



Medizinische Universität Graz

# **Oral-chirurgische Eingriffe bei Patienten mit medikamentös induzierten Gerinnungsstörungen**

eingereicht von

**Arnold Klampfl**

Mat.Nr.: 9911196

Diplomarbeit zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der Zahnheilkunde**

**(Dr. med. dent.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Department für Zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie  
der Universitätsklinik für Zahn-, Mund und Kieferheilkunde Graz**

unter der Anleitung von

**Prof. DDr. Norbert Jakse**

**OA DDr. Stephan Acham**

Arnold Klampfl  
St. Lorenzen 103  
8242 St. Lorenzen am Wechsel

***Eidesstattliche Erklärung:***

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

**Graz, am .....**

.....

Arnold Klampfl

# Danksagung

Mein Dank gilt:

Herrn *Univ-Prof. DDr. Norbert Jakse* (Department für Zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie; Universitätsklinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde Graz) für die freundliche Vermittlung und Überlassung dieses Themas.

Herrn *OA Dr. Stephan Acham* (Department für Zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie; Universitätsklinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde Graz) für die Unterstützung bei Planung, Durchführung und Auswertung dieser Arbeit sowie die wegweisenden Ratschlägen und fachlich konstruktiven Diskussionen.

Den *wissenschaftlichen Mitarbeitern des Departments für Zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie* der Universitätsklinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde Graz für ihre Unterstützung bei der Ausführung meiner Arbeit.

# **Zusammenfassung**

## **Zielsetzung:**

In der vorliegenden Arbeit wird die Anwendbarkeit des „Grazer Konzepts zur Behandlung gerinnungsinkompetenter Patienten“ für den niedergelassenen Zahnarzt als praxistaugliche Lösung bezüglich Häufigkeit und Intensität der intra- sowie postoperativen Blutungsverläufe bei konzeptkonformer Anwendungen untersucht.

## **Patienten und Methodik:**

Zur Beurteilung der Leitlinien des vorliegenden Konzepts wurde eine nicht randomisierte Untersuchung von 491 klassischen zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen an 263 Patienten durchgeführt. Sämtliche Patienten wurden ihrer Standardmedikation folgend in zwei Gruppen eingeteilt: Kollektiv A umfasst oral antikoagulierte Patienten, Kollektiv B solche, die mit Thrombozytenaggregationshemmern therapiert werden. Jedes Kollektiv enthielt zusätzlich zur eigentlichen Versuchsgruppe zwei (Kollektiv A: Ersatzloses Absetzen der Medikation / Umstellung auf NMH) bzw. eine Kontrollgruppen (Kollektiv B: Pausierung der Medikation).

## **Resultate:**

Weder im oral antikoagulierten noch in dem mit Thrombozytenfunktionshemmern behandelten Kollektiv wurde ein intra- oder postoperativ vermehrtes bzw. unkontrollierbares Blutungsgeschehen registriert. Die statistische Gegenüberstellung der unterschiedlichen präoperativen Therapieansätze brachte keine klinisch relevante Abweichung. Bemerkenswerterweise wurden in der mit NMH substituierten Vergleichsgruppe vermehrte Nachblutungsgeschehen beobachtet.

## **Konklusion:**

Zahnärztlich-chirurgische Eingriffe können bei Anwendung des Grazer Gerinnungsschemas und dem Einsatz lokaler hämostyptischer Maßnahmen unter gerinnungssupprimierender Medikation ohne vermehrtes Blutungsrisiko durchgeführt werden.

# **Abstract**

## **Objective:**

The present study attempted to elucidate the “Graz Guidelines of compromised Coagulation (GGcC) “ for its applicability with regard to quality and quantity of intra- and postoperative haemorrhage in anticoagulant patients in reliance on concept-conform parameters.

## **Methods:**

To assess the Grazer guideline, a not randomised study was designed. According to the medication the patients were divided into two groups: oral anticoagulants (group A) or antiplatelet drugs (group B). Each clientele contained the actual study group and 2 (group A: discontinuation / substitution LMWH) respectively one (group B: discontinuation) control groups. All in all 491 classic dental procedures in 263 patients were observed.

## **Results:**

Neither in the oral anticoagulated group nor in the clientele treated with antiplatelet drugs uncontrollable haemorrhage appeared. The statistical comparison among the different preoperative management strategies did not reveal any significant difference regarding the bleeding status. Interestingly, patients who received LMWH showed more haemorrhage incidents.

## **Conclusion:**

Oral procedures can be performed safely, provided the usage of the “Grazer concept” including the administration and effective measures of local haemostasis. There is no need to discontinue the anticoagulant therapy for dental surgery.

# Inhaltsverzeichnis

<b>I EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
<b>1. THEMATIK UND ZIEL DER ARBEIT</b>	<b>1</b>
<b>2. ZIEL DER ARBEIT</b>	<b>2</b>
<b>II DARSTELLUNG DER GRUNDLAGEN</b>	<b>3</b>
<b>1. PHYSIOLOGISCHE DER BLUTGERINNUNG</b>	<b>3</b>
1.1. Thrombozyten	3
1.2. Gerinnungsfaktoren	4
1.3. Die Gefäßwand	5
1.4. Das hämostatische System	6
1.5. Fibrinolyse – Plasminsystem	10
1.6. Physiologische Hemmung der Hämostase	10
<b>2. STÖRUNGEN DER HÄMOSTASE</b>	<b>11</b>
2.1. Hämorrhagische Diathesen	11
2.2. Thrombophile Diathesen	13
<b>3. PHARMAKOLOGISCHE GESICHTSPUNKTE</b>	<b>14</b>
3.1. Orale Antikoagulantien	14
3.2. Heparin und niedermolekulares Heparin	17
3.3. Thrombozytenaggregationshemmer	19
3.4. Blutungsmodi im Rahmen zahnärztlicher Eingriffe	21
3.5. „Klassische Behandlungsschemata“ bei gerinnungsinkompetenten Patienten	22
3.6. „Aktuelle Behandlungsschemata“ bei gerinnungsinkompetenten Patienten	24
3.7. Optionen hämostyptischer Wundversorgung	28
<b>III PATIENTEN UND METHODIK</b>	<b>29</b>
<b>1. DAS „GRAZER GERINNUNGSKONZEPT“</b>	<b>29</b>
<b>2. PATIENTEN</b>	<b>32</b>
<b>3. EINGRIFFE</b>	<b>33</b>

<b>4. PATIENTENBETREUUNG</b>	<b>34</b>
4.1. Präoperative Aufklärung	34
4.2. Präoperative Behandlungsführung	35
4.3. Operatives Procedere	35
4.4. Postoperative Aufklärung	36
4.5. Postoperative Nachsorge	36
<b>5. DATENERHEBUNG</b>	<b>37</b>
5.1. Präoperativer Teil	37
5.2. Operativer Part	37
5.3. Postoperative Kontrollphase	37
<b>6. DATENANALYSE UND STATISTIK</b>	<b>38</b>
<b>IV ERGEBNISSE</b>	<b>39</b>
<b>1. KOLLEKTIV A – ORAL ANTIKOAGULIERTE PATIENTEN</b>	<b>39</b>
1.1. Gruppenverteilung	39
1.2. Ergebnisse – Gruppe 1	40
1.3. Ergebnisse – Gruppe 2	40
1.4. Ergebnisse – Gruppe 3	42
1.5. Ergebnisse – Gruppe 4	44
1.6. Thromboembolische Komplikationen	44
<b>2. KOLLEKTIV B – THROMBOZYTENAGGREGATIONSHEMMER</b>	<b>45</b>
2.1. Gruppenverteilung	45
2.2. Ergebnisse – Gruppe 1	45
2.3. Ergebnisse – Gruppe 2	46
2.4. Ergebnisse – Gruppe 3	47
2.5. Ergebnisse – Gruppe 4	49
2.6. Thromboembolische Komplikationen	49
<b>V DISKUSSION</b>	<b>50</b>
<b>VI KONKLUSION</b>	<b>56</b>
<b>VII LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>57</b>
<b>VIII ABBILDUNGSNACHWEIS</b>	<b>64</b>
<b>IX TABELLENNACHWEIS</b>	<b>65</b>
<b>X ANHANG</b>	<b>66</b>

## Abkürzungsverzeichnis

GGcC	Graz Guidelines of compromised Coagulation
NMH	Niedermolekulare Heparine
ADP	Adenosindiphosphat
ASA	Azetylsalizylsäure
GP	Glykoprotein
Ca	Calcium
t-PA	tissue plasminogen activator
u-PA	urokinase-type plasminogen activator
AT III	Antithrombin III
CYP	Cytochrome
ASS	Azetylsalizylsäure
COX	Cyclooxygenase
PAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
TTP	thrombotisch thrombozytäre Purpura
ISI	International Sensitivity Index
INR	International Normalisierte Ratio
TT	Thrombotest
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
TZ	Thrombinzeit
BZ	Blutungszeit
oAK	orale Antikoagulation
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
PIVKA	Prothrombin Induced in Vitamin K Absence, biologisch inaktives Prothrombin

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1	Aufbau der Gefäßwand
Abbildung 2	Signalmoleküle und Rezeptoren bei der Thrombozytenaggregation
Abbildung 3	Aktivierungsmechanismen der Blutgerinnung
Abbildung 4	Gegenüberstellung von Quick- und INR-Wert
Abbildung 5	Zusammenhang zwischen INR-Wert und Komplikationshäufigkeit
Abbildung 6	Perioperative „Bridging“ Therapie
Abbildung 7	Eingriffsverteilung in Kollektiv A
Abbildung 8	Eingriffsverteilung in Kollektiv B
Abbildung 9	Gruppenverteilung in Kollektiv A
Abbildung 10	Blutungsverläufe in Gruppe 2
Abbildung 11	Blutungsverläufe in Gruppe 3
Abbildung 12	Gruppenverteilung in Kollektiv B
Abbildung 13	Blutungsverläufe in Gruppe 2
Abbildung 14	Blutungsverläufe in Gruppe 3

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1	Gerinnungsfaktoren
Tabelle 2	Pharmakokinetik einzelner oraler Antikoagulantien
Tabelle 3	Indikationen und therapeutische Bereiche oraler Antikoagulantien
Tabelle 4	Oral-chirurgische Eingriffe unter oraler Antikoagulation
Tabelle 5	Oral-chirurgische Eingriffe unter Thrombozytenfunktionshemmung
Tabelle 6	Gruppeneinteilung des „Grazer Konzepts“
Tabelle 7	Das Grazer Gerinnungskonzept

# **I. Einleitung**

## **1. Thematik und Hintergrund**

Unter Berücksichtigung von verbesserten Behandlungsmöglichkeiten thromboembolischer Grunderkrankungen sowie der gegenwärtigen Altersstruktur unserer Bevölkerung und der absehbaren demographischen Entwicklung ist ein steter Zuwachs an hämostaseologischen Risikopatienten im zahnärztlichen Alltag zu erwarten. Eine gerinnungssuppressive Therapie internistischer Erkrankungen kardialen, vaskulären oder hämostaseologischen Ursprungs wie etwa Lungenembolien, venösen Thrombosen, Apoplex, Vorhofflimmern oder Myokardinfarkten sowie die postoperative Nachsorge z.B. nach Endoprothetik und Organtransplantationen hat bei der zahnärztlichen und vor allem der oralchirurgischen Behandlung zum einen das Risiko einer erhöhten Blutungsneigung, zum anderen das Risiko thromboembolischer Folgeschäden bei Aussetzen der antithrombotischen Therapie (Watzke M et al., 2002).

Diese Problematik sowie uneinheitliche Empfehlungen für das Behandlungsprocedere dieser Hochrisikogruppe führten in der Vergangenheit auf dem Sektor der oralen Chirurgie zu unterschiedlichsten Konzeptvarianten vom Aufrechterhalten eines unveränderten gerinnungsinhibitorischen Levels, über Umstellung der Antikoagulation auf NMH bis hin zum gänzlichen Absetzen der hämostaseologisch aktiven Medikation. Die Verminderung der gerinnungsaktiven Therapie führt zu einem Anstieg des Thromboembolierisikos und darf hinsichtlich der potenziell vitalen Gefährdung des Patienten seitens des Zahnarztes niemals selbständig sondern stets nur in interdisziplinärer Zusammenarbeit mit dem Hausarzt oder Internisten vorgenommen werden (Schmelzeisen, 2002). Hierbei ist das thromboembolische Risiko, das die Blutungswahrscheinlichkeit um ein Mehrfaches überragt, besonders herauszustellen (Watzke M et al., 2002; Alexander et al., 2002).

Aus den vielfältigen Behandlungsoptionen und deren möglichen Konsequenzen resultierte oft eine gewisse Unsicherheit im Umgang mit dem betroffenen Patienten und bedeutete darüber hinaus eine Herausforderung in der Entscheidungsfindung, Planung und Behandlung für den zahnärztlichen Kollegen. Basierend auf einer Vielzahl internationaler meist retrospektiver Studien, wurde in den letzten Jahren schließlich zunehmend die Durchführung dentoalveolärer Eingriffe unter Aufrechterhaltung der Gerinnungssuppression bei gleichzeitiger Vermeidung von klinisch bedeutenden Blutungsepisoden propagiert. Um dieser Prämisse Rechnung tragen zu können und im Rahmen der zahnärztlichen Behandlungsschritte maximale Sicherheit zu erlangen, hat der chirurgisch tätige Zahnarzt durch die Zusammenschau von hämostaseologischen Parametern und individuellem Blutungsrisiko die ambulante Durchführbarkeit des Eingriffes zu eruieren bzw. in Zusammenarbeit mit dem Allgemeinmediziner oder Internisten herzustellen und durch allenfalls notwendige hämostyptische Begleitmaßnahmen Nachblutungsgeschehen vorzubeugen.

## **2. Ziel der Arbeit**

Seit 2005 gibt es die Richtlinien des Grazer Departments für Zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie der Universitätsklinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde für das perioperative zahnärztliche Procedere beim gerinnungsinhibierten Patienten. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die darin empfohlenen Richtlinien im Hinblick auf klassische zahnärztlich-chirurgische Maßnahmen bezüglich Häufigkeit und Intensität der intra- sowie postoperativen Blutungsverläufen in Abhängigkeit von Eingriffsklasse, konzeptkonformer Gerinnungseinstellung und adäquater hämostyptischer Wundversorgung zu untersuchen.

## II. Darstellung der Grundlagen

### 1. Physiologie der Blutgerinnung

#### 1.1 Thrombozyten

Thrombozyten sind flache, kernlose, diskoide Zellen mit einem Längsdurchmesser von 1 - 4  $\mu\text{m}$  und einer Dicke von 0,5 – 0,75  $\mu\text{m}$  (Schmidt et al., 2000), die im Knochenmark durch Zellmembranabschnürung aus Megakaryozyten gebildet werden (Golenhofen, 2000). Im peripheren Blut findet sich eine Konzentration von 150 000 – 300 000 Zellen pro  $\mu\text{l}$ , wovon zwei Drittel zirkulieren, das restliche Drittel in der Milz gespeichert ist und laufend mit dem zirkulierenden Anteil ausgetauscht wird (Kemkes-Matthes et al., 2001). Der Abbau der Blutplättchen erfolgt nach etwa 7 bis 10 Tagen im retikuloendothelialen System von Leber, Lunge und Milz (Gawaz, 2001). Die im Blut zirkulierenden Thrombozyten befinden sich in einer Art Ruhephase, können jedoch bei Gefäßverletzungen durch Oberflächenkontakt sowie durch Gerinnungsfaktoren in einen aktivierten Zustand überführt werden (Schmidt et al., 2000).

Im Inneren der Blutplättchen finden sich in zahlreichen Granula Gerinnungsmediatoren, wie Fibrinogen, Gerinnungsfaktor V und VIII, Plättchenfaktor III, von-Willebrand-Faktor, Thrombospondin, Wachstumsfaktoren ( $\alpha$ -Granula), bzw. ADP, ATP, Serotonin oder  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen (elektronendichte Granula), die im Zuge der Thrombozytenaktivierung freigesetzt werden (Thews et al., 2007). Thrombozyten stehen somit im Zentrum der primären Hämostase, sind aber auch an den physiologischen Vorgängen der Chemotaxis und Entzündungsreaktion beteiligt (Klinger, 1997) und in die Abwehr von Mikroorganismen involviert (Yeaman, 1995).

## 1.2. Gerinnungsfaktoren

Blutgerinnungsfaktoren sind vor allem in der Leber synthetisierte Glykoproteine, die sowohl als Enzym als auch als Kofaktor wirken können (Kemkes-Matthes et al., 2001). Sie zirkulieren als inaktive Vorstufe mit einer Plasmakonzentration von wenigen mg pro ml im Blut und werden im Rahmen der Blutgerinnung durch Proteolyse aktiviert (Deetjen et al., 2005). Die Vitamin K abhängige Bildung der Faktoren II, VII, IX und X kann durch die Einnahme von Coumarinderivaten (z.B. Marcoumar®, Sintrom®) aufgrund deren Vitamin K Antagonismus stark vermindert werden (Golenhofen, 2000).

<b>Faktor</b>	<b>Molekulargewicht</b>	<b>Plasmakonzentration (mg/dl)</b>	<b>Bildungs-ort</b>	<b>bio. Halbwertszeit (in h)</b>	<b>Eigenschaft/Funktion</b>
I Fibrinogen	341 000	200 - 450	Leber	110 - 112	lösliches Eiweiß; Vorstufe des Fibrins
II Prothrombin *	72 000	9	Leber *	41 - 72	Proenzym von Thrombin
III Gewebsthromboplastin	-	-	Gewebszellen	-	Aktivierung des extrinsischen Gerinnungssystems
IV Ca <sup>2+</sup> - Ionen	-	10	-	-	Für Aktivierung von Gerinnungsfaktoren nötig
V Proaccelerin	300 000	0,03	Leber ?	13 - 15	Bestandteil des Prothrombinaktivators;
VII Proconvertin *	45 000	0,1	Leber *	2,5 - 5	Faktor VIIa aktiviert mit Faktor III und Ca <sup>2+</sup> -Ionen Faktor X im exogenen System
VIII Antihämophiles Globulin A	ca. 2 x 10 <sup>6</sup>	0,5 - 0	Milz/ RES	15 - 18	Faktor VIIIa ist Kofaktor bei Aktivierung von Faktor X
IX Christmas-Faktor *	57 000	0,5 - 0,7	Leber *	18 - 30	Faktor IXa aktiviert mit PF III, Faktor VIIIa und Ca <sup>2+</sup> -Ionen Faktor X im endogenen System
X Stuart-Power-Faktor*	60 000	10	Leber *	20 - 42	Faktor Xa ist Bestandteil des Prothrombinaktivators
XI Plasma-Thromboplastin-Antecedent	160 000	0,6	RES ?	13 - 20	Faktor XIa aktiviert mit Ca <sup>2+</sup> -Ionen Faktor IX
XII Hageman-Faktor	80 000	14 - 4,7	RES ?	50 - 70	Starten des endogenen Systems durch Oberflächenkontakt
XIII Fibrinstabilisierender Faktor	320 000	1,0 - 4,2	Leber	100 - 120	Faktor XIIIa stabilisiert Fibrin
Präkallikrein	90 000	3,5 - 5	?		Unterstützt die Aktivierung von Faktor XI und XII
Kininogen	160 000	6	?		Unterstützt die Aktivierung von Faktor XI und XII

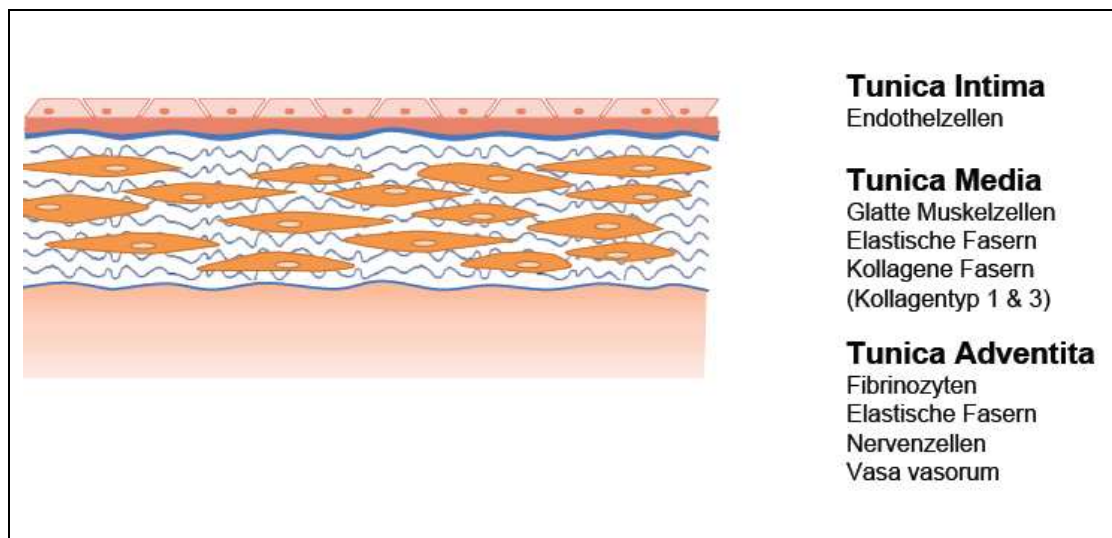
\* Vitamin K abhängige Synthese

**Tabelle 1:** Gerinnungsfaktoren

### 1.3. Die Gefäßwand

Mit Ausnahme der Kapillaren weisen alle Gefäßtypen einen charakteristischen Wandaufbau auf: Intima (Endothelzellen), Media (glatte Muskelfasern) und Adventitia (umgebendes Bindegewebe) (Schmidt et al., 2000). Ein intaktes Gefäßsystem ist thromboresistent, solange das Endothel morphologisch und funktionell intakt ist (Gerok et al., 2006). Diese Thromboresistenz ist auf das Fehlen von Thrombozytenrezeptoren in der Endothelzellmembran sowie auf die Fähigkeit der Endothelzellen Hemmfaktoren (z.B. Prostazyklin, NO) ins Gefäßlumen freizusetzen zurückzuführen (Kemkes-Matthes et al., 2001).

Bei Verletzungen der Gefäßwand kommt es durch den Verlust der Integrität der Endothelschicht und die damit verbundene Exposition subendothelialer Strukturen zu einer Thrombozytenanlagerung im Sinne der primären Hämostase (Preissner, 1990). Eine Vasokonstriktion durch die Kontraktion der glatten Muskelfasern verstärkt diese initiale Thrombusbildung (Golenhofen, 2000).



**Abbildung 1:** Aufbau der Gefäßwand

## **1.4. Das hämostatische System**

### **1.4.1. Vasokonstriktion:**

Nach Verletzungen tritt reflektorisch eine Verengung der betroffenen Gefäße durch Kontraktion der glatten Muskelzellen der Gefäßwand als unmittelbarer Schutz gegen einen massiven Blutverlust ein (Silbernagel et al., 2005). Unterstützend wirkt die Freisetzung von ADP, Serotonin und Thromboxan A<sub>2</sub> aus aktivierten Thrombozyten (Schmidt et al., 2000). Der Blutstrom wird verlangsamt und die zelluläre sowie plasmatische Blutgerinnung gefördert (Witt, 1987).

### **1.4.2. Primäre Hämostase (zelluläre Blutgerinnung):**

Die primäre Hämostase umfasst nach Mackie und Neal 4 Stadien (Pittilo et al., 1987)

- 1) Thrombozytenadhäsion
- 2) Metamorphose der Thrombozyten
- 3) Signalmolekülsekretion
- 4) Thrombozytenaggregation

Durch einen Endotheldefekt freiliegende subendotheliale Kollagenfasern bewirken eine sofortige Anheftung von Thrombozyten (Thews et al., 2007). Diese Adhäsion wird vor allem vom von-Willebrand-Faktor vermittelt, der molekulare Brücken zwischen den Kollagenfasern der Gefäße und den spezifischen auf der Thrombozytenmembran lokalisierten Rezeptoren (Glykoprotein Ib) ausbildet (Silbernagel et al., 2005). Die Bindung des thrombozytären Adhäsionsrezeptors GP Ic-IIa an Fibronectin und Laminin bewirkt eine zusätzliche Stabilisierung der Adhäsion (Gawaz, 2001).

Die Metamorphose (shape change) vom glatten, scheidchenförmigen Plättchen zum kugelförmigen Gebilde mit Pseudopodien wird durch eine Ca<sup>2+</sup>-induzierten Reaktion des Thrombozytenzytoskeletts ausgelöst und dient der Intensivierung der gegenseitigen Thrombozytenverzahnung (Schmidt et al., 2000).

Begleitet wird dieser Vorgang von der Aktivierung der Cyclooxygenase 1 (COX 1), die aus Arachidonsäure Thromboxan A2 bildet, wodurch die Thrombozytenaktivierung und Vasokonstriktion verstärkt wird (Hiller et Riess, 2002). Zusätzlich setzen Thrombozyten vasokonstriktorische (Serotonin, PDGF), adhäsionsfördernde (Fibronektin, von-Willebrand-Faktor, Thrombospondin), aggregationsfördernde (ADP, Fibrinogen) und wachstumsfördernder (PDGF, FGF) Substanzen aus ihren Granula frei (Silbernagel et al., 2005). Die Thromboxan A2-Synthese kann durch eine Hemmung der COX 1 infolge unterschiedlichster Arzneistoffapplikationen unterdrückt werden. Während Azetylsalizylsäure (ASS) eine irreversible Hemmung der Cyclooxygenase bewirkt, führen diverse NSAR (z.B. Diclofenac) mittels reversibler COX-Hemmung zu einer Reduktion der Thrombozytenaggregation (Aktories et al., 2006).

Der entscheidende Mechanismus im Rahmen der primären Hämostase ist die Aggregation weiterer Blutplättchen an den bestehenden, jedoch noch instabilen Thrombus („weißer Thrombus“). Eine Umstrukturierung der Thrombozytenmembran führt zur ADP-abhängigen Ausbildung eines Rezeptormoleküls (Glykoprotein IIb/IIIa) mit hoher Affinität zu Fibrinogen (Silbernagel et al., 2005). Durch die Bindung von Fibrinogen an diesen GPIIb/IIIa-Rezeptor wird eine Signaltransduktion in Gang gesetzt deren Resultat eine irreversible Thrombozytenanlagerung ist (Bildung des „weißen Thrombus“). Clopidogrel (Plavix®) verhindert als ADP-Rezeptorantagonist durch irreversible kompetitive Hemmung des Rezeptormoleküls diese Thrombusbildung (Lüllmann et al., 2004).



**Abbildung 2:** Signalmoleküle und Rezeptoren bei der Thrombozytenaggregation

### **1.4.3. Sekundäre Hämostase (Plasmatische Blutgerinnung):**

Die sekundäre Hämostase ist jener Teil der Blutgerinnung, der von den Gerinnungsfaktoren im Plasma Ausgang nimmt und das Ziel einer Stabilisierung des primär entstandenen Thrombozytenpfropfes verfolgt. Durch die Einlagerung von Erythrozyten und unlöslichem Fibrin entsteht ein Thrombus („roter Thrombus“) der einen sicheren Wundverschluss gewährleistet (Golenhofen, 2000).

#### ***Phaseneinteilung der Blutgerinnung nach Morawitz***

##### ***a) Aktivierungsphase:***

Während der Aktivierungsphase kommt es durch Kombination der aktivierten Faktoren X und V sowie Phospholipiden und  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen zur Ausbildung des sogenannten Prothrombinaktivators, der den inaktiven Plasmaeiweißkörper Prothrombin in aktives Thrombin übersetzt (Silbernagel et al., 2005). Entscheidend für diese Thrombinfreisetzung ist die initiale in Kaskaden ablaufende Aktivierung des Gerinnungsfaktors X, die sowohl über einen exogenen als auch endogenen Mechanismus erfolgen kann. In der Regel wirken diese beiden Systeme synergistisch (Thews et al., 2007).

##### ***Exogener Mechanismus:***

Das exogene System wird durch den Gerinnungsfaktor III (tissue factor) in Gang gesetzt. Dieses Lipoprotein aktiviert den für die Blutgerinnung erforderlichen Faktor VII, der daraufhin mit  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen und Phospholipiden einen den Faktor X startenden Enzymkomplex bildet (Golenhofen, 2000)

##### ***Endogener Mechanismus:***

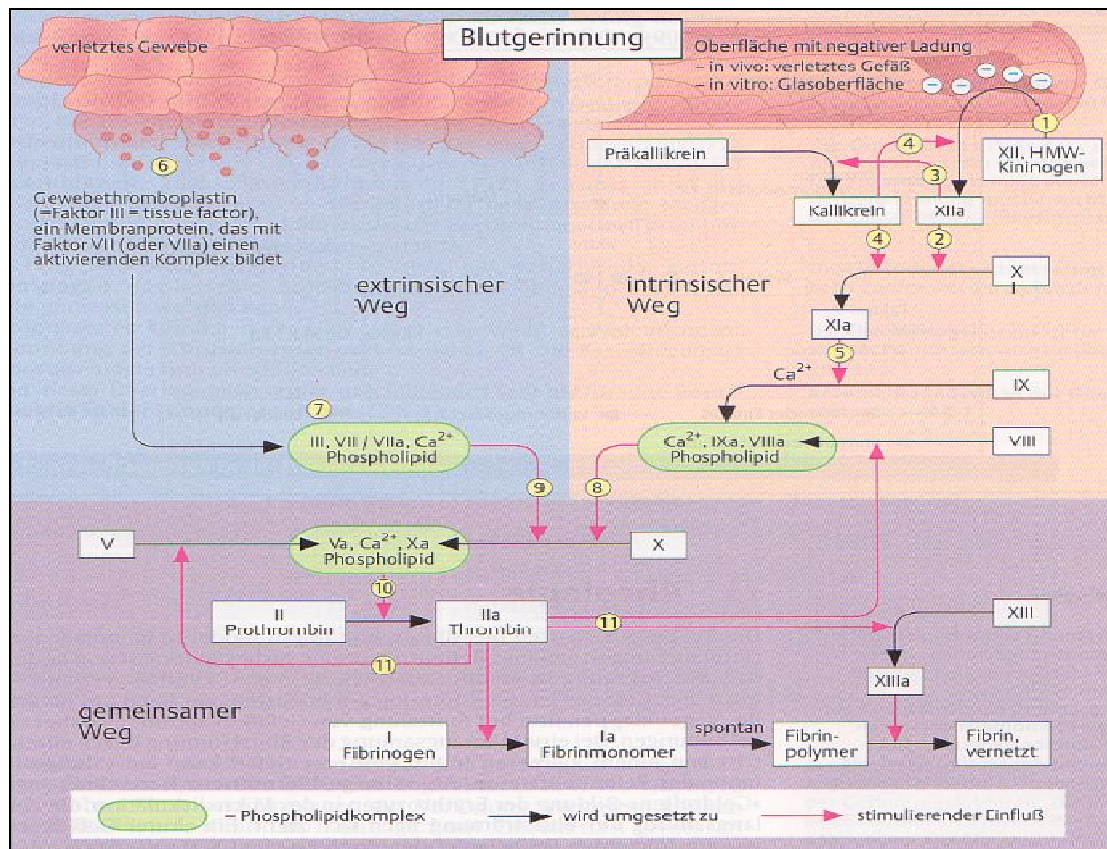
Dieser Aktivierungsweg wird durch Kontakt von Faktor XII mit negativ geladenen Oberflächen des subendothelialen Gewebes (z.B. Kollagenfasern) in Anwesenheit von Kininogen und Kallikrein initiiert (Deetjen et al., 2005) werden die Faktoren XI bzw. IX aktiviert, wobei sich Faktor IXa mit dem Plättchenfaktor III,  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen und dem Faktor VIIIa zu einem Komplex zur Faktor X-Aktivierung formiert (Schmidt et al., 2005)

**b) Koagulationsphase:**

Die Hauptaufgabe der Koagulationsphase besteht in der Freisetzung von Fibrin aus Fibrinogen durch das in der Aktivierungsphase freigesetzte Thrombin. Thrombin spaltet Fibrinogen in Monomere auf, die sich unter der stabilisierenden Wirkung des Gerinnungsfaktor XIII zu koagulumverfestigenden Polymeren vereinigen (Silbernagel et al., 2005)

**c) Retraktionsphase:**

In der Retraktionsphase kommt es durch Kontraktion des Thrombozytenzytoskeletts zu einem Auspressen von Serum aus dem Gerinnsel bzw. einer Zusammenziehung und Verdichtung des Thrombus, der auf einen Bruchteil seiner ursprünglichen Ausdehnung schrumpft und einen sicheren Wundverschluss gewährleistet (Thews et al., 2007).



**Abbildung 3:** Aktivierungsmechanismen der Blutgerinnung

### **1.5. Fibrinolyse – Plasminsystem**

Blutgerinnung und Fibrinolyse stehen in ausgewogenem Gleichgewicht um eine überschüssige Thrombusbildung zu verhindern (Golenhofen, 2000). Plasmaaktivatoren (Faktor XII) sowie gewebeständige Proteinase (t-PA, u-PA) bilden aus der inaktiven Vorstufe Plasminogen Plasmin, das nicht nur Fibrin und Fibrinogen spaltet, sondern auch zusätzlich die Wirksamkeit der Gerinnungsfaktoren V<sub>a</sub>, VIII<sub>a</sub>, IX<sub>a</sub>, X<sub>a</sub>, XII<sub>a</sub> einschränkt (Silbernagel et al., 2005). Eine überschießende Gerinnungsaktivität wird somit verhindert.

### **1.6. Physiologische Hemmung der Hämostase**

Die Ausdehnung von Reparationsprozessen über den verletzten Gefäßbereich hinaus wird bereits während der primären Hämostase durch Sekretion aggregationshemmenden Prostazyklins durch intaktes Endothel verhindert (Thews et al., 2007). Zusätzlich bilden Heparin und Antithrombin III ein sogenanntes Anticlottingssystem, das die Gerinnungsfaktoren II<sub>a</sub>, IX<sub>a</sub>, X<sub>a</sub>, XI<sub>a</sub>, XII<sub>a</sub> an sich bindet und inaktiviert (Deetjen et al., 2005). In der Praxis wird dieser Effekt bei der Prävention und Therapie thromboembolischer Ereignissen durch den Einsatz von Heparin-Präparaten genutzt.

## 2. Störungen der Hämostase

### 2.1. Hämorrhagische Diathese

Unter hämorrhagischen Diathesen versteht man pathologische Blutungsneigungen, die durch zu lange, zu starke oder ohne adäquaten Reiz auftretende Blutungen definiert sind (Herold, 2007). Im Wesentlichen lassen sich 3 Gruppen unterscheiden.

#### 2.1.1. Koagulopathien

##### **Defektkoagulopathien:**

Defektkoagulopathien sind durch eine verminderte Konzentration oder ein gänzlich Fehlen einer oder mehrerer Gerinnungsfaktoren im Plasma gekennzeichnet.

*Angeborene Störungen:*

- Hämophilie A
- Hämophilie B
- von-Willebrand-Syndrom

Erworbene Formen beruhen auf einer Einschränkung der Produktion Vitamin-K-abhängiger Gerinnungsfaktoren. Ursachen liegen v.a. in Leberschäden, Vitamin-K-Mangel oder einer Therapie mit oralen Antikoagulantien (Marcoumar®, Sintrom®) (Siegenthaler, 2001).

##### **Immunokoagulopathien**

Die Synthese von Antikörpern gegen einzelne oder mehrere Gerinnungsfaktoren (z.B. bei Autoimmunerkrankungen oder allergisch-medikamentöser Reaktionen) führt zum Verlust der Wirksamkeit der entsprechenden Faktoren (Kemkes-Matthes et al., 2001).

##### **Verbrauchskoagulopathie:**

Durch Prothrombinaktivatoreneinschwemmung in die Blutbahn, eine Aktivierung über Mediatoren (z.B. Bakterientoxine) oder dem Kontakt der endogenen Gerinnung mit körperfremden Oberflächen resultiert eine intravasalen Gerinnungsaktivierung mit pathologischem Verbrauch von Gerinnungsfaktoren (v.a. Fibrinogen, Faktor V, Faktor VII) (Fölsch et al., 2000).

### **Hyperfibrinolyse:**

Eine über das physiologische Ausmaß hinaus aktivierte Fibrinolyse führt zur proteolytischen Zerlegung von Fibrin und Fibrinogen sowie der Faktoren V<sub>a</sub>, VIII<sub>a</sub>, IX<sub>a</sub>, X<sub>a</sub> und XII<sub>a</sub>, wobei die Ursache in einem Mangel an Hemmfaktoren (AT III,  $\alpha_2$ -Antiplasmin) oder einem Überschuss an Aktivatoren (t-PA, u-PA) zu suchen ist (Siegenthaler, 2001).

### **2.1.2. Thrombopathien:**

#### **Thrombozytopenie:**

Finden sich weniger als 150 000 Thrombozyten pro  $\mu$ l Blut, so spricht man von einer Thrombozytopenie (Fölsch et al., 2000). Entsprechend ihrer Pathogenese unterteilt man Thrombozytopenien infolge von Bildungsstörungen (Knochenmarksschäden bzw. –infiltration, Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel), gesteigertem peripheren Umsatz (vermehrter Abbau) oder durch Kombination von Bildungs- und Abbaustörungen (z.B. bei alkoholtoxischer Leberzirrhose) (Siegenthaler, 2001).

#### **Thrombozytopathien:**

Unter Thrombozytopathien versteht man funktionelle Defekte im Bereich der Blutplättchen hereditärer oder erworbener Herkunft. Angeborene Formen sind seltene autosomal vererbte Krankheiten wie die Thrombastenie Glanzmann-Naegeli oder das Bernard-Soulier-Syndrom (Fehlen oder verringerter Gehalt an Glykoprotein II<sub>b</sub>/III<sub>a</sub>-Rezeptoren). Erworbene Thrombopathien sind vor allem medikamentös induziert (Thrombozytenfunktionshemmer wie Thrombo ASS<sup>®</sup> oder Plavix<sup>®</sup>), können aber auch im Rahmen anderer Erkrankungen (z.B. Mb. Waldenström, Plasmozytom) auftreten (Classen et al., 2006).

### **2.1.3 Vaskulopathien:**

Bei vaskulär bedingten hämorrhagischen Diathesen treten Blutungen infolge einer erhöhten Permeabilität bzw. einer Schädigung der Gefäßwände auf. Hereditären Formen sind u.a. der Mb. Osler-Weber-Rendu, das Ehlers-Danlos-Syndrom oder das Marfan-Syndrom. Erworbene sind die vaskuläre Purpura (medikamentös-toxisch) oder die Purpura – Schoenlein – Henoch (autoimmunologisch) (Fölsch et al., 2000).

## 2.2. Thrombophile Diathesen („Thrombophilie“)

Bei der thrombophilen Diathese besteht aufgrund einer angeborenen oder erworbenen Störung ein erhöhtes Thromboserisiko. Thrombosen sind intravasale Blutgerinnsel, die nicht der Hämostase dienen, sondern den gerichteten Blutstrom behindern und für deren Entstehung die Virchowsche-Trias (Gefäßschaden, Hyperkoagulabilität, verlangsamte Blutströmung) von Bedeutung ist (Kemkes-Matthes et al., 2001). Sie sind vor allem wegen potentiellen Komplikationen, wie dem Lösung und Fortschwemmung des Thrombus mit dem Blutstrom aus dem lokalen Entstehungsgebieten in andere Gefäßregionen und daraus resultierender lebensbedrohliche Krankheitsbilder (z.B. Lungenembolie, Apoplex, Myocardinfarkt), gefürchtet (Hiller et Riess, 2002). Präventiv werden orale Antikoagulantien, niedermolekulares Heparin und Thrombozytenaggregationshemmer eingesetzt.

Beispiele thrombophiler Diathesen sind:

- Antithrombin III-Mangel
- Protein C bzw. S –Mangel
- Gefäßwandalterationen
- Gefäßendoprothesen/Klappenersatz
- Thrombozytosen
- APC-Resistenz

### 3. Pharmakologische Gesichtspunkte

#### 3.1 Orale Antikoagulantien

Orale Antikoagulantien sind Coumarinderivate wie Acenocoumarol (Sintrom<sup>®</sup>) oder Phenprocoumon (Marcoumar<sup>®</sup>), die als Vitamin K Antagonisten die Synthese der Gerinnungsfaktoren II, IV, IX und X indirekt supprimieren (Forth et al., 2001). Aufgrund der Komplexbildung der Coumarine mit Vitamin K resultiert eine Inhibition der metabolisierenden Enzyme Vitamin-K-Reduktase und Vitamin-K-Hyperperoxidreduktase (Hirsh et al., 1998), sodass die Anknüpfung von Carboxylgruppen an die Glutaminsäurereste der Gerinnungsfaktorenvorstufen gehemmt wird. Ein Verlust der Calciumbindungsfähigkeit und die Ausbildung funktionell inaktiver Faktoren (PIVKA) ist die Folge (Wagner et Dafi, 1998). Bereits sezernierte Blutgerinnungsfaktoren werden nicht beeinflusst, woraus sich der verzögerte Wirkungseintritt erklären lässt (Lüllmann et al. 2004).

Wirkstoff	Plasma-halbwertszeit	Zeit bis zum Wirkungseintritt	Zeit bis zum Wirkungsausklang
<i>Acenocoumarol</i>	3 - 6 h	24 h	2 d
<i>Phenprocoumon</i>	90 - 140 h	48- 96 h	7 - 14 d

**Tabelle 2:** Dosierung und Wirkungsdauer von Coumarinderivaten

Einsatz finden orale Antikoagulantien in der Therapie und Prophylaxe thromboembolischer Erkrankungen wie tiefen Venentrombosen, Lungenembolien, Vorhofflimmern, Apoplex oder Myocardinfarkten aber auch als Präventivmaßnahme nach Herzklappenersatz (Forth et al., 2001). In Abhängigkeit der Indikationsstellung wird die Dosierung therapeutischen Breiten von 2,0 bis 3,5 INR angepasst.

<i>Indikation:</i>	<i>therapeutischer Bereich</i>
<i>Venenthrombose:</i>	<i>2,0 - 3,0</i>
<i>Myocardinfarkt:</i>	<i>2,0 - 3,0</i>
<i>Klappenersatz, bio.:</i>	<i>2,0 - 3,0</i>
<i>Klappenersatz, synth.:</i>	<i>2,5 - 3,5</i>
<i>Vorhofflimmern:</i>	<i>2,0 - 3,0</i>
<i>Lungenembolie:</i>	<i>2,0 - 3,0</i>
<i>Apoplex:</i>	<i>2,0 - 3,0</i>

**Tabelle 3:** Indikationen und therapeutische Bereiche oraler Antikoagulantientherapie

## Testparameter

### *Thromboplastinzeit (Quick-Wert, Prothrombinzeit)*

Traditionell hat der Quick-Wert als Kenngröße bei Antikoagulantientherapie eine zentrale Rolle inne. Eine Probe aus Citratblut wird mit einem Überschuss an Gewebethromboplastin (Gerinnungsfaktor III) und  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen versetzt und die Dauer bis zum Gerinnungseintritt (in sec) gemessen (Schmidt et al., 2005). Dieser Wert wird der Thromboplastinzeit einer Standardprobe gegenübergestellt:

$$\text{Quick (in \%)} = \frac{\text{TPZ-Patientenplasma (in sec)}}{\text{TPZ\_Standardprobe (in sec)}}$$

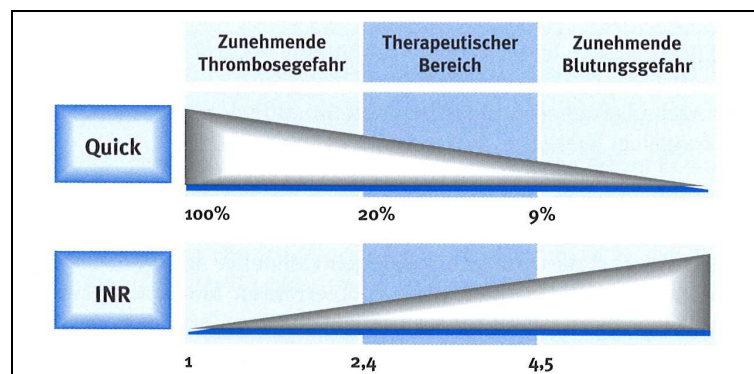
Ein unmittelbarer Vergleich von Quick-Werten ist aufgrund der Verwendung unterschiedlicher Thromboplastinreagenzien nicht möglich (Meyszner, 2000). Die WHO empfiehlt folglich den Gebrauch der International Normalisierte Ratio.

### *International Normalisierte Ratio (INR):*

Die INR berücksichtigt die unterschiedlichen Sensitivitäten der verwendeten Thromboplastine (Forth et al., 2001). Durch Eichung an einem WHO-Referenz-Präparat wird ein Korrekturfaktor, International Sensitivity Index (ISI), ermittelt, der als Exponent des Quick-Wertes in die Berechnung einfließt (Schmidt et al., 2005).

$$\left( \frac{\text{Aktuelle Prothrombinzeit [s]}}{\text{Prothrombinzeit des Normalplasmas [s]}} \right)^{\text{ISI}} = \text{INR}$$

Die INR verhält sich umgekehrt proportional zum Quick-Wert, sodass mit abnehmendem Quick-Wert der INR-Wert ansteigt (Meyszner, 2000).



**Abbildung 4:** Gegenüberstellung von Quick- und INR-Wert

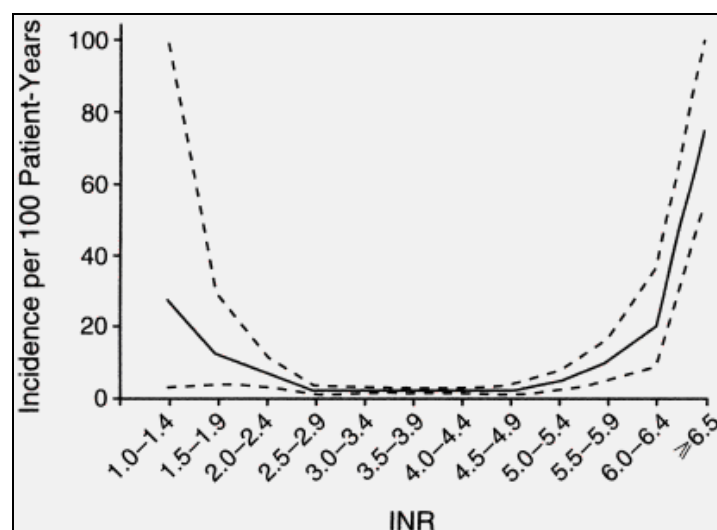
### *Thrombotest (TT):*

Der Thrombotest stellt eine Modifikation des Quick-Tests unter Verwendung speziell aufbereiteter Thromboplastine dar. Der Vitamin-K-abhängige Gerinnungsfaktor IX wird durch die Antikoagulation ebenfalls beeinflusst, jedoch nicht im Quick-Test bzw. INR-Wert erfasst. Der Normbereich liegt zwischen 70 und 130 % bzw. zwischen ca. 6,5 und 17 % bei Coumarintherapie (laborabhängig).

### **Komplikationen und Nebenwirkungen**

Allen Antikoagulantien sind die gleichen Komplikationen und Nebenwirkungen gemeinsam. Bei Unterdosierung drohen Thromboembolien, bei zu starker Einstellung ist das Blutungsrisiko erhöht, wobei ein Zusammenhang zwischen Intensität der Therapie und dem Auftreten von thromboembolischen sowie hämostaseologischen Komplikationen besteht (Cannegieter et al., 1995). Eine Erhöhung des INR-Wertes um einen Zähler bewirkt einen Anstieg des Blutungsrisikos um durchschnittlich 54%, für schwere Blutungen um 42% (van der Meer et al., 1993).

Blutungen treten vorwiegend im Magen-Darm-Trakt, Gehirn, Urogenitaltrakt sowie der Leber aber auch an der Gingiva auf (Forth et al., 2001). Zudem können allergische Veränderungen an der Haut (z.B. Erytheme, Urtikaria, Hautnekrosen), Riechstörungen oder diffuser Haarausfall auftreten (Lemmer et Brune, 2006). Cumarine besitzen zudem eine teratogene Wirkung, sodass bei Gravidität die Indikationsstellung genau zu überprüfen ist (Lüllmann et al. 2004).



**Abbildung 5:** Zusammenhang zwischen INR-Wert und Komplikationshäufigkeit

### **3.2. Heparin und niedermolekulares Heparin**

Heparin ist ein wasserlösliches Glykosaminoglykangemisch unterschiedlicher Kettenlänge. Kettenlänge, Art der glykosidischen Bindungen sowie Anzahl und Position der als funktionelle Gruppen inkludierten Sulfatreste sind für die antikoagulatorische Wirkung entscheidend (Lemmer et Brune, 2006). Die antithrombotische Wirkung entfaltet Heparin vorwiegend durch Bindung an Antithrombin III. Der daraus resultierende Komplex inaktiviert die Gerinnungsfaktoren IX<sub>a</sub>, X<sub>a</sub>, XI<sub>a</sub>, XII<sub>a</sub> und blockiert damit die Aktivierung von Prothrombin zu Thrombin (Lüllmann et al. 2004).

Niedermolekulares Heparin (NMH) wird durch Depolymerisation von unfraktioniertem Heparin hergestellt. Aus der Bindung von NMH an Antithrombin III resultiert eine Änderung der Konfiguration am reaktiven Zentrum des Antithrombin III und somit eine Beschleunigung der Interaktionen mit Faktor Xa (Forth et al., 2001). In Österreich ist NMH unter den Handelsnamen Lovenox®, Fragmin®, Sandoparin®, Innohep®, Fraxiparin®, Clivarin® oder Ivor® erhältlich und hat aufgrund der verbesserten pharmakologischen Eigenschaften (z.B. gesteigerte Bioverfügbarkeit, längere Halbwertszeit), der erhöhten antithrombotischen Effizienz sowie der guten praktischen Anwendbarkeit den Einsatz von unfraktioniertem Heparin weitestgehend zurückgedrängt (Herold, 2007).

#### **Anwendungsgebiete**

Heparine dienen zur Prophylaxe, Therapie und Rezidivprävention thromboembolischer Ereignisse (z.B. Lungenembolie, Myocardinfarkt, Thromboseprophylaxe) sowie der besseren Gerinnungssteuerung wegen zur Substitution von oralen Antikoagulantien während operativer Maßnahmen (Lüllmann et al. 2004).

## **Testparameter**

### *Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT):*

Citratplasma wird mit partiellem Thromboplastin (Phospholipid ohne Proteinanteil) und  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen versetzt. Die Zeit bis zur Auslösung der Fibrinbildung wird registriert. Resultate von 25 bis 35 Sekunden werden als physiologisch angesehen. Empfohlen wird eine Verlängerung der aPTT auf das 1,5 bis 2-fache des Normwertes (Scully et Wolff, 2002).

### *Thrombinzeit (TZ):*

Die Bestimmung erfolgt durch die Zugabe von Thrombin zu Citratplasma. Dieser Testverlauf ist von der Konzentration von Fibrinogen, Antithrombin III und Heparin abhängig. Der Referenzbereich ist sehr stark methodenbezogen, jedoch üblicherweise so eingestellt, dass Werte von 17 -24 Sekunden als unauffällig betrachtet werden (Schmidt et al., 2005).

## **Komplikationen und Nebenwirkungen**

Eine Heparinisierung führt allgemein zu einer erhöhten Blutungsneigung. Spontanblutungen an inneren Organen, z.B. am Magen-Darm-Trakt oder Hirnblutungen mit Schlaganfall können auftreten. Ferner sind Haarausfall sowie Osteoporose bei Langzeitanwendung möglich (Lüllmann et al., 2004). Im Rahmen der Heparintherapie kann sich die Anzahl der Blutplättchen stark absenken und eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT) verursachen (Forth et al., 2001).

### 3.3. Thrombozytenaggregationshemmer

Die Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern bewirkt eine Thrombozytopathie, eine Funktionsstörung der Blutplättchen, die auf dem spezifischen Eingreifen dieser Arzneimittelgruppe in den Ablauf der primären Hämostase beruht und damit einen Verlust der Aggregationsfähigkeit der Thrombozyten nach sich zieht (Lüllmann et al. 2004). Die Wirkung kann nur durch eine Pausierung der Therapie und eine adäquate Thrombozytopoese im Knochenmark korrigiert werden. Dies ist nach 7 bis 10 Tagen der Fall (Gawaz, 2001). Gängige antiaggregatorisch eingesetzte Präparate sind z.B. Thrombo-Ass<sup>®</sup> (Azetylsalizylsäure) und Plavix<sup>®</sup> (Clopidogrel).

Azetylsalizylsäure (ASS) gehört zur Gruppe der nichtsteroidalen Antiphlogistika mit analgetischen und antipyretischen Eigenschaften. Die antithrombotische Wirkung beruht auf der irreversiblen Hemmung der Cyclooxygenase 1, wodurch die Synthese des aggregations- und vasokonstriktionsfördernden Prostaglandins Thromboxan A<sub>2</sub> in Thrombozyten blockiert wird (Lemmer et Brune, 2006).

Clopidogrel hemmt als Thienopyridin selektiv die Bindung von ADP an dessen Thrombozytenrezeptor sowie die ADP-vermittelte Aktivierung des GP<sub>Ib/IIIa</sub>-Rezeptorkomplexes im Rahmen der Thrombozytenaggregation (Aktories et al., 2006).

Diverse nicht steroidale Antirheumatika besitzen ebenfalls einen hemmenden Effekt auf die Cyclooxygenase 1. Die Synthese von Thromboxan A<sub>2</sub> und somit die Thrombozytenaggregation wird im Gegensatz zu ASS jedoch reversibel vermindert (Lüllmann et al., 2004). Zurzeit sind rund 30 derartige Substanzen bekannt, die entweder zu den Carbonsäuren, z.B. Diclofenac (Voltaren<sup>®</sup>, Diclofenac<sup>®</sup>), Naproxen (Naprobene<sup>®</sup>, Proxen<sup>®</sup>) und Indometazin (Indocid<sup>®</sup>) oder zu den Enolsäuren, wie Azopropazon (Prolixan<sup>®</sup>) und Phenylbutazon (Ambene<sup>®</sup>) gehören.

## **Klinische Anwendungsgebiete**

Thrombozytenaggregationshemmer stellen bei der Prävention und Rezidivprophylaxe diverser thromboembolischer Erkrankungen Therapieoption zu oralen Antikoagulantien dar und findet weiters bei Zuständen nach Bypassoperationen oder Stentimplantationen prophylaktischen Einsatz (Lüllmann et al. 2004).

## **Testparameter**

### *Blutungszeit nach Duke (BZ)*

Dieser Globaltest für die Thrombozytenfunktion dient der Kontrolle der primären Hämostase sowie der Überwachung einer aggregationshemmenden Medikation. Nach dem Setzen einer möglichst standardisierten Hautverletzung (z.B. Ohrläppchen) wird die Zeit bis zum Ende des Blutaustritts gemessen. Die Blutungszeit beträgt etwa 1 bis 3 Minuten, ist jedoch sehr stark von der Methode und der Durchführung abhängig (Golenhofen, 2000).

### *Thrombozytenzahl*

Die Thrombozytenzahl wird zur Einschätzung des Hämostasepotentials und zur Evaluierung der Operationstauglichkeit während einer Therapie mit Thrombozytenfunktionshemmern herangezogen. Hierbei ist jedoch der Funktion mehr Aussagekraft zugeschrieben. Der physiologische Referenzbereich für Thrombozyten liegt zwischen 150.000 und 300.000 Zellen pro  $\mu$ l Blut (Kemkes-Matthes et al., 2001).

## **Komplikationen und Nebenwirkungen**

Die wichtigste Nebenwirkung von Azetylsalizylsäure ist die dosisabhängige Schädigung der Magenmukosa, woraus schwere Magenblutungen resultieren können. Durch Verabreichung in magensäureresistenter Form lässt sich eine Verbesserung der Magenverträglichkeit herbeiführen (Herold, 2007). Seltener Nebenwirkungen sind Ass-induziertes Asthma, Urtikaria und Angioödeme. Mögliche unerwünschte Erscheinungen von Clopidogrel sind gastrointestinale Unverträglichkeiten und hepatische Nebenwirkungen. Weiters werden Fälle von TTP (thrombotisch thrombozytopenische Purpura) beschrieben (Forth et al., 2001). Nicht steroidale Antirheumatika können bei Dauermedikation oder massiver Überdosierung zu Nieren- und Leberschäden bis hin zur Lebernekrose führen (Lemmer et Brune, 2006).

### **3.4 Blutungsmodi bei zahnärztlichen Eingriffen**

#### **Blutungen nach außen**

„Nach außen“ gerichtete Blutungs- bzw. Nachblutungsgeschehen bei zahnärztlichen Eingriffen werden vom Patienten direkt wahrgenommen und sind aus mehreren Gründen unangenehm. Neben hämatologisch induzierter Übelkeit, durch Verschlucken von Blut bedingt, führen der tatsächliche Blutverlust, die fehlende Evaluierungsmöglichkeit desselben bei Vermischung mit Speichel und das Ausbleiben einer Blutungsstagnation oft zu Angst und Unbehagen bei den Betroffenen. Aufgrund des anhaltenden Volumenverlusts können kardiopulmonale Reaktionen von Blässe und Kaltschweißigkeit über Pulsbeschleunigung sowie Blutdruckabfall bis zur Ausbildung einer Schocksymptomatik führen (Pelzl, 2003).

Das Auftreten von Blutungsereignissen samt weit reichenden Komplikationen macht eine Wiedervorstellung beim Facharzt respektive das Aufsuchen eines Klinikums unumgänglich. In der Regel sind Blutungsgeschehen bei dentoalveolären Eingriffen mit lokalen hämostyptischen Maßnahmen gut zu beherrschen. Eine systemische Intervention ist nur in Ausnahmefällen notwendig (Wahl, 1998).

#### **Blutungen nach innen**

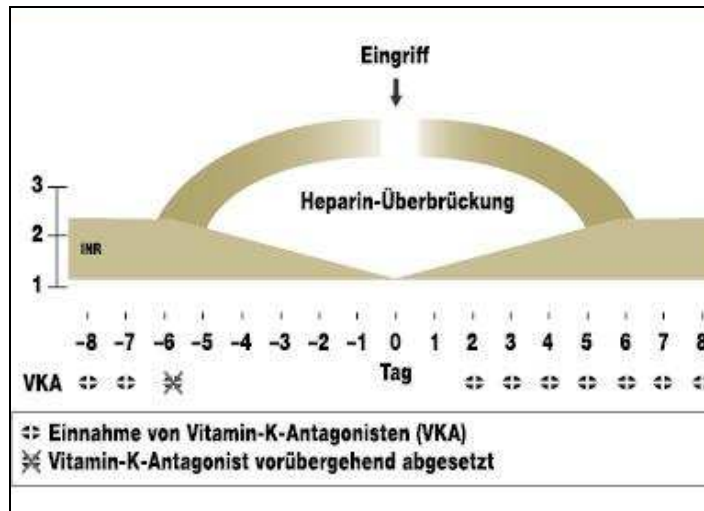
Blutungen „nach innen“ präsentieren sich vorwiegend durch die Ausbildung eines postoperativen Hämatoms, das meist mit einer Schwellung vergesellschaftet ist. Eine derartige Blutung wird nicht unmittelbar vom Patienten als solche registriert und demnach nicht als direkt bedrohlich wahrgenommen, lediglich die mit dem Hämatom assoziierte Schwellung wird als störend empfunden (Pelzl, 2003). Die Intensität der Schwellung korreliert zusätzlich noch mit Parametern wie z.B. Entzündungsstatus oder chirurgischem Trauma. Ein primärer therapeutischer hämostyptischer Interventionsbedarf besteht hierbei nicht.

### **3.5. „Klassische Behandlungsschemata“ beim gerinnungsinkompetenten Patienten**

#### **Umstellung der oralen Antikoagulation auf Heparine („Bridging“)**

Sind Patienten mit einer Grunderkrankung, die die Verabreichung gerinnungsinhibitorischer Medika notwendig macht, bedingt sich einem operativen zahnärztlichen Eingriff zu unterziehen, so geschieht aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos unter Substitution der oralen Antikoagulation durch niedermolekulares Heparin wie z.B. Lovenox<sup>®</sup>, Fragmin<sup>®</sup>, Sandoparin<sup>®</sup> (Johnson-Leong et Rada, 2002; Todd et Roman, 2001, Mehra et Bestgen, 2000). Hierbei ist zu beachten, dass eine derartige Umstellung im Hinblick auf den Schutz vor thromboembolischen Zwischenfällen nicht immer als der oralen Antikoagulation gleichwertig angesehen werden kann (Abdelnoor et al., 2000) und gerade in der Umstellungsphase hinsichtlich der notwendigen Dosierung schlecht belegt und der therapeutische Schutz nicht immer voll gewährleistet ist (Watzke H et al., 2002).

Bei Substitution der oralen Antikoagulation durch die besser lenkbaren Heparinpräparate, die ausschließlich seitens des Hausarztes oder Internisten durchzuführen ist (Schmelzeisen, 2002), erfolgt die Heparinabgabe kurz vor der Operation und wird für einige Tage post operationem, bis die Wundverhältnisse keine Nachblutungsgeschehen mehr erwarten lassen, fortgesetzt (Kussmann et al., 1991). Praktikabel erscheint hierbei die Coumarinsubstitution respektive die Wiedereinleitung der oralen Antikoagulation bei INR = 2 - 3 als Übergangswert (Bauersachs et al., 2007). Hierbei ist auf ein entsprechendes Zeitfenster zu achten (Dunn, 2004). Eine verfrühte Wiederaufnahme der Antikoagulation ist durch den additiven gerinnungsinhibitorischen Effekt mit einem Anstieg des Blutungsrisikos vergesellschaftet (Johnson et Turpie, 1999; Tinmouth et al., 2001).



**Abbildung 6:** Perioperative „Bridging“Therapie

### **Absetzen der oralen Antikoagulation**

Eine Reduzierung bzw. gänzliche Pausierung der oralen Antikoagulation erhöht das Thromboembolierisiko nachweislich (Evans et al., 2002, Gaspar et al., 1997). Im Regelfall wird Acenocoumarol (Sintrom<sup>®</sup>) 3 Tage, Phenprocoumon (Marcoumar<sup>®</sup>) 6 Tage präoperativ abgesetzt (Watzke H et al., 2002), wobei vor allem bei Marcoumar<sup>®</sup> aufgrund der langen Plasmahalbwertszeit seines Wirkstoffs Phenprocoumon auf eine gegebenenfalls massive Nachwirkzeit (im Einzelfall bis zu 14 Tagen) zu achten ist (Goldinger, 1998). Eine Kontrolle der INR einen Tag vor dem Eingriff lässt noch die Möglichkeit einer geringfügigen Manipulation durch Heparin einerseits, Vitamin K andererseits offen. Bei vollständiger Pausierung der gerinnungsaktiven Medikation vor Operationen ist prinzipiell auf ein möglichst kurzes Intervall fehlenden Thromboembolieschutzes zu achten (Haas, 2006).

### **Absetzen der Thrombozytenaggregationshemmer**

Die irreversible Hemmung der Thrombozytenaggregation seitens dieser Arzneimittelgruppe ist nur durch eine adäquate Thrombozytopoese zu revidieren (Aktories et al., 2006). Um zum Zeitpunkt des Eingriffes ein adäquates Gerinnungspotential gewährleisten zu können, ist eine Pausierung der Medikation von etwa einer Woche erforderlich (Watzke M et al., 2002). Postoperativ ist eine raschest mögliche Wiederaufnahme der Therapie anzustreben (Lin et Leung, 2004).

### **3.6. „Aktuelle Behandlungsschemata“ beim gerinnungsinkompetenten Patienten**

#### **Aufrechterhalten der oralen Antikoagulation**

Eine Pausierung der gerinnungsaktiven Standardmedikation führt zu einem Anstieg des Thromboembolierisikos um das 3 bis 5-fach (Alexander et al., 2002), unter beibehaltener Antikoagulation erreichen lediglich 3% der postinterventionellen Blutungen klinische Relevanz (Kearon et Hirsh, 1997). Vor diesem Hintergrund zeigte sich in den letzten Jahren ein Trend zur Aufrechterhaltung der Antikoagulation bei zahnärztlichen Behandlungsschritten samt Entwicklung unterschiedlichster Leitlinien für das perioperative Gerinnungsmanagement.

In der einschlägigen Fachliteratur variiert die empfohlene präoperative Gerinnungseinstellung zwischen  $INR \leq 3,0$ ,  $INR \leq 4,0$  oder  $INR \leq 4,5$ . Einzelne Studien betrachten INR-Werte innerhalb des individuellen therapeutischen Intervalls als Kriterium für Operationstauglichkeit. Die Praktikabilität und Anwendbarkeit dieser Behandlungsansätze war Thema zahlreicher wissenschaftlicher Arbeiten, wobei Nachblutungsgeschehen mit Häufigkeiten von 1,6 – 21% angeführt sind (Tabelle 4). Im Allgemeinen sind derartige Blutungsereignisse durch die Applikation lokaler Hämostyptika rasch reglementierbar. Als einziger Autor berichtet Wahl, 2000 in seiner Übersichtsarbeit der englischsprachigen Literatur von 12 (< 1,3%) nur durch systemische Maßnahmen beherrschbare Blutungen bei 2400 zahnärztlich-chirurgische getätigten Eingriffen an 950 Patienten unter Antikoagulantientherapie. Insgesamt wird jedoch von sämtlichen Arbeitsgruppen von einer Änderung der gerinnungsinhibitorischen Medikation im Vorfeld zahnärztlicher Maßnahmen abgesehen, da kein signifikanter Anstieg der Blutungswahrscheinlichkeit gegenüber als hämostaseologisch gesund zu betrachtenden Vergleichsgruppen festgestellt wurde.

Studie	Patienten - zahl	zahnärztliche Maßnahme	INR-Einstellung	Anzahl der Blutungen	%-Anteil der Blutungen	Conclusio / Empfehlungen
<b>Beurteilung der intraoperativen Blutungsquantität:</b>						
Campbell et al., 2000	12	Extraktionen	1,2 - 1,9	Beurteilung d. intraoperativen Blutungsquantität		Keine Änderung der Medikation Empfehlung: INR < 3,0
Barrero et al., 2002	125	Extraktionen	2,0 - 3,0	Beurteilung d. intraoperativen Blutungsquantität		Keine Änderung der Medikation; Empfehlung: INR < 3,0
<b>Gesamt</b>	<b>137</b>					<b>Keine Änderung der Medikation</b>
<b>Systemische hämostyptischer Wundversorgung:</b>						
Wahl MJ, 2000	950	Extraktionen operative Entfernungen Biopsie		12	< 1,3 %	Empfehlung: Keine Änderung der Medikation bei INR-Werten im therapeutischen Bereich ( INR: < 4,0)
<b>Gesamt</b>	<b>950</b>			<b>12</b>	<b>&lt; 1,3 %</b>	<b>Keine Änderung der Medikation</b>
<b>Lokale hämostyptischer Wundversorgung:</b>						
Blinder et al., 2001	249	Extraktionen	1,5 - >3,5	30	12%	Keine Änderung der Medikation Empfehlung: INR innerhalb des therapeutischen Intervalls
Halfpenny et al., 2001	46	Extraktionen	2,0 - 4,5	3	7%	Keine Änderung der Medikation Empfehlung: INR innerhalb des therapeutischen Intervalls
Evans et al., 2002	57	Extraktionen	< 4,0	12	21%	Keine Änderung der Medikation Empfehlung: INR < 4,0
Zannon et al., 2003	250	Extraktionen	1,8 - 4,0	4	1,6%	Keine Änderung der Medikation Empfehlung: INR < 4,0
Cannon et al., 2003	35	Extraktion operative Entfernungen MAV-Verschluss	< 2,0	2	5,7%	Keine Änderung der Medikation Empfehlung: INR innerhalb des therapeutischen Intervalls
Cieslik - Bielewska et al., 2005	40	Extraktionen	1,0 - 4,0	3	8%	Keine Änderung der Medikation Empfehlung: INR innerhalb des therapeutischen Intervalls
Sacco R et al., 2006	65	Extraktionen Zystektomien	keine präop. INR-Adaptierung (2,89 +/- 0,42)	6	9%	Keine Änderung der Medikation Empfehlung: INR innerhalb des therapeutischen Intervalls
Salam et al., 2007	150	Extraktionen	< 4,0	10	7%	Keine Änderung der Medikation Empfehlung: INR < 4,0
<b>Gesamt</b>	<b>892</b>			<b>94</b>	<b>11%</b>	<b>Keine Änderung der Medikation</b>

**Tabelle 4:** Zahnärztlich-chirurgische Eingriffe unter oraler Antikoagulation

### **Beibehalten von Thrombozytenaggregationshemmern**

Thrombozytenaggregationshemmer führen zu einer massiven Reduktion der Komplikationswahrscheinlichkeit (Lin et Leung, 2004), ein Absetzen steigert demgegenüber das Thromboembolierisiko um das 2 bis 4 fache (Collet et al., 2004). Trotz alledem kursieren aufgrund entsprechender Fallberichte über postinterventionelle Blutungen (Thomason et al., 1997) Empfehlungen zur Pausierung der pharmakologischen Therapie (Sackett et al., 1996; Scher, 1996).

Ardekian et al, 2000 beobachteten verlängerte präoperative Blutungszeiten bei Tagesdosen von 100 mg ASA. Diese befanden sich trotzdem im physiologischen Normbereich. Analoge Ergebnisse lieferten Sonksen et al, 1999 bei Dosierungen von bis zu 300 mg ASA pro Tag. Klinisch relevante intraoperative Blutungsereignisse wurden erst ab Dosierungen von über 600 mg ASA festgestellt (Ardekian et al., 2000; Daniel et al., 2002). Interventionsbedürftige Nachblutungsgeschehen sind in der Fachliteratur selten dokumentiert. Gegebenfalls konnten sie durch die Anwendung lokaler Hämostyptika einfach zur Stagnation gebracht werden. In aktuell gültigen Publikationen wird folglich keine Pausierung einer Thrombozytenfunktionshemmung im perioperativen Procedere oralchirurgischer Maßnahmen erwogen (Tabelle 5).

Studie	Patienten - zahl	zahnärztliche Maßnahme	Dosierung	Blutungen		Conclusio / Empfehlungen
				Anzahl	%-Anteil	
<b>Beurteilung der intraoperativen Blutungsquantität:</b>						
Ardekian et al., 2000	19	Extraktionen operative Entfernungen	100 mg	Beurteilung der inraoperativen Blutungsquantität		Empfehlung: Keine Änderung der Medikation
<b>Gesamt</b>	<b>19</b>					<b>Keine Änderung der Medikation</b>
<b>Lokale hämostyptischer Wundversorgung:</b>						
Mandan GA et al., 2005	51	Extraktionen operative Entfernungen	75 - 100 mg	0	0%	Empfehlung: Keine Änderung der Medikation
Hemelik et al., 2006	65	Extraktionen	75 - 100 mg	1	2%	Empfehlung: Keine Änderung der Medikation
Garnier et al., 2007	52	Extraktionen	keine Angaben	1	2%	Empfehlung: Keine Änderung der Medikation
<b>Gesamt</b>	<b>168</b>			<b>2</b>	<b>1,19%</b>	<b>Keine Änderung der Medikation</b>

**Tabelle 5:** Zahnärztlich-chirurgische Eingriffe unter Thrombozytenaggregationshemmer

### 3.6. Optionen hämostyptischer Wundversorgung

Die Fähigkeit zur Blutstillung basiert auf 4 Prinzipien (Scheer et al., 2006):

- Tamponade durch Druck und/oder Ausfüllung der Spongiosaräume (mechanisches Prinzip)
- Aggregation von Thrombozyten an der Oberfläche (physikalisches Prinzip)
- Direkte Aktivierung der Gerinnungskaskade und Ausbildung eines Fibringerinnsels (enzymatisches Prinzip)
- Hemmung der Fibrinolyse (antagonistisches Prinzip)

Die überwiegende Anzahl der gebräuchlichen Hämostyptika erzielt eine Hämostase über die ersten beiden Wirkmechanismen. Neben der oxidierten Zellulose (z.B. Tabotamp<sup>®</sup>) wird auch Gelatine (hydrolysiertes Kollagen, z.B. Spongostan<sup>®</sup>) mit gutem Erfolg eingesetzt (Blinder et al., 1999). Intensive Blutungen können jedoch zu einem raschen Ausschwemmen dieser Maßnahmen führen (Rothamel et al., 2005). Um dem entgegenzuwirken wird ein primärer Wundverschluss mittels adaptierender Naht empfohlen (Carter et al., 2003).

Fibrinkleber und neuere Thrombin/Gelantinzubereitungen wirken über die enzymatische Aktivierung der Gerinnungskaskade (Scheer et al., 2007). Sie stellen eine anwenderfreundliche hämostyptische Option dar (Carter et al., 2003).

Die lokale Fibrinolyse wird als eine der Hauptursachen für Blutungsereignisse nach operativen Eingriffen bei Patienten mit herabgesetztem Hämostasepotential angesehen (Sindet-Pedersen, 1991). Aus diesem Grund wird zur Vermeidung von Blutungskomplikationen die postoperative Applikation von Tranexamsäure in Form von Mundspülungen empfohlen. Der Effekt von Tranexamsäure (z.B. Cyklokapron<sup>®</sup>) wurde in zahlreichen wissenschaftlichen Arbeiten untersucht. Tranexamsäure bewirkt eine signifikante Reduktion der postoperativen Blutungsrate (Bublitz et al., 2000). Bei Kombination mit anderen Hämostyptika vermindert sich die blutstillende Wirkung (Zanon et al., 2003; Blinder et al., 2001; Souto et al., 1996).

### **III. Patienten und Methodik**

#### **1. Das „Grazer Konzept“ (Aham et Jakse, 2006)**

Oralchirurgische Eingriffe unterscheiden sich massiv hinsichtlich ihres Blutungsrisikos und der Möglichkeiten der blutstillenden Intervention. Dementsprechend wurde am Department für zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie der Universitätsklinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde Graz eine Einteilung sämtlicher zahnärztlicher Maßnahmen in vier Kategorien (Tab.3) getroffen.

Die Klassifikation der Eingriffe erfolgte nach der Eingriffsgröße bzw. Invasivität (Größe und Tiefe der entstehenden Wundfläche, durchschnittliche Dauer der Operation) sowie entsprechend dem eingriffsspezifischen Blutungsrisiko. Hierbei spielten in erster Linie anatomische Eigenschaften in den grundlegenden Überlegungen eine Rolle. So korreliert die Gefäßdichte im betreffenden Areal verständlicherweise direkt mit dem interventionsbezogenen Risiko einer klinisch relevanten Gefäßverletzung. Die Gewebsbeschaffenheit (schlaff/straff/fest) wiederum entschied darüber, ob gegenüber dem Fortwühlen einer Blutung eine mehr oder minder wirksame mechanische Barriere besteht. Die spezielle Anatomie ist zudem ausschlaggebend dafür, ob eine potenzielle Nachblutung mit einfachen Maßnahmen, etwa durch Kompression, Eis, das direkte Einbringen von Hämostyptika oder nur durch aufwändige chirurgische Maßnahmen wie das Setzen blutstillender Ligaturen oder Tamponaden z. B. bei Operationen an der Kieferhöhle zu stillen ist.

Ein weiterer wichtiger Faktor in der Konzeptentwicklung war der Grad der medizinischen Notwendigkeit des jeweiligen Eingriffes. Elektive Behandlungen, allen voran Operationen wie Implantationen, Augmentationen, Zahntransplantationen, etc., wurden, da durch entsprechende unblutige Alternativen umgehbar, in der Klassifikation höher bewertet als Eingriffe, die aus klarer medizinischer Indikation zur Limitierung eines bestehenden oder zur Abwendung des Fortschreitens eines Leidens (Extraktionen oder operative Entfernungen stark geschädigter Zähne, Abszessinzisionen u.a.) vorgenommen werden müssen.

## Klassifizierung der Eingriffe:

### Gruppe 1

Intraligamentäre Lokalanästhesie  
Nahtentfernung  
konservierende Behandlung inkl. Endodontie  
Prothetische Behandlungsschritte  
Parodiagnostik

### Gruppe 2

Intramuköse/Infiltrationsanästhesie und  
Leitungsanästhesie (gefäßfern)  
Ausnahmefälle bzw. kleinste chirurgische Eingriffe

- Inneninzision submuköser Abszesse
- Biopsien/Probeexzision
- Extraktion gelockerter Zähne
- Implantatfreilegungen

Parobehandlungen (Deep scaling)

### Gruppe 3

Leitungsanästhesie am N. alveolaris inferior (exakte Technik!)  
Kleine und mittelgroße zahnärztlich-chirurgische Eingriffe

- Zahnextraktionen (auch Mehrfachextraktionen)
- Operative Zahnentfernung
- Operative Entfernung retinierter Zähne
- WSR (Frontzähne und Prämolaren)
- Kleine Tumorsektionen (Fibrome, Epuliden etc.)
- Kleine Laserchirurgie
- Einfache Implantation
- Parochirurgie

### Gruppe 4

Eingriffe mit großer Blutungsgefahr

- Große Wundfläche (z.B. Vestibulumplastik) +/- Laserchirurgie
- Komplizierte Operationen an retinierten Zähnen

Größere elektive Eingriffe

- Komplizierte Implantation und Augmentation
- Zahntransplantationen

Eingriffe mit schlechter Interventionsmöglichkeit bei Nachblutung

- Tiefer reichende Operationen im Weichgewebe
- Ausgedehnte Operationen im Bereich der Kieferhöhle

**Tabelle 6:** Gruppeneinteilung des „Grazer Konzepts“

Neben der Klassifikation des geplanten Eingriffes sind die Kenntnis der vorliegenden Gerinnungsstörung und der tagesaktuelle Gerinnungsstatus zur Beurteilung der Operationstauglichkeit von Bedeutung. Aus der Gegenüberstellung von Eingriffsgruppe und Gerinnungsveränderung lassen sich somit die wesentlichen eingriffsbezogenen Grenzwerte und empfohlenen Maßnahmen im Rahmen des präoperativen Screenings rasch, unkompliziert und sicher eruieren (Tab.4).

		Empfohlene Gerinnungstests, Grenzwerte und Basismaßnahmen			
		Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4
Art der Gerinnungsstörung	Therapie mit oralen Antikoagulantien (z.B. Marcoumar®, Sintrom®)	Medikation beibehalten, keine weitere Abklärung.	<b>INR <math>\leq</math> 3,5</b> <b>TT &gt; 7%</b>	<b>INR &lt; 3</b> <b>TT &gt; 10%</b>	<b>INR &lt; 2</b> <b>TT &gt; 15%</b>
	Therapie mit Thrombozytenfunktionshemmern (z.B. Thrombo ASS®, Herz-ASS®, Plavix®)	Medikation beibehalten, keine weitere Abklärung.	Medikation beibehalten, keine weitere Abklärung.	Medikation beibehalten, keine weitere Abklärung. Eventuell Therapiemodifikation bei WSR.	Medikation nach Rücksprache mit dem Internisten eventuell pausieren. Blutungszeit < 240 s
	Thrombozytopenien	Blutungsanamnese erheben!	<b>Thrombozyten &gt; 40.000/mm<sup>3</sup></b>	<b>Thrombozyten &gt; 80.000/mm<sup>3</sup></b>	<b>Thrombozyten &gt; 80.000/mm<sup>3</sup></b>
	Lebererkrankungen, Vitamin K-Mangel, Heparin-Therapie, sonstige plasmatische Gerinnungsstörungen	Blutungsanamnese erheben! Primär keine weitere Abklärung notwendig!	Quick >25% aPTT < 70 sec.	Quick > 35% aPTT < 35 sec.*	Quick > 40% aPTT < 35 sec.*
	Hämophilie A + B, Willebrand-Jürgens-Syndrom	Blutungsanamnese erheben! Rücksprache mit dem Gerinnungsspezialisten! Primär hämostyptische Lokalmaßnahmen!	Blutungsanamnese erheben! Rücksprache mit dem behandelnden Internisten! Primär hämostyptische Lokalmaßnahmen! Quick: Test des endogenen Gerinnungssystems, Überwachung der Heparintherapie Quick: Test des exogenen Gerinnungssystems		
<p><b>Cave:</b> Vorsicht bei gleichzeitiger Urämie und/oder Leberzirrhose!!! (Funktion geht vor Zahl!)</p> <p>*) gilt nicht für kurzfristige Therapie mit niedermolekularem Heparin (z.B. Lovenox®)</p>					
<p>Diese Angaben sind nur Richtlinien, die gegebenenfalls an die individuelle Situation des Patienten angepasst werden müssen! Operationen im gerinnungsmäßigen Grenzbereich bedürfen besonderer Observanz sowie der Kenntnis über die möglichen Folgen und deren Behandlung! Acham S., Jakse N.; Graz 2006</p>					

**Tabelle 7:** „Das Grazer Gerinnungskonzept“

## 2. Patienten

In diese Untersuchung flossen die Daten von insgesamt 491 Eingriffen an 263 Patienten, die im Zeitraum von März 2005 bis November 2006 an der Klinik für Zahn-Mund- und Kieferheilkunde der Medizinischen Universität Graz vorstellig wurden, ein.

Sämtliche Patienten wurden entsprechend ihrer hämostaseologisch aktiven Grundmedikation in 2 Kollektive separiert: Oral antikoagulierte Patienten stellten das Kollektiv A dar, Patienten mit Thrombozytenaggregationshemmern bildeten das Kollektiv B. Die zahnärztliche Betreuung erfolgte vornehmlich unter Anwendung der Richtlinien des „Grazer Gerinnungskonzeptes“. Patienten, die von ihren Zuweisern entsprechend älteren Schemata (Kollektiv A: ersatzloses Absetzen bzw. Umstellung der Standardmedikation auf NMH; Kollektiv B ersatzloses Absetzen) gerinnungstherapeutisch vorbehandelt wurden, fanden ausschließlich zu Vergleichszwecken hinsichtlich potentieller intra- sowie postoperativer Blutungskomplikationen ebenso Eingang in die Studie.

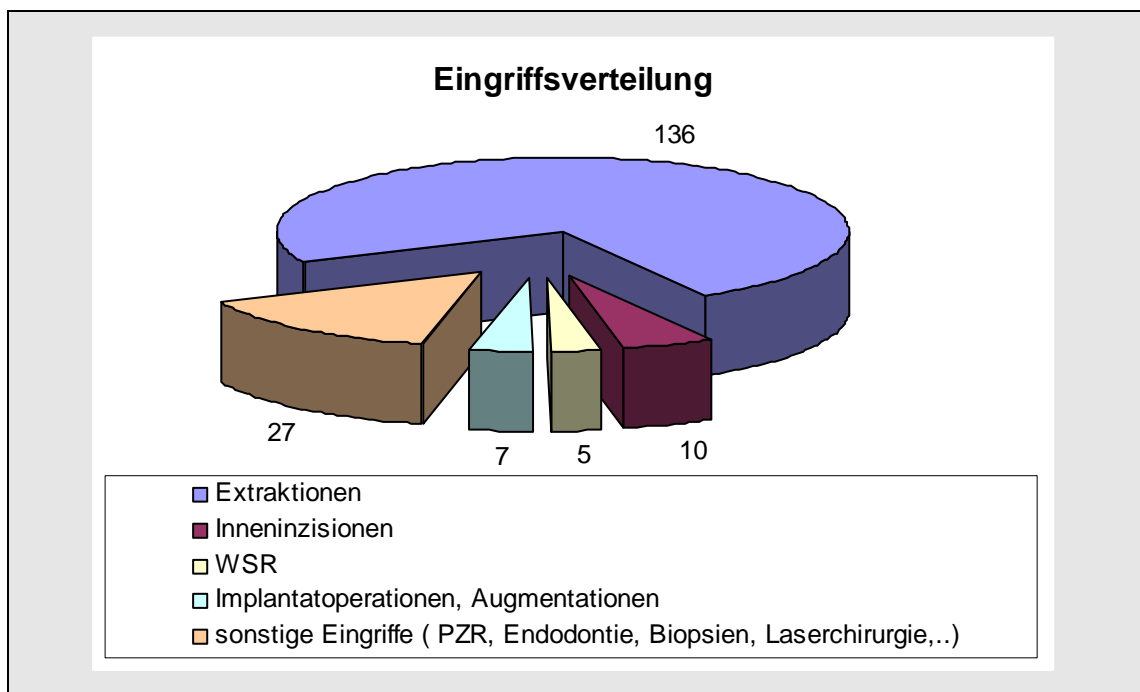
Das Patientengut gliederte sich in 117 Personen für Kollektiv A und 146 Teilnehmer für Kollektiv B. Das Durchschnittsalter betrug für das oral antikoagulierte Klientel (Kollektiv A) 65,3 Jahre mit einer Standardabweichung von +/-14,5 Jahren, wobei der älteste Patient 91, der jüngste 24 Jahre alt war. Bei der Geschlechterverteilung lag eine 2/3-Dominanz (67 %) männlicher Patienten vor. Demgegenüber wies Kollektiv B (Thrombozytenfunktionshemmer) ein durchschnittliches Lebensalter von 66,5 Jahre +/- 14,6 Jahren auf. Der älteste Patient erreichte 95, der Jüngste 18 Jahre. Die Probandenzahl in Kollektiv B setzte sich ebenfalls aus 2/3 Männern und 1/3 Frauen zusammen.

### 3. Eingriffe

#### 3.1. Eingriffsverteilung in Kollektiv A

Die 185 Eingriffe in Kollektiv A verteilen sich wie folgt:

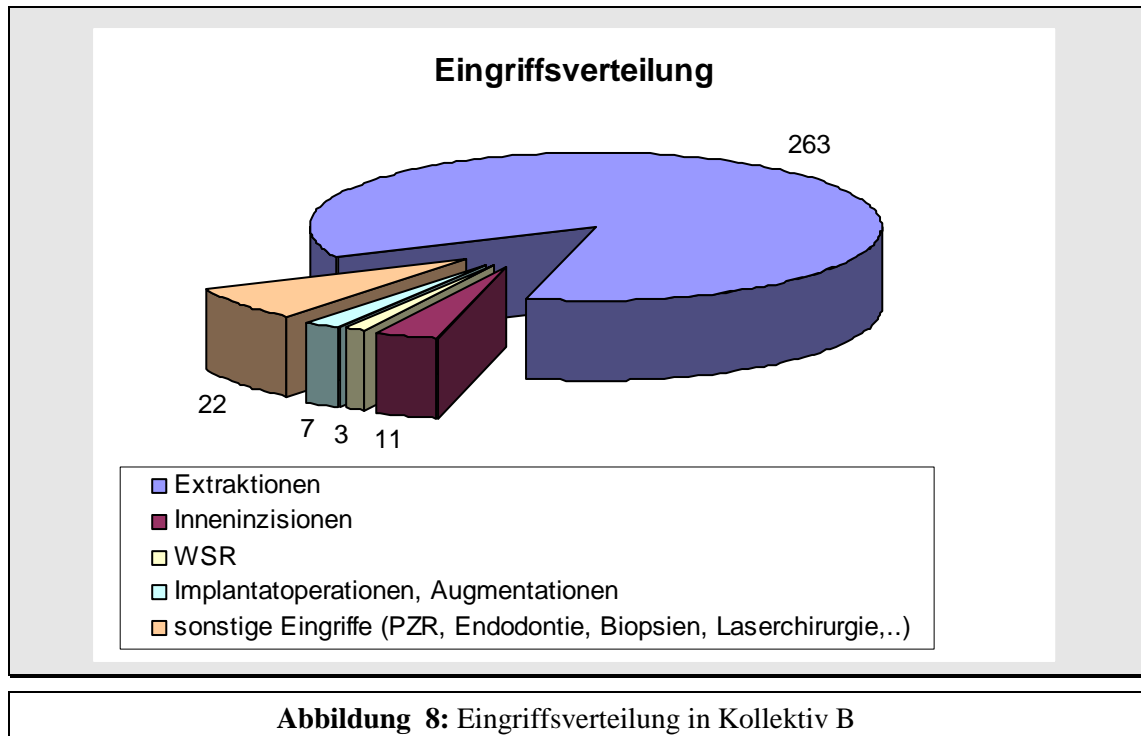
Extraktionen	136
Inneninzisionen	10
WSR	5
Implantationen und Augmentationen	7
Sonstige Eingriffe	27



**Abbildung 7:** Eingriffsverteilung in Kollektiv A

### 3.2. Gruppenuordnung in Kollektiv B

Von den 306 getätigten Eingriffen des Kollektivs B entfielen 263 auf Extraktionen, 11 auf Inneninzisionen, 3 Wurzelspitzenresektionen, 7 Implantatoperationen bzw. Augmentationen bzw. 22 auf sonstige zahnärztliche Behandlungsmaßnahmen.



## 4. Patientenbetreuung

### 4.1. Präoperative Aufklärung

In Verbindung mit der präoperativen Patienteninformation wurde das Risiko rezidivierender Blutungen aufgrund der verminderten Wirkung medikamentös supprimierter Hämostasekomponenten erläutert. Während im oral antikoagulierten Klientel (Kollektiv A) funktionell inaktive Gerinnungsfaktoren Blutungsgeschehen nach 2 bis 3 komplikationslosen Tagen provozieren können, besteht die Möglichkeit einer postoperativen Blutungspersistenz im Kollektiv B (Thrombozytenfunktionshemmer) aufgrund der fehlenden Aggregationsfähigkeit der Blutplättchen. Bei eingetretener Stagnation ist bei Thrombozyteninhibition im Gegensatz zur oralen Antikoagulation kein Blutungsrezidiv an den darauf folgenden Tagen zu erwarten.

## **4.2. Präoperative Behandlungsführung**

In Kollektiv A wurde die International normalized ratio (INR) für die konzeptkonform therapierte und abgesetzte, die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (apTT) für die auf NMH umgestellte Klientel sowie Blutungszeit (BZ) - in Ausnahmefällen zusätzlich die Thrombozytenzahl - für Kollektiv B zur Evaluierung der hämostaseologischen Operationstauglichkeit herangezogen.

Operationstauglichkeit bestand nur bei Werten innerhalb der im Grazer Gerinnungskonzept definierten Referenzintervalle.

Bei Gerinnungsparametern jenseits der Intervallgrenzen wurden sämtliche Studienteilnehmer mit der Bitte um adäquate Anpassung an die Konzeptrichtlinien an den Hausarzt oder Internisten überwiesen.

## **4.3. Operatives Procedere**

Die Lokalanästhetika Ultracain dental<sup>®</sup> und Ultracain dental forte<sup>®</sup> fanden bei fehlenden Kontraindikationen standardmäßig Anwendung. Der Vasokonstriktorzusatz Epinephrinhydrochlorid im Mischungsverhältnis 1:100 000 (Ultracain dental<sup>®</sup>) bzw. 1:200 000 (Ultracain dental forte<sup>®</sup>) ermöglichte ein besseres intraoperatives Blutungshandling (Carter et al., 2003).

Auf eine möglichst schonende, atraumatische und in sicherer chirurgischer Technik vonstatten gehende zahnärztliche Tätigkeit wurde besonders Wert gelegt, so dass keine unnötigen Gewebs- und Gefäßdefekte entstanden (Scully et Wolff, 2002).

Zur primären Wundversorgung fanden bei Eingriffen der Gruppen 2 bis 4 das Einlegen von Spongostan<sup>®</sup>-Gelantine-Schwämmchen in zu verschließende Hohlräumen oder das Tamponieren z.B. mit Cellulosevlies bei offenen Kavitäten (z.B. Extraktionsalveole) Anwendung (Bublitz et al., 2000). Zudem erfolgten das Setzen einer tiefen, durchgreifenden Naht. Supportive Maßnahmen wie lokale Kühlung (Eisbeutel) bzw. Wundkompression (Aufbisstupfer) wurden bei allen zahnärztlichen Eingriffen eingesetzt.

Intra- und postoperative Blutungen wurden bei geringfügiger Intensität als leicht betrachtet. Mittelgradige Blutungsgeschehen stellten einen gesteigerten Schweregrad dar, der zusätzlich zur hämostyptischen Basisversorgung einfache Sekundärmaßnahmen erforderte. Blutungen wurden nach Lockhart und Kollegen als schwer titulierte bei (Lockhart et al., 2003):

- Exzessiver Blutungsintensität
- Abermaligem Aufsuchen eines Zahnarztes bzw. einer Notaufnahme (12 post OP)
- Entwicklung eines ausgedehnten Weichteilhämatoms

#### **4.4. Postoperative Aufklärung**

Postoperativer Verhaltenskodex:

- Vermeiden exzessiven Spülens
- Verbot heißer Speisen und Getränke
- Vermeiden körperlicher Belastung
- Verbot von Wärmebestrahlung
- Verbot mechanischer Irritationen
- Verbot von Nikotin, Alkohol und Koffein

#### **4.5. Postoperative Nachsorge**

In der Phase der nachlassenden Wirkung des Vasokonstringens des Lokalanästhetikums wurde eine Observanz mit abschließender Kontrolle der Blutungsstagnation durchgeführt. Prolongierte Blutungskomplikationen wurden durch hämostyptische Zweitmaßnahmen (z.B. Eis, Kompression, Naht, Tabotamp<sup>®</sup>, Cyklokapron<sup>®</sup>) behandelt.

Zur postoperativen Analgetikagabe kamen ausschließlich „gerinnungsneutrale“ Pharmaka wie Paracetamol oder niedrig potente Opioide zum Einsatz. In mehreren Fällen kam auch das relativ gerinnungsinerte NSAR Ibuprofen zur Anwendung. Klassische NSAR wie z.B. Diclofenac etc. wurden wegen ihres Potentials zur Reduktion der Aggregationskapazität von Thrombozyten vermieden.

Für alle Eingriffe wurden Kontrollen am 1., 3. und 7. (für Kollektiv A) bzw. 1. und 3. (bei Kollektiv B) postoperativem Tag terminisiert, wobei allfällige Komplikationen, vor allem rezidivierende Blutungen im Zentrum der Beobachtung standen.

## 5. Datenerhebung

### Präoperativer Teil

#### *Allgemeinanamnese*

- Alter
- Geschlecht
- Medikation (Marcoumar<sup>®</sup>, Sintrom<sup>®</sup> bzw. Thrombo ASS<sup>®</sup>, Plavix<sup>®</sup>, etc.)
- Sistieren (konzeptkonform), Umstellung oder Pausierung der Medikation
- Indikationsstellung der Medikation

#### *Begleitanamnese*

- Erkrankungen (Diabetes mellitus, Bluthochdruck, etc.)
- Allfällige Standardmedikamente
- Rauchgewohnheiten
- Enoraler Status (Mundhygiene, Dentalstatus, Abszessgeschehen, etc)

### 5.2. Operativer Part

- Operationskategorie (Gruppe 1 bis 4)
- Tagesaktueller Gerinnungsstatus
- Lokalanästhesie (Präparat, Applikationsform)
- Intraoperativer Verlauf (Blutungsquantität, sonstige Komplikationen)
- Hämostyptische Versorgung (Spongostan, Tabotamp, (Vicryl)Naht, Aufbisstupfer, Eisbeutel, sonstiges)
- Postoperative Medikation (Antibiotika, Analgetika, etc.)
- Kontrolle 30 – 60 min postoperativ (Blutungsquantität, etc.)

### 5.3. Postoperative Kontrollphase

#### *Kollektiv A (1.,3.,7. postoperativer Tag); Kollektiv B (1.,3. postoperativer Tag)*

- Blutungsquantität
- Schwellung
- Hämatom
- Sensibilitätsstörungen
- Abszess
- Dolor post extractionem
- Thromboembolische Komplikationen

## **6. Datenanalyse und Statistik**

Das Datenmaterial aus den Dokumentationsbögen wurde mit Augenmerk auf folgende Parameter ausgewertet:

- Gruppeneinteilung des zahnärztlichen Eingriffes nach dem Grazer Konzept
- Intraoperative Blutungsquantität
- Blutungsereignisse in der unmittelbar postoperativen Phase (30 – 60 min)
- Nachblutungsgeschehen am 1., 3. bzw. 7. postoperativen Tag
- Auftreten thromboembolischer Komplikationen

Die gewonnenen Daten wurden mit Hilfe des Tabellenkalkulationsprogramms Excel (Fa. Microsoft) ausgewertet. Dabei wurden für die jeweiligen Gruppen Balkendiagramme zur Veranschaulichung der Ergebnisse erstellt.

Bei der Berechnung von Prozentangaben der Blutungshäufigkeiten wurden wegen der verhältnismäßig kleinen Gruppengrößen in der Regel auf ganze Zahlen gerundet, da die Angaben von Dezimalstellen in solchen Fällen keine sinnvolle Aussagekraft haben.

## IV. Ergebnisse

Zur Evaluierung der Ergebnisse in Anwendung der Empfehlungen des Grazer Gerinnungsleitfadens standen Häufigkeit und Intensität von Blutungen / Nachblutungen sowie blutungsassoziierter Komplikationen beim konzeptkonformen Aufrechterhalten, dem Substituieren durch NMH bzw. dem Pausieren der gerinnungsinhibitorischen Medikation im Zentrum des Interesses. Klassische oralchirurgische Eingriffe sind im Gerinnungskonzept in überwiegender Zahl den Gruppen 2 und 3 zugeordnet, weshalb sich die Patientenauswahl auf diese Gruppen konzentrierte. Die minimal-invasive Gruppe 1 sowie die Kategorie 4, die durch entsprechende unblutige, in der Klassifikation niedriger eingestufte Alternativen umgehbare Eingriffe enthält, spielten diesbezüglich eine untergeordnete Rolle. Sie lieferten aufgrund geringer Fallzahlen keine statistisch verwertbaren Ergebnisse.

### 1. Kollektiv A – oral antikoagulierte Patienten

#### 1.1 Gruppenverteilung

Von den 185 getätigten Eingriffen des Kollektivs A entfielen 12 (7%) auf die minimal-invasive Gruppe 1, 45 (24%) auf Gruppe 2, 119 (64%) auf Gruppe 3 sowie 9 Maßnahmen (5%) auf Konzeptgruppe 4 (5%).

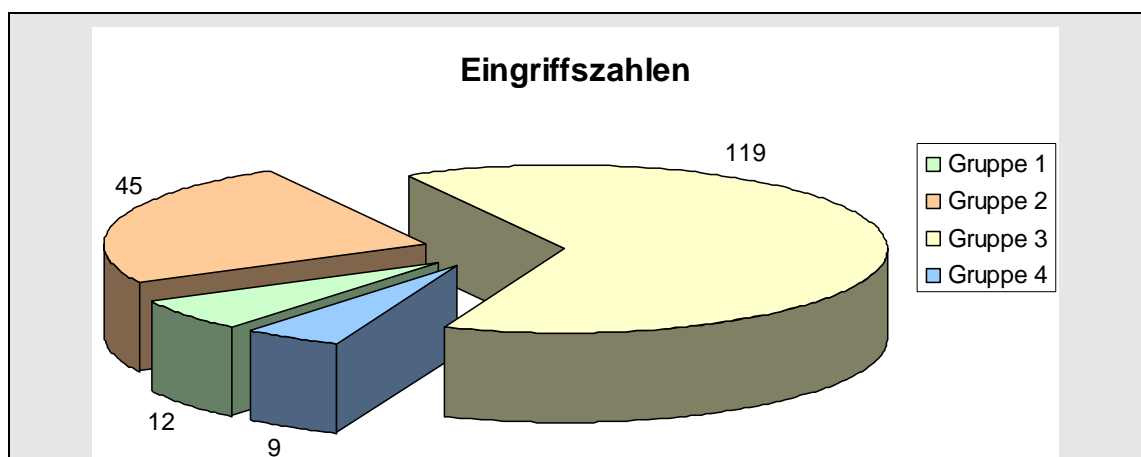


Abbildung 9: Gruppenverteilung in Kollektiv A

## 1.2. Ergebnisse – Gruppe 1

Die 12 zahnärztlichen Behandlungen der Gruppe 1 wurden *dem Grazer Konzept konform* durchgeführt und zeigten ausnahmslos leichte Blutungsgeschehen. Zu den definierten Kontrollzeitpunkten wurden keine Nachblutungen beobachtet.

## 1.3. Ergebnisse – Gruppe 2

In Gruppe 2 wurden 45 oralchirurgische Eingriffe durchgeführt, von denen 25 unter aufrechter Antikoagulation, 8 Eingriffe während einer Pausierung bzw. 12 in einer Umstellungsphase auf (NMH) stattfanden. Das Beibehalten der Gerinnungshemmung lieferte gegenüber einem Absetzen der Medikation zwar intraoperativ, nicht jedoch bei den postoperativen Kontrollen eine erhöhte Blutungsintensität. Die Substitution mit NMH zeigte eine gesteigerte quantitative wie qualitative Blutungsquote.

*Intraoperativ* zeigten 17 der 25 Maßnahmen in Anwendung des Grazer Gerinnungsleitfadens leichte (68%), 8 Eingriffe (32%) mittelgradige Blutungen. Schwere Blutungen wurden nicht beobachtet. Ähnliche Ergebnisse lieferte die pausiert zugewiesene Patientengruppe: In 6 Fällen (75%) wurden leichte, in 2 Fällen (25%) mittlere Blutungsintensitäten beobachtet. Schwere Zwischenfälle blieben aus. 8 Eingriffe (67%) an Patienten, deren Standardmedikation durch niedermolekulares Heparin (NMH) ersetzt wurde, zeigten leichte intraoperative Zwischenfälle, 3 Behandlungen brachten mittlere Geschehen. In einem Fall (8%) wurde eine schwere Blutung festgestellt, die durch lokale Maßnahmen reglementiert werden konnten.

Im *Anschluss an die postoperative Überwachungsphase* zeigten unter aufrechter Gerinnungshemmung (Grazer Konzept) 5 Eingriffe (20%) persistierende Blutungen leichter, 1 Eingriff mittelgradige Intensität. Schwere Blutungen wurden nicht beobachtet. In der als hämostaseologisch gesund zu betrachtende, pausierte Kontrollgruppe wurde in einem Fall (13%) eine leichte Nachblutung festgestellt. Mittlere und schwere Zwischenfälle stellten sich nicht ein. Bei Umstellung auf NMH fanden sich 2 leichte (16%) und eine mittelgradige Nachblutungskomplikation. Schwere Blutungen fehlten auch hier.

Am *ersten postoperativen Tag* bot ein Eingriff (4%) unter bestehender gerinnungsaktiver Medikation eine leichte Nachblutung. Mittlere und schwere

Blutungen wurden keine beobachtet. Bei der pausierten Studiengruppe blieben Nachblutungskomplikationen gänzlich aus. Demgegenüber wurden unter NMH-Wirkung zwar keine leichten Blutungen festgestellt, wohl jedoch je eine mittelgradige bzw. schwere Nachblutung.

Am 3. sowie 7. postoperativen Kontrolltag blieben bei allen 3 Therapiekonzepten Nachblutungen aus.

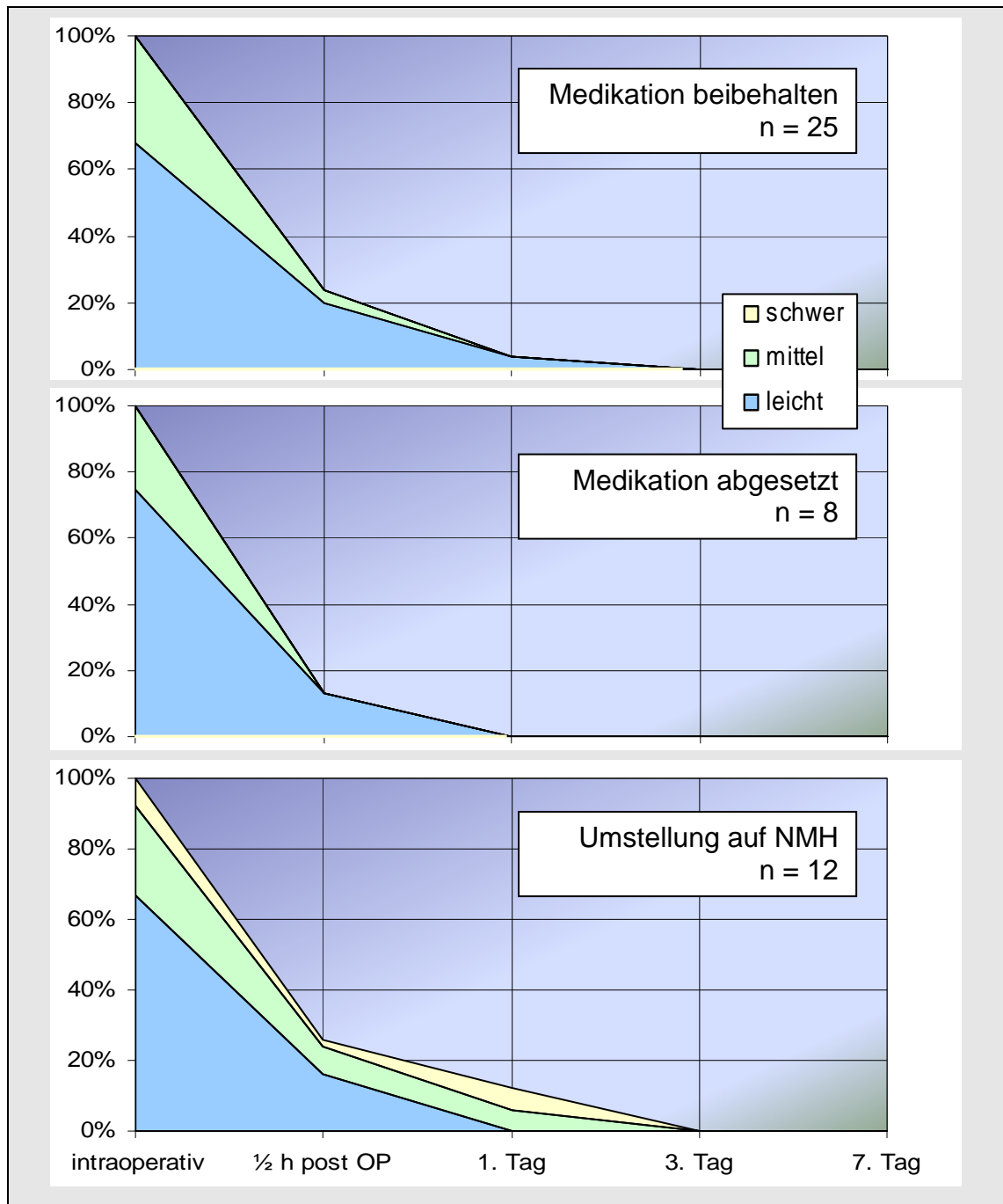


Abbildung 10: Blutungsverläufe in Gruppe 2

#### 1.4. Ergebnisse – Gruppe 3

In Gruppe 3 wurden 65 unter Gerinnungsmedikation vollzogene Maßnahmen, 28 abgesetzten bzw. 26 auf NMH umgestellten Eingriffen gegenübergestellt. Erwartungsgemäß zeigte das konzeptkonforme Aufrechterhalten der Antikoagulation im direkten Vergleich mit einer periinterventionellen Pausierung eine intraoperative vermehrte Blutungsintensität. Im postoperativen Kontrollzeitraum präsentierte sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Therapieansätzen. Die Umstellung schnitt aus hämostaseologischer Sicht wiederholt am schlechtesten ab.

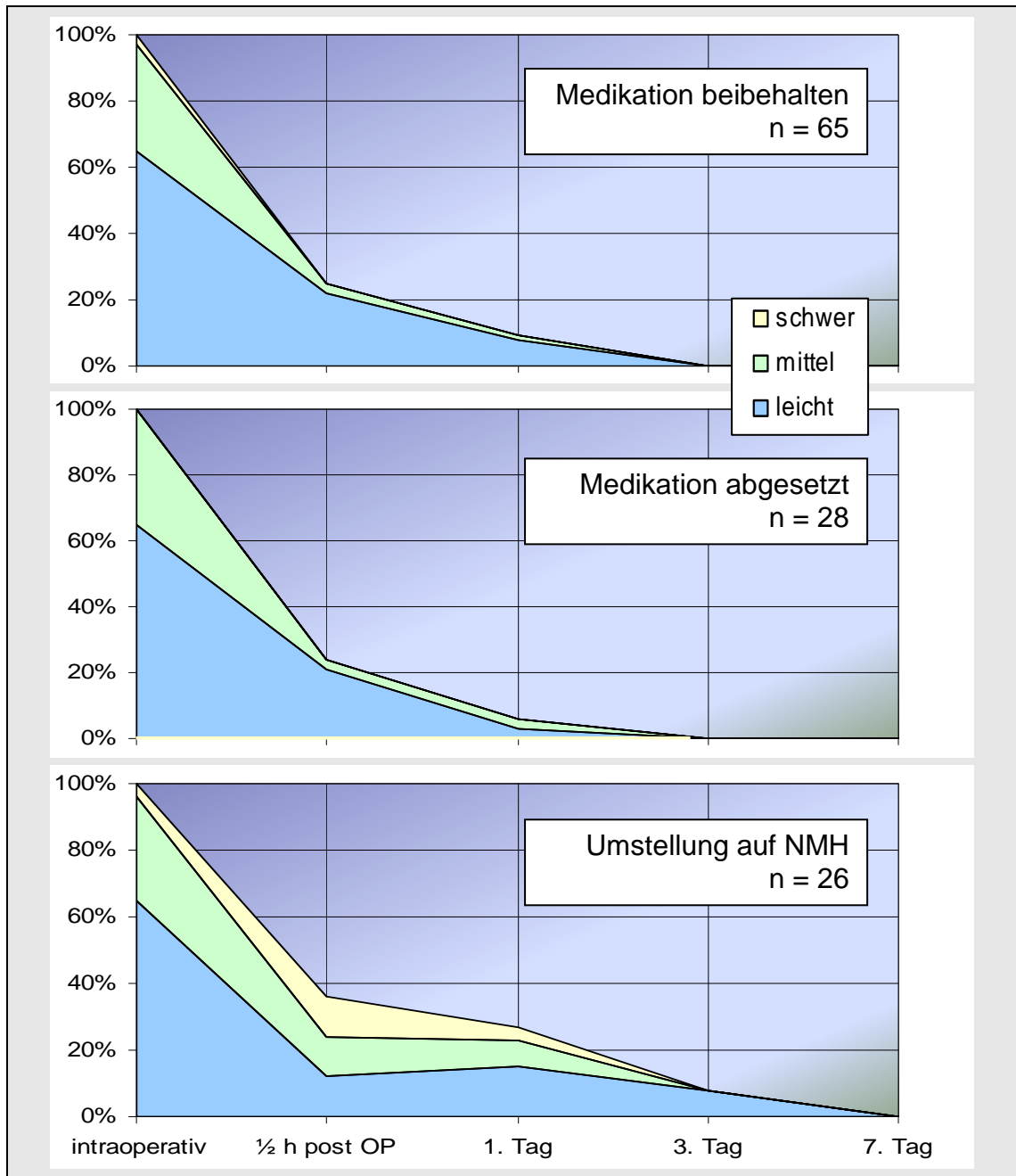
*Intraoperativ* präsentierten 40 der 65 oralchirurgischen Eingriffe (61%), die dem Grazer Gerinnungsleitfaden konform durchgeführt wurden, leichte Blutungen. Mittelgradige Intensitäten wurden in 22 Fällen (34%), schwere in 3 Fällen (5%) beobachtet. Bei der abgesetzten Patientengruppe zeigten sich 18 leichte (65%), 10 mittlere (35%), jedoch keine schweren Blutungen. Die von Vorbehandlern auf NMH umgestellte Studiengruppe lieferte intraoperativ 17 leichte (65%) und 8 mittelgradige (31%) Intensitäten. Zudem fand sich ein schweres Blutungsgeschehen (4%). Sämtliche Blutungskomplikationen konnten durch den Einsatz lokaler Hämostyptika kontrolliert werden.

Die Kontrolle *nach Ablauf der postoperativen Überwachungsphase* brachte beim Grazer Konzept 14 leichte (22%) und 2 mittlere (3%) Blutungen. Eine ähnliche prozentuelle Verteilung zeigte die abgesetzte Patientengruppe. 6 leichte (21%) und eine mittlere (3%) persistierende Blutung wurde beobachtet. Als schwer einzustufende Blutungskomplikationen blieben bei beiden Behandlungsansätzen aus. Demgegenüber brachte die Substitution der oralen Antikoagulantien mit NMH in je 3 Fällen (12%) leichte, mittlere und auch schwere Blutungszwischenfälle.

Die Nachuntersuchung *am ersten Tag post operationem* in der eigentlichen Studiengruppe (Grazer Gerinnungskonzept) zeigte 7 leichte (11%) und 2 mittlere (3%) Nachblutungen. Schwere Blutungen fehlten. Ein Eingriff in der abgesetzten Kontrollgruppe zog eine mittlere (3%) Blutung nach sich. Sonstige Komplikationen blieben aus. Beim Therapieansatz der Umstellung auf NMH wurden 4 leichte (15%), 2 (8%) mittlere sowie eine schwere (4%) Blutungen festgestellt.

Am 3. postoperativen Tag bot ausschließlich die Umstellung auf NMH in 2 Fällen (8%) leichte Blutungen. Sonstige Komplikationen blieben aus.

Am 7. *postoperativen Tag* konnten keine Blutungskomplikationen mehr festgestellt werden.



**Abbildung 10:** Blutungsverläufe in Gruppe 3

### **1.5. Ergebnisse – Gruppe 4**

Die 9 der Gruppe 4 zu geordneten Eingriffe wurden ausnahmslos in Anwendung des Grazer Gerinnungsleitfadens durchgeführt. Intraoperativ fanden sich 5 leichte (56%) und 4 mittlere (44%), jedoch keine schwere Blutung. Die unmittelbar postoperative Kontrolle (½ h nach dem Eingriff) zeigte in 4 Fällen leichte persistierende Blutungen. Mittlere und schwere Blutungen fehlten. Am ersten postoperativen Tag wurde eine leichte (11%) Nachblutung beobachtet. Der 3. und 7. Kontrolltag lieferte keine hämostaseologische Zwischenfälle.

### **1.6. Thromboembolische Komplikationen**

Im Untersuchungszeitraum blieben thromboembolische Komplikationen im Kollektiv A (orale Antikoagulation) aus. Eine Patientin wurde zur Weiterbehandlung mit einem Zustand nach Apoplex infolge einer Antikoagulantienpausierung im Zuge einer Exzision (Gruppe 3) überwiesen

## 2. Kollektiv B – Thrombozytenaggregationshemmer

### 2.1. Gruppenverteilung

Im Verlauf der Untersuchung wurden 146 Patienten mit einer Therapie mit Thrombozytenfunktionshemmern vorstellig. Die 306 in dieser Klientel getätigten zahnärztlichen Maßnahmen verteilten sich folgendermaßen auf die Konzeptgruppen:

Gruppe 1	21 (7%) Eingriffe
Gruppe 2	80 (26%) Eingriffe
Gruppe 3	199 (65%) Eingriffe
Gruppe 4	6 (2%) Eingriffe

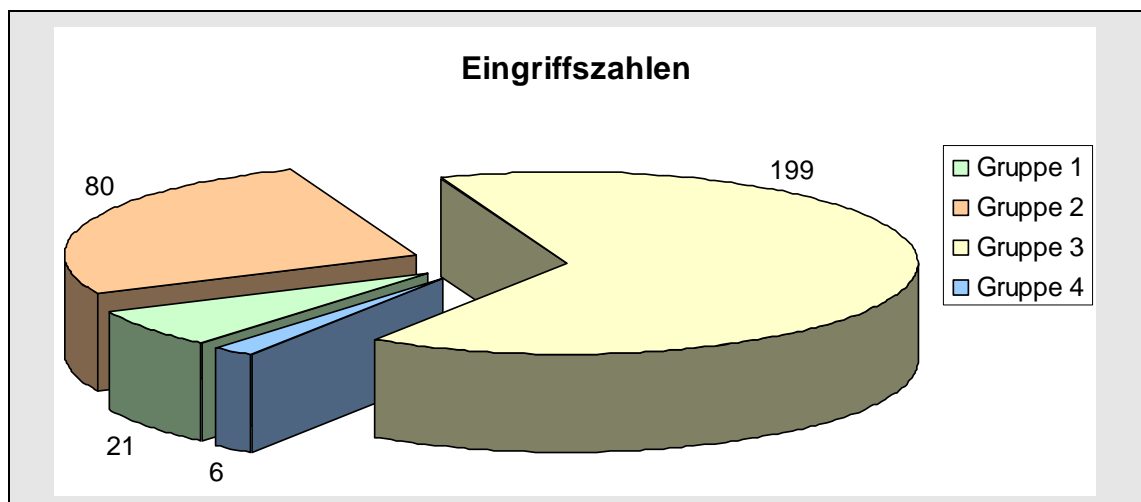


Abbildung 12: Gruppenverteilung in Kollektiv B

### 2.2. Ergebnisse - Gruppe 1

Von den 21 zahnärztlichen Behandlungen der Gruppe 1 entfielen 14 auf das Grazer Gerinnungskonzept, 7 wurden aufgrund entsprechender Zuweisung als abgesetzt eingestuft. Beide Therapievarianten zeigten ausschließlich intraoperativ leichte Blutungen. Nachblutungen wurden in keinem Fall beobachtet.

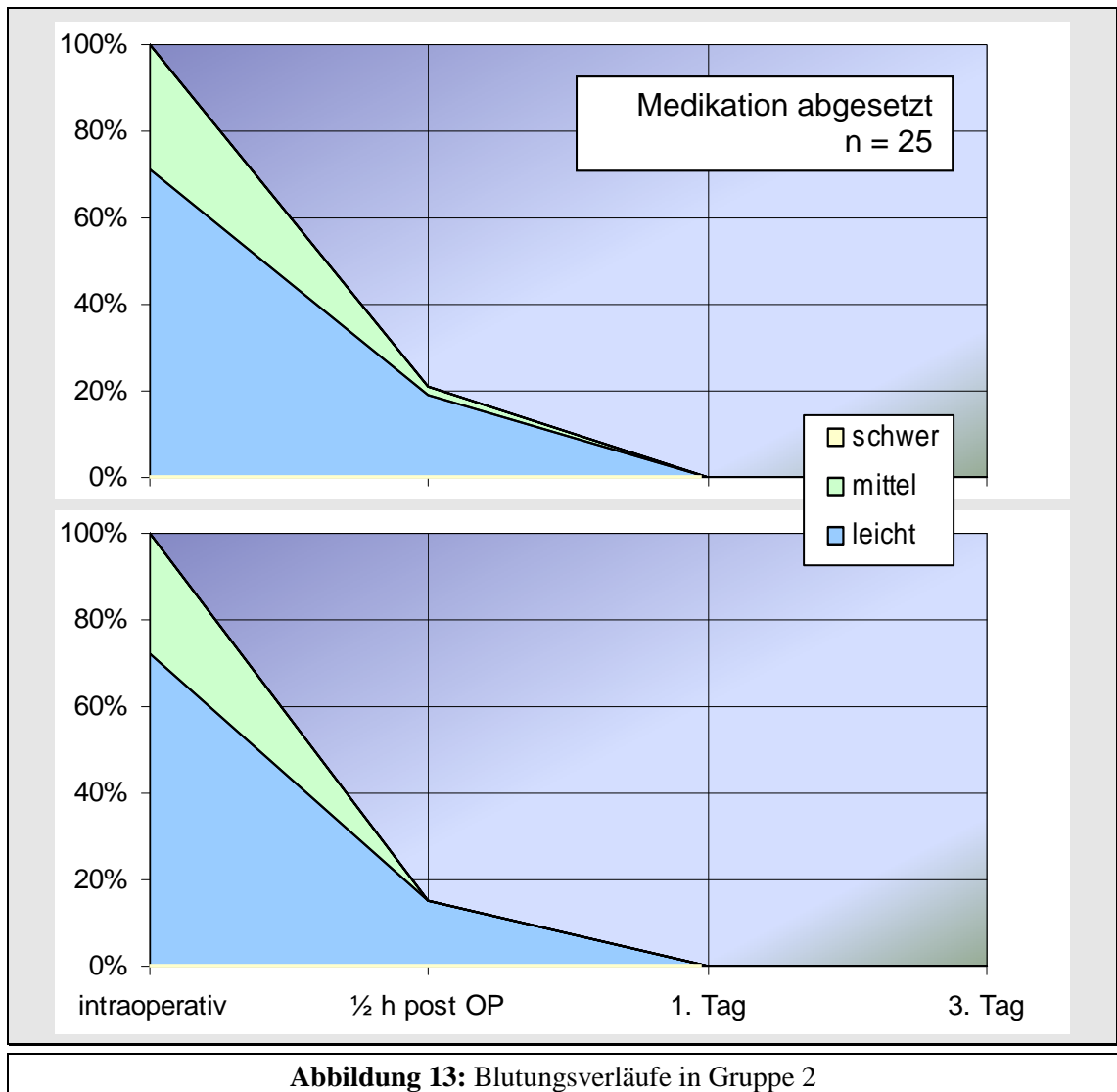
### 2.3. Ergebnisse - Gruppe 2

Die 80 dokumentierten oralchirurgischen Maßnahmen dieser Gruppe teilten sich in 55 unter Gerinnungshemmung und 25 während einer Abstinenzphase getätigte Eingriffe auf. Pausieren und konzeptkonformes Beibehalten der gerinnungsaktiven Standardtherapie zeigten hinsichtlich postoperativer Blutungsverhalten bei Gruppe 2-Eingriffen keinen signifikanten Unterschied. Intraoperativ wurde geringfügige Intensitätssteigerung unter Gerinnungstherapie festgehalten. Die zu beobachtenden Intensitäten beschränkten sich hauptsächlich auf leichte, allenfalls mittelgradige Blutungsgeschehen. Schwere Nachblutungen blieben aus.

*Intraoperativ* zeigten 39 der 55 Maßnahmen in Anwendung des Grazer Gerinnungsleitfadens leichte (71%), 16 Eingriffe (29%) mittelgradige Blutungen. Schwere Blutungen wurden nicht beobachtet. Ähnliche Ergebnisse lieferte die pausiert zugewiesene Patientengruppe: In 18 Fällen (72%) wurden leichte, in 7 Fällen (28%) mittlere Blutungsintensitäten beobachtet. Schwere Zwischenfälle blieben jeweils aus.

10 Eingriffe (18%) an Patienten, deren Standardmedikation mit Thrombozytenaggregationshemmern nicht verändert wurde, zeigten *in der postoperativen Überwachungsphase* leichte intraoperative Zwischenfälle, 1 Behandlung (2%) brachte ein einzige mittlere Nachblutung. Die abgesetzte Kontrollgruppe brachte ausschließlich leichte verlängerte Blutungen. 4 (16%) derartige Fälle wurden beobachtet. Als schwer zu betrachtende Zwischenfälle blieben aus.

Am 1. *sowie* 3. *postoperativen Kontrolltag* blieben bei beiden Therapiekonzepten Nachblutungen aus.



## 2.4. Ergebnisse - Gruppe 3

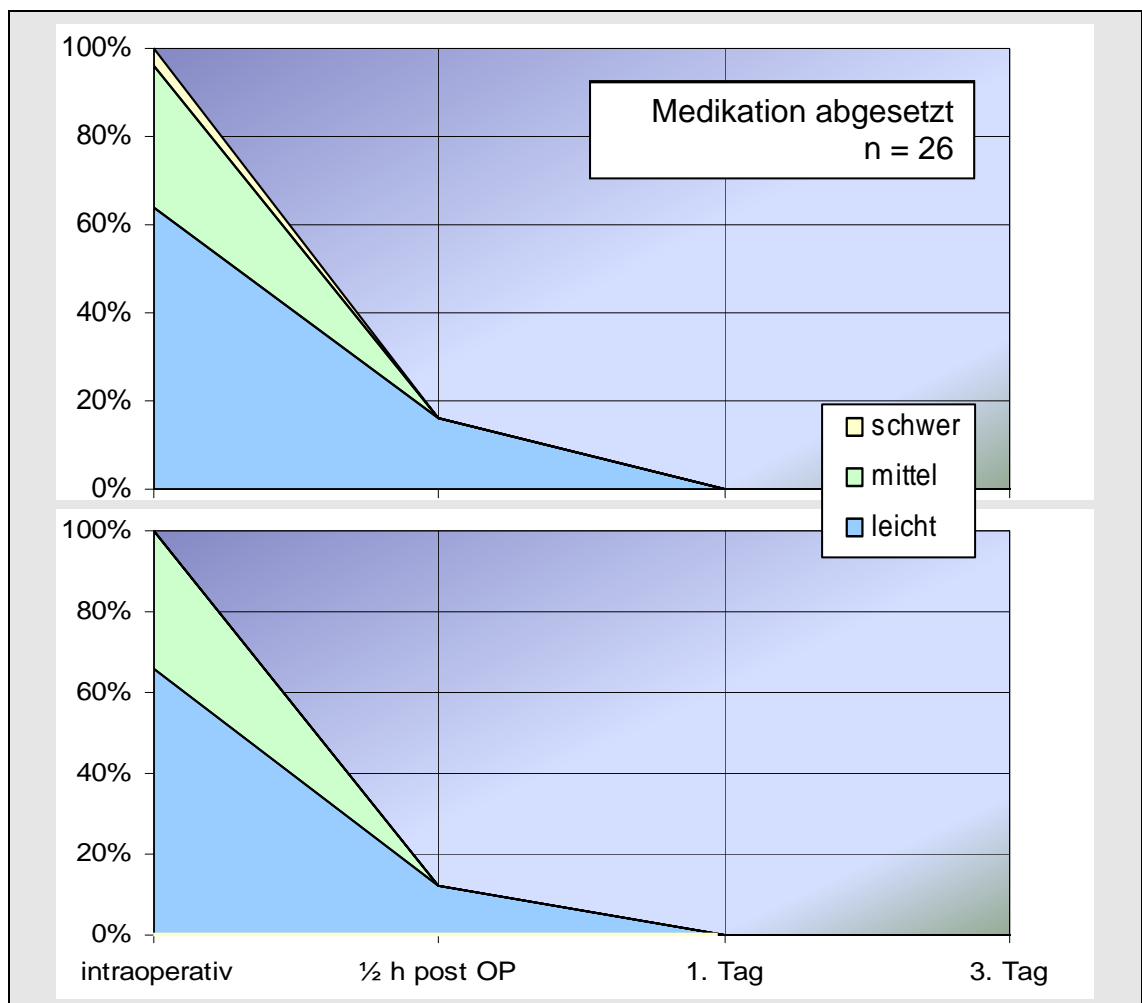
Gruppe 3 enthielt 173 unter Gerinnungstherapie sowie 26 bei abgesetzter Medikation durchgeführte Maßnahmen. Die gerinnungsinkompetente Patientengruppe zeigt gegenüber der als hämostaseologisch gesund zu betrachtenden, abgesetzten Klientel intraoperativ eine erwartungsgemäß gesteigerte Blutungsintensität, jedoch war an den definierten Kontrollzeitpunkten keine klinisch relevante Abweichung bezüglich Quantität sowie Qualität etwaiger Blutungskomplikationen feststellbar.

*Intraoperativ* präsentierten 109 oralchirurgische Eingriffe (63%), die dem Grazer Gerinnungsleitfaden konform durchgeführt wurden, leichte Blutungen. Mittelgradige Intensitäten wurden in 59 Fällen (34%), schwere in 5 Fällen (5%) beobachtet. Bei der

abgesetzten Patientengruppe zeigten sich 17 leichte (65%), 9 mittlere (35%), jedoch keine schweren Blutungen.

Die Kontrolle *nach Ablauf der postoperativen Überwachungsphase* zeigte eine Reduktion der Blutungsintensität auf 28 leichte Fälle (18%) beim Grazer Konzept. Demgegenüber wurden in der pausierten Kontrollgruppe 4 leichte (15%) Blutungskomplikationen beobachtet. Als mittelgradig bzw. schwer einzustufende Blutungskomplikationen blieben bei beiden Behandlungsansätzen aus.

Die Nachuntersuchungen am 1. und 3. Tag ließen keine Nachblutungen erkennen.



**Abbildung 14:** Blutungsverhältnisse in Gruppe 3

## **2.5. Ergebnisse - Gruppe 4**

Diese 6 zahnärztlichen Behandlungen wurden nach den Empfehlungen des Grazer Gerinnungsleitfadens durchgeführt. Während intraoperativ je 3 (50%) leichte bzw. mittelgradige Blutungsintensitäten beobachtet wurden, fanden sich postoperativ 2 (33%) leichte Blutungen. Am ersten Tag post operationem wurde nochmals eine (16%) leichte Nachblutung festgestellt.

## **2.6. Thromboembolische Komplikationen**

In Kollektiv B (Thrombozytenaggregationshemmer) erlitt ein Patient der abgesetzt überstellten Patientengruppe präinterventionell einen Myokardinfarkt. Für weitere Behandlungsschritte wurde zudem eine Patientin mit einem Zustand nach Apoplex durch Pausierung der Standardmedikation im Rahmen einer Extraktion (Gruppe 3) zugewiesen.

## V. Diskussion

Einer langjährigen Forderung vieler internationaler Kardiologen, Intensivmediziner und Gerinnungsspezialisten folgend, kristallisiert sich zunehmend auch in der oralchirurgischen Fachliteratur ein Trend zur Beibehaltung antithrombotischer Medikamente im Rahmen zahnärztlich-chirurgischer Maßnahmen heraus. Dabei entstanden einerseits unterschiedlichste Empfehlungen hinsichtlich präoperativer Gerinnungseinstellung, andererseits resultierte daraus die Forderung nach einer suffizienten postoperativen hämostyptischen Wundversorgung.

In der gegenwärtig gültigen Literatur bezüglich der Behandlung von **Patienten unter oraler Antikoagulation** variieren die empfohlenen Grenzwerte für oralchirurgische Eingriffe zwischen  $INR < 3,0$  (Campbell et al., 2000; Barrero et al., 2002) und  $INR < 4,0$  (Wahl, 2000; Evans et al., 2002; Zannon et al., 2003; Salem et al., 2007). Einzelne Studien betrachten INR-Werte innerhalb des individuellen therapeutischen Intervalls als Kriterium für Operationstauglichkeit (Blinder et al., 2001; Halfpenny et al., 2001; Cannon et al., 2003; Cieslik-Bielewska et al., 2005; Sacco R et al., 2006). Der vorliegende Gerinnungsleitfaden der Grazer Zahnklinik definiert die Referenzwerte seiner Eingriffskategorien in Abhängigkeit der geplanten zahnärztlichen Maßnahme hinsichtlich Invasivität sowie Dauer und passt sie ferner dem eingriffsspezifischen Blutungsrisiko an. Diese präoperative Adaptierung der Gerinnungsparameter entspricht einer geringfügigen Manipulation innerhalb des therapeutisch individuellen angestrebten Bereiches mit dem Ziel einer Verbesserung des hämostatischen Potentials.

Die Erfolge in Anwendung der angeführten Richtlinien wurden in zahlreichen wissenschaftlichen Publikationen diskutiert. Campbell et al., 2000 sowie Barrero et al., 2002 evaluierten dabei die intraoperative Blutungsquantität. Beide Studien kamen zur Schlussfolgerung, dass unter Gerinnungssuppression in der Regel keine interventionsbedürftigen Blutungskomplikationen zu erwarten sind. Es wurde keine signifikante Abweichung bei bestehender antithrombotischer Therapie gegenüber einer Pausierung der Standardmedikation festgestellt. Die Aussage dieser Arbeiten bestätigen die Ergebnisse der vorliegenden Studie: Klassische, im Gerinnungsschema in überwiegender Zahl den Konzeptgruppen 2 und 3 zugeordnete oralchirurgische Maßnahmen zeigten zwar unter Gerinnungshemmung intraoperativ eine erhöhte Blutungsintensität, nicht jedoch von klinisch relevantem Ausmaß.

Der Großteil der aktuellen Publikationen geht der Frage nach, ob zahnärztlich-chirurgische Eingriffe beim gerinnungsinhibierten Patienten eine erhöhte Blutungsgefahr mit sich bringen und eine Durchführung unter dem Einfluss von Coumarinderivaten zulässig ist. Bei variierendem Studiendesign wurde einerseits die Quantität von interventionwürdigen Blutungsverläufen unter Gerinnungssuppression in Abhängigkeit der präoperativen Gerinnungseinstellung untersucht (Blinder et al., 2001; Halfpenny et al., 2001; Cieslik-Bielewska et al., 2005; Salem et al., 2007), andererseits die Nachblutungshäufigkeit bei Antikoagulation mit der Komplikationsrate anderer Behandlungskonzepte (Pausierung bzw. Reduktion der Gerinnungshemmung) verglichen (Evans et al., 2002; Zannon et al., 2003; Cannon et al., 2003; Sacco et al., 2006).

Die Metaanalyse dieser Arbeiten zeigte eine kollektive Nachblutungsquote bei Gerinnungssuppression von 11 % (Tabelle 4). Keine Blutung expandierte zu einer gravierenden, lebensbedrohlichen Situation, vielmehr wurden sämtliche Geschehen mit lokalen hämostyptischen Maßnahmen erfolgreich therapiert. Die Gegenüberstellung der Resultate bei Aufrechterhaltung der Antikoagulation mit diversen Behandlungsoptionen (Reduktion bzw. Pausierung der Antikoagulation) in den Einzelstudien brachte keine statistisch signifikante Erhöhung der Blutungswahrscheinlichkeit.

Diese Erkenntnisse unterstützen die Behandlungsansätze und Resultate der vorliegenden Arbeit. Evident wird dies bei Betrachtung der Blutungsverläufe der klassischen zahnärztlich-chirurgischen Maßnahmen der Gruppen 2 und 3. Bei Berücksichtigung der konzeptkonformen präoperativen Gerinnungsanpassung und einer suffizienten hämostyptischen Primärversorgung wurden weder bei Gruppe 2- noch bei Gruppe 3-Eingriffen klinisch relevante Abweichungen zwischen Beibehalten und Absetzen der Standardmedikation hinsichtlich Intensität und Häufigkeit festgestellt. Es gilt sich jedoch vor Augen zu halten, dass schwere postoperative Blutungen bei gerinnungssupremierten Patienten wie auch bei hämostaseologisch unauffälligen Personen auftreten können. Eine Pausierung der Gerinnungstherapie stellt somit keine Garantie für einen komplikationslosen Behandlungsablauf dar. Sie bringt sogar eine Erhöhung des Thromboembolierisikos mit sich (Schmelzeisen, 2002).

Diese Thematik einer erhöhten Wahrscheinlichkeit thromboembolischer Ereignisse bei Absetzen der oralen Antikoagulation kommt in mehreren Arbeiten zu Sprache. So zeigten Watzke M et al. 2002, dass ein Aussetzen der Antikoagulation einen Anstieg des Thromboembolierisikos in diesem Zeitraum um das vierfache zur Folge hat. Alexander et al. 2002 bestätigen diese Aussage und bezifferten den Anstieg mit dem 3 – 5fachen. Eine direkte Relation zwischen Pausieren der Medikation und dem auftreten embolischer Geschehen besteht jedoch nicht (Wahl, 2000). Wahl berichtet dennoch in seiner Übersichtsarbeit über gravierende, zum Teil tödlich verlaufende Zwischenfälle im Zuge einer Antikoagulantienabstinenz vor dentoalveolärer Maßnahmen (Wahl, 1998). Bei 542 Pausierungen der Standardmedikation (493 Patienten) stellte er eine thromboembolische Komplikationsquote von 0,95% (5 Ereignisse, dabei 4 Todesfälle) fest. Auf Basis dieser Erkenntnisse tätigte Schmelzeisen, 2002 die Stellungnahme, dass die blutungsassoziierte Patientengefährdung bei Beibehalten der oralen Antikoagulation geringer als das lebensbedrohliche Potential einer thromboembolischen Problematik zu betrachten ist. In der bereits pausiert überstellten und in weiterer Folge zu Vergleichszwecken herangezogenen Klientel der Konzeptgruppen 2 und 3 der Grazer Gerinnungsuntersuchung blieben derartige weit reichende Zwischenfälle aus.

Mit dem Wissen um die geringe Gefährdung gerinnungssupprimierter Patienten vor weit reichenden Nachblutungsgeschehen, der guten Regulierbarkeit etwaiger Blutungsereignisse mit lokalen Hämostyptika, dem Fehlen eines aussagekräftigen Unterschiedes zwischen Beibehalten und Pausieren der Standardmedikation hinsichtlich Quantität wie auch Qualität postoperativer Blutungskomplikationen sowie der Möglichkeit gravierender thromboembolischer Ereignisse bei Absetzen der Gerinnungstherapie scheint die Durchführung zahnärztlich-chirurgischer Maßnahmen unter Beibehalten der Antikoagulation zu bevorzugen.

Da „althergebrachte“ Schemata, die eine Umstellung der oralen Antikoagulation auf niedermolekulare Heparine (NMH) empfehlen, hierzulande nach wie vor häufig zur Anwendung kommen, seien sie an dieser Stelle kurz erwähnt. Die gute Steuerbarkeit der Gerinnungshemmung durch NMH war lange Zeit ausschlaggebend für den Gebrauch als Substitutent von Coumarinderivaten. Eine Verbesserung des Blutungsverhaltens, sowohl intra- als auch post operationem, wurde mit einer derartigen Umstellung angestrebt. Häufig inadäquate Anpassung der Heparindosen (Salzman et al., 1994) und die direkte Korrelation zwischen Heparindosierung und dem Anstieg des Blutungsrisikos (Cruickshank et al., 1991) führen bei Substitution zu einer Erhöhung der Blutungsneigung (Watzke M et al., 2002). Zu dieser Einschätzung kommt auch die Grazer Gerinnungsstudie. Die den Konzeptkategorien 2 und 3 zugeordneten Eingriffe zeigten unter NMH-Wirkung gegenüber einer aufrechten Antikoagulation bzw. dem abgesetzten Therapieschema erhöhte Blutungsquoten. Sowohl intra- wie postoperativ wurden wiederholt gesteigerte und verlängerte Blutungsverläufe beobachtet. Die Hoffnung einer qualitativen sowie quantitativen Verminderung potentieller hämostaseologischer Geschehen wurde nicht bestätigt. Das Auftreten derartiger Blutungsepisoden dürfte auf eine gegebenenfalls vorhandene Nachwirkung der primären oralen Antikoagulation bei perioperativer Gerinnungsinhibition mit NMH zurückzuführen sein. Demgegenüber wird einer Umstellung auf NMH eine erhöhte Thromboemboliegefährdung zugeschrieben. Das Wiedererreichen des therapeutischen Levels durch die Vitamin K-Antagonisten dauert oftmals mehrere Tage (Hirsh et al., 1992), ein Schutz der Patienten vor thromboembolischen Geschehen ist somit nicht in entsprechendem Ausmaß gewährleistet (Abdelnoor et al., 2000).

Diese Aspekte legen die Empfehlung nahe, dass im Rahmen von zahnärztlich-chirurgischen Maßnahmen auch von einer Umstellung der oralen Antikoagulation auf niedermolekulares Heparin Abstand genommen werden sollte.

Nach Zeiten eher zögerlicher Anwendung trat in den letzten Jahren auch die Fortführung der **Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern** im Rahmen zahnärztlich-chirurgischer Maßnahmen immer mehr in den Vordergrund. Betroffene Patienten sind aus vitaler Indikation auf eine dauerhafte Hemmung der Blutgerinnung angewiesen. In Bezug auf die Wirkung von Thrombozytenaggregationshemmern hinsichtlich Blutungsgeschehen bei oral-chirurgischen Eingriffen konnte gezeigt werden, dass erst bei äußerst hohen Dosierungen (über 600 mg ASA) zu einer signifikanten Verringerung der Plättchenaggregaten kommt und daher mit einem erhöhten Nachblutungsrisiko nicht zu rechnen ist (Ardekian et al., 2000; Daniel et al., 2002). In einer weiteren prospektiven Untersuchung an 65 Patienten unter Einnahme von 100 mg ASA trat nur in einem Fall eine interventionsbedürftige Nachblutung auf (Hemelik et al., 2006). Thomasson und Mitarbeiter, beschrieben in einem Fallbeispiel die Möglichkeit weitreichender postinvasiver Blutungen unter Thrombozytenfunktionshemmern. Sie schlossen jedoch auch, dass es sich in derartigen Situationen vorwiegend um von der individuellen Konstellation abhängige Einzelfälle handelt.

In der vorliegenden Untersuchung gingen oral-chirurgische Eingriffe unter fortlaufender Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern problemlos von Statten. Sämtliche Maßnahmen der Konzeptklassen 2 und 3 lieferten sowohl unter Thrombozytenfunktionshemmern als auch unter Pausierung derselben gleichwertige Ergebnisse. Kein Blutungsgeschehen erreichte lebensbedrohlichen Charakter, alle Zwischenfälle waren rasch und in einfacher Weise zu therapieren.

Die Aufrechterhaltung der Standardmedikation wird in Bezug auf das Blutungsrisiko nach dentoalveolären Eingriffen bei adäquater Lokalthherapie gegenüber der thromboembolischen Gefährdung bei Aussetzen der Gerinnungssuppression als weitaus geringer eingeschätzt (Allard et al., 2004; Watzke M et al. 2002; Little et al., 2002). Trotzdem kursieren weiterhin zu hinterfragende Empfehlungen zur Pausierung der Gerinnungstherapie (Sackett et al., 1996; Scher, 1996). Ein Absetzen derselben führt zu einem 2 – 4fach erhöhten Thromboembolierisiko (Collet et al., 2004). Eine Änderung der gerinnungsinhibitorischen Therapie mit Thrombozytenfunktionshemmern wird im Einklang mit der einschlägigen Fachliteratur demnach nicht empfohlen.

Standardisierte perioperative Behandlungsmaßnahmen gelten als Voraussetzung für eine sichere Therapieführung gerinnungssupprimierter Patienten. Mehrere Autoren empfehlen die präoperative Evaluierung der International normalized ratio (INR) für oral antikoagulierte Patienten bzw. die Erhebung der Blutungszeit (BZ) bei Hemmung der Thrombozytenfunktion als Teil der „Baseline“-Untersuchung. Die entsprechenden Gerinnungsparameter sollten idealer Weise am Eingriffstag erhoben werden bzw. nicht älter als 24 Stunden sein (Alexander et al., 2002; Evans et al., 2002; Zannon et al., 2003). In Anlehnung an diese Prämisse fordert das Grazer Konzept tagesaktuelle Werte innerhalb der gruppenorientierten Intervalle. Gegebenenfalls ist eine hämostaseologischer Intervention notwendig.

In der vorliegenden Arbeit kamen vielfach propagierte hämostyptische Maßnahmen mit gutem Erfolg zur Anwendung. Der Einsatz moderner Lokalanästhetika mit Vasokonstriktorzusatz gestattet bei fehlenden Kontraindikationen ein besseres intraoperative Blutungshandling (Lockhart et al., 2003; Carter et al., 2003). Neben einer möglichst atraumatischen Operationstechnik stellen lokale Hämostyptika effektive Maßnahmen zur Komplikationsprävention bzw. zur Blutungskontrolle dar (Scheer et al., 2007). So empfiehlt sich das Einlegen von Gelatine-Schwämmchen (Spongostan®) in zu verschließende Hohlräume bzw. das Tamponieren offener Kavitäten (z.B. Extraktionsalveole) und Wundflächen mit einem Cellulosevlies (Tabotamp®) (Aham et Jakse, 2006) sowie das Setzen einer tiefen durchgreifenden Naht (Webster et Wilde, 2000; Carter et al., 2003). Der Fibrinolysehemmer Tranexamsäure kann in Form einer Mundspülung oder als Injektionslösung zur Umspritzung des Operationsgebietes die Blutungswahrscheinlichkeit signifikant reduzieren (Bublitz et al., 2000).

Zur postoperativen Schmerztherapie bieten sich „gerinnungsneutrale“ Wirkstoffe wie Paracetamol (z.B. Mexalen®) oder niedrig-potente Opioide (z.B. Tramal®) an. Analgetika wie Aspirin oder NSAR führen zu einer durchschnittlichen Erhöhung der Blutungswahrscheinlichkeit um den Faktor 1,5 und sind somit am Gerinnungspatienten kontraindiziert (Burger et al. 2006). Auch die präventive sowie therapeutische Antibiotikagabe sollte sich nur auf absolut notwendige Fälle beschränken (z.B. Endocarditisprophylaxe). Mehrfache Dosen können eine Potenzierung des gerinnungsinhibitorischen Effets bewirken können (Schmelzeisen, 2002).

## **VI. Konklusion**

In Zeiten wachsender Qualitätsansprüche stellt ein komplikationsloser Behandlungsablauf bei Patienten unter Gerinnungstherapie eine besondere, das Engagement aller beteiligten Parteien bedürfende Herausforderung dar. Sorgfalt in der präoperativen Planung, Ausführung und Nachsorge gewinnen hierbei immer mehr an Bedeutung. Mit dem Grazer Gerinnungskonzept wird dem chirurgisch tätigen Kollegen ein Leitfaden in die Hand gegeben, der eine wesentliche Erleichterung der Therapieführung am Gerinnungspatienten ermöglicht und mit dem er der Forderung nach maximaler Sicherheit in der Behandlung von hämostaseologischen Risikopatienten gerecht werden kann.

## VII. Literatur

- Abdelnoor BE, Nakstadt PH, Sandset PM** (2000) Low molecular-weight heparin versus aspirin in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation: a double-blind randomised study. *Lancet* 355: 1205 - 1210
- Acham S, Jakse N** (2006) Das Grazer Gerinnungskonzept. *Stomatologie* 103.4: a1–a2
- Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Forth W** (2006) Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 9.Auflage, Urban & Fischer Verlag München Jena
- Alexander R, Ferretti AC, Sorensen JR** (2002) Stop the nonsense not the anticoagulants: A matter of life and death. *NY State Dent J* 68:24 – 26
- Alexander RE** (1998) Eleven myths of dentoalveolar surgery. *JADA* 129:1271-1279
- Allard RH, Baart JA, Huigens PC, von Merkesteyn JP** (2004) Antithrombotic therapy and dental surgery with bleeding. *Niederländische Zeitschrift für Zahnheilkunde* 111: 482 -485
- Ardekian L, Gaspar R, Peled M, Brener B, Laufer D** (2000) Does low-dose aspirin therapy complicate oral surgical procedures? *JAM Dent Assoc* 131: 331 – 335
- Barrero MV, Knezevic M, Tapia MM** (2002) Oral surgery in the patients undergoing oral anticoagulant therapy. *Medicina Oral* 7: 63-70
- Bauersachs R, Schellong S, Haas S, Gogarten W, Riess H, Omran H** (2007) Überbrückung der oralen Antikoagulation bei interventionellen Eingriffen. *Deutsches Ärzteblatt*; 104; 18:1237-1244
- Blinder D, Manor Y, Martinowitz U, Taicher S** (1999) Dental extractions in patients maintained on continued oral anticoagulant, comparison of INR value with occurrence of postoperative bleeding. *Int J Oral Maxillofac Surg* 30: 518- 521
- Blinder D, Manor Y, Martinowitz U, Taicher S** (2001) Dental extractions in patients maintained on continued oral anticoagulant, comparison of local haemostatic modalities. *Oral Surg Oral Pathol Oral Radiol Endod* 88: 137 – 140
- Bublitz R, Sommer S, Weingart D, Bauerle K, Both A** (2000) Hemostasis wound management in Marcoumar patients. Collagen fleece vs. tranexamic acid. *MKGChir* 4: 240-244
- Burger W, Chemnitiu JM, Kneissl GC, Rücker G** (2006) 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

- Campell JH, Alvarado F, Murray RA** (2000) Anticoagulation and minor oral surgery: Should the Anticoagulation regimen be altered? *J Oral Maxillofac Surg* 58:131–135
- Cannegieter SC, Rosendaal Fr, Wintzen AR** (1995) Optimal oral anticoagulant therapy in mechanical heart valves. *N Engl J Med.* 333: 11 - 17
- Cannon G, Goss AN, Lloyd J, Tocchetti R** (2003) Current concepts of the management of dental extractions for patients taking Warfarin. *Australian Dental Journal* 48: 89-96
- Carter G, Goss AN, Loyd L, Tocchetti R** (2003) Current concept of the management of dental extractions for patients taking Warfarin. *Australian Dental Journal* 48: 2
- Cieslik-Bielewska A, Pelc R Cieslik T** (2005) Oral surgery procedures in patients on anticoagulants. Preliminary report. *Kardiol Pol* 63:137-141
- Classen M, Diehl V, Kochsiek K, Böhm M, Berdel W E, Schmiegel W** (2006) *Innere Medizin.* 5. Auflage, Urban & Fischer Verlag München Jena
- Collet JP, Montalescot MD, Blanchet B, Tanguy ML, Golmard JL, Choussat R, Beygui F, Payot L, Vignolles N, Metzger JP, Thomas D** (2004) Impact of prior use or recent withdrawal of oral antiplatelet agents on Acute coronary syndromes. *Circulation* 110: 2361 - 2367
- Cruickshank MK, Levine MN, Hirsh J** (1991) A standard heparin monogram for the management of heparin therapy. *Arch Intern Med* 151: 333
- Daniel G, Goulet J, Bergeron M, Paquin R, Landry PE** (2002) Antiplatelet drugs: Is there a surgical risk? *J Can Dent Assoc* 68: 683 – 687
- Deetjen P, Speckmann EJ, Hescheler J** (2006) *Physiologie.* 4.Auflage, Urban & Fischer Verlag München Jena
- Dodson TB** (2002) Managing anticoagulated patients requiring dental extractions: an exercise in evidence-based clinical practice. *Evidence Based dentistry* 3: 23 – 26
- Dunn AS** (2004) Perioperative management of patients receiving oral anticoagulation therapy. *Cardiovasc Rev Rep* 25(5): 208 - 211
- Evans IL, Sayers MS, Gibbons AJ, Price G, Snooks H, Sugar AW** (2002) Can Warfarin be continued during dental extraction? Results of a randomized controlled trial. *BR J Oral Maxillofac Surg* 40: 248 -252
- Fölsch R, Kochsiek K, Schmidt RF** (2000) *Pathophysiologie.* 1. Auflage, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York
- Forth W, Henschler D, Rummel W, Starke K** (2001). *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie;* 9.Auflage, Urban & Fischer Verlag München Jena

- Garnier J, Truchot F, Quero J, Meziere X, Clipet F, Alno N, Fracon X, Delanoue O, Bader G, Lejeune S, Limbour P, De Mello G (2007)** 218 tooth extraction in patients taking platelet aggregation inhibitors. Rev Stomatol Chir Maxillofac 108 (5): 407 - 410
- Gaspar R, Brenner B, Ardekian L, Peled M, Laufer D (1997)** Use of tranexamic acid mouthwash to prevent postoperative bleeding in oral surgery patients on oral anticoagulant medication. Quintessence Int 1997; 28: 375-379
- Gawaz M (2001)** Blood platelets. 1.Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart New York
- Gerok W, Huber C, Meinertz T (2006)** Die Innere Medizin. 11 Auflage; Schattauer Verlag Stuttgart New York
- Goldinger A (1998)** Therapie mit Coumarinderivaten; Teil 1. [www.staff.uni-mainz.de](http://www.staff.uni-mainz.de)
- Golenhofen K (2000)** Physiologie heute. 2. Auflage, Urban & Fischer Verlag München Jena
- Haas, Sylvia (2006)** Prävention von Thrombosen und Embolien in der Inneren Medizin. Möglichkeiten und Vorzüge von niedermolekularen Heparinen. 1. Auflage; Springer Verlag Berlin Heidelberg New York
- Halfpenny W, Fraser JS, Adlam DM (2001)** Comparison of 2 haemostatic agents for the prevention of postextraction haemorrhage in patients on anticoagulants. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 92: 257 - 259
- Hemelik M, Wahl G, Kessler B (2006)** Zahnextraktionen unter Medikation mit Acetylsalicylsäure (ASS). MKG-Chirurgie 10: 3 - 6
- Herold (2007)** Innere Medizin. [www.herold-innere-medizin.de](http://www.herold-innere-medizin.de)
- Hiller E, Riess H (2002)** Hämorrhagische Diathese und Thrombose. 3.Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgemeinschaft mbH Stuttgart
- Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR, Poller L, Bussey H, Ansell J, Deykin D, Brandt JT (1998)** Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. Chest 114: 445-469
- Hirsh J, Dalen JE, Deykin D, Poller L (1992)** Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness and optimal therapeutic range. Chest 102: 312 – 326
- Johnson J, Turpie AGG (1999)** Temporary discontinuation of oral anticoagulants: Role of low-molecular-weight heparin (dalteparin). Throm Haemost. 1999; 82 (suppl 8):62-63

- Johnson-Leong C, Rada RE (2002)** The use of low-molecular-weight heparins in outpatient oral surgery for patients receiving anticoagulation therapy. J Am Dent Assoc, Vol 133, No 8, 1083-1087
- Kearon C, Hirsh J (1997)** Management of anticoagulation before and after elective surgery. N Engl J Med 1997; 336: 1506-1511
- Kemkes-Matthes B, Oehler G, Kujath P, Spannagel U (2001)** Blutgerinnung und Thrombose. 3.Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart New York
- Klinger MHF (1997)** Platelets and inflammation. Anatomy and Embryology 156:1–11
- Kussmann J, Weinel R, Rothmund M (1991)** Hämostasestörung und Operationsfähigkeit In: Blutgerinnung und Intensivmedizin; EditionesRoche 1991
- Lemmer B, Brune K, Füllgraf G (2006)** Pharmakotherapie. 13. Auflage, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York
- Lin SY, Leung EMF (2004)** Antiplatelet drugs and dental practice. Hong Kong Dent J Vol 1 No 2 July 2004 85
- Little JW, Miller CS, Henry RG, McIntosh BA (2002)** Antithrombotic agents: implications in dentistry. Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics 93: 544 - 551
- Lockhart PB, Gibbson J, Pond SH, Leitch J (2003)** Dental management considerations for the patient with acquired coagulopathy. Part 2: Coagulopathies from drugs. Br Dent J 195: 495 – 501
- Lüllmann H, Mohr K, Lutz H (2004)** Taschenatlas der Pharmakologie. 5.Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart New York
- Mehra P, Bestgen SC (2000)** Management of Heparin therapy in the high-risk, chronically anticoagulated, oral surgery Patient: A review and a proposed nomogram. J Oral Maxillofac Surg 58: 198 - 202
- Meyszner C (2000)** INR –statt Quick-Wert: Auf vergleichbaren Nenner gebracht. Deutsches Ärzteblatt 97: A1656
- Pelzl A (2003)** Dentoalveoläre chirurgische Eingriffe bei gerinnungsgehemmten Patienten unter Verwendung des fibrinkleberbeschichteten Kollagenvlies TachoComb® <http://deposit.ddb.de/>
- Pittilo RM, Machin SJ (1987)** Platelet – Vesell-wall interactions. Springer Verlag Berlin Heidelberg New York

- Preissner KT** (1990) Physiological role of vessel wall related antithrombotic mechanisms: Contribution of endogenous and exogenous Heparin-like components to the anticoagulant potential of endothelium. *Haemostasis* 20: 30 – 49
- Rothamel D, Schwarz F, Sager M, Herten M, Sculean A, Becker J** (2005) Biodegradation of differently cross-linked collagen membranes: an experimental study in rat. *Clin Oral Implants Res* 16: 369 - 378
- Sacco R, Sacco M, Carpenedo M, Moia M** (2006) Oral surgery in patients on oral anticoagulant therapy: a randomized comparison of different INR targets. *J Thromb Haemost* 4: 668 -669
- Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS** (1996) Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 312: 71-72
- Salem S, Yusuf H, Milosevic A** (2007) Bleeding after dental extractions in patients taking warfarin. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 45(5): 463 - 466
- Salzman EW, Hirsh J, Marder VJ** (1994) Clinical use of heparin: In *Haemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice* 3.Auflage Philadelphia
- Scheer M, Breuer K, Neugebauer J, Zöller JE** (2006) Behandlung gerinnungsgestörter Patienten in der zahnärztlichen Praxis. [http://www.zm-online.de/m5a.htm?/zm/21\\_06/pages2/zmed1\\_1.htm](http://www.zm-online.de/m5a.htm?/zm/21_06/pages2/zmed1_1.htm)
- Scheer M, Neugebauer J, Zöller JE** (2007) Blutstillung in der zahnärztlichen Chirurgie. [http://content.oemus.com/backstage/oemus\\_archiv/documentpool/site/de/pub/gim/zwp/2007/zwp0407/zwp0407\\_064\\_068\\_scheer/zwp0407\\_064\\_068\\_scheer.pdf](http://content.oemus.com/backstage/oemus_archiv/documentpool/site/de/pub/gim/zwp/2007/zwp0407/zwp0407_064_068_scheer/zwp0407_064_068_scheer.pdf)
- Scher KS** (1996) Unplanned reoperation for bleeding. *Am Surg* 62: 52-55
- Schmelzeisen R** (2002) Zahnärztliche Chirurgie bei Patienten mit Antikoagulantientherapie. Wissenschaftliche Stellungnahme, Dt. Gesellschaft für ZMK
- Schmidt RF, Thews G, Lang F** (2005) *Physiologie des Menschen*. 28.Auflage, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York
- Schwegler JS** (2006) *Der Mensch, Anatomie und Physiologie*. Schritt für Schritt Zusammenhänge verstehen. 4.Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart New York
- Scully C, Wolff A** (2002) Oral surgery in patients on anticoagulant therapy. *Oral surg oral med oral Pathol oral radiol endod*94: 57 -64

- Siegenthaler W, Blum HE** (2001) *Klinische Pathophysiologie*. 8.Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart New York
- Silbernagel S, Klinke R, Pape HC** (2005) *Physiologie*. 5.Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart New York
- Sindet-Pedersen S** (1991) Haemostasis in oral surgery – the possible pathogenetic implications of oral fibrinolysis on bleeding. Experimental and clinical studies of the haemostatic balance in the oral cavity, with particular reference to patients with acquired and congenital defects of the coagulations system. *Dan Med Bull* 38: 427 - 443
- Sonksen JR, Kong KL, Holder R** (1999) Magnitude and time course of impaired haemostasis after stopping chronic low and medium dose aspirin in healthy volunteers. *Br J Anesth* 82: 360 – 365
- Souto JC, Oliver A, Zuazu-Jausoro I, Vives A, Fontcuberta J** (1996) Oral surgery in anticoagulated patients without reducing the dose of oral anticoagulant: A prospective randomized study. *J Oral Maxillofac Surg* 54: 27 – 32
- Stein PD, Alpert JS, Bussey HI, Dalen JE, Turpe AGG** (2001) Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves. *Chest* 119: 220 – 227
- Thews G, Mutschler E, Vaupel P** (2007) *Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen*. 6.Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart
- Thomason JM, Seymour R, Murphy P, Brigham KM, Jones P** (1997) Aspirin-induced post-gingivectomy haemorrhage: a timely reminder. *J Clin Periodontol* 24: 136-138
- Tinmouthe AH, Morrow BH, Cruickshank M** (2001) Dalteparin as periprocedure anticoagulation for patients on Warfarin and at high risk of thrombosis. *Ann Pharmacother*. 2001; 35: 669-674
- Todd DW, Roman A** (2001) Outpatient use of low-molecular weight heparin in an anticoagulated patient requiring oral surgery: case report. *J Oral Maxillofac Surg* 59: 1090 - 1092
- van der Meer FJM, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP, Breit E** (1993) Bleeding Complications in Oral Anticoagulant Therapy. *Arch Intern Med* 153:1557-1562

- Wagner C, Dati F** (1998) Hämostasesystem. In: Labor und Diagnose Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 5. Auflage, TH-Books- Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main
- Wahl MJ** (1998) Dental surgery in anticoagulated patients. Arch intern Med 158: 1610 – 1616
- Wahl MJ** (2000) Myths of dental surgery in patients receiving anticoagulant therapy. J Am Dent Assoc. 131: 77–81
- Watzke H, Pabinger I, Kyrle PA** (2002) Management der antithrombotischen Therapie bei Unterbrechung der Therapie mit oralen Antikoagulantien. Intern 4: 7-9
- Watzke M, Mailath-Pokorny G, Watzke HH** (2002) Zahnärztlich-chirurgische Eingriffe bei Patienten mit Blutgerinnungsstörungen. Stomatologie 99.5: 135 – 140
- Webster K, Wilde J** (2000) Management of anticoagulation in patients with prosthetic heart valves undergoing oral and maxillofacial operations. Br J Oral Maxillofac Surg 38: 124 – 126
- Witt I** (1987) Hämostase- und Fibrinolyse-system. In: Greiling H, Gressner AM Lehrbuch der klinischen Chemie und Pathobiochemie. Schattauer Verlag Stuttgart New York
- Yeaman MR** (1995) The role of platelets in antimicrobial host defence. Clinical infectious diseases 25: 951 – 970
- Zanon E, Martinelli F, Bacci C, Cordioli GP, Girolami A** (2003) Safety of dental extraction among consecutive patients on oral anticoagulant treatment managed using a specific dental management protocol. Blood Coagul Fibrinolysis 14: 27 – 30

## VIII. Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1 Aufbau der Gefäßwand  
<http://www.biochem2.com>
- Abbildung 2 Signalmoleküle und Rezeptoren bei der Thrombozytenaggregation  
**Prohaska W** (2002) Von „Plaques“ und Gerinnseln: Wann Hemmung der Blutplättchen, wann gerinnungshemmende Medikamente? Die Gerinnung 8: 1-4
- Abbildung 3 Aktivierungsmechanismen der Blutgerinnung  
**Thiemes Innere Medizin** (1999) 1. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart New York: Aktivierungsmechanismen der Blutgerinnung
- Abbildung 4 Gegenüberstellung von Quick- und INR-Wert  
**Meyszner Ch.** (2000) INR – statt Quick-Wert: Auf vergleichbaren Nenner gebracht. Deutsches Ärzteblatt 97.24: Seite
- Abbildung 5 Zusammenhang zwischen INR-Wert und Komplikationshäufigkeit
- Abbildung 6 Perioperative „Bridging“ Therapie  
**Bauersachs R, Schellong S, Haas S, Gogarten W, Riess H, Omran H** (2007) Überbrückung der oralen Antikoagulation bei interventionellen Eingriffen. Deutsches Ärzteblatt; 104; 18:1237-1244
- Abbildung 7 Eingriffsverteilung in Kollektiv A
- Abbildung 8 Eingriffsverteilung in Kollektiv B
- Abbildung 9 Gruppenverteilung in Kollektiv A
- Abbildung 10 Blutungsverläufe in Gruppe 2
- Abbildung 11 Blutungsverläufe in Gruppe 3
- Abbildung 12 Gruppenverteilung in Kollektiv B
- Abbildung 13 Blutungsverläufe in Gruppe 2
- Abbildung 14 Blutungsverläufe in Gruppe 3

## **IX. Tabellenverzeichnis**

- Tabelle 1 Gerinnungsfaktoren – nach  
**Schmidt RF, Thews G, Lang F (2000)** Physiologie des Menschen.  
28.Auflage, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York
- Tabelle 2 Pharmakokinetik einzelner oraler Antikoagulantien - nach  
**Matzdorff AC, Kemkes-Matthes B (1997)** Pharmakologie oraler  
Antikoagulantien. Hämostasiologie 17:149-152.
- Tabelle 3 Indikationen und therapeutische Bereiche oraler Antikoagulantientherapie  
**Hirsh J, Dalen J, Anderson DR, Poller L, Bussey H, Ansell J, Deykin D**  
Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness and optimal  
therapeutic range. Chest 1198 (2001): 8-21
- Tabelle 4 Postoperative Blutungen unter oraler Antikoagulation
- Tabelle 5 Postoperative Blutungen unter Thrombozytenaggregationshemmer
- Tabelle 6 Gruppeneinteilung des „Grazer Konzepts  
**Acham S, Jakse N (2006)** Das Grazer Gerinnungskonzept. Stomatologie  
103.4: a1 – a2
- Tabelle 7 Das Grazer Gerinnungskonzept  
**Acham S, Jakse N (2006)** Das Grazer Gerinnungskonzept. Stomatologie  
103.4: a1 – a2

