

Diplomarbeit

Die Häufigkeit und Intensität von Blutungsereignissen bei PatientInnen unter Therapie mit Direkten Oralen Antikoagulantien(DOAK) nach oralchirurgischen Eingriffen.

eingereicht von

Dr. med. univ. Josip Tomic

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Zahnheilkunde
(Dr. med. dent.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Orale Chirurgie und Kieferorthopädie der
Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheit, Graz

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. Dr. med. univ. et Dr. med. dent. Norbert Jakse

Priv. Doz. Dr. med. univ. et Dr. med. dent. Stephan Acham

Graz, am 29.08.2018

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 29.08.2018

Dr. Josip Tomic eh.

Danksagungen

Dank verdient Herr Univ.-Prof. DDr. Norbert Jakse für seine freundliche Unterstützung bei der Durchführung der aktuellen Studie und bei der Betreuung der Diplomarbeit.

Mein besonderer Dank richtet sich an Herrn Priv. Doz. Dr. Stephan Acham für die umfassende Betreuung. Seine Ratschläge waren unerlässlich für die theoretische und praktische Arbeit.

Herrn Univ.-Prof. DDr. Martin Lorenzoni danke ich für die Unterstützung während der Rekrutierungsphase der Studie.

Alle drei verdienen auch Dank für die Bereitstellung der Fotos.

Meiner Familie danke ich für das Vertrauen und die Hilfe in allen Belangen.

Zusammenfassung

Einführung

Eingriffe in der Oralen Chirurgie werden oft unter Beibehaltung der antikoagulatorischen Therapie durchgeführt. In der operativen Medizin ist ein sicheres, hämostaseologisches Management erforderlich.

Das Grazer Gerinnungskonzept (GCCC, *Graz Considerations for Compromised Coagulation*) umfasst zahnärztliche sowie oralchirurgische Behandlungen. Die direkten oralen Antikoagulantien (DOAK) haben in der letzten Aktualisierung im Jahre 2015 Eingang in das GCCC gefunden. Das aktualisierte Konzept wurde dem internationalen Fachpublikum in Innsbruck, Österreich 2017 präsentiert.

Methoden

Im Rahmen einer Studie wurde die Häufigkeit und Intensität von Blutungsereignissen erhoben. Die daraus resultierenden Daten wurden in der vorliegenden Diplomarbeit einer komparativen Analyse mit Evidenzdaten von internationalen Arbeiten unterzogen. Zudem erfolgte eine umfassende, systematische Literaturrecherche in Fachzeitschriften und in PubMed zu den Stichwörtern wie „oral surgery“, „direct oral anticoagulants“, „DOAC“ und den Eigennamen der einzelnen Antikoagulanzen. Die Recherche hat relevante Daten von internationalen Publikationen erzielt. Die vorhandene Evidenz ist tabellarisch zusammengefasst. Die aktuellen Studien haben einen relativ niedrigen Evidenzgrad.

Ergebnisse

3 (17,7 %) von 17 PatientInnen (82 %) aus unserem Studienkollektiv hatten eine signifikante Blutung (> Grad III), davon hatte 1 Proband (5,9%) eine orale Hämorrhagie mit Intervention (lokale Maßnahmen) und zwei ProbandInnen eine orale Hämorrhagie ohne Intervention. Die Inzidenz der Blutung in unserer Studie beträgt etwa 18 %. Es wurden keine thromboembolischen Ereignisse in der Studienpopulation beobachtet.

Die Evaluierung beschränkt sich nach Selektion auf acht Publikationen (*1 randomisierte klinische Studie, 5 Kohortenstudien, 1 Fallstudie und ein klinisches Review*). Sechs Studien konnten keine signifikanten Blutungsepisoden beobachten, während eine Studie eine erhöhte Inzidenz von Blutungsereignissen unter DOAK in der Oralen Chirurgie zeigte.

Schlussfolgerung

Die Evaluation des Gerinnungsmanagements von PatientInnen unter Langzeittherapie mit DOAK stellt hinsichtlich Effektivität und Sicherheit eine Herausforderung dar. Das Grazer Gerinnungskonzept liefert Empfehlungen im Umgang mit PatientInnen unter Therapie mit DOAK, um das Risiko von Blutungskomplikationen in der klinischen Praxis oder im niedergelassenen Bereich zu minimieren. Zum evidenzbasierten Nachweis der Sicherheit in der Oralen Chirurgie sind weitere Studien notwendig.

Abstract

Introduction

Oral surgical procedures are often performed in patients with unaltered oral anticoagulation therapy without any considerations to safe management, although it is recommended in particular subsets of patients due to the high risk of severe hemorrhage. The Graz Considerations for Compromised Coagulation (GCCC) reflects most invasive dental treatments. The latest amendment of the GCCC in 2015 helped to further refine the optimal peri-procedural hemostatic protocol by including the class of direct oral anticoagulants (DOACs) and it has been introduced to international field specialists in Innsbruck, Austria in 2017.

Methods

The evidence based data from our study shows the incidence and intensity of bleeding events. The data from our study is compared with data from a comprehensive and systematic literature research according to the key words *oral surgery*, *DOAC* as well as the agent's proper names in high-yield journals and the electronic database PubMed. This research has yielded the pertinent data of international publications, which is presented in comparison with data from our study in order to evaluate the currently available evidence. However, the included studies show methodological limitations, as they are widely based on expert opinion and provide different protocols.

Results

3 patients (17,7%) of 17 patients (82%) had significant bleeding events (> grade III). One (5,9%) needed intervention with local hemostatic measures and two had no intervention. No venous thromboembolic events were observed.

The critical evaluation includes eight published papers (1 randomized clinical trial, 5 cohort studies, 1 case series and a clinical review). Seven studies but one showed no significance for bleedings in Oral Surgery under therapy with DOACs.

Conclusion

The evaluation of periprocedural management regarding of safety and effectiveness in patients with compromised coagulation still remains an ongoing challenge. The updated Graz CCC is recommended for elective surgery to keep the risk of bleeding low in inpatients and outpatients with targeted inhibition of coagulation. Further studies with standardized protocols for the DOACs' management in oral surgery are needed.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	i
Danksagung	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract	v
Inhaltsverzeichnis	vi
Glossar und Verzeichnis der Abkürzungen	viii
Abbildungsverzeichnis	xiii
Tabellenverzeichnis	xiv
Vorwort	1
1. Einleitung und wissenschaftlicher Hintergrund.....	3
1. 1. Stratifizierung des Blutungsrisikos	3
1. 1. 1. Medikamentös induzierte Hämostasestörungen	3
1. 1. 1. 1. Direkte Orale Antikoagulantien (DOAK)	5
1. 1. 1. 2. Vitamin- K- Antagonisten (VKA).....	11
1. 1. 1. 3. Heparine und Heparinoide	13
1. 1. 1. 4. Thrombozytenaggregationsinhibitoren (TAI)	15
1. 1. 2. Eingriffsgröße.....	17
1. 1. 3. Blutungsanamnese	21
1. 2. Perioperatives Gerinnungsmanagement	23
1. 3. Krankheitsassoziierte hämorrhagische Diathesen	27
1. 3. 1. Thrombozytopenien	28
1. 3. 2. Thrombozytopathien	30
1. 3. 3. Hämophilie A und B	30
1. 3. 4. Von- Willebrand- Jürgens- Syndrom	32
1. 3. 5. Vaskuläre Diathesen	33

1. 4. Chronische Niereninsuffizienz	33
1. 5. Leberinsuffizienz	35
1. 6. Gerinnungslabor und relevante Laborbefunde	36
1. 7. Blutungsmanagement	38
1. 7. 1. Lokale hämostyptische Maßnahmen	39
1. 7. 2 .Systemische hämostyptische Maßnahmen	41
1. 7. 2. 1. Idarucizumab (Praxbind®)	43
1. 8. Bridging in der postoperativen Nachsorge	44
2. Material und Methoden	45
2. 1. Datenerhebung.....	48
2. 2. Datenauswertung	49
3. Ergebnisse	51
3. 1. Alter, Geschlecht, Medikamentenanamnese	51
3. 2. Haupt- und Nebendiagnosen.....	52
3. 4. Der operative Eingriff.....	55
3. 5. Der postoperativer Verlauf.....	58
3. 6. Gerinnungsmanagement des Studienkollektivs.....	60
4. Diskussion	62
5. Schlussfolgerung	72
6. Literaturverzeichnis	73
Anhang: CRF der DOAK- Studie	79

Glossar und Verzeichnis der Abkürzungen

Abb.	Abbildung
ACM	Arteria cerebri media
ACS	Akutes Koronarsyndrom
ADP	Adenosindiphosphat
AE (engl.)	Adverse Event
aHT	Arterieller Hypertonus
ALAT	Alanin- Aminotransferase
Allo- Ak	Allo- Antikörper
ANV	Akutes Nierenversagen
APTC	Aktiviertes Prothrombinkomplexkonzentrat
aPTT	Aktive partielle Thromboplastinzeit
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
ASS	Acetylsalicylsäure
AT	Antithrombin
aXa	anti- Xa
BE (engl.)	Bleeding episodes
Bili	Bilirubin
BMI	Body mass index
BOP (engl.)	Bleeding on probing
bzw.	Beziehungsweise
ca.	cirka
CCE	Cholezystektomie
CG (engl.)	Control group
CGA (engl.)	C = (Cause), GFR (G 1–5), Albuminurie
CK- MB	Creatininkinase- Myokardtyp
CKD (engl.)	Chronical kidney disease
COPD (engl.)	Chronical obstructive pulmonary disease
CR (engl.)	Clinical review

CrCl (engl.)	Creatinin Clearance
Crea	Creatinin
CRF (engl.)	Case report form
CS (engl.)	Cohort study
CTS	Carpaltunnelsyndrom
CYP3A4	Cytochrom P3A4
d (engl.)	Day
DAPT	Duale Antiplättchentherapie
DDAP	Desmopressin
DDAVP	Desmopressin: 1- Desamino- 8- D- Arginin- Vasopressin
DE	Dabigatranetexilat
DIC (engl.)	Disseminated intravasal coagulation
DM	Diabetes Mellitus
DOAK	Direkte(s) Orale(s) Antikoagulantien/ (-ium)
DTI	Direkte Thrombinantagonist
dTT (engl.)	Diluted thrombin time
DXA	Direkte Faktor Xa Antagonisten
ECT (engl.)	Ecarin Clotting Time
EHRA (engl.)	European Heart Rhythm Association
EK	Erythrozytenkonzentrat
FXa	Aktivierter Faktor X
GBR (engl.)	Guided bone regeneration
GCCC (engl.)	Graz Considerations for Compromised Coagulation
GIT	Gastrointestinaltrakt
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GP	Glycoprotein
h (engl.)	Hour
HA	Hämophilie A
HAS- BLED score (engl.)	Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly score
Hb	Hämoglobin
HB	Hämophilie B

HIT	Heparininduzierte Thrombozytopenie
HIV (engl.)	Human immune deficiency
HNO	Hals Nasen Ohren
HRB (engl.)	High risk of bleeding
HUS	Hämolytisch Urämisches Syndrom
I.E.	Internationale Einheit
i. m.	Intramuskulär
i.v.	Intravenös
ICD (engl.)	Implantable Cardioverter Defibrillator
INR (engl.)	International Normalised Ratio
ITP	Immunthrombozytopenische Purpura
K- TEP	Knie- Totalendoprothese
kg	Kilogramm
KH	Kieferhöhle
KHK	Koronare Herzerkrankung
LHM	Lokal hämostyptische Maßnahmen
LAA (engl.)	Left atrial apendage
LRB (engl.)	Low risk of bleeding
LVAD (engl.)	Left ventricular assist device
LVEF (engl.)	Left ventricular function
Mb.	Morbus
M1	Pars sphenoidalis der Arteria cerebri media
m ²	Quadratmeter
Max.	Maximal
mg	Milligramm
min.	Minuten
mm ³	Kubikmillimeter
mmHG	Millimeter-Quecksilbersäule
MPL	Mukoperiostlappen
N.	Neoplasmie
NKF (engl.)	National Kidney Foundation
NMH	Niedermolekulares Heparin
NOAK	Neue(s) Orale(s) Antikoagulant(ium)/ien
NOPAI (engl.)	New oral platelet aggregation inhibitor
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum

nvVHF	Nicht valvuläres Vorhofflimmern
NYHA (engl.)	New York Heart Association
OAM	Orale Antithrombotika
occ.	Occipital
OZ	Operative Zahnentfernung
ÖGARI	Österreichische Gesellschaft für Anästhesiologie, Reanimation und Intensivmedizin
P- gp	P- Glykoprotein
PAE	Pulmonalarterienembolie
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCC (engl.)	Prothrombin complex concentrate
PE	Probeexzision
PFA- 100 (engl.)	Platelet function analyzer- 100
PGU	Parodontale Grunduntersuchung
PHK	Primäre Hämostasekapazität
POT	Postoperativer Tag
PT (engl.)	Prothrombin time
PTCA	Perkutane transluminale koronare Angioplastie
PTE (engl.)	Post thrombotic embolism
PTT (engl.)	Partial thromboplastin time
PTZ	Partielle Thromboplastinzeit
PZ	Prothrombin Zeit
RCT (engl.)	Randomized clinical trial
Rco (engl.)	Ristocetin cofactor
RELY (engl.)	Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulant Therapy
s	Seconds
s.	Siehe
s.c.	Subcutan
SG (engl.)	Study group
SNRI (engl.)	Serotonin norepinephrine reuptake Inhibitor
SSRI (engl.)	Selective serotonin reuptake inhibitor
St.p.	Status post
STEMI	ST- Elevation Myokardinfarct
TAI	Thrombozytenaggregationsinhibitor
Tgl.	Täglich
TIA	Transiente ischämische Attacke
TEP	Totalendoprothese

TT (engl.)	Thrombintime
TTP	Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura
TVT	Tiefe Venenthrombose
TZ	Thrombinzeit
T- ASS	Thrombo- ASS [®] , s. ASS
u.a.	Unter anderem
UFH	Unfraktioniertes Heparin
uvm.	und vieles mehr
VAS	Visuelle Analogskala
VKA	Vitamin K Antagonist
VTE	Venöse Thrombembolie
vWB	Von-Willebrand
z. B.	Zum Beispiel
Z. n.	Zustand nach
zAVK	Zentrale Verschlusskrankheit
µL	Mikroliter

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Mundbodenblutung nach Extraktionen und Osteotomie (Blutungsgrad IV).

Abb. 2: Primäre Defektfüllung mit Tamponade durch biochirurgischer Gelatine.

Abb. 3: Blutungsgrad I post extractionem.

Abb. 4: Hämatom ohne Anämiezeichen entspricht Blutungsgrad III.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Graz Considerations for Compromised Coagulation (Auszug).
(Acham S, 2016)

Tabelle 2: Häufige Antithrombotika im klinischen Alltag.

Tabelle 3: Indikationen für die Therapie mit DOAK.

(Fachinformation Xarelto® 15 mg. Available at:
https://www.deutschesarztportal.de/fileadmin/downloads/fi/Xarelto_15mg_FI_Oktober2017.pdf Letzter Zugriff: 19.08.2018.)

Tabelle 4: Arzneimittelwechselwirkungen und Empfehlung für die gleichzeitige Einnahme von Xarelto®. (Fachinformation Xarelto® 15 mg. Available at:
https://www.deutschesarztportal.de/fileadmin/downloads/fi/Xarelto_15mg_FI_Oktober2017.pdf Letzter Zugriff: 19.08.2018.)

Tabelle 5: Eingriffsbezogene Risikoeinteilung laut ÖGARI. (Available at: <https://www.oegari.at/arbeitsgruppen/arge-perioperative-gerinnung/915>.
Letzter Zugriff: 23.06.2018.)

Tabelle 6: Klassifikation der Eingriffe in der Oralen Chirurgie nach GCCC.
(Acham S, 2016)

Tabelle 7: HAS- BLED Score zur Beurteilung des Hämorrhagierisikos.
(Pisters R et al, 2010)

Tabelle 8: Einteilung der Operationen gemäß EHRA. (Heidbuchel H et al, 2015)

Tabelle 9: Das periprozedurale Management von PatientInnen unterschiedlicher Gerinnungsstörungen nach dem Graz Considerations for Compromised Coagulation (GCCC) (Acham S, 2016)

Tabelle 10: Korrelation der Creatininclearance und des Dosisintervalls bis zum Erreichen der vollständigen Gerinnungskompetenz.
(Healey J et al, 2012; Wolff HP, 2016)

Tabelle 11: Klassifizierung der chronischen Niereninsuffizienz durch die National Kidney Foundation. (Herold, 2010)

Tabelle 12: Studienkonforme Klassifikation der oralen Hämorrhagie.

Tabelle 13: Untersuchungen in der postoperativen Beobachtungsperiode.

Tabelle 14: Geschlechtsverteilung der StudienteilnehmerInnen.

Tabelle 15: Häufigkeit der Direkten Oralen Antikoagulantien im Studienkollektiv.

Tabelle 16: Altersverteilung der StudienteilnehmerInnen.

Tabelle 17: Blutungsrelevante Diagnosen der Studienpopulation.

Tabelle 18: Parodontales Spektrum des Studienkollektivs.

Tabelle 19: Häufigkeit der Indikationen für die DOAK- Einnahme im Studienkollektiv.

Tabelle 21: Eingriffsbezogene Häufigkeit der Studienpopulation.

Tabelle 22: Frequenz operativer Eingriffe des Studienkollektivs.

Tabelle 23: Häufigkeit der Blutungsgrade der ProbandInnen.

Tabelle 24: Relevante Variablen des postoperativen Verlaufs.

Tabelle 25: „Drug Holiday“ der Studienpopulation (mittelwertig).

Tabelle 26: Publierte Gerinnungsanalytik bei oralchirurgischen PatientInnen unter DOAK.

Tabelle 27: Absetzen von Dabigatran anhand des Blutungsrisikos und der Nierenfunktion. (Wolff H.P., 2016)

Tabelle 28: Internationale Evidenzdaten zu periprozeduralen Strategien.

Vorwort

Seit der Markteinführung des ersten Direkten Oraln Antikoagulantiums (DOAK) bzw. Neuen Oraln Antikoagulantiums (NOAK) zur Schlaganfallprophylaxe bei nicht valvulärem Vorhofflimmern nach 70- jährigem Einsatz der Vitamin- K- Antagonisten, wurden weitere DOAK entwickelt und die Zahl ihrer Verordnungen steigt. Schließlich wurden auch die Indikationen in den letzten Jahren sukzessive erweitert.

In weltweiten Publikationen existieren widersprüchliche Ergebnisse zu Inzidenz und Intensität von Blutungsereignissen unter DOAK- Therapie. Insbesondere die standardisierte Quantifizierung von Blutungen ist in diesem Kontext erschwert. Die Abkürzung „DOAK“ wird der Wirkungsweise gerechter, weshalb dieses Akronym in der vorliegenden Arbeit bevorzugt Verwendung findet.

Das periprozedurale Management ist ein komplexes klinisches Problem. 2006 wurde ein Gerinnungskonzept für zahnärztliche und oralchirurgische Eingriffe an der Grazer Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheits etabliert, um eine erhöhte Behandlungssicherheit bei Gerinnungsstörungen zu gewährleisten. 2015 erfolgte dessen Aktualisierung unter Einbeziehung der neuen Direkten Oraln Antikoagulantien. Das „Grazer Gerinnungskonzept 2015“ (s. Tabelle 1) stützt sich auf Empfehlungen, Expertenmeinungen und Studien geringer Evidenz.

Der Neuigkeitswert der vorliegenden Arbeit besteht in der Erhebung der Inzidenz und der Klassifizierung von Blutungsereignissen mittels verschiedener Schweregrade nach oralchirurgischen Eingriffen unter DOAK- Therapie bei Berücksichtigung der Empfehlungen des Grazer Gerinnungskonzeptes. Zudem werden perioperative Strategemaßnahmen von internationalen Publikationen diskutiert.

Die Überprüfung der Empfehlungen in Bezug auf die DOAK- Therapie erfolgte im Rahmen einer prospektiven, klinischen Beobachtungsstudie (EK Nr: 1228/2017). Ein positives Votum wurde bei der lokalen Ethikkommission eingeholt.

Der theoretische Kern der Arbeit besteht in der Beurteilung der „Grazer Empfehlungen“ im Kontext der aktuellen, einschlägigen Literatur. Im Rahmen der Diplomarbeit werden auch das Blutungsrisiko und Management von Überdosierung und akuten Blutungskomplikationen im Hinblick auf die Implementation systemischer und diverser lokaler hämostyptischer Maßnahmen geschildert.





Coagulation disorder	Recommended measures			
Treatment with DOACs (direct oral anticoagulants)	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4
	 <p>No need for periprocedural alteration of DOACs.</p>	 <p>Last dose of DOACs: 10- 12 h before surgery. Resume DOACs: 0- 6 h after surgery.</p>	 <p>Last dose of DOACs: 18- 24 h before surgery. Resume DOACs: 6- 24 h after surgery.</p>	 <p>Last dose of DOACs: 48 h before surgery. Start LMWH bridging!</p>
<p>Discontinuation only strictly after consulting an internist. Strict caution to renal impairment!</p> <p>Compulsory primary local hemostatic measures!</p>				

Tabelle 1: Graz Considerations for Compromised Coagulation (Auszug).

1. Einleitung und wissenschaftlicher Hintergrund

1. 1. Stratifizierung des Blutungsrisikos

Welche periprozedurale Strategie verfolgt wird, hängt primär vom individuellen, hämorrhagischen Risiko sowie von der Lokalisation, Ausdehnung und Invasivität des Eingriffs ab.

1. 1. 1. Medikamentös induzierte Hämostasestörungen

Gerinnungstests können hilfreiche Informationen zu erhöhtem Blutungsrisiko liefern. So ist mit höherem Risiko bei orthopädischen Eingriffen ab einem *diluted thrombin time* (dTT) (ng/ ml) Grenzwert von 67 und 200 bei Tiefer Venenthrombose / Pulmonalarterienembolie (TVT/ PAE) zu rechnen. (Fachinformation Pradaxa® 110 mg. Entnommen von: https://www.gelbe-liste.de/produkte/Pradaxa-110-mg-Hartkapseln_505569/fachinformation. Letzter Zugriff: 18. 08. 2018)

Nach aktuellem Stand ist mit Ausnahme von Dabigatran kein zugelassenes Antidot für lebensbedrohliche Blutungen unter Therapie mit Direkten Oralen Antikoagulantien (DOAK) verfügbar und umso mehr ist die sorgfältige Stratifizierung des Blutungsrisikos für eine klare, präoperative Vorgehensweise unumgänglich. Das Blutungsrisiko ist per definitionem niedrig, wenn jegliche Blutung im Rahmen des Eingriffs in einer leicht zugänglichen Lokalisation liegt und durch mechanische Kompression kontrollierbar ist. In diesem Fall spricht man von einer unkritischen Blutung. Im Unterschied zu Blutungen unter TAI zeigen PatientInnen unter DOAK tiefe Gewebsblutungen, die bei großer Expansion zu oberen Atemwegsobstruktionen und Asphyxie führen können. Viele Faktoren wie schwere Gingivitiden, Alkoholabusus, Aspirineinnahme, traumatisches Operationsvorgehen, Komorbiditäten (Koagulopathien, Lebererkrankungen) spielen eine aggravierende Rolle für Blutungsmechanismen (Scully C. et al., 2002).

Das Absetzen der DOAK vor Eingriffen mit einem mittlerem bis hohem Blutungsrisiko besitzt klinische Gültigkeit und die medikamentöse Unterbrechung kann für ein bis zwei Tage verlängert werden, wenn eine eingeschränkte Niereninsuffizienz vorliegt (Harrison T. R., 2017). Ein hohes Blutungsrisiko liegt vor, wenn das Blutungsrisiko nicht akzeptabel ist und abhängig von Lokalisation alle Eingriffe subsumiert, die eine klinisch relevante Blutung hervorrufen können. Bestimmte Untergruppen von PatientInnen haben möglicherweise ein erhöhtes Blutungsrisiko und sollten deshalb bei den ersten Anzeichen für eine relevante Hämorrhagie regelmäßig kontrolliert bzw. überwacht werden.

Hämorrhagien können entweder massiv oder diffus sein. Im Rahmen von hämostaseologischen Störungen stellt die diffuse Blutung vor allem bei kritisch, kranken PatientInnen mit Multimorbidität und Polypragmasie eine große Herausforderung für BehandlerInnen dar (Roller RE et al., 2010) und kann die Gabe von Erythrozytenkonzentraten erfordern.

Neben oralen Antikoagulantien kommen auch parenteral applizierte Arzneimittel zur wirksamen Hemmung plasmatischer Gerinnungsfaktoren in der klinischen Praxis zum Einsatz.

Die therapeutische Antikoagulation durch Direkte Orale Antikoagulantien (DOAK) findet inzwischen eine breite klinische Anwendung und gewinnt zunehmend an Bedeutung. So wurde auch Edoxaban (Lixiana®) als 4. DOAK 2015 bundesweit zugelassen.

Eine unerwünschte Arzneimittelwirkung aller Antithrombotika ist die Blutungskomplikation insbesondere die Schleimhautblutung. Ein Überblick häufiger, zugelassener Antithrombotika ist in Tabelle 2 dargestellt. Auch neue, in den USA bereits zugelassene Arzneimittel wie der neue, direkte, orale Faktor Xa Inhibitor Betrixaban (Bevyxxa®, Portola Pharmaceuticals) tragen zum ständigen Wachstum des medizinischen Wissens bei (Aditya S et al, 2012) und stellen Operateure vor neue Herausforderungen im Bemühen die neueste Evidenz in praktisch medizinisches Handeln zu integrieren.

1. 1. 1. 1. Direkte Orale Antikoagulantien (DOAK)

Zu den Direkten Oralen Antikoagulantien gehören der direkte Thrombininhibitor, Dabigatran Etexilat (DE, Pradaxa®, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc., Ridgefield, CT), und die direkten Faktor- Xa- Inhibitoren (DXA), Apixaban (Eliquis®, Bristol Myers Squibb), Edoxaban (Lixiana®) und Rivaroxaban (Xarelto®, Bayer Pharma AG, Berlin).

Gruppe/ Substanz	
Direkte Thrombin- Inhibitoren (DTI)	Dabigatran (z.B. Pradaxa®)
Direkte Xa- Inhibitoren (DXA)	Apixaban (z.B. Eliquis®)
	Edoxaban (z.B. Lixiana®)
	Rivaroxaban (z.B. Xarelto®)
Niedermolekulare Heparine (NMH)	Dalteparin (z.B. Fragmin®)
	Enoxaparin (z.B. Clexane®)
	Nadroparin (z.B. Fraxiparin®)
	Reviparin (z.B. Clivarin®)
	Tinzaparin (z.B. Innohep®)
Pentasaccharide	Fondaparinux (z.B. Arixtra®)
Vitamin-K-Antagonisten (VKA)	Phenprocoumon (z.B. Marcumar®)
	Acenocoumarol (z.B. Sintrom®)
	Warfarin (z.B. Coumadin®)
Thrombozytenaggregationsinhibitoren (TAI)	Azetylsalizylsäure (z.B. Thrombo- ASS®)
	Clopidogrel (z.B. Plavix®)
	Prasugrel (z.B. Efient®)
	Ticagrelor, (Brilique®)

Tabelle 2: Häufige Antithrombotika im klinischen Alltag.

Bekannt ist diese Medikamentengruppe im klinischen Alltag unter der Abkürzung NOAK, Neue Orale Antikoagulantien, obwohl diese Arzneimittelstoffe in Europa bereits seit 2009 auf dem Markt sind (Breik et al, 2014).

Der Entwicklung der DOAK liegen die Nachteile der Vitamin K Antagonisten wie verzögerter Wirkungseintritt, individuelle Dosierung, zahlreiche Interaktionen mit Medikamenten und Nahrungsmitteln, regelmäßige, laborchemische Monitorisierung zu überwinden, zugrunde (Kazmi R. et al., 2011). Durch die direkte Beeinträchtigung eines einzelnen Gerinnungsfaktors sollte ein Mehrnutzen gegenüber der Vergleichstherapie entstehen.

Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und von Lungenembolien bei Erwachsenen

Schlaganfallprophylaxe und Prophylaxe systemischer Embolien bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern bei Erwachsenen

Prophylaxe von rezidivierenden TVT und Lungenembolien bei Erwachsenen

Thromboseprophylaxe bei größeren orthopädischen Eingriffen an den unteren Extremitäten wie Hüft- und Knieprothesen bei Erwachsenen

Tabelle 3: Indikationen für die Therapie mit DOAK.

Die Verschreibungszahlen von DOAK haben im Vergleich zu den konventionellen Antikoagulanzen in den letzten Jahren zugenommen. Aktuell sind Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban die Alternativtherapie zu Warfarin bei nvVHF. (Harrison T. R., 2017)

In der Therapie mit DOAK ist zulassungskonform keine Dosisanpassung bis auf einige Ausnahmen (s. weiter unten), kein routinemäßiges Gerinnungsmonitoring sowie keine Ernährungseinschränkung erforderlich. DOAK weisen einen raschen Wirkeintritt mit einem maximalen Plasmaspiegel nach wenigen Stunden sowie eine reversible FXa- Inhibition auf.

Die entwickelten Wirkstoffe hemmen gezielt Proteine und Proteasen der Gerinnungskaskade. So hemmt der Wirkstoff Dabigatran direkt das Thrombin und wurde zuerst in der postoperativen Thromboseprophylaxe 2008 und seit September 2011 ebenfalls für nicht valvuläres Vorhofflimmern zugelassen. Der klinische Einsatz eines der ersten Thrombinhemmer Melagatran/ Ximelagatran (MELAGATRAN ASTRA ZENECA/ EXANTA®) ist aufgrund der Lebertoxizität weitgehend umstritten und dieses Präparat ist seit 2006 nicht mehr auf dem Markt.

Die häufigste Indikation für DOAK ist die Vorhofflimmerarrhythmie, die häufigste Ursache für zerebrale Insulte. Das Schlagunfallrisiko lässt sich durch den CHA₂DS₂-VASC-Score berechnen.

Neben der Schlaganfallprophylaxe bei nicht valvulärem Vorhofflimmern (nvVHF) ohne rheumatische Klappenerkrankung mit zusätzlichen Risikofaktoren werden DOAK zur Behandlung und Sekundärprophylaxe der TVT und der PE, der Prophylaxe von venösen Thrombembolien nach elektiven Hüft- bzw. Kniegelenkersatzoperationen (Hüft- TEP/ Knie- TEP) (s. Tabelle 3) und der Sekundärprophylaxe nach akutem Koronarsyndrom (ASC) mit erhöhten kardialen Biomarkern, Troponin I/ T und Creatinkinase (CK- MB) verschrieben. Weiters wird eine Umstellung von VKA auf DOAK bei stark schwankenden INR- Werten trotz hoher Compliance oder bei hohem Risiko für intrazerebrale Blutungen empfohlen. Allerdings sollte eine bereits bestehende und gut eingestellte Therapie mit VKA nicht umgestellt werden. Mittel der Wahl für viele Indikationen, zum Beispiel: künstliche Herzklappenersatz, mechanische Herzunterstützungssysteme (LVAD), valvuläres VHF oder bei PatientInnen mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/ min sind die VKA. Wenn eine Umstellung erfolgen soll, wird nach Absetzen des VKA, abhängig von der Indikationsstellung der antikoagulatorischen Therapie und dem INR- Wert die Therapie mit einem DOAK eingeleitet. Eine rasche Antagonisierung der DOAK ist grundsätzlich möglich. Es gibt bereits ein zugelassenes Antidot für den Thrombininhibitor Dabigatran (Pradaxa®), während für die Gruppe der Anti- Xa- Inhibitoren aktuell noch keine zugelassenen Antidote existieren. (Wolff H.P., 2016).

Überdies beschreibt eine Publikation off- label Verschreibungen von DOAK wie zum Beispiel wandständige Thromben, niedrige Ejektion Fraction, Immobilisation, Aortenaneurysmen, Thrombozytose und ausgedehnte superfizielle Trombophlebitiden. (Schwartz J. et al., 2017)

Dabigatran Etextilat (DE), das einzige DOAK Prodrug, wird über den Gastrointestinaltrakt absorbiert und zu Dabigatran umgewandelt. Im Gegensatz zu Heparin, das nur freies Fibrin bindet, geht DE sowohl eine antagonistische Bindung mit freiem, als auch an Fibrin gebundenem Thrombin (Faktor IIa) ein. Der Großteil des Wirkstoffs wird über die Nieren (80%), der Rest (20%) über die Leber ausgeschieden. Die HWZ beträgt 12 - 17 Stunden. Aufgrund der renalen Exkretion sind erhöhte Plasmaspiegel bei Niereninsuffizienz messbar. (Harrison T. R., 2017). Das Wirkmaximum von Dabigatran tritt bereits nach zwei Stunden ein. Nach drei Tagen ist eine stabile Plasmakonzentration erreicht und ab diesem Zeitpunkt hält die Wirkung von einer Einzeldosis von Dabigatran 22 Stunden an.

Aufgrund der stabilen Pharmakodynamik kann auf eine laborchemische Monitoring verzichtet werden. Eine Dosisanpassung ist vor Beginn der Therapie und bei Niereninsuffizienz notwendig. Im Fall einer schweren Niereninsuffizienz ist Dabigatran kontraindiziert. Das Nierenmonitoring für DE wird 1-2 Mal pro Jahr empfohlen (Breik et al, 2014). Für die laborchemische, qualitative Bestimmung kann der aPTT Wert berücksichtigt werden und vom Zeitpunkt der letzten Gabe des DE abhängt.

Zahlreiche Vorteile von Dabigatran gegenüber Vitamin- K- Antagonisten werden in der Literatur beschrieben. So ist das geringere Risiko einer intrakraniellen Hämorrhagie zu nennen. Das Blutungsrisiko bei elektiven, oralchirurgischen Eingriffen ist sowohl unter Dabigatran, als auch Warfarin gleich, hingegen ist das Risiko von Blutungskomplikation bei dringenden Operationen unter Dabigatran laut einer Studie erhöht (Healy et al 2012).

Die Einnahmefrequenz von DE ist zwei Mal täglich. Zu den häufigen Nebenwirkungen zählen unter anderem Kopfschmerzen, gastrointestinale Beschwerden und Arthralgien. Die Induktoren des P- Glycoproteins schwächen den antithrombotischen Effekt von Dabigatran und Rivaroxaban. Abgesehen von Inhibitoren des P- Glycoproteins, die indirekt zur Steigerung der Antikoagulation von Dabigatran oder Rivaroxaban führen, kann auch die gleichzeitige Gabe von NSAR und ASS das Risiko einer Blutungskomplikation erhöhen und sollte bei diesem Patientengut gemieden werden. (Harrison T. R., 2017)

Das Anwendungsgebiet von **Apixaban** ist in Tabelle 3 beschrieben. Die Halbwertszeit beträgt 12 Stunden. Eine Dosisanpassung erfolgt bei Vorliegen von zwei der folgenden Faktoren: PatientInnen über 80 Jahre, Körpergewicht unter 60 kg oder Serumkreatinin > 1,5 mg/ dl. Eine moderate Nierenfunktionsstörung ist ebenso eine Indikation für die Dosisanpassung. Eliquis® ist kontraindiziert bei dialysepflichtigen PatientInnen, Lebererkrankung mit Koagulopathie und einem klinisch relevantem Blutungsrisiko, bei einer hämodynamisch instabilen PE und Thrombose, bei pulmonaler Embolektomie, Nierenversagen, künstlicher Herzklappe oder bei schwerer Leberfunktionsstörung. (Harrison T. R., 2017)

Die gleichzeitige Gabe von Eliquis® mit anderen Antikoagulanzen wie NMH, UFH, Heparinderivaten ist kontraindiziert. Die gleichzeitige Einnahme von Apixaban und Thrombolytika, GP IIb/ IIIa- Rezeptorantagonisten, Thienopyridine, Dipyridamol, Dextran oder Sulfinpyrazon wird nicht empfohlen.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit TAI oder NSAR ist Vorsicht geboten. Die gleichzeitige Gabe von Azol- Antimykotika oder HIV- Proteaseinhibitoren, die eine starke CYP3A4 und P- gp Inhibition aufweisen, wird nicht empfohlen. Starke Induktoren (Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Johanniskraut) von CYP3A4 und P- gp können die Eliquis® Exposition erniedrigen und die Wirksamkeit beeinträchtigen. Deshalb ist die gleichzeitige Anwendung auch in diesem Fall nicht empfohlen. (Wolff H.P., 2016)

Die Indikationen von **Edoxaban** sind in Tabelle 3 subsumiert. Die Bioverfügbarkeit beträgt 50%, die Halbwertszeit 9- 11 Stunden und die renale Ausscheidung 35%. (Harrison T. R., 2017)

Es wird eine Standarddosis von 1x 60 mg tgl. verabreicht. Eine Dosisreduktion (1x 30 mg tgl.) ist bei moderater Niereninsuffizienz, geringem Körpergewicht (< 60 kg) und der gleichzeitigen Einnahme von Edoxaban mit P- gp- Inhibitoren (Dro-nedaron, Erythromycin, Ketoconazol, Ciclosporin) empfohlen. Eine Dosisanpassung ist bei gleichzeitiger Einnahme von Rifampicin, Johanniskraut oder Amiodaron nicht erforderlich. Die Anwendung von Lixiana® wird nicht bei terminaler Niereninsuffizienz oder schwerer Leberfunktionsstörung empfohlen. Deswegen sollten die Nieren- und Leberfunktion vor Beginn der Therapie mit Lixiana® laborchemisch bestimmt werden. Bei PatientInnen mit Lebererkrankung und Koagulopathie, bei klinisch relevantem Blutungsrisiko, während der Schwangerschaft oder Stillzeit ist Lixiana® laut Fachinformation Lixiana® 60 mg kontraindiziert.

Außerdem ist eine Umstellung von VKA, Heparin oder von einem anderen DOAK auf Lixiana® möglich. Nach Absetzen von Lixiana® sollten parenterale Antikoagulanzen oder Nicht- VKA- orale Antikoagulanzen zum Zeitpunkt der nächsten vorgesehenen Lixiana-Dosis begonnen werden. Die erneute Umstellung von unfraktioniertem Heparin bzw. die erste Gabe von Lixiana® postoperativ ist nach Infusionsstopp 4 Stunden später möglich. Nach Absetzen von subkutanem NMH sollte die nächste Gabe von Lixiana® zum Zeitpunkt der nächsten vorgesehenen Dosis des subkutanen Antikoagulans begonnen werden. (Wolff H.P., 2016)

Rivaroxaban hat die erwähnten Indikationen der DOAK (s. Tabelle 3). Zudem wird Rivaroxaban auch zur Sekundärprophylaxe nach akutem Koronarsyndrom (ACS) mit erhöhten Biomarkern und meist in Kombination mit ASS in niedriger, cardioprotektiver Dosierung (< 320 mg) oder mit DAPT verschrieben.

Höhere Dosierungen von Aspirin wirken wegen der möglichen Inhibition der Prostacyclinsynthese weniger antithrombotisch. Eine Dosisanpassung ist im Hinblick auf Alter, Geschlecht oder Körpergewicht nicht erforderlich. Das gilt auch für PatientInnen mit leichter Nierenfunktionsstörung, da die renale Ausscheidung 33 % beträgt. Bei Niereninsuffizienz Grad V wird Xarelto® nicht empfohlen, wohingegen bei Niereninsuffizienz Grad IV eine Dosisreduktion angeraten ist. Zudem wird die Gabe von Xarelto® für Personen unter 18 Jahren, PatientInnen mit hämodynamisch instabiler PAE bzw. PatientInnen mit PAE und pulmonaler Embolektomie oder PatientInnen mit künstlichen Herzklappen nicht empfohlen. Zu den Kontraindikationen zählen unter anderem akute klinisch relevante Blutungen, Lebererkrankungen mit Koagulopathie und klinisch relevantem Blutungsrisiko, Schwangerschaft oder Stillzeit, etc. Die Kardioversion hingegen stellt keine Kontraindikation dar. Die Bioverfügbarkeit liegt zwischen 80- 100 % und der max. Plasmaspiegel ist nach 2- 4 Stunden erreicht. Die Halbwertszeit (11- 13 Stunden bei älteren, 5- 9 Stunden bei jüngeren PatientInnen) spielt beim Festlegen des präoperativen Dosisintervalls eine Rolle. (Wolff H.P., 2016)

Medikamente	Gleichzeitige Gabe mit Rivaroxaban
Azol- Antimykotika (Ketokonazol, Itrakonazol, Voriconazol, Posaconazol)	nicht empfohlen
Proteaseinhibitoren (Ritonavir)	nicht empfohlen
Antiarrhythmika (Dronedaron)	sollte vermieden werden
TAI (Clopidogrel 300 mg)	Vorsicht wegen erhöhtem Blutungsrisiko
NSAR (Naproxen 500 mg, ASS 500 mg)	Vorsicht wegen erhöhtem Blutungsrisiko
Antibiotika (Rifampicin)	sollte vermieden werden
Antikonvulsiva (Phenytoin, Carbamezopin, Phenobarbital)	nicht empfohlen
Pflanzliche Antidepressiva (Johanniskraut)	nicht empfohlen
Fluconazol 400 mg	möglich
Antibiotika (Carithromycin, Erythromycin)	möglich

Tabelle 4: Arzneimittelwechselwirkungen und Empfehlung für die gleichzeitige Einnahme von Xarelto®.

Die Einnahme von Xarelto® wird gleichzeitig mit einer Mahlzeit empfohlen, um die Bioverfügbarkeit, welche im Nüchternzustand 60 % beträgt, zu erhöhen und die Gefahr von Embolien möglichst gering zu halten. Die gleichzeitige Gabe von Xarelto®, NSARs und TIA ist wegen des höheren Blutungsrisikos zu vermeiden. Das gilt auch für die systemische Behandlung mit Azol- Antimykotika, Ketokonazol, Itrakonazol, Voriconazol, Posaconazol und dem HIV- Proteaseinhibitor: Ritonavir. Diese zählen zu starken CYP3A4- Inhibitoren und starken P- Glycoprotein- Inhibitoren. Auch die gleichzeitige Gabe mit Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin sollte vermieden werden. Eine umfassende Auflistung der Wechselwirkungen ist in Tabelle 4 zu finden. (Wolff H.P., 2016)

1. 1. 1. 2. Vitamin- K- Antagonisten

Cumarinen bzw. Vitamin K1 Antagonisten wie Phenprocoumon (Marcoumar®, Falithrom®), Acenocoumarol (Sintrom®) und Warfarin (Coumadin®) haben eine mehrtägige Wirkungsdauer.

Die Faktoren des Prothrombinkomplexes (=II, VII, IX, X) und die Proteine C und S werden in der Leber durch Vitamin- K1 carboxyliert bzw. synthetisiert. (Beine O. R., 2005). Durch Mangel bzw. Inhibition dieses Vitamins entstehen funktionsuntüchtige Vorstufen und die Gerinnungskompetenz wird beeinträchtigt. Phenprocoumon weist eine lange Halbwertszeit von 7- 10 Tagen auf und Dosisveränderungen sind erst nach 3- 4 Tagen anhand des INR Wert zu sehen. Nach Absetzen des VKA dauert es 7- 14 Tage bis die Gerinnung wieder normalisiert ist. (Harrison T. R., 2017)

Der Großteil der kleinen bis mittelgroßen, oralchirurgischen Eingriffe wird an der Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheits Graz unter einem INR-Wert < 3.5. Dieser Grenzwert für die sichere Durchführung des dentoalveolären Eingriffs ohne Unterbrechung der Therapie mit VKA wird auch von anderen Studienautoren genannt (Aframian DJ et al, 2007; Jimson S et al, 2015; Febbo A et al, 2016). Auch ein INR < 4.0 führt gemäß anderen Studienautoren (Evans IL et al, 2002; Kämmerer PW et al, 2015) zu keinen klinisch, relevanten Nachblutungen, während eine multizentrische Studie eine signifikante Differenz beobachten konnte (Iwabuchi H et al, 2014).

Pototski (et al, 2007) sieht für oralchirurgische Eingriffe den optimalen *International Normalised Ratio* (INR) - Wert bei < 2.5 und hebt für kleinere Eingriffe wie Biopsien, Zahnextraktion, etc. einen INR < 4.0 hervor.

Das abgestufte Procedere des „Graz Considerations for Compromised Coagulation (GCCC)“ beinhaltet Gruppe- 1- Eingriffe, die ohne Änderung der bestehenden oralen Antikoagulation durchgeführt werden können, Gruppe- 2- Eingriffe bei einem INR- Wert unter 3.5, Gruppe- 3- Eingriffe bei einem INR Wert unter 3 und Gruppe 4 Eingriffe bei einem INR Wert unter 2.

Der therapeutische Bereich der VKA liegt bei 2- 3.5 (bzw. 4) und ist abhängig von der Indikationsstellung, somit können Gruppe- 1 bis Gruppe- 3- Eingriffe ohne Unterbrechung der VKA und guter Compliance erfolgen. In dieser Situation ist keine weitere Abklärung erforderlich. Für Gruppe- 4- Eingriffe wird die konsiliarische, internistische Rücksprache bezüglich der Pause und der Notwendigkeit von Heparin empfohlen. Für Gruppe 4 Eingriffe werden das eingriffsbezogene Blutungsrisiko und das individuelle Thromboembolierisiko berücksichtigt, um eine risikoadaptierte Therapieentscheidung für das perioperative Gerinnungsmanagement treffen zu können. (Aham S, 2016)

Bei niedrigem Thromboembolierisiko wird die Gabe von NMH oder alternativ keine zusätzliche Antikoagulation in Betracht gezogen. Bei mittlerem Thromboembolierisiko wird das vorübergehende Absetzen des VKA bis zum 1. postoperativen Tag und die Gabe von Heparin in prophylaktischer Dosierung und bei hohem VTE-Risiko wird das vorübergehende Absetzen des VKA bis zum 1. postoperativen Tag und die Gabe von Heparin in therapeutischer Dosierung erwogen. (Herold G., 2010) Oralchirurgische Operationen können nach vorübergehender Umstellung auf Heparin sicher durchgeführt werden und postoperative Blutungen können unter Zuhilfenahme von LHM gestillt werden. (Little JW et al., 2002)

1. 1. 1. 3. Heparine und Heparinoide

Heparin blockiert Thrombin indirekt, indem es Antithrombin aktiviert. Dadurch hängt die antithrombotische Wirksamkeit vor allem von der Verfügbarkeit von Antithrombin ab, deshalb kann Heparin in seiner Wirkung variieren.

Während des langsamen Prozesses der Änderung der molekularen Konformation entsteht ein Heparin- Antithrombin- Komplex, das am Thrombin- Komplex bindet. UFH steigert durch diese Komplexbildung die antikoagulatorische Wirkung von Antithrombin- III Die Antikoagulation von Heparin findet auch durch Hemmung des Faktor Xa statt.

Unfraktioniertes Heparin (UFH) hat eine mittlere Molmasse von 15000 und kommt neben der Thromboseprophylaxe u.a. auch in der Therapie der VTE zum Einsatz. Bei Leber- oder Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung von UFH erforderlich. Die NMH, mit mittlerer Molmasse von 4500 Dalton (Dalteparin Fragmin®) hemmen aufgrund ihres niedrigeren Molekulargewichts im Vergleich zu UFH den Faktor Xa selektiv. Das NMH wird retikuloendothelial metabolisiert und renal eliminiert und ist wirksamer als UFH. Bei Vorliegen von Leber- oder Niereninsuffizienz ist wegen des Kumulationsrisikos eine Dosisanpassung zwingend erforderlich. Routinemäßig sind keine Laborkontrollen notwendig, daher eignet sich NMH gut für die ambulante Therapie. Die Schwangerschaft oder Stillzeit stellt keine Kontraindikation dar, weil Heparin die Plazentaschranke nicht passieren und in den fetalen Kreislauf übergehen kann. Auch weist es keine Milchgängigkeit auf. (Wolff H.P., 2016)

Lebensbedrohliche Komplikationen im Falle eines Absetzens von DOAK sind die Tiefe Venenthrombose (TVT), Lungenembolie oder der Insult. Das arterielle Blut hat nach Plaque-ruptur Kontakt mit thrombogenem, thrombozytenreichen Material aus dem Plaquekern der verletzten Gefäßwände. Die Verschleppung thrombotischen Materials geschieht meist innerhalb der ersten 8 Tage, da der Thrombus zu diesem Zeitpunkt noch nicht durch Gratulationsgewebe fixiert ist. Venöse Tromben entstehen durch trägen Blutfluss und Sauerstoffminderversorgung der vaskulären Klappenspitzen in den Beinvenen. Die Klappenendothelzellen exprimieren Adhäsionsmoleküle, Leukozyten haften daran und „Neutrophile Extracellular traps“ entstehen. Der reduzierte Blutfluss verstärkt die Thrombusbildung unter „Low-shear“-Bedingungen. Die venösen, roten Tromben enthalten relativ wenige Thrombozyten. (Harrison T. R., 2017)

Während für kleine bis mittelgroße, dentoalveoläre Eingriffe keine Heparinisierung empfohlen wird, sollte für ausgedehnte Operationen eine Bridgingtherapie in risiko- und gewichtsadaptierter Dosierung erwogen werden. (Achim S, 2016)

Die Nebenwirkungen sind Blutungen der Haut, der Schleimhäute, insbesondere bei i.v. Applikation von UFH, wobei das Blutungsrisiko mit zunehmender Tagesdosis steigt.

Auch das Risiko der Heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT) ist bei UFH größer als bei NMH, da die Inzidenz der HIT für UFH bis zu 3 % und für NMH 0,3 % beträgt. Weiters zählen zu den möglichen Arzneimittelnebenwirkungen die Alopezie, die Osteoporose und der Hypoaldosteronismus. Kontraindikationen sind unter anderem hämorrhagische Diathesen wie die Verbrauchskoagulopathie (DIC), Magen-Darm Ulzera, die Einnahme von T-ASS und schwere Leber- oder Niereninsuffizienz. Zu den Heparinoiden zählt ein heparinfreies Gemisch namens Danaparoid, (Orgaran®), dessen antithrombinvermittelte Wirkung vor allem in Situationen, in denen NMH nicht verabreicht werden darf, wie der HIT II zur klinischen Anwendung kommt. (Wolff H.P., 2016)

1. 1. 1. 4. Thrombozytenaggregationsinhibitoren (TAI)

Mehrere internationale Autoren haben sich mit der perioperativen Rolle der s.g. „Neuen Oralen Plättchen- Aggregations- Inhibitoren“ (NOPAIs) neben den konventionellen Plättchen- Aggregations- Inhibitoren (TAIs) befasst und konnten keinen signifikanten Effekt auf die Inzidenz von Nachblutungen feststellen (Clemm et al, 2015, Wahl M et al, 2014).

Die primäre Hämostase, besteht aus der vaskulären Phase und der Plättchenphase und wird durch ADP Rezeptor-Antagonisten (z.B. Clopidogrel, Plavix®; Prasugrel, Efient®; Ticagrelor, Brilique® und Thrombozytenfunktionshemmer bzw. - aggregationshemmer (TAI), Acetylsalizylsäure (ASS)) beeinträchtigt. Die Gerinnungsstörung ist für einen Zeitraum von 5- 10 Tagen aufrecht. Im klinischen Alltag findet häufig eine Kombinationstherapie wegen der unterschiedlichen Angriffspunkte und Wirkweise der verschiedenen TAI, statt. Diese Kombinationstherapie wird als die duale Antiplättchentherapie (DAPT) bezeichnet. Die DAPT besteht aus der Kombination von Acetylsalicylsäure (ASS) bzw. Trombo- ASS®, dem einzigen NSAR, das in der antithrombotischen Therapie eingesetzt wird und einem ADP- Rezeptor- Antagonisten, Clopidogrel (Plavix®) oder Dipyridamol (Asasantin® oder in Kombination mit niedrig dosiertem ASS (Aggrenox®).

Weitere neue Thienopyridine bzw. ADP- Rezeptorantagonisten (engl. „New Oral Platelet Activation Inhibitors“, NOPAIs) sind Prasugrel (Efient®) und Ticagrelor (Brilique®).

Die NOPAIs sind bei PatientInnen mit akutem Koronarsyndrom und nach koronarer Bypass- Operation oder PCI für die sekundären Prophylaxe bzw. den Stenoseschutz (coronal oder cerebral) indiziert. Es existieren Unterschiede zwischen den einzelnen NOPAI. Ticagrelor war Clopidogrel bei HochrisikopatientInnen überlegen und Dipyridamol wird auch in der medikamentösen Schlaganfallprophylaxe eingesetzt. PatientInnen mit symptomatischer KHK sollten aber aufgrund der vasodilatatorischen Wirkung kein Dipyridamol erhalten. (Harrison T. R., 2017).

Eine Arbeit zu Nachblutungsrisiko von Osteotomien bei PatientInnen unter Monotherapie oder unter DAPT zeigte im Vergleich zu PatientInnen ohne Antikoagulation keinen signifikanten Unterschied und die Studienautoren empfehlen für oralchirurgische Eingriffe wie z.B. Extraktionen kein Absetzen dieser antiaggregatorischen Medikamente (Gröbe A et al, 2014).

Eine retrospektive Studie (Hanken H et al, 2015) zu Monotherapie mit Aspirin ohne perioperative Modifikation konnte keine erhöhte Inzidenz für Nachblutungen nach Osteotomien von impaktierten, ankylosierten oder stark zerstörten Zähnen zeigen. Genauso empfiehlt eine andere Studie in dieser Situation kein Absetzen von Aspirin (Krishnan B et al, 2008).

An der Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheits Graz wird für diese Gruppe der Arzneimittel bei organengesunden PatientInnen keine Therapiepause im Rahmen der operativen Medizin empfohlen, wenn ausschließlich die Vermeidung von Blutungskomplikationen das Ziel ist. Dieses Vorgehen gilt gleichermaßen für die DAPT, da die meisten Blutungen mittels LHM sistieren. (Bajkin BV et al, 2014) In anderen chirurgischen Fächern wird ein differenziertes Management im Sinne einer Therapiepause oder Fortführung der DAPT nach Einbeziehung des perioperativen Blutungsrisikos, des Thromboserisikos und der therapeutischen Indikationsstellung der DAPT verfolgt. Auch der Befund des Labormediziners und die labormedizinische Interpretation mittels Lichttransmissionsaggregometrie, der Goldstandard in der Beurteilung der Thrombozytenfunktion, spielen eine wichtige Rolle in der Entscheidung zum konkreten Vorgehen.

So wird laut den Leitlinien von der Österreichischen Gesellschaft für Anästhesiologie, Reanimation und Intensivmedizin (ÖGARI) beispielsweise bei rezenter Stentimplantation (BMS < 1 Monat, DES < 3 Monate), aufgrund des hohen Risikos einer Stentthrombose, keine DAPT- Pause geraten. Bei einem sehr hohen perioperativen Blutungsrisiko und niedrigem Thromboserisiko kann hingegen eine mehrtägige DAPT- Pause indiziert sein. Eine der häufigsten Indikationen von ASS, nämlich die Primärprophylaxe stellt in diesem Zusammenhang laut ÖGARI keinen Grund für die Weiterverordnung während der Operation dar. ASS oder Plavix® sollten dagegen in der Sekundärprophylaxe nicht präoperativ abgesetzt werden. Für die Therapie mit DAPT werden entweder keine Pause oder eine vorübergehende Pause von Plavix® und die Weiterverordnung von ASS empfohlen. Cangrelor (Kengrexal®), ein neuer Thrombozytenaggregationshemmer, wird gemäß ÖGARI als Dauerinfusion verabreicht und zeigte eine Reduktion der Stentthrombose um 40 %. Zudem wird Cangrelor bei PatientInnen mit hohem Risiko für die Entstehung der Stentthrombose empfohlen.

Diese PatientInnen sollten auf eine Intensivstation postoperativ überwacht werden, um die Nachblutungssituation, die Thrombozytenfunktion und die zeitnahe Wiedereinnahme der Antiplättchentherapie im Auge zu behalten.

Die eigene Klasse der GPII B/ IIIA- Rezeptorantagonisten (Abciximab, Eptifibatid, Tirofiban) haben eine schmale Indikation und kommen bei PatientInnen, die nicht mit einem ADP- Rezeptorantagonisten vorbehandelt wurden, während der PCI zum Einsatz. (Wolff H.P., 2016)

1. 1. 2. Eingriffsgröße

Zahlreiche Fachgesellschaften haben verschiedene Klassifikationen des eingriffsbezogenen Blutungsrisikos veröffentlicht. Derzeit gibt es allerdings keinen einheitlichen Katalog zur Klassifikation des Blutungsrisikos in der Oralen Chirurgie.

Blutungsrisiko	Gering	Mittel	Hoch
	<ul style="list-style-type: none"> • Zahnmedizin (Zahnextraktion) • Handchirurgie (CTS) • Dermachirurgie • Augenchirurgie (Kataraktop) 	<ul style="list-style-type: none"> • Plastische Chirurgie • Viszeralchirurgie (CCE) • Gynäkologie • Urologie • Orthopädie (Hüft-TEP, Knie- TEP) • Lungenchirurgie • Gefäßchirurgie • HNO 	<ul style="list-style-type: none"> • Große Tumorchirurgie • Wirbelsäulenchirurgie • Leberchirurgie • Nierenteilresektion • Augenchirurgie (Hinterkammer) • Neurochirurgie • Aortenaneurysma • TUR der Prostata

Tabelle 5: Eingriffsbezogene Risikoeinteilung laut ÖGARI.

Zum Beispiel wird die Extraktion eines einzelnen Zahnes im Vergleich zu Serienzahnextraktionen als geringes Blutungsrisiko eingestuft.

In Tabelle 5 sind Beispiele für eingriffsbezogenes Blutungsrisiko bei organgesunden PatientInnen ohne Einnahme gerinnungsaktiver Medikamente nach medizinischem Fachgebiet laut Österreichische Gesellschaft für Anästhesiologie, Reanimation und Intensivmedizin (ÖGARI) aufgelistet.

Andere Autoren (Van Diermen et al, 2013) definieren die Entfernung von einem bis drei Zähnen, die Implantation von bis zu drei Implantaten, die Parodontalbehandlung z. B. „scaling“ und „root planing“ (SRP), die Wurzelspitzenresektion und die Alveoplastie als einfache Zahnbehandlungen mit geringem Risiko für Hämorrhagien. Spyropoulos AC et al (2012) heben zeitliche Determinanten für eine Zunahme des hämorrhagischen Risikos hervor. Chirurgische Eingriffe, die länger als 45 Minuten dauern, zählen demgemäß zu Operationen mit höherem Blutungsrisiko. Genauso haben Thean D et al (2016) nicht nur Eingriffe unter 45 min, sondern auch einfache Extraktionen, SRP, restaurative und endodontische Behandlungen unter die Gruppe mit niedrigem Risiko eingereiht, wohingegen multiple Extraktionen, Extraktionen mit Aufklappen und zervikofaziale Tumor Chirurgie in der Gruppe mit hohem Blutungsrisiko zu finden sind. So haben diese Studienautoren dentoalveoläre Eingriffe in zwei Gruppen klassifiziert. Die Gruppe mit „*Low Risk of Bleeding*“ (LRB) braucht nach ihrer Einteilung eventuell eine Pause der bestehenden Antithrombotika, während die Gruppe mit „*High Risk of Bleeding*“ (HRB) abhängig vom DOAK nach internistischer Stellungnahme mit einer 2- 5 tägigen Pause konform geht.

Eine genauere Unterteilung nach Invasivität in mehrere Gruppen zahnmedizinischer bzw. oralchirurgischer Eingriffe wird nach Acham S (2016) getroffen. Der Großteil aller Eingriffe der Oralen Chirurgie wird in vier blutungsrelevante Gruppen konzeptualisiert (s. Tabelle 6). Während die Parodontalbehandlung und die Probeexzision zur Gruppe 2 gehören, umfasst die Gruppe 3 größere, dentoalveoläre Eingriffe zum Beispiel die einfache Implantation (Tomic J. et al., 2017), die operative Zahnentfernung, die Wurzelspitzenresektion, aber auch die Extraktion mehrerer Zähne. Die Entfernung von lockeren Zähnen hingegen zählt zur Gruppe 2. Allein die Extraktion eines Zahnes kann also eine unterschiedliche Durchführungsqualität in der postoperativen Periode haben, da infolge des Lockerungsgrades, der Wurzelanatomie, der Kronendestruktion, der Lagebeziehung anatomischer Nachbarstrukturen, etc. eine variable Invasivität zum Tragen kommt (s. Tabelle 6).

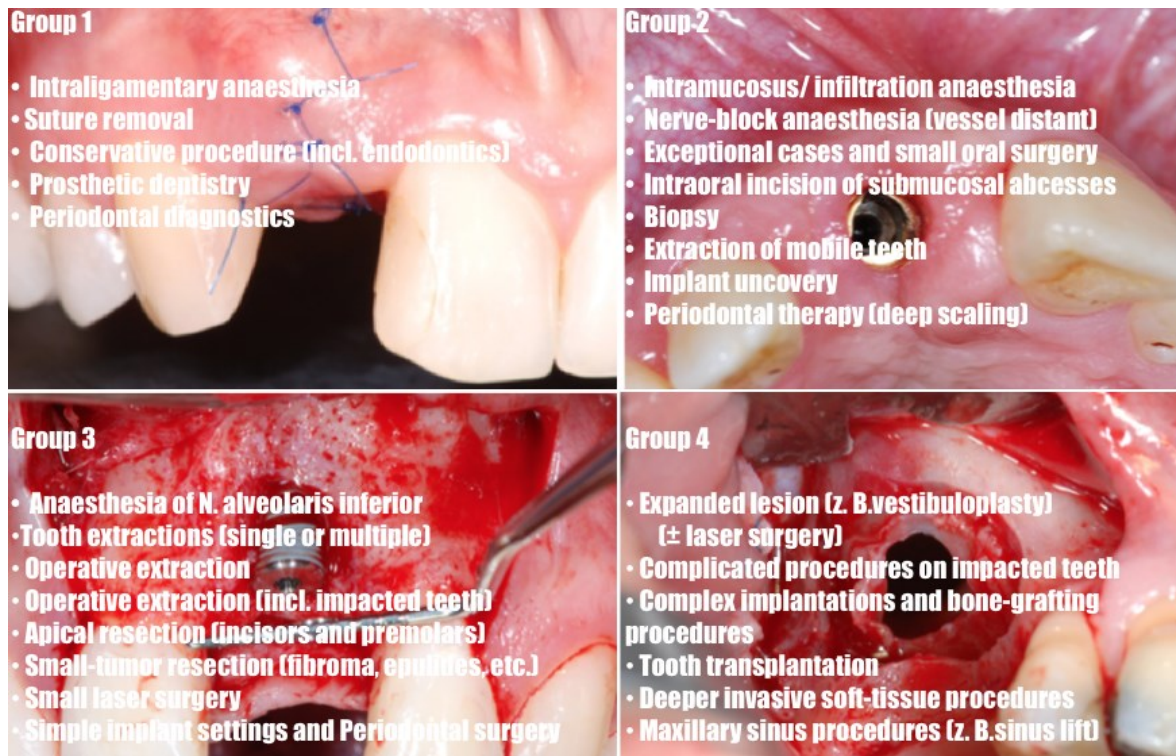


Tabelle 6: Klassifikation der Eingriffe in der Oralen Chirurgie nach GCCC.

Die GCCC- Gruppe- 4 schließt Eingriffe mit großer Blutungsgefahr ein und beinhaltet Operationen an der Kieferhöhle, die ausgedehnte Vestibulumplastik, komplizierte Implantationen und Augmentationen.

Überdies existiert der HAS- BLED Score (s. Tabelle 7) für die Beurteilung des Blutungsrisikos unter Therapie mit VKA (Pisters R et al, 2010). Ein signifikant hohes Blutungsrisiko liegt vor, wenn der HAS- BLED Score > 3 ist. Mittlerweile ist ein modifizierte HAS- BLED Score verfügbar. Ein hoher HAS- BLED Score bedeutet zwar ein hohes Risiko für Hämorrhagien, aber der prädikative Wert für die Festlegung der periprozeduralen Strategie ist fraglich.

	Klinischer Befund	Punkte
H	Hochdruck (>160 mmHg systolisch trotz intensiver therapeutischer Bemühungen)	1
A	Schwere abnorme Nieren- (Crea >200) und Leberfunktionsstörung (Bili 2 fach bzw. ASAT/ ALAT/ AP 3 fach erhöht: je 1 Punkt)	1 oder 2
S	Schlaganfall/ TIA in der Vorgeschichte	1
B	Stattgehabte Blutung oder Blutungsneigung	1
L	Labile INR- Werte (<60% im Zielbereich)	1
E	Elderly (Alter > 65 Jahre)	1
D	Medikamentennotwendigkeit (z.B. NSAR) oder Drogenabusus, z.B. Alkoholismus (je 1 Punkt)	1 oder 2
		Max. 9 Punkte

Tabelle 7: HAS- BLED Score zur Beurteilung des Hämorrhagierisikos.

Operationen werden auch gemäß der EHRA (European Heart Rhythm Association) Guideline (Heidbuchel H et al, 2015) zwischen niedrigem und hohem Blutungsrisiko unterschieden (s. Tabelle 8).

Blutungsrisiko	Niedriges	Hohes
Eingriffe	<ul style="list-style-type: none"> • Endoskopie mit Biopsie • Prostata oder Blasenbiopsie • Schrittmacher oder ICD Implantation • Katheterablation • Nicht koronare Angiografie 	<ul style="list-style-type: none"> • Große orthopädische Operationen • Nierenbiopsie • Thoraxchirurgie • Abdominalchirurgie • Einfache Katheterablation • Spinal- oder Epiduralanästhesie • diagnostische Lumbalpunktion

Tabelle 8: Einteilung der Operationen gemäß EHRA.

Neben der Klassifikation der operativen Eingriffe anhand der Invasivität als Diskussionsgrundlage für die Einstufung der Operationen als Risikofaktor existieren weitere klinische Faktoren, die das Blutungsrisiko erhöhen können. Schließlich sollte zur Vermeidung schwerer, nicht beherrschbarer Blutungen eine sorgfältige Risikostratifizierung perioperativ erfolgen.

Blutungsrelevanten Faktoren, welche die Exposition der DOAK erhöhen, sind Niereninsuffizienz, Lebererkrankungen mit Koagulopathie und Wechselwirkungen bzw. Interaktionen mit anderen Arzneimitteln vor allem mit Oralen Antithrombotika (OAM). Die gleichzeitige Einnahme von DOAK mit Acetylsalicylsäure, NSAR, Clopidogrel, SSRIs oder SNRIs kann das hämorrhagische Risiko erheblich erhöhen. Weitere Faktoren beispielsweise Nikotin-, Alkohol- oder Drogenabusus, eine schlechte Mundhygiene, frühere Blutungsepisoden, Schwangerschaft, St.p. Radio im Kopf- und Halsbereich, eine laufende Chemotherapie, eine mittelschwere bis starke Parodontitis, ein schlecht eingestellter Diabetes mellitus ($HbA1c > 8$) und diabetische Folgeerkrankungen (mikro- oder makrovaskulär) resultieren in einem erhöhten Blutungsrisiko. Diese Risikofaktoren sollten während der Planungsphase des dentoalveolären Eingriffs insbesondere bei organkranken, multimorbiden PatientInnen beachtet werden.

Neben der Art des Eingriffs, die Anzahl der gezogenen Zähne, die Anzahl der Implantatstellen oder begleitender plastischer Maßnahmen, kann auch die anatomische Lokalisation der Implantatstellen, entweder in der Mandibula oder in der Maxilla einen großen Einfluss auf die Blutungsmenge haben. Weiters kann die postoperative Gabe von Aspirin oder NSAR zur Schmerzlinderung das Risiko einer perioperativen Hämorrhagie erhöhen. Deshalb wird von vielen Autoren in dieser Situation die Verschreibung von Paracetamol oder Opioiden (z. B. Codein) bevorzugt. Wenn Inflammationen vorherrschen, kann auch die Injektion von Steroiden zu einer Schmerzreduktion beitragen.

1. 1. 3. Blutungsanamnese

Die Erhebung der Blutungsanamnese stellt eine der wichtigsten Maßnahmen für die Beurteilung der pathologischen Blutungsneigung.

Die Anamnese ist also die Basis für die Durchführung einer weiterführenden, präoperativen Gerinnungsanalytik bzw. Labordiagnostik.

Die Phänotypisierung der Blutung hat ihren modernen Ursprung in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts, wo das Aufkommen von Molekularbiologie, Molekulargenetik und molekularer Pathophysiologie zu grundlegenden Fortschritten in der wissenschaftlichen Informationsgewinnung von Hämostasestörungen beigetragen hat. (James P et al, 2012)

Während die präoperative Blutungsanamnese laut Österreichischer Gesellschaft für Anästhesiologie, Reanimation und Intensivmedizin (ÖGARI) anhand eines Fragebogens erhoben wird und Hinweise zu vorliegenden, nicht medikamenteninduzierten Gerinnungsstörungen liefern kann, ist die Laboruntersuchung vor allem bei positiver Blutungsanamnese eine sinnvolle Maßnahme in der Diagnostik von Hämostasestörungen. Diathesen, großteils Störungen der primären Hämostase können so meist primär anamnestisch gut erfasst werden. Der ÖGARI- Standardfragebogen beinhaltet relevante Fragen zu Blutungssymptomen (Nasenbluten, „blauen Flecken“ oder punktförmigen Blutungen ohne Trauma- oder Infektanamnese, längeres Nachbluten (über 5 Minuten) nach Schnittwunden oder Schürfwunden, Zahnextraktion mit verstärktem Nachbluten, verstärkte Blutungen während oder nach Operationen in der Vorgeschichte, gestörte Wundheilung, Fälle von Blutungsneigung in der Blutsverwandschaft, Einnahme von gerinnungsaktiven Medikamenten oder eine verlängerten Monatsblutung > 7 Tage).

Eine Zahnextraktion ohne verlängerte Blutung schließt eine relevante Blutungsneigung zum Zeitpunkt der Anamneseerhebung aus, das bedeutet jedoch nicht, dass damit eine erworbene Hämostasestörung ausgeschlossen werden kann. Deshalb ist eine endgültige Aussage über die hämorrhagische Neigung nicht möglich. Zudem ist der Vorhersagewert der Zahnextraktion im Hinblick auf eine Blutungsneigung reduziert. Auch das Symptom Zahnfleischbluten hat aufgrund der hohen Prävalenz von mittelgradiger bis schwerer Parodontitis keinen eindeutigen Vorhersagewert für die postoperative Diathese. Deswegen ist das Symptom Zahnfleischbluten im Fragebogen der ÖGARI nicht enthalten, obwohl Parodontitiden ein höheres Risiko für Blutungsepisoden aufweisen können. (Vassilopoulos P et al, 2007)

Zusammenfassend ist der beschriebene, prädikative Wert für verstärktes Nachbluten während eines operativen Zahneingriffes im Vergleich zu anderen Symptomen der hämorrhagischen Diathesen deutlich reduziert. Ein guter Hinweis auf ein verstärktes Blutungsgeschehen während oder nach Operationen sind laut ÖGARI kleine, operative Eingriffe, die länger nachgeblutet haben.

1. 2. Perioperatives Gerinnungsmanagement

Aufgrund einer allzu heterogenen Datenlage existiert in den Fachgesellschaften aktuell kein Konsens zu einem einheitlichen, präoperativen Standardmanagement. Tatsächlich wird laut der *European Heart Rhythm Association* (EHRA) Guideline (Heidbuchel H et al, 2015) das Absetzen der Direkten Oraln Antikoagulantien (DOAK) in Abhängigkeit von Blutungsrisiko und Nierenfunktion, insbesondere bei Dabigatran und Rivaroxaban empfohlen. Mehrere unterschiedliche, potentielle Regime, das Fortführen der OAM in der üblichen Dosierung, die Pause vor dem Eingriff und die Wiedereinnahme postoperativ, die Reduktion der OAM präoperativ und die Wiedereinnahme der DOAK in therapeutischer Dosierung nach dem Eingriff, die Pause mit gleichzeitiger Heparinisierung vor der Operation und die Fortführung der Bridging Therapie oder die Wiedereinnahme der Antikoagulantien in Standarddosierung, werden erwogen und konstituieren das klinische Vorgehen. (Kosyfaki P et al, 2011)

Die Umstellung von einem parenteralen Antikoagulans auf ein DOAK sollte laut Erstattungskodex Pradaxa® 0- 2 Stunden vor der nächsten vorgesehenen Anwendung des DOAK erfolgen. An der Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheits in Graz erfolgt ein großer, blutungsrelevanter, operativer Eingriff bei organkranken PatientInnen nach Bestimmung des präoperativen Dosisintervalls oder der Therapiepause (s. Tabelle 9). Erst nach Rücksprache mit behandelnden InternistInnen oder HausärztInnen wird in dieser Situation die Freigabe zum jeweiligen Eingriff erteilt. Im Aufklärungsblatt bzw. in der PatientInneninformation sollte das Vorgehen vermerkt werden. Eine präoperative Laboruntersuchung wird an der Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheits in Graz routinemäßig nicht durchgeführt.

Die Berücksichtigung der aktuellen Nierenfunktion für die Entscheidungsfindung der richtigen perioperativen Strategie (s. Tabelle 10) ist vor allem unter Therapie mit Dabigatran relevant, weil das Dosisintervall insbesondere bei Klasse IV Eingriffen von der Creatininclearance des bzw. der PatientIn abhängt. Eine Creatininclearance von > 80 ml/ min (bezogen auf $1,72$ m²) wird nach der ÖGARI als ein Hinweis dafür gewertet, dass eine größere Operation nach Absetzen der DOAK innerhalb von 48 h meist ohne höheres Blutungsrisiko möglich ist. Bei einer Creatininclearance von 50- 80 ml/ min ist mit einer dreitägigen Pause zu rechnen. In bestimmten Fällen kann laut Österreichischer Gesellschaft für Anästhesiologie, Reanimation und Intensivmedizin (ÖGARI) die Operation auch früher stattfinden, wenn der Globalgerinnungstest und die TZ inkl. der Anti- Xa- Aktivität im Normbereich sind.

Empfohlene Gerinnungstests und besondere Maßnahmen				
Art der Gerinnungsstörung	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4
Therapie mit Vitamin- K- Antagonisten	Präinterventionell keine Umstellung, Pause oder Abklärung notwendig!	INR ≤ 3,5 TT > 7 %	INR < 3 TT > 10 %	INR < 2 TT > 15 %
Immer primär entsprechende hämostatische Lokalmaßnahmen!				
Therapie mit NOAK	Präinterventionell keine Umstellung, Pause oder Abklärung notwendig!	Mindestintervall nach letzter NOAK- Dosis: 12 Std. empfohlen. Wiedereinleiten der NOAK- Therapie 0 – 6 Std. nach Sistieren der Blutung	Mindestintervall nach letzter NOAK- Dosis: 18 Std. empfohlen. Wiedereinleiten der NOAK- Therapie 6- 24 Std. nach Sistieren der Blutung	Mindestintervall nach letzter NOAK- Dosis: 48 Std. empfohlen. Bei verlängertem Intervall „bridging“ mit NMH notwendig.
			Pausierung nur nach Rücksprache mit dem Internisten. Cave: Nierenfunktionsstörung!	
Immer primär entsprechende hämostatische Lokalmaßnahmen!				
Therapie mit Thrombozyten-aggregations-hemmern (TAI)	Präinterventionell keine Umstellung, Pause oder Abklärung notwendig!	Präinterventionell keine Umstellung, Pause oder Abklärung notwendig! Bei Nachblutung in der Nachbeobachtung: hämostatische Lokalmaßnahmen	Lediglich bei schwieriger WSR (nach Rücksprache mit dem Internisten) eventuell Pausieren der Gerinnungstherapie	Pausierung nur nach Rücksprache mit dem Internisten. Ev. Blutungszeit < 240 s
			Immer primär entsprechende hämostatische Lokalmaßnahmen!	
Thrombozytopenien	Blutungsanamnese erheben. Eingriffe ohne präinterventionelle Abklärung möglich	Thrombozyten > 40.000/ mm ³	Thrombozyten > 50.000/ mm ³	Thrombozyten > 80.000/ mm ³
		Blutungsanamnese erheben Rücksprache mit dem behandelnden Internisten unerlässlich Immer primär entsprechende hämostatische Lokalmaßnahmen!		
Cave: Funktion geht vor Zahl! (Funktionseinschränkung bei LPS, NINS, KM- Erkrankung)				
Lebererkrankungen, Vitamin- K- Mangel, Heparintherapie, sonstige plasmatische Gerinnungsstörungen	Blutungsanamnese erheben. Eingriffe ohne präinterventionelle Abklärung möglich	Quick > 25 % aPTT < 70 s	Quick > 35 % aPTT < 45 s	Quick > 40 % aPTT < 35 s
		Blutungsanamnese erheben Rücksprache mit dem behandelnden Internisten unerlässlich Immer primär entsprechende hämostatische Lokalmaßnahmen!		
Cave: Besondere Blutungsneigung bei gleichzeitiger Thrombozytopenie/ Urämie				
Hämophilie A und B Willebrand- Jürgens- Syndrom	Blutungsanamnese erheben Rücksprache mit dem behandelnden Internisten unerlässlich Immer primär entsprechende hämostatische Lokalmaßnahmen!			

Tabelle 9: Das periprozedurale Management von PatientInnen unterschiedlicher Gerinnungsstörungen nach dem Graz Considerations for Compromised Coagulation (GCCC)

Bei einer Creatininclearance von 30- 50 ml/ min kann die vollständige Gerinnungskompetenz erst vier Tagen nach DOAK- Pause erreicht werden (s. Tabelle 10). Mit der vollständigen Elimination ist nach vier bis fünf Halbwertszeiten zu rechnen. (Healey J. et al., 2012)

Creatininclearance von (CrCl: ml/ min/ 1,73m²) Gerinnungskompetenz nach

Dabigatran (E_{ren} 80%)	
CrCl > 50 ml/min	48h- 72 h für HRB, 24 h für LRB
CrCl > 30 bis < 50 ml/min	96 h für HRB, 48 h für LRB
CrCl < 30 ml/min	> 5 d für HRB, 2- 4 d für LRB
Rivaroxaban (E_{ren} 33%)	
CrCl > 30 bis < 50 ml/min	> 48 h für HRB, 24 h für LRB
CrCl >15- 30 ml/min	> 48 h für HRB, 36 h für LRB
Apixaban (E_{ren} 40%)	
CrCl > 50 ml/min	3 Tage
CrCl < 50 ml/min	4 Tage

Tabelle 10: Korrelation der Creatininclearance und des Dosisintervalls bis zum Erreichen der vollständigen Gerinnungskompetenz.

E_{ren} : Renale Elimination in Prozent; CrCl: Creatininclearance; HRB, high risk of bleeding; LRB, low risk of bleeding.

Apixaban und Rivaroxaban (Halbwertszeit, HWZ = 5- 13 h) weisen eine geringe renale Elimination auf, deshalb werden sie früher (unter 24 h) als DE (HWZ= 13- 18 h) bei normaler Nierenfunktion eliminiert. (Choi S. et al. 2012)

Für dringende große oralchirurgische Operationen besteht die klare Notwendigkeit für ein multidisziplinäres Vorgehen. Außerdem können nach Rücksprache mit einem Gerinnungsspezialisten, blutungsrisikante Operationen oft trotz bestehender, medikamentöser Gerinnungshemmung durchgeführt werden. Generell ist eine Messung der residualen Gerinnungshemmung laut ÖGARI vor großen Eingriffen vor allem bei hohem Alter, niedrigem Körpergewicht oder Unklarheit über den letzten Zeitpunkt der DOAK- Einnahme angeraten.

Wenn hämodynamisch wirksame Blutungen auftreten, können Maßnahmen wie die forcierte Elimination durch Hämodialyse oder Hämofiltration oder die Verabreichung von Prothrombinkomplexkonzentraten (PPSP) zur Anwendung kommen. Im Lichte des ANV oder einer schwer eingeschränkten Creatininclearance (< 30 ml/min) ist die Einnahme von Dabigatran kontraindiziert.

Zur Festlegung des sicheren Zeitpunktes für den operativen Eingriff unter Therapie mit Direkten Faktor Xa- Inhibitoren (Rivaroxaban, Xarelto®; Apixaban, Eliquis®) können auch aktuelle Laborbefunde berücksichtigt werden. Neben der Berücksichtigung der Nierenparameter ist die Gerinnungsanalytik vor allem die TZ oder der Anti- Xa Wert ($TZ < 30$ s, $\text{Anti- Xa} > 0.2 - 0.4$) laut ÖGARI als Hinweis für das Fehlen einer blutungsrelevanten Plasmakonzentration zu sehen. Somit ist der Beginn der Operation laborchemisch bestimmt und eine hohe Patientensicherheit gewährleistet. Während Rivaroxaban und Edoxaban die Prothrombinzeit, eine qualitative Bestimmung, stärker verlängern als Apixaban, verlängert Dabigatran am stärksten die aPTT. Die Anti- Faktor- Xa- Assays sind mit entsprechenden Kalibratoren für die quantitative Messung der Plasmaspiegel von aXa, der durch Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban beeinflusst wird, hilfreich. (Harrison T. R., 2017)

Niedrige Werte der Creatininclearance zeigen nicht dieselbe Relevanz für die Höhe der plasmatischen Restaktivität unter der Einnahme von Rivaroxaban (Xarelto®) oder Apixaban (Eliquis®) als unter der Einnahme von DE (Pradaxa®). Eine Creatininclearance von über 50 ml/ min und die Einnahme von Rivaroxaban (Xarelto®) oder Apixaban (Eliquis®) bedeutet, dass große, oralchirurgische Eingriffe frühzeitig möglich sind, weil die vollständige Gerinnungskompetenz bereits innerhalb von 48 h erreicht ist (s. Tabelle 10).

1. 3. Krankheitsassoziierte hämorrhagische Diathesen

Die pathologische Blutungsneigung ist in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle erworben und ist entweder thrombozytär, plasmatisch oder vaskulär bedingt. Auch medikamentöse Überdosierungen oder Wechselwirkungen können zu hämorrhagischer Diathese führen (s. Abb. 1).

Auffallend ist die zeitliche Verzögerung bei sekundärer Hämostasestörung, wohingegen im Rahmen der primären Hämostasestörung Blutungen sofort nach Provokation, sei es durch eine Verletzung, Operation oder ein Trauma einsetzen.

Allerdings gibt es auch Erkrankungen zum Beispiel das vWB Syndrom und die DIC, wo sowohl die primäre als auch sekundäre Hämostase gestört sind.

Das Erscheinungsbild und der Ausprägungsgrad der Erythrodiapedese liefern bedeutsame Hinweise für den Blutungstyp und geben Rückschluss auf die Grunderkrankung.

Auf der einen Seite sind die plasmatisch bedingten Diathesen durch Hämarthros, Hämatome und Muskelblutungen, auf der anderen Seite die thrombozytär oder vaskulär bedingten Diathesen durch Petechien, Purpura (Sugillation, Suffusion) und Ekchymosen gekennzeichnet. (Harrison T. R., 2017)



Abb.1: Mundbodenblutung nach Extraktionen und Osteotomie (Blutungsgrad IV).

1. 3. 1. Thrombozytopenien

Die häufigste Ursache (70%) für hämorrhagische Diathesen sind Thrombozytopenien, die klinisch und laborchemisch diagnostiziert werden können. Die Blutung manifestiert sich in Form von Petechien, Epistaxis oder Menorrhagien vor allem wenn die Thrombozytenwerte $<30\,000/\mu\text{l}$ betragen. Die Suche nach der kausalen Erkrankung beginnt mit dem Erheben der allgemeinen Anamnese, Medikamentenanamnese und Familienanamnese.

Die Ursachen für die Thrombozytopenie sind zahlreich und reichen von Bildungsstörungen wie Karzinomen, Leukämien über Reifungsstörungen (z. B. Vitamin B12- oder Folsäuremangel) bis zu gesteigertem Thrombozytenumsatz (z. B. DIC, SLE, HIV- Infektion oder malignen Lymphomen). Auch die Suche nach Auto- bzw. Allo- Ak gegen Thrombozyten ist bei Verdacht auf eine Immunthrombozytopenie diagnostisch.

Knochenmarksuntersuchungen haben einen großen Stellenwert in der Diagnostik von Bildungs-, Umsatz- oder Reifungsstörungen. Die Therapie umfasst einerseits die Behandlung der Grunderkrankung und andererseits die Thrombozytensubstitution zur symptomatischen Therapie, entweder als gepooltes Thrombozytenkonzentrat von mehreren Spendern oder als Einzelspenderkonzentrat abhängig von der Thrombozytenzahl. Vor operativen Eingriffen und Majorblutungen wird eine Thrombozytenzahl von $>50000/\mu\text{l}$ und bei Minorblutungen eine Thrombozytenzahl von $>20000/\mu\text{l}$ angestrebt. Eine prophylaktische Thrombozytensubstitution wird bei Werten von $<10000-20000/\mu\text{l}$, ausgenommen M. Werlhof und Myelodysplastische Syndrome, empfohlen. Die HIT II stellt eine Kontraindikation für Thrombozytenkonzentrate dar. Bei Ausbleiben des Thrombozytenanstiegs bzw. bei refraktären Werten nach erfolgter Substitution ist an klinische Faktoren wie Splenomegalie, Infektionen, etc. oder immunologische Faktoren wie Allo- Ak und ABO- Inkompatibilität zu denken. In diesem Kontext sind auch thrombotische Mikroangiopathien z. B. das Gasser- Syndrom (HUS, hämolytisch- urämische Syndrom) oder das Moschcowitz- Syndrom (TTP, thrombotisch- thrombozytopenische Purpura) in Betracht zu ziehen. Klinisch zeigen sich thrombotische Mikroangiopathien vor allem in der Niere und dem Gehirn und die hämolytische Anämie mit Hb- Abfall und der Zunahme des Fragmentozytenanteils ($>2\%$).

Außerdem ist der M. Werlhof (ITP, chronisch idiopathische thrombozytopenische Purpura) als Ausschlussdiagnose im Zusammenhang der Immunthrombozytopenien zu nennen. (Harrison T. R., 2017)

1. 3. 2. Thrombozytopathien

Die Einnahme von Acetylsalicylsäure hat eine antithrombotische Wirkung und induziert eine Thrombozytopathie, indem die Cyclooxygenase- 1 irreversibel und indirekt die Thromboxan- A2 Synthese blockiert werden. Weitere erworbene Thrombozytopathien werden unter anderem durch das Plasmozytom, M- Waldenström und Polycythaemia vera verursacht. In den meisten Fällen treten keine Spontanblutungen auf. Klinisch relevant sind Komplikationen im Rahmen von Operationen und typisch sind lange Sickerblutungen. Die empfohlene Therapie ist die Behandlung der Grunderkrankung und das strikte Vermeiden von Thrombozytenaggregationsinhibitoren (TAI). Angeborene Thrombozytopathien zum Beispiel die Thrombasthenie Glanzmann-Naegeli oder das Bernard- Soulier- Syndrom zählen zu seltenen Erkrankungen und können trotz normwertiger Thrombozytenzahlen zu Nachblutung führen. Deshalb ist meist die Gabe von Thrombozytenkonzentraten (1/2 h präoperativ) erforderlich. (Harrison T. R., 2017)

1. 3. 3. Hämophilie A und B

Koagulopathien sind Störungen des *plasmatischen* Gerinnungssystems. Neben Defektkoagulopathien, gibt es Immun- und Verbrauchskoagulopathien. Im Folgenden werden die häufigsten plasmatischen Gerinnungsstörungen beschrieben. PatientInnen mit bekannter Koagulopathie sollten vor einem operativen Eingriff an die entsprechende Fachklinik, um zum Beispiel auf das Ansprechen auf Desmopressin hin getestet zu werden. Auch die häufige vom Zahnarzt durchgeführte Anästhesie kann problematisch werden. So ist die Leitungsanästhesie des N. alveolaris inferior oder N. alveolaris superior posterior wegen der möglichen Atemwegsobstruktion, insbesondere bei schwerer, irreversibler Koagulopathie außerhalb der Spezialklinik nicht zu empfehlen, stattdessen sollte vor allem bei sehr niedrigen Werten der Gerinnungsfaktoren eine Infiltrationsanästhesie oder alternativ eine Sedierung durchgeführt werden.

Präoperativ erfolgt die Gabe von Desmopressin oder die Substitution mit Faktorkonzentraten abhängig vom Schweregrad der zugrundeliegenden Erkrankung. (Israels S. et al., 2006)

Die Hämophilie ist deutlich seltener als das vWB- Syndrom, gemeinsam sind sie für 95% der angeborenen Koagulopathien verantwortlich. Die Blutung ist typischerweise großflächig und im Vergleich zu Gesunden nicht profuser, aber dauert wegen der Instabilität des Koagulums länger an. Petechien treten nicht auf, weil die primäre Blutstillung (Blutungszeit) normal ist. Gelenkblutungen mit Arthropathien, meist ist das Kniegelenk betroffen, Blutungen im Mundbodenbereich, Psoasblutungen, Nasenblutungen, uterine Blutungen und Nachblutungen nach operativen Eingriffen können bei PatientInnen mit Hämophilie häufiger vorkommen. Größere Blutungen bergen das Risiko einer begleitenden Entzündung, was besonders die Differentialdiagnose erschweren kann. Die Messung des Schweregrad der Hämophilie A, der häufigsten Art der Hämophilie (85%), erfolgt mittels der Inaktivität des Faktor VIII C und reicht von einer meist symptomfreien Subhämophilie bis zur schweren Hämophilie mit spontanen Blutungen und Hämarthrosen. Die Hämophilie A ist die schwerste Form der Hämophilien und zeigt eine Prävalenz von 1: 10000. Faktor VIII besitzt zwei Untereinheiten, erstens das antihämophile Globulin, das als Faktor VIII C bezeichnet wird und für die Aktivierung von Faktor VIII zuständig ist und zweitens den von- Willebrand- Faktor, der an der primären Blutstillung beteiligt ist und für die Bindung der intravasalen Thrombozyten an freiliegendes Kollagen sorgt. Die Diagnose wird anhand der Klinik, der positiven Familienanamnese und dem Gerinnungslabor gestellt. Die Therapie umfasst die Prophylaxe von Blutungen, insbesondere der Gelenke durch die Vermeidung von i.m. Injektionen oder von Thrombozytenaggregationshemmern z. B. Acetylsalicylsäure. Außerdem stehen sorgfältige lokal hämostyptische Maßnahmen, die Substitution von rekombinanten Gerinnungsfaktorpräparaten im Bedarfsfall bei leichter Hämophilie oder in der Dauerbehandlung bei schwerer Hämophilie für das perioperative Management zur Verfügung. Zu weiteren, optionalen Maßnahmen zählt Desmopressin (= DDAVP, Minirin®), ein synthetisches Vasopressinanalogen, das parenteral eine Stunde präoperativ oder als Nasenspray (Octostim®) bei leichter Hämophilie A und erhöhtem Blutungsrisiko verabreicht wird, da Desmopressin die endogene Freisetzung von Faktor VIII und vWF stimuliert. (Harrison T. R., 2017)

Weitere Therapieoptionen sind die Immuntoleranztherapie durch hochdosierte Faktor VIII Konzentrate, die immunsuppressive Therapie, die Plasmapherese und die Immunadsorption. Wenn es zu akuten Blutungen kommt, kann die Gabe von FEIBA® oder Autoplex®, die beide zu den aktivierten Prothrombinkomplexkonzentraten (= APTC) zählen, oder die Gabe von NovoSeven®, einem aktivierten Faktor VII Präparat, erfolgen. (Harrison T. R., 2017)

Operative Eingriffe sollten bei PatientInnen mit Hämophilie unter prophylaktischer Therapie vorzugsweise an den Tagen der Verabreichung von Faktor VIII Konzentraten stattfinden. (Anderson JAM et al, 2013)

1. 3. 4. Von- Willebrand- Jürgens- Syndrom

Das von- Willebrand- Jürgens- Syndrom (vWS) ist die häufigste Defektkoagulopathie und kann angeboren oder im Rahmen von malignen Lymphomen, einer Valproinsäuretherapie, monoklonalen Gammopathien und autoimmunologischen Erkrankungen erworben sein. PatientInnen mit diesem Syndrom zeigen meist kaum Blutungssymptome. Falls Blutungen entstehen, manifestieren sie sich meist als Kombination eines hämophilen und petechialen Blutungstyps und treten vor allem an Schleimhäuten auf. Es kommt nicht nur zur gestörten Thrombozytenadhäsion und sondern auch zur Störung der plasmatischen Gerinnung (stets bei Typ 1, fakultativ bei Typ 2). Sehr selten sind schwerste Verlaufsformen, die im Rahmen von operativen Eingriffen letal ausgehen können. Die Diagnose wird durch die Erhebung der positiven Familienanamnese, der verlängerten Blutungszeit, der von- Willebrand- Diagnostik und der Gendiagnostik gestellt. Die Faktor VIII/ vWF- Konzentrate dienen der präoperativen Prophylaxe.

Bei Typ 2B können auch Thrombozytopenien auftreten, die wiederum für die Wahl der richtigen Therapieoption von Bedeutung ist, weil dadurch die induzierte Thrombozytenaggregation die Blutungssituation verschlechtern kann und somit die Gabe von Desmopressin kontraindiziert ist. (Harrison T. R., 2017)

1. 3. 5. Vaskuläre Diathesen

Die pathologische, vaskuläre Blutungsneigung führt relativ selten zu schwerwiegenden Blutungskomplikationen. Die Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren liegen in der Norm. Diagnostisch hinweisend sind die verlängerte Blutungszeit und der Kapillarresistenztest, der auch Rumpel- Leed- Test genannt wird. Die typischen Erkrankungszeichen sind petechiale Hautblutungen und hämorrhagische Maculae an den distalen Streckseiten der Unterschenkel und im Bereich des Gesäßes. Zu dieser Gruppe von Koagulopathien gehören die hereditären Vaskulopathien wie der M. Rendu- Osler- Weber, der klinisch besonders durch die punktförmigen Teleangiektasien im Bereich der Lippen, Zunge und Nasenschleimhaut auffällt und die Purpura simplex, die auch als „Teufelsflecke“ bezeichnet wird und bevorzugt bei Frauen vorkommt. Die erworbenen Vaskulopathien beinhalten beispielsweise die vaskuläre Purpura, die während der Langzeitbehandlung mit Kortikosteroiden auftritt, die Purpura senilis und die Purpura Schönlein- Henoch. (Harrison T. R., 2017)

1. 4. Chronische Niereninsuffizienz

Durch das Versagen der exkretorischen Nierenfunktion bzw. dem Ausfall des funktionstüchtigen Nierengewebes kommt es zur Abnahme der Glomerulusfiltration und in weiterer Folge zum Anstieg der Plasmakonzentration der körperfremden Substanzen wie der DOAK, insbesondere von Dabigatran, das zu einem Großteil renal eliminiert wird. Weiters kommt es infolge der eingeschränkten Konzentrationsfähigkeit der Niere typischerweise zu Nykturie, Polyurie und Polydypsie. Die Frühsymptome der Niereninsuffizienz sind erhöhter Blutdruck, Ödeme der unteren Extremität und Lidödeme. Weitere Symptome entstehen durch die Beeinflussung mehrerer Organsysteme (Herzrhythmusstörungen, Perikarditis, Lungenödem, Pleuritis, Foetor ex ore, Nausea, Erbrechen, Diarrhoe, Konzentrationsstörungen, Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Krämpfe, Pruritus, eine bräunlich-gelbe Hautfarbe, Uringeruch bzw. „Foetor uraemicus“, hämorrhagische Diathese, renale Osteopathie, und die Neigung zu Frakturen).

Das Labor zeigt eine Hyperkaliämie, Hyponatriämie, Hypokalzämie und metabolische Azidose. Die National Kidney Foundation (NKF) klassifiziert die chronische Niereninsuffizienz (CKD, „chronic kidney disease“) in mehrere Stadien (1- 5) (s. Tabelle 11) und definiert für jedes Stadium eine entsprechende Diagnostik und Therapie. Die Stadien 1- 4 werden mit dem Buchstaben T gekennzeichnet, wenn eine Nierentransplantation erfolgt ist und das Stadium 5 mit dem Buchstaben D, wenn eine regelmäßige Nierenersatztherapie durchgeführt wird. (Harrison, 2010)

Stadium	GFR (ml/ min/ 1,73 m ²)	Bezeichnung
	> 90	Nierenschädigung bei normaler Nierenfunktion
2	60- 90	Nierenschädigung bei milder Funktionseinschränkung
3a	45- 59	Nierenschädigung bei leichter bis mittelgradiger Funktionseinschränkung
3b	30- 44	Nierenschädigung bei mittelgradiger bis schwerer Funktionseinschränkung
4	15- 29	Nierenschädigung bei schwerer Funktionseinschränkung
5	< 15	Nierenversagen bzw. terminale Niereninsuffizienz

Tabelle 11: Klassifizierung der chronischen Niereninsuffizienz durch die National Kidney Foundation.

Eine weitere Klassifikation (CGA) berücksichtigt die Albuminausscheidung und stellt eine direkte Korrelation zwischen der Proteinurie und der Progression der Niereninsuffizienz her. (Wolff H.P., 2016)

Hinweise für die chronische Niereninsuffizienz sind Diabetes mellitus, renale Anämie, langjährige Hypertonie und Nierenerkrankung in der Anamnese.

Die häufigste Ursache ist der Diabetes mellitus.

Diabetiker zeigen eine höhere Prävalenz (33. 8%) für CKD als PatientInnen ohne Diabetes mellitus (8.2 %). Die Prävalenz für die CKD erhöht sich deutlich, wenn gleichzeitig Diabetes mellitus und arterieller Hypertonie (43%) vorliegen. Diese Prävalenzdaten sind auf das Alter von 20 - 59 bezogen und zeigen eine Zunahme der CKD mit dem Alter. (Collins AJ et al, 2009)

Die akute Niereninsuffizienz, „acute kidney injury“ wird von der chronischen Niereninsuffizienz durch eine rasch einsetzende, reversible Abnahme der Nierenfunktion abgegrenzt. Das akute Nierenversagen (ANV) ist durch eine Oligo- oder Anurie, die über Tage anhält und durch einen Anstieg des Serumkreatinins (> 50 %) des Ausgangswertes gekennzeichnet.

Etwa 1/3 der ANV ist normo- oder polyurisch. NSAR werden häufig in der Zahnmedizin verschrieben und können als toxische Auslöser des intrarenalen ANV eine akute Tubulusnekrose verursachen. Deshalb sind NSAR bei einer GFR von < 30 ml/ min/ 1,73m² kontraindiziert. Außerdem können andere Erkrankungen wie Herzinsuffizienz und Niereninsuffizienz oder exsikkotische Zustandsbilder die ANV begünstigen und gleichzeitig mit der CKD vorkommen. Dann spricht man von einem „acute- on- chronic“ Nierenversagen. (Wolff H.P., 2016)

Alle DOAK werden über die Nieren ausgeschieden, deshalb kann die ANV durch die Akkumulation der einzelnen Wirkstoffe das Komplikationsrisiko im Rahmen von Operationen steigern. Im Gegensatz dazu ist das hämorrhagische Risiko für Warfarin trotz renaler Elimination im Falle der ANV nicht erhöht, weil nur inaktive Metabolite akkumulieren. (Weitz JI et al, 2012)

1. 5. Leberinsuffizienz

Die akute oder chronische Hepatitis und vor allem die Leberzirrhose im dekompensierten Stadium können zu einer erhöhten Blutungsneigung infolge der verminderten Synthese von Gerinnungsfaktoren wie Faktor II, VII, IX, X führen. Laborchemisch zeigt sich die klinisch, signifikante Lebererkrankung in einer Erhöhung des Levels der Alanin Aminotransferase um das Dreifache. Es kann zu einer INR- Erhöhung, die keine Besserung durch die Gabe von Vitamin- K zeigt (Koller-Test), kommen.

Zudem begünstigt die verminderte hepatische Thrombopoetinbildung und die begleitende Splenomegalie bzw. der Hypersplenismus aufgrund der Abnahme der Thrombozyten die hämorrhagische Diathese. Die gesteigerte lienale Plättchensequestration zeigt typischerweise einen petechialen Blutungstyp.

Die Child- Pugh- Kriterien spiegeln den Schweregrad der Leberzirrhose wieder und haben nicht nur prognostische, sondern auch therapeutische Relevanz.

(Harrison, 2010)

1. 6. Gerinnungslabor und relevante Laborbefunde

Aktuell existieren keine laborchemischen Methoden zur routinemäßigen Therapieüberwachung der Direkten Oralen Antikoagulantien (DOAK) (s. Kapitel Diskussion).

Das sogenannte „Routine- Gerinnungslabor“ wird in vielen chirurgischen Fachgebieten erhoben und dient oft zur Festsetzung des sicheren Op- Termins. Es umfasst den Quick- Wert (PT, PTZ, PZ, Normotest), die PTT (aPTT) und die Thrombozytenzahl.

Die Laboruntersuchung ist aufgrund der Eingriffsgröße oralchirurgischer Operationen jedoch kein Standard an der Abteilung für Orale Chirurgie und Kieferorthopädie in Graz. Des Weiteren ist der Nutzen eines Standardlabors für die Erfassung vorbestehender Hämostasestörungen laut Österreichischer Gesellschaft für Anästhesiologie, Reanimation und Intensivmedizin (ÖGARI) fraglich und ferner hat die Anamnese einen hohen prädikativen Wert in der Beurteilung des Nachblutungsrisikos. Sollte die Blutungsanamnese bei PatientInnen ohne Komorbiditäten unauffällig sein, kann auf eine Laboruntersuchung aus klinischer Sicht verzichtet werden. Im Gegensatz dazu ist bei PatientInnen mit klinischen Blutungssymptomen, vor allem bei PatientInnen mit Organdysfunktion eine adäquate Labordiagnostik empfohlen. Das spezifische Risiko für eine klinisch, signifikante Blutung während eines operativen Eingriffs im Mund- und Rachenbereich kann weder bei PatientInnen mit Organschaden noch bei organgesunden PatientInnen durch die Laboranalytik allein erfasst werden.

Bei auffälliger Blutungsanamnese und klinischer Symptome bei PatientInnen mit Antithrombotika, ist laut ÖGARI neben dem Gerinnungslabor (PTZ, aPTT, Fibrinogen und Thrombozytenzahl, die primäre Hämostasekapazität); vWF:Ag, Ristocetin Cofaktors (vWF:RCo), Thrombozytenfunktionstests z.B. Platelet Function Analyzer (PFA-100) oder Aggregometrie (z.B. Multiplate) auch ein sogenanntes Drug-Monitoring empfohlen, da besonders Gerinnungsmedikamente zu einer deutlichen Steigerung der Blutungsmenge führen können, obwohl gegenwärtig kein routinemäßiges Gerinnungsmonitoring für DOAK existiert.

Der Quick Wert verhält sich indirekt proportional zur PTZ. Der in der klinischen Routine verwendete INR- Wert ist für VKA kalibriert. Der Quick Wert kann wegen fehlender Beeinflussung durch DOAK nicht für die Interpretation der Gerinnungssituation und Blutungsneigung unter DOAK herangezogen werden. Im Kontext der koagulatorischen Messung sind auch Gerinnungstests wie aPTT und Heptest® für die Kontrolle von DOAK wegen fehlender Korrelation der Messwerte über einen weiten Dosisbereich mit der Plasmakonzentration der DOAK und wegen geräte- und reagenzienbedingter Unterschiede nicht geeignet. Die Therapiekontrolle der DOAK beruht auf Expertenmeinung und erfolgt bei Überdosierung oder Notfall-soperationen einerseits mittels quantitativer Anti- Xa Tests für Rivaroxaban oder Apixaban und andererseits mittels Anti- IIa Tests für Dabigatran. Diese Tests sind hämostaseologischen Speziallabors vorbehalten.

Die klinische Abbildung der Messwerte ist abhängig vom Labor, der Eichung und dem Zeitabstand zur letzten Medikamenteneinnahme, deshalb entstehen unterschiedliche Messungen. Dadurch kommt es zu Schwierigkeiten beim Vergleich von internationalen Messwerten. Sensitive hämostaseologische Messmethoden für eine verlässlichere Beurteilung der pharmokodynamischen, antikoagulatorischen Aktivität von Dabigatran sind die ECT, dTT oder der Hemoclot®- Thrombin- Inhibitor test. Die Latenzzeit von Einnahme und Blutentnahme sollte immer Beachtung finden. (Wolff H.P., 2016) Diese gerinnungsanalytischen Tests sind in der klinischen Praxis kein Standard für die Überwachung der Dosierung und auch nicht in allen Zentren verfügbar.

Eine grobe Orientierung ist trotz Erfassung mehrerer Faktoren und ausgeprägter Regenzienabhängigkeit dennoch mittels aPTT auch durch Verwendung von Kapillarovollblut möglich, allerdings variiert der Effekt des Globaltests in Abhängigkeit vom einzelnen DOAK. (Wolff H.P., 2016). Für Dabigatran ist dieser Messwert im Vergleich zu den FXa- Inhibitoren am bedeutendsten. DE erhöht in nicht linearer Weise die aPTT und in linearer Weise die TT und den INR- Wert. Die Bestimmung der aPTT und TT ist schnell und leicht durchführbar und beide Werte können mehrere Stunden nach Einnahme von DE erhöht sein, können aber auch bei niedrigen Plasmakonzentrationen von DE erhöht bleiben. Durch eine normale Thrombinzeit kann eine blutungsrelevante Plasmakonzentration von Dabigatran ausgeschlossen werden. (Breik O et al, 2014) Die ÖGARI empfiehlt bei großen, invasiven Operationen beispielsweise Hüftgelenkersatzoperationen die Bestimmung der TT und bei sehr hohen TT- Werten eine weitere Bestimmung des Dabigatranspiegels. Nach GCCC haben Klasse- IV Eingriffe ein höheres Nachblutungsrisiko, deshalb ist im Kontext des Absetzens von DOAK eine laborchemische Untersuchung in Betracht zu ziehen. Eine TT- Kontrolle ist nach 4 Stunden zur Eliminationsberechnung sinnvoll. Wenn die TT und die Anti- Xa Werte ($TT < 30s$, $Anti- Xa < 0.2- 0.4$) in der Norm sind, können keine relevanten Konzentrationen im Plasma nachgewiesen werden. Die Bestimmung von Einzelfaktoren wie des Anti- Faktor- Xa- Enzymaktivität erfolgt mittels diverser Anti- FXa- Test- Kits beispielsweise mittels des chromogenen Anti- Xa- Tests, Biophen DiXa- I® von Hyphen Biomed oder des Technochrom® Anti- Xa von Technoclone. (Wolff H.P., 2016)

1. 7. Blutungsmanagement

Neben lokalen und systemischen Maßnahmen sollte auch ein vorübergehendes Absetzen der Direkten Oraln Antikoagulanzen (DOAK) zur Kontrolle schwerer, manifester Blutungen erwogen werden. Für kleinere Blutungen kann die nächste Einnahme vorübergehend verschoben werden. Das Auslassen meist von ein oder zwei Dosierungen kann in Betracht kommen. Für schwere Blutungen wird die Antikoagulation abgesetzt, die Blutungsstelle identifiziert und behandelt.

Zudem werden bei Bedarf Flüssigkeit und Blutprodukte verabreicht und es erfolgt eine laborchemische Bestimmung des Ausmaßes der Antikoagulation (s. Gerinnungslabor und relevante Laborbefunde). Zusätzlich ist eine Antagonisierung der DOAK oder des Niedermolekularen Heparins (NMH) in einer hämorrhagischen Notfallsituation unter Überwachung der antikoagulatorischen Aktivität insbesondere bei verlängerter Kreatininklearance und Überdosierung eine mögliche Maßnahme. Für Danaparoid, Fondaparinux, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban existieren aber aktuell keine zugelassenen Antagonisten. In diesen Fällen ist die Gabe von PCC oder rekombinantem Faktor VIIa empfohlen. Auch eine schwere Niereninsuffizienz ist bei lebensbedrohlicher Blutung unter Antikoagulanzen zu berücksichtigen, da insbesondere Dabigatran Etxilat (80%), aber auch Rivaroxaban (33% oder 66%) mit abnehmender Nierenfunktion kumulieren können. Spezifische Antidots für die FXA- Inhibitoren - Adnexasanet alfa antagonisiert Rivaroxaban und Apixaban und die Substanz PER977 Edoxaban- sind derzeit in Entwicklung. (Harrison T. R., 2017)

1. 7. 1. Lokale hämostyptische Maßnahmen

Sowohl allgemeine als auch chirurgische Maßnahmen können eine suffiziente, lokale Blutungskontrolle erzielen. Dazu gehören zum Beispiel das atraumatische Vorgehen, die Verwendung von resorbierbarem oder nicht- resorbierbarem Nahtmaterial (zum primären Wundverschluss oder als Umstechungsligatur), Gelatine- oder oxidierte Zelluloseschwämmchen (Gelfoam® oder Surgicel®), antifibrinolytische Tranexamsäure (oral oder intravenös), Fibrinkleber (Beriplast®) und Kryotherapie. Die mechanische bzw. lokale Kompression in Form von Aufbisstupfern (Blinder D., 1999), eine normotherme Op- Umgebung und ein erfahrenes chirurgisches Team können auch zur Blutstillung beitragen. Auch in der Literatur gibt es Beschreibungen, dass der Großteil der Blutungskomplikationen im Rahmen den- toalveolärer Eingriffe mittels lokal hämostyptischer Maßnahmen beherrscht werden können (Fialka F et al, 2006).

Die blutende Operationswunde kann einfach durch mechanische Kompression durch PatientInnen oder BehandlerInnen mittels nicht getränkter oder Cyklokapron getränkter Kompressen für 10- 30 min versorgt und damit die Blutung zum Stillstand gebracht werden. Ebenso kann die lokale Applikation der adrenalinhaltigen Lokalanästhesie zum Sistieren der Blutung beitragen. Tranexamsäure hemmt die Aktivierung von Plasminogen zu Plasmin und dadurch die Lyse von Fibrinnetzen. Als Mundspülung kann Tranexamsäure für mehrere Tage postoperativ eingesetzt werden. Dabei wird der Mund 2- 3 Minuten gespült. Danach sollte diese Flüssigkeit entweder geschluckt oder leicht ausgespuckt werden. Zudem können nicht nur Knochenwachs (Bienenwachs und ASS), resorbierbare Kollagenkompressen (Lyostpt®), die Elektrokoagulation, fibrinaktivierendes Thrombinpulver (Thrombotat®, Thrombinar®, Thrombogen®, Aminocaprinsäure (Amicar®) oder präoperativ angefertigte Tiefziehschienen zum alveolären Verschluss für 1- 2 Tage, sondern auch der medizinische Laser eine lokale Blutstillung erzielen. (Daniel NG et al., 2002) Weitere kollagenhaltige, topische Produkte sind Instat®, Avitene®, Helistat®, Colla- Cote®.

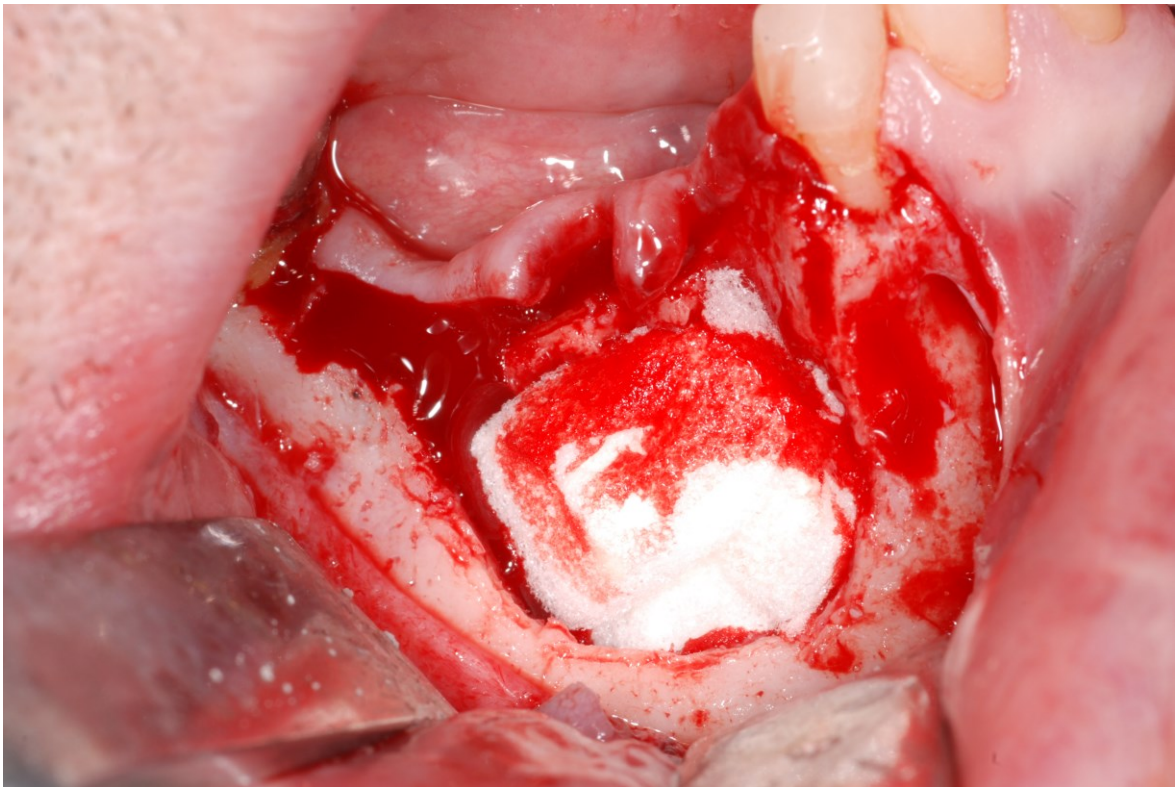


Abb.2: Primäre Defektfüllung mit Tamponade durch biochirurgischer Gelatine.

Spongostan®, Surgicel® und Oxycel® haben einen mechanischen Effekt, indem sie das Blut aufsaugen und durch die Zunahme ihres Volumen einen hämostatischen Druck ausüben (s.Abb. 2). Die gleichzeitige Anwendung von Thrombin zeigt aufgrund des pH- Wertes keine Wirkung. Nach 24- 48 Stunden werden diese Hämostatika gelatinös und können entweder entfernt oder vor Ort belassen werden. Im Gegensatz dazu wird Gelfoam® nach 3- 5 Tagen absorbiert und kann gemeinsam mit Thrombin eingesetzt werden. (Fialka F. et al., 2006)

1. 7. 2 .Systemische hämostyptische Maßnahmen

Direkte Orale Antikoagulantien haben die Therapie von PatientInnen mit Insult vereinfacht, allerdings stellen diese Arzneimittelstoffe OperateurInnen vor neue Herausforderungen. Das Management von exzessiven Blutungen kann problematisch sein, weil noch keine laborchemischen Methoden zur Therapieüberwachung geeignet sind. Nach erfolgloser Ausschöpfung der lokalen Maßnahmen finden systemische Hämostatika (z. B. Desmopressin, Aprotinin) in der Blutungskontrolle ihren Einsatz. Vitamin K oder Protaminsulfat, das einerseits die Anti- Faktor II- Aktivität vollständig aufhebt und andererseits auf die Anti-Faktor Xa-Aktivität eine geringe Wirkung ausübt, hat keine Anwendung bei PatientInnen unter Xarelto®. Die INR- Restauration in Notfallsituationen ist typisch für VKA, aber nicht sinnvoll für DOAK. (Wolff H.P., 2016) Nicht nur Protaminsulfat oder Vitamin K zeigen kaum Wirkung, es gibt auch wenig, valide Erfahrung für die Wiederherstellung der beeinträchtigten Gerinnungskompetenz mit Desmopressin oder Aprotinin.

Nach chirurgischer Hämostase sollten bei schweren Fällen mit starkem Abfall des Hämoglobin- und/ oder Hämatokrit- Wertes oder des Blutdrucks laut ÖGARI neben der klinischen Überwachung, sowohl der Flüssigkeitsersatz zur Kreislaufunterstützung als auch Blutprodukte während des gesamten Behandlungszeitraums bereitgestellt werden.

Die frühzeitige Anwendung von Aktivkohle innerhalb weniger Stunden nach letzter Einnahme des DOAK ist eine weitere Methode die Verfügbarkeit des gerinnungsaktiven Wirkstoffes im Blutkreislauf zu senken bzw. eine rasche Aufhebung der antikoagulatorischen Aktivität zu bewirken. (Wolff H.P., 2016)

So kann beispielsweise die orale Bioverfügbarkeit von Eliquis® nach Gabe von Aktivkohle 2 Stunden nach Einnahme von 20 mg Eliquis® um 50% reduziert werden. 6 Stunden nach letzter Einnahme sind es noch 27%. Mittels Aktivkohle kann somit die mittlere Halbwertszeit von 13,4 Stunden auf etwa 5 Stunden reduziert werden. (Fachinformation Eliquis® 5 mg. Available at:

https://www.pfizer.de/fileadmin/produkt Datenbank/pdf/Eliquis_5mg_FI_01.pdf Letzter Zugriff: 23.06.2018.) Deshalb kann die Gabe von Aktivkohle, die aus einem Gemisch von Kohle, Holz, Petroleum, Koksnußschale, Torf, etc. in bestimmten Situationen die Blutung zum Stillstand bringen, wenn die Verabreichung rechtzeitig erfolgt. (Wolff H.P., 2016)

Eine kritische Blutung kann innerhalb von wenigen Stunden auch mit Prothrombinkomplexkonzentrat bzw. PCC- Infusionen sistieren. PCC ist eine Quelle von Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und/ oder X, (in einer Dosierung von 50 I.E./ kg) sind. Das aktivierte PCC FEIBA® (Baxter, Wien, Österreich) enthält die Faktoren II, IX, X und Protein C. Beriplex® (CSL Behring, Marburg, Deutschland) und Octaplex® (Ocapharma AG, Schweiz) sind nichtaktivierte PCC. (McGrath ER et al, 2014)

Tranexamsäure sollte wegen des Risikos von VTE -Komplikationen nicht gleichzeitig mit FEIBA® verabreicht werden. Die ÖGARI empfiehlt die Gabe von aktiviertem Prothrombinkomplexkonzentrat (PCC, factor eight bypassing activity, FEIBA®) und die Antagonisierung von Dabigatran Etexilat. Diese können am LKH Graz über die Anstaltsapotheke bestellt und innerhalb kurzer Zeit bereitgestellt werden. Die Indikationen für „Fresh Frozen Plasma“ (FFP) sind die aktive Blutung bei PatientInnen mit nicht diagnostizierter Hämostasestörung, mit schwerer Lebererkrankung und die Gabe von > 10 EKs wegen Immunglobulindefizienz (Gupta A et al, 2007). Allerdings ist FFP im Vergleich zu PCC nicht gleich wirksam und dessen Einfluss auf die antikoagulatorischen Aktivitäts- bzw. Konzentrationsveränderungen ist langsamer (Angelo M et al, 2008).

Des Weiteren führen die Hämodialyse oder -filtration wegen der hohen Proteinbindung von Rivaroxaban, Elixapan und Apixaban nicht zu restloser Aufhebung der pharmakodynamischen Wirkung. Angesichts der Schwierigkeit diese Arzneimittelstoffe zu dialysieren, können extrakorporale Verfahren keine geeigneten Mittel für ein sicheres Blutungsmanagement sein. Allerdings kann das Dialyseverfahren laut ÖGARI bei lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen während ANV und Einnahme von DE als Maßnahme in Frage kommen.

Außerdem sollte die Koagulation im Rahmen massiver Blutungen mit Transfusionen von mehr als > 10 EK durch die Thromboelastographie monitorisiert werden, um die Transfusionstherapie anzupassen und die Überlebensrate zu steigern. (Johannsson PI. et al., 2009)

Im Falle von kritischen, unkontrollierbaren Blutungen, bei fehlendem Ansprechen auf systemische Maßnahmen sind ein interdisziplinäres Vorgehen und die Konsultation einer hämostaseologischen Expertengruppe in Betracht zu ziehen.

1. 7. 2. 1. Idarucizumab (Praxbind®)

Die Indikation für die Gabe von Idarucizumab (Praxbind®) ist eine massive Blutung unter Dabigatran (Pradaxa®) und die Operationsdringlichkeit. Für den klinischen Einsatz von Idarucizumab gibt es noch wenig klinische Erfahrungen. Idarucizumab, ein humanisiertes Antikörperfragment zeigt eine hohe Affinität für Dabigatran und seine Metabolite. Es verhindert durch die gemeinsame Bindung das Andocken an Thrombin und führt zur Aufhebung der Dabigatranwirkung im Rahmen schwerer Hämorrhagien. Bei massiven Blutungen und verlängerter TZ kann die Antidotgabe wiederholt werden. Dringliche, größere Operationen mit hohem Blutungsrisiko können laut ÖGARI innerhalb von 12 h nach Antidotgabe beginnen. Nach intravenöser Verabreichung von Idarucizumab (Praxbind®, in einer Dosis von 2x 2,5 g in 50 ml als Bolus) kann die Wirkung von Dabigatran (Pradaxa®) innerhalb von Minuten aufgehoben werden. Allerdings kann der Plasmaspiegel von Dabigatran (Pradaxa®) bis zu 72 h nach Verabreichung stark variieren, da Dabigatran (Pradaxa®) aus dem Fettgewebe wieder freigesetzt wird.

Auch eine Überwachung der antikoagulatorischen Aktivität kann durch die laborchemische Bestimmung von Gerinnungsparametern beispielsweise TZ, ECT einen Anhalt für die Aufhebung der Dabigatran-induzierten Verlängerung der Gerinnungszeit liefern.

Alle anderen DOAK haben zum derzeitigen Forschungsstand keine zulassungskonformen Antidots.

1. 8. Bridging in der postoperativen Nachsorge

Eine Normalisierung der Gerinnung kann bei Prozeduren mit sehr hoher und sehr schlecht beherrschbarer Blutungsgefahr notwendig sein. In der Oralen Chirurgie sind die meisten Eingriffe unter DOAK jedoch ohne Therapieänderung möglich und bedürfen laut GCCC keiner Bridging Therapie mit Nieder Molekularem Heparin (NMH). Die gerinnungshemmende Therapie kann abhängig vom aktuellen Blutungsrisiko periprozedural fortgesetzt werden. Das thromboembolische Risiko muss zur optimalen Planung des Gerinnungsmanagements immer gegen das Blutungsrisiko abgewogen werden. Nichtsdestotrotz ist die überbrückende Gerinnungstherapie nur in seltenen Ausnahmefällen indiziert.

Sollte eine Therapie mit NMH erfolgen, ist die postoperative Umstellung der Thromboseprophylaxe auf die DOAK- Dauertherapie des oralen Antikoagulans nach internistischer Rücksprache möglichst am Abend nach der Operation wieder aufzunehmen. Zu diesem Zeitpunkt kann auch eine Neuanpassung der Dauerantikoagulation (v.a. DE) aufgrund der geänderten Nierenfunktion bei vulnerablen PatientInnen erforderlich sein. Bei Organdysfunktion können sich das Absatzintervall und damit die überbrückende Gerinnungstherapie jedoch verlängern.

2. Material und Methoden

Im Rahmen der Diplomarbeit hat die Literaturrecherche relevante Abstracts zur Diskussion und Analyse mit den extrahierten Daten aus der Studie an der Grazer Zahnklinik gebracht. Die vorhandene Evidenz beschränkt sich auf PatientInnen unter Direkten Oralen Antikoagulantien.



Abb. 3: Blutungsgrad I post extractionem.

Die Quantifizierung der Blutungsereignisse in der Mundhöhle haben wir makroskopisch unter Zuordnung der Blutungsintensität nach selbstdefinierten Graden (1-4) vorgenommen. Grad 1 beschreibt eine perioperative Blutung, welche nach spätestens 30 min. irreversibel zum Stillstand kommt (Abb. 3). Grad 2 ist eine verlängerte Sickerblutung am OP-Tag unter Einsatz lokal hämostyptischer Maßnahmen.

Grad 3 zeigt eine prolongierte postop. Sickerblutung, welche den neuerlichen Einsatz lokal hämostyptischer Maßnahmen notwendig macht bzw. ein postoperatives Hämatom ohne Zeichen einer Anämie. Zu Grad 4 (Abb. 4) zählen ein ausgedehntes Weichteilhämatom, ein erneutes Blutungsrezidiv oder eine profuse Blutung mit Zeichen einer Anämie, welche eine aufwändige, chirurgische Intervention notwendig machen. Die Grade 3 und 4 werden als klinisch signifikant betrachtet (s. Tabelle 12).

Blutungsgrad	
1	Blutung nach spätestens 30 min. irreversibler Stillstand
2	Sickerblutung über 30 min am OP-Tag mit Einsatz lokal hämostyptischer Maßnahmen
3	Prolongierte Sickerblutung mit neuerlichem Einsatz lokal hämostyptischer Maßnahmen bzw. ein postop. Hämatom ohne Zeichen einer Anämie
4	Ausgedehntes Weichteilhämatom, Blutungsrezidiv oder profuse Blutung mit Zeichen einer Anämie, welche eine aufwändige (chir.) Intervention notwendig machen

Tabelle 12: Studienkonforme Klassifikation der oralen Hämorrhagie.

Die Studie ist eine monozentrische, prospektive Beobachtungsstudie. Die Studiengruppe wird anhand definierter Ein- und Ausschlusskriterien ausgewählt. Der Gesundheitsfragebogen wird von uns bei der Auswahl der PatientInnen berücksichtigt und offene Fragen zur allgemeinen sowie speziellen Anamnese im Rahmen der Erstvorstellung geklärt. Die in Frage kommenden ProbandInnen sind während der Erstaufnahme im ambulanten Bereich rekrutiert worden. Alle PatientInnen sind über die mögliche Teilnahme an der Studie ausführlich aufgeklärt worden und haben eine Einwilligungserklärung unterschrieben.



Abb.4: Hämatom ohne Anämiezeichen entspricht Blutungsgrad III.

Der Studienzeitraum hat ein Jahr betragen. Die Durchführung der Studie ist an der Klinischen Abteilung für Orale Chirurgie an der Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheits in Graz erfolgt. Die Erhebung von Inzidenzdaten (die Inzidenz der PatientInnen unter Direkten Oralen Antikoagulantien) sowie die Ableitung des relativen Risikos ist durch diese Studie ermöglicht worden.

Die operativen Eingriffe sind alle unter Lokalanästhesie (Ultracain®; Adrenalin 1: 200 000; Sanofi- Aventis GmbH) und möglichst atraumatisch durchgeführt worden. Die Extraktions- oder Inzisionswunden sind spannungsfrei mit Einzelknopfnähten (Dafilon 4/ 0, Dafilon 5/ 0, Vicryl 5/ 0, Vicryl 6/ 0) vernäht worden. Periostale Wunden sind im Einzelfall zur besseren Wundadaptation vorgenommen worden. Eine eventuell, vorbestehende, analgetische Therapie mit NSAR ist angepasst worden. Während der definierten Beobachtungsperiode (s. Tabelle 13) sind insgesamt vier Wundkontrollen erfolgt.

Alle Eingriffe sind in der Mehrzahl der Fälle (13/ 17) von MitarbeiterInnen (OberärztInnen, AssistenzärztInnen in Ausbildung) und ein Teil der Eingriffe (4/ 17) von StudentInnen der Zahnmedizin unter fachärztlicher Aufsicht in den operativen Eingriffsräumen bzw. im ambulanten Bereich durchgeführt worden. Das perioperative, chirurgische bzw. hämostaseologische Management hat sich nach den Empfehlungen des „Grazer Gerinnungskonzepts 2015“ gerichtet.

2. 1. Datenerhebung

Folgende, medizinische Daten der DOAK- Studie sind analysiert worden:

- Alter
- Geschlecht
- Anzahl der Blutungsereignisse
- Intensität der Blutung
- Invasivität des Eingriffs
- Mindestintervall nach letzter Dosis der Direkten Oralen Antikoagulanzen
- Laufende Dauermedikation
- Komplikationen
- Risikofaktoren (z.b.: Nikotin-, Alkohol- oder Drogenabusus, schlechte Mundhygiene, frühere Blutungsepisoden, Schwangerschaft, St.p. Radiatio im Kopf- Halsbereich, laufende Chemotherapie, Parodontitis (v.a. PGU 3 oder 4)
- Blutungsrelevante Komorbiditäten (z. B. schwere Lebererkrankung, Niereninsuffizienz, schlecht eingestellter Diabetes mellitus (HbA1c > 8) und diabetische Folgeerkrankungen (mikro- oder makrovaskulär, etc).

Eine Fallzahl von 20 PatientInnen ist angestrebt worden.

Die Einschlusskriterien sind nachfolgend aufgelistet:

- Ambulante PatientInnen im volljährigen Alter (> 18 Jahren)
- Therapie mit Direkten Oralen Antikoagulantien (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban oder Edoxaban),
- Ein einzelner Eingriff oder mehrere oralchirurgische Operationen

Die ProbandInnen sind in die Studie aufgenommen worden, falls alle Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt worden sind.

Die Ausschlusskriterien sind Folgende:

- Nicht geschäftsfähige PatientInnen oder Minderjährige
- Non- Compliance
- Schwere Niereninsuffizienz (GFR < 30 mL/ min)
- Höhergradige Leberinsuffizienz (Encephalopathie, Ikterus > 7 d, Serum Bilirubin > 17.6 mg/dL)
- Gleichzeitige Gabe einer anderen, antikoagulatorischen Therapie
- Bekannte Gerinnungsstörung

Es erfolgte eine Pseudonymisierung der PatientInnendaten durch Codierung mit fortlaufenden Nummern.

2. 2. Datenauswertung

Die Hauptzielgröße ist als das Auftreten von einzelnen oder mehreren, postoperativen Blutungsereignissen definiert worden. Die Quantifizierung der Hämorrhagie hat nach klinischem Schweregrad stattgefunden und PatientInnen unter Direkten Oralen Antikoagulantien während der definierten Beobachtungsperiode (innerhalb der ersten Stunde, am 1. Tag, 3. Tag und 7. Tag; s. Tabelle 13) erfasst.

Die Nebenzielparameter waren Alter, Geschlecht, Mindestintervall nach letzter Einnahme, postoperative Wiedereinnahme des Direkten Oraln Antikoagulans, die Komorbiditäten, andere Komplikationen, Risikofaktoren, Parodontitis (BOP, PGU) und Co- Medikation.

Art der Maßnahmen	Anzahl/ Dosis	Zeitraum	Insgesamt
Wundkontrollen	1h postoperativ und jeweils am 1., 3. und 7. post-operativen Tag	1 Woche	4

Tabelle 13: Untersuchungen in der postoperativen Beobachtungsperiode.

Alle Auswertungen haben die Alters- und Geschlechtsverteilung berücksichtigt. Alle Blutungsereignisse sind mittels des Case Report Form (s. Anhang) erfasst worden. Der Dokumentationsbogen hat nach Pseudonymisierung der vergleichenden Analyse aller relevanten Variablen gedient. Die Synthese der Evidenz bzw. Datenextraktion ist mit der Statistik- und Analyse-Software SPSS und dem Tabellenkalkulationsprogramm Excel erfolgt.

3. Ergebnisse der Studie

3. 1. Alter, Geschlecht, Medikamentenanamnese

15 PatientInnen sind in die Studie eingeschlossen worden. 3 PatientInnen haben einen zweiten Eingriff gehabt, deshalb wird im Folgenden zur Vereinfachung die Rede von 17 PatientInnen, eigentlich 17 Fällen sein. Die gesamte Auswertung bezieht sich auf diese 17 PatientInnen. 1 Patient ist wegen der Umstellung von Pradaxa® auf Marcoumar® ausgeschieden und findet in der statistischen Auswertung keine Berücksichtigung.

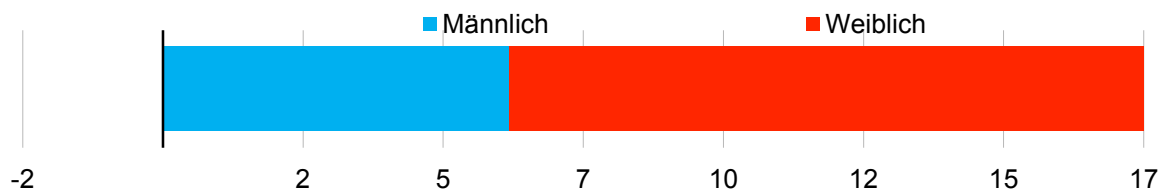


Tabelle 14: Geschlechtsverteilung der StudienteilnehmerInnen.

Das Studienkollektiv war in einem Alter zwischen 55 und 88 Jahren (s. Tabelle 16). Das Alter der ProbandInnen wird in der Statistik auf das Alter zum Zeitpunkt der Beobachtungsperiode bezogen und nicht zum Zeitpunkt der statistischen Auswertung. 6 männliche und 11 weibliche ProbandInnen (s. Tabelle 14) haben an der Studie teilgenommen.

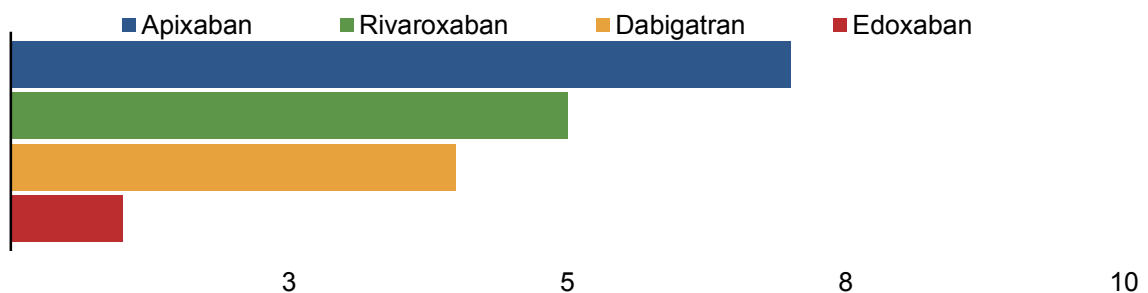


Tabelle 15: Häufigkeit der Direkten Oraln Antikoagulantien im Studienkollektiv.

7 PatientInnen haben Apixaban (Eliquis®), 5 Rivaroxaban (Xarelto®) 4 Dabigatran (Pradaxa®) und 1 Edoxaban (Lixiana®) eingenommen (s. Tabelle 15). Polypharmazie (u.a. Protonenpumpenhemmer, Antidepressiva, Thiaziddiuretika, etc.) ist bei 11 ProbandInnen beobachtet worden, während 6 PatientInnen weniger als 5 Präparate gleichzeitig eingenommen haben.

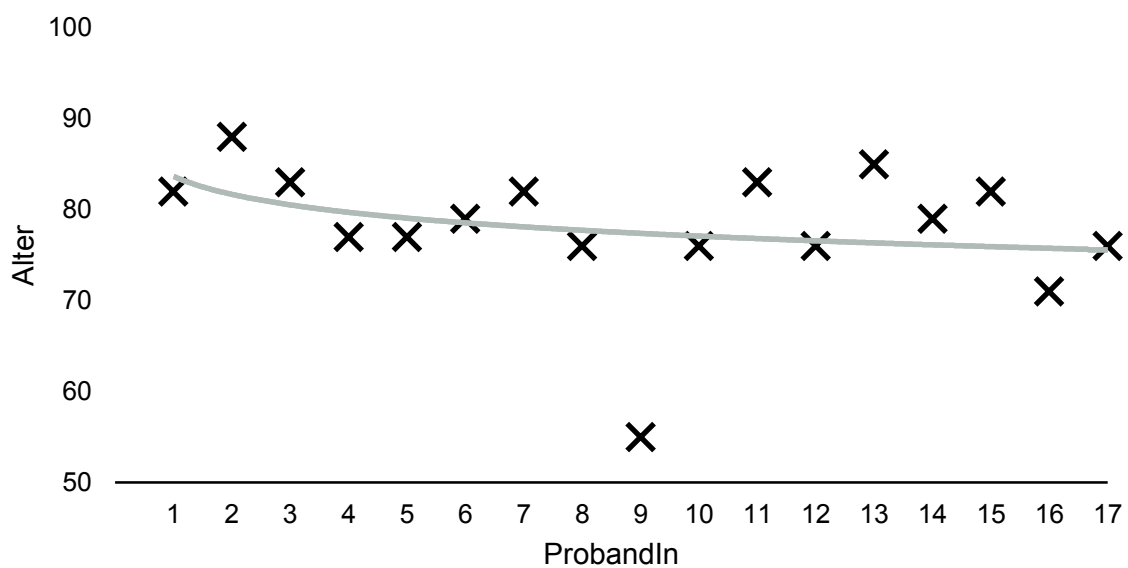


Tabelle 16: Altersverteilung der StudienteilnehmerInnen.

Zwei PatientInnen haben perioperativ eine Antibiose (Augmentin®) wegen laufender Bisphosphonattherapie erhalten.

3. 2. Haupt- und Nebendiagnosen

Die Hauptdiagnosen waren blutungsrelevante Risikofaktoren (Nikotin-, Alkohol-, Drogenabusus, RTX, laufende Chemotherapie, Schwangerschaft, frühere Blutungen) und Komorbiditäten (Schwere Hepatopathie, Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, Anämie). Die Nebendiagnosen umfassten alle anderen Diagnosen und wurden unter „Sonstige“ dokumentiert.

Zwei PatientInnen hatten eine moderat bis schwer eingeschränkte Niereninsuffizienz (G3b- G4). Vier PatientInnen hatten eine Niereninsuffizienz in der Vorgeschichte. Mangels aktuellem Laborbefund konnten bei diesen PatientInnen keine Zuordnung nach Schweregrad (NKF- Klassifikation) getroffen werden. Vier PatientInnen haben eine Anämie und zwei PatientInnen haben Diabetes mellitus gehabt. Sieben PatientInnen haben keine der gesuchten Erkrankungen aus der Kategorie der Komorbidität (s. Tabelle 17) gezeigt.

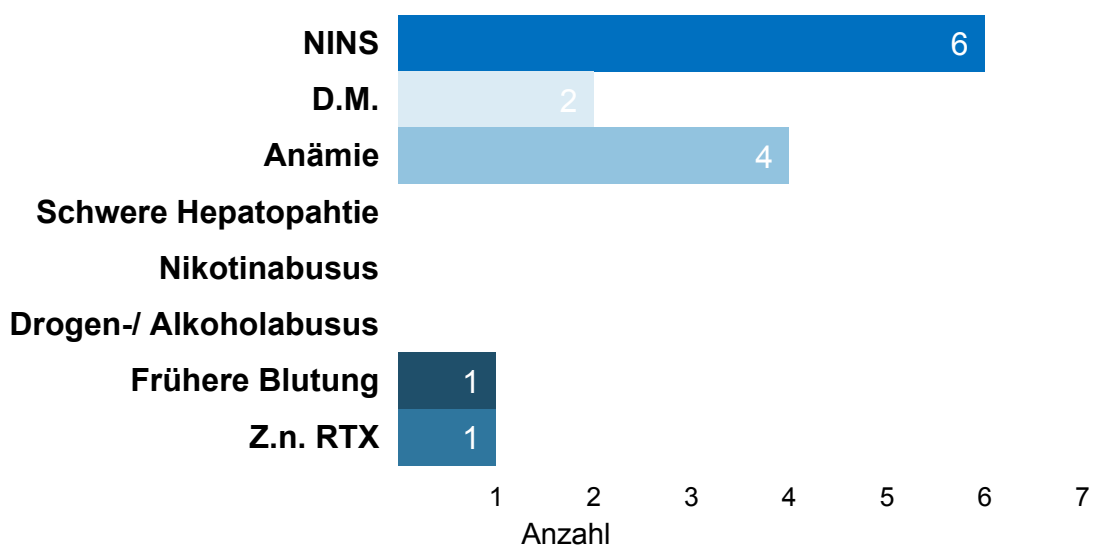


Tabelle 17: Blutungsrelevante Diagnosen der Studienpopulation.

Für die Diagnosestellung wurde jeweils der höchste, gemessene „Parodontale Grunduntersuchung“ (PGU) - Wert des Sextanten pro Kiefer herangezogen. 1 Patientin hat eine Gingivitis Grad 1, vier PatientInnen haben eine Gingivitis Grad 2, 3 PatientInnen eine mittelschwere Parodontitis und 4 PatientInnen eine schwere Parodontitis gehabt. 5 PatiententInnen haben ein Leergebiss im operierten Kiefer gezeigt und haben daher per se keine Parodontitis (s. Tabelle 18) aufgewiesen.

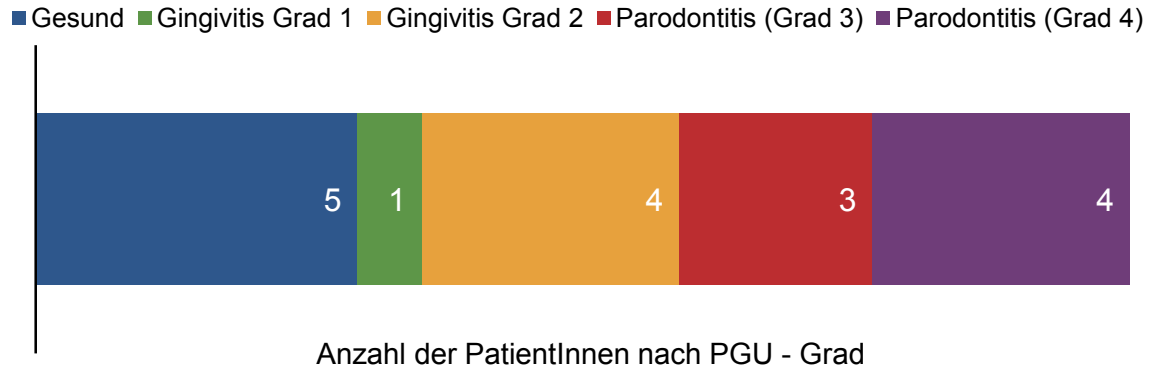


Tabelle 18: Parodontales Spektrum des Studienkollektivs.

Eine Patientin hat einen nicht blutungsrelevanten Alkoholkonsum (1x/ Monat) angegeben. Keine weiteren Risikofaktoren wurden in der untersuchten Studienpopulation verzeichnet.

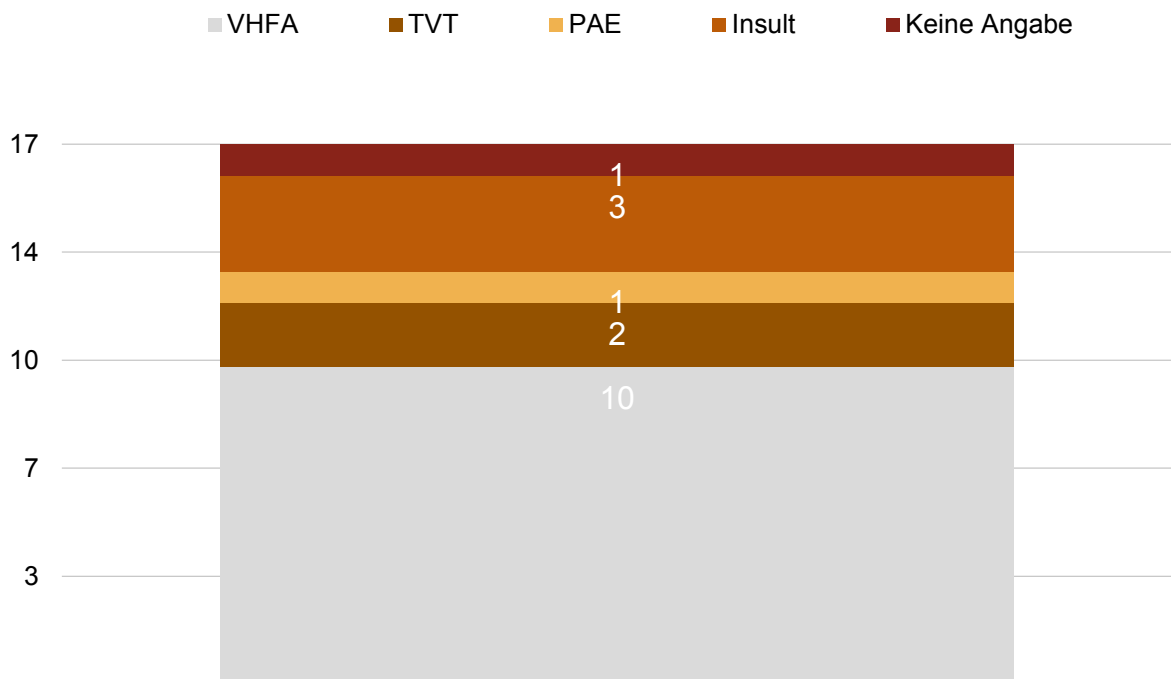


Tabelle 19: Häufigkeit der Indikationen für die DOAK im Studienkollektiv.

Die Indikation für die Einnahme der DOAK war bei 10 PatientInnen VHFA, bei 3 PatientInnen St.p. mehrfache Insulte, bei 2 Probanden TVT und bei 1 Probanden PAE (s. Tabelle 19). Ein Patient konnte dazu selbst keine Angabe machen und aufgrund fehlender Befunde konnten diese Daten nicht erhoben werden. Unter „Sonstige“ wurden alle Nebendiagnosen (ACM- Infarkt rechts mit M1- Verschluss und Lyse sowie Thrombektomie, ICD Implantation und armbetonte Hemiparese, Osteoporose, paVK I, KHK III, zAVK I, St.p. PTCA, KHK mit Mehrfachstents, St.p. Stentstenose, arterielle Hypertonie, Hypothyreose, St.p. Posteriorinfarkt occ. links, Herzthrombus LAA- Ostium, St.p. N. mammae mit Strahlentherapie, vaskuläre Enzephalopathie, St.p. Mediainfarkt mit systemischer Lyse und frustraner Thrombektomie, St. P. Kleinhirnsult, St.p. Kontusionsblutung und SAB frontal links, vaskulärer Parkinson, VHFA, Verschluss der A. vertebralis links, zerebrale transitorische ischämische Attacke und verwandte Syndrome, Glaukom, Schrumpfniere, Demenz, St.p. AKE + MKE (Bioprohtese), St.p. Vorhofablation) erfasst.

3. 4. Der operative Eingriffe

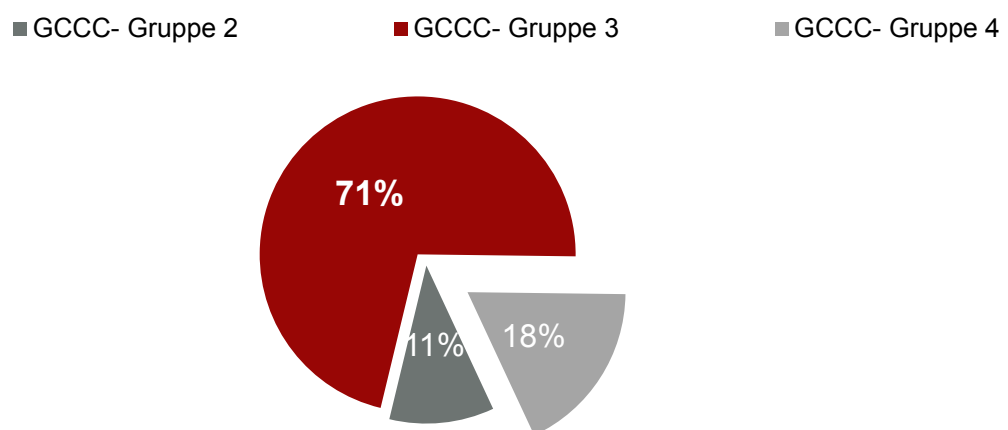


Tabelle 20: Gruppenspezifische Häufigkeit der operativen Eingriffe.

Alle Operationen haben nicht länger als eine Stunde gedauert. Es sind vier oral-chirurgische Subgruppen anhand der Invasivität untersucht worden. Die Invasivität ist anhand des Konzepts „Graz Considerations for Compromised Coagulation“ bestimmt worden. Zwei Eingriffe, eine Probeexzision und eine Implantatfreilegung sind unter die Kategorie Gruppe 2 (11, 7 %) gefallen. Zwölf Eingriffe haben zur Gruppe 3 (s. Tabelle 20), acht Serienzahnextraktionen (≥ 3 Zähne), eine interforaminelle Implantatsetzung, eine Einzelzahnextraktion, zwei operative Zahnentfernungen mit Osteotomie gezählt. Die Mehrzahl der Operationen waren Gruppe 3 Eingriffe (70, 6 %). Am häufigsten waren Serienzahnextraktionen (47%), am zweithäufigsten waren operative Zahnentfernungen mit Osteotomie (11, 7%) und gleichhäufig (mit jeweils 5, 9 %) waren Probexzision, Implantatfreilegung, Einzelzahnextraktion und Implantationen (s. Tabelle 21).

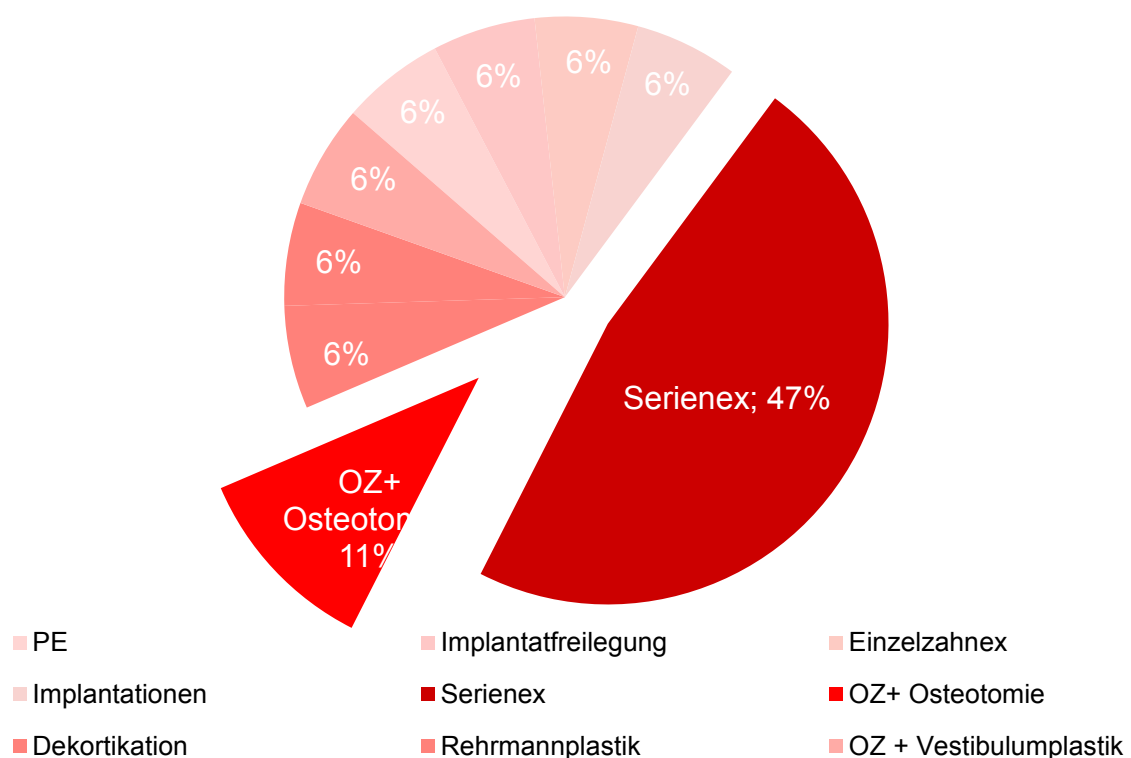


Tabelle 21: Eingriffsbezogene Häufigkeit der Studienpopulation.

Gruppe 4 Eingriffe (17, 7 %) waren eine operative Zahnentfernung mit einem Verschiebelappen beidseits zur beidseitigen Kieferhöhlen (KH) Deckung, ein einseitiger KH- Verschluss (Rehrmannplastik) und eine ausgedehnte Dekortikation bzw. Debridement und Vestibulumplastik.

Drei operative Eingriffe zählen zur Gruppe 4, In Tabelle 22 ist die regionale und eingriffsbezogene Häufigkeit der operativen Eingriffe nach Invasivität geordnet zu finden.

GCCC-Gruppe	Operationen	#/ % der PatientInnen	Regio
2	PE	1/ 5,9	17, 21, 27
	Implantatfreilegung	1/ 5,9	44, 42, 32, 34
3	Einzelzahnextraktion	1/ 5,9	47
	Implantationen	1/ 5,9	44, 42, 32, 34
	Serienzahnextraktionen	8/ 47	13, 16, 17, 23, 27 34- 43 11, 14, 22, 24 25- 27 47,43,33,34,35,36 43- 33 26,27,37,38 42- 32
	OZ mit Osteotomie	2/ 11, 7	36 48
4	OZ mit ausgedehnter Vestibulumplastik	1/ 5,9	11- 14, 16, 21- 23
	Rehrmannplastik	1/ 5,9	16
	Dekortikation bzw. Debridement mit Vestibulumplastik	1/ 5,9	35- 37

Tabelle 22: Frequenz operativer Eingriffe des Studienkollektivs.

PE, Probeexzision; OZ, Operative Zahnentfernung; #, Anzahl; %, Prozent; GCCC, Graz Considerations for Compromised Coagulation.

3. 5. Der postoperative Verlauf

In unserer Studienpopulation haben 14 PatientInnen einen nicht signifikanten Blutungsgrad I während der gesamten Beobachtungsperiode aufgewiesen. Zwei weitere PatientInnen haben zuerst einen Blutungsgrad I eine halbe Stunde postoperativ gezeigt und beide haben aufgrund eines Hämatoms ohne Anämiezeichen einen Blutungsgrad III am 1. postoperativen Tag entwickelt. Das Hämatom war im Verlauf deutlich regredient. Ein Patient hat einen Blutungsgrad III am 3. postoperativen Tag (s. Tabelle 23) gezeigt. Alle aufgetretenen, oralen Hämorrhagien konnten mittels lokalhämostyptischer Maßnahmen wie Tabotamp®, Aufbisstupfer, Kryotherapie, Einzelknopfnähten (Vicryl®, Ethilon® oder Dafilon®) und Tranexamsäure gestillt werden.

Weiters hat ein Patient über anhaltende Schmerzen (VAS 2) am 3. postoperativen Tag geklagt und ein Proband hat über eine Parästhesie im Bereich des linken N. mentales sowie eine Schwellung im Bereich der linken Wange berichtet.

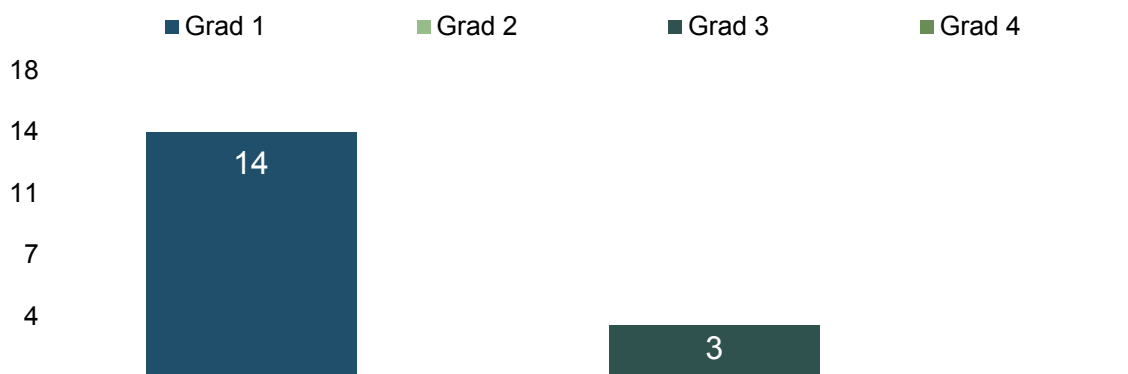


Tabelle 23: Häufigkeit der Blutungsgrade der ProbandInnen.

Zwei weitere StudienpatientInnen haben eine Schwellung gehabt. Ein Patient hat Schmerzen (VAS 1) und eine Schwellung im Bereich des rechten Kieferwinkels mit deutlicher Regredienz im Verlauf gezeigt. Die restlichen PatientInnen haben keine eingriffsbezogenen Komplikationen gehabt.

Die Studienpopulation hat keine thromboembolischen Komplikationen während der gesamten Beobachtungsperiode aufgewiesen.

Acht PatientInnen sind wegen fehlender Transportmöglichkeiten oder langer Anreise nicht zur Wundkontrolle am 1. oder 3. postoperativen Tag erschienen und haben telefonisch über etwaige Komplikationen berichtet. Das Telefonat wurde von den PatientInnen, Angehörigen, MitarbeiterInnen aus dem Pflegeheim mit dem verantwortlichen Mitarbeiter der Studie an jedem vorgesehen Kontrolltermin geführt. Die Nahtentfernung ist bei sechs PatientInnen, die keine regelmäßigen Wundkontrollen hatten, am 7. postoperativen Tag durchgeführt worden. Zwei PatientInnen haben die Nahtentfernung bei Ihrem ortsansässigen Zahnarzt bzw. -ärztin wahrgenommen. Weiters war bei einem Patienten die Wundnahtentfernung am 10. postoperativen Tag ambulant statt wie geplant am 7. postoperativen Tag.

	PatientInnen #/ %	Gruppe 2 Eingriffe #/ %	Gruppe 3 Eingriffe #/ %	Gruppe 4 Eingriffe #/ %
BE (G I)	14/ 82	2/ 11, 7	9/ 52, 7	3/ 17, 6
BE (G II)	0/ 0	0/ 0	0/ 0	0/ 0
BE (G III)	3/ 18	0/ 0	3/ 18	0/ 0
BE (G IV)	0/ 0	0/ 0	0/ 0	0/ 0
Total	10/ 100	2/ 11,7	12/ 70, 6	3/ 17, 7
VTE	0/ 0	0/ 0	0/ 0	0/ 0
Sonstige Komplikationen	5/ 29, 4 %	0/ 0	3/ 17,6	2/ 11, 8

Tabelle 24: Relevante Variablen des postoperativen Verlaufs.

BE, Blutungsereignis; G, Grad, #, Anzahl; % Prozent; VTE, venöse thromboembolische Ereignisse.

Zusammenfassend haben 82 % der StudienteilnehmerInnen einen Blutungsgrad I und 18 % der PatientInnen eine Blutungsgrad III (s. Tabelle 24) gehabt. Die Blutungsereignisse mit Blutungsgrad III sind in zwei Fällen am 2. postoperativen Tag und in einem Fall am 3. postoperativen Tag aufgetreten.

Die Blutungsepisoden am 2. postoperativen Tag waren in einem Fall ein Hämatom im Bereich des Kinns und im anderen Fall eine Ekchymose vestibulär. Beide gingen ohne Intervention zurück.

Das signifikante Blutungsereignis am 3. postoperativen Tag machte einen neuerlichen Einsatz lokal hämostyptischer Maßnahmen notwendig.

Die gruppenspezifische Häufigkeit des Blutungsgrades I setzt sich aus 11,7 % Gruppe 2, 52,7 % Gruppe 3 und 17,6 % Gruppe 4 Eingriffen zusammen. Der Blutungsgrad III ist ausschließlich in der Gruppe 3 beobachtet worden. Die Gruppe 2 und die invasivste Gruppe 4 haben keine, signifikanten Blutungsepisoden im Studienkollektiv aufgewiesen. Es sind keine venösen, thromboembolischen Ereignisse beobachtet worden. Sonstige Komplikationen sind ausschließlich bei Gruppe 3 und 4 bei 29,4 % der PatientInnen aufgetreten, davon waren 17,6 % Gruppe 3 und 11,8 % Gruppe 4 Eingriffe. Gruppe 2 Eingriffe haben keine, sonstigen Komplikationen gezeigt.

3. 6. Gerinnungsmanagement des Studienkollektivs

Die überwiegende Mehrzahl der PatientInnen hatte keine Umstellung der DOAK Therapie. 3 PatientInnen hatten eine Bridging Therapie (Lovenox oder Fragmin), die hausärztlich verordnet wurde. Die Umstellung auf NMH wurde für ein Gruppe 4 Eingriff und zwei Gruppe 3 Eingriffe vorgenommen.

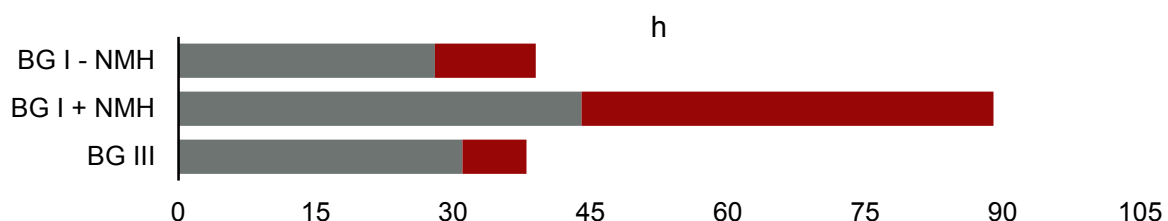


Tabelle 25: „Drug Holiday“ der Studienpopulation (mittelwertig).

BG, Blutungsgrad; NMH, Niedermolekulares Heparin; h, hours.

Beide Gruppe 3 Eingriffe mit überbrückender Gerinnungstherapie (Niedermolekulares Heparin) haben die Therapie mit DOAK nach 6 bzw. 7 Tagen wieder aufgenommen. Der Proband aus der Gruppe 4 mit NMH hat 22 h postoperativ das DOAK wieder eingenommen.

Die beiden anderen PatientInnen aus der Gruppe 4 Eingriffe haben keine perioperative Heparintherapie erhalten. Die PatientInnen mit Bridgingtherapie haben keine, signifikanten Blutungsepisoden gezeigt.

Die letzte, präoperative Einnahme des DOAK war im Falle der 3 ProbandInnen mit Blutungsgrad III mittelwertig 31 h und im Falle der 14 ProbandInnen mit Blutungsgrad I mittelwertig 28 h.

Die postoperative Wiedereinnahme des DOAK war im Falle der 3 ProbandInnen mit Blutungsgrad III mittelwertig 7 h, im Falle der 11 ProbandInnen mit Blutungsgrad I ohne Bridgingtherapie mittelwertig 11 h und im Falle von 3 ProbandInnen mit Blutungsgrad I mit Bridgingtherapie mittelwertig 55 h (s. Tabelle 25). Von den 3 PatientInnen mit Blutungsgrad III haben 2 Eliquis® und 1 Lixiana® eingenommen.

4. Diskussion

Wir konnten durch die Direkte Orale Antikoagulantien (DOAK)- Studie an der Grazer Zahnklinik die Studienergebnisse internationaler Publikationen bestätigen. Die Inzidenz für signifikante Blutungen lag in der von uns durchgeführten Studie definitionsgemäß bei 18 %. Allerdings war nur eine Hämorrhagie interventionsbedürftig. Die anderen zwei Fälle mit Blutungsgrad III wiesen ein ausgedehntes Hämatom ohne Anämiezeichen und ohne Notwendigkeit des neuerlichen Einsatzes lokal hämostyptischer Maßnahmen auf. Daher sehen wir unsere Klassifikation der oralen Hämorrhagien großzügig gefasst und gehen nach statistischer Auswertung von nur einem signifikanten Blutungsereignis aus und möchten für zukünftige Klassifikationen der oralen Blutungsepisoden den Interventionsbedarf in den Mittelpunkt setzen. Demnach lag die Inzidenz der signifikanten Blutungsereignisse mit Intervention bei 5,9 %, das entspricht 1 Fall von 17 Fällen aus dem Studienkollektiv. Die Nachblutungsrate weist in der Literatur eine große Diskrepanz auf. Die Bandbreite reicht von 0% bis 11,5 % (s. Evidenztabelle 28), wobei unterschiedliche Strategien periprozedural angewendet werden. Die Datenlage zu Gerinnungsmanagement und Orale Chirurgie ist insgesamt uneinheitlich (s. Tabelle 28). Während fünf Arbeiten keine Signifikanz für Blutungsepisoden zeigten, haben zwei Arbeiten eine signifikante Differenz für Blutungsereignisse unter strikter Berücksichtigung der eigenen, periprozeduralen Strategie beobachtet. Außerdem haben drei Studien (s. Tabelle 28) generell keine Pause oder Modifikation der DOAK-Einnahme empfohlen. Diese Autoren haben ihr Vorgehen damit begründet, dass einfache Zahnentfernungen unter fortlaufender DOAK- Therapie durchgeführt und Blutungen meist mittels lokalhämostyptischer Maßnahmen gestillt werden. Ganz im Gegenteil dazu empfehlen andere Studienautoren (s. Tabelle 28) ein Dosisintervall bzw. eine Adaptierung der DOAK- Therapie. Ihre Empfehlungen unterscheiden sich voneinander durch verschiedene Dosis- Intervalle. Des Weiteren haben die internationalen Studienautoren (s. Tabelle 28) keine postthrombotischen Ereignisse beobachtet. Tatsache ist alle aufgetretenen Hämorrhagien wurden mit Hilfe von lokalen Maßnahmen (Wundnaht, Spongostan, Mundspülung mit Tranexamsäure 4,8% für 2- 5 Tage) zum Stillstand gebracht.

Auch die Frage nach der richtigen, quantitativen Messung der Blutung ist interessant. Wir haben verschiedene Methoden diskutiert. Die Objektivierung der Ausbreitung der Schwellung, das Messen der Blutmenge nach Sammeln in einem Behälter durch Absaugen oder durch Sonographie erfasste Expansionen kamen zur Sprache. Die quantitative Messung der Hämorrhagien in der Mundhöhle zeigt allerdings methodische Limitation. So tritt das Blut ins Weichgewebe. Auch wird die intraorale Messung durch die große Speichelbeimengung, die Verwendung von Saugern und Spülflüssigkeit während der Operation erschwert. Zudem werden üblicherweise keine Drainagen gelegt. Außerdem bleiben Extraktionswunden im Vergleich zu Hautwunden mehrere Stunden bis Tage offen, wenn kein primärer Wundverschluss erfolgt oder bis zur Stabilisierung des Blutkoagulums. (Bacci C, 2015) In der Literatur sind auch Methoden zur Messung des Blutverlustes während der Operation beschrieben. Die Methode mittels Schwämmen, die prä- und postoperativ abgewogen werden, kann allerdings nur grobe Schätzwerte aus den oben genannten Gründen liefern. Durch diese Methode konnten Blutmengen von 0.1 bis 6.3 mL bei kleineren dentoalveolären Eingriffen (Extraktionen, Alveoloplastie, Frenektomie, etc.) für PatientInnen mit VKA (INR < 3.0) gemessen werden. (Campbell JH et al., 2000) Letztlich ist der Aussagewert nach Ermittlung der quantitativen Arbeitsdaten durch Erfassung des abgesaugten Blutvolumens, insbesondere wegen der verringerten Durchflussmenge bzw. des verlorenen Förderguts des koagulierten Blutes an den Wänden des Saugerschlauchhohlkörpers und -behälters durch methodische Messfehler limitiert. Daher liefern das Absaugen und Sammeln des Blutes unverlässliche Messdaten.

In der DOAK- Studie bedienten wir uns der statistischen Messung der Häufigkeit und Intensität von Blutungsereignissen nach oralchirurgischen Eingriffen unter Berücksichtigung der Invasivität (GCCC, s. Tabelle 9). Dadurch konnten wir eine Aussage zur Höhe des Blutungsrisikos bei organgesunden oder organkranken PatientInnen treffen. Die objektive Quantifizierung der Intensität erfolgte anhand klinisch und laborchemisch definierter Blutungsgrade. In der Festlegung des Schweregrades findet auch die Frequenz des Blutungsgeschehens nach der Intervention Eingang. In der DOAK- Studie haben wir keine anderen antikoagulativen Medikamente untersucht und beschränkten uns ausschließlich auf DOAK-Präparate wegen ihres steigenden wirtschaftlichen Umfangs bzw. ihrer zunehmenden, bundesweiten Verordnung.

Obwohl schwere Blutungskomplikation in der Oralen Chirurgie selten sind, können sie meist mittels lokal hämostyptischer Maßnahmen beherrscht werden. Der Vergleich mit anderen OAM wie VKA lohnt sich und zeigt in der Literatur eine wesentlich höhere Blutungsinzidenz in der Oralen Chirurgie unter VKA. Laut der Studie Clemm et al. (2015) hatten PatientInnen unter VKA ein relatives Blutungsrisiko von 6,7 % und die gleichzeitige Gabe von NMH hat das Blutungsrisiko erhöht (12,5%). Im Gegensatz dazu hatten 3 PatientInnen aus unserem Studienkollektiv eine Umstellung auf NMH ohne signifikante Blutungsereignisse.

Überdies sind im Falle von Hämorrhagien auch mögliche Interaktionen mit anderen Medikamenten vor allem bei multimorbiden PatientInnen wegen der möglichen, perioperativen Potenzierung der Antikoagulation in Betracht zu ziehen. Zwei unserer ProbandInnen hatten eine systemische, orale antibiotische Prophylaxe oder Therapie (Amoxicillin, Clindamycin) und die Mehrzahl der StudienpatientInnen haben mehr als fünf Medikamente regelmäßig und parallel eingenommen. Gut verträgliche Analgetika wie Paracetamol wurden vorzugsweise nach dem Eingriff verschrieben.

Des Weiteren haben wir Standardgerinnungslabors durchgeführt. Aufgrund geringer Labordaten ist dazu keine statistisch relevante Aussage möglich. In der internationalen Literatur ist die Datenlage zu Gerinnungsanalytik bei oralchirurgischen PatientInnen unter DOAK nicht aussagekräftig (s. Evidenztabelle 26). Deshalb erlaubt die vorhandene Evidenz keine Korrelation der postoperativen Blutungsereignisse und der plasmatischen, antikoagulatorischen Restaktivität des DOAK-Wirkstoffes. Die einzelnen DOAK zeigen eine unterschiedliche Beeinflussung der Gerinnungswerte (PT, aPTT, TT, dTT). Zum Beispiel konnte eine Arbeit über die Messung der Restaktivität von DE während der Operation eine Korrelation zwischen dTT und DE im Plasma nachweisen. (Douketis JD et al, 2016) Nichtsdestotrotz ist das perioperative Ausmaß der medikamenteninduzierten Koagulopathie unklar. Auch ist die Datenlage zur Frage, welche Plasmakonzentration genau eine postoperative Hämorrhagie verursacht, unklar. Zahlreiche Signalwege der primären und sekundären Hämostase lassen ein komplexes Geschehen der Gerinnungskaskade mit einer hohen, intrinsischen Redundanz erkennen. Nach Unterbrechung der Antikoagulation mit einem DOAK- Präparat fällt die Plasmakonzentration rapide ab, auch die Wiedereinleitung erreicht prompt die geforderte, antikoagulatorische Wirkung.

Aus diesen Gründen sollte das präoperative Dosisintervall eingriffsbezogen gut gewählt und eventuell eine Überbrückung mit NMH individuell sowie risikoadaptiert erwogen werden. Für Gruppe- III Eingriffe (s. Tabelle 1) empfiehlt Acham S (2016) ein größeres Dosisintervall als bei Gruppe 2 Eingriffen in der Zahnmedizin. Im Hinblick auf VTE- und Blutungsrisiko kann das vertretbar sein. Falls eine Unterbrechung der DOAK Therapie von mehr als 48 h wie im Fall von Gruppe 4 Eingriffen erforderlich ist, sollte die Umstellung hausärztlich verordnet werden. In unserer Studienpopulation hatte nur ein Patient von 3 PatientInnen mit einem Gruppe 4 Eingriff eine Bridgingtherapie und es wurden keine VTE Komplikationen beobachtet.

Authors, study design, country	Lab test
Lanau N et al (2017), CR, Spain	None performed
Clemm R et al (2016), CT, Germany	None performed
Mauprivez C et al (2016), CS, France	None performed
Hanken H et al (2016), CS, Germany	None performed
Douketis JD et al (2016), CS, Canada	PT, APTT, TT, dTT
Gómez- Moreno G et al (2015), CS, Spain	TT > 20 s: SG (n/N): 3/ 18 No correlation with BE CG (n/N): 0/ 39
Gómez- Moreno G et al (2015), CS, Spain	TT > 20 s: SG (n/N): 1/ 29 CG (n/N): 0/ 42
Breik O et al (2014), Case report, Australia	aPTT > 35s: dose effect present
Davis C et al (2013), CR, Canada	None performed
Healey JS et al (2012), RCT, USA	None performed

Tabelle 26: Publierte Gerinnungsanalytik bei oralchirurgischen PatientInnen unter DOAK.

aPTT, aktive partielle Thromboplastinzeit; BE, bleeding episode; CG, control group; CR, clinical review; CS, Cohort study; CT, clinical trial; dTT, diluted thrombin time; PT, prothrombin time; RCT, Randomized clinical trial; s, seconds; SG, study group.

Eine kurzfristige Dosispause erlaubt die Frage nach der Halbwertszeit der einzelnen DOAK- Arzneimittelstoffe (Dabigatran: 12- 17 h, Rivaroxaban 5- 13 h, Apixaban: 12- 18 h). Eine kurze HWZ ist mit einem kürzeren Dosisintervall ohne Bridgingtherapie vertretbar. Internationale Daten zeigen unterschiedliche Ergebnisse im Bezug auf die Therapie mit NMH und sind bei PatientInnen mit unterbrochener Antikoagulation oft widersprüchlich. Daher existieren unterschiedliche Empfehlungen. Wolff et al. (2016) empfehlen postoperativ NMH s.c. und die erneute Umstellung, sobald stabile Verhältnisse herrschen. Im Gegensatz dazu favorisieren Steinberg B. et al., (2015) keine generelle Empfehlung für den routinemäßigen Einsatz der Heparintherapie. Das gilt insbesondere für PatientInnen mit DOAK und niedrigem thromboembolischen Risiko. Zudem haben sie darauf hingewiesen, dass ein großer Anteil der temporären Unterbrechungen der Oralen Antithrombotika (OAM) zahnmedizinische Behandlungen betroffen hat und davon etwa 8 % eine Bridgingtherapie perioperativ erhalten hat. Das zeigt die Unsicherheit bei der Verordnung von NMH. Die möglicher Fatalität und erhöhte Morbidität ist Ernst zu nehmen. Thromboembolischen Ereignisse (z.B.: ischämische Schlaganfälle; transiente, ischämische Attacken und systemische Embolien) sind selten und werden in der Literatur mit einer Häufigkeit von 0- 0.8% (Wahl M. et al 2015) beschrieben. Deshalb ist eine Heparintherapie auch bei kurzfristiger Unterbrechung der OAK für PatientInnen mit Hochrisikokonstellation ratsam. Asymptomatische VTE können auch zur Entwicklung von tödlichen LE führen. PatientInnen mit hohem VTE- Risiko zeigen eine Rezidivrate von 2, 8 % für das Auftreten von Thromboembolien trotz bestehender, antikoagulatorischer Therapie innerhalb der ersten 90 Tage. Diese Daten stammen aus der multizentrischen RAF NOAC Studie (Early Recurrence and Cerebral Bleeding in Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation Treated With Non-Vitamin K Oral Anticoagulants) und zeigen die Brisanz für das richtige Gerinnungsmanagements. (Paciaroni M. et al., 2017) Auch der optimale Zeitpunkt der Wiedereinleitung der Antikoagulation kann ein wesentlichen Faktor in der Prävention von venösen Thrombembolien (VTE) insbesondere bei organkompromittierten PatientInnen sein. Zahlreiche Strategien für das perioperative Management von OAM in der Oralen Chirurgie existieren (s. Tabelle 28). Der Großteil der publizierten Arbeiten zu diesem Thema enthält das perioperative Management im Falle von einfachen Zahntfernungen.

Das breite Spektrum der oralchirurgischen Eingriffe findet im Hinblick auf Invasivität in den meisten Studien wenig Berücksichtigung. Außerdem existiert bisher keine Guideline für oralchirurgische oder dentoalveoläre Eingriffe, weil kein Konsens zu Gerinnungsmanagement in den zahnmedizinischen Fachgesellschaften herrscht. Eine Arbeit zu diesem Thema (Acham et al, 2016) kategorisiert den Großteil der Operationen in der Oralen Chirurgie in Bezug auf die eingriffsbezogene Invasivität (s. Tabelle 20).

Überdies zeigte eine internationale Publikation (Ward BB. et al., 2007) die Unsicherheit der BehandlerInnen beim Absetzen der OAK. Laut dieser Studie wurden die OAK bei zirka einem Viertel der Eingriffe trotz niedrigem, hämorrhagischen Risiko abgesetzt. Das thromboembolische Risiko im Rahmen der Pause der DOAK ist unzureichend untersucht und es gibt widersprüchliche Ergebnisse zu Blutungsrisiko nach Fortführung der bestehenden DOAK- Therapie. Wie lange die Pause der DOAK betragen soll und wie häufig Blutungskomplikationen nach Unterbrechung der OAK sind, bleibt unklar. Weiters existieren keine, einheitlichen Aussagen zu Risikofaktoren, insbesondere der renalen Funktion während des Blutungsgeschehens. Im klinischen Alltag ist die Unterscheidung zwischen dem Verschieben der nächsten Einnahme des DOAK und der Therapiepause sinnvoll, wenn die klinische Situation eine Pause erlaubt. Gemäß der EHRA Guideline (Heidbuchel H. et al., 2015) wird das Absetzen von Pradaxa® mindestens 24 Stunden vor dem operativen Eingriff empfohlen.

Blutungsrisiko	HWZ	Normal	Hoch
CrCl > 80 ml/ min	ca. 13 h	> 24 h	> 48 h
CrCl > 50- 80 ml/ min	ca. 15 h	> 24 h- 48 h	> 48 h- 72 h (3 d)
CrCl > 30- 50 ml/ min	ca. 18 h	> 48 h	> 92 h (4 d)
CrCl < 15 ml/ min		Anwendung nicht empfohlen	Anwendung nicht empfohlen

Tabelle 27: Absetzen von Dabigatran anhand des Blutungsrisikos und der Nierenfunktion.

CrCl, Creatinin Clearance; d, days; HWZ, Halbwertszeit.

Dieses Vorgehen basiert auf dem Blutungsrisiko, der Nierenfunktion und der HWZ (s. Tabelle 27), zwei HWZ vor dem Eingriff bei normalem und vier HWZ bei hohem Blutungsrisiko (Wolff H.P., 2016).

Allerdings finden die oralchirurgischen Eingriffe in dieser Guideline keine Berücksichtigung. Andere Autoren (Elad S et al, 2015) bevorzugen bei Ausbleiben der Pause den operativen Eingriff möglichst dosisfern oder das Absetzen für 24 h oder 48 h. Vor operativen Eingriffen mit klinisch relevantem Blutungsrisiko, nicht akzeptablem Blutungsrisiko oder mit mittlerem bis hohem Blutungsrisiko sollte Edoxaban mindestens 48 h oder 24 h vor operativen Eingriffen laut der Fachinformation „Eliquis“ abgesetzt werden. Autoren (Yang et al, 2016; Wahl M et al, 2016), die das Risiko der thromboembolischen Ereignisse auch unter NMH betonen, empfehlen generell keine Pause für dentoalveoläre Eingriffe, weil jede Blutung gut zugänglich ist und in der Regel mit der Anwendung lokalhämostyptischer Basismaßnahmen aufhört.

Die Blutungsneigung unter Dabigatran Etxilate (DE) nimmt mit dem Alter zu und ist invers proportional zur Glomerulären Filtrationsrate. PatientInnen unter laufender Therapie mit DE hatten laut der Studie Goldhaber SZ et al. (2017) weniger Nachblutungen als PatientInnen unter Vitamin- K- Antagonisten (VKA) mit Ausnahme von gewissen Subgruppen, die nicht repräsentativ waren (<5%). Außerdem konnte diese Studie bei PatientInnen mit DE und NINS eine mit dem Alter (>75a) zunehmende Reduktion der Rezidivrate von VTE wegen höherer Plasmakonzentration des aktiven Metaboliten zeigen. Im Gegensatz dazu konnte eine andere Studie (Spencer FA, 2014) keine Assoziation zwischen hohem Alter (>80a) und VTE feststellen. Beide Studien haben auf das höhere Risiko von Blutungskomplikationen bei älteren ProbandInnen hingewiesen. Schwere Hämorrhagien können viele Ursachen haben z. B.: hämorrhagische Diathesen, fehlerhafte Medikamentendosierung, Arzneimittelkumulation unter Nieren- oder Leberinsuffizienz, Komedikation mit Thrombozytenfunktionshemmern oder Nicht- Steroidalen Antirheumatika.

Die multizentrische Zulassungsstudie für Dabigatran, die RE- LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) Studie zeigte eine ähnliche Wirkung von Warfarin und Dabigatran bei den primären Endpunkten systemische Thromboembolien und Schlaganfälle.

Authors, Study design, country	Oral surgery	DOAC	Periprocedural strategy	Postoperative course
Lanau N et al, 2017, CR, Spain	Dental surgery	Xarelto® (Rivaroxaban) Pradaxa® (Dabigatran) Eliquis® (Apixaban) Lixiana® (Edoxaban)	Discontinue DOAC for 12-48 h before surgery	LHM PTE: No increased risk
Clemm R. et al., 2016, CT, Germany	Single implant (5) Multiple implant (3) Single implant exposure (4) Multiple implant exposure (4)	Xarelto® (Rivaroxaban) Pradaxa® (Dabigatran) Eliquis® (Apixaban)	Continue DOAC ("without interrupting or modifying")	BE: Significance for CG2 (VKA) (P = 0.038) SG (n/N): 0/ 16 (0%) CG1 (n/N): 3/ 447 (0,6%) CG2 (n/N): 2/ 30 (6,7%) CG3 (n/N): 1/ 8 (12,5 %) LHM PTE: None reported
Mauprivez C. et al, 2016, CS, France	Teeth extraction (126)	Xarelto® (Rivaroxaban) Pradaxa® (Dabigatran) Eliquis® (Apixaban)	Dose- time interval for DOAC ("...for dabigatran and apixaban...skipping the morning dose. In the case of rivaroxaban...delay until 4 h after the procedure. ")	BE: No Significance (P = 0.723) SG (n/N): 5/ 31 (16,13 %) CG (n/N): 4/ 20 (20 %) LHM PTE: None reported
Hanken H. et al., 2016, CS, Germany	Teeth extractions with osteotomy (327) Dental implantations (10)	Xarelto® (Rivaroxaban)	Continue DOAC	BE: Significance (P = <0.001) SG (n/N): 6/52 (11, 5%) CG (n/N): 2/ 285 (<1%) LHM PTE: None reported
Gómez- Moreno G. et al., 2015, CS, Spain	57 patients undergoing dental implantation(s)	Xarelto® (Rivaroxaban)	Continue DOAC („no need to interrupt or modify the anticoagulant dose,")	BE: No significance (P = 0.688) SG (n/N): 1/ 18 CG (n/N): 2/ 39 LHM PTE: None reported
Gómez- Moreno G. et al., 2015, CS, Spain	29 patients undergoing dental implantation(s)	Pradaxa® (Dabigatran)	Discontinue DOAC for 12 h before surgery Resume 8 h after surgery No need of bridging with NMH	BE: No significance (P = 0.542) SG (n/N): 2/ 29 CG (n/N): 2/ 42 LHM PTE: None reported
Breik O. et al., 2014 (7), Case report, Australia	5 patients undergoing either single or multiple extractions	Pradaxa® (Dabigatran)	Continue DOAC for LRB Discontinue DOAC 24h for HRB and 2-5 d for renal impairment, NMH Resume 24- 48 h after surgery	BE: Low statistical power SG (n/N): 2/ 5 LHM PTE: None reported
Healey J. S., 2012 (9), RCT, USA	4591 patients on elective surgery: dental procedures (10%)	Pradaxa® (Dabigatran)	Discontinue DOAC 24 h before surgery Change of protocol during course of study: based on renal function	BE: No significance (P = 0,28) SG (n/N): 8,9 % CG (n/N): 4,6% PTE: No significance.

Tabelle 28: Internationale Evidenzdaten zu periprozeduralen Strategien.

In der multizentrischen RE- LY Studie wurden 18113 PatientInnen unter Dabigatran mit PatientInnen unter VKA verglichen. Weiters zeigte die RE- LY Studie eine signifikante Reduktion von schweren Blutungsereignissen (Hämoglobinabfall von mehr als 20 g pro Liter, Bedarf von mehr als 2 Transfusionen), sowie ein niedrigeres Risiko eine Hirnblutung im PatientInnenkollektiv unter Dabigatran zu erleiden (in einer Dosierung von 110 mg, relatives Risiko von 0.80; 95% CI, 0.69 to 0.93; P=0.003). Die geringere Rate an intrakraniellen Blutungen ist primär auf die Reduktion der hämorrhagischen Schlaganfälle zurückzuführen und möglicherweise durch die fehlende Beeinflussung des Faktor VII erklärbar. Allerdings ist die Einnahme von Dabigatran häufiger mit GIT- Blutungen und Dyspepsien verbunden. (Stuart J. et al. 2009)

Kalibrierte Testverfahren können die Intensität der antikoagulatorischen Wirkung der DOAK messen. Der klassische Therapiekorridor, der typisch für VKA ist, hat in der Therapiekontrolle der DOAK keinen Stellenwert. Die Plasmakonzentration zeigt Schwankungen und die Dosis- Wirkung der einzelnen DOAK ist stark variabel. Eine Unterschreitung des therapeutischen Bereichs führt zu einer erhöhten, thromboembolischen Komplikationsrate, eine Überschreitung zu einer erhöhten Blutungsrate. In diesem Kontext wird die Monitorisierung der DOAK insbesondere bei blutungsrelevanten Eingriffen und in Notfallsituationen klinisch bedeutsam. Allerdings findet die Monitorisierung der DOAK keine Anwendung in der Oralen Chirurgie. Auch die beworbene, fehlende Gerinnungsanalytik kann besonders bei Antikoagulationsfehlern zum Beispiel bei DE- Überdosierung und PatientInnen mit Niereninsuffizienz oder passagerer hyperkoagulabler Zustände, die präoperative Beurteilung der Gerinnungskompetenz erschweren und damit eine falsche Sicherheit suggerieren. Inwieweit die Komplikationsfrequenz von der Schwankung der Plasmakonzentration der DOAK abhängt, ist nicht geklärt. Aber eine instabile Antikoagulation ist in jedem Fall zu vermeiden. Eine endgültige Antwort auf die Frage, ob postoperative Hämorrhagien unter DOAK häufiger sind, kann aufgrund der fehlenden Repräsentativität internationaler Studien bzw. wegen widerspruchsvoller Daten (s. Tabelle 22) nicht getroffen werden. Der Proband aus unserem Studienkollektiv mit signifikanter Blutung und Intervention hatte einen Eingriff der Gruppe 3 (Serienzahnextraktion), war organkompromittiert (Niereninsuffizienz, Diabetes Mellitus) und die Wiedereinnahme des oralen Antikoagulantiums erfolgte konzeptkonform, wenige Stunden (7 h) postoperativ.

Außerdem hatte er im Ober- und Unterkiefer eine mittelschwere Parodontitis. Weiters wurde eine Polypharmazie in seiner Medikamentenanamnese beobachtet. Welche dieser Variablen oder ob ein Zusammentreffen ungünstiger Faktoren die Blutung verursacht hat, bleibt ungeklärt. Es waren keine systemischen Maßnahmen zur Blutstillung erforderlich.

5. Schlussfolgerung

Mangels einheitlicher Behandlungsalgorithmen, aussagekräftiger Studien, „Randomized Clinical Trials“ (RCTs) und einer allzu heterogenen Datenlage zu Gerinnungsmanagement und Blutungsrisiko kann aktuell keine endgültige Aussage zum korrekten, perioperativen Management von gerinnungskomprimierten PatientInnen getroffen werden. Tatsächlich ist es sinnvoll die Invasivität des oralchirurgischen Eingriffs, Risikofaktoren und Komorbiditäten für die Pause des OAK zu berücksichtigen. Unklar ist die internationale Datenlage zur Frage des VTE Risikos und ischämischer Ereignisse bei vorübergehendem Absetzen der DOAK. Ungeachtet dessen ist es im Falle der DOAK- Pause ratsam, das Dosisintervall insbesondere bei Vorliegen von Risikofaktoren für thrombembolische Komplikationen möglichst kurz zu halten und schnellstmöglich das Antikoaganz nach dem Eingriff wieder einzunehmen.

Die Anwendung von Gerinnungstests ist aufgrund der hohen Variabilität diverser Labortests kein Standard für die Interpretation des Blutungsrisikos und für die Beurteilung der individuellen Gerinnungskompetenz und ist deshalb nur in Einzelfällen sinnvoll.

Neue, systemische Maßnahmen für ein erfolgreiches Management von extremen, unkontrollierbaren Blutungen in der operativen Medizin im Zusammenhang mit abnormer Koagulation liegen bereits vor oder sind noch in Entwicklung. Die Akkumulation von klinischen Daten findet Eingang in neue Empfehlungen für die klinische Praxis. Bis validierte Studien zu einheitlichen, periprozeduralen Strategiemassnahmen als Basis für eine präoperative Beurteilung in Form von Guidelines vorliegen, sollte die Überweisung von älteren, komorbiden PatientInnen unter antikoagulativer Therapie für elektive, operative Eingriff an eine Fachklinik bzw. an ein spezialisiertes Zentrum erfolgen, um das Risikos von schweren Hämorrhagien oder VTE- Komplikationen so gering wie möglich zu halten.

6. Literaturverzeichnis

Acham S: Gerinnungsstörungen in der Oralchirurgie: Der Antikoagulierte Patient. Die Quintessenz 67(12):1-12 December 2016.

Angelo M, Stockner I, Wiedermann CJ: Blutungsrisiko und perioperatives Vorgehen bei Patienten unter oraler Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten. Wiener Medizinische Wochenschrift. November 2008, Volume 158, Issue 21, pp 615–620.

Aditya S: Oral and parenteral anticoagulants: new kids on the block. J Postgrad Med. 2012 Oct-Dec;58(4):275-85.

Aframian DJ, Lalla RV, Peterson DE: Management of dental patients taking common hemostasis-altering medications. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2007 Mar; 103 Suppl: S45.e1-11.

Anderson J A M, Brewer A, Creagh D, et al: Guidance on the dental management of patients with haemophilia and congenital bleeding disorders. British Dental Journal 215, 497 - 504 (2013).

Bacci C: Risk of bleeding in oral surgery in patients with disorders of haemostasis. Blood Transfus. 2015 Apr; 13(2):176-7.

Bajkin BV, Urosevic IM, Stankov KM et al: Dental extractions and risk of bleeding in patients taking single and dual antiplatelet treatment. Br J Oral Maxillofac Surg. 2015 Jan; 53(1):39-43.

Beirne OR: Evidence to continue oral anticoagulant therapy for ambulatory oral surgery. J Oral Maxillofac Surg. 2005 Apr; 63(4):540-5.

Blinder D, Manor Y, Martinowitz U et al: Dental extractions in patients maintained on continued oral anticoagulant: comparison of local hemostatic modalities. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1999 Aug; 88(2):137-40.

Breik O, Cheng A, Sambrook P, et al: Protocol in managing oral surgical patients taking dabigatran. Aust Dent J. 2014 Sep; 59(3):296-301.

Brennan MT, Wynn RL, Miller CS: Aspirin and bleeding in dentistry: an update and recommendations. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2007 Sep; 104(3):316-23.

Campbell JH, Alvarado F, Murray RA: Anticoagulation and minor oral surgery: should the anticoagulation regimen be altered? J Oral Maxillofac Surg. 2000 Feb; 58(2):131-5; discussion 135-6.

Choi S, Douketis JD: Management of patients who are receiving warfarin or a new oral anticoagulant and require urgent or emergency surgery. Pol Arch Med Wewn. 2012; 122(9):437-42.

Clemm R, Neukam FW, Rusche B et al: Management of anticoagulated patients in implant therapy: a clinical comparative study. Clin Oral Implants Res. 2016 Oct;27(10):1274-1282.

Collins AJ, Vassalotti J, Wang C, et al: Who should be targeted for CKD screening? Impact of diabetes, hypertension, and cardiovascular disease. Am J Kidney Dis. 2009 Mar;53(3 Suppl 3):S71-7.

Daniel NG, Goulet J, Bergeron M, et al: Antiplatelet drugs: is there a surgical risk? J Can Dent Assoc. 2002 Dec;68(11):683-7.

Davis C, Robertson C, Shivakumar S, et al: Implications of Dabigatran, a direct thrombin inhibitor, for oral surgery practice. J Can Dent Assoc. 2013;79:d74

Douketis JD, Wang G, Chan N, et al: Effect of standardized perioperative dabigatran interruption on the residual anticoagulation effect at the time of surgery or procedure. J Thromb Haemost. 2016 Jan; 14(1):89-97.

Elad S, Marshall J, Meyerowitz C, et al: Novel anticoagulants: general overview and practical considerations for dental practitioners. Oral Dis. 2016 Jan; 22(1):23-32.

Evans IL, Sayers MS, Gibbons AJ, et al: Can warfarin be continued during dental extraction? Results of a randomized controlled trial. Br J Oral Maxillofac Surg. 2002 Jun;40(3):248-52.

Fachinformation Eliquis® 5 mg. Available at: https://www.pfizer.de/fileadmin/produkt Datenbank/pdf/Eliquis_5mg_FI_01.pdf Letzter Zugriff: 23.06.2018.

Fachinformation Pradaxa® 110 mg. Available at: https://www.gelbe-liste.de/produkte/Pradaxa-110-mg-Hartkapseln_505569/fachinformation Letzter Zugriff: 23.06.2018.

Fachinformation Xarelto® 15 mg. Available at: https://www.deutschesarztportal.de/fileadmin/downloads/fi/Xarelto_15mg_FI_Oktober2017.pdf Letzter Zugriff: 19.08.2018.

Fachinformation Lixiana® 60 mg. Available at: <http://fachinformation.srz.de/pdf/daiichisankyo/lixiana60mgfilmtabletten.pdf> Letzter Zugriff: 23.06.2018.

Febbo A, Cheng A, Stein B, et al: Postoperative Bleeding Following Dental Extractions in Patients Anticoagulated With Warfarin. J Oral Maxillofac Surg. 2016 Aug; 74(8):1518-23.

Fialka F, Kramer F-J: Zahnärztliche Eingriffe bei oral antikoagulierten Patienten: Aktuelle Leitlinien und deren klinische Relevanz für die Kooperation von Haus- und Zahnarzt. ZFA - Zeitschrift für Allgemeinmedizin 82(12). December 2006.

Goldhaber SZ, Schulman S, Eriksson H, et al: Dabigatran versus Warfarin for Acute Venous Thromboembolism in Elderly or Impaired Renal Function Patients: Pooled Analysis of RE-COVER and RE-COVER II. *Thromb Haemost.* 2017 Nov;117(11):2045-2052.

Gómez-Moreno G, Fernández-Cejas E, Aguilar-Salvatierra A, et al: Dental implant surgery in patients in treatment by dabigatran. *Clin Oral Implants Res.* 2016 Jan 16.

Gómez-Moreno G, Aguilar-Salvatierra A, Fernández-Cejas E, et al: Dental implant surgery in patients in treatment with the anticoagulant oral rivaroxaban. *Clin Oral Implants Res.* 2016 Jun;27(6):730-3.

Gröbe A, Fraederich M, Smeets R, et al: Postoperative bleeding risk for oral surgery under continued clopidogrel antiplatelet therapy. *Biomed Res Int.* 2015; 2015:823651.

Gupta A, Epstein JB, Cabay RJ, et al: Bleeding disorders of importance in dental care and related patient management. *J Can Dent Assoc.* 2007 Feb; 73(1):77-83.

Hanken H, Gröbe A, Heiland M, et al: Postoperative bleeding risk for oral surgery under continued rivaroxaban anticoagulant therapy. *Clin Oral Investig.* 2016 Jul;20(6):1279-82.

Hanken H, Tieck F, Kluwe L, et al: Lack of evidence for increased postoperative bleeding risk for dental osteotomy with continued aspirin therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015 Jan;119 (1):17-9.

Harrison, Tinsley R: *Harrisons Innere Medizin - Berlin: ABW Wissenschaftsverlagsgesellschaft, 19. Auflage 2017.*

Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, et al: Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) randomized trial. *Circulation.* 2012 Jul 17;126(3):343-8.

Herold G., *Innere Medizin 2010 Taschenbuch, 2010.*

Hong CH, Napeñas JJ, Brennan MT, et al: Frequency of bleeding following invasive dental procedures in patients on low-molecular-weight heparin therapy. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010 May; 68(5):975-9.

Israels S, Schwetz N, Boyar R, et al: Bleeding disorders: characterization, dental considerations and management. *J Can Dent Assoc.* 2006 Nov; 72(9):827.

Iwabuchi H, Imai Y, Asanami S, et al: Evaluation of postextraction bleeding incidence to compare patients receiving and not receiving warfarin therapy: a cross-sectional, multicentre, observational study. *BMJ Open.* 2014 Dec 15; 4(12):e005777.

James P, Collier BS: Phenotyping bleeding. *Curr Opin Hematol.* 2012 Sep;19(5):406-12.

Jimson S, Amalldhas J, Jimson S, et al: Assessment of bleeding during minor oral surgical procedures and extraction in patients on anticoagulant therapy. *J Pharm Bioallied Sci.* 2015 Apr;7(Suppl 1):S134-7.

Johansson PI: Hemostatic strategies for minimizing mortality in surgery with major blood loss. *Curr Opin Hematol.* 2009 Nov;16(6):509-14.

Kazmi RS, Lwaleed BA: New anticoagulants: how to deal with treatment failure and bleeding complications. *Br J Clin Pharmacol.* 2011 Oct;72(4):593-603.

Kämmerer PW, Frerich B, Liese J, et al: Oral surgery during therapy with anticoagulants-a systematic review. *Clin Oral Investig.* 2015 Mar; 19(2):171-80.

Kosyfaki P, Att W, Strub JR: The dental patient on oral anticoagulant medication: a literature review. *J Oral Rehabil.* 2011 Aug;38(8):615-33.

Krishnan B, Shenoy NA, Alexander M: Exodontia and antiplatelet therapy. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008 Oct; 66(10):2063-6.

Lanau N, Mareque J, Giner L, et al: Direct oral anticoagulants and its implications in dentistry. A review of literature. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry.* 2017;9(11):e1346-e1354.

Little JW, Miller CS, Henry RG, et al: Antithrombotic agents: implications in dentistry. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002 May; 93(5):544-51.

Mauprivez C, Khonsari RH, Razouk O, et al: Management of dental extraction in patients undergoing anticoagulant oral direct treatment: a pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2016 Nov;122(5):e146-e155.

McGrath ER, Eikelboom JW, Kapral MK, et al: Novel oral anticoagulants: a focused review for stroke physicians. *Int J Stroke.* 2014 Jan;9(1):71-8.

ÖGARI- Empfehlungen: Available at: <https://www.oegari.at/arbeitsgruppen/arge-perioperative-gerinnung/915>. Letzter Zugriff: 23.06.2018.

Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, et al. Early Recurrence and Major Bleeding in Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation Treated With Non-Vitamin-K Oral Anticoagulants (RAF-NOACs) Study. *Am Heart Assoc.* 2017 Nov 29;6(12). pii: e007034.

Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al: A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest.* 2010 Nov;138(5):1093-100. doi: 10.1378/chest.10-0134. Epub 2010 Mar 18.

Pototski M, Amenábar JM: Dental management of patients receiving anticoagulation or antiplatelet treatment. *J Oral Sci.* 2007 Dec;49(4):253-8.

Roller RE, Iglseider B, Dvorak P, et al: Blutungskomplikationen bei geriatrischen Patienten unter oraler Antikoagulation – Aspekte der Polypragmasie. Wiener Medizinische Wochenschrift. June 2010, Volume 160, Issue 11, pp 270–275.

Schwartz J, Merrill S, de Leon N, et al: Dosing Accuracy of Direct Oral Anticoagulants in an Academic Medical Center. J Hosp Med. 2017 Jul;12(7):544-550.

Scully C, Wolff A: Oral surgery in patients on anticoagulant therapy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2002 Jul;94(1):57-64.

Spencer FA, Gurwitz JH, Schulman S, et al: Venous thromboembolism in older adults: A community-based study. Am J Med. 2014 Jun;127(6):530-7.e3.

Spyropoulos AC, Douketis JD: How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery. Blood. 2012 Oct 11;120(15):2954-62.

Steinberg BA, Peterson ED, Kim S, et al: Use and Outcomes Associated With Bridging During Anticoagulation Interruptions in Patients With Atrial Fibrillation: Findings From the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). Circulation. 2015;131(5):488-494.

Thean D1, Alberghini M2. Anticoagulant therapy and its impact on dental patients: a review. Aust Dent J. 2016 Jun;61(2):149-56.

Tomic J, Acham S, Jakse N: The Graz Considerations for Direct Oral Anticoagulants (DOAC) in implant therapy - A comparative analysis of relevant literature. „Weniger ist mehr“, Österreichische Gesellschaft für Implantologie 2017; NOV 10-11, 2017; Graz, AUSTRIA. [Oral Communication] [Poster].

Vassilopoulos P, Palcanis K: Bleeding disorders and periodontology. Periodontol 2000. 2007; 44:211-23. Periodontol 2000. 2007; 44:211-23.

Wahl MJ: Anticoagulation in dental surgery: Is it rude to interrupt? Cleve Clin J Med. 2016 Jun; 83(6):409-13.

Wahl MJ, Pinto A, Kilham J, et al: Dental surgery in anticoagulated patients--stop the interruption. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2015 Feb; 119(2):136-57.

Wahl MJ: Dental surgery and antiplatelet agents: bleed or die. Am J Med. 2014 Apr;127(4):260-7.

Ward BB, Smith MH: Dentoalveolar procedures for the anticoagulated patient: literature recommendations versus current practice. J Oral Maxillofac Surg. 2007 Aug; 65(8):1454-60.

Wolff HP, Weihrauch TR: Internistische Therapie 2016/ 2017.- München; Wien(u.a.): Urban & Schwarzenberg, Elsevier, 21. Auflage.

Weitz JI: New oral anticoagulants: a view from the laboratory. Am J Hematol. 2012 May; 87 Suppl 1:S133-6.

Yang S, Shi Q, Liu J, et al: Should oral anticoagulant therapy be continued during dental extraction? A meta-analysis. *BMC Oral Health*. 2016 Aug 26;16(1):81.

Anhang: CRF der DOAK- Studie

Fallbericht- Formular

Case Report Form (CRF)

Patientenprüfbogen

Die Häufigkeit und Intensität von Blutungsereignissen bei PatientInnen unter Therapie mit Direkten Oraln Antikoagulantien nach orthochirurgischen Eingriffen.
EK ex: 29- 424 ex 18/ 17

Pat. ID: _____ Initialen: _____ Geb. Datum: _____ M W

Op. Eingriff: _____ Regio: 18 17 16 15 14 13 12 11 21 22 23 24 25 26 27 28 Operateur: _____
48 47 46 45 44 43 42 41 31 32 33 34 35 36 37 38 Uhrzeit: _____
48 47 46 45 44 43 42 41 31 32 33 34 35 36 37 38

PGU- Grad(0-4):

--	--	--	--

DOAK: Pradaxa Elquis Xarelto Lixiana Letzte Einnahme: vor ___ Std.

Zeitpunkt der Wiedereinnahme: _____

Medikamentenverordnungen: _____

Risikofaktoren: Raucher: Nein Ja ___ pkg/ a
Alkohol: Nein Ja Was: ___ Wieviel pro __d, (___ Wo)
Drogeneinsatz: Nein Ja
Frühere Blutungen: Nein Ja Anzahl: ___ Wann: ___ Wo: ___
Z.n. RTX Kopf- Hals: Nein Ja seit wann: ___ Ind.: ___
Lfd. Chemotherapie: Nein Ja seit wann: ___ Ind.: ___
SS- Test: Nein Ja nicht anwendbar SS- Testergebnis: neg. pos. (SSW: ___)

Case Report Form Version: _____, Datum: _____ 1 Unterschrift PI _____

Konorbildheiten: Schwere Hepatopathie: Nein Ja
NINS: Nein Ja (Letztes Crea: ___ mg/dl)
D.M.: Nein Ja (HbA1c > 8: ___)
Anämie: Nein Ja (Letztes Hk: ___ g/dl)
(Sonstige: _____)

Komplikationen: Gen. allerg. Reaktion: Nein Ja
Fraktur: Nein Ja Wo: ___
Parästhesien: Nein Ja Wo: ___
Lok. allerg. Reaktion: Nein Ja Wo: ___
Schwellung: Nein Ja Wo: ___
Schmerzen: Nein Ja (VAS(0-10): ___)
(Sonstige: _____)

Blutungsgrade postop. (1-4):

½ h	
1.st	
3.st	
7.st	

- 1- Blutung nach spätestens 30 min. irreversibler Stillstand,
- 2- Sickerblutung über 30 min am OP-Tag mit Einsatz lokal hämostyptischer Maßnahmen,
- 3- prolongierte Sickerblutung mit notwendigem Einsatz lokal hämostyptischer Maßnahmen bzw. ein postop. Hämatom ohne Zeichen einer Anämie,
- 4- ausgedehntes Weichteilhämatom, Blutungsrezidiv oder profuse Blutung mit Zeichen einer Anämie, welche eine sekundäre (chir.) Intervention notwendig machen.

Case Report Form Version: _____, Datum: _____ 2 Unterschrift PI _____