiblichen Patienten vor. Davon erhielten 114 Männer und 73 Frauen eine antikoagulative Therapie und damit 255 Männer und 181 Frauen keine.

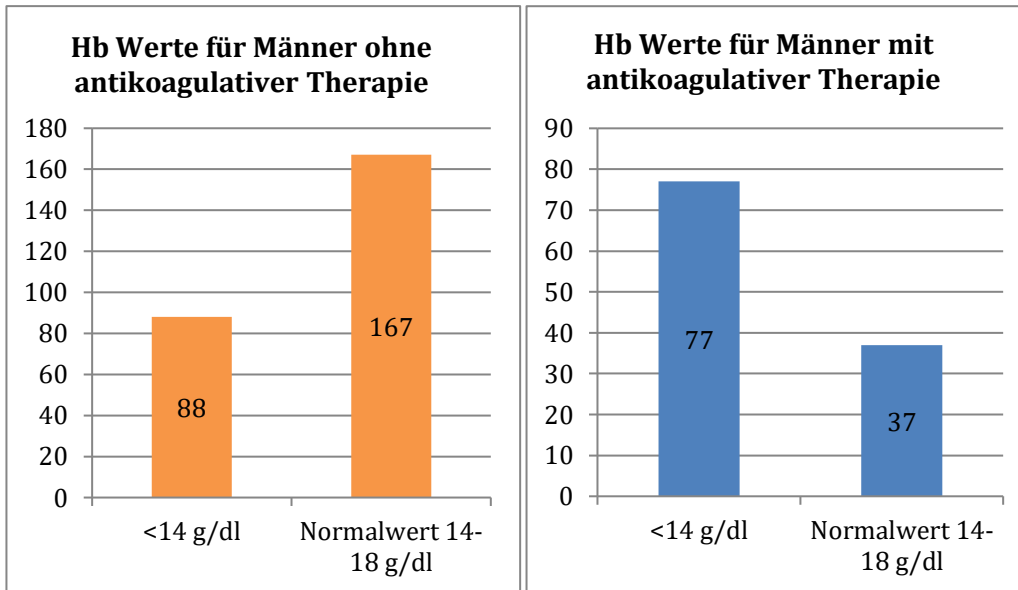


Abb. 5: Hämoglobin-(Hb)-Werte bei Männern ohne (links) und mit (rechts) antikoagulativer Therapie

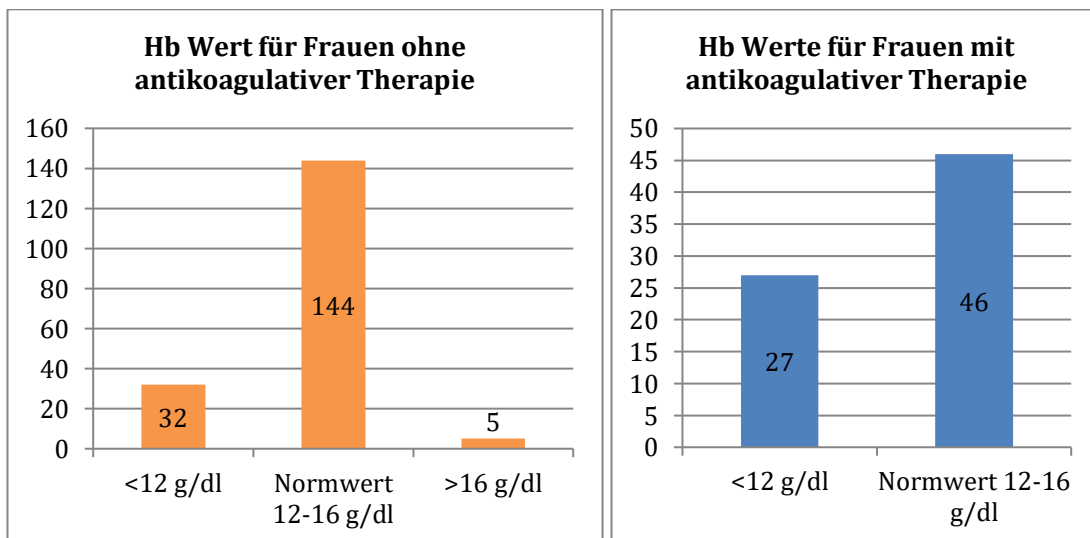


Abb. 6: Hämoglobin-(Hb)-Werte bei Frauen ohne (links) und mit (rechts) antikoagulativer Therapie

Die Hämoglobin-Werte der antikoagulierten Patienten lagen mit 67,5% (n=77 von 114) bei den Männern und 36,9% (n=27 von 73) bei den Frauen zum Großteil unterhalb des Normbereichs (Abbildung 5 und 6). Bei Patienten ohne Antikoagulans in der Anamnese befanden sich die Hämoglobin-Werte bei männlichen Patienten nur in 34,5% (n=88 von 255) der Fälle unterhalb des Normwertes. Bei den weiblichen Patienten lag der Hämoglobin-Wert in 17,7% (n=32 von 181) der Fälle niedriger als der Normwert.

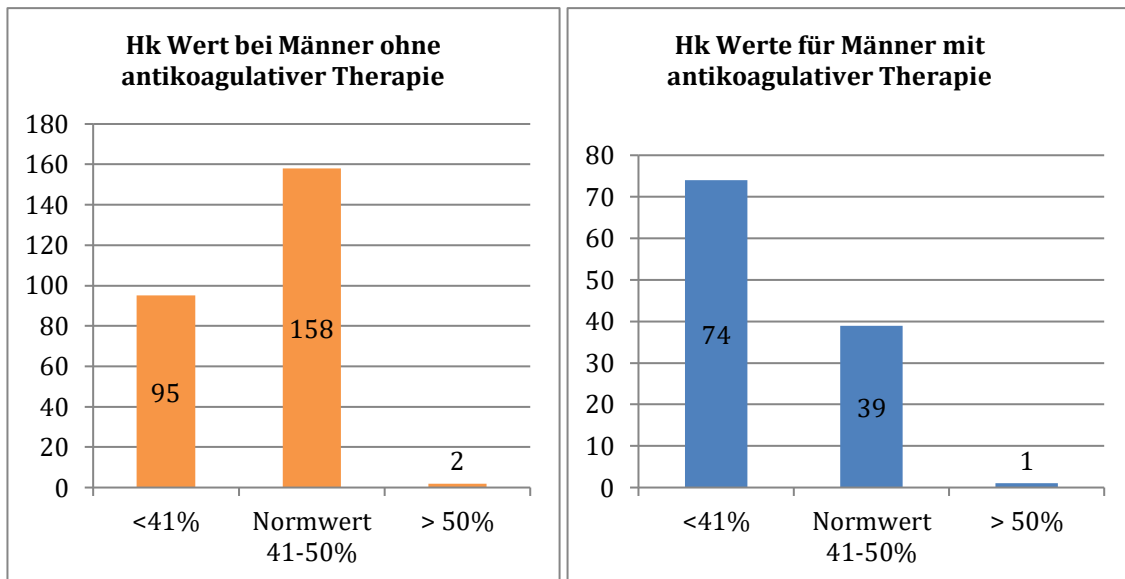


Abb. 7: Hämatokrit-(HK)-Werte bei Männern ohne (links) und mit (rechts) antikoagulativer Therapie

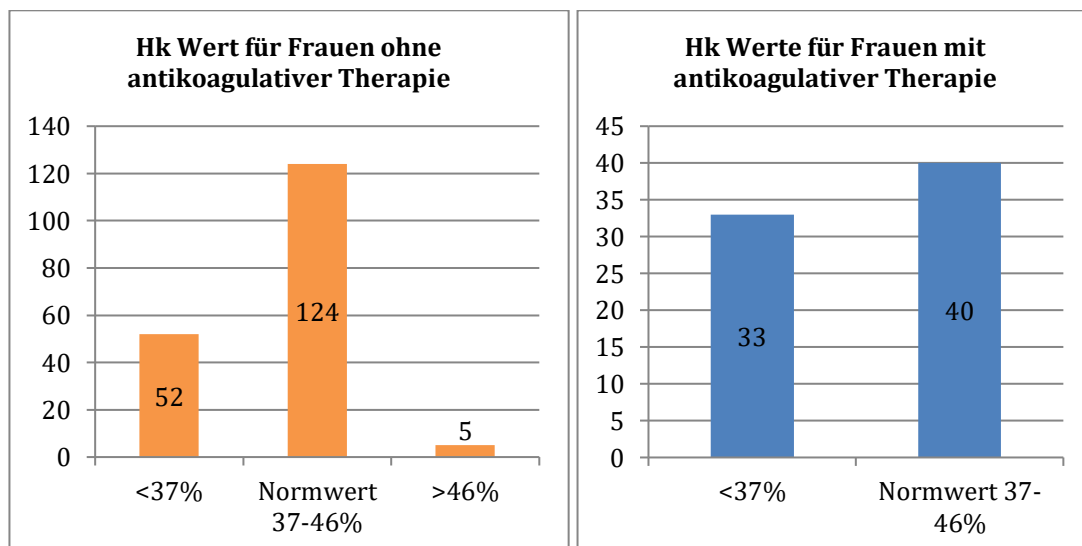


Abb. 8: Hämatokrit-(HK)-Werte bei Frauen ohne(links) und mit (rechts) antikoagulativer Therapie

Auch bei dem Hämatokrit (Abbildung 7 und 8) war das Niveau bei den antikoagulierten und nicht-antikoagulierten Patienten verschieden. In der Gruppe der antikoagulierten Patienten befanden sich bei 64,9% (n=74 von 114) der Männer und 45,2% (n=33 von 73) der Frauen die Werte unterhalb des Normbereiches. Dagegen zeigten in der Gruppe der nicht-antikoagulierten Patientin nur 37,2% der Männer (n=95 von 255) und 28,7% der Frauen (n=52 von 181) zu niedrigere Werte.

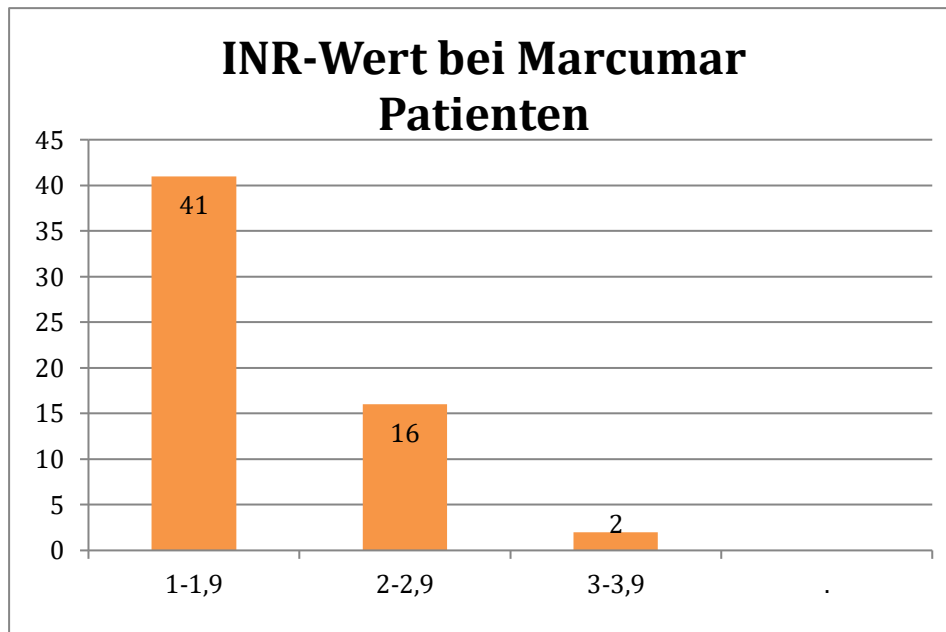


Abb. 9: INR-Werte bei Patienten mit Marcumar® in der Anamnese

Patienten unter Blutverdünnungsmitteln haben meist einen erhöhten INR-Wert. Im vorliegenden Kollektiv lag der INR-Wert bei Patienten unter Blutverdünnungsmittel-Therapie in 84% (n=152 von 181) der Fälle im Bereich zwischen 1–1,9. Von diesen Patienten hatten insgesamt 23,7% (n=36 von 152) einen INR-Wert $\geq 1,3$. Im Gegensatz dazu hatten 380 Patienten ohne Antikoagulanzen in der Anamnese einen INR-Wert zwischen 1 und 1,9. Der INR-Wert dient bei einer Antikoagulation mit Marcumar® zur Beurteilung der Wirksamkeit des Medikaments. Bei 59 von 92 mit Marcumar® behandelten Patienten lagen die Blutwerte vor. In 70% der Fälle (n=41) lag der INR-Wert zwischen 1 und 1,9 und damit im Normbereich. In 16 Fällen (27%) war der INR-Wert etwas erhöht, aber noch im therapeutischen vertretbaren Bereich zwischen 2–2,9. Bei den zwei Patienten mit einem $\text{INR} > 3,0$ wurde die antikoagulative Medikation auf ein Heparin-Produkt umgestellt oder pausiert (Abbildung 9).

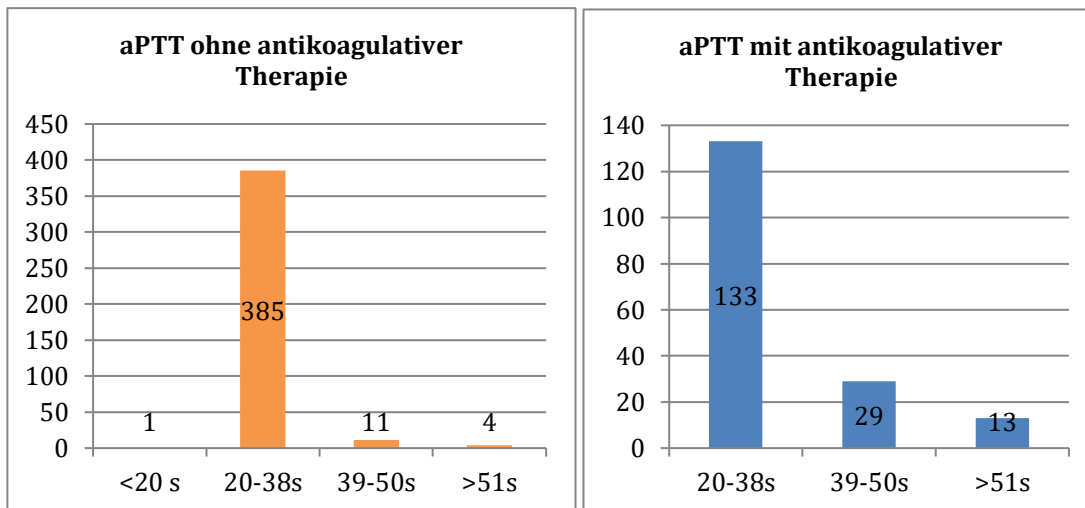


Abb. 10: aPTT bei Patienten ohne (links) und mit (rechts) antikoagulativer Therapie

Der aPTT-Normbereich liegt bei 20–38 Sekunden. Ein erhöhter Wert ist Zeichen einer Hämophilie, einer Störung von Gerinnungsfaktoren (II, X, XI, XII) oder einer laufenden Heparin-Therapie. Bei den 15 Patienten mit Werten >39 Sekunden hatten jeweils vier Patienten eine bekannte Hämophilie oder eine Alkoholsucht / Lebererkrankung, die zu einer Störung der Synthese von hepatischen Gerinnungsfaktoren führen kann, in der Anamnese. Bei den meisten nicht-antikoagulierten Patienten lag die aPTT im Normbereich (96%). Bei den antikoagulierten Patienten hatten 76% (n=133 von 175) der Patienten aPTT-Werte im Normbereich und 24% (n=42 von 175) Werte >39 Sekunden (Abbildung 10). Bei Letzteren wurde in zehn Fällen das antikoagulative Regime umgestellt, in weiteren vier Fällen wurde die Antikoagulation beendet. Bedeutend ist der Test nur für Patienten unter Heparin-Therapie, da ausschließlich diese den aPTT beeinflusst. Von 40 der auf Heparin umgestellten Patienten (NMH und UFH) wurde in 31 Fällen die aPTT gemessen. 67,7% (n=21) dieser Patienten hatten einen aPTT-Wert im Normbereich, bei 19,3% (n=6) lag der er zwischen 39 und 50 Sekunden und in vier Fällen (12,9%) oberhalb von 51 Sekunden.

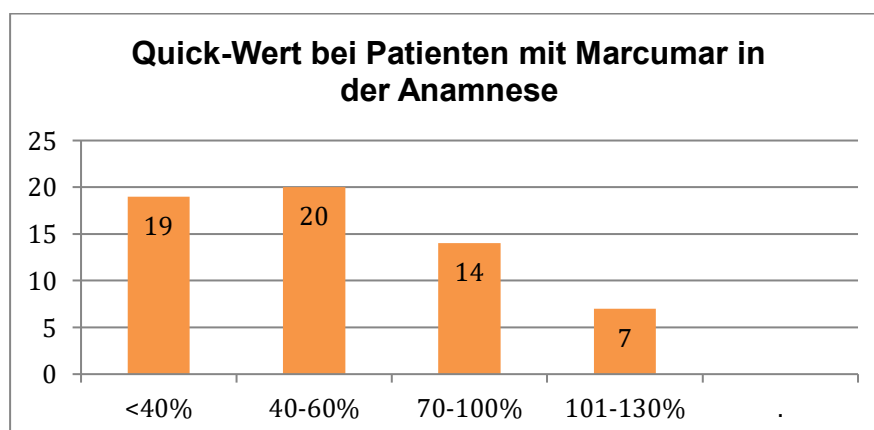


Abb. 11: Quick-Wert bei Patienten mit Marcumar® in der Anamnese

Der Normbereich für den Quick-Wert liegt zwischen 70–130%. Niedrigere Werte kennzeichnen Blutgerinnungsstörungen, die z.B. durch Vitamin K Mangel oder durch die Gabe von Kumarin ausgelöst werden. Der Quick-Wert bei den antikoagulierten Patienten lag in 65,8% (n=121 von 184) der Fälle mit Werten zwischen 70–130% im Normbereich; 34,2% (n=63 von 184) der Fälle zeigten erniedrigte Werte <70%. Der Quick-Wert war, bis er vom INR-Wert abgelöst wurde, der Test der Wahl bei Beurteilung der Wirksamkeit einer Kumarin-Therapie (Abbildung 11). Bei 60 von 92 Patienten unter Marcumar®-Therapie wurden Quick-Werte dokumentiert. Bei 35% der Patienten lag der Quick-Wert >70% (n=21), in 33% der Fälle (n=20) zwischen 40% und 60% und in 19 Fällen sank der Quick-Wert unterhalb 40%. Letzteres ist ein Anzeichen für eine erhöhte Gefahr von Nachblutungen. Dabei wurde die Marcumar®-Therapie in drei Fällen umgestellt und in zwei Fällen vor der Extraktion pausiert.

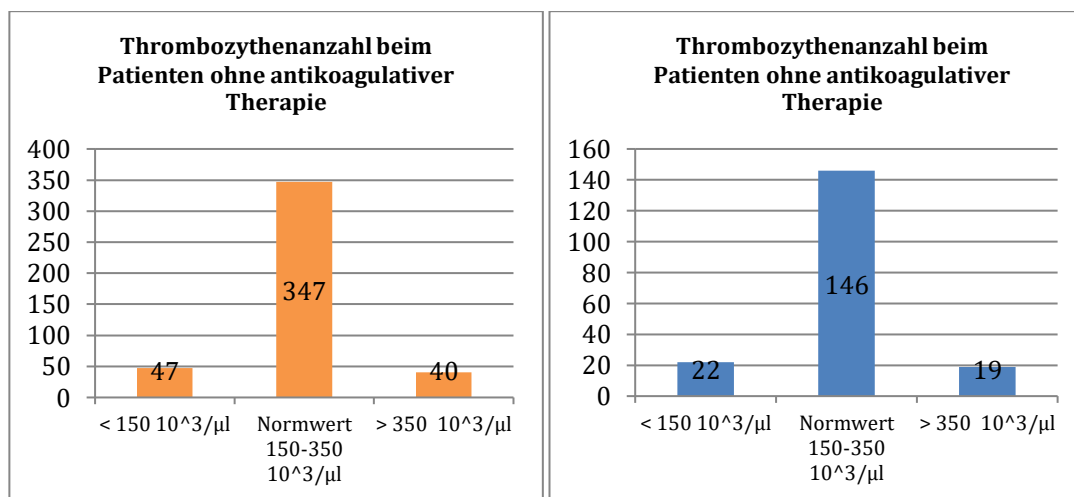


Abb. 12: Thrombozyten-Zahl bei Patienten ohne (links) und mit (rechts) antikoagulativer Therapie

Der Normbereich der Thrombozyten-Zahl liegt bei Erwachsenen zwischen 150–350 10³/μl. Ein erniedrigter Wert steht für eine Thrombozytopenie, ein erhöhter für eine Thrombozytose. Bei Patienten ohne Antikoagulation in der Anamnese lagen 75,3% der Werte (n=347 von 434) im Normbereich. Bei neun von 47 Patienten (10,8%) unterhalb des Normbereichs wurde eine Thrombozytopenie in der Anamnese angegeben (Abbildung 12). Bei den Patienten mit antikoagulativer Therapie lagen 78% (n=147 von 187) der Werte im Normbereich und 11,8% (n=22) der Werte unterhalb des Normbereichs. Von den 19 Fällen (10,2%) oberhalb des Normbereichs erfolgte bei drei Patienten eine Medikamenten-Umstellung und bei drei Patienten ein Pausieren.

Die Blutungszeit wurde bei 18 Patienten mit und bei zwei Patienten ohne antikoagulative Therapie bestimmt. Von den beiden Patienten ohne antikoagulative Therapie litt ein Patient an einer Thrombozytopenie und der andere an einem von-Willebrand-Jürgens-Syndrom. Der

Normbereich der Blutungszeit liegt bei unter acht Minuten. Bei drei Patienten unter Blutverdünnungsmittel wurden Werte oberhalb dieses Normbereichs dokumentiert.

3.1.11 DIABETES MELLITUS

Im vorliegenden Patientenkollektiv litten 95 Patienten an Diabetes, davon erhielten 66 (69,5%) Patienten eine antikoagulative Therapie (Abbildung 13).

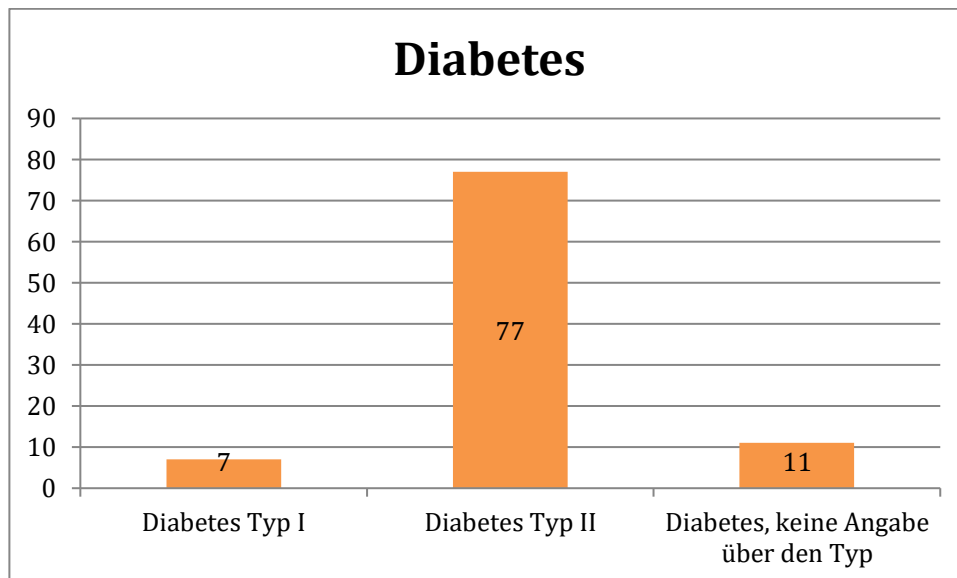


Abb. 13: Anzahl der Patienten mit verschiedenen Formen von Diabetes

3.1.12 STATIONÄRE AUFNAHME UND VOLLNARKOSE

In 492 der Fälle (44,1%) wurden Patienten aufgrund ihres Krankheitsbilds und der erhöhten Nachblutungsgefahr stationär aufgenommen. 36 der 40 Patienten, bei denen eine Nachblutung festgestellt wurde, gehörten zu diesem Kollektiv. In 414 Fällen und damit bei 58,7% der extrahierten Zähne (n=2077 von 3538) erfolgte die Extraktion in Allgemeinanästhesie. Bei 229 von diesen 414 Fällen wurden vier oder mehr Zähne entfernt. Unter lokaler Anästhesie wurden dagegen nur in 106 Fällen vier oder mehr Zähne extrahiert.

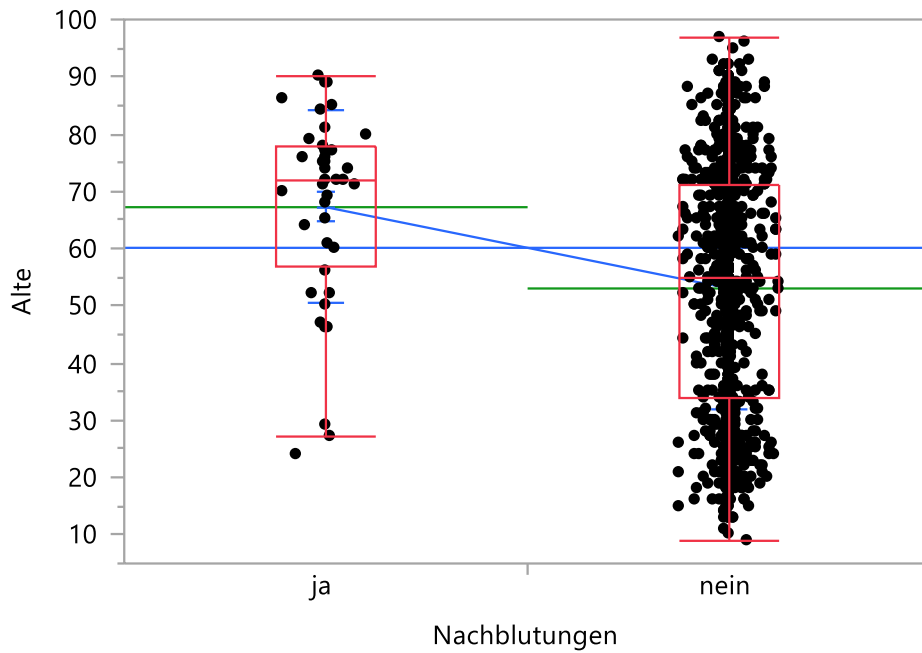
3.2 STATISTISCHE AUSWERTUNG: EINFLUSSFAKTOREN DER BLUTUNGSAUSWERTUNG

Zur Analyse der Einflussfaktoren der Blutungswahrscheinlichkeit wurde ein zweiteiliger Ansatz gewählt. Im ersten Schritt wurde mit Hilfe des Wilcoxon-Mann-Whitney-Homogenitätstest überprüft, ob sich die Blutungshäufigkeiten in verschiedenen Gruppen signifikant voneinander unterscheiden. Homogenitätstests können Aufschluss darüber geben, ob ein Merkmal bei zwei Gruppen identisch verteilt ist. War dies der Fall, war die Nullhypothese also abgelehnt, dies ein Hinweis darauf, dass das Merkmal einen Einfluss auf die Blu-

tungswahrscheinlichkeit hatte. Um diese Vermutung zu überprüfen, wurden die verschiedenen Faktoren, die im Homogenitätstest signifikante Unterschiede ergeben hatten, im Anschluss in eine logistische Regression aufgenommen. Die logistische Regression ist notwendig, weil nicht-parametrische Tests anfällig für Scheinkorrelationen sind. Das bedeutet, dass der augenscheinliche Zusammenhang zweier Variablen, bzw. der Unterschied zweier Gruppen in Bezug auf die abhängige und unabhängige Variable, durch eine nicht beobachtete dritte Variable verursacht wird. In der logistischen Regression wird dieser Effekt durch die Inklusion aller in Frage kommenden Einflussfaktoren vermieden (KING 1994). In der logistischen Regression wird geschätzt, welchen Einfluss die Kovarianten auf die Wahrscheinlichkeit einer Blutung haben, unter Konstanthaltung aller anderen erklärenden Faktoren.

Zunächst wurde der Effekt der Einnahme von Antikoagulanzen auf die Blutungswahrscheinlichkeit untersucht. Die Daten der Kontingenztafel deuten auf einen Unterschied bei der Blutungshäufigkeit zwischen der antikoagulierten (9,12%, n=29 von 318) und der nicht antikoagulierten (1,38%, n=11 von 797) Gruppe hin. Trotz der wesentlich kleineren Stichprobe der antikoagulierten Gruppe zeigte der Homogenitätstest-Test einen signifikanten Unterschied der beiden Gruppen ($p < 0,0001$). Die Wahrscheinlichkeit für eine Nachblutung war bei den antikoagulierten Patienten signifikant größer.

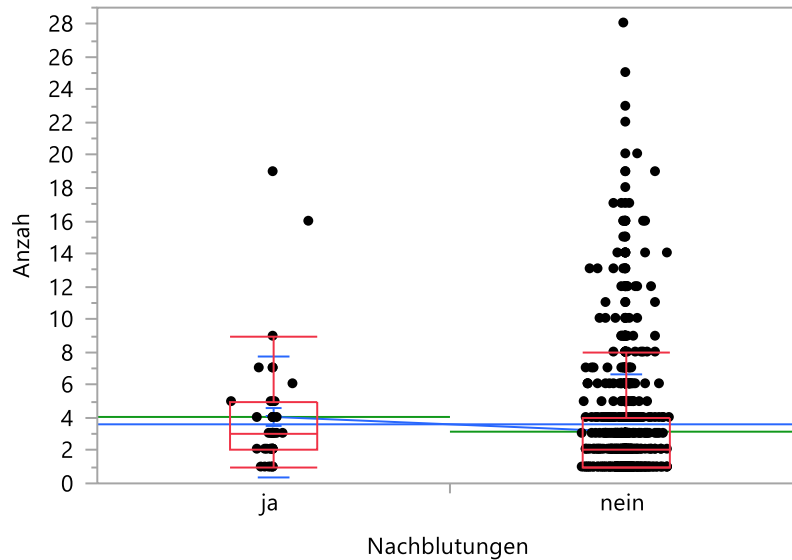
Wie Abbildung 2 (Altersverteilung der Patienten mit und ohne Antikoagulanzen) zeigt, waren die Patienten mit einer antikoagulativen Therapie deutlich älter, als die Patienten, die keine blutgerinnungshemmenden Medikamente einnahmen. Weiter bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter und dem Auftreten von Nachblutungen ($p < 0,0001$). Ältere Patienten hatten eine signifikant höhere Blutungswahrscheinlichkeit als jüngere Patienten. Patienten mit Nachblutungen waren im Mittel 67 (Median 72) Jahre und Patienten ohne Nachblutungen bei 53 (Median 55) Jahre alt (Abbildung 14).



Quantiles							
Level	Minimum	10%	25%	Median	75%	90%	Maximum
ja	24	46	57	72	77,75	85,9	90
nein	9	23	34	55	71	79,4	97

Abb. 14: Altersverteilung im Kollektiv der Patienten mit (ja) und ohne (nein) Nachblutung

Weiter hatte die Anzahl der extrahierten Zähne einen signifikanten Einfluss auf die Inzidenz postoperativer Nachblutungen ($p=0,0018$) (Abbildung 15).



Missing Rows 4

Quantiles							
Level	Minimum	10%	25%	Median	75%	90%	Maximum
ja	1	1	2	3	5	7	19
nein	1	1	1	2	4	7	28

Abb. 15: Verteilung der Anzahl der extrahierten Zähne bei Patienten mit (ja) und ohne Nachblutung (nein)

Die Reihenextraktionen, das heißt Extraktionen von drei oder mehr Zähnen nebeneinander, erwies sich nicht als signifikanter Einflussfaktor für die postoperative Blutungsneigung ($p=0,05$). Von Bedeutung ist auch die Art der entfernten Zähne, da diese unterschiedlich große Extraktionswunden verursachen. Nur die Extraktion von Molaren ($p=0,001$), nicht aber Extraktion von Weisheitszähnen ($p=0,09$) hatte einen signifikanten Einfluss auf die Inzidenz postoperativer Nachblutungen.

Bei der Versorgung nach der Extraktion zeigte die plastische Deckung ($p=0,026$) und die Verbandplatte ($p=0,001$) einen signifikanten Effekt auf die postoperative Blutungsneigung. Die Blutungswahrscheinlichkeit war bei den Patienten nach einer plastischen Deckung (4,42%; $n=34$ von 769) mehr als doppelt so groß wie bei Patienten ohne diese Wundversorgung (1,74%; $n=6$ von 346) (Tabelle 10).

Tabelle 10: Kontingenztabelle – plastische Deckung vs. Nachblutung

Die Prozentangaben beziehen sich auf das Gesamtkollektiv ($n=1115$)

Nachblutung	Plastische Deckung		Total
	Nein	Ja	
Nein	340 (30,4%)	735 (66%)	1075 (96,4%)
Ja	6 (0,5%)	34 (3%)	40 (3,5%)
Total	346 (30,9%)	769 (69%)	1115 (100%)

Bei der Verbandplatte war der Unterschied zwischen den Patienten mit (17,74%; n=11 von 62) und ohne (2,75%; n=29 von 1053) diese Therapiemaßnahme bezüglich der postoperativen Blutung noch deutlicher (Tabelle 11).

Tabelle 11: Kontingenztabelle für Verbandplatte vs. Nachblutung

Die Prozentangaben beziehen sich auf das Gesamtkollektiv (n=1115)

Nachblutung	Verbandplatte Nein	Verbandplatte Ja	Total
Nein	1024 (91,8%)	51 (4,6%)	1075 (96,4%)
Ja	29 (2,6%)	11 (1%)	40 (3,5%)
Total	1053 (94,4%)	62 (5,6%)	1115 (100%)

Als weitere signifikante Einflussfaktoren auf die Inzidenz von Nachblutungen wurden ein Diabetes ($p=0,0081$) und eine postoperative Antibiotikagabe ($p=0,0061$) identifiziert.

Nach der bivariaten Analyse wurde durch die logistische Regression überprüft, welche Faktoren für die Blutungswahrscheinlichkeit von größerer Bedeutung sind. Eine solche Aussage lässt sich aus bivariaten Analysen alleine nicht herauslesen. Die logistische Regression liefert einen Parameter, der die Stärke des Einflusses der abhängigen Variablen auf die Blutungswahrscheinlichkeit schätzt, was einen wesentlichen Informationsgewinn gegenüber dem Homogenitäts-Test darstellt, der nur Unterschiede feststellen kann, aber nicht deren Größe. Zusätzlich wird durch die Inklusion mehrerer Variablen in einem Modell der Zusammenhang zwischen verschiedenen Prädiktoren berücksichtigt. Dadurch wird die tatsächliche Stärke des Einflusses eines Faktors ohne den Effekt von Drittvariablen geschätzt.

Zunächst wurde die logistische Regression nur mit der zentralen abhängigen Variable, der Einnahme von Blutverdünnern, durchgeführt. Dabei ergab der Odds-Ratio-Wert ($\text{Exp}(B)$), dass sich durch die Einnahme von blutverdünnenden Medikamenten das Risiko zu bluten um den Faktor 7,7 erhöht. Bei der Berücksichtigung der anderen Variablen verringert sich dieser Wert auf 3,7 (Tabelle 12). Damit war die Einnahme eines Antikoagulans immer noch mit Abstand der stärkste Einflussfaktor. Interessanterweise erwies sich das Alter in diesem Modell nicht als signifikanter Einflussfaktor. Das Gleiche galt für Diabetes und für die plastische Deckung. Damit ist der erhobene Zusammenhang zwischen dem Alter und der Blutungshäufigkeit auf die häufigere Einnahme von Antikoagulanzen im höheren Alter zurückzuführen.

Im vorliegenden Fall bestand kein statistisch gesicherter signifikanter Einfluss des Alters auf die Blutungswahrscheinlichkeit ($p>0,05$). Der Einfluss der Antikoagulanzen konnte hingegen statistisch signifikant abgesichert werden.

In dem hier spezifizierten Modell ist die Verbandplatte der einzige weitere Faktor, der die Blutungswahrscheinlichkeit erhöht. Letztere erhöhte das Risiko um den Faktor 3,2.

Des Weiteren ist nur die Gruppe der antikoagulierten Patienten auf mögliche Einflussfaktoren für eine Nachblutung untersucht worden. Eine weitere interessante Frage ist, ob gewisse Medikamente häufiger oder seltener als erwartet mit Blutungen zusammenhängen. Hierfür wird ein Chi-Quadrat-Anpassungstest durchgeführt. Bei diesem Test wird die Nullhypothese aufgestellt, dass die erwartete und die beobachtete Verteilung einer Stichprobe gleich ist. Wird die Nullhypothese aufgrund des Wertes der Teststatistik abgelehnt, so bedeutet dies, dass die tatsächliche empirische Verteilung nicht wie erwartet verläuft. Für diesen Test legt man die Verteilung der Medikamente auf alle Patienten der Stichprobe zu Grunde. Diese Verteilung ist in Zeile zwei von Tabelle 13 für die häufigsten Antikoagulanzen abgebildet.

Tabelle 12: Einflussfaktoren der Blutungswahrscheinlichkeit (Logistische Regression)

	Regressions- koeffizient	Standardfehler	Wald	Sig.	Exp(B)
Antikoagulans	1,311	0,442	8,785	0,003	3,709
Alter	0,014	0,011	1,541	0,214	1,014
Diabetes	0,625	0,406	2,372	0,124	1,868
Anzahl der extrahierten Zähne	0,052	0,040	1,717	0,190	1,053
Plastische Deckung	0,370	0,473	0,610	0,435	1,447
Verbandplatte	1,166	0,407	8,195	0,004	3,210
Molar vs. Nicht-Molar	0,035	0,374	0,009	0,926	1,035

Unter Einbeziehung von Medikation, Alter, Diabetes, Anzahl der extrahierten Zähnen, plastische Deckung, Verbandplatte und Molare/ nicht Molaren als Variablen. Statistisch signifikante Einflüsse (p-Wert<0,05) sind rot dar-

Legende:

- Exp(B): Odd-Wert
- Sig: Signifikanz
- Wald: Wald-Test

Tabelle 13: Absolute und prozentuale Verteilung der eingenommenen Antikoagulanzen

ASS = Acetylsalicylsäure; TAH = Thrombozyten-Aggregationshemmer (Clopidogrel / Prasugrel / Plavix)

	Antikoagulans	ASS + Marcumar®	ASS + TAH	ASS	Marcumar®
Blutung	29 (100%)	6 (20,7%)	4 (13,8%)	4 (13,8%)	11 (37,9%)
Gesamt	318 (100%)	18 (5,7%)	43 (13,5%)	116 (36,5%)	92 (28,9%)

Insgesamt erhielten 318 Patienten gerinnungshemmende Medikamente. Von diesen 318 Personen bekommen die meisten eines von vier Medikamenten bzw. Medikamentenkombinationen. Diese sind ASS+Marcumar® (5,7%), ASS+Clopidogrel/ Prasugrel/ Plavix (13,5%), ASS (36,5%) und Marcumar® (28,9%). Insgesamt deckten diese vier Medikationen 85% der Patienten ab. Auf die anderen Medikationen wird nicht eingegangen, da die Fallzahl für eine statistisch relevante Aussage zu gering war.

Wenn ein Zusammenhang zwischen der Medikation und der Blutungshäufigkeit bestand, müssten die relativen Häufigkeiten in Zeile eins (Patienten mit antikoagulativer Therapie + Blutung) und zwei (Patienten mit antikoagulativer Therapie) von Tabelle 13 identisch sein. Für die Medikation ASS+Clopidogrel/ Prasugrel/ Plavix war dies z.B. der Fall (13,8% bzw.

13,5%). Hier liegt der Wert bei den Patienten mit Nachblutung bei ca. 14%, was der Verteilung in der gesamten Stichprobe entspricht. Da sich diese Medikation wie erwartet verhielt, wurde sie nicht in den Test eingeschlossen.

Anders verhält es sich bei den drei anderen Medikationen. Nur 13,8% (anstatt 36,5%) der mit ASS behandelten Patienten und damit wesentlich weniger als erwartet erlitten Nachblutungen. Zu mehr Blutungen als erwartet kam es in der Gruppe der mit Marcumar® behandelten Patienten (37,9% anstatt 28,9%). Besonders eklatant war der Unterschied bei Patienten die mit einer Kombination aus ASS und Marcumar® behandelt wurden. Hier ist die Blutungshäufigkeit viermal so hoch wie erwartet (20,7% anstatt 5,7%). Die Relevanz dieser Unterschiede muss durch eine Teststatistik bestätigt werden. Aufgrund der geringen Fallzahlen ist es durchaus möglich, dass die eben aufgezeigten Unterschiede zu gering sind.

Der Chi-Quadrat-Anpassungstest ergab einen signifikanten Unterschied auf dem $<0,001$ Niveau (Chi-Quadrat=16,682; Differenz=2; $p=0,0002$) zwischen der erwarteten und empirischen Verteilung. Damit waren mit großer Sicherheit die beiden Verteilungen nicht identisch und die erhobenen prozentualen Unterschiede sind auch auf die Grundgesamtheit verallgemeinerbar. Die erwartete Häufigkeit lag zwar in einem Fall <5 (1,6). Dieser Modellverstoß war aber vertretbar, da der Wert der Teststatistik mit 16,7 so weit im Ablehnungsbereich lag (der Grenzwert ist bei zwei Freiheitsgraden und einem Signifikanzniveau von 5%=5,99), dass trotz dieses Verstoßes die Nullhypothese verworfen werden konnte (Tabelle 14).

Tabelle 14: Beobachtete und erwartete Anzahl der Nachblutungsfälle für ASS, Marcumar® und ASS + Marcumar®

Medikation	Blutungsfälle (n)		
	Beobachtete Fälle	Erwartete Fälle	Residuum
ASS +Marcumar®	6	1,6	4,4
ASS	4	10,8	-6,8
Marcumar®	11	8,6	2,4
Gesamt	21		

Weiterhin wurde auch anhand einer logistischen Regression überprüft, ob eine Pausierung oder eine Umstellung des Medikaments sinnvoll ist. Tabelle 15 zeigt, welchen Einfluss die beiden Methoden auf die Blutungswahrscheinlichkeit hatten. Auch in diesem Modell wurden die bereits bekannten Drittvariablen (Diabetes, plastische Deckung, Verbandplatte, Molaren vs. Nicht Molaren) als Kontrolle berücksichtigt. Logischerweise sind in diesem Modell nur Patienten enthalten, die mit Antikoagulanzen behandelt sind.

Das Absetzen der Antikoagulanzen hatte anders als eine Umstellung ($p=0,001$) keinen signifikanten Einfluss auf die Blutungswahrscheinlichkeit ($p=0,283$). Eine Umstellung des Medikamentes erhöhte die Blutungswahrscheinlichkeit signifikant um den Faktor 6,3. Auch in diesem Modell zeigte die Nutzung einer Verbandplatte einen signifikanten Einfluss auf die Blutungswahrscheinlichkeit (Faktor 2,4).

Tabelle 15: Einfluss der Änderung der antikoagulativen Medikation (Pausieren / Umstellung) auf das Blutungsrisiko (Logistische Regression)

	Regressionskoeffizient	Standardfehler	Wald	Sig.	Exp(B)
Pausieren	-1,133	1,055	1,154	0,283	0,322
Umstellung	1,839	0,454	16,447	<0,0001“	6,293
Alter	0,032	0,017	3,350	0,067	1,032
Diabetes	0,541	0,465	1,350	0,245	1,717
Plastische Deckung	1,785	1,054	2,867	0,090	5,958
Verbandplatte	0,871	0,459	3,605	0,058	2,389
Molar vs. Nicht-Molar	0,262	0,481	0,297	0,586	1,300
Konstante	-7,004	1,720	16,579	<0,0001“	0,001

Logistische Regression mit Umstellung und Pausierung des Antikoagulans, Alter, Diabetes, plastische Deckung, Verbandplatte und Molar/ nicht Molar als Variablen.

Legende:

- Exp(B): Odd-Wert
- Sig: Signifikanz
- Wald: Wald-Test

4 DISKUSSION

Laut Statistik der kassenzahnärztlichen Bundesvereinigung (KZBV) wurden in Deutschland über die kassenzahnärztlichen Vereinigungen 2012 12,954 Millionen Zahnextraktionen und 2013 12,853 Millionen abgerechnet. Die Anzahl der antikoagulierten Extraktionspatienten wurde 2012 auf 700.000 geschätzt (HALLING 2012). Etwa 500.000 Patienten nahmen 2010 Procoumon (Handelsname Marcumar®) als orales Antikoagulans ein (THANH DUC HUA 2010).

Bemerkenswerterweise sind nur in ca. 35–70% (HALLING 2012) der Patienten mit einer antikoagulativen Therapie im therapeutischen Bereich (WARD UND SMITH 2007) eingestellt (INR-Werte zwischen 2,0 und 4,0 bzw. gemäß deutschsprachiger Literatur zwischen 2,0 und 3,5 (SCHMELZEISEN 2001; HALLING 2012)). Bei INR-Werten >4,0 erhöht sich die Wahrscheinlichkeit spontaner Blutungen, bei Werten <2,0 steigt die Thromboembolie-Gefahr (WARD UND SMITH 2007). Beide Komplikationen können für den Patienten tödlich enden.

Aus diesem Grund müssen Blutverdünnungsmedikamente (z.B. Kumarinderivate) häufig nachdosiert und INR-Werte regelmäßig kontrolliert werden. Zur Erhöhung des Patientenkomforts und zur Vermeidung von Laborkontrollen wurden neue, kurzwirksame orale Antikoagulanzen (NOAKs) wie Dabigatran (Pradaxa®), Rivaroxaban (Xarelto®) und Apixaban (Eliquis®) entwickelt. Aufgrund der verwendeten Standarddosierung fallen keine regelmäßigen Laborkontrollen an. Derzeit sind allerdings auch keine routinemäßig einsetzbaren Labortests bekannt, die die Wirkungen dieser Medikamente auf das Blutgerinnungssystem beschreiben (KÄMMERER 2017). Weder der aPPT-, noch der INR- oder Quick-Wert sind geeignet, die Gerinnungssituation eines NOAK-Patienten zu beurteilen.

Orale Antikoagulanzen werden oft von älteren Patienten eingenommen. Bei dieser Patientengruppe sind auch häufiger Zahnextraktionen notwendig. Daher stellt sich die Frage, wie der Zahnarzt mit diesen Patienten umgehen sollte. Grundsätzlich muss vor jeder zahnärztlichen Extraktion eine komplette Patientenanamnese erhoben werden. Dabei sollte ein besonderes Augenmerk auf bestehende Medikationen, bekannte Vorerkrankungen sowie auf die Blutungsanamnese liegen (KÄMMERER 2017), um unerwünschte intra- oder postoperative Komplikationen zu vermeiden. Besondere Vorsicht ist geboten, wenn der Patient blutverdünkende Medikamente einnimmt, da bei diesen Patienten eine erhöhte Blutungsneigung bestehen könnte.

Seit August 2017 existiert eine offizielle Leitlinie zum Vorgehen bei Zahnextraktionen bei antikoagulierten Patienten. In dieser Leitlinie wird das Risiko einer erhöhten Nachblutung im Gegensatz zur Entwicklung einer Thromboembolie nicht als lebensbedrohlich eingeschätzt (KÄMMERER 2017). Bei WAHL (1998) trat bei fünf von 576 Patienten nach dem Pausieren der antikoagulativen Therapie eine Embolie auf, an der vier Patienten verstarben. Weiter kam es

in zwölf Fällen zu Nachblutungen, die nicht durch lokale Maßnahmen beherrschbar waren. Diese Blutungen konnten jedoch durch systemische Maßnahmen ohne schwerwiegende Folgen für die Patienten gestoppt werden (WAHL 1998). Trotz dieser eindeutigen Ergebnisse und der Empfehlungen der S3-Leitlinie (KÄMMERER 2017) werden Antikoagulanzen immer noch besonders bei multiplen Zahnextraktionen abgesetzt. Laut einer Umfrage von WARD UND SMITH (2007) stellen die meisten Zahnärzte vor einer Extraktion von Warfarin auf Heparin um (besonders wenn bei den Patienten mehr als fünf Zähne entfernt werden müssen, obwohl in der Literatur zunehmend die Fortführung der antikoagulativen Therapie empfohlen wird. Eine weitere Umfrage ergab, dass 67% der Zahnärzte die Antikoagulanzen-Therapie ihrer Patienten gelegentlich und 23% grundsätzlich absetzen (MURPHY *et al.* 2010). Ob sich dieses Vorgehen nach dem Erscheinen der neuen Leitlinie im August 2017 verändert, bleibt abzuwarten.

Wünschenswert wäre es, wenn Oralchirurgen und Zahnärzte nur in Ausnahmefällen und nach Absprache mit dem behandelnden Kardiologen oder Hausarzt die blutverdünnende Medikation absetzen oder umstellen würden (KÄMMERER 2017). Laut BEIRNE (2005) kommt es im Zuge einer Extraktion von einem oder mehreren Zähnen bei Patienten, die Warfarin unpausiert einnehmen, nur sehr selten zu postoperativen Blutungen. KÄMMERER *et al.* (2015) halten zahnärztliche Eingriffe, wenn Kumarin im therapeutischen Bereich dosiert wird, für möglich und empfehlen eine Fortsetzung der Therapie. Bei einer Marcumar[®]-Therapie ist zwar mit vermehrten, aber mit lokalen Maßnahmen stillbaren Blutungen zu rechnen (GASPAR *et al.* 1997; EVANS *et al.* 2002; KÄMMERER *et al.* 2015). Die Gefahr einer lebensbedrohlichen Nachblutung oder einer Nachblutung, die nicht durch lokale Maßnahmen kontrolliert werden kann, ist laut BEIRNE (2005) so gering, dass ein Absetzen der blutverdünnenden Medikamente nicht nötig ist. Auch die Autoren einer Studie zu Zahnextraktionen bei Patienten unter ASS-Dauertherapie halten ein Absetzen des Medikamentes für nicht erforderlich. Nur in einem Fall wurde intraoperativ eine erhöhte Blutungsneigung beobachtet, die jedoch problemlos beherrscht werden konnte (MADAN *et al.* 2005). Auch bei CLEMM *et al.* (2016) traten Nachblutungen nach Implantationen sehr selten auf und waren meist mit lokalen Maßnahmen therapierbar.

DEVANI *et al.* (1998) beobachteten, dass die INR-Werte in einer Kontrollgruppe, in der zwei Tage vor der Extraktion das Warfarin ausgesetzt wurde, gefährlich tief ($<1,5$) fielen. Dies verursache ein erhöhtes Risiko, einer Thromboembolie zu erliegen, was tödlich enden könnte. Darüber hinaus stellte sich die Wiederaufnahme der Warfarin-Therapie als schwierig heraus und erforderte langandauernde Kontrollen der INR-Werte. Die Autoren halten das Risiko, eine tödliche Embolie zu erleiden, für schwerwiegender als das reduzierte Nachblutungsrisiko und plädieren daher für eine Fortsetzung der Therapie (DEVANI *et al.* 1998). Zahlreiche

Arbeiten bestätigen die Befunde, die dafür sprechen, dass Antikoagulanzen vor einer Zahnextraktion weder pausiert noch umgestellt werden sollten (BLINDER *et al.* 1999; CAMPBELL *et al.* 2000; EVANS *et al.* 2002; CANNON UND DHARMAR 2003; AFRAMIAN *et al.* 2007; AL-MUBARAK *et al.* 2007; PERRY *et al.* 2007; SACCO *et al.* 2007; WARD UND SMITH 2007; NEMATULLAH *et al.* 2009; BALEVI 2010; LILLIS *et al.* 2011; LALLA *et al.* 2012). Dem folgt auch die neu erschienene S3-Leitlinie (KÄMMERER 2017).

Die vorliegende retrospektive Studie wertet die klinischen Daten und Untersuchungsergebnisse der Patienten, die sich im Klinikum rechts der Isar in einem Zeitraum von zwei Jahren einer Zahnextraktion unterzogen haben, im Hinblick auf die Fragestellung aus, ob und wie sich die Einnahme von Antikoagulanzen auf die Blutungswahrscheinlichkeit auswirkt und ob es noch weitere Einflussfaktoren gibt.

4.1 ANTIKOAGULANZIEN

Millionen von Patienten weltweit nehmen täglich Antikoagulanzen ein (PERRY *et al.* 2007). Orale Antikoagulanzen regulieren die Blutgerinnung und reduzieren dadurch die Wahrscheinlichkeit der spontanen Entstehung eines Koagels (AFRAMIAN *et al.* 2007). Die regelmäßige Einnahme solcher Medikamente ist bei verschiedenen Erkrankungen lebenswichtig. Die wohl häufigste und bekannteste Nebenwirkung dieser Medikamentengruppe ist die erhöhte Blutungsneigung, die gehäuft nach invasiven Eingriffen, aber auch spontan zu Blutungskomplikationen führen kann (SOUTO *et al.* 1996).

Die Wahrscheinlichkeit für antikoagulierte Patienten, eine Nachblutung nach einer Zahnextraktion zu erleiden, war im Vergleich zum gesunden Patientenkollektiv in der vorliegenden Arbeit erwartungsgemäß erhöht (Faktor 7,7). Die Blutungshäufigkeit betrug bei den nicht-antikoagulierten Patienten 1,38% (n=11 von 797) und bei den antikoagulierten Patienten 9,12% (n=29 von 318). Trotz der wesentlich kleineren Stichprobe der Patienten mit antikoagulativer Therapie war der Unterschied signifikant ($p < 0,0001$). Bei Einbeziehung weiterer Faktoren (mehrvariable Analyse) sank der durch eine Einnahme eines Antikoagulans hergerufene Unterschied bei der Blutungswahrscheinlichkeit auf einen Faktor von 3,7. Diese Befunde belegen, dass neben dem Antikoagulans weitere Faktoren Einfluss auf das Blutungsrisiko nehmen. Bei keinem der Patienten wurde ein bleibender Schaden durch eine postoperative Blutung beobachtet. Auch thromboembolische Ereignisse, die beim Absetzen oder bei der Umstellung der antikoagulativen Therapie auftreten können, wurden nicht beobachtet. Das verbreitete Vorgehen, die Gabe von Blutverdünnungsmitteln vor Zahnextraktionen auszusetzen, scheint daher überholt. Auch in der Literatur zeichnet sich zunehmend ein Paradigmenwechsel von der in der Vergangenheit gängigen Bridging-Therapie hin zu einer INR-kontrollierten Gabe der antikoagulativen Medikation ohne Pause ab (BLINDER *et al.* 1999;

CAMPBELL *et al.* 2000; EVANS *et al.* 2002; CANNON UND DHARMAR 2003; AFRAMIAN *et al.* 2007; AL-MUBARAK *et al.* 2007; PERRY *et al.* 2007; SACCO *et al.* 2007; WARD UND SMITH 2007; NEMATULLAH *et al.* 2009; BALEVI 2010; LILLIS *et al.* 2011; LALLA *et al.* 2012). Die neue S3-Leitlinie empfiehlt die Weitertherapie aller Antikoagulanzen bei Eingriffen im komprimierbaren Bereich (KÄMMERER 2017).

In einer Metaanalyse von WAHL (1998) erlitten nur zwölf von 2014 (<2%) antikoagulierte Patienten eine Nachblutung bei einer Extraktion, die nicht durch lokale Maßnahmen zu beherrschen war. Die Blutungen konnten bei allen Patienten durch systemische Maßnahmen gestoppt werden; schwerwiegende Schäden traten nicht auf. In der vorliegenden Studie kam es bei 17 von 238 (7,1%) der antikoagulierten Patienten zu einer Nachblutung, wenn keine Umstellung bzw. kein Absetzen der Blutverdünner-Therapie erfolgten. Nur einer dieser Patienten (<1%) wurde systemisch durch die Gabe von Thrombozyten-Konzentraten behandelt.

Auch Patienten, die keine blutverdünnenden Medikamente einnehmen, können postoperative Blutungen erleiden. MCINTYRE fand bei jeweils 106 Patienten mit und ohne Antikoagulation keinen relevanten Unterschied in der Nachblutungshäufigkeit (zitiert in WAHL 1998). Bei CLEMM *et al.* (2016) hatten sowohl vier antikoagulierte als auch drei nicht antikoagulierte Patienten eine Nachblutung. Marcumar®-Patienten mussten mit einer höheren Blutungsneigung ($p=0,038$) rechnen. In der vorliegenden Studie war das Nachblutungsrisiko für antikoagulierte Patienten unter Berücksichtigung weiterer Störfaktoren um den Faktor 3,7 erhöht. Allerdings zeichnete sich auch ab, dass Nachblutungen auch ohne antikoagulative Dauertherapie auftreten können. Die Diskrepanz zu der in der Literatur angegebenen Nachblutungshäufigkeit bei gesunden (nicht antikoagulierten) Patienten im Vergleich zu den vorliegenden Daten lässt sich durch den Studienaufbau erklären. Während in den meisten Studien (LILLIS *et al.* 2011; MORIMOTO *et al.* 2011) Patienten mit bekannten Gerinnungsstörungen oder Systemerkrankungen, die mit einer erhöhten Blutungsneigung einhergehen (z.B. Lebererkrankungen, chronische Nierenerkrankungen), ausgeschlossen wurden, wurden in die vorliegende Studie alle Patienten eingeschlossen, die eine Zahnextraktion erhalten hatten. Die erwähnten Systemerkrankungen flossen als Confounder mit in die multivariate Analyse ein. In der vorliegenden Studie trat in elf von 797 Fällen eine Nachblutung bei nicht-antikoagulierten Patienten bei einer Vorerkrankung mit erhöhter Blutungsneigung auf. Ein Patient mit einer postoperativen Nachblutung hatte ein Myelodysplastisches Syndrom; zwei weitere Patienten litten an einem von-Willebrand-Syndrom bzw. einer arteriovenösen Malformation im Operationsgebiet. Diese Befunde belegen die Existenz multipler Risikofaktoren für eine erhöhte Blutungswahrscheinlichkeit. Jeder Behandler sollte sich daher bei einer Extraktion immer des Risikos einer intra- oder postoperativen Blutung bewusst sein.

In der vorliegenden Arbeit wurde auch untersucht, ob und wie ein Absetzen oder eine Umstellung des Antikoagulans die Blutungswahrscheinlichkeit beeinflusst. Auch hier wurden in die Analyse Drittvariablen als mögliche Störfaktoren berücksichtigt. Das Absetzen der Medikation zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die Blutungswahrscheinlichkeit ($p=0,283$). Dieser Befund bestätigt die Argumentation zahlreicher Veröffentlichungen, die ein Pausieren der Antikoagulation für nicht zu rechtfertigen halten. Die Patienten sind während dieser Phase einem erhöhten Thrombose-Risiko ausgesetzt, ohne dass sich die Wahrscheinlichkeit einer Nachblutung entscheidend verringert. Laut WAHL (2000) lag das Thromboembolie-Risiko nach dem Absetzen der Antikoagulanzen um einen Faktor 3 höher als das Auftreten von Blutungen in der nicht pausierten Gruppe.

Weiter erhöhte in der vorliegenden Untersuchung eine perioperative Umstellung der laufenden antikoagulativen Therapie (Bridging) auf NMH oder auf UFH ($n=40$) die Blutungswahrscheinlichkeit signifikant um den Faktor 6,3 ($p=0,001$). Der Einfluss der Medikamentenumstellung auf die Blutungsneigung war stärker als der aller anderen untersuchten Variablen. Insgesamt hatten 27,5% ($n=11$ von 40) der umgestellten Patienten eine postoperative Blutung.

Daher scheint es weder sinnvoll eine Antikoagulanzen-Therapie zu pausieren, da dieses Vorgehen zu keiner Verringerung der Blutungshäufigkeit führt, noch die Antikoagulation auf ein anderes Medikament umzustellen, da dieses Verfahren sogar die Gefahr einer Blutung erhöht. Diese Ergebnisse sind trotz der geringen Fallzahl signifikant und aussagekräftig. Laut MORIMOTO *et al.* (2012) verringert ein Bridging mit UFH das Thromboserisiko im Vergleich zu einem Pausieren der Dauermedikation, weil der Patient weiterhin antikoaguliert wird, erhöht aber auch gleichzeitig die Nachblutungswahrscheinlichkeit. Ähnliche Ergebnisse wurden in verschiedenen Studien beschrieben (BAJKIN *et al.* 2009; HONG *et al.* 2010; MORIMOTO *et al.* 2012 DOUKETIS *et al.* 2016). Auch CLEMM *et al.* (2016) vermuteten, dass eine Bridging-Therapie zu einer erhöhten postoperativen Blutungsneigung führen kann. BAJKIN *et al.* (2009) verglich Patienten, bei denen die antikoagulative Therapie unverändert fortgeführt wurde, mit Patienten, die auf NMH umgestellt wurden. Der INR-Wert in der ersten Gruppe lag bei 2,45 und in der zweiten Gruppe bei 1,26. Die postoperative Nachblutungsrate betrug in der ersten Gruppe 4,7% und in der zweiten Gruppe 7,3%. Dieser Unterschied war allerdings nicht signifikant. GARCIA *et al.* (2008) fanden bei einer Umstellung von Warfarin auf NMH schwerwiegenden postoperativen Nachblutungen bei 3,7% der Patienten. Schwächere Nachblutungen hingegen traten in 9,3% auf (GARCIA *et al.* 2008). Diese Befunde sind mit den vorliegenden Ergebnissen vergleichbar. Beim Bridging stimmen die Empfehlungen der S3-Leitlinie und der DGMKG nicht überein. Die Leitlinie empfiehlt, zahnärztliche Eingriffe unter laufender Therapie und ohne Bridging durchzuführen. Für die DGMKG sind die zitierten Studien von BAJKIN

et al. (2009) und CLEMM *et al.* (2016) nicht aussagekräftig genug, weil sie letztendlich nur auf Beobachtungen beruhen und keine statistisch signifikanten Ergebnisse beinhalten. Daher rät die DGMKG vom Bridging nicht komplett ab. Die vorliegende Arbeit belegt, dass die Umstellung von Marcumar[®] auf Heparin eine signifikant erhöhte Nachblutungswahrscheinlichkeit verursacht ($p=0,001$). Daher muss von einer Umstellung auf Basis der vorliegenden Daten entschieden abgeraten werden.

Ferner wurde in der vorliegenden Studie der Effekt verschiedener Antikoagulanzen auf die Blutungswahrscheinlichkeit untersucht. Hierfür wurde isoliert die Gruppe der antikoagulierten Patienten auf mögliche Einflussfaktoren auf eine Nachblutung hin untersucht. Insgesamt gaben 318 Patienten die Einnahme gerinnungshemmender Medikamente in der Anamnese an. Die häufigsten Medikamente bzw. Medikamentenkombinationen waren: ASS+Marcumar[®] (5,7%), ASS+Clopidogrel/ Prasugrel/ Plavix (13,5%), ASS (36,5%) und Marcumar[®] (28,9%). Insgesamt deckten diese vier Medikationen 85% der Patientenfälle ab. Gäbe es keinen Zusammenhang zwischen Medikation und Blutungshäufigkeit, so müsste die Verteilung der Medikamente bei den Blutungsfällen und bei der Gesamtheit der Fälle gleich sein. Für die Kombination ASS+Clopidogrel/ Prasugrel/ Plavix entsprach der Anteil der Patienten, die eine Nachblutung erlitten mit ca. 14% dem Anteil an der gesamten Stichprobe. Damit rief diese Medikamentenkombination keine erhöhte Nachblutungswahrscheinlichkeit hervor. Verschiedenen Studien belegen, dass das Absetzen dieser Medikamentenkombination zu gravierenden bis tödlichen Komplikationen führt (KALUZA *et al.* 2000). Alle elektiven Eingriffe sollten erst nach Beendigung der dualen TAH-Therapie stattfinden (KALUZA *et al.* 2000; GRINES *et al.* 2007). Dieser Empfehlung schließt sich auch die S3-Leitlinie an. Im zahnärztlichen Bereich, wo eine Blutstillung meist mit lokalen Maßnahmen zu erzielen ist, sind Notfalleingriffe unter dualer TAH-Medikation möglich, erfordern aber eine engmaschige Nachsorge (KÄMMERER 2017).

Bei den ASS-Patienten zeigten nur 13,8% (anstatt der nach dem Anteil an der Stichprobe erwarteten 36,5%) eine Nachblutung. Dies war wesentlich seltener als erwartet. Obwohl laut BURGER *et al.* 2005) das Blutungsrisiko bei ASS-Dauertherapie um den 1,5 Faktor erhöht ist, wurden noch keine lebensbedrohlichen Blutungen dokumentiert (VACLAVIK UND TABORSKY 2011). Die S3-Leitlinie empfiehlt grundsätzlich die Weiterführung der ASS-Therapie bei zahnärztlichen Eingriffen (KÄMMERER 2017). Auch die vorliegenden Daten unterstützen diese Empfehlungen.

Bei Marcumar[®]-Patienten traten häufiger Blutungen als erwartet auf (37,9% anstatt 28,9%). Besonders eklatant war dieser Unterschied für Personen, die ASS und Marcumar[®] in Kombination einnahmen. Hier war die Blutungshäufigkeit viermal so hoch wie erwartet (20,7% an-

statt 5,7%). Die Unterschiede zwischen erwarteter und empirischer Verteilung waren mit einem $p < 0,001$ hochsignifikant.

Auch in der Studie von LILLIS *et al.* (2011) kam es bei einer Dualtherapie aus Aspirin[®] und Clopidogrel im Vergleich zur Monotherapie zu einer höheren Blutungswahrscheinlichkeit. Alle Nachblutungen konnten jedoch unproblematisch gestoppt werden (LILLIS *et al.* 2011). MORIMOTO *et al.* (2011) stellten fest, dass die Blutungswahrscheinlichkeit bei einer TAH-Doppeltherapie bzw. bei einer Marcumar[®]-Monotherapie doppelt so hoch ist wie bei einer TAH-Monotherapie. Eine Kombinationstherapie mit Marcumar[®] und TAH verursacht eine dreifach höhere Blutungswahrscheinlichkeit (MORIMOTO *et al.* 2011). Diese Befunde werden durch die vorliegenden Ergebnisse gestützt. Möglicherweise bewirkt die synergistische Wirkung eines kombinierten Therapie-Schemas die vermehrten Nachblutungen. Zudem scheinen bestimmte Antikoagulanzen mit einem höheren Nachblutungsrisiko assoziiert zu sein. In der vorliegenden Arbeit traf dies auf Marcumar[®] zu, bei dem die Blutungswahrscheinlichkeit um 9% höher lag als bei den anderen Antikoagulanzen.

In der vorliegenden Studie wurden NOAKs nur in Ausnahmefällen verabreicht. In vorliegender Studie wurde Xarelto[®] in acht und Pradaxa[®] in drei Fällen als Antikoagulans eingenommen. Der Eindruck der Autorin, dass Xarelto[®] häufig zu langwierigen und lokal schwer stillbaren Nachblutungen führt, wird durch zwei Nachblutungsfälle (25% $n=2$ von 8) im untersuchten Kollektiv unterstrichen. Die Stichprobe war jedoch für eine statistische Analyse zu klein. HEALEY *et al.* (2012) fanden bei Patienten, die eine invasive Operation benötigten, keine signifikanten Unterschiede zwischen Dabigatran und Warfarin bezüglich der Nachblutungsrate. Die blutverdünnenden Medikamente wurden bei größeren Eingriffen präoperativ abgesetzt oder auf Heparin umgestellt. Die Autoren halten die kurze Halbwertszeit von Dabigatran für vorteilhaft, da es die Einnahme des Medikaments bis 24–48 Stunden vor der Operation erlaubt. Dadurch sinkt das Thromboembolie-Risiko und eine kostenintensive Bridging-Therapie wird unnötig (HEALEY *et al.* 2012). CLEMM *et al.* (2016) fanden keine signifikanten Unterschiede bei der Häufigkeit von Nachblutungen bei Patienten unter NOAKs oder ohne Antikoagulanzen in der Anamnese. Die vor kurzem veröffentlichte S3-Leitlinie empfiehlt die Weitergabe von Dabigatran und Rivaroxaban bei zahnmedizinischen Eingriffen im komprimierbaren Bereich. Sinnvollerweise soll der Eingriff kurz vor der regulären Einnahme erfolgen und nicht früher als 12–24 Stunden nach der letzten Einnahme. Falls dies nicht möglich ist, sollte in dringlichen Fällen die Operation in einer Fachklinik durchgeführt werden (KÄMMERER 2017). Erst in den letzten Jahren wurden die ersten Langzeitstudien zu Dabigatran und Rivaroxaban publiziert; daher ist die Datenlage noch lückenhaft. Im Gegensatz dazu wird Warfarin (Marcumar[®]) schon seit Jahrzehnten effektiv eingesetzt (DEVANI *et al.* 1998). Die Marcumar[®]-Dauertherapie setzt ein intensives Monitoring voraus und die initiale Anpassung kann

Schwierigkeiten bereiten (LITTLE 2012). Es verfügt über ein Antidot (Vitamin K) und ist kostengünstiger als NOAKs (LITTLE 2012). Ob die NOAKs den Kumarin-Derivaten und anderen „alten“ oralen Antikoagulanzen überlegen sind, bleibt abzuwarten. Ihre Wirkung auf die Wundheilung nach Zahnextraktionen gilt es in zukünftigen Studien zu erforschen.

4.2 ALTER

In der vorliegenden Studie erwies sich das Alter der Patienten in der logistischen Regression nicht als signifikanter Einflussfaktor für das Auftreten von Blutungen. Die erhöhte Blutungsneigung beruhte auf der Tatsache, dass die älteren Patienten häufiger Antikoagulanzen erhielten. Der wahre Verursacher einer erhöhten Nachblutungsgefahr war jedoch nicht das Alter, sondern die Einnahme eines Blutverdünnungsmittels. Die Mehrheit der mit Antikoagulanzen therapierten Patienten (92%) war zum Zeitpunkt des Eingriffs älter als 50 Jahre, das mittlere Alter lag bei 70 Jahren. Der Anteil der Patienten über 50 Jahren ohne Antikoagulanzen-Einnahme betrug dagegen nur 47%, das mittlere Alter lag in dieser Gruppe bei 47 Jahren. Im Homogenitätstest lag das mittlere Alter der Patienten mit und ohne Nachblutung bei 67 bzw. 53 Jahren ($p < 0,0001$). Zusammengefasst nahmen ältere Patienten häufiger Antikoagulanzen ein und bluteten folglich auch häufiger postoperativ nach. Auch wenn sich das Alter in der vorliegenden Studie als Scheinkorrelation herausstellte, wird in der Literatur ein Zusammenhang zwischen dem Alter und Blutungen nach Extraktionen in einem antikoagulierten Patientengut beschrieben (SALAM *et al.* 2007). In der Studie zeigten ältere Patienten ein erhöhtes Nachblutungsrisiko, wenn das Antikoagulans ohne Pause eingenommen wurde. Die Patienten ($n=10$), die eine Nachblutungen erlitten, waren älter (71 Jahre) als die (66 Jahre), bei denen eine Nachblutung ausblieb. Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant. Vermutlich handelt es sich bei dem Befund aber ebenfalls um eine Scheinkorrelation. Ältere Patienten haben zwar häufig einen schlechteren Allgemeinzustand, nehmen mehrere Medikamente ein und besitzen unter Umständen ein schlechteres Gerinnungssystem als jüngere, gesunde Patienten, dennoch war das Alter in keinem der ausgewerteten Artikel inklusive der vorliegenden Arbeit ein signifikanter Risikofaktor für das Auftreten einer Nachblutung.

4.3 DIABETES MELLITUS

Diabetes ist eine der häufigsten Stoffwechselerkrankung. Gekennzeichnet ist die Erkrankung durch einen erhöhten Blutzuckerspiegel, der auf Insulinresistenz oder Insulinmangel beruht (HUANG *et al.* 2013). In der Literatur wird die schlechtere Wundheilung bei Diabetes nach Zahnextraktionen kontrovers diskutiert (HUANG *et al.* 2013). Diabetes-Patienten weisen nach einer Extraktion ein höheres Risiko für Infektionen auf (HUANG *et al.* 2013). In PubMed fanden sich kein wissenschaftlicher Artikel zum Thema Zahnextraktion unter Antikoagulanzen

bei Patienten mit Diabetes in der Anamnese. Gerinnung, Entzündung und Wundheilung sind aber bekannterweise eng miteinander verbunden. Blutungen hängen von verschiedenen systemischen und lokalen Faktoren ab (ASLAM *et al.* 2013). Man könnte argumentieren, dass eine gestörte Gerinnung auch die Wundheilung beeinträchtigt und dass, wenn bei einer fehlenden Wundheilung die Extraktionswunde nicht durch Fibrin geschlossen wird, eine Blutung die Folge ist (ASLAM *et al.* 2013). Von den 95 Diabetikern in der vorliegenden Studie nahmen 69,5% (n=66) keine antikoagulativen Medikamente ein. Im Homogenitätstest erwies sich das Auftreten eines Diabetes als signifikanter Risikofaktor ($p=0,0081$) für das Auftreten einer Blutung. Dieser Zusammenhang konnte in der logistischen Regression jedoch nicht bestätigt werden. Somit handelte es sich bei dem Zusammenhang zwischen Diabetes und der Blutungshäufigkeit um eine Scheinkorrelation. Hingegen 91,6% (n=87) der Patienten mit Diabetes waren über 50 Jahren alt, was die These unterstreicht, dass ältere Patienten multimorbider sind als jüngere.

4.4 ZÄHNE – ANZAHL UND ART

EVANS *et al.* (2002) ermittelten bei der durchgängigen Einnahme von Warfarin (Kumarinderivat) keinen Zusammenhang zwischen der Anzahl der extrahierten Zähne und dem Nachblutungsrisiko. In der vorliegenden Arbeit wurden insgesamt 3538 Zähne entfernt. Sowohl die Anzahl als auch die Art der extrahierten Zähne wurden als potentielle Risikofaktoren für das Auftreten von Blutungen überprüft. Die Anzahl der extrahierten Zähne hatte in der logistischen Regression keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Nachblutungswahrscheinlichkeit. Im Mittel wurden bei Patienten mit einer Nachblutung vier Zähne, bei Patienten ohne Nachblutung drei Zähne extrahiert. Vergleichbare Ergebnisse findet man auch in der Literatur.

WARD UND SMITH (2007) teilten in einer Übersichtsarbeit die Zahnextraktionen anhand ihres Schwierigkeitsgrades in drei Untergruppen auf:

- niedrige Risikogruppe (1–5 Einzelzahnextraktionen)
- mittlere Risikogruppe (6–10 Einzelzahnextraktionen oder die Entfernung eines impaktierten Zahnes)
- hohe Risikogruppe (>10 Einzelzahnextraktionen oder die Entfernung mehrerer impaktierter Zähne).

Nach dieser Risikounterteilung kann man die Ergebnisse unserer Studie wie folgt einteilen:

- 957 (86%, n=957 von 1115) Extraktionen in der niedrigen Risikogruppe,
- 98 (9%, n=98 von 1115) Extraktionen in der mittleren Risikogruppe und
- 56 (5%, n=56 von 1115) Extraktionen in der hohen Risikogruppe

Diese Einteilung basiert nur auf die Anzahl der extrahierten Zähne und nicht auf deren anatomische Lage (verlagert, impaktiert oder retiniert). Die meisten Studien zum Thema Antikoagulation (speziell Warfarin) und dentoalveoläre Chirurgie folgen der These von WARD UND SMITH (2007), dass in der niedrigen Risikogruppe keine erhöhte Nachblutungsgefahr besteht (BAILEY UND FORDYCE 1983; DEVANI *et al.* 1998; BLINDER *et al.* 1999; CAMPBELL *et al.* 2000; EVANS *et al.* 2002; CANNON UND DHARMAR 2003; ZANON *et al.* 2003). Auch in der mittleren und hohen Risikogruppe erhöht laut einzelner Autoren (BAILEY UND FORDYCE 1983; DEVANI *et al.* 1998; WAHL 1998) eine durchgängige Antikoagulanzen-Einnahme nicht das Nachblutungsrisiko. WARD UND SMITH (2007) warnen jedoch, dass die geringe Fallzahl in der Hochrisikogruppe eine konkrete Aussage bezüglich des Nachblutungsrisikos unmöglich macht. In der vorliegenden Auswertung wurden die antikoagulierten Patienten, wie folgend aufgeteilt:

- niedrige Risikogruppe: 257 (80%)
- mittlere Risikogruppe: 40 (13%)
- hohe Risikogruppe: 21 (7%).

Die Verteilung der antikoagulierten Patienten auf die Risikogruppen entsprach in etwa der Verteilung des Gesamtkollektivs. Auch bei den Patienten mit einer Nachblutung war die Belegung der Risikogruppen vergleichbar (Tabelle 16).

Tabelle 16: Verteilung der Risikogruppen nach Ward und Smith im Gesamtkollektiv und verschiedenen Subgruppen

Risikogruppe	Gesamtkollektiv (n=1115)	Antikoagulierte Patienten (n=318)	Patienten mit Nachblutungen nach Zahnextraktion (n=40)	Antikoagulierte Patienten mit Nachblutung (n=29)
Niedrig (1–5 Einzelzahnextraktionen)	85% (n=957)	80% (n=257)	83% (n=33)	76% (n=22)
Mittel (6–10 Einzelzahnextraktionen oder die Entfernung eines impaktierten Zahnes)	9% (n=98)	13% (n=40)	12% (n=5)	17% (n=5)
Hoch (>10 Einzelzahnextraktionen oder die Entfernung ≥2 impaktierter Zähne)	5% (n=56)	7% (n=21)	5% (n=2)	7% (n=2)

Die durchgängig ähnliche Verteilung auf die Risikogruppen bestätigt den fehlenden Einfluss der Anzahl der extrahierten Zähne auf die Nachblutungswahrscheinlichkeit. Weiterhin zeigte

auch die Durchführung einer Reihenextraktion (Extraktion von ≥ 3 nebeneinanderliegenden Zähnen) keinen signifikanten Effekt auf die Blutungshäufigkeit. In der Untersuchung von WARD und SMITH (2007) setzten circa 23% der Chirurgen Kumarin vor einer Extraktion in der niedrigen Risikogruppe ab (WARD UND SMITH 2007). Dieses Vorgehen ist eher unüblich, wenn der INR-Wert im therapeutischen Normbereich liegt (BAILEY UND FORDYCE 1983; DEVANI *et al.* 1998; CAMPBELL *et al.* 2000; EVANS *et al.* 2002; CANNON UND DHARMAR 2003; ZANON *et al.* 2003). Nach Ansicht der Autoren besteht keine Notwendigkeit, eine potentiell lebensrettende Medikation zu pausieren, da mögliche Nachblutungen meist durch lokale Maßnahmen zu beherrschen sind (WARD UND SMITH 2007). Diese Einschätzung wird durch die Ergebnisse der vorliegenden Analyse gestützt.

Laut BLINDER *et al.* (1999) treten Blutungen häufiger bei Zahnentfernungen in der Maxilla und bei Extraktionen eines mehrwurzeligen Zahnes (≥ 2 Wurzeln) auf (BLINDER *et al.* 1999). Daher wurde in der vorliegenden Arbeit auch die Art des entfernten Zahnes, die Wurzeloberfläche und damit auch die Größe der hinterlassenen Wunde als Risikofaktor für eine Nachblutung analysiert. Im Homogenitätstest erwies sich die Extraktion von Molaren ($p=0,001$) anders als die Entfernung von Weisheitszähnen ($p=0,09$) als signifikanter Einflussfaktor ($p=0,001$) auf die Nachblutungswahrscheinlichkeit. In der logistischen Regression wurde vereinfacht nur zwischen „Molaren“ (Weisheitszähne / Molaren) und „Nicht Molaren“ (Prämolaren / Eckzähne / Frontzähne) unterschieden, wobei kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ermittelt werden konnte. Auch die Lage der extrahierten Zähne (Maxilla oder Mandibula) hatte keinen signifikanten Effekt. In Anbetracht der kontroversen Datenlage erscheint es grundsätzlich sinnvoll, bei der geplanten Extraktion mehrerer Zähne beim antikoagulierten Patienten schrittweise vorzugehen, wie dies von einigen Autoren empfohlen wird (AFRAMIAN *et al.* 2007).

4.5 BLUTWERTE

In die vorliegende retrospektive Analyse wurden verschiedene laborchemische Parameter (Quick-, INR-Wert, aPPT, Thrombozyten, Hämoglobin, Hämatokrit) mit bekanntem Einfluss auf das Gerinnungssystem einbezogen. Aufgrund fehlender Daten (selbst bei antikoagulierten Patienten) konnten die Blutwerte nicht von allen Patienten untersucht werden. Alle erfassten Blutwerte erlaubten keine Aussage über die postoperative Blutungswahrscheinlichkeit, da sie keinen signifikanten Effekt zeigten.

Der INR-Wert wurde bei 181 der 315 antikoagulierten Patienten erfasst; in 84% ($n=152$ von 181) der Fälle lag der Wert im Bereich zwischen 1 und 1,9. Bei den drei Patienten mit INR-Werten über 3,0 wurde in zwei Fällen die Medikation auf ein Heparin-Produkt umgestellt und in einem Fall vollständig ausgesetzt. Von den antikoagulierten Patienten mit einem INR-Wert

zwischen 1 und 1,9 hatten insgesamt 23,7% (n=36 von 152) einen INR-Wert größer oder gleich 1,3.

Viele Kollegen setzen zwei bis drei Tage vor einer geplanten Zahnextraktion das Antikoagulans ab, um einen INR-Wert zwischen 1,5 und 2,0 zu erreichen (DEVANI *et al.* 1998; AL-MUBARAK *et al.* 2007; MURPHY *et al.* 2010). In der vorliegenden Arbeit wurde in 40 Fällen das Antikoagulans unterbrochen und in 40 weiteren Fällen wurde das Medikament auf ein anderes Medikament umgestellt. Dieses Vorgehen führte jedoch nicht zu einer signifikanten Verringerung der Blutungswahrscheinlichkeit. Die Umstellung der Medikation war sogar mit einem signifikant ($p=0,001$) erhöhten Nachblutungsrisiko verbunden. Auch andere Autoren beobachteten, dass das Pausieren der Medikation zwei bis drei Tage vor einer Zahnextraktion Probleme hervorrufen kann. In einer Studie von DEVANI *et al.* (1998) zeigten 14 von 32 Patienten nach dem Absetzen von Warfarin einen INR-Wert unterhalb 1,5 und damit außerhalb des erwünschten therapeutischen Fensters. Zwei weitere Patienten mussten das Medikament für einen weiteren Tag absetzen, um den gewünschten INR-Wert zu erreichen. Die Tatsache, dass der Effekt des Absetzens des Medikaments auf die Blutwerte kaum vorhersehbar ist, erschwert das Vorgehen erheblich. Die Gefahr einer Thromboembolie erhöht sich nicht nur durch das fehlende Antikoagulans, sondern auch durch die durch das Absetzen von Kumarin hervorgerufene Hyperkoagulabilität (DEVANI *et al.* 1998). In der vorliegenden Studie lagen von 27 der 40 Patienten, die das Antikoagulans abgesetzt hatten, die Blutwerte vor. Zwanzig dieser Patienten (74%) wiesen einen INR-Wert unterhalb von 1,5 und waren somit potentiell gefährdet eine Thromboembolie zu erleiden. Diese Befunde und die Tatsache, dass die aufgetretenen postoperativen Nachblutungen durch lokale Maßnahmen beherrschbar waren, sind mit den Ergebnissen von DEVANI *et al.* (1998) vergleichbar. Anders als bei DEVANI *et al.* (1998) bestand aber aufgrund des retrospektiven Charakters der vorliegenden Studie nicht die Möglichkeit, Einfluss auf die Blutwerte zu nehmen. Die Schlussfolgerung bleibt jedoch dieselbe: Das Risiko, eine Thrombose zu erleiden, überwiegt das Risiko einer postoperativen Nachblutung.

In der vorliegenden Studie wurden vor der Extraktion 29 Patienten auf NMH und 11 Patienten auf UFH umgestellt. Bei 31 dieser Patienten lag ein aPTT-Wert vor; 67,7% (n=21) der Patienten hatten einen aPPT von 20–38 Sekunden (Normbereich), 19,3% (n=6) von 39–50 Sekunden und 12,9% (n=4) Patienten von >51 Sekunden. Bei elf dieser 40 Fälle traten postoperative Nachblutungen auf; davon hatten wiederum fünf Patienten einen aPPT-Wert oberhalb des Normbereiches. Bei einer Umstellung von Warfarin auf UFH wird ein Wechsel fünf Tagen vor der geplanten Zahnentfernung empfohlen. Der Ziel-aPTT-Wert liegt um einen Faktor 1,5 bis 2 höher als der Normwert. Die Gabe von UFH wird 4 Stunden vor der Zahnextraktion gestoppt und erst danach wieder gestartet. Dagegen wird NMH bis 24 Stunden vor

der Operation zwei Mal täglich subkutan gegeben (MORIMOTO *et al.* 2012). Laut MORIMOTO *et al.* (2012) führt ein verlängerter aPTT-Wert > 57 Sekunden zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für postoperative Blutungen. Laut den Autoren ist bei der postoperativen Wiederaufnahme der Heparin-Therapie Vorsicht geboten, da bei einem erhöhten aPTT-Wert in Verbindung mit Irritationen an der Wunde (z.B. durch die Bewegung der Zunge bei der Essensaufnahme oder beim Sprechen) eine Nachblutung möglich ist. In der vorliegenden Studie hatte der aPTT-Wert keinen signifikanten Vorhersagewert für das Auftreten einer Blutung. Trotzdem konnte wie auch bei MORIMOTO *et al.* (2012) gezeigt werden, dass eine Bridging-Therapie das Nachblutungsrisikos signifikant erhöht. Aktuell ist es kaum vorhersagbar, wie die Blutwerte eines Patienten auf eine Initiierung, Umstellung oder Absetzung der Antikoagulanzen-Therapie reagieren (DEVANI *et al.* 1998; AL-MUBARAK *et al.* 2007; MURPHY *et al.* 2010; MORIMOTO *et al.* 2012). Grundsätzlich sollten die Blutwerte vom behandelnden Hausarzt oder Kardiologen regelmäßig überprüft werden, um eine bestmögliche antikoagulative Wirkung zu erzielen und den Patienten effektiv vor einem erhöhten Thromboembolie-Risiko zu schützen

4.6 ANTIBIOTIKA

Perioperativ werden bei Zahnextraktionen häufig prophylaktisch Antibiotika eingesetzt. Antibiotika können Interaktionen mit Antikoagulanzen eingehen, wodurch deren Wirksamkeit verstärkt wird (RICE *et al.* 2003). In der vorliegenden Arbeit wurde in 363 Fällen ein Antibiotikum prä- oder perioperativ verordnet. In 24,8% (n=90 von 363) der Fälle wurden die Antibiotika an Patienten mit einer Antikoagulanzen-Anamnese verschrieben. Penicillin wurde in 48,8% (n=177) der Fälle verabreicht, gefolgt von Amoxicillin / Clavulansäure (19,5%; n=71), Clindamycin (11%; n=40), β -Lactamat-Antibiotika Amoxicillin und Ampicillin (3,8% n=14 bzw. 7,2% n= 7) und „Andere“ (0,55% n=2) (Vancomycin und Metronidazol mit Ciprofloxacin). In der Literaturübersicht von RICE *et al.* (2003) wird die Interaktion der am häufigsten verwendeten Antibiotika-Gruppen mit Kumarin-Derivaten untersucht (Tabelle 17). Die häufigsten Interaktionsmechanismen waren:

- Störung der Darmflora mit Erniedrigung der Produktion von Vitamin K
- Erniedrigung der Aufnahme von Vitamin K aufgrund einer Malabsorption
- Erhöhung der Sensibilität gegenüber Kumarin-Derivaten in der Leber; Verdrängung der Kumarin-Derivate von der Albumin-Bindungsstelle im Serum
- Hemmung oder Potenzierung der Stoffwechselprozesse der Kumarin-Derivate

Tabelle 17: Zusammenfassung der möglichen Antibiotika-Interaktionen bei Patienten unter Warfarin-Therapie

Antibiotikagruppe	Wechselwirkung	Wirkung	Behandlungsvorgehen
Breitspektrum Penicillin	Möglich	Erhöhung des INR-Wertes	Kontrolle des INR-Wertes
Schmalspektrum Penicillin	Keine dokumentiert	-	-
Erythromycin	Dokumentiert	Erhöhung des INR-Wertes	Vermeiden, wenn möglich, sonst Kontrolle des INR-Wertes
Nitroimidazole	Gut dokumentiert	Erhöhung des INR-Wertes	Vermeiden
Clindamycin	Selten und nicht bei Einzeldosis	Erhöhung des INR-Wertes	Kontrolle des INR-Wertes, wenn mehr als eine Dosis verabreicht wird
Cephalosporine	Möglich	Erhöhung des INR-Wertes	Vermeiden sonst Kontrolle des INR-Wertes

Aus: RICE *et al.* 2003.

Laut AFRAMIAN *et al.* (2007) führt eine Einzeldosis Antibiotikum zu keiner Veränderung der Hämostase. Wegen der Erhöhung der Blutungswahrscheinlichkeit raten die Autoren von einer verlängerten Antibiose bei antikoagulierten Patienten ab. PERRY *et al.* (2007) empfehlen im Fall einer notwendigen Antibiose bei Patienten unter Kumarin-Therapie, den INR-Wert einige Tage nach der ersten Einnahme zu kontrollieren. EVANS *et al.* (2002) fanden aber keinen Zusammenhang zwischen der Einnahme der Antibiotika bei antikoagulierten Patienten und einer erhöhten Nachblutungsrate. In der vorliegenden Arbeit hatten von den 29 antikoagulierten Patienten mit Nachblutung 16 (55%) ein Antibiotikum erhalten (62,5 %, n=10 Penicillin; 37,5%; n=6 Breitband-Penicilline (Amoxicillin und / oder Unacid)). Die Antibiotika-Einnahme erwies sich im Homogenitätstest als signifikanter Einflussfaktor ($p=0,0061$) auf die Nachblutungswahrscheinlichkeit, was sich jedoch in der Multivarianzanalyse als Scheinkorrelation herausstellte.

4.7 LOKALE MAßNAHMEN NACH ZAHNEXTRAKTION

Gängige lokale Maßnahmen zur Reduktion des Nachblutungsrisikos umfassen die manuelle Kompression der Alveole, eine adaptierende Wundnaht, eine plastische Deckung, das Ein- oder Aufbringen von lokalen Hämostyptika und die Eingliederung von Verbandplatten. Bei den meisten dieser Techniken wird die blutstillende Wirkung über eine lokale Kompression der Alveole bzw. der umliegenden Weichteile erzielt. Unter dem Begriff Naht werden Einzelknopf- und Matratzennähte sowie deren Variationen zusammengefasst. Dabei wird eine Adaptation der Wundränder ohne zusätzliche Verletzungen des umliegenden Gewebes erzielt. Bei einer plastischen Deckung wird die Schleimhaut (Mukosa) im Bereich der Extrakti-

onswunde von der Knochenhaut (Periost) gelöst oder das Periost geschlitzt. Dadurch lässt sich die Mukosa mobilisieren und ein speichel- (und blut-) dichter Wundverschluss erzielen. Dem Vorteil der speicheldichten Deckung steht bei der plastischen Deckung eine größere Wundfläche gegenüber. Die Frage, ob eine adaptierende Naht oder ein dichter plastischer Verschluss beim antikoagulierten Patienten sinnvoller ist, wird daher – auch in der eigenen Abteilung – kontrovers diskutiert (AL-MUBARAK *et al.* 2007). Insgesamt wurden in der vorliegenden Untersuchung die Extraktionswunden in 188 Fällen mit adaptierenden Nähten und in 769 Fällen durch eine plastische Deckung versorgt. Eine Mund-Antrum-Verbindung trat in 109 Fällen nach Extraktion eines oder mehrerer Oberkieferzähne auf und wurde in der Regel (in 107 von 109 Fällen) mit einer plastischen Deckung behandelt. AL-MUBARAK *et al.* (2007) unterteilten Warfarin-therapierte Patienten in vier Gruppen (durchgängige / pausierte Antikoagulationen-Therapie; Versorgung der Extraktionswunden durch Naht / Tupfer). Ob die Alveolen plastisch gedeckt oder nur adaptierend übernäht wurden, wurde nicht angegeben. Die Patienten, die mit einer Naht versorgt wurden, zeigten eine statistisch nicht signifikante Erhöhung der postoperativen Blutungsrate, was möglicherweise auf einer Störung der Gewebeheilung durch die Naht beruht (AL-MUBARAK *et al.* 2007). Die in einzelnen Fällen erforderliche Mobilisation eines Mukoperiostlappens sowie die Abtragung von Knochen kann Schwierigkeiten bei der Wundheilung verursachen. Weiterhin können sich zwischen den Nähten vermehrt Speisereste ansammeln, was wiederum zu einer erhöhten Infektionsgefahr führt (BAJKIN *et al.* 2009). AL-MUBARAK *et al.* (2007) halten es daher für sinnvoll, eine einfache Naht bzw. eine plastische Deckung nur in Einzelfällen durchzuführen. Analog zu den Ergebnissen von AL-MUBARAK *et al.* (2007) erhöhte sich die Blutungswahrscheinlichkeit in der vorliegenden Studie nach einer plastischen Deckung um mehr als das Doppelte (Faktor 2,7). In der logistischen Regression erwies sich die plastische Deckung jedoch nicht als signifikanter Einflussfaktor für das Nachblutungsrisiko. Diese Diskrepanz lässt sich dadurch erklären, dass antikoagulierte Patienten anders als die anderen Patienten routinemäßig mit einer plastischen Deckung versorgt wurden. Damit war letztlich die Medikamenteneinnahme und nicht die Technik der Wundversorgung ausschlaggebend für das Risiko einer postoperativen Nachblutung. Die S3-Leitlinie sieht in der Verwendung von Nähten eine wichtige blutstillende Methode und bevorzugt aufgrund des geringeren Traumas die adaptierende Naht vor der Lappenplastik (KÄMMERER 2017).

In 62 Fällen wurden Verbandplatten angefertigt. Bei der Verbandplatte handelt es sich um eine Art Druckverband, der im Labor präoperativ aus Kunststoff angefertigt wird. Verbandplatten werden in der Regel nur in speziellen Fällen eingesetzt, bei denen mit einem erhöhten Blutungsrisiko zu rechnen ist. In der vorliegenden Arbeit wurden Verbandplatten im Fall einer bekannten Gerinnungsstörung (n=8), bei einer geplanten Totalsanierung bzw. Entfer-

nung mehrerer Zähne auf einmal (n=3), erniedrigtem Quick- oder erhöhtem INR-Wert, erniedrigter Thrombozyten-Zahl (n=1) oder bei der Einnahme von Blutverdünnungsmitteln (n=50) eingesetzt. Interessanterweise erwies sich das Einsetzen einer Verbandplatte in der logistischen Regression mit einem $p=0,004$ als signifikanter Einflussfaktor (Faktor 2,4) auf die Nachblutungswahrscheinlichkeit. Das erhöhte Blutungsrisiko resultierte aber möglicherweise aus der Tatsache, dass Verbandplatten ausschließlich bei Fällen mit einer erhöhten Nachblutungswahrscheinlichkeit eingesetzt wurden. In der Literatur finden sich kaum Studien zu dieser Fragestellung, mit denen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit verglichen werden könnten. Gemäß der Empfehlung der S3- Leitlinie fertigt das Klinikum rechts der Isar präoperativ Verbandplatten an. Vermutlich kommt es durch das Einsetzen und Tragen der Verbandplatte oder beim Abformvorgang zu mechanischen Irritationen, die das Blutungsrisiko erhöhen. Auf der Basis aller Befunde empfiehlt der Autor der vorliegenden Studie entweder gänzlich auf Verbandplatten zu verzichten, oder diese bereits im Vorfeld (also noch vor Beginn der Zahnsanierung) labortechnisch anzufertigen zu lassen und nur bei einer aktiven Blutung einzusetzen. Eine präoperative Anfertigung der Verbandplatte reduziert jedoch aufgrund der notwendigen labortechnischen Radierungsmaßnahmen die Passgenauigkeit, was wiederum zu mechanischen Irritationen oder einem Verlust der Kompressionswirkung führen könnte. Für ein abschließendes Urteil zum Umgang mit Verbandplatten sind daher weitere Untersuchungen erforderlich.

Aktuell steht auch das postoperative Vorgehen zur Minimierung des Nachblutungsrisikos im Fokus der Forschung. In diesem Kontext wurde die Wirkung von Tranexamsäure getestet (CARTER *et al.* 2003 SINDET-PEDERSEN *et al.* 1989; RAMSTROM *et al.* 1993; GASPAR *et al.* 1997). Tranexamsäure bildet einen Komplex mit Plasminogen und verhindert so die Synthese von Plasmin und damit die Auflösung der Fibrininseln. Als Mundspülung oder getränkte Tupferauflage verhindert Tranexamsäure in der Zahnmedizin die Fibrinolyse an der Extraktionsstelle (PERRY *et al.* 2007). Laut CARTER *et al.* (2003) ist Tranexamsäure im Vergleich zu anderen Maßnahmen (z.B. autologer Fibrinkleber) effektiv und kostengünstig. Die Tranexamsäure-Mundspülung soll vier Mal täglich über einen Zeitraum von 2–7 Tagen erfolgen (KÄMMERER 2017). Außerdem verhindern auch Gelatine-Schwämmchen, Fibrinkleber, chirurgische Nähte oder die einfache Kompression der Extraktionswunde postoperative Hämorrhagien (BLINDER *et al.* 1999; ZANON *et al.* 2003; PERRY *et al.* 2007; WARD UND SMITH 2007; BAJKIN *et al.* 2009).

4.8 KOMPLIKATIONEN, HOSPITALISIERUNG UND GESUNDHEITSÖKONOMISCHE ÜBERLEGUNGEN

In der vorliegenden Studie wurden keine fulminanten thromboembolischen Ereignisse oder lebensbedrohliche Folgen durch eine Nachblutung verzeichnet. Bei einem Patienten war die Gabe von Thrombozyten-Konzentraten aufgrund einer Nachblutung bei einer massiv erniedrigten Thrombozyten-Anzahl von $37 \times 10^3/\mu\text{l}$ (Normwert $150\text{--}350 \times 10^3/\mu\text{l}$) bei bekannter Thrombozytopenie medizinisch indiziert. Laut BALEVI (2010) wurde bislang kein Fall mit tödlicher Nachblutungen nach Zahnextraktionen bei Warfarin-Patienten beschrieben. Bei größeren chirurgischen Maßnahmen kommt es dagegen in 1% der Fälle zu Nachblutungen mit letalem Ausgang (BALEVI 2010). In der Studie von BAJKIN *et al.* (2009) traten keine thromboembolischen Komplikationen und Nachblutungen auf, die nicht mit lokalen Maßnahmen zu beherrschen waren.

In der vorliegenden Studie wurden Patienten, aufgrund ihres Krankheitsbildes und der zu erwartenden Nachblutungsgefahr oder wegen eines postoperativen Blutverlustes stationär aufgenommen. Im Durchschnitt wurden die Patienten für 3,5 Tage hospitalisiert. Insgesamt 90% der Patienten mit einer Nachblutung wurden stationär behandelt. Postoperative Nachblutungen gingen mit einem verlängerten stationären Aufenthalt einher (im Durchschnitt vier Tage) und erforderten meist mehrfache Wundrevisionen. Die Notwendigkeit einer stationären Aufnahme sind mit erheblichen Kosten für das Gesundheitssystem verbunden. Auch die Umstellung auf UFH erhöht die Kosten (WARD UND SMITH 2007), da das Medikament intravenös im Rahmen eines stationären Aufenthalt verabreicht wird (DEVANI *et al.* 1998; TODD UND ROMAN 2001). Diese Zusammenhänge verdeutlichen die ökonomische Bedeutung einer sorgfältigen Extraktionsplanung. EVANS *et al.* (2002) empfehlen postoperative lokale Maßnahmen zur Blutstillung (z.B. Tranexamsäure), ohne die antikoagulative Basistherapie zu ändern. Dieses Vorgehen ist nicht nur für die Gesundheit des Patienten am sinnvollsten, sondern bietet auch wirtschaftliche Vorteile. Anhand des DRG (Diagnosis Related Groups: diagnosebezogenen Fallgruppen) Diagnoseschlüssels kann man die Kosten einer Nachblutung abschätzen. Die DRG-Konstellation (DRG-Code X06B) "Nachblutung" (Diagnose T81.0) und "operative Blutstillung am Mund" (OPS Ziffer 5-279.0) wird mit 3591,74 € vergütet (Stand 2018). Dabei handelt es sich um Fallpauschalen; daher spielt die Dauer des stationären Aufenthaltes, die Anzahl der Interventionen bei Nachblutungen und die Notwendigkeit eine Vollnarkose keine Rolle. In der vorliegenden Studie wurden 40 Zahnextraktionen mit Nachblutungen dokumentiert (n=40). Damit sind Kosten für Nachblutungen von etwa 144.000 € entstanden. In vier Fällen war eine Transfusion von Erythrozyten- oder Thrombozyten-Konzentraten erforderlich. Die Gabe von Thrombozyten-Konzentraten wird im DRG-Katalog mit mindestens 531,01 € (bis zu zwei Einheiten) bewertet; die Gabe von Erythrozyten-

Konzentraten mit mindestens 635,6 € (bis zu 11 Einheiten). Das Fallpauschalen-System führt zu erheblichen Kosten für die Krankenhäuser, da es die Anzahl der Interventionen bei Nachblutungen und die Dauer des stationären Aufenthalts nicht berücksichtigt. Deswegen ist es auch aus ökonomischer Sicht sinnvoll, den Stellenwert des präventiven Managements von Blutungskomplikationen und von lokalen Blutstillungsmaßnahmen zu erhöhen.

4.9 FAZIT UND EMPFEHLUNGEN FÜR DIE ZAHNÄRZTLICHE ROUTINE

In der vorliegenden Studie wurden neben Blutverdünnungsmitteln verschiedene andere Faktoren als Risikofaktoren für Nachblutungen identifiziert. Nicht ohne Grund werden Patienten mit Leber- oder Nierendysfunktionen, Hämostase-Störungen sowie Alkoholproblemen aus klinischen Studien häufig ausgeschlossen (LILLIS *et al.* 2011). Das veraltete Vorgehen, Antikoagulanzen zu pausieren oder die Medikation auf Heparin umzustellen, ist weder medizinisch noch ökonomisch sinnvoll (WARD UND SMITH 2007). Wichtig für den Zahnarzt sind eine ausführliche Anamnese und gegebenenfalls Rücksprachen mit Hausärzten und Kardiologen. Dabei sollte auch thematisiert werden, ob eine Therapie mit Antikoagulanzen weiter notwendig ist oder ob diese vollständig abgesetzt werden könnte (RECHENMACHER UND FANG 2015). Häufig werden Antikoagulanzen ohne medizinischen Grund weiter eingenommen. Noch immer stellen Hausärzte vor einer geplanten Zahnsanierung mit oder ohne Rücksprache mit dem Zahnarzt die Antikoagulation um, weil bei größeren Operationen eine Bridging-Therapie durchgeführt wird. Auch wenn in der vorliegenden Studie die Anzahl und die Größe der extrahierten Zähne keinen Einfluss auf die Nachblutung hatte, empfiehlt es sich, bei einer großen Extraktion schrittweise vorzugehen (MALDEN *et al.* 2007). Maximal sollten vier bis fünf einwurzelige oder zwei bis drei mehrwurzelige Zähne pro Termin entfernt werden. Größere Extraktionen in mehreren Quadranten sollten auf mehrere Termine aufgeteilt werden. Die Patienten sollten vor jeder Zahnentfernung über das postoperative Vorgehen informiert werden (MALDEN *et al.* 2007). Auch die S3-Leitlinie empfiehlt antikoagulierte Patienten präoperativ über mögliche Nachblutungen und das richtigen Verhalten dabei aufzuklären (KÄMMERER 2017). Außerdem sollte der behandelnde Chirurg, nachdem die Patienten 30 Minuten postoperativ auf einen Tupfer gebissen haben, kontrollieren, ob ein Koagulum entstanden ist. Dieser Vorgehen wird auch von der neuen S3-Leitlinie unterstützt (KÄMMERER 2017). Postoperative lokale Maßnahmen (z.B. lokale Hämostyptika wie Tranexamsäure, Fibrinkleber, resorbierbare Gelatineschwämmchen) haben sich als zuverlässig und kostengünstig erwiesen und sollten verstärkt eingesetzt werden (BLINDER *et al.* 1999; ZANON *et al.* 2003; PERRY *et al.* 2007; WARD UND SMITH 2007; KÄMMERER 2017). In der vorliegenden Klientel erhöhte eine Umstellung auf Heparin die Blutungswahrscheinlichkeit massiv. Eine routinemäßige Bridging-Therapie scheint demnach mehr Probleme zu verursachen als zu lösen. Heparin

kann zu einer Heparin-induzierten-Thrombozytopenie mit erhöhter Blutungsneigung führen (DEVANI *et al.* 1998; WARD UND SMITH 2007; BAJKIN *et al.* 2009).

Da in der vorliegenden Studie die perioperative Einnahme eines Antibiotikums das Risiko einer Nachblutung erhöhte, sollte bei antikoagulierten Patienten auf eine routinemäßige Antibiotikagabe verzichtet werden. Vermutlich kann eine single-shot Antibiotikaphylaxe (Herzpass) aber bedenkenlos verabreicht werden (AFRAMIAN *et al.* 2007). In Fällen, bei denen eine längerfristige Antibiose angeraten ist (Z.n. Radiatio, Bisphosphonat-Anamnese, Mund-Antrum-Verbindung, postoperative Infektion) sollte der INR-Wert regelmäßig kontrolliert (PERRY *et al.* 2007) und ggf. die antikoagulative Medikation in Rücksprache mit dem behandelnden Hausarzt oder Kardiologen angepasst werden.

Im Rahmen der postoperativen Wundversorgung war nur die Verwendung einer Verbandplatte ein signifikanter Einflussfaktor für eine Nachblutung. Diese wird nur bei Patienten, bei denen eine erhöhte Nachblutung erwartet wird, eingesetzt. Vermutlich verursacht das Einsetzen und Tragen der Verbandplatte mechanische Irritationen. Es wäre empfehlenswert, die Abformung für die Verbandplatte vor Beginn der Zahnsanierung zu nehmen und diese nur im Fall einer Nachblutung und nicht routinemäßig einzusetzen. Nach Möglichkeit sollte komplett darauf verzichtet werden. Die Wundversorgung durch Naht oder plastische Deckung zeigte keinen signifikanten Effekt auf die Blutungswahrscheinlichkeit. Trotzdem verdoppelte die Nutzung einer plastischen Deckung die Nachblutungsrate.

Laut AL-MUBARAK *et al.* (2007) zeigen auch Patienten, die mit einer Naht versorgt werden, erhöhte Nachblutungsraten. Die Autoren vermuten, dass die Naht die Gewebeheilung stört. Zwischen den Nähten können sich Speisenreste ansammeln, die das Gewebe reizen (BAJKIN *et al.* 2009). Deshalb sollten auch eine einfache Naht und plastische Deckung nur in speziellen Fällen (z.B. bei einer Mund-Antrum-Verbindung) eingesetzt werden. Auch die S3-Leitlinie spricht für die Verwendung von Nähten als wichtigsten blutstillende Methode einen Empfehlungsgrad B aus; d. h. die Methode sollte auf notwendige Fälle beschränkt bleiben (KÄMMERER 2017).

In der Literatur beschränkt sich die statistischer Analyse zur Identifizierung von Risikofaktoren für Blutungen meist auf den Wilcoxon-Mann-Whitney-Homogenitätstest (SALAM *et al.* 2007, CAMPBELL *et al.* 2000; SALAM *et al.* 2007; KARSLI *et al.* 2011; MORIMOTO *et al.* 2012). Zur Analyse von Kontingenztabelle werden häufig der Fisher oder Chi-Quadrat-Test verwendet (CAMPBELL *et al.* 2000; SALAM *et al.* 2007; KARSLI *et al.* 2011; MORIMOTO *et al.* 2012). Mit diesen Methoden werden jedoch häufig nur Scheinkorrelationen detektiert. Um zwischen Schein- und echten Korrelationen zu entscheiden, müssen alle einflussnehmenden Variablen zusammen beurteilt werden. Die vorliegende Studie und die Untersuchung von SALAM *et al.*

(2007) beobachteten eine erhöhte Blutungsneigung bei älteren Patienten. Die hier durchgeführte logistische Regression identifizierte den Zusammenhang jedoch als eine Scheinkorrelation. Ursache für den scheinbaren Zusammenhang, war die Tatsache, dass ältere Patienten häufiger Blutverdünner einnehmen, die für eine signifikant höhere Nachblutungsrate verantwortlich sind. In der Arbeit von MORIMOTO *et al.* (2012) erwies sich in der logistischen Regressionsanalyse einzig der aPTT-Wert als signifikanter Faktor ($p=0,035$) für die Nachblutung, während das Alter und die Anzahl der extrahierten Zähne als Scheinkorrelationen identifiziert wurden. Diese Befunde verdeutlichen die Bedeutung der Multivariationsanalyse, um methodische Fehler zu verhindern und aussagekräftige Ergebnisse zu generieren.

ZUSAMMENFASSUNG

Obwohl Zahnextraktionen beim antikoagulierten Patienten ein relevantes und in Zukunft weiter an Bedeutung gewinnendes Problem darstellen, sind Chirurgen und Zahnärzte stets mit dem Dilemma konfrontiert, ob ein potentiell lebenswichtiges Medikament abgesetzt bzw. umgestellt oder fortgeführt, und eine potentiell ebenfalls gefährliche postoperative Blutung in Kauf genommen werden soll. Ziel der vorliegenden Arbeit war die Identifikation von Einflussfaktoren auf das postoperative Blutungsrisiko bei Zahnextraktionen, um Handlungsanweisungen zum Umgang mit antikoagulierten Patienten zu formulieren. Dazu wurden die Daten von 1115 Extraktionsfällen bei 1075 Patienten untersucht. In 315 Fällen standen die Patienten unter dem Einfluss einer antikoagulativen Dauertherapie, drei weitere Patienten erhielten ASS als Schmerzmittel direkt vor der Zahnextraktion. Das mittlere Alter der antikoagulierten Patienten betrug zum Zeitpunkt der Operation 70 Jahre. In 40 Fällen traten Nachblutungen auf, davon waren 29 Patienten (Blutungsrisiko 9,1%) antikoaguliert und elf (Blutungsrisiko 1,4%) erhielten keine antikoagulative Therapie. Eine Antikoagulanzen-Therapie erhöhte die Blutungswahrscheinlichkeit um den Faktor 3,7, wobei die Kombination von ASS und Marcumar[®] sogar mit einem vierfach erhöhten Blutungsrisiko einherging ($p=0,001$). Das Absetzen der Medikation hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Blutungswahrscheinlichkeit ($p=0,283$). Dagegen hatte die perioperative Umstellung der antikoagulativen Medikation (Bridging-Therapie) eine Erhöhung der Blutungswahrscheinlichkeit um den Faktor 6,3 zur Folge ($p=0,001$). Insgesamt wurden 3538 Zähne, davon 1632 (46,1%) im Oberkiefer und 1906 (53,9%) im Unterkiefer, extrahiert. Die Molaren, mit ihrer großen Wurzeloberfläche zeigten im Homogenitätstest einen signifikanten Einfluss auf das Nachblutungsrisiko ($p=0,001$). Der Verschluss der Extraktionswunden durch adaptierende Nähte ($n=188$), durch plastische Deckung ($n=769$) und durch Tupfereinlage ($n=22$) hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Blutungshäufigkeit. Dagegen erhöhten Verbandplatten ($n=62$) das Nachblutungsrisiko signifikant (Faktor 2,4; $p=0,004$), möglicherweise aufgrund mechanischer Irritationen an der Extraktionsalveole. Der signifikante Einfluss einer prä- oder perioperativen Antibiotika-Gabe ($n=363$ Fälle) im Homogenitätstest ($p=0,0061$) stellte sich in der logistischen Regression als Scheinkorrelation heraus. In dem Patientenkollektiv kam es weder zu thromboembolischen Ereignissen noch zu schwerwiegenden Verläufen durch Blutungskomplikationen. Die auftretenden Blutungen ließen sich durch lokale Maßnahmen (z.B. Sekundärnaht, lokale Hämostyptika) beherrschen. Vereinzelt erforderten langwierige Verläufe multiple Eingriffe und ausgedehnte Revisionen in Narkose. In vier Fällen wurden Erythrozyten- oder Thrombozyten-Konzentraten verabreicht. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stützen die Empfehlungen der 2017 erschienenen S3-Leitlinie zum Thema zahnärztliche Chirurgie unter Antikoagulanzen. Demnach sollen Nachblutungen eher durch eine gezielte Anamnese,

schonende Operationstechnik und durch die Anwendung lokaler Maßnahmen verhindert bzw. gestoppt werden. Die Umstellung bzw. Aussetzung einer potentiell lebensrettenden Antikoagulanzen-Medikation ist weder medizinisch noch ökonomisch sinnvoll. Künftige Studien sollten darauf abzielen, einen Therapieablauf für diese Risiko-Patienten zu erstellen.

LITERATURVERZEICHNIS

- Aframian, D. J., R. V. Lalla and D. E. Peterson (2007). "Management of dental patients taking common hemostasis-altering medications." Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod **103** Suppl: S45 e41-11.
- Al-Mubarak, S., N. Al-Ali, M. Abou-Rass, A. Al-Sohail, A. Robert, K. Al-Zoman, A. Al-Suwyyed and S. Ciancio (2007). "Evaluation of dental extractions, suturing and INR on postoperative bleeding of patients maintained on oral anticoagulant therapy." Br Dent J **203**(7): E15; discussion 410-411.
- Aslam, S., P. G. Francis, B. H. Rao, M. Ummar, J. K. Issac and R. B. Nair (2013). "A double blind study on the efficacy of local application of hemocoagulase solution in wound healing." J Contemp Dent Pract **14**(3): 394-400.
- Bailey, B. M. and A. M. Fordyce (1983). "Complications of dental extractions in patients receiving warfarin anticoagulant therapy. A controlled clinical trial." Br Dent J **155**(9): 308-310.
- Bajkin, B. V., S. L. Popovic and S. D. Selakovic (2009). "Randomized, prospective trial comparing bridging therapy using low-molecular-weight heparin with maintenance of oral anticoagulation during extraction of teeth." J Oral Maxillofac Surg **67**(5): 990-995.
- Bajkin, B. V., S. D. Selakovic, S. M. Mirkovic, I. N. Sarcev, A. J. Tadic and B. R. Milekic (2014). "Comparison of efficacy of local hemostatic modalities in anticoagulated patients undergoing tooth extractions." Vojnosanit Pregl **71**(12): 1097-1101.
- Balevi, B. (2010). "Should warfarin be discontinued before a dental extraction? A decision-tree analysis." Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod **110**(6): 691-697.
- Behrends, J., Josef Bischofberger, Rainer Deutzmann, Heimo Ehmke, Stephan Frings, Stephan Grissmer, Markus Hoth, Armin Kurtz, Jens Leipziger, Frank Müller, Claudia Pedain, Jens Rettig, Charlotte Wagner, Erhard Wischmeyer (2009). Duale Reihe, Physiologie. Stuttgart, Thieme Verlag
- Beirne, O. R. (2005). "Evidence to continue oral anticoagulant therapy for ambulatory oral surgery." J Oral Maxillofac Surg **63**(4): 540-545.
- Blinder, D., Y. Manor, U. Martinowitz, S. Taicher and T. Hashomer (1999). "Dental extractions in patients maintained on continued oral anticoagulant: comparison of local hemostatic modalities." Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod **88**(2): 137-140.
- Bloomer, C. R. (2004). "Excessive hemorrhage after dental extractions using low-molecular-weight heparin (Lovenox) anticoagulation therapy." J Oral Maxillofac Surg **62**(1): 101-103.
- Bruhn, H. D., Armstrong, Victor William (2011). LaborMedizin. Stuttgart, Schattauer.
- Burger, W., J. M. Chemnitus, G. D. Kneissl and G. Rucker (2005). "Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention - cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation - review and meta-analysis." J Intern Med **257**(5): 399-414.
- Campbell, J. H., F. Alvarado and R. A. Murray (2000). "Anticoagulation and minor oral surgery: should the anticoagulation regimen be altered?" J Oral Maxillofac Surg **58**(2): 131-135; discussion 135-136.
- Cannon, P. D. and V. T. Dharmar (2003). "Minor oral surgical procedures in patients on oral anticoagulants--a controlled study." Aust Dent J **48**(2): 115-118.
- Carter, G., A. Goss, J. Lloyd and R. Tocchetti (2003). "Tranexamic acid mouthwash versus autologous fibrin glue in patients taking warfarin undergoing dental extractions: a randomized prospective clinical study." J Oral Maxillofac Surg **61**(12): 1432-1435.
- Clemm, R., F. W. Neukam, B. Rusche, A. Bauersachs, S. Musazada and C. M. Schmitt (2016). "Management of anticoagulated patients in implant therapy: a clinical comparative study." Clin Oral Implants Res **27**(10): 1274-1282.
- Costin, J., J. Ansell, B. Laulicht, S. Bakhru and S. Steiner (2014). "Reversal agents in development for the new oral anticoagulants." Postgrad Med **126**(7): 19-24.

- Devani, P., K. M. Lavery and C. J. Howell (1998). "Dental extractions in patients on warfarin: is alteration of anticoagulant regime necessary?" Br J Oral Maxillofac Surg **36**(2): 107-111.
- Douketis, J. D., V. Hasselblad and T. L. Ortel (2016). "Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation." N Engl J Med **374**(1): 93-94.
- Evans, I. L., M. S. Sayers, A. J. Gibbons, G. Price, H. Snooks and A. W. Sugar (2002). "Can warfarin be continued during dental extraction? Results of a randomized controlled trial." Br J Oral Maxillofac Surg **40**(3): 248-252.
- Fakhri, H. R., S. J. Janket, E. A. Jackson, A. E. Baird, R. Dinnocenzo and J. H. Meurman (2013). "Tutorial in oral antithrombotic therapy: Biology and dental implications." Med Oral Patol Oral Cir Bucal **18**(3): e461-472.
- Freissmuth, M., Offermanns, Stefan , Böhm, Stefan (2012). Pharmakologie & Toxikologie. Heidelberg, Spinger.
- Garcia, D. A., S. Regan, L. E. Henault, A. Upadhyay, J. Baker, M. Othman and E. M. Hylek (2008). "Risk of thromboembolism with short-term interruption of warfarin therapy." Arch Intern Med **168**(1): 63-69.
- Gaspar, R., B. Brenner, L. Ardekian, M. Peled and D. Laufer (1997). "Use of tranexamic acid mouthwash to prevent postoperative bleeding in oral surgery patients on oral anticoagulant medication." Quintessence Int **28**(6): 375-379.
- Gekle, M. (2010). Taschenlehrbuch Physiologie. Stuttgart, Thieme.
- Graefe, K.-H., Lutz, Werner , Bönisch, Heinz (2011). Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie. Stuttgart, Thieme.
- Grines, C. L., R. O. Bonow, D. E. Casey, Jr., T. J. Gardner, P. B. Lockhart, D. J. Moliterno, P. O'Gara and P. Whitlow (2007). "Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians." J Am Dent Assoc **138**(5): 652-655.
- Halling, D. D. F. (2012). "Neue Gerinnungshemmer – was müssen Zahnärzte beachten?", from http://www.zmk-aktuell.de/fachgebiete/allgemeine-zahnheilkunde/story/neue-gerinnungshemmer--was-muessen-zahnaerzte-beachten__721.html.
- Healey, J. S., J. Eikelboom, J. Douketis, L. Wallentin, J. Oldgren, S. Yang, E. Themeles, H. Heidbuchel, A. Avezum, P. Reilly, S. J. Connolly, S. Yusuf, M. Ezekowitz and R.-L. Investigators (2012). "Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) randomized trial." Circulation **126**(3): 343-348.
- Hong, C. H., J. J. Napenas, M. T. Brennan, S. L. Furney and P. B. Lockhart (2010). "Frequency of bleeding following invasive dental procedures in patients on low-molecular-weight heparin therapy." J Oral Maxillofac Surg **68**(5): 975-979.
- Huang, S., H. Dang, W. Huynh, P. J. Sambrook and A. N. Goss (2013). "The healing of dental extraction sockets in patients with Type 2 diabetes on oral hypoglycaemics: a prospective cohort." Aust Dent J **58**(1): 89-93.
- Jörg, I. F., Tivadar; Ney, Dietrich; Bauer, Kai; Spannagel, Uwe (2003). Thrombose und Antikoagulation. Stuttgart, Harenberg, Job.
- Kaluza, G. L., J. Joseph, J. R. Lee, M. E. Raizner and A. E. Raizner (2000). "Catastrophic outcomes of noncardiac surgery soon after coronary stenting." J Am Coll Cardiol **35**(5): 1288-1294.
- Kammerer, P. W., B. Frerich, J. Liese, E. Schiegnitz and B. Al-Nawas (2015). "Oral surgery during therapy with anticoagulants-a systematic review." Clin Oral Investig **19**(2): 171-180.
- Kämmerer, P. W. A.-N., Bilal (2017). "Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S3-Leitlinie: Zahnärztliche Chirurgie unter oraler Antikoagulation/ Thrombozytenaggregationshemmung." AWMF-Registernummer: 083-018. Retrieved 11.05.2018, 2018, from http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/083-

- 018I_S3_Zahn%C3%A4rztliche-Chirurgie-Antikoagulation-Thrombozytenaggregationshemmung_2018-05_01.pdf.
- Karsli, E. D., O. Erdogan, E. Esen and E. Acarturk (2011). "Comparison of the effects of warfarin and heparin on bleeding caused by dental extraction: a clinical study." J Oral Maxillofac Surg **69**(10): 2500-2507.
- Kemkes-Matthes, B., Oehler, Gerd (1998). Blutgerinnung und Thrombose. Stuttgart, Thieme.
- King, G. K., Robert O.; Verba, Sidney (1994). Designing Social Inquiry. Princeton, New Jersey
- Kuramatsu, J. B., S. T. Gerner, P. D. Schellinger, J. Glahn, M. Endres, J. Sobesky, J. Flechsenhar, H. Neugebauer, E. Juttler, A. Grau, F. Palm, J. Rother, P. Michels, G. F. Hamann, J. Huwel, G. Hagemann, B. Barber, C. Terborg, F. Trostdorf, H. Bazner, A. Roth, J. Wohrle, M. Keller, M. Schwarz, G. Reimann, J. Volkmann, W. Mullges, P. Kraft, J. Classen, C. Hobohm, M. Horn, A. Milewski, H. Reichmann, H. Schneider, E. Schimmel, G. R. Fink, C. Dohmen, H. Stetefeld, O. Witte, A. Gunther, T. Neumann-Haefelin, A. E. Racs, M. Nueckel, F. Erbguth, S. P. Kloska, A. Dorfler, M. Kohrmann, S. Schwab and H. B. Huttner (2015). "Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage." Jama **313**(8): 824-836.
- Lalla, R. V., D. E. Peterson and D. J. Aframian (2012). "Should warfarin be discontinued before a dental extraction?" Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol **113**(2): 149-150; author reply 150-142.
- Lillis, T., A. Ziakas, K. Koskinas, A. Tsirlis and G. Giannoglou (2011). "Safety of dental extractions during uninterrupted single or dual antiplatelet treatment." Am J Cardiol **108**(7): 964-967.
- Little, J. W. (2012). "New oral anticoagulants: will they replace warfarin?" Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol **113**(5): 575-580.
- Lüllmann, H., Mohr, Klaus , Hein, Lutz (2010). Pharmakologie und Toxikologie. Stuttgart [u.a.], Thieme.
- Madan, G. A., S. G. Madan, G. Madan and A. D. Madan (2005). "Minor oral surgery without stopping daily low-dose aspirin therapy: a study of 51 patients." J Oral Maxillofac Surg **63**(9): 1262-1265.
- Mainz, A., Jean-F. Chenot, Martin Beyer (2013). Bridging. D. G. für and A. u. Familienmedizin.
- Malden, N. J., A. Santini, C. I. Mather and A. Gardner (2007). "Minor oral surgery and interference with anticoagulation in patients taking warfarin: a retrospective study." Br J Oral Maxillofac Surg **45**(8): 645-647.
- Marzan, D. m. A., PD Dr. med. Esther Bächli, 2 PD Dr. Silvia Ulrich Somaini (2011). "Aufhebung der oralen Antikoagulation für elektive Eingriffe." Praxis **100**(23): 1387-1395.
- Morimoto, Y., H. Niwa and K. Minematsu (2011). "Risk factors affecting postoperative hemorrhage after tooth extraction in patients receiving oral antithrombotic therapy." J Oral Maxillofac Surg **69**(6): 1550-1556.
- Morimoto, Y., H. Niwa and K. Minematsu (2012). "Risk factors affecting hemorrhage after tooth extraction in patients undergoing continuous infusion with unfractionated heparin." J Oral Maxillofac Surg **70**(3): 521-526.
- Murphy, J., E. Twohig and S. R. McWilliams (2010). "Dentists' approach to patients on antiplatelet agents and warfarin: a survey of practice." J Ir Dent Assoc **56**(1): 28-31.
- Nematullah, A., A. Alabousi, N. Blanas, J. D. Douketis and S. E. Sutherland (2009). "Dental surgery for patients on anticoagulant therapy with warfarin: a systematic review and meta-analysis." J Can Dent Assoc **75**(1): 41.
- Perry, D. J., T. J. Noakes, P. S. Helliwell and S. British Dental (2007). "Guidelines for the management of patients on oral anticoagulants requiring dental surgery." Br Dent J **203**(7): 389-393.

- Pollack, C. V., Jr., P. A. Reilly and J. I. Weitz (2017). "Dabigatran Reversal with Idarucizumab." N Engl J Med **377**(17): 1691-1692.
- Pötzsch, B., M. Gawaz, K. Madlener, C. Mannhalter, M. Geiger and H. Langer (2010). Hämostaseologie: Grundlagen, Diagnostik und Therapie, Springer Berlin Heidelberg.
- Pötzsch, B., Madlener, Katharina (2002). Gerinnungskonsil, rationelle Diagnostik und Therapie von Gerinnungsstörungen. Stuttgart, Thieme.
- Ramstrom, G., S. Sindet-Pedersen, G. Hall, M. Blomback and U. Alander (1993). "Prevention of postsurgical bleeding in oral surgery using tranexamic acid without dose modification of oral anticoagulants." J Oral Maxillofac Surg **51**(11): 1211-1216.
- Rechenmacher, S. J. and J. C. Fang (2015). "Bridging Anticoagulation: Primum Non Nocere." J Am Coll Cardiol **66**(12): 1392-1403.
- Rice, P. J., R. J. Perry, Z. Afzal and I. H. Stockley (2003). "Antibacterial prescribing and warfarin: a review." Br Dent J **194**(8): 411-415.
- Roskamm, H., Reindell, Herbert (2013). Herzkrankheiten: Pathophysiologie Diagnostik Therapie, Springer.
- Sacco, R., M. Sacco, M. Carpenedo and P. M. Mannucci (2007). "Oral surgery in patients on oral anticoagulant therapy: a randomized comparison of different intensity targets." Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod **104**(1): e18-21.
- Salam, S., H. Yusuf and A. Milosevic (2007). "Bleeding after dental extractions in patients taking warfarin." Br J Oral Maxillofac Surg **45**(6): 463-466.
- Schellong, S. M. and S. Haas (2012). "Perioperative Thromboseprophylaxe – Neue orale Antikoagulanzen und ihre Anwendung im Umfeld operativer Eingriffe." Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther **19**(04): 266-273.
- Schmelzeisen, R. D. (2001). Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK). M.-u. K. D. Deutsche Gesellschaft für Zahn-.
- Sindet-Pedersen, S., G. Ramstrom, S. Bernvil and M. Blomback (1989). "Hemostatic effect of tranexamic acid mouthwash in anticoagulant-treated patients undergoing oral surgery." N Engl J Med **320**(13): 840-843.
- Souto, J. C., A. Oliver, I. Zuazu-Jausoro, A. Vives and J. Fontcuberta (1996). "Oral surgery in anticoagulated patients without reducing the dose of oral anticoagulant: a prospective randomized study." J Oral Maxillofac Surg **54**(1): 27-32; discussion 323.
- Thanh Duc Hua, S. V. V., Manar Abu Abed, Hannelore Schneider-Rudt, Petra Sobotta, Jean-François Chenot (2010). "Orale Antikoagulation in der Hausarztpraxis." ZFA **10**: 382-388.
- Todd, D. W. and A. Roman (2001). "Outpatient use of low-molecular weight heparin in an anticoagulated patient requiring oral surgery: case report." J Oral Maxillofac Surg **59**(9): 1090-1092; discussion 1092-1093.
- Vaclavik, J. and M. Taborsky (2011). "Antiplatelet therapy in the perioperative period." Eur J Intern Med **22**(1): 26-31.
- Vetter, C. (2012). "Antikoagulation: Indikationen für Gerinnungshemmer Rivaroxaban wurden erweitert." Retrieved 24.07.2016, 2016, from <http://www.aerzteblatt.de/archiv/124390>.
- Wahl, M. J. (1998). "Dental surgery in anticoagulated patients." Arch Intern Med **158**(15): 1610-1616.
- Wahl, M. J. (2000). "Myths of dental surgery in patients receiving anticoagulant therapy." J Am Dent Assoc **131**(1): 77-81.
- Wahl, M. J. (2014). "Dental surgery and antiplatelet agents: bleed or die." Am J Med **127**(4): 260-267.
- Wahl, M. J. and J. Howell (1996). "Altering anticoagulation therapy: a survey of physicians." J Am Dent Assoc **127**(5): 625-626, 629-630, 633-624 passim.
- Ward, B. B. and M. H. Smith (2007). "Dentoalveolar procedures for the anticoagulated patient: literature recommendations versus current practice." J Oral Maxillofac Surg **65**(8): 1454-1460.
- Zanon, E., F. Martinelli, C. Bacci, G. Cordioli and A. Girolami (2003). "Safety of dental extraction among consecutive patients on oral anticoagulant treatment managed using a specific dental management protocol." Blood Coagul Fibrinolysis **14**(1): 27-30.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACVB	Aorto-Coronarer-Venen-Bypass
ADT	Adenosindiphosphat
AMI	Akuter Myokardinfarkt
APS	Antiphospholipidsyndrom
ASS	Acetylsalicylsäure
ATP	Adenosintriphosphat
AT-III	Antithrombin III
AV- Block	Antrioventrikulärer Block
Bzw.	Beziehungsweise
Ca ²⁺	Calcium
COX-I	Cyclooxygenase-I
D	Tagen
DRG	Diagnoseschlüsselung (Diagnosis Related Groups: diagnosebezogenen Fallgruppen)
LE	Lungenembolie
GP	Glykoproteinkomplex
H	Stunden
HRST	Herzrhythmusstörung
KHK	Koronaren Herzkrankheiten
KZVB	Kassenzahnärztlicher Bundesvereinigung
INR	Interantional Normalited Ratio
n. a.	Nicht angegeben
NMH	Niedermlekularem Heparin
NAO-k	Neue oraler Antikoagulanzen

pAVK	Peripherer arterieller Verschlusskrankheit
PICA	Posterior inferior cerebellar artery
PTCA	Perkutane transluminale Koronarangioplastie
PTT der auch aPTT	Partiellen Thromboplastinzeit
S	Sekunden
TAH	Thrombozythenaggregationshemmer
TEA	Thrombendarteriektomie
TFPI	Tissue factor pathway inhibitor
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TVT	Tiefen Venen Thrombose
UFH	Unfraktioniertes Heparin
VHF	Vorhofflimmern
vWF	Von Willebrand Faktor
WHO	Weltgesundheitsorganisation (englisch: World Health Organisation)
z. B.	Zum Beispiel
Z. n.	Zustand nach
%	Prozent

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildungen

bb. 1: Das Gerinnungssystem.....	5
Abb. 2: Altersverteilung zum Extraktionszeitpunkt	23
Abb. 3: Eingenommene Blutverdünnungsmittel zum Extraktionszeitpunkt.....	25
Abb. 4: Verordnete Antibiotika	29
Abb. 5: Hämoglobin-Werte für Männer	30
Abb. 6: Hämoglobin-Werte für Frauen.....	30
Abb. 7: Hämatokrit-Werte für Männer.....	31
Abb. 8: Hämatokrit-Werte für Frauen.....	31
Abb. 9: INR-Werte	32
Abb. 10: aPTT-Werte	33
Abb. 11: Quick-Werte.....	33
Abb. 12: Thrombozytenzahl	34
Abb. 13: Diabetes Verteilung	35
Abb. 16: Altersverteilung im Kollektiv der Patienten mit Nachblutung	37
Abb. 17: Verteilung der Anzahl der extrahierten Zähne	38

Tabellen

Tabelle 1: Risiko für thromboembolische Ereignisse	2
Tabelle 2: Pharmakologische Eigenschaften der Kumarin-Derivate.....	8
Tabelle 4: Indikationen und therapeutische INR-Werte für die orale Antikoagulation mit Warfarin.....	10
Tabelle 5: Klinischen Risikoabschätzung einer Blutung.....	15
Aus: THANH DUC HUA 2010; MARZAN 2011	16
Tabelle 6: Indikationen für die Einnahme der Antikoagulanzen	26
Tabelle 7: Anzahl der Nachblutungen bei antikoagulierten und nicht-antikoagulierten Patienten	26
Tabelle 8: Extrahierte Zähne.....	27
Tabelle 9: Behandlungsmaßnahmen nach Zahnextraktion.....	28
Tabelle 10: Kontingenztabelle – plastische Deckung vs. Nachblutung	38
Die Prozentangaben beziehen sich auf das Gesamtkollektiv (n=1115)	38
Tabelle 11: Kontingenztabelle für Verbandplatte vs. Nachblutung	39
Die Prozentangaben beziehen sich auf das Gesamtkollektiv (n=1115)	39
Tabelle 13: Absolute und prozentuale Verteilung der eingenommenen Antikoagulanzen	41
Tabelle 14: Beobachtete und erwartete Anzahl der Nachblutungsfälle für ASS, Marcumar® und ASS + Marcumar®	42
Tabelle 15: Einfluss der Änderung der antikoagulativen Medikation (Pausieren / Umstellung) auf das Blutungsrisiko (Logistische Regression)	43
Tabelle 16: Verteilung der Risikogruppen nach Ward und Smith im Gesamtkollektiv und verschiedenen Subgruppen.....	54

DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die zur Durchführung und zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Klaus-Dietrich Wolff und Herrn Privatdozent Dr. med. Dr. med. dent. Thomas Mücke danke ich für die Überlassung des Themas, ihre stets gewährte Unterstützung und das Bereitstellen der Räumlichkeiten und Arbeitsmaterialien.

Ein besonderer Dank geht an Herrn Privatdozent Dr. med. Dr. med. dent. Andreas Fichter für seine Geduld, die zahlreichen Anregungen zum Thema und die unglaubliche Betreuung. Ohne seine großartige Unterstützung wäre diese Arbeit für mich nicht möglich gewesen.

Ein großer Dank gilt meinen Eltern und meiner Schwester Serena, die immer an mich geglaubt haben und an Florian, Sophie und Simon, ohne sie wäre vieles nicht möglich gewesen.