

Diplomarbeit

**Thrombelastographie-gesteuerte Zahnsanierung
bei Lebertransplantationsevaluierung**

eingereicht von

Ahmed Abaira

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Innere Medizin

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie

unter der Anleitung von

Univ.-Profⁱⁿ. Priv.Do^zⁱⁿ. Dr.med.univ. Vanessa Stadlbauer-Köllner MBA

Univ. OÄ Priv.Do^zⁱⁿ. Dr.med.univ. Dr.scient.med. Elisabeth Tatscher

Graz, 15.03.2025

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.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, 15.03.2025

Ahmed Abaira eh.

Danksagungen

Meiner Hauptbetreuerin, Frau Univ.-Profⁱⁿ Priv.Doⁱⁿ Dr. med. univ. Vanessa Stadlbauer-Köllner, danke ich herzlich für die Bereitstellung meines Diplomarbeitsthemas. Sie nahm sich zu jeder Tageszeit für meine Anliegen Zeit und beantwortete meine Fragen mit höchster Kompetenz. Durch ihre Begleitung konnte ich meine ersten wissenschaftlichen Fähigkeiten erlernen. Sie stand mir in allen Phasen dieser Arbeit mit Rat und Tat zur Seite.

Mein besonderer Dank gilt auch meiner Zweitbetreuerin, Univ. OÄ Priv.Doⁱⁿ Dr. med. univ. Dr. scient. med. Elisabeth Tatscher, für die umfassende Einschulung in das openMEDOCS-System sowie für ihre unermüdlichen Korrekturen und wertvollen Anmerkungen.

Ebenso möchte ich mich bei Frau Univ.-Profⁱⁿ Priv.Doⁱⁿ Dr. med. univ. Vanessa Stadlbauer-Köllner und Frau Priv.Doⁱⁿ Mag. rer. nat. Angela Horvath, PhD, für die Organisation der monatlichen Student-Meetings bedanken, die meine Diplomarbeit maßgeblich bereichert haben.

Ein besonderer Dank gilt zudem meinen Eltern, meinen Geschwistern und meiner Partnerin für ihre bedingungslose Unterstützung und Geduld während des gesamten Studiums.

Zusammenfassung

Einleitung: Ein wesentlicher Bestandteil der Evaluierungsphase vor einer Lebertransplantation (LTX) stellt die zahnärztliche Herdsanierung da. Zur Zahnsanierung bei Patienten*innen mit Gerinnungsstörungen, die auf Lebererkrankungen zurückzuführen sind, liegen wenige signifikante Studien und Leitlinien vor, wodurch das Routineverfahren erschwert wird. Diese Arbeit untersucht, ob die präinterventionelle Thrombelastographie (TEG) zur Einschätzung des Blutungsrisikos nach einer Zahnsanierung und des Substitutionsbedarfes vor und nach dem Eingriff bei Patienten*innen mit einer beeinträchtigten Leberfunktion von Vorteil ist.

Material und Methoden: Eingeschlossen wurden alle Patienten*innen (Alter 18 – 80), die zwischen 01/2018 und 03/2020 am Universitätsklinikum Graz für eine LTX evaluiert worden sind. Die Hauptgrößen waren die Nachblutungsrate und die Notwendigkeit der Substitution von Blut- und/ oder Blutprodukten (Fresh-Frozen-Plasma Thrombozytenkonzentraten) bei Zahnsanierung vor LTX. Nebenzielgrößen waren demographische Daten der zu-evaluierenden Patienten*innen (Geschlecht, Alter, Grunderkrankungen, LTX-Indikationen) und der Ort der Zahnsanierung (Universitätsklinikum vs. Extern im niedergelassenen Bereich).

Ergebnisse: Bei 77 von 188 evaluierten Patienten*innen war ein Sanierungsbedarf der Zähne zur LTX-Freigabe indiziert. 45 Patienten*innen erhielten ihre Zahnsanierung an der Zahnklinik des Universitätsklinikum Graz. Elf der 45 Patienten*innen erhielten eine präinterventionelle TEG. Zehn der durchgeführten TEGs zeigten Abnormalitäten, die ebenso im Labor durch eine Abweichung der International Normalized Ratio (INR) charakterisiert war. Es wurde eine TEG-gesteuerte Substitution (MA < 50mm, Thrombozyten < 50 G/L) vor und nach der Zahnsanierung durchgeführt. Es sind sechs postinterventionelle Blutungskomplikationen aufgetreten. Bei einem von diesen sechs Patienten*innen mit Blutungskomplikationen wurde eine präinterventionelle TEG durchgeführt. Fünf der Patienten*innen mit einer Blutungskomplikationen zeigten eine Abweichung

der INR. Ein Patient erhielt aufgrund der Blutungskomplikation nach der Zahnsanierung Erythrozytenkonzentrate.

Diskussion: Patienten*innen, die in der präinterventionellen TEG eine Abnormalität zeigten, wiesen ebenso eine Abweichung der INR auf. Auch war eine pathologische Veränderung der INR bei fünf der sechs Blutungskomplikationen ersichtlich. Eine Überlegenheit der TEG gegenüber der INR zur präinterventionellen Einschätzung des Blutungsrisikos vor Zahnsanierung bei Lebererkrankten kann aus diesen Daten nicht abgeleitet werden. Die Zahnsanierung bei Leberfunktionsbeeinträchtigung und das damit eingehende Blutungsrisiko gehören in weiteren prospektiven Studien untersucht.

Abstract

Introduction: An essential part of the evaluation phase prior to liver transplantation (LTX) is the dental foci treatment. Few significant studies and guidelines are available on dental restoration in patients with coagulation disorders due to liver disease, making the routine procedure difficult. This study investigates whether pre-interventional thrombelastography (TEG) is beneficial for assessing the risk of bleeding after dental restoration and the need for substitution before and after the procedure in patients with impaired liver function.

Material and methods: All patients (age 18 - 80) who were evaluated for LTX at the University Hospital Graz between 01/2018 and 03/2020 were included. The main outcome measures were the postoperative bleeding rate and the need for substitution of blood and/or blood products (fresh frozen plasma, platelet concentrates) for dental rehabilitation prior to LTX. Secondary outcome measures were demographic data of the patients to be evaluated (gender, age, underlying diseases, LTX indications) and location of dental restoration (university hospital vs. external in private practice).

Results: In 77 of 188 patients evaluated, a need for tooth restoration was indicated for LTX release. 45 patients received their dental restoration at the Dental Clinic of the University Hospital Graz. Eleven of the 45 patients received a pre-interventional TEG. Ten of the TEGs performed showed abnormalities, which were also characterized in the laboratory by a deviation of the International Normalized Ratio (INR). One TEG-guided substitution (MA < 50mm, platelets < 50 G/L) was performed before and after dental restoration. Six post-interventional bleeding complications occurred. In one of these six patients with bleeding complications, a pre-interventional TEG was performed. Five of the patients with bleeding complications showed a deviation of the INR. One patient received erythrocyte concentrates due to the bleeding complication after dental restoration.

Discussion: Patients who showed an abnormality in the pre-interventional TEG also showed a deviation of the INR. A pathological change in INR was also evident in five of the six bleeding complications. A superiority of the TEG over the INR for

the pre-interventional assessment of the bleeding risk prior to dental restoration in patients with liver disease cannot be inferred from these data. Dental restoration in patients with impaired liver function and the associated bleeding risk should be investigated in further prospective studies.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	2
Danksagungen	3
Zusammenfassung	4
Abstract	6
Abkürzungen und deren Erklärung	10
Abbildungsverzeichnis	12
Tabellenverzeichnis	13
1 Einleitung	14
1.1 Physiologie der Blutgerinnung	16
1.1.1 Primäre Hämostase	16
1.1.2 Adhäsion der Thrombozyten	16
1.1.3 Aktivierung und Aggregation der Thrombozyten	17
1.1.4 Hemmung der Thrombozyten	18
1.2 Sekundäre Hämostase	19
1.2.1 Ablauf der Gerinnung anhand des Modells der Gerinnungskaskade 19	
1.2.2 Ablauf der Gerinnung anhand des Cell-Based-Model-Of-Hemostasis 22	
1.2.3 Regulation der Gerinnungskaskade	23
1.3 Fibrinolyse	24
1.4 Störung der Hämostase bei Beeinträchtigung der Leberfunktion ...	25
1.4.1 Veränderung der Thrombozytenfunktion bei Lebererkrankungen	25
1.4.2 Pathophysiologie der Blutungsneigung bei Lebererkrankungen	26
1.4.3 Pathophysiologie der Thromboseneigung bei Lebererkrankungen .	27
1.4.4 Pathophysiologie der Hyperfibrinolyse	29
1.5 Blutgerinnungstest bei Patienten*innen mit einer CLD	30
1.5.1 Prothrombinzeit (PT = PZ)	30
1.5.2 Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)	31
1.5.3 Klinischer Stellenwert der PZ und aPTT bei Patienten*innen mit einer CLD	31
1.5.4 Thrombingenerierung (TG) und dessen klinische Relevanz bei Patienten*innen mit einer CLD	32
1.5.5 Thrombelastographie (TEG)	32
1.6 Ziel dieser Arbeit	34
2 Material und Methoden	34
2.1 Studiendesign	34
2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien	34
2.1.2 Ethikkommission	35
2.1.3 Datenerhebung	35
2.1.4 Hauptzielgrößen und Nebenzielgrößen	36
3 Ergebnisse	36

3.1	Grunderkrankungen	36
3.2	Nichtlistung von Patienten*innen.....	38
3.3	Aufnahme von Patienten*innen auf die LTX-Warteliste	39
3.4	Delistung von Patienten*innen	40
3.5	Bedarf einer Zahnsanierung vor LTX.....	40
3.6	Einsatz der präinterventionellen TEG	41
3.7	Laborparameter-gesteuerte Substitution	43
3.8	Substitutionsnotwendigkeit	46
3.9	Substitutionsart	46
3.10	Postinterventionelle Blutungskomplikationen	46
3.11	Notwendigkeit der Substitution von Blut- und/oder Blutprodukten nach Zahnsanierung	47
4	Diskussion	47
4.1	Notwendigkeit der Zahnsanierung in der LTX-Evaluierungsphase..	47
4.2	Vergleich zwischen der TEG und den CCTs bei <i>Patienten*innen mit einer CLD</i>	49
4.3	Bewertung des Blutungsrisiko bei Zahnsanierungen <i>bei Patienten*innen mit einer CLD</i>	51
4.4	Limitationen der Studie und mögliche Optimierungsvorschläge	52
4.5	Schlussfolgerung	53
5	Literaturverzeichnis.....	55

Abkürzungen und deren Erklärung

a =	Aktiviert
ACLF =	Acute-on-chronic-liver-failure
AD =	Akute Dekompensation
ADAMTS13 domains	A disintegrin and metalloprotease with thrombospondin-1-like domains
ADP =	Adenosindiphosphat
AIH =	Autoimmunhepatitis
ALD =	Alcoholic liver disease
ALF =	Acute liver failure
aPC =	Aktiviertes Protein C
AT =	Antithrombin
AZ	Allgemeinzustand
Ca ²⁺	Calcium
cAMP	Zyklisches Adenosinmonophosphat
CLD	Chronic liver disease
COX	Cyclooxygenase
CFT	Clot-Forming-Time
CPS	Child-Pugh-Score
DILI	Drug-induced liver injury
DOAK	Direkte orale Antikoagulantien
FFP	Fresh-Frozen-Plasma
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
INR	International normalized ratio
LRP	Low-Density-Lipoprotein-Receptor-Related-Protein
LTX	Lebertransplantation
MA	Maximale Amplitude
MELD	Model for End-stage Liver Disease
MCF	Maximal clot firmness
MASH	Metabolisch assoziierte Fettleberhepatitis
NAFLD	Non-alcoholic fatty liver disease
NET	Neuroendokriner Tumor
NMH	Niedermolekulares Heparin

PBC	Primär biliäre Cholangitis
PC	Protein C
PE	Phosphatidylethanolamine
PG	Prostaglandin
PKA	Proteinkinase A
PL	Phospholipid
PPT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ProS	Protein S
PS	Phosphatidylserine
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
PZ	Prothrombinzeit
ROTEM	Rotations-Thrombelastometrie
SOP	Standard Operating Procedure
SSC	sekundär sklerosierende Cholangitis
TAFI	Thrombin-aktivierter Fibrinolyse-Inhibitor
TEG	Thrombelastographie
TG	Thrombingenerierung
TF	Tissue factor
TFPI	Tissue-Factor-Pathway-Inhibitor
TM	Thrombomodulin
tPA	Tissue plasminogen activator
TPO	Thrombopoietin
TX	Thromboxan
uPA	Urokinase-Type Plasminogen Activator
VASP	Vasodilator stimulierendes Phosphoprotein
VKA	Vitamin-K-Antagonisten
vWF	von-Willebrand-Faktor
UKIM	Universitätsklinik für Innere Medizin
TX-Chirurgie	Transplantationschirurgie

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Adhäsion, Aktivierung und Aggregation der Thrombozyten in der primären Hämostase	18
Abbildung 2: Ablauf der sekundären Gerinnung anhand des Modells der Gerinnungskaskade	20
Abbildung 3: Ablauf der Gerinnung anhand des Cell-Based-Model-Of-Hemostasis	23
Abbildung 4: Entscheidungsbaum aus der internen Fortbildung der Gastroenterologie und Hepatologie des Univ.-Klinikum Graz (24.05.2018)	43

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ätiologien der Leberzirrhose	15
Tabelle 2: Die Funktionen und Cofaktoren der Gerinnungsfaktoren	21
Tabelle 3: Die Veränderung der prohämostatischen und antihämostatischen Akteure bei Lebererkrankungen	30
Tabelle 4: Die Variablen des TEG: Einheiten und Normwerte anhand der interen Fortbildung der Klinischen Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie des Univ.-Klinikum Graz (24.05.2018). Bedeutungen anhand der Arbeit von da Luz et al.	34
Tabelle 5: Grunderkrankungen	37
Tabelle 6: Evaluierungsort	38
Tabelle 7: Nichtlistungsgrund	39
Tabelle 8: Transplantationsindikation	39
Tabelle 9: Delistungsgrund	40
Tabelle 10: Sanierungsart	41
Tabelle 11: gemessene TEG-Werte	41
Tabelle 12: gemessene Laborparameter	44
Tabelle 13: Substitutionsnotwendigkeit	46

1 Einleitung

Die Leberzirrhose verursachte 1.389 Todesfälle im Jahr 2021 in Österreich laut der WHO Mortality Database (1). Fast 70% der Verstorbenen waren Männer. Eine kurative Therapie für das fortgeschrittene Stadium der Leberzirrhose stellt nur die Lebertransplantation (LTX) dar. Die pathophysiologisch veränderte Blutgerinnung bei Leberzirrhose-Patienten*innen stellt eine Herausforderung in der Zeit vor und während der LTX dar. Die Komplikationen der Leberzirrhose begrenzen sich nicht nur auf Störungen der Blutgerinnung. Ösophagusvarizen, Aszites, hepatische Enzephalopathie und Kachexie sind weitere Komplikationen dieses Krankheitsbildes.

Die Entstehung der Leberzirrhose ist primär auf toxischer und entzündlicher Ätiologie zurückzuführen. Weiters kann sie aus metabolischer, autoimmunologischer oder kryptogener Ursache resultieren. Die nennenswerteste Ätiologie der Leberzirrhose ist vorrangig der schädliche Alkoholkonsum. Zu den bedeutendsten entzündlichen Lebererkrankungen zählen die viral bedingte Hepatitis B und C. Auch Medikamente, wie Amiodaron und Methotrexat, können dem Leberparenchym Schaden zufügen. Alpha-1-Antitrypsin-Mangel, die metabolisch-assoziierte-Fettleberhepatitis (MASH), Morbus Wilson und Hämochromatose gehören zu den metabolischen Ursachen. Autoimmunhepatitis (AIH), sekundär sklerosierende Cholangitis (SSC), primär sklerosierende Cholangitis (PSC) und primär biliäre Cholangitis (PBC) sind autoimmun-meditierte Erkrankungen, deren Folge eine Leberzirrhose sein kann. Nicht immer kann für eine Leberzirrhose die primäre Ursache festgestellt werden. In solchen Fällen wird der Begriff der kryptogenen Leberzirrhose verwendet (2).

Diese Diplomarbeit wird sich primär auf die Störungen der Blutgerinnung bei Patienten*innen mit Lebererkrankungen fokussieren. Die ersten drei Kapitel befassen sich mit der Physiologie der Hämostase anhand zweier Modelle (Gerinnungskaskade und Cell-Based-Model). Im vierten Kapitel wird die pathophysiologische Veränderung der Blutgerinnung bei chronischen Lebererkrankungen ausarbeitet. Das fünfte Kapitel stellt die relevantesten

Blutgerinnungstest in der Klinik vor, die zur Beurteilung der Patienten*innen dienen.

Der statistische Schwerpunkt dieser Arbeit fokussiert sich auf die Notwendigkeit der Zahnsanierung vor einer LTX, die Art der Zahnsanierung, die Blutungsrate nach der Zahnsanierung, die Notwendigkeit und Art der Substitution vor und nach der Zahnsanierung sowie die Beurteilung der Aussagekraft der Thrombelastographie (TEG) und des herkömmlichen Labors zur Einschätzung des Gerinnungsstatus von Lebererkrankten-Patienten*innen.

Tabelle 1: Ätiologien der Leberzirrhose

Toxisch	Alkohol-assoziiertes Leberschaden (ALD)
	Medikamentös (Drug-induced-Liver-Injury DILI)
Infektiös	Hepatitis B
	Hepatitis C
Metabolisch	Metabolisch-assoziiert Fettleberhepatitis (MASH)
	Morbus Wilson
	Hämochromatose
	Alpha-1-Antitrypsin-Mangel
Autoimmun	Autoimmunhepatitis (AIH)
	Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)
	Primär biliäre Cholangitis (PBC)
	Sekundär sklerosierende Cholangitis (SSC)
Kryptogen	Ätiologie nicht diagnostiziert

1.1 Physiologie der Blutgerinnung

1.1.1 Primäre Hämostase

Die Hämostase ist ein komplexer Vorgang, dessen Aufgabe darin besteht, den Defekt des geschädigten Gefäßes zu reparieren und somit das Entweichen des Blutes außerhalb des Gefäßes minimal zu halten. Es ist ein Zusammenspiel zwischen den Blutgefäßen, einer Vielzahl von Zellen, Proteinen und Zytokin-Mediatoren (3).

Die Hauptakteure der primären Hämostase sind die Thrombozyten. Die Thrombozyten sind kernlose Zellen, die aus den im Knochenmark befindlichen Megakaryozyten entstehen. Die mittlere Lebensdauer der Thrombozyten beträgt 10 Tage. Die Beteiligung der Thrombozyten an der Blutgerinnung lässt sich in drei Abschnitten unterteilen: die Adhäsion, die Aktivierung und die Aggregation (vgl. Abbildung 1:) (4).

1.1.2 Adhäsion der Thrombozyten

Das gesunde Endothelium stellt eine antikoagulatorische Oberfläche dar, die die Adhäsion der Thrombozyten an der Gefäßwand verhindert. Im Falle einer Verletzung des Endothels kommen subendotheliale Gefäßwandabschnitte mit dem Blut in Kontakt, woraufhin Thrombozyten zur Adhäsion aktiviert werden. Zu den nennenswertesten subendothelialen Proteine zählen Kollagen und von-Willebrand-Faktor (vWF). Die Adhäsion erfolgt durch die Bindung des Thrombozytenrezeptors GPIb-IX-V an das subendotheliale vWF und durch die Bindung des Thrombozytenrezeptors GPVI an das Kollagen (4-6). Die Interaktionen zwischen den Thrombozytenrezeptoren und den subendothelialen Proteinen sind nicht nur für die Adhäsion, sondern auch für die darauffolgende Aktivierung der Thrombozyten von Bedeutung (4).

1.1.3 Aktivierung und Aggregation der Thrombozyten

Die Aktivierung der Thrombozyten ist die Voraussetzung für den dritten Schritt der primären Hämostase: die Aggregation der Thrombozyten. Integrine, wie alpha-IIb-beta3 und alpha-II-beta1, befinden sich auf der Oberfläche von ruhenden Thrombozyten in einer inaktiven Form, die nach der Aktivierung der Thrombozyten in einen aktivierten Zustand übergehen. Die aktivierten Integrine ermöglichen die Bindung von Fibrinogen, vWF, Kollagen und Fibronectin, wodurch die Aggregation zwischen Thrombozyten gefördert wird (4). Aktivierte Thrombozyten senden Signalstoffe an umgebende Thrombozyten, die ebenso zur Aggregation stimuliert werden. Zu den Signalstoffe zählen Adenosindiphosphat (ADP) und Thromboxan (TX) A₂. Das ADP wird aus den δ -Granula der Thrombozyten freigesetzt (= Degranulation) und bindet an die Rezeptoren P2Y₁ und P2Y₁₂. TXA₂ wird von den aktivierten Thrombozyten synthetisiert und freigesetzt. Das TXA₂, welches von der Cyclooxygenasen (COX)-1 und der Thromboxane-Synthase gebildet wird, bindet an den TXA₂-Rezeptor. Ein weiterer Aktivator der Thrombozyten ist das Thrombin. Thrombin ist ein wesentlicher Bestandteil der gemeinsamen Endstrecke der Gerinnungskaskade (siehe nachfolgendes Kapitel). Thrombin bindet an zwei Rezeptoren der Thrombozyten, PAR1 und PAR4 (4, 6).

Die Bindung an die Rezeptoren P2Y₁, P2Y₁₂, TXA₂-Rezeptor, PAR1 und PAR4 löst eine positive Rückkoppelung, die zu einer weiteren Degranulation aus den Thrombozyten und zur Integrin-Aktivierung führt (4, 6).

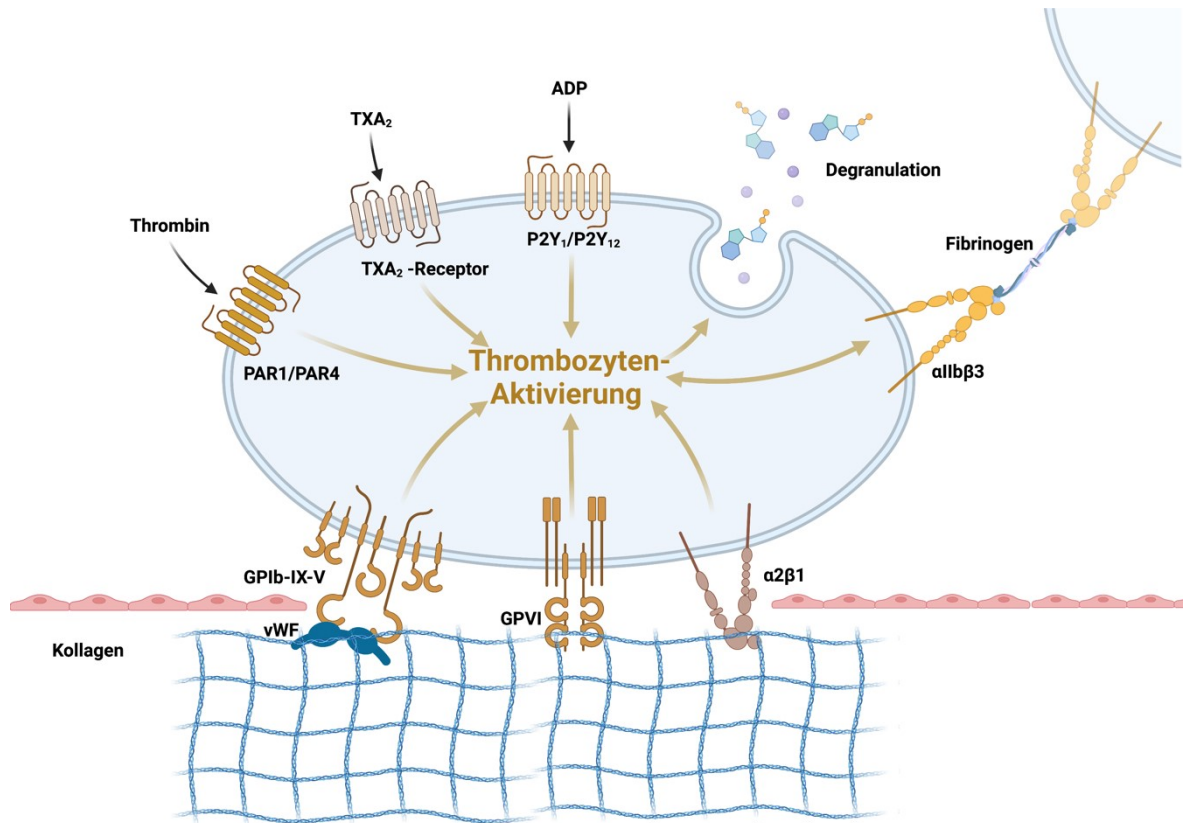


Abbildung 1:
 Die primäre Hämostase umfasst die Adhäsion, Aktivierung und Aggregation der Thrombozyten. Bei Endothelschädigung binden Thrombozyten über Rezeptoren an subendotheliale Proteine (vWF, Kollagen). Die Aktivierung führt zur Freisetzung von Signalstoffen (ADP, TXA₂, Thrombin), die weitere Thrombozyten rekrutieren und die Aggregation fördern.
 Quelle: Erstellt mit Biorender ® orientiert an den Darstellungen in (4-6)

1.1.4 Hemmung der Thrombozyten

Die Hemmung der Thrombozyten verhindert die unphysiologische Aktivierung der Thrombozyten und trägt somit zur Fokussierung der Bildung eines Thrombus am verletzten Gefäßabschnitt bei. Die bedeutsamste negative Regulation der Thrombozyten wird durch Prostaglandin (PG)-I₂ induziert. Die Produktion des PGI₂ erfolgt durch die COX-2, deren endotheliale Expression durch das TXA₂ gefördert wird.

Die Bindung des PGI₂ an den G-Protein-gekoppelten Prostacyclin-Rezeptor auf der Membran der Thrombozyten steigert den Spiegel des zyklischen Adenosinmonophosphats (cAMP) an. Dieser Anstieg stimuliert die Aktivierung der c-AMP-abhängigen Proteinkinase-A (PKA). Die aktivierte PKA phosphoryliert das Vasodilator-stimulated Phosphoprotein (VASP), das die Aktivierung des Integrins

alpha-IIb-beta3 inhibiert und somit die Bindung des Fibrinogens und dessen Mitwirkung an der Aggregation beeinträchtigt (6).

1.2 Sekundäre Hämostase

1.2.1 Ablauf der Gerinnung anhand des Modells der Gerinnungskaskade

1.2.1.1 Der extrinsische Weg

Die sekundäre Hämostase besteht aus einer Kaskade aus Serinproteasen, deren Endpunkt die Entstehung des Fibrins durch Thrombin (Faktor IIa) darstellt (4). Der Start der Kaskade erfolgt, sobald Blut auf extravaskuläres Gewebe trifft, das den Tissue Factor (TF) beinhaltet. Infolgedessen wird der sogenannte extrinsische Weg der Gerinnungskaskade aktiviert. Der TF aktiviert mit den Cofaktoren Calcium (Ca^{2+}) und Phospholipiden (PL) den Gerinnungsfaktor VII zu VIIa (4, 7). Der TF fungiert zudem als Kofaktor für den Faktor VIIa (4). Zusammen bilden sie den TF-VIIa-Komplex, der an der Aktivierung von X zu Xa involviert ist (4, 7, 8).

1.2.1.2 Der intrinsische Weg

Der intrinsische Weg startet mit der Aktivierung von XI durch XIIa (4, 7). Der Faktor XIa übernimmt mit dem Cofaktor Ca^{2+} die Aktivierung des IX. Der Faktor IX wird zudem durch den TF-VIIa-Komplex aktiviert (4). Der Faktor IXa bildet zusammen mit VIIIa, Ca^{2+} und PL aus der Thrombozytenmembran den Tenase-Komplex. Der Tenase-Komplex aktiviert den Faktor X zu Xa (4, 7).

1.2.1.3 Die gemeinsame Endstrecke

Der extrinsische sowie der intrinsische Weg gehen ab der Aktivierung des Faktors X in die gemeinsame Endstrecke über (vgl. Abbildung 2:). Das Ziel der gemeinsamen Endstrecke ist die Herstellung des Thrombins, welches die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin katalysiert. Der Startpunkt des gemeinsamen Weges der Gerinnungskaskade ist die Prothrombin-Protease. Die Prothrombin-Protease besteht aus einem Komplex aus Xa, Va, PL und Ca^{2+} . Die

Funktion des Va-Xa-Komplexes ist die Umwandlung des Prothrombin in das Thrombin um (4, 7, 9). Thrombin wandelt wiederum das Fibrinogen (Faktor I) in das Fibrin (Faktor Ia) um. Thrombin ist ebenfalls an der Aktivierung des Faktors XIII beteiligt. Der Faktor XIIIa ist an der Quervernetzung des Fibrins beteiligt (4, 7, 10). Die Quervernetzung erfolgt durch Ausbildung von kovalenten Bindungen zwischen Lysin und Glutaminsäureresten (10).

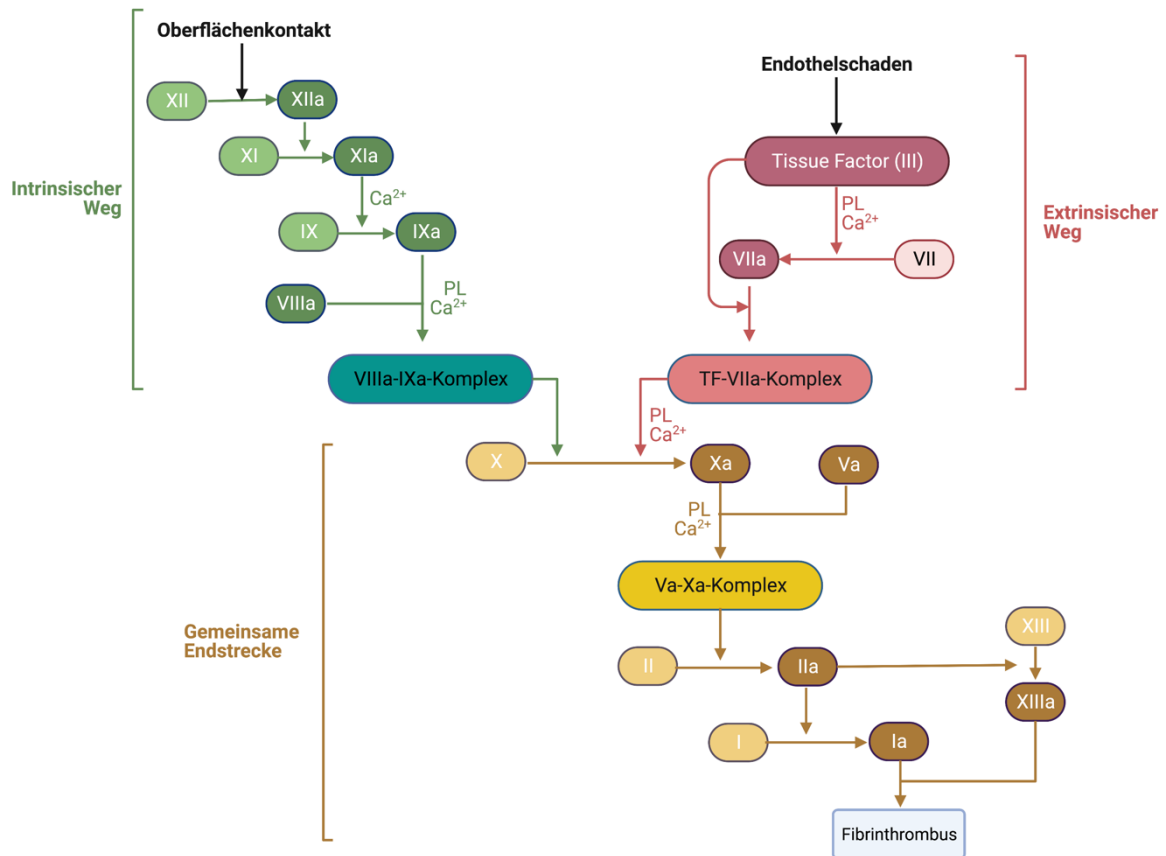


Abbildung 2:

Die sekundäre Hämostase umfasst eine Kaskade von Gerinnungsfaktoren, die zur Bildung von Fibrin führt. Der extrinsische Weg startet mit Tissue Factor, der intrinsische mit Faktor XIIa. Beide Wege münden in der gemeinsamen Endstrecke, in der Thrombin das Fibrinogen in Fibrin umwandelt und so das Gerinnsel stabilisiert.

Quelle: Erstellt mit Biorender © orientiert an den Darstellungen in (4, 7-9)

Tabelle 2: Die Funktionen und Cofaktoren der Gerinnungsfaktoren

Faktor	Funktion	Cofaktor(en)
Ia = Fibrin	Fibringerinnsel	XIIIa
IIa = Thrombin	Aktivierung von V zu Va	
	Aktivierung von XI zu XIa	
	Thrombozytenaktivierung	
	Spaltung des VIIIa vom vWF-VIIIa-Komplex	
	Aktivierung von Fibrinogen zu Fibrin	
III = Tissue-factor	Aktivierung von VII zu VIIa	Ca ²⁺ , PL
	Aktivierung von X zu Xa	VIIa, Ca ²⁺ , PL -> TF-VIIa-Komplex
IV = Ca ²⁺	Cofaktor für XIa, TF, Tenase-Komplex, TF-VIIa-Komplex, Prothrombinase-Komplex	
Va = VI = Akzelerin	Cofaktor für Xa bei der Aktivierung von Thrombin	
VIIa	Aktivierung von X zu Xa	TF, Ca ²⁺ , PL -> TF-VIIa-Komplex
VIIIa	Cofaktor für IXa bei der Aktivierung von X	
IXa	Aktivierung von X zu Xa	VIIIa, Ca ²⁺ , PL -> Tenase-Komplex
Xa	Aktivierung von Prothrombin zu Thrombin	Va, Ca ²⁺ , PL -> Prothrombinasekomplex
XIa	Aktivierung von IX zu IXa	Ca ²⁺
XIIa	Aktivierung von XI zu XIa	
XIIIa	Quervernetzung des Fibrins	

1.2.2 Ablauf der Gerinnung anhand des Cell-Based-Model-Of-Hemostasis

In diesem Modell wird die Mitwirkung der Zellen an der sekundären Hämostase in den Vordergrund gerückt (vgl. Abbildung 3:). Die sekundäre Hämostase wird in drei Phasen unterteilt: die Initiation, die Amplifikation und die Propagation. Jede dieser Phasen manifestiert sich auf der Oberfläche spezifischer Zelltypen. Die Initiationsphase findet auf der Oberfläche von TF-exprimierenden Zellen statt. Die Amplifikation erfolgt auf der Membran der inaktiven Thrombozyten. Die Propagation findet schließlich auf der Membran der aktivierten Thrombozyten statt (8, 11, 12).

Der Beginn der Initiation ist durch die Verletzung des Endothels gekennzeichnet (Siehe Nummer 1 in Abbildung 3:)Abbildung 3: . Dabei kommen subendotheliale TF-exprimierende Zellen mit dem Blut in Kontakt. Die Bildung des TF-VIIa-Komplexes produziert Xa, wie es auch beim extrinsischen Weg der Fall ist. Dies wiederum katalysiert eine geringe Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin. Der positive Effekt des produzierten Thrombins auf XI, VIIIa und Va löst die Amplifikation aus (7, 8, 11-13).

Die Amplifikation und Propagation werden durch die positive Rückkopplung des intrinsischen Weges durch Thrombin initiiert (Siehe Nummer 2 und 3 in Abbildung 3:). Dies erfolgt durch die Aktivierung des Faktors XI. Der Faktor XI wird zudem durch XIIa aktiviert. Der Faktor XIa aktiviert IX. Beim intrinsischen Weg wird die Aktivierung von X zu Xa durch die Tenaseprotease gewährleistet, die aus IXa und den Cofaktoren VIIIa, Ca^{2+} und Phospholipide besteht (7, 8, 11-13).

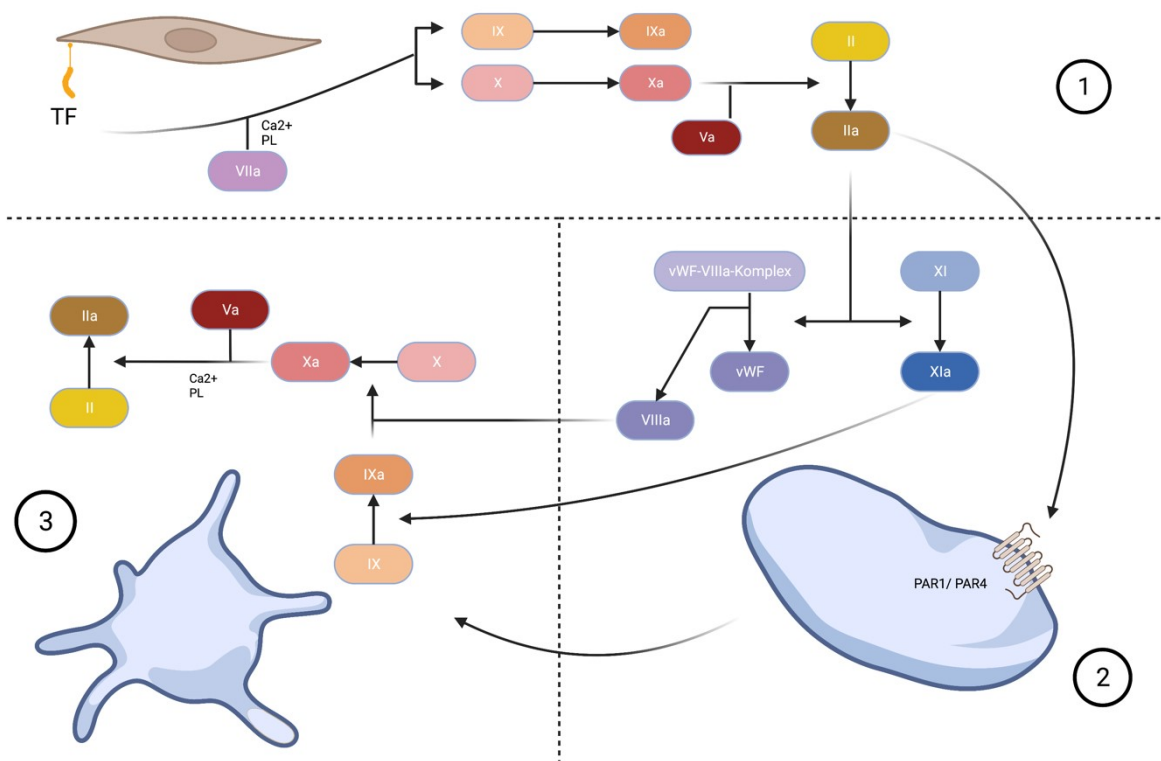


Abbildung 3:
 Das Cell-Based-Model der Hämostase unterteilt die sekundäre Hämostase in drei Phasen: (1) Initiation (auf TF-exprimierenden Zellen), (2) Amplifikation (auf inaktiven Thrombozyten) und (3) Propagation (auf aktivierten Thrombozyten). Thrombin verstärkt die Gerinnung durch positive Rückkopplung und fördert die Fibrinbildung.
 Quelle: Erstellt mit Biorender ® orientiert an den Darstellungen in (8).

1.2.3 Regulation der Gerinnungskaskade

Unterschiedliche Zelloberflächen sind von entscheidender Bedeutung für die Begrenzung der Gerinnung auf den Ort der Verletzung sowie für die Verhinderung der Aktivierung der Gerinnung an gesunden Stellen. Inaktive Zellen weisen neutrale Phospholipide an der Außenseite ihrer Membran auf. Negativ geladene Phospholipide, wie die Phosphatidylserine (PS) und die Phosphatidylethanolamine (PE), sind hingegen an der Innenseite der Membran lokalisiert (11). Bei der Aktivierung der Zellen erfolgt ein Seitenwechsel der Phospholipide. Die negative Ladung der PS und PE an der Außenseite der Membran verleiht der Zelloberfläche eine prokoagulatorische Eigenschaft. Die Aktivierung der Zellen und die darauffolgende negative Ladung der Außenseite begünstigt die Teilnahme der Zellen an der Gerinnung (8, 11, 13).

Gesunde Endothelzellen besitzen antikoagulatorische Hilfsmittel auf ihrer Oberfläche. Zu diesen zählen Heparin-Sulfate, Thrombomodulin (TM) und Tissue-Factor-Pathway-Inhibitor (TFPI). Heparinsulfate bieten eine Bindungsstelle für den bedeutendsten Serinproteasen-Inhibitor, das Antithrombin (AT). Das AT hemmt unter Mitwirkung der Heparine oder Heparin-sulfate das Thrombin, den FXa, den FIXa und den FXIa (4, 7).

Das an TM gebundene Thrombin nimmt die Funktion eines Antikoagulants ein und ist nicht in der Lage, Fibrinogen in Fibrin umzuwandeln. Der Thrombin-Thrombomodulin-Komplex aktiviert das Protein C (PC). Das aPC spaltet die Cofaktoren VIIIa und Va und inaktiviert sie somit (4, 7, 8, 11, 12, 14, 15). Die Cofaktoren des aPC für diese Reaktion sind das Protein S (ProS) und der inaktive Faktor V (4). Darüber hinaus ist der aPC-ProS-Komplex an der Inaktivierung eines Fibrinolyse-Inhibitors, des Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1 (PAI) beteiligt (11).

Der TFPI bindet FXa und hemmt diesen. Der TFPI-Xa-Komplex hemmt daraufhin den TF-VIIa-Komplex. Die Hemmung des TF-VIIa-Komplexes durch TFPI ist von der Konzentration des Xa abhängig (16, 17). Die Inhibition des TF-VIIa-Komplexes ist demnach umso größer, je höher die Konzentration des gebundenen Xa ist.

Zu den sonstigen Inhibitoren der Gerinnungskaskade zählen aPC-Inhibitor, Protein-Z-abhängiger-Protease-Inhibitor (FXa-Inh), Heparin-Cofactor-II (Thrombin-Inh), C1-Inhibitor (XIa-Inh) und das alpha-2-Macroglobulin (FXa-Inh & Thrombin-Inh) (4, 7).

1.3 Fibrinolyse

Im Zentrum der Auflösung des Fibrins steht das Plasmin. Plasmin ist eine Serinprotease, die aus deren Proenzym Plasminogen in Anwesenheit von Tissue-Type-Plasminogen-Activator (tPA) und Urokinase-Type-Plasminogen-Activator (uPA) entsteht. Die Aufgabe von Plasmin ist die Spaltung des Fibrins. Die Begrenzung des Plasmins auf den Thrombus wird durch das alpha-2-Antiplasmin

gewährleistet (7, 11-14). TPA und uPA werden durch die Plasminogen-Activator-Inhibitoren 1 und 2 inaktiviert (11, 12).

1.4 Störung der Hämostase bei Beeinträchtigung der Leberfunktion

Blutgerinnungsstörungen bei Patienten*innen mit einer Beeinträchtigung der Lebersyntheseleistung sind auf die Beteiligung der Leber am Prozess der Hämostase zurückzuführen. Die Leber produziert alle prokoagulatorischen Faktoren, deren Inhibitoren und die antikoagulatorischen Faktoren, mit Ausnahme des von-Willebrand-Faktors (vWF). Darüber hinaus ist die Leber für die Clearance der aktivierten Faktoren verantwortlich. Zusammenfassend resultieren folgenden Abnormalitäten der Hämostase bei Beeinträchtigung der Leberfunktion: qualitative und quantitative Thrombozytendefekte, verminderte Synthese von Koagulationsfaktoren und deren Inhibitoren, Vitamin-K-Mangel, reduzierte Clearance von aktivierten Faktoren und Hyperfibrinolyse (18).

1.4.1 Veränderung der Thrombozytenfunktion bei Lebererkrankungen

Im Falle einer eingeschränkten Leberfunktion kommt es zu einer Störung der Thrombozyten in Quantität und Qualität. Bei 30 bis 64% der Patienten*innen mit chronischer Lebererkrankung (CLD) kommt eine Thrombozytopenie vor. Thrombozytenzahlen unter 30.000 bis 40.000/mm³ sind jedoch selten. Die primäre Ursache der verminderten Thrombozytenzahl im Rahmen einer CLD ist die, durch den portalen Hypertonus verursachte, Splenomegalie. Eine radiologisch-interventionelle (transjugulärer portosystemischer Shunt = TIPS) oder chirurgische (heutzutage seltene Shunt-Operationstechniken) Entlastung des portalvenösen Systems führt meist nicht zu einer vollständigen Normalisierung der Thrombozytenzahl. Patienten*innen mit einer CLD weisen hohe Spiegel an Immunglobulin G, Immunglobulin M, Komplementfaktor C3 und C4 auf. Dies führt dazu, dass das Immunsystem den Abbau von Thrombozyten fördert. Die Leber produziert das Zytokin Thrombopoietin (TPO), das für die Reifung der

Megakaryozyten im Knochenmark und der Bildung von Thrombozyten verantwortlich ist. Patienten*innen mit einer Leberzirrhose und Thrombozytopenie besitzen einen geringen TPO-Serumspiegel. Die TPO-Konzentration normalisiert sich innerhalb von fünf Tagen nach einer Lebertransplantation und damit auch die Thrombozytenzahl. Schädlicher Alkoholgebrauch, eine der Hauptursachen für Leberzirrhose in Österreich (19), hat einen hemmenden Effekt auf die Thrombozytopoese im Knochenmark aus (18). Der Einsatz großer Mengen an Erythrozytenkonzentraten, wie es bei Patienten*innen mit einer CLD und Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt manchmal notwendig ist, reduziert den Thrombozytenanteil (18). Eine weitere Folge des großzügigen Einsatzes von Erythrozytenkonzentraten ist der Anstieg des portalen Hypertonus, der wiederum das Pooling der Thrombozyten in der Milz erhöht. Heute distanziert man sich von diesem Vorgehen und strebt ein restriktives Substitutionsschema von Erythrozytenkonzentraten an, bei dem erst ab einem Hämoglobin von unter 7 g/dl substituiert wird (20).

Die Thrombozytopenie wird teilweise durch einen erhöhten vWF-Spiegel kompensiert (21). ADAMTS 13 ist eine plasmatische Metalloprotease, die den vWF spaltet. Patienten*innen mit einer Lebererkrankung und einer Thrombozytopenie haben einen verminderten Spiegel an ADAMTS 13 (21).

1.4.2 Pathophysiologie der Blutungsneigung bei Lebererkrankungen

Antithrombin, Protein C und Protein S sind antikoagulatorische Faktoren, die von der Leber produziert werden. Ihre Spiegel sind bei fortgeschrittenen Lebererkrankungen erniedrigt, jedoch liegt auch bei einer reduzierten Plasmaaktivität unter 50% kein erhöhtes Thromboserisiko vor. Eine mögliche Erklärung hierfür ist die verhältnismäßige Einschränkung der prokoagulatorischen Faktoren (18).

Das Vitamin K ist ein Kofaktor für das Prothrombin, F VII, F IX, F X, F XII, Protein C und Protein S. Ein Mangel an Vitamin K kann zu einer reduzierten

Plasmaaktivität dieser Gerinnungsfaktoren führen. Ein Vitamin-K-Mangel kommt bei cholestatischen Erkrankungen der Leber vor, ist aber bei Patienten*innen mit Leberzirrhose anderer Ursache selten. Eine mögliche Ursache für den Mangel des fettlöslichen Vitamins ist nicht die Lebererkrankung selbst, sondern die intra- oder extrahepatische Cholestase, da für die intestinale Resorption des Vitamin K Gallensalze erforderlich sind. Der schädlicher Alkoholgebrauch ist häufig mit einer Malnutrition assoziiert, die ebenso einen Mangel des Vitamin K begünstigen kann (18).

1.4.3 Pathophysiologie der Thromboseneigung bei Lebererkrankungen

Lange stand das erhöhte Blutungsrisiko bei Patienten*innen mit einer Lebererkrankung im Rahmen von diagnostischen Maßnahmen und invasiven Therapiemethoden im Vordergrund (18). Heute wird die Störung der Hämostase bei Lebererkrankungen als balancierte Dysregulation angesehen, die in Abhängigkeit von verschiedenen Risikofaktoren sowohl ein erhöhtes Blutungsrisiko als auch eine Thromboseneigung begünstigen kann. Das Gleichgewicht zwischen antikoagulatorischen und prokoagulatorischen Faktoren ist nicht stabil wie bei gesunden Individuen. Der Fokus der Entstehung einer Thrombose bei Patienten*innen mit einer CLD ist in der Portalvene. Pathophysiologisch ist nicht nur die Hyperkoagulopathie verantwortlich, sondern auch die Verlangsamung des Blutstroms aufgrund der portalen Hypertonie (18, 21). Das Ungleichgewicht zwischen prokoagulatorischen und antikoagulatorischen Faktoren nimmt mit dem Schweregrad der Leberzirrhose und dem Child-Pugh-Score zu. Risikofaktoren für Thrombosen bei Patienten*innen mit einer CLD sind Tumore, Operationen, Übergewicht, lange Hospitalisierungsdauer und verminderte körperliche Aktivität (21). Es liegt ein erhöhtes Thromboserisiko bei Patienten*innen mit einer CLD bei zusätzlichem Vorhandensein einer erblich bedingten Thromboseneigung vor (18, 21). Der prokoagulatorische Status im Rahmen einer CLD ist durch einen erhöhten aktiven FVIII-Spiegel und einen erniedrigten Protein-C-Spiegel gekennzeichnet. Der FVIII ist einer der kräftigsten Antreiber und das Protein-C gehört zu den potentesten Hemmer der

Thrombinproduktion. Die Erhöhung des FVIII ist primär auf die verminderte Clearance der Leber zurückzuführen. Die Bindung von FVIII an den bei Leberzirrhose erhöhten vWF schützt es vor einer vorzeitigen Inaktivierung durch die Leber. Ein weiterer Abbau-Mechanismus des FVIII, der bei CLD gestört ist, ist die verminderte Expression des Low-Density-Lipoprotein-Receptor-Related-Protein (LRP). LRP ist für die zelluläre Aufnahme und den Abbau von FVIII verantwortlich (21).

Die Prävalenz einer Portalvenenthrombose steigt mit dem Schweregrad der Zirrhose. Patienten*innen mit einer kompensierten Zirrhose sind in 1% der Fälle betroffen. Patienten*innen, die für eine LTX in Frage kommen, sind in 8 bis 25% der Fälle betroffen. Portalvenenthrombosen haben einen negativen Einfluss auf den Post-LTX-Verlauf. Der Einsatz von Niedermolekularem Heparin (NMH) und Vitamin-K-Antagonisten (VKA) ist in der klinischen Praxis gängig, wobei die Ösophagusvarizen vor Beginn der Antikoagulationstherapie behandelt werden sollten (21, 22). DOAKs stellen eine neue Alternative der Antikoagulation dar, die nicht an das Monitoring der International normalized ratio (INR) gebunden sind. Aus den Studien der Wirkstoffe Dabigatran, Endoxaban, Rivaroxaban und Apixaban sind jedoch Patienten*innen mit einer Leberbeeinträchtigung ausgeschlossen worden. Schwere Leberschädigungen stellen für alle vier Wirkstoffe der direkten oralen Antikoagulantien (DOAKs) eine Kontraindikation dar (21, 22). Einige retrospektive Studien belegen die Wirksamkeit und Sicherheit des Einsatzes von DOAKs bei Zirrhose-Patienten*innen zur Behandlung von venösen thromboembolischen Ereignissen und Vorhofflimmer-Arrhythmien (23-26).

Patienten mit einer Lebererkrankung weisen ein erhöhtes Relativ-Risiko für venöse Thromboembolien auf. Bei Patienten*innen mit einer Leberzirrhose ist dieses Risiko signifikant höher als bei Patienten*innen ohne Zirrhose (21). Eine andere Studie beschreibt eine niedrige Prävalenz für venöse Thromboembolien bei Patienten*innen mit einer CLD (27).

Faktor VIII und Fibrinogen sind Akute-Phase-Proteine, deren Spiegel bei einer CLD erhöht sein können. Eine CLD geht mit einer Verminderung des Plasma-Fibrinogens einher. Ursachen für den niedrigen Plasma-Fibrinogen-Spiegel sind

eine verminderte Synthese in der Leber und ein erhöhter extravaskulärer Verlust in Form eines Aszites. Erst ein Fibrinogenspiegel unter 100 mg/dL spielt eine entscheidende Rolle hinsichtlich der klinischen Symptomatik und Prognose (18). Ein normaler oder erhöhter Spiegel des FVIII bei einer schweren Leberfunktionsstörung ist auf eine extrahepatische Synthese oder auf eine verminderte Elimination des vWF-Faktor-VIII-Komplexes durch die Leber zurückzuführen (18, 21).

1.4.4 Pathophysiologie der Hyperfibrinolyse

Die Leber stellt nicht nur ein Syntheseorgan dar, sondern ist zudem für den Metabolismus körpereigener und körperfremder Stoffe verantwortlich. Die verminderte Elimination des Tissue plasminogen activator (tPA) resultiert in einer vermehrten Umwandlung des Plasminogen in Plasmin. Die Folge ist eine gesteigerte Fibrinolyse. Die Hyperfibrinolyse ist durch erhöhte Plasma-D-Dimere und Abspaltprodukte des Fibrins und Fibrinogens gekennzeichnet. Weitere Katalysatoren der Hyperfibrinolyse sind niedrige Spiegel der Antifibrinolytika, das Alpha2-Antiplasmin und das Thrombin-aktivierter Fibrinolyse-Inhibitor (TAFI), die ebenso auf eine verminderte Lebersyntheseleistung zurückzuführen sind. Die Hyperfibrinolyse ist demnach eine Folge der chronischen und nicht der akuten Lebererkrankungen. In 31 % der Fälle zeigt sich eine Hyperfibrinolyse bei Patienten*innen mit kompensierter Leberzirrhose, während sie bei Patienten*innen mit Aszites in 93 % der Fälle auftritt. Die Hyperfibrinolyse ist mit dem Schweregrad der Lebererkrankung sowie dem Risiko einer Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt assoziiert. Die Hyperfibrinolyse begünstigt eine Blutungsneigung, indem sie die Gerinnungsaktivierung durch den Faktorverbrauch, die Hemmung der Fibrinpolymerisation, die verminderte Thrombozytenadhäsion und die verminderte Thrombozytenaggregation bremst (18). Eine Studie behauptete, dass die Hyperfibrinolyse bei Leberzirrhose unwahrscheinlich wäre, da es zu einem Ausgleich durch den veränderten Spiegel der profibrinolytischen und antifibrinolytischen Faktoren kommt (28).

Tabelle 3: Die Veränderung der prohämostatischen und antihämostatischen Akteure bei Lebererkrankungen

Hämostatische Phase	Prohämostatisch	Antihämostatisch
Primäre Hämostase	vWF ↑	TPO ↓
	ADAMTS ↓	Thrombozyten ↓
Sekundäre Hämostase	FI ↑	FI ↓
	FVIII ↑	FII ↓
	Antithrombin ↓	FIII = TF ↓
	Protein C ↓	FV ↓
	Protein S ↓	FVII ↓
	TFPI ↓	FIX ↓
		FX ↓
Fibrinolyse		FXI ↓
		FXII ↓
		FXIII ↓
		tPA ↑
		PAI ↑
		TAFI ↓
		Alpha2-Antiplasmin ↓
	Plasminogen ↓	

1.5 Blutgerinnungstest bei Patienten*innen mit einer CLD

1.5.1 Prothrombinzeit (PT = PZ)

Die PZ gibt die Zeit an, die für die Fibrinbildung nach Zugabe von Thromboplastin und Kalzium-Chlorid benötigt wird. Thromboplastin übernimmt als Gewebeextrakt die Funktion des Gewebefaktors (FIII) und leitet die Aktivierung des extrinsischen Weges ein. Die PZ kann in Sekunden, Prozent oder als Ratio angegeben werden. Die Angabe in Prozent entspricht dem Quick-Wert. Die Angabe als Ratio entspricht der standardisierten International Normalized Ratio (INR), die sich aus dem Verhältnis der PZ des*der Patienten*in zu einer von der WHO-

standardisierten Probe ergibt. Eine Abweichung der PZ von der Norm ist mit Mängeln an FVII, FX, FV, FII und Fibrinogen assoziiert (29).

Zur Ermittlung des Schweregrades der Störung der Hämostase sowie zur Berechnung des Child-Pugh-Scores (CPS) und des Model-Of-End-Stage-Liver-Disease-Scores (MELD-Score) wird im klinischen Alltag primär die aus der PZ abgeleitete INR verwendet. Es ist jedoch zu beachten, dass die INR nicht für Patient*innen mit einer Leberzirrhose validiert wurde. Bei kompensierter Leberzirrhose liegt die PZ im Normalbereich oder ist leicht verlängert, wobei eine Verlängerung der PZ mit einer schweren Leberfunktionsbeeinträchtigung assoziiert ist (18).

1.5.2 Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)

Die aPPT bezeichnet den Zeitraum in Sekunden, der zur Bildung eines Gerinnsels bei Zugabe eines Oberflächenaktivators und negativ geladener Phospholipide benötigt wird. Eine Veränderung der aPPT ist auf Mängel aller Faktoren zurückzuführen, mit Ausnahme von FVII und FXIII (29).

1.5.3 Klinischer Stellenwert der PZ und aPTT bei Patient*innen mit einer CLD

Die PZ und aPTT sind bei Patient*innen mit einer CLD mit Vorsicht anzuwenden, da sie lediglich die Veränderung der prokoagulatorischen Faktoren untersuchen, ohne die antikoagulatorischen Faktoren (Protein C, Protein S & Antithrombin) miteinzubeziehen (21, 29). Bei stabilen Patient*innen mit einer CLD ohne erhöhtes Blutungsrisiko kann eine Verlängerung der PZ und aPTT auftreten. Dieser Umstand ist darauf zurückzuführen, dass diese Tests keine ausreichende Menge an dem Thrombin-Rezeptor Thrombomodulin besitzen, der für die Aktivierung des antikoagulatorischen Faktors Protein C essenziell ist. Infolgedessen spiegeln diese Tests nicht die verminderte Aktivierung des Protein C wider, das für die Inhibierung des Prokoagulants Thrombin zuständig ist (29-31).

Die Anwendung der PZ ist nicht geeignet zur Bestimmung des Blutungsrisikos nach invasiven Eingriffen bei Patienten*innen mit einer CLD. Auch die Ermittlung der Wahrscheinlichkeit einer Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt bei Patienten*innen mit einer CLD mittels der PZ geht mit einer geringeren Genauigkeit einher. Die PZ-gezielte Applizierung von Fresh-Frozen-Plasma (FFP) und prokoagulierenden Faktoren bei Patienten*innen mit einer CLD wird hinterfragt, da die PZ das Gleichgewicht der prokoagulatorischen und antikoagulatorischen Faktoren nicht adäquat widerspiegelt (21, 31). Nichtsdestotrotz bleibt die Relevanz der PZ zur Ermittlung des Schweregrades der Lebererkrankung durch den CPS und den MELD-Score bestehen (29).

1.5.4 Thrombingerierung (TG) und dessen klinische Relevanz bei Patienten*innen mit einer CLD

Bei der TG wird die plasmatische Gerinnung mit Hilfe von TF und PL aktiviert. Das Ziel der TG ist die gleichzeitige Messung der Thrombinbildung und Thrombinaktivierung. Die TG stellt einen globalen Test dar, der die gesamte Gerinnung abbildet und folglich die Balance zwischen pro- und antikoagulatorischen Faktoren berücksichtigt (29, 32, 33).

Die TG stellt trotz ihrer Vorteile derzeit keine bevorzugte klinische Methode, sondern wird primär für wissenschaftliche Zwecke eingesetzt. Dies ist auf die fehlende Standardisierung und die mangelnde Akzeptanz der TG als Routinetest für Patient*innen zurückzuführen (34). Obwohl die TG bei der Beurteilung des Blutungsrisikos bei Zirrhose-Patienten*innen überzeugende Ergebnisse liefert, sind weitere klinische Studien zur Untermauerung dieser Behauptung notwendig (29).

1.5.5 Thrombelastographie (TEG)

Viskoelastische Tests sind Diagnostikverfahren, die die Beurteilung aller Abschnitte der Hämostase (primäre Hämostase, Koagulation und Fibrinolyse) in Echtzeit ermöglichen. Das Funktionsprinzip der TEG basiert auf einer Nadel, die in

die Blutprobe des*der Patienten*in in einer rotierenden Tasse ragt. Wenn die Probe gerinnt, werden die mechanischen Bewegungsänderungen der Nadel in elektrische Impulse umgewandelt und vom Computer in numerische und graphische Informationen dargestellt. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei diesen Verfahren die viskoelastischen Veränderungen des Blutes bei der Gerinnungsbildung und der Gerinnungsauflösung mechanisch gemessen werden (35, 36).

Ein weiterer viskoelastischer Test ist die Rotations-Thromboelastometrie (ROTEM), eine Weiterentwicklung der TEG. Im Gegensatz zur TEG rotiert bei der ROTEM nicht die Blutprobe, sondern die Nadel, die in die Probe hineinragt. Ein Vorteil der ROTEM ist, dass die ROTEM-spezifischen Reagenzien potentielle Störungen minimieren können (36).

Ein weiterer Vorteil der viskoelastischen Testverfahren liegt in der Schnelligkeit der Ergebnisse, die genaue Rückschlüsse auf den betroffenen Abschnitt der Gerinnungskette zulassen (37). Die TEG spielt eine wichtige Rolle in der Substitution von Blut und Blutprodukten bei der LTX. Mit Hilfe der TEG-gezielten Substitution im Rahmen der LTX reduzierte sich die Menge der notwendigen Blutkonserven und Blutprodukte (35).

Tabelle 4: Die Variablen des TEG: Einheiten und Normwerte anhand der internen Fortbildung der Klinischen Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie des Univ.-Klinikum Graz (24.05.2018). Bedeutungen anhand der Arbeit von da Luz et al. (35)

Variable	Einheit	Bedeutung	Normwerte
R-Time	Minuten	Zeit vom Start des Tests bis zur initialen Fibrinbildung	4-8 min
K-Time	Minuten	Zeit bis zur Erreichung einer Gerinnselstärke mit einer Amplitude von 20mm	1-4 min
Alpha-Winkel	Grad	Geschwindigkeit bis zur Fibrin-Crosslinking	47-74 dec
Maximale Amplitude (MA)	Millimeter	Größte Stärke des Fibringerinnsels	55-73
LY30	Prozent	Prozentuelle Abnahme des Gerinnsels 30min nach Erreichen der MA – Beurteilung der Fibrinolyse	0-8 %

1.6 Ziel dieser Arbeit

Das Ziel dieser Arbeit ist es zu evaluieren, ob der präinterventionelle Einsatz der TEG zur Einschätzung des Blutungsrisikos nach Zahnsanierung in der LTX-Evaluierungsphase einen Einfluss auf die Häufigkeit der postinterventionellen Blutungsrate und die Substitutionsnotwendigkeit vor und nach der Zahnsanierung hat.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Es wurden alle Patienten*innen im Alter von 18 bis 80 in die Studie eingeschlossen, die zwischen Jänner 2018 und März 2020 vollständig oder

teilweise an der Klinischen Abteilung für Transplantationschirurgie oder an der Klinischen Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie des Universitätsklinikums Graz für eine LTX evaluiert worden sind.

2.1.2 Ethikkommission

Die Studie wurde bei der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz eingereicht. Die Ethikkommission hatte keine ethisch-rechtlichen Bedenken gegen die Durchführung der Studie (Votum EK-Nummer 33-204 ex 20/21).

2.1.3 Datenerhebung

Das Datenerfassungssystem des LKH Universitätsklinikums Graz (open MEDOCS) wurde zur retrospektiven Datenerhebung verschiedener Parameter aller zur LTX evaluierten Patienten*innen im festgelegten Zeitraum herangezogen.

Zu den allgemeinen Daten, die erhoben wurden, zählen das Alter, das Geschlecht, der Evaluierungsort, die Grunderkrankung, die LTX-Indikation, der Child-Pugh-Score und der MELD-Score. Weiters wurden die Daten der letzten Evaluierungsuntersuchung, der Listung und der LTX erhoben, um die Wartezeiten zu ermitteln.

Des Weiteren wurden die Notwendigkeit einer Zahnsanierung vor der LTX, die Art der Zahnsanierung, das Vorhandensein einer präinterventionellen TEG, die Abnormalität der präinterventionellen TEG und die Charakterisierung der Gerinnungsstörung anhand der TEG (anhand des Entscheidungsbaums der internen Fortbildung für die Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie am 24.05.2018) erhoben.

Anhand der vorliegenden Dekurse und Labore im openMedocs wurden die postinterventionelle Blutungskomplikation, die Notwendigkeit und Art der Substitution von Blut- und/ oder Blutprodukten, das Vorhandensein und die Art

einer TEG-gesteuerten präinterventionellen Substitution, der präinterventionelle INR-Wert und die Thrombozytenzahl erhoben.

Im September 2020 wurde eine Standard Operating Procedure (SOP) zum Thema "Zahnsanierung vor Lebertransplantation" (KAGES Richtlinie 2003.4342) publiziert. Anhand der Erhebung der oben beschriebenen Daten soll die Frage beantwortet werden, ob die in dieser SOP empfohlene präinterventionelle Bestimmung der TEG sowie die zielparameterorientierte Substitution von Blutprodukten und/oder Gerinnungsfaktoren eine verminderte Rate an interventionsbedingten Blutungskomplikationen nach Zahnsanierungen.

2.1.4 Hauptzielgrößen und Nebenzielgrößen

Als Hauptgrößen wurden die Nachblutungsrate und die Notwendigkeit der Substitution von Blut- und/ oder Blutprodukten (FFP, Thrombozytenkonzentrate) vor und nach Einführung der SOP definiert. Als Nebenzielgrößen wurden demographische Daten der zu evaluierenden Patienten*innen (Geschlecht, Alter, Grunderkrankungen, LTX-Indikationen) sowie der Ort der Zahnsanierung (Universitätsklinikum vs. Extern im niedergelassenen Bereich) definiert.

3 Ergebnisse

3.1 Grunderkrankungen

Es wurden bei dieser Arbeit zehn mögliche Ätiologien eingeschlossen, die eine Lebererkrankung verursachen und für die eine LTX indiziert sein kann. 82 Patienten*innen (43,6%) hatten eine Leberzirrhose aufgrund schädlichen Alkoholgebrauchs. Bei 34 Patienten*innen (18,1%) war die Notwendigkeit einer LTX auf eine Zystenleber, Metastasen, kryptogenen Leberzirrhose und weitere seltene Erkrankungen zurückzuführen. Bei 20 Patienten*innen (10,6%) war eine HCV-Infektion die Ursache der Zirrhose. 16 Patienten*innen (8,5%) hatten eine biliäre Zirrhose, wovon sieben Patienten*innen (3,7%) eine sekundär sklerosierende Cholangitis (SSC), sechs Patienten*innen (3,2%) eine primär biliäre Cholangitis (PBC) und drei Patienten*innen (1,6%) eine primär

sklerosierende Cholangitis (PSC) als Ursache hatten. 16 Patienten*innen hatten eine Zirrhose durch eine metabolisch assoziierte Fettleberhepatitis (MASH) (8,5%). Zwölf Patienten*innen (6,4%) hatten eine Zirrhose, die auf eine AIH zurückzuführen war. Fünf Patienten*innen (2,7%) waren von einem Alpha-1-Antitrypsinmangel betroffen. Zwei Patienten*innen (1,1%) hatten eine HBV-Infektion als Ursache für die Zirrhose. Eine Patientin (0,5%) hatte eine Zirrhose infolge einer erblichen Stoffwechselerkrankung (Mb. Wilson).

Tabelle 5: Grunderkrankungen

Grunderkrankung	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
Leberzirrhose durch schädlichen Alkoholgebrauch	82	43,6%
Zystenleber, Metastasen, kryptogene Zirrhose und seltene Erkrankungen	34	18,1%
HCV-Zirrhose	20	10,6%
MASH	16	8,5%
AIH-Zirrhose	12	6,4%
SSC	7	3,7%
PBC	6	3,2%
Alpha-1-Antitrypsinmangel	5	2,7%
PSC	3	1,6%
HBV-Zirrhose	2	1,1%
Zirrhose infolge einer hereditären Stoffwechselerkrankung (Hämochromatose, Mb. Wilson)	1	0,5%

Im Zeitraum von 2018 bis zum ersten Quartal 2022 wurden 188 Patienten*innen hinsichtlich einer LTX evaluiert. 93 Patienten*innen (49,5%) wurden von der Universitätsklinik für Innere Medizin des Landeskrankenhauses Graz (UKIM)

evaluiert. 38 Patienten*innen (20,2%) wurden von der Abteilung für Transplantationschirurgie (TX-Chirurgie) evaluiert. 45 Patienten*innen (23,9%) wurde von externen Krankenhäusern in Österreich evaluiert. Bei 12 Patienten*innen konnte aus den zugänglichen Informationen im Krankenhausinformationssystem (Medocs) kein Hinweis gefunden werden, in welchem Krankenhaus die Evaluierung stattgefunden hat.

Tabelle 6: Evaluierungsort

Evaluierungsort	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
UKIM	93	49,5%
TX-Chirurgie	38	20,2%
Extern	45	23,9%

Das mittlere Evaluierungsalter betrug 56,3 Jahre. Darunter waren 132 Männer und 56 Frauen. Bei 149 Patienten*innen war eine LTX indiziert und sie erfüllten die Voraussetzungen für die Listung. 39 Patienten*innen sind im Rahmen der Evaluierung ausgeschlossen worden und nicht gelistet worden.

3.2 Nichtlistung von Patienten*innen

Mögliche Ursachen einer Nichtlistung waren: Verbesserung der Lebersynthese, Kontraindikation hinsichtlich der LTX, Verschlechterung des Allgemeinzustandes, Ableben des*der Patienten*in oder eine Nichtlistung auf Patienten*innenwunsch. 12 Patienten*innen (30,7%) wurden aufgrund einer Verbesserung der Leberfunktion und damit Fehlen der LTX-Indikation nicht gelistet. Bei 15 Patienten*innen (38,5%) wurde im Rahmen der Evaluierung eine oder mehrere Kontraindikationen gegen einer LTX identifiziert. Sieben Patienten*innen (17,9%) verstarben in der Evaluierungsphase. Vier Patienten*innen (10,3%) entschieden sich gegen eine Listung. Ein Patient (2,6%) wurde aufgrund des verschlechterten Allgemeinzustandes (AZ) nicht gelistet.

Tabelle 7: Nichtlistungsgrund

Nichtlistungsgrund	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
Verbesserung der Lebersynthese	12	30,7%
Kontraindikation für LTX	15	38,5%
Ableben	7	17,9%
Patientenwunsch	4	10,3%
Verschlechterung des AZ	1	2,6%

3.3 Aufnahme von Patienten*innen auf die LTX-Warteliste

Von den 149 Patienten*innen, die im Zeitraum von 2018 bis zum ersten Quartal 2022 auf die LTX-Warteliste aufgenommen worden sind, wurden bis zum 28. Februar 2024 118 Patienten*innen transplantiert. Das mittlere Transplantationsalter betrug 57,2 Jahre. Die mittlere Wartezeit von der Abschlussuntersuchung im Rahmen der Evaluierung bis zur LTX betrug 3,3 Monate. Von den 149 Patienten*innen, die auf die Warteliste aufgenommen worden sind, sind 8 Patienten*innen aktiv gelistet (Stand: 28. Februar 2024).

Die Transplantationsindikationen wurden in 4 Gruppen eingeteilt. 61 Patienten*innen (51,7%) unterzogen sich einer LTX aufgrund einer dekompensierten Leberzirrhose. 46 Patienten*innen (39%) wurden aufgrund eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) transplantiert. Sechs Patienten*innen (5,1%) wurden aufgrund von Lebermetastasen eines neuroendokrinen Tumors (NET) transplantiert. Fünf Patienten*innen (4,2%) wurden wegen eines akuten Leberversagens (ALF) transplantiert.

Tabelle 8: Transplantationsindikation

Transplantationsindikation	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
Dekompensation	61	51,7%
HCC	46	39%
NET-Lebermetastasen	6	5,1%
Akutes Leberversagen	5	4,2%

3.4 Delistung von Patienten*innen

Von den 149 Patienten*innen, die auf die LTX-Warteliste aufgenommen worden sind, wurden 23 Patienten*innen nicht transplantiert.

Zu den Delistungsgründen zählen: Verbesserung der Lebersynthese, Verschlechterung des Allgemeinzustandes bis TX-Untauglichkeit, Ableben oder auf Patienten*innenwunsch. Neun Patienten*innen (39,1%) verstarben während der Wartezeit auf einer LTX. Sechs Patienten*innen (26,1%) wurden aufgrund einer verbesserten Leberfunktion von der LTX-Warteliste entfernt. Sechs Patienten*innen (26,1%) wurden aufgrund einer Verschlechterung des Allgemeinzustand von der LTX-Warteliste entfernt und verstarben danach. Zwei Patienten*innen (8,7%) ließen sich auf eigenen Wunsch von der LTX-Warteliste entfernen. Sieben Patienten*innen verstarben im Rahmen der Evaluierung an ihren Grunderkrankungen. Zwei Patienten*innen verstarben nach dem Setzen auf die Warteliste.

Tabelle 9: Delistungsgrund

Delistungsgrund	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
Verbesserung der Lebersynthese	6	26,1%
Verschlechterung des Zustandes bis TX-Untauglichkeit	6	26,1%
Ableben	9	39,1%
Auf Patientenwunsch	2	8,7%

3.5 Bedarf einer Zahnsanierung vor LTX

Bei 77 Patienten*innen war ein Sanierungsbedarf der Zähne zur LTX-Freigabe indiziert. 32 Patienten*innen wurden von externen Zahnärzten*innen behandelt. 45 Patienten*innen erhielten ihre Zahnsanierung an der Zahnklinik des Universitätsklinikums Graz. Darunter waren 37 Extraktionen, 19 operative Sanierungen, vier Wurzelkanalbehandlungen, drei Füllungstherapien und eine Parodontalbehandlung.

Tabelle 10: Sanierungsart

Sanierungsart	Absolute Häufigkeit
Konventionelle Extraktion	37
Operative Sanierungen	19
Wurzelkanalbehandlung	4
Füllungstherapien	3
Parodontalbehandlung	1

3.6 Einsatz der präinterventionellen TEG

11 von 45 Patienten*innen (24,4%), die an der Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheits in Graz behandelt wurden, erhielten eine TEG vor der Sanierung zur Beurteilung ihres Gerinnungsstatus. Fünf von 33 Patienten*innen (15,2%) erhielten eine TEG vor der Einführung der SOP. Sechs von 12 Patienten*innen (50%) erhielten eine TEG nach der Einführung der SOP.

10 von 11 TEGs (90,1%) waren pathologisch. Alle pathologischen Veränderungen in den durchgeführten TEGs waren auf eine verminderte Thrombozytenfunktion zurückzuführen (Interpretation anhand des Entscheidungsbaums der internen Fortbildung). Zwei TEGs waren laut SOP substitutionsbedürftig (MA < 50mm, Thrombozyten < 50 G/L). Eine Person (ID 186) erhielt eine prä- und postinterventionelle TEG-gesteuerte Substitution (Kombination aus Thrombozytenkonzentraten und Fibrinogen). Die zweite laut TEG substitutionspflichtige Person (ID 83) erhielt keine Substitution und erlitt keine Blutungskomplikation.

Tabelle 11: gemessene TEG-Werte

ID	r-Wert (sec)	K (sec)	MA (mm)	Angle (Grad)	LY30 (%)	CI	Thrombozytenzahl I (G/L)	Substitutionspflicht
	240-480	0-240	54-72	47-74	0-8	-3 - 3	140 – 440 G/L	Ja (J) / Nein (N)
34	290	100	48,6	68,2	3,4	-0,4	90	N

35	455	115	46,7	64	6,5	-2,9	116	N
83	500	185	44,6	54,1	0,1	-4,8	40	J
97	580	120	52,5	60,1	0,1	-3,9	104	N
98	445	190	45,8	52,6	1,5	-4,2	53	N
106	335	150	53,4	58,7	0,3	-1,4	112	N
117	300	125	52	64,6	0	-0,6	120	N
134	595	125	52,5	60,8	0,2	-4	59	N
170	315	60	66,1	74,2	0	2,1	254	N
173	480	185	41,3	53,4	0	-5,1	51	N
186	395	305	34,9	51,4	0	-6,5	35	J

Mittels dem Exaktem Test nach Fisher wurde der Zusammenhang zwischen abnormalen TEGs und die Verabreichung von präinterventionellen Substitutionen untersucht. Dabei ergab sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p=0,818$).

TEG Decision Tree

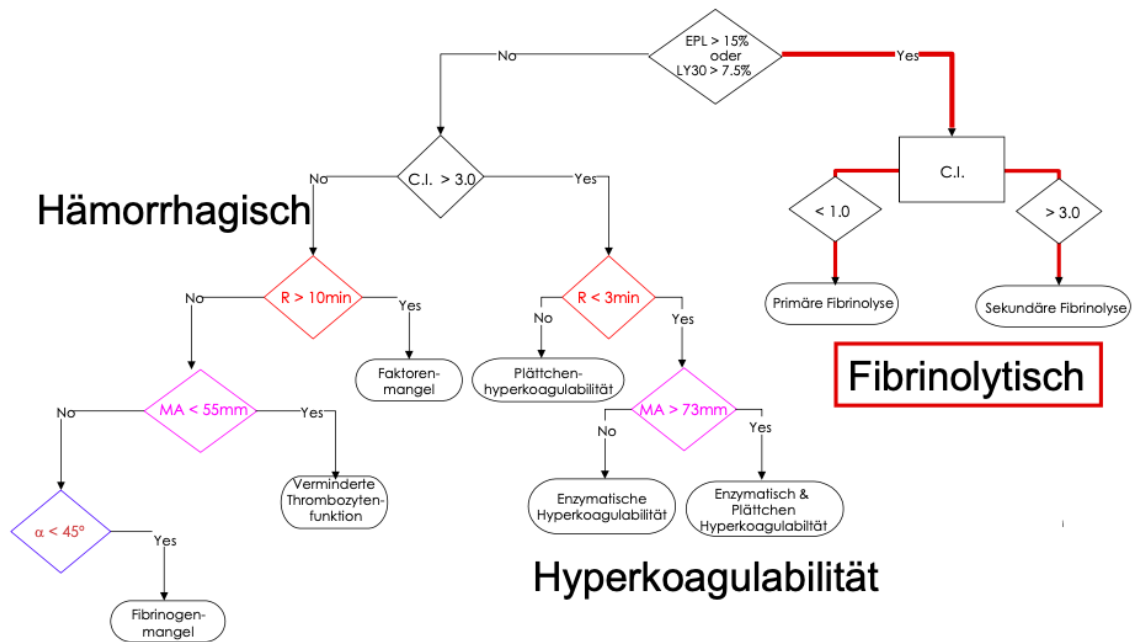


Abbildung 4: Entscheidungsbaum aus der internen Fortbildung der Gastroenterologie und Hepatologie des Univ.-Klinikum Graz (24.05.2018)

3.7 Laborparameter-gesteuerte Substitution

Insgesamt wurde bei 37 von 45 Patienten*innen (82,2%) präinterventionell eine Laboruntersuchung der Gerinnungsparameter durchgeführt. Die mittlere INR betrug 1,42. Die mittlere PZ betrug 62,6%. Die mittlere Thrombozytenzahl betrug 119 G/L.

Die festgelegten Substitutionskriterien anhand der Laborparameter waren eine Thrombozytenzahl unter 50 G/L, eine INR über 1,8 und/oder eine PZ unter 50%. Insgesamt zeigten 11 Patienten*innen substitutionspflichtige Laborparameter. Drei substitutionspflichtige Patienten*innen erhielten eine präinterventionelle Substitution und erlitten keine postinterventionelle Blutungskomplikation. Eine substitutionspflichtige Patientin erhielt eine präinterventionelle Substitution, erlitt eine Blutungskomplikation, die jedoch keiner weiteren Substitution von Erythrozytenkonzentrate bedurfte. Sechs Patienten*innen mit substitutionspflichtigen Laborparametern erhielten keine präinterventionelle Substitution und erlitten keine postinterventionelle Blutungskomplikation. Von den

sechs Patienten*innen zeigte eine Patientin substitutionspflichtige TEG-Parameter, jedoch wurde die Zahnsanierung vor der SOP-Einführung durchgeführt. Ein substitutionspflichtiger Patient erhielt keine präinterventionelle Substitution und erlitt eine Blutungskomplikation, die keine Substitution von Erythrozytenkonzentrate bedurfte.

Tabelle 12: gemessene Laborparameter
Fett markiert: außerhalb des Idealbereichs
Rot markiert: erfüllt die Substitutionskriterien (Thrombozytenzahl unter 50 G/L, eine INR über 1,8 und/oder eine PZ unter 50%)

Patienten-ID	Thrombozytenzahl (G/L)	PZ (%)	INR	Substitutionspflicht
Normwert	140 – 440 G/L	70-120 %		Ja (J) / Nein (N)
4	85	42	1,71	J
15	210	77	1,14	N
16	158	56	1,4	N
25	73	47	1,6	J
28	357	67	1,23	N
31	89	101	0,99	N
34	90	X	1,96	J
35	116	X	1,35	N
48	112	57	1,38	N
50	68	68	1,23	N
55	60	55	1,42	N
63	174	75	1,17	N
64	X	43	1,74	J
71	58	54	1,43	N
72	127	49	1,55	J

75	20	48	1,55	J
76	203	67	1,24	N
77	406	120	0,87	N
83	40	36	1,99	J
85	56	51	1,49	N
86	241	70	1,22	N
91	91	74	1,17	N
92	139	81	1,11	N
93	83	89	1,05	N
98	53	53	1,45	N
97	104	53	1,5	N
106	112	51	1,48	N
107	122	87	1,08	N
113	64	X	X	N
117	120	36	2,03	J
129	54	48	1,56	J
130	133	70	1,22	N
134	59	50	1,52	N
149	67	106	0,97	N
170	254	76	1,14	N
173	51	33	2,17	J
186	35	37	1,96	J

3.8 Substitutionsnotwendigkeit

Insgesamt erhielten sechs Patienten*innen eine Substitution vor und/oder nach der Zahnsanierung. Zwei Personen wurden vor der Zahnsanierung substituiert. Eine Person wurden nach der Zahnsanierung substituiert. Zwei Personen wurden sowohl vor als auch nach der Zahnsanierung substituiert.

Eine der sechs Substitutionen wurde TEG-gesteuert durchgeführt, da die TEG-Parameter laut SOP substitutionsbedürftig (MA < 50mm, Thrombozyten < 50G/L) waren.

Tabelle 13: Substitutionsnotwendigkeit

Substitutionsnotwendigkeit	Absolute Häufigkeit
Präinterventionelle Substitution	2
Postinterventionelle Substitution	2
Prä- und postinterventionelle Substitution	3

3.9 Substitutionsart

Zwei Personen erhielten vor der Zahnsanierung Thrombozytenkonzentrate. Eine Person erhielt Thrombozytenkonzentrate nach der Zahnsanierung. Zwei Personen erhielten vor und nach der Zahnsanierung Thrombozytenkonzentrate. Eine Person erhielt eine Kombination aus Thrombozytenkonzentraten und Fibrinogen vor und nach der Zahnsanierung.

3.10 Postinterventionelle Blutungskomplikationen

Es traten sechs Blutungskomplikationen nach den Zahnsanierungen auf (13,3%). Bei allen sechs Patienten*innen wurde die Extraktion eines oder mehrerer Zähne durchgeführt. Bei fünf der sechs Patienten*innen lag präinterventionell eine Laboruntersuchung vor, wovon zwei substitutionspflichtig waren. Eine substitutionspflichtige Patientin erhielt eine präinterventionelle Substitution (Thrombozyten) und erlitt trotzdem eine Blutungskomplikation. Ein

substitutionspflichtiger Patient erhielt keine präinterventionelle Substitution und erlitt eine Blutungskomplikation.

Bei einem Patienten von diesen sechs Patienten*innen wurde eine TEG vor der Zahnsanierung durchgeführt. Die TEG zeigte keine substitutionspflichtigen Parameter.

Bei einem Patienten mit Blutungskomplikation wurde präinterventionelle keine TEG oder Labor durchgeführt.

Weiters zeigte sich mittels dem Exaktem Test nach Fisher kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen abnormalen TEGs und das Aufkommen von postinterventionellen Blutungskomplikationen ($p= 0,909$).

3.11 Notwendigkeit der Substitution von Blut- und/oder Blutprodukten nach Zahnsanierung

Bei einem Patienten war die Gabe von Erythrozytenkonzentraten aufgrund der Blutungskomplikation nach der Zahnsanierung indiziert.

Mittels dem Exaktem Test nach Fisher zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen abnormalen TEGs und der Notwendigkeit von postinterventioneller Substitution von Blutprodukten ($p= 0,909$).

4 Diskussion

4.1 Notwendigkeit der Zahnsanierung in der LTX-Evaluierungsphase

Eines der Ziele der Evaluierungsphase ist es, Patienten*innen mit einer LTX-bedingten Immunsuppression vor einer Exazerbation von Infektionen zu schützen (38). Darunter zählt auch die Elimination von dentalen Herden. Somit wurde die Zahnsanierung ein wesentlicher Bestandteil der Evaluierungsphase, jedoch gibt es dazu keine klinische Evidenz, die einen Benefit bestätigen. Patienten*innen mit

einer Erkrankung der Leber zeigen häufiger einen schlechten Zahnstatus und Mundhygiene. Die Gründe dafür sind Suchtmittelgebrauch, die psychologische Belastung der Erkrankung, der derzeitigen Therapie zur Bewältigung der Organinsuffizienz und die LTX-Vorbereitung. Infektionsausbreitung aus dentalen Foci werden in der Literatur nicht zu den häufigsten Ursachen einer Infektion oder Sepsis bei Organtransplantierten gezählt (39).

Zu den Herausforderungen der Zahnsanierung vor der LTX zählen die uneinheitliche Durchführung, die teilweise in den Zentren und teilweise im niedergelassenen Bereich erfolgt, fehlende universelle Leitlinien und Substitutionsschemen. Institutionen sind in diesem Bereich auf sich selbst angewiesen und versuchen interne Guidelines zu etablieren, um die Patienten*innenversorgung komplikationslos zu gestalten. Ein Versuch des LTX-Teams des Universitätsklinikums LKH Graz war die Einführung einer SOP, die die Beurteilung des Gerinnungsstatus vor einer geplanten Zahnsanierung anhand einer TEG etabliert. Die SOP ist an der Arbeit von De Pietri et al. aus dem Jahr 2016 orientiert (40).

Diese retrospektive Analyse untersuchte, ob die TEG das Management von Zahnsanierungen bei lebererkrankten Patienten*innen in Bezug auf die Etablierung aussagekräftiger präinterventioneller Substitutionsrichtlinien und die Minimierung postinterventioneller Blutungskomplikationen im Vergleich zu den CCTs überlegen ist. Insgesamt wurden 188 Patienten*innen hinsichtlich einer möglichen LTX evaluiert. Davon wurden 149 Patienten*innen auf die LTX-Warteliste aufgenommen. Insgesamt erhielten 45 Patienten*innen eine Zahnsanierung an der Zahnklinik des Universitätsklinikum Graz. Davon erhielten elf Patienten*innen präinterventionell eine TEG, die nur bei einem Fall die Substitutionskriterien erfüllte. Insgesamt erhielten fünf Patienten*innen eine präinterventionelle Substitution. Die postinterventionelle Blutungskomplikationsrate belief sich auf 13,3 %, während der postinterventionelle Einsatz von Erythrozytenkonzentraten bei 2,2 % der Fälle erforderlich war.

Nach Implementierung der SOP wurden nicht konsequent präinterventionelle TEGs bei allen zwölf Patienten*innen durchgeführt. Durchschnittlich erhielt jede*r zweite*r Patient*in (50%) eine TEG zu Gerinnungsevaluierung. Die

zurückhaltende Implementierung der SOP resultiert in einer geringen Patienten*innenzahl und senkt die Aussagekraft des angestrebten Vergleiches zwischen Patienten*innen mit und ohne präinterventioneller TEG. Alle durchgeführten TEGs zeigten pathologische Veränderungen im Sinne einer verminderten Thrombozytenfunktion. Auch wir konnten wie De Pietri et al. keine Hyperfibrinolyse in den TEGs feststellen (40).

In dieser Untersuchung zeigt die TEG gegenüber den konventionellen Gerinnungstests (CCTs) keine signifikante Überlegenheit, allerdings ist die Aussagekraft der statistischen Untersuchungen durch die geringe Fallzahl limitiert.

4.2 Vergleich zwischen der TEG und den CCTs bei Patienten*innen mit einer CLD

Die TEG hat sich in der Behandlung von Zirrhose-Patienten mit Akut-Blutungen, wie beispielsweise Ösophagusvarizenblutungen, als vorteilhaft erwiesen (41). Der Einsatz der TEG im Akut-Management von kritischen Blutungen ist in vielen anderen Fachbereichen etabliert und mit Substitutionsalgorithmen untermauert, die die Menge der Substitutionen von Blutprodukten reduzieren, die Blutungskomplikationen minimieren und den Krankenhausaufenthalt verkürzen. Zu den Nachteilen der TEG gehört die schwache Datenlage hinsichtlich der Definition der Substitutionsparameter bei elektiven Routine-Eingriffen. TEGs finden primär in der Diagnostik von kritischen Blutungen und größeren Operationen Anwendung und weisen im Vergleich zu CCTs eine komplexere Interpretation auf. Der Einsatz der TEG zur Einschätzung der postinterventionellen Blutung bei stabiler Leberzirrhose wurde als nicht aussagekräftig eingestuft, da sie im Vergleich zu den CCTs keinen Vorteil zeigte (42, 43).

Der Einsatz von CCTs wie PZ, INR, PTT und Thrombozytenzahl ist bei stabilen nicht-blutenden Patienten*innen der TEG in der Praxis überlegen. Zu den Vorteilen der üblichen Gerinnungslaborparameter zählt die klinische Verfügbarkeit und Vertrautheit der Parameter zum klinischen Personal. CCTs spiegeln lediglich getrennte Abschnitte der Gerinnungskaskade wider, während die TEG ein detailliertes Bild des gesamten Gerinnungssystems liefert. Die Interpretation der

CCT-Werte erlaubt keine Einschätzung des Gesamtzustandes der Gerinnung, wodurch der Einsatz der CCT zur gezielten Transfusion von Blutprodukten und Gerinnungsfaktoren als nicht effektiv betrachtet wird (44).

Bruna de Oliveira et al. kommen zu dem Schluss, dass die CCT keine effiziente Vorhersage eines Blutungsrisikos bei Patienten* innen mit Leberzirrhose liefern kann, da die untersuchten Studien keinen Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der CCTs und dem Eintreten von Blutungsereignissen feststellen konnten. Weiters erklären einige Studien, dass die Aussagekraft der Thrombozytenzahl zur Evaluierung von Blutungsrisiken gering sei, da auch eine normale Thrombozytenzahl Blutungsereignisse nicht ausschließt. Die Erklärung hierfür ist, dass die Anzahl der Thrombozyten bei Lebererkrankungen nicht nur in ihrer Quantität, sondern auch in ihrer Qualität gestört sein können (43). Medina et al. stellten eine indirekte Proportionalität zwischen der Thrombozytenzahl und der intraoperativen Blutung fest. Sie begründen das Ergebnis mit der geringeren Thrombozytenzahl ihrer Patienten*innen, die in anderen Studien nicht festgestellt wurde (45).

Seeßle et al. verglichen die Beurteilbarkeit des Gerinnungsstatus bei Acute-on-chronic-liver-failure (ACLF) und Non-ACLF Patienten*innen mittels CCTs und Rotationsthromboelastometrie (ROTEM). Dabei zeigte sich, dass beide Gruppen abnormale CCT-Parameter aufwiesen, wobei der Abweichungsgrad bei ACLF-Patienten*innen höher war. In der ROTEM wiesen Non-ACLF-Patienten*innen nahezu normale Werte auf, mit der Ausnahme von der Clot-Formating-Time (CFT) (vgl. R-Zeit bei der TEG), die leicht erhöht war. Die ROTEM zeigte bei ACLF-Patienten*innen einen hypokoagulatorischen Status, der durch eine geringe maximale Gerinnsel-Festigkeit (maximal clot firmness – MCF) (vgl. MA bei der TEG) gekennzeichnet war. Sie beschreiben, dass Dysregulationen des Gerinnungssystems bei ACLF-Patienten*innen häufiger zur Blutungsereignissen führen können als bei Non-ACLF-Patienten*innen. Hinweise auf mögliche Blutungsereignisse in der ROTEM kann die Reduzierung der MCF sein. Seeßle et al. stellten fest, dass ROTEM-Parameter, wie die MCF zur Evaluierung von Blutungsrisiken bei ACLF verwendet werden können und die Transfusionsnotwendigkeit reduzieren könnten. Somit bevorzugen Seeßle et al. den Einsatz der ROTEM zur Identifizierung von Patienten*innen, die von einem

kompensierten in einen dekompensierten Gerinnungsstatus übergegangen sind (46).

Die Arbeit von Kampelos et al. untersuchte den Einsatz der ROTEM bei ACLF-Patienten*innen, Patienten*innen mit einer akuten Dekompensation (AD) einer Leberzirrhose und gesunden Probanden*innen. Die Ergebnisse zeigen, dass ACLF-Patienten in der ROTEM hypokoagulatorische Veränderungen aufweisen, die bei einer AD und der gesunden Kohorte nicht vorkamen. Der hypokoagulatorische Status verschlechterte sich bei ACLD-Patienten*innen innerhalb von 48 Stunden. Die ROTEM-Parameter der gesunden Probanden*innen und der AD-Patienten*innen mit einem hypokoagulatorischem Gerinnungsstatus blieben stabil oder verbesserten sich. Weiters konnten sie in ihrer Arbeit keine Korrelation zwischen dem hypokoagulatorischem Gerinnungsstatus und möglichen Blutungsereignissen oder einer Transfusionspflichtigkeit nachweisen. Die Veränderung der ROTEM-Parameter wies einen Zusammenhang mit den Scores des Schweregrad der Lebererkrankung, wie dem Model for End-stage Liver Disease-Score (MELD) und dem Child-Pugh-Score. Kampelos et al. stützen sich in ihrer Argumentation auf ähnliche vorausgegangene Studien und befürworten den Einsatz der ROTEM zur Substitutionseinleitung und Einschätzung des Schweregrades der Erkrankung, jedoch nicht zur Einschätzung des Blutungsrisikos (47).

4.3 Bewertung des Blutungsrisiko bei Zahnsanierungen *bei Patienten*innen mit einer CLD*

Die Rate der postinterventionellen Blutungskomplikationen nach Zahnextraktionen lag in unserer Erhebung bei 13,3%. Vergleichbare Werte werden in den Arbeiten von Perdigao et al. und Cocero et al. mit 4 % bzw. 3,1 % angegeben. Eine Übertragung der Blutungsraten dieser Studie auf die Ergebnisse anderer Studien ist aufgrund der fehlenden Einteilung der Blutungskomplikationen in definierte Schweregrade erschwert (48, 49). Bei einem unserer Patienten*innen mit einer Blutungskomplikation war der Einsatz von Erythrozytenkonzentraten notwendig (2,2%). Es zeigt sich, dass trotz pathologischer TEG-Ergebnisse nicht alle betroffenen Patienten*innen präinterventionell substituiert wurden, da 10 von 11

TEGs außerhalb der definierten Substitutionskriterien waren. Weiters erlitt auch ein Patient eine Blutungskomplikation, der eine präinterventionelle TEG ohne Hinweis auf substitutionspflichtige Parameter hatte. In unserer Arbeit korrelierten pathologische TEG-Werte nicht mit postinterventionellen Blutungskomplikationen. Blutungen nach Zahnsanierungen bei Leberzirrhose-Patienten*innen sind selten und leicht durch lokale Maßnahme kontrollierbar (43, 45). Auch bei einer stark reduzierter Thrombozytenzahl von 16.000/ml waren lokale Maßnahmen ausreichend (45). Somit wird ein zurückhaltender Einsatz von Substitutionen befürwortet. Vorteile, die dafür genannt werden, sind die Kostenersparnisse und die Minimierung möglicher Komplikationen von Substitutionen, wie das Infektionsrisiko und die reaktive Thrombozytopenie (43, 45). Lawrence et al. empfehlen bei kleinen und minimal-invasiven Zahnsanierungen den restriktiven Einsatz von präinterventionellen Substitutionen bei einer Thrombozytenzahl > 10.000/ml (50).

Bei einer Thrombozytenzahl von über 10.000/ml wird die Wahrscheinlichkeit einer signifikanten Blutung bei Zahnextraktion bei Lebererkrankten als gering eingestuft. Medina et al. haben gezeigt, dass eine Thrombozytenzahl über 16.000/ml und eine INR unter drei keine präinterventionelle Substitution vor Zahnsanierung bedurfte (45).

4.4 Limitationen der Studie und mögliche Optimierungsvorschläge

Die Hauptlimitierung dieser Studie war der inkonsistente Einsatz der TEG präinterventionell nach Einführung der SOP. Das Ziel der SOP war die Einführung einheitlicher, standardisierter Substitutionsprotokolle sowie der Einsatz moderner Diagnostikmethoden bei sanierungsbedürftigem Zahnstatus von LTX-Kandidaten*innen zur Identifikation von Risikopatienten*innen, der Minimierung von Blutungskomplikationen und der Reduzierung des Einsatzes von Blutprodukten und Substitutionsprodukten. Um dies zu gewährleisten, sollte das medizinische Personal stärker für die Ziele der SOP sensibilisiert werden. Dies könnte durch regelmäßige Schulungen und die Entwicklung global definierter Leitlinien unterstützt werden, um die Umsetzung der klinischen Ziele zu fördern.

Ein weiteres Problem war die geringe Anzahl an Studienteilnehmer*innen, die die Aussagekraft der Resultate begrenzt. Zudem erschwerte die Heterogenität der Art der durchgeführten Zahnsanierungen sowie die fehlende Einteilung der Schweregrade von Blutungskomplikationen die Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit anderen Studien. Prospektive, randomisiert-kontrollierte, doppelblinde klinische Studien wären einer retrospektiven Datenanalyse überlegen und könnten hochwertigere Daten liefern.

Zusätzlich ist zu beachten, dass 32 Patienten*innen ihre Zahnsanierungen bei niedergelassenen Zahnärzten*innen durchführen ließen. Mögliche Komplikationen, die im niedergelassenen Bereich aufgetreten sein könnten, wurden in dieser Studie nicht erfasst, da hierzu keine Daten vorlagen. Um eine bessere Beurteilung solcher Komplikationen und deren Ursachen zu ermöglichen, sollten Zahnsanierungen bei Patienten*innen mit einer Lebererkrankung bevorzugt in spezialisierten Zentren, wie der Universitätsklinik für Zahnheilkunde und Mundgesundheit, durchgeführt werden. Dies würde eine einheitlichere Beurteilung von Indikationen, erbrachten Leistungen und Komplikationen ermöglichen.

4.5 Schlussfolgerung

Die Ergebnisse dieser retrospektiven Datenanalyse demonstrieren, dass die SOP-Implementierung zur präinterventionellen Durchführung einer TEG zur Reduktion von Blutungskomplikationen nach Zahnsanierungen bei Lebererkrankten keinen signifikanten Vorteil gegenüber den herkömmlichen Gerinnungsparameter aufweist. Die Aussage ist aber durch die geringe Anzahl an durchgeführten TEGs stark eingeschränkt. Die Tatsache, dass bei einem Patienten trotz nicht-substitutionspflichtiger TEG-Werte eine Blutungskomplikation auftrat, betont die Komplexität des Gerinnungssystems und die Konsequenzen patientenspezifischer Faktoren. Die Wertigkeit der TEG als ein vielversprechendes diagnostisches Instrument konnte aufgrund inkonsistenten Einsatzes und mangelnder Standardisierung bislang bei Zahnsanierungen bei LTX-Patienten*innen in der Evaluierungsphase nicht bestätigt werden. Einige Studien unterstützen die Rolle der ROTEM bei ACLF-Patienten*innen in der Substitutionseinleitung und Einschätzung des Schweregrades der Erkrankung, jedoch nicht zur Einschätzung

des Blutungsrisikos (46, 47). Weiters wird der restriktive Einsatz von Substitutionen bei Zahnsanierungen in einigen Studien befürwortet, da man damit Kosten reduziert und potenzielle Risiken minimiert. Auch wird dies damit begründet, dass bei Eingriffen wie der Leberbiopsie oder LTX keine präinterventionelle Substitution anhand von CCTs durchgeführt wird, sondern intraoperativ und postoperativ bei Bedarf substituiert wird (45, 50).

In dieser Arbeit lies sich kein statistischer Zusammenhang zwischen pathologischen TEG-Werten und postinterventionellen Blutungskomplikationen feststellen. Somit unterstützen die Daten die Hypothese von De Pietri et al., dass die Blutungskomplikationen in erster Linie nicht auf die pathologische Veränderung der Gerinnungsparameter im Labor oder der TEG zurückzuführen sind, sondern auf die anatomischen Besonderheiten der Patienten*innen, wie schwierige Extraktionen oder stark vaskularisierte Areale zurückzuführen ist (40).

Die Wertigkeit der Zahnsanierungen vor der LTX und die Aussagekraft der TEG zur Etablierung eines Substitutionsschemas bei Zahnsanierungen in der LTX-Evaluierungsphase müssen in weiteren zukünftigen, idealerweise prospektiv-randomisierten Studien mit größeren Patienten*innenkohorten untersucht werden.

5 Literaturverzeichnis

1. DATABASE WM. Deaths by sex and age group for a selected country or area and year: WHO MORTALITY DATABASE; 2021 [Available from: <https://platform.who.int/mortality/themes/theme-details/topics/indicator-groups/indicator-group-details/MDB/cirrhosis-of-the-liver>].
2. Gines P, Krag A, Abraldes JG, Sola E, Fabrellas N, Kamath PS. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2021;398(10308):1359-76.
3. Periyah MH, Halim AS, Mat Saad AZ. Mechanism Action of Platelets and Crucial Blood Coagulation Pathways in Hemostasis. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*. 2017;11(4):319-27.
4. Gale AJ. Continuing education course #2: current understanding of hemostasis. *Toxicol Pathol*. 2011;39(1):273-80.
5. Nuytens BP, Thijs T, Deckmyn H, Broos K. Platelet adhesion to collagen. *Thromb Res*. 2011;127 Suppl 2:S26-9.
6. Broos K, Feys HB, De Meyer SF, Vanhoorelbeke K, Deckmyn H. Platelets at work in primary hemostasis. *Blood Rev*. 2011;25(4):155-67.
7. Palta S, Saroa R, Palta A. Overview of the coagulation system. *Indian J Anaesth*. 2014;58(5):515-23.
8. Hoffman M, Monroe DM, 3rd. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost*. 2001;85(6):958-65.
9. Schenone M, Furie BC, Furie B. The blood coagulation cascade. *Curr Opin Hematol*. 2004;11(4):272-7.
10. Mosesson MW. Fibrinogen and fibrin structure and functions. *J Thromb Haemost*. 2005;3(8):1894-904.
11. Smith SA. The cell-based model of coagulation. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*. 2009;19(1):3-10.
12. Hoffman MM, Monroe DM. Rethinking the coagulation cascade. *Curr Hematol Rep*. 2005;4(5):391-6.
13. McMichael M. New models of hemostasis. *Top Companion Anim Med*. 2012;27(2):40-5.
14. Green D. Coagulation cascade. *Hemodial Int*. 2006;10 Suppl 2:S2-4.
15. Monroe DM, Hoffman M. The coagulation cascade in cirrhosis. *Clin Liver Dis*. 2009;13(1):1-9.
16. Grover SP, Mackman N. Tissue Factor: An Essential Mediator of Hemostasis and Trigger of Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38(4):709-25.
17. Mast AE. Tissue Factor Pathway Inhibitor: Multiple Anticoagulant Activities for a Single Protein. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(1):9-14.
18. Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V, Balzano A. Coagulation Disorders in Liver Disease. *Seminars in Liver Disease*. 2002;22(1):083-96.
19. Österreichs ÖG. Leberzirrhose: Öffentliches Gesundheitsportal Österreichs; 2019 [Available from: <https://www.gesundheit.gv.at/krankheiten/leber/leberzirrhose.html>].
20. Fatourou EM, Tsochatzis EA. Transfusion strategies in patients with cirrhosis: less is more. *Liver Int*. 2016;36(4):503-4.
21. Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med*. 2011;365(2):147-56.
22. Valla DC. Thrombosis and anticoagulation in liver disease. *Hepatology*. 2008;47(4):1384-93.

23. Hoolwerf EW, Kraaijpoel N, Büller HR, van Es N. Direct oral anticoagulants in patients with liver cirrhosis: A systematic review. *Thromb Res.* 2018;170:102-8.
24. Elhosseiny S, Al Moussawi H, Chalhoub JM, Lafferty J, Deeb L. Direct Oral Anticoagulants in Cirrhotic Patients: Current Evidence and Clinical Observations. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2019;2019:4383269.
25. Davis KA, Joseph J, Nisly SA. Direct oral anticoagulants and warfarin in patients with cirrhosis: a comparison of outcomes. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;50(2):457-61.
26. De Gottardi A, Trebicka J, Klinger C, Plessier A, Seijo S, Terziroli B, et al. Antithrombotic treatment with direct-acting oral anticoagulants in patients with splanchnic vein thrombosis and cirrhosis. *Liver Int.* 2017;37(5):694-9.
27. Saleh T, Matta F, Alali F, Stein PD. Venous thromboembolism with chronic liver disease. *Am J Med.* 2011;124(1):64-8.
28. Lisman T, Leebeek FW, Mosnier LO, Bouma BN, Meijers JC, Janssen HL, et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor deficiency in cirrhosis is not associated with increased plasma fibrinolysis. *Gastroenterology.* 2001;121(1):131-9.
29. Tripodi A. Tests of coagulation in liver disease. *Clin Liver Dis.* 2009;13(1):55-61.
30. Tripodi A, Salerno F, Chantarangkul V, Clerici M, Cazzaniga M, Primignani M, et al. Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests. *Hepatology.* 2005;41(3):553-8.
31. Tripodi A, Primignani M, Mannucci PM, Caldwell SH. Changing Concepts of Cirrhotic Coagulopathy. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(2):274-81.
32. Magnusson M, Berndtsson M, Fischler B, Petrini P, Schulman S, Renne T, et al. Thrombin generation test in children and adolescents with chronic liver disease. *Thromb Res.* 2015;135(2):382-7.
33. Binder NB, Depasse F, Mueller J, Wissel T, Schwes S, Germer M, et al. Clinical use of thrombin generation assays. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2021;19(12):2918-29.
34. Sidonio RF, Jr., Hoffman M, Kenet G, Dargaud Y. Thrombin generation and implications for hemophilia therapies: A narrative review. *Res Pract Thromb Haemost.* 2023;7(1):100018.
35. da Luz LT, Nascimento B, Rizoli S. Thrombelastography (TEG®): practical considerations on its clinical use in trauma resuscitation. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2013;21:29.
36. Zamper RPC, Amorim TC, Costa L, Takaoka F, Serpa AN. The role of thromboelastometry in the assessment and treatment of coagulopathy in liver transplant patients. *Einstein (Sao Paulo).* 2017;15(2):243-6.
37. Whiting P, Al M, Westwood M, Ramos IC, Ryder S, Armstrong N, et al. Viscoelastic point-of-care testing to assist with the diagnosis, management and monitoring of haemostasis: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess.* 2015;19(58):1-228, v-vi.
38. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med.* 2007;357(25):2601-14.
39. Guggenheimer J, Mayher D, Egtesad B. A survey of dental care protocols among US organ transplant centers. *Clin Transplant.* 2005;19(1):15-8.
40. De Pietri L, Bianchini M, Montalti R, De Maria N, Di Maira T, Begliomini B, et al. Thrombelastography-guided blood product use before invasive procedures in

- cirrhosis with severe coagulopathy: A randomized, controlled trial. *Hepatology*. 2016;63(2):566-73.
41. Chau TN, Chan YW, Patch D, Tokunaga S, Greenslade L, Burroughs AK. Thrombelastographic changes and early rebleeding in cirrhotic patients with variceal bleeding. *Gut*. 1998;43(2):267-71.
 42. Hugenholtz GCG, Lisman T, Stravitz RT. Thromboelastography does not predict outcome in different etiologies of cirrhosis. *Res Pract Thromb Haemost*. 2017;1(2):275-85.
 43. de Oliveira Rech B, Rocha Tenório J, Bertoldi Franco J, Medina JB, Gallottini M, Pérez-Sayáns M, et al. Risk of bleeding during oral surgery in patients with liver cirrhosis: A systematic review. *J Am Dent Assoc*. 2021;152(1):46-54.e2.
 44. Cohen T, Haas T, Cushing MM. The strengths and weaknesses of viscoelastic testing compared to traditional coagulation testing. *Transfusion*. 2020;60 Suppl 6:S21-s8.
 45. Medina JB, Andrade NS, de Paula Eduardo F, Bezinelli L, Franco JB, Gallottini M, et al. Bleeding during and after dental extractions in patients with liver cirrhosis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2018;47(12):1543-9.
 46. Seeßle J, Löhr J, Kirchner M, Michaelis J, Merle U. Rotational thrombelastometry (ROTEM) improves hemostasis assessment compared to conventional coagulation test in ACLF and Non-ACLF patients. *BMC Gastroenterol*. 2020;20(1):271.
 47. Kampelos G, Vasilieva L, Alexopoulos T, Mani I, Hadziyannis E, Giannouli S, et al. Serial rotational thromboelastometry measurements show worsening hypocoagulability in acute-on-chronic liver failure and are associated with the severity of liver disease. *Ann Gastroenterol*. 2024;37(1):71-80.
 48. Cocero N, Bezzi M, Martini S, Carossa S. Oral Surgical Treatment of Patients With Chronic Liver Disease: Assessments of Bleeding and Its Relationship With Thrombocytopenia and Blood Coagulation Parameters. *J Oral Maxillofac Surg*. 2017;75(1):28-34.
 49. Perdigão JP, de Almeida PC, Rocha TD, Mota MR, Soares EC, Alves AP, et al. Postoperative bleeding after dental extraction in liver pretransplant patients. *J Oral Maxillofac Surg*. 2012;70(3):e177-84.
 50. Lawrence JB, Yomtovian RA, Hammons T, Masarik SR, Chongkolwatana V, Creger RJ, et al. Lowering the prophylactic platelet transfusion threshold: a prospective analysis. *Leuk Lymphoma*. 2001;41(1-2):67-76.

Die sprachliche Korrektur der Arbeit erfolgte unter Verwendung von DeepL Write Pro zur Identifikation und Behebung grammatikalischer Fehler.

Anbieter: DeepL SE

Verwendungsdatum: 11. März 2025

Adresse: <https://www.deepl.com/write>