

Aus der

Universitätsklinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde

Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

**Retrospektive Analyse der postoperativen Nachblutungen
nach Zahnextraktion bei unterschiedlichem peri-
und intraoperativem Management bei Patienten
unter oraler Antikoagulation und/oder
Thrombozytenaggregationshemmung**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Peter, Viktoria

2025

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. Dr. S. Reinert

2. Berichterstatter: Professor Dr. F. Hüttig

Tag der Disputation: 30.01.2025

Meinen Eltern.

Gendererklärung

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in dieser Arbeit ausschließlich das generische Maskulinum verwendet. Dabei sind ausdrücklich weibliche, nichtbinäre sowie weitere Geschlechteridentitäten mitgemeint, soweit es für die getätigte Aussage erforderlich ist.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	VII
Tabellenverzeichnis	VIII
1 Einleitung	1
1.1 Hämostase, Parameter, gerinnungshemmende Medikamente.....	3
1.1.1 Hämostase	3
1.1.2 Gerinnungsparameter PT und INR.....	6
1.1.3 Medikamente der Gerinnungshemmung und das operationsimmanente Blutungsrisiko bei zahnärztlich- chirurgischen Eingriffen	8
1.1.3.1 Indirekte Antikoagulantien	8
1.1.3.2 Direkte bzw. neue orale Antikoagulantien, DOAK/NOAK	12
1.1.3.3 Thrombozytenaggregationshemmer, TAH	14
1.2 Management zahnärztlich-chirurgischer Eingriffe bei Antikoagulation/Thrombozytenaggregationshemmung.....	16
1.2.1 Präoperative Maßnahmen.....	18
1.2.2 Intraoperative Maßnahmen	20
1.2.2.1 Plastische Deckung (PD).....	21
1.2.2.2 Adaptationsnaht (AN)	22
1.2.3 Postoperative Maßnahmen	22
1.3 Fragestellung	23
2 Methodik und Patienten	25
2.1 Datenerhebung	25
2.1.1 Erfasste Daten.....	26
2.2 Allgemeine Daten.....	27
2.2.1 Patientengruppen	29
3 Ergebnisse	32
3.1 Ergebnisse des Gesamtpatientenguts	32
3.2 Ergebnisse der Gruppen I bis VII.....	46
3.2.1 Ergebnisse der Gruppen I bis V	46
3.2.2 Ergebnisse der Gruppen I bis VII	52

3.3 Einzelgruppenbeobachtungen	60
3.3.1 Vitamin K-Antagonisierung, VKA.....	60
3.3.2 Direkte Faktor Xa-Hemmung, Xa	64
3.3.3 Thrombozytenaggregationshemmung, TAH	64
3.3.4 Duale Thrombozytenaggregationshemmung, duale TAH	65
3.3.5 Direkte Thrombinhemmung, DTH.....	65
3.3.6 Vitamin K-Antagonisierung und Bridging, VKA + Bridging	65
3.3.7 Vitamin K-Antagonisierung und Thrombozytenaggregationshemmung, VKA + TAH	67
4 Diskussion	69
4.1 Nachblutungen	69
4.2 Wundversorgung.....	72
4.3 Anwendung lokaler Hämostyptika.....	76
4.4 Limitationen der Arbeit	80
5 Zusammenfassung.....	83
6 Literaturverzeichnis	85
7 Erklärungen zum Eigenanteil	93
8 Anhang	94
8.1 Vorerkrankungen der Patienten	94
8.2 Patienteneinteilung nach Medikamentengruppen.....	97
8.3 Nachblutungen der Patientengruppen I bis V nach Verwendung lokaler Hämostyptika.....	98
8.4 Intraoperatives Management und Wundversorgung der Gruppen I bis VII	99
8.5 Nachblutungen der Gruppe I.....	102

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Vereinfachtes Schema der Gerinnungskaskade	5
Abbildung 2: Patientengruppen.	30
Abbildung 3: Einteilung der statistisch auswertbaren Patientengruppen (n = 379) I bis VII	31
Abbildung 4: Verteilung der Art der Wundversorgung auf die Jahre 2011 bis 2019.	34
Abbildung 5: Häufigkeit von Nachblutungen der Patienten der Gruppen I bis V.....	47
Abbildung 6: Darstellung der Nachblutungshäufigkeit innerhalb der statistisch auswertbaren Patientengruppen I bis VII, ungeachtet der Wundversorgungsart.	53
Abbildung 7: Häufigkeit von Nachblutungen der Patienten der Gruppen I bis VII in Abhängigkeit vom Gebrauch lokaler Hämostyptika. ...	59

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Cumarineinnahme-indizierende Grunderkrankungen mit therapeutischem INR-Bereich, aus der S3-Leitlinie Umgang mit Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmern bei Operationen an der Haut.	7
Tabelle 2:	Art der Wundversorgung der 428 Patienten.	33
Tabelle 3:	Verteilung der Nachblutungen im Gesamtpatientengut (n = 428) in Abhängigkeit von der Wundversorgung.	35
Tabelle 4:	Aufteilung der Nachblutungen innerhalb des Gesamtpatientenguts (n = 428) nach Osteotomien, ungeachtet der Art der Wundversorgung.	36
Tabelle 5:	Aufteilung der Nachblutungen der Patienten, bei denen Osteotomien durchgeführt wurden (n = 280), unter Berücksichtigung der Art der Wundversorgung.	36
Tabelle 6:	Aufteilungen der Nachblutungen des Gesamtpatientenguts (n = 428) nach lokal angewandten Hämostyptika, ungeachtet der Art der Wundversorgung.	37
Tabelle 7:	Aufteilung der Nachblutungen der 327 Patienten nach Anwendung lokaler Hämostyptika in Abhängigkeit von der Art der Wundversorgung.	38
Tabelle 8:	Aufteilung der Nachblutungen, die nach Anwendung lokaler Hämostyptika und anschließender PD auftraten.	38
Tabelle 9:	Aufteilung der Nachblutungen, die nach Anwendung lokaler Hämostyptika und anschließender AN auftraten.	39
Tabelle 10:	Aufteilung einzelner lokal hämostyptischer Maßnahmen bei 327 Patienten mit/ohne Nachblutungen, ungeachtet der Art der Wundversorgung.	40
Tabelle 11:	Nachblutungen in Abhängigkeit vom Ort der Zahntfernung und der Art der Wundversorgung für das Gesamtpatientengut (n = 428). Spalt%-Angaben in Klammern.	41
Tabelle 12:	Aufteilung der Nachblutungen auf die Kiefer der 321 Patienten, bei denen eine PD durchgeführt wurde.	42

Tabelle 13:	Aufteilung der Nachblutungen des Gesamtpatientenguts (n = 428) nach Zahnentfernungen in Ober- und/oder Unterkiefer, ungeachtet der Art der Wundversorgung.	43
Tabelle 14:	Nachblutungen im Gesamtpatientengut (n = 428) nach Zahnentfernungen in Ober- und/oder Unterkiefer in Abhängigkeit vom Ort der Zahnentfernung unter Beachtung der Art der Wundversorgung.	43
Tabelle 15:	Ort und Anzahl entfernter Zähne, Medikation sowie intraoperative Maßnahmen der drei Patienten, die eine Nachblutung nach AN erlitten.	45
Tabelle 16:	Aufteilung der Nachblutungen der Gruppen I bis V in Abhängigkeit der Art der Wundversorgung.	46
Tabelle 17:	Häufigkeit der Nachblutungen nach Medikamentenklassen der Patienten der Gruppen I bis V unter Berücksichtigung der Art der Wundversorgung.	48
Tabelle 18:	Häufigkeit von Nachblutungen der Patienten der Gruppen I bis V nach Osteotomien, ungeachtet der Art der Wundversorgung.	49
Tabelle 19:	Häufigkeit von Nachblutungen der Patienten der Gruppen I bis V in Abhängigkeit von einer Osteotomie, unter Beachtung der Art der Wundversorgung.	50
Tabelle 20:	Häufigkeit von Nachblutungen der Patienten der Gruppen I bis V in Abhängigkeit vom intraoperativen Einsatz lokaler Hämostyptika und anschließender Wundversorgung.	51
Tabelle 21:	Häufigkeit von Nachblutungen der Patienten der Gruppen I bis V in Abhängigkeit von der Verwendung lokaler Hämostyptika und anschließender Wundversorgung.	52
Tabelle 22:	Häufigkeit von Nachblutungen der Patienten der Gruppen I bis VII in Abhängigkeit von der Art der Wundversorgung.	54
Tabelle 23:	Häufigkeit von Nachblutungen in den Patientengruppen I bis VII in Abhängigkeit von der Art der Wundversorgung.	55
Tabelle 24:	Häufigkeit von Nachblutungen der Patienten der Gruppe VI gegenüber denen der Gruppen I bis V und VII.	56
Tabelle 25:	Nachblutungen der Gruppe VI gegenüber denen der Gruppen I bis V und VII nach PD.	57

Tabelle 26:	Häufigkeit von Nachblutungen in Abhängigkeit von der Anwendung lokaler Hämostyptika innerhalb der Gruppen I bis VII.....	60
Tabelle 27:	Werte des Ist-INR der Gruppe I verglichen mit dem therapeutischen Ziel-INR.....	61
Tabelle 28:	Häufigkeit von Nachblutungen der Patienten der Gruppe I in Abhängigkeit von der Art der Wundversorgung und vom Ist-INR-Bereich	62
Tabelle 29:	Werte des Ist-INR der Patienten der Gruppe VI, verglichen mit dem therapeutischen Ziel-INR	66
Tabelle 30:	Häufigkeit von Nachblutungen der Patienten der Gruppe VI in Abhängigkeit von der Art der Wundversorgung in Zusammenhang mit dem Ist-INR-Bereich	67
Tabelle 31:	Vorerkrankungen der statistisch auswertbaren Patientengruppen I bis VII, mit Gruppengrößen von jeweils n > 10 Patienten	94
Tabelle 32:	Auszug aus dem Verzeichnis der International Classification of Diseases des Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte.	96
Tabelle 33:	Gesamtpatientengut (n = 428) aufgeteilt nach Gruppengrößen und statistischer Auswertbarkeit	97
Tabelle 34:	Aufteilung der Nachblutungen der Patienten der Gruppen I bis V nach Verwendung lokaler Hämostyptika ungeachtet der Wundversorgung.	98
Tabelle 35:	Aufteilung lokaler Hämostyptika in den Gruppen I bis VII.	99
Tabelle 36:	Aufteilung der intraoperativen Maßnahmen bei den Patienten der Gruppen I bis VII mit/ohne Nachblutungen, ungeachtet der Gerinnungshemmer und der Art der Wundversorgung	100
Tabelle 37:	Aufteilung der Nachblutungen nach intraoperativen Maßnahmen bei den Patienten der Gruppen I bis VII unter Beachtung der Nachblutungen	101
Tabelle 38:	Aufteilung der Nachblutungen der Gruppe I nach der Art der Wundversorgung.	102

1 Einleitung

Mit der steigenden Lebenserwartung der Menschen ist zunehmend mit medizinischen und gesundheitlichen Beeinträchtigungen zu rechnen. Besonders solche, die das Herz-Kreislauf-System der Patienten betreffen, sind für die zahnärztlich-chirurgische Praxis oder Klinik von Relevanz: Durch die dauerhafte orale Einnahme von Antikoagulantien oder Thrombozytenaggregationshemmern zur Vorbeugung einer Thrombose oder Embolie, beispielsweise bei stabiler oder instabiler Angina pectoris, koronaren Herzkrankheiten und daraus möglicherweise resultierenden Myokardinfarkten, zerebralen transitorischen ischämischen Attacken oder Apoplexie, stellen sie eine wachsende Risikopatientengruppe dar, bei der das Blutungsrisiko bei zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen verstärkt werden kann.

Die Entscheidung über Fortführung oder Unterbrechung der Gerinnungshemmung im Zuge eines zahnärztlich-chirurgischen Eingriffs wird von dem für die Hämostase verantwortlichen Arzt und dem behandelnden Zahnarzt, Oral- oder Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgen getroffen (Kämmerer et al. 2017).

Aus Sorge vor größeren, schwierig zu stillenden oder gar unstillbaren Blutungen wird in der Literatur zum Teil eine Unterbrechung der gerinnungshemmenden Medikation befürwortet (Girotra et al. 2014). Es ist wichtig, dass die Entscheidung bezüglich des Managements der gerinnungsrelevanten Medikation in enger Zusammenarbeit zwischen Operateur und Allgemeinmediziner bzw. Internisten getroffen wird, um sowohl das Blutungsrisiko als auch das thromboembolische Risiko eines zahnärztlich-chirurgischen Eingriffes einzuschätzen (Wahl und Howell 1996, Wahl 2000).

Thromboembolische Zwischenfälle nach Absetzen einer Gerinnungshemmung werden im Allgemeinen schwerwiegender als das Risiko einer Nachblutung angesehen, die in der Regel gut mit lokal blutstillenden Maßnahmen zu kontrollieren ist. Dies betrifft Vitamin K-Antagonisten (Wahl 1998, Wahl 2000, Wahl et al. 2015) und die neuen, direkten Antikoagulantien (Firriolo und Hupp 2012).

Wahl et al. beschreiben in mehreren Arbeiten, dass geringe Nachblutungen ähnlich häufig bei Patienten auftreten, deren antikoagulierende Behandlung weitergeführt oder unterbrochen wurde oder deren Hämostase gar nicht medikamentös verändert wurde (Wahl 2000, Wahl 2014, Wahl et al. 2015).

Da das bei Abbruch der Medikation entstehende Thromboembolierisiko in keinem Verhältnis zu beherrschbaren Nachblutungen bei fortgeführter Gerinnungshemmung steht, empfehlen viele Autoren, die gerinnungshemmende Medikation während eines zahnärztlich-chirurgischen Eingriffes nicht zu unterbrechen (Wahl 1998, Wahl 2000, Blinder et al. 2001, Al-Mubarak et al. 2007, Bajkin et al. 2009, Aldridge und Cunningham 2010, Bacci et al. 2010, Wahl 2014, Kämmerer et al. 2015, Wahl et al. 2015, Kämmerer et al. 2017, Schmitt et al. 2019, Thiem und Kämmerer 2019).

Da eine Fortführung der Antikoagulantien-Medikation ein erhöhtes Risiko für Nachblutungen mit sich bringt, sollte die Prävention von Nachblutungen das vorrangige Ziel darstellen.

Die vorliegende Arbeit soll, basierend auf den ihr zugrundeliegenden Daten, untersuchen, inwieweit sich atraumatisch durchgeführte Wundversorgungen im Sinne der Adaptationsnaht bei Zahnextraktionen auf das Risiko für Nachblutungen bei Patienten unter fortgeführter Gerinnungshemmung auswirken können.

Diese Art der Wundversorgung nach Extraktion oder operativer Zahnentfernung steht der Technik der plastischen Deckung mit Mukoperiostlappenbildung und Periostschlitzung entgegen.

Beide Wundversorgungsmethoden werden in dieser Analyse verglichen und ihre jeweiligen Vor- und Nachteile werden analysiert.

Lange galt die plastische Deckung von Extraktionswunden bei Patienten unter Antikoagulation und/oder Thrombozytenaggregationshemmung als Operationsmethode der Wahl. Seit 2017 wird mit der Einführung der S3-Leitlinie der AWMF „Zahnärztliche Chirurgie unter oraler Antikoagulation/Thrombozytenaggregationshemmung“ (Kämmerer et al. 2017) ein atraumatisches Vorgehen durch eine Adaptationsnaht bevorzugt. Bereits 2012 wurde in

der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums und der Berufsgenossenschaftlichen Universitätsklinik Tübingen die Versorgung der Extraktionsalveolen bei Patienten unter Antikoagulation und/oder Thrombozytenaggregationshemmung durch adaptierende Nähte schrittweise eingeführt.

Anhand erfasster Daten soll erörtert werden, ob die Umstellung der Wundversorgung von der plastischen Deckung zur Adaptationsnaht eine Senkung der Nachblutungsinzidenz innerhalb der betrachteten Patientengruppe erreicht hat.

Die vorliegende Arbeit soll eine Verbindung zwischen diesen und bereits vorhandenen, vielfach diskutierten Themen ziehen, während sie statistisch signifikante Ergebnisse darlegt, die retrospektiv aus der vorliegenden Datenmenge hervorgegangen sind.

1.1 Hämostase, Parameter, gerinnungshemmende Medikamente

1.1.1 Hämostase

Die Blutgerinnung eines gesunden Menschen bedarf der Interaktion zwischen den Gefäßwänden, den Thrombozyten, der Gerinnungskaskade und der Fibrinolyse (Scully und Wolff 2002). Ermöglicht wird diese Zusammenarbeit auf zwei verschiedenen Reaktionswegen, die die unterschiedlichen, an der Hämostase beteiligten Faktoren einschließen und verbinden. Der erste Reaktionsweg ist der Extrinsische (Gundlach und Ueding 2008): Wird ein Gewebe verletzt, vermittelt es selbst den Bedarf an Hämostase am Ort des Geschehens durch eine lokale Freisetzung von Gewebsthromboplastin (DeLoughery 1999). Der zweite Weg, der des intrinsischen Systems, führt dazu, dass Minuten nach der Berührung des Blutes mit einer Fremdoberfläche die Synthese des Blutthromboplastins beginnt. Sobald das Thromboplastin (Faktor III) synthetisiert worden ist, beginnt, in Kombination mit Calcium²⁺ (Faktor IV), die Überführung von Prothrombin (Faktor II) in Thrombin. Thrombin wandelt seinerseits das Fibrinogen (Faktor I) zuerst in ein lösliches, instabiles Fibrinpolymer um, danach, unter Einwirkung von Faktor XIII (fibrinstabilisierender Faktor), in festes, unlösliches Fibrin (Abbildung

1, S. 5). Letzteres formatiert sich in einem gitterartigen Netz, das Thrombozyten sowie rote und weiße Blutkörperchen in sich aufnimmt. Es kommt zu einer Verklebung der Wundflächen und einer Unterbindung der Blutung durch die Agglutination der Thrombozyten (Gundlach und Ueding 2008).

Die physiologische Hämostase geht immer mit der physiologischen Fibrinolyse einher, sodass es weder zu einer überschießenden Koagulation noch zu einer Thrombusbildung kommt und eine Gefäßrekanalisierung mit einem stetigen Blutfluss gewährleistet ist (Gundlach und Ueding 2008): Die Anwesenheit von Fibrin und gewebespezifischem Plasminogenaktivator bei der Fibrinbildung leitet die Fibrinolyse ein (DeLoughery 1999), indem das Fibrin, das Endprodukt der Hämostase, den gewebespezifischen Plasminogenaktivator aktiviert, der wiederum das Plasminogen in Plasmin spaltet. Das Plasmin seinerseits löst die gebildeten Fibrinfäden auf, indem es das Fibrin in seine Spaltprodukte auftrennt. Somit können Überreaktionen beider Wege zu einer Pathologie führen; Überschüsse der Hämostase führen zu Thrombenbildungen und die der Fibrinolyse zu Hämorrhagien (Gundlach und Ueding 2008).

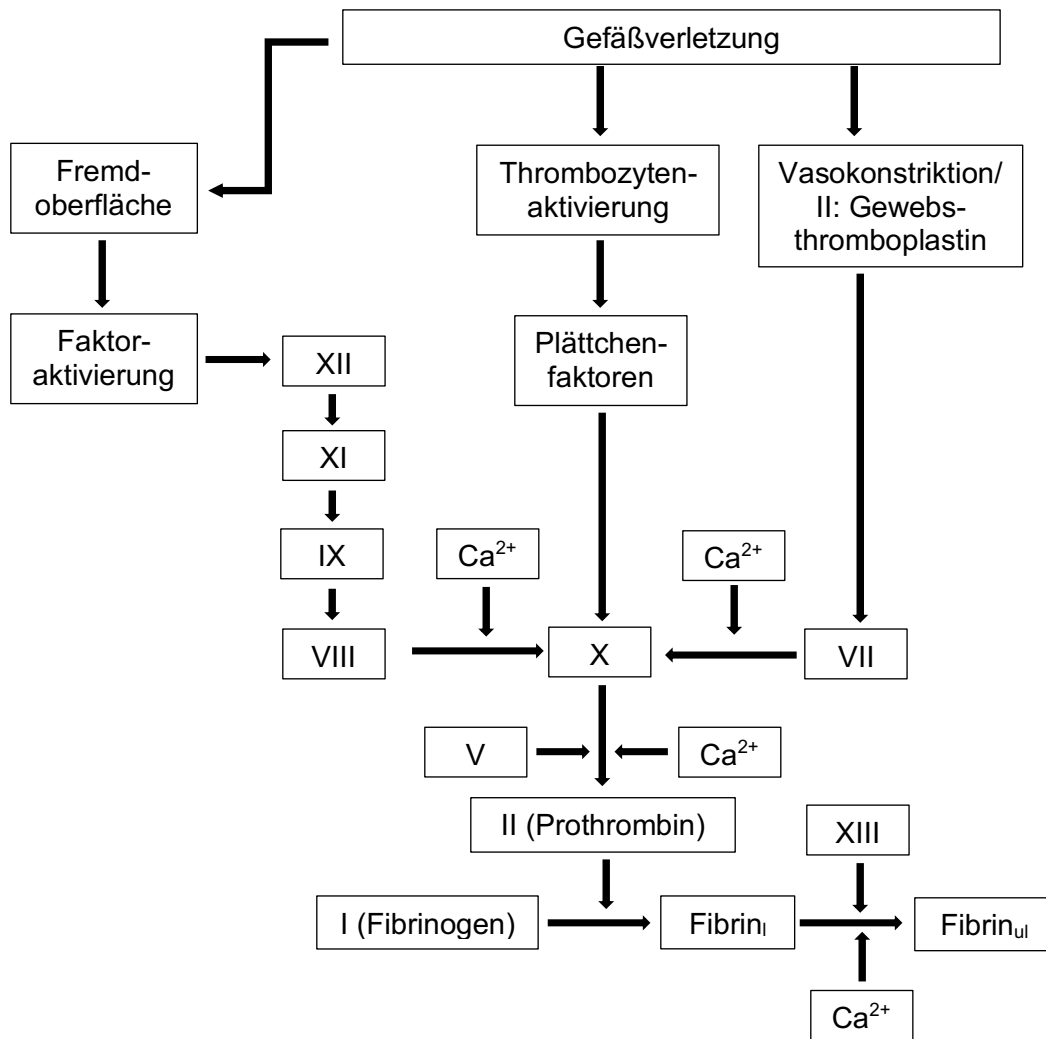


Abbildung 1: Vereinfachtes Schema der Gerinnungskaskade (nach Gundlach und Ueding, 2008).

1.1.2 Gerinnungsparameter PT und INR

Um die Therapie antikoagulierter Patienten mit Vitamin K-Antagonisten laborchemisch überwachen zu können, wird die Thromboplastin-Zeit (engl.: prothrombin time; PT) herangezogen. Durch sie kann der extrinsische Weg der Koagulation nachvollzogen werden, der die Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X einschließt. Um die PT zu ermitteln, werden dem Citratplasma der Patienten ionisiertes Calcium und Thromboplastin hinzugefügt (Ansell et al. 2008), was die Koagulation auslöst, die dann laborchemisch gemessen werden kann. Durch labor- und substanzbedingte Ungleichheiten, die die Messungen der PT beeinflussen können, kann es zu Abweichungen in der PT von bis zu zehn Sekunden kommen (Riley et al. 2000). Dieser Umstand war der Grund für die Etablierung des INR (engl.: international normalized ratio) im Jahr 1983, der eine Standardisierung der Messbegebenheiten der PT festgelegt hat, um die PT-Unterschiede weltweit zu beseitigen (Baccouche et al. 2018). Um ihn zu berechnen, haben Hersteller von künstlichem Thromboplastin einen Wert, den ISI (engl.: international sensitivity index) bereitgestellt, der die Patientenproben mathematisch mit dem weltweit gültigen Standardwert vergleichen soll (Riley et al. 2000).

In der Theorie entspricht der INR der erhaltenen PT, wenn die Testung mit der international anerkannten Standardreferenzprobe unter Verwendung eines ISI von 1,0 durchgeführt wird (Baccouche et al. 2018). Der INR wird berechnet durch das Verhältnis von Patienten-PT zu Kontroll-PT (Patienten-PT/Kontroll-PT) (Steinberg und Moores 1995, Scully und Wolff 2002).

Die Gleichung zur Berechnung des INR lautet wie folgt:

$$INR = (Patienten\ PT / Mittlere\ PT)^{ISI} \text{ (Ansell et al. 2008),}$$

wobei der ISI hier dem ISI des vom Labor genutzten Thromboplastins entspricht (Ansell et al. 2008).

Auch der ISI von Thromboplastin kann abhängig von der Testmethode Variationen zeigen, weshalb ein reagenzien- bzw. testspezifischer ISI eingeführt wurde.

Hinzukommend soll der lokale ISI für jede Reagenzien-/Test-Kombination bestimmt werden (Lee et al. 2014, Baccouche et al. 2018).

Organisationen wie die World Health Organization (WHO) und das American College of Chest Physicians (ACCP) unterstützen mit themenspezifisch aufgesetzten Leitlinien die Anwendung des und die Orientierung an dem INR sowie die zusätzliche Messung der PT, um ein suffizientes Monitoring der Patienten unter oraler Antikoagulation zu gewährleisten (Riley et al. 2000).

Befindet sich die PT innerhalb des normalen, physiologischen Bereichs, liegt die INR bei circa 1,0 (Scully und Wolff 2002). Während ein INR von 2,0 bis 3,0 der typischen angestrebten therapeutischen Antikoagulation bei diversen kardiovaskulären Erkrankungen, wie beispielsweise einer Phlebothrombose, entspricht, sollte der INR bei Vorhandensein von künstlichen Herzklappen in der Regel bei bis zu 3,5 liegen (Tabelle 1).

Tabelle 1: Cumarineinnahme-indizierende Grunderkrankungen mit therapeutischem INR-Bereich, aus der S3-Leitlinie Umgang mit Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmern bei Operationen an der Haut. (Nast et al. 2021).

Indikation	INR Ziel-Bereich
Normwert	1,0
Vorhofflimmern/Vorhofflattern (wenn Antikoagulationsindikation besteht)	2,0 bis 3,0
Tiefe Beinvenenthrombose/ Lungenembolie (Patienten mit Antiphospholipid-Syndrom: möglicherweise höhere INR)	2,0 bis 3,0
Mechanische Herzklappen	2,0 bis 3,5
Bioprothesen	in einigen Fällen bis 4,5

1.1.3 Medikamente der Gerinnungshemmung und das operationsimmanente Blutungsrisiko bei zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen

Thrombozytenaggregationshemmer und Antikoagulantien unterscheiden sich durch ihre jeweilige Einwirkung und deren Zeitpunkt auf die Gerinnungskaskade des Patienten.

Die Wirkung der Thrombozytenaggregationshemmer entspricht ihrem Namen; die Aggregation der Thrombozyten wird aufgehoben, wodurch die physiologische Hämostase verlängert bzw. unterbunden wird. Die Antikoagulantien, die entweder direkt oder indirekt die Gerinnungsfaktoren hemmen, greifen somit in den Weg der plasmatischen Gerinnung ein (Thiem und Kämmerer 2019).

1.1.3.1 Indirekte Antikoagulantien

Indirekt wirkende Antikoagulantien benötigen Kofaktoren zur Wirkungsentfaltung. Zu dieser Stoffgruppe gehören die Vitamin K-Antagonisten und die Heparine.

Vitamin K-Antagonisten, VKA

Orale Vitamin K-Antagonisten (VKA) wie Phenprocoumon und Warfarin sind indirekte Antikoagulantien. Als Cumarinderivate inhibieren sie die Produktion der Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X sowie der Proteine C, S und Z in der Leber. Erst nach Aufbrauchen der genannten Gerinnungsfaktoren nach ca. 48 bis 72 Stunden setzt die Wirkung der VKA ein, deren Halbwertszeit in etwa 160 Stunden beträgt (Kämmerer et al. 2017). Das Vorbeugen thromboembolischer Ereignisse zum Beispiel nach Vorhofflimmern, Phlebothrombosen und/oder Lungenarterienembolien, ebenso wie nach biologischem (Einnahme postoperativ für mind. drei Monate) oder mechanischem Herzklappenersatz sind Hauptindikation für den Einsatz der VKA. Das Monitoring dieser Art der Antikoagulation wird über den INR (engl. international normalized ratio) realisiert (vgl. S. 6 f.). Er ist von großer Bedeutung, da es je nach Erkrankung einer anderen Steuerung der Gerinnungshemmung bedarf (Tabelle 1); bei den meisten Patienten beläuft sich der therapeutische Ziel-INR auf Wer-

te zwischen 2,0 und 3,0. Eine Ausnahme bildet allein der mechanische Herzklappenersatz: Hier werden INR-Werte von 2,0 bis 3,5 angestrebt (Graham et al. 2007). Durch Prothrombinkonzentrate (PPSB, entspricht einem Konzentrat aus den Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren II, VII, IX, X) und gefrorenes Frischplasma (engl. fresh frozen plasma, FFP) kann den VKA notfallmäßig entgegengewirkt werden. Auch direkte Vitamin K-Gaben sind möglich, aber nicht für den Notfall bestimmt (Kämmerer et al. 2017).

Obwohl Operationen niedrigen Blutungsrisikos, worunter zahnärztlich-chirurgische Eingriffe fallen, unter therapeutischem INR durchführbar sind, wird für größere Eingriffe ein Pausieren von VKA-Gaben und eine Umstellung auf Heparin-Gabe (sog. Bridging) empfohlen (Schlitt et al. 2013).

Die bislang empfohlene Gabe niedermolekularer Heparine (NMH, Bridging) bei simultan bestehendem Thromboembolierisiko wird von aktuellen Arbeiten in Frage gestellt, in denen von einer bis zu fünffachen Erhöhung des Blutungsrisikos berichtet wird, ohne dabei die Gefahr des Thromboemboliegeschehens zu senken (Camm et al. 2012, Lahtela et al. 2012, Siegal et al. 2012, Schlitt et al. 2013).

Wahl et al. (2015) berichten, dass auch die kurzzeitige Unterbrechung von Warfarin unter zahnchirurgischen Eingriffen zu einer Veränderung der Blutgerinnung mit Erniedrigung des INR führen kann, so dass die Patienten einem erhöhten Risiko für Apoplex oder gar Tod ausgesetzt werden. Diesbezüglich konnte anhand eines Reviews (Kämmerer et al. 2015) gezeigt werden, dass zahnärztlich-chirurgische Eingriffe unter bestehender Therapie mit VKA streng innerhalb des therapeutischen Bereichs (Tabelle 1) durchführbar sind. Jedoch ist unter diesen Bedingungen, auch unter den üblichen Operationskautelelen (Beibehalten eines $\text{INR} \leq 4$, Einsatz lokal hämostyptischer Maßnahmen) mit einem gehäuften Auftreten von Nachblutungen zu rechnen, die allerdings gut zu beherrschen sind (Gaspar et al. 1997, Evans et al. 2002, Kämmerer et al. 2015).

Außerdem ist zu beachten, dass sich die Cumarinwirkung bei Patienten durch bestimmte zusätzlich eingenommene Medikamente verändern kann. So wird die Cumarintoleranz durch Salizylsäurederivate, Phenylbutazon sowie Antibioti-

ka erniedrigt und mit ihr die Blutungsgefahr erhöht; durch Adrenalin, Atropin und Vitamin K-Präparate, Barbiturate sowie Psychopharmaka wird wiederum die Cumarintoleranz unter gleichzeitig steigender Thrombosegefahr erhöht (Jackowski et al. 2017).

Heparine

Heparine gehören zu den indirekt, d.h. über einen Kofaktor wirkenden Antikoagulantien (Thiem und Kämmerer 2019). Sie zeichnen sich durch einen schnellen Wirkungseintritt und eine kurze Halbwertszeit (HWZ) von fünf bis sieben Stunden aus und eignen sich dadurch besonders für den stationären Behandlungsraum. Unfraktionierte Heparine (UFH) sind Thrombininhibitoren, die Antithrombin III-abhängig funktionieren, ihre Gabe erfolgt subkutan oder intravenös. Niedermolekulare Heparine (NMH) hemmen nach subkutaner Verabreichung den Faktor Xa der Gerinnungskaskade.

Überwacht werden kann die Wirkung der UFH über die partielle Thromboplastinzeit in Sekunden, die der NMH über die Faktor-Xa-Aktivität. Für den Fall einer schweren Blutungskomplikation unter UFH oder NMH, kann Protamin als Antidot herangezogen werden (Encke et al. 2015).

Die Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II (HIT II) ist eine spezifische Nebenwirkung der Therapie mit Heparinen. Die Gefahr, eine HIT II zu entwickeln ist unter UFH-Therapie ca. zehnmal so hoch wie unter der Therapie mit NMH (Thiem und Kämmerer 2019). Es kommt zu einer Antikörperbildung gegen den thrombozytären Plättchenfaktor 4 und zu einer Verbrauchskoagulopathie (Aufbrauchen der Thrombozyten bei Mikro- und Makrothrombosen innerhalb aller Organe), die eine lebensbedrohliche Komplikation durch den starken Abfall der Thrombozytenzahl darstellt. Ein Multiorganversagen kann dann nur durch das sofortige Absetzen der hochmolekularen Heparine und eine Alternativmedikation verhindert werden (Hess et al. 2012).

Unfraktioniertes Heparin, UFH

Die Wirkung des UFH wird über die Antithrombin III-vermittelte Hemmung von Thrombin und einer Komplexbildung der drei Substanzen realisiert. Der Heparin-Antithrombin-Thrombin-Komplex entspricht einem der wichtigsten Bausteine der plasmatischen Gerinnung. Die verminderte Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin wird durch die hinzukommende direkte Faktor Xa-Hemmung vermittelt. Die intravenöse Gabe der UFH wird hauptsächlich bei tiefer Beinvenenthrombose oder Lungenarterienembolie, zur Prophylaxe bei Vorhofflimmern oder nach mechanischen Herzklappenersatz angewandt. Subkutan werden die UFH zur Thromboseprophylaxe eingesetzt (Thiem und Kämmerer 2019).

Wird das UFH intravenös gegeben, sollten täglich mindestens zweimalige Kontrollen der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit durchgeführt werden. Die Wirkung der UFH kann durch Protamin aufgehoben werden, hierbei wird eine Einheit des UFH durch eine Einheit des Protamins (1:1) antagonisiert (Silber et al. 2005).

Da die Plasmakonzentration nach subkutaner Applikation des Medikaments schlecht vorhersagbar ist, wurde das UFH weitestgehend von den niedermolekularen Heparinen (NMH) abgelöst (Encke et al. 2015).

Niedermolekulares Heparin, NMH

Niedermolekulares, fraktioniertes Heparin (NMH) wird aus den unfraktionierten Heparinen (UFH) über diverse Fragmentierungsverfahren aus Schweinedarmmukosa gewonnen (Encke et al. 2015).

Es bindet allein an Antithrombin und führt über die selektive Faktor Xa-Hemmung zu einer verringerten Thrombinproduktion aus Prothrombin. NMH kann entweder zu Prophylaxezwecken zur Vorbeugung von Thrombosen oder Embolien oder zur Therapie dieser Erkrankungen eingesetzt werden. Je nach Erkrankung und Nierenfunktionsleistung der Patienten, werden die NMH als Low-Dose- (Prophylaxe von Thromboembolien) oder High-Dose-Therapie (Vollheparinisierung bei z. B. Vorhofflimmern) durchgeführt (Thiem und Kämmerer

2019). Kontrolliert werden kann die NMH-Therapie über den Anti-Faktor Xa-Spiegel im Patientenblut, sofern dies zum Beispiel im Falle einer Niereninsuffizienz nötig sein sollte (Thiem und Kämmerer 2019), da hier wegen ihrer renalen Elimination besonders bei den NMH die Gefahr der Kumulation besteht (Encke et al. 2015).

Durch die Verbesserung der pharmakologischen Eigenschaften und der Bioverfügbarkeit sowie durch das geringere Nebenwirkungsprofil, die längeren Halbwertszeiten (ca. vier Stunden) und die gute Anwendbarkeit, bieten die NMH viele Vorteile gegenüber den UFH (Encke et al. 2015).

Zu beachten ist, dass es kein Antidot gibt, um die Wirkung der NMH zu antagonisieren (Thiem und Kämmerer 2019).

1.1.3.2 Direkte bzw. neue orale Antikoagulantien, DOAK/NOAK

Die direkten bzw. neuen oralen Antikoagulantien (DOAK/NOAK) verändern die Hämostase über die spezifische, selektive Hemmung einzelner Gerinnungsfaktoren der plasmatischen Gerinnung. Hauptsächlich werden unter den DOAKs in Deutschland einerseits Dabigatran, ein direkter Thrombinhemmer, und andererseits Apixaban, Rivaroxaban sowie Edoxaban, direkte Faktor Xa-Inhibitoren, eingesetzt. Verwendung findet diese Medikamentenklasse bei der Therapie und Sekundärprophylaxe der tiefen Beinvenenthrombosen, der Lungenarterienembolien, bei der Vorbeugung von Thromboembolien nach Gelenkersatzoperationen der Knie oder der Hüfte und Vorhofflimmern (Thiem und Kämmerer 2019).

Dabigatran entsteht nach oraler Einnahme aus dem Prodrug Dabigatranetexilat. Seine Elimination erfolgt über die Nieren, sodass es bei schwerer Niereninsuffizienz zu einer Kumulation des Medikaments kommen kann (Encke et al. 2015).

Der maximale Plasmaspiegel von Dabigatran wird zwischen 30 Minuten und zwei Stunden erzielt, die Halbwertszeit (HWZ) liegt bei zwölf bis 17 Stunden. Rivaroxaban hat eine HWZ von sieben bis elf Stunden, sein Maximalspiegel wird nach zwei bis vier Stunden erreicht. Apixabans HWZ beträgt acht bis 14 Stunden, der Plasmahöchstwert stellt sich nach drei bis vier Stunden ein.

Edoxaban hat wiederum eine HWZ von zehn bis 14 Stunden und erreicht seinen maximalen Plasmaspiegel nach nur einer bis zwei Stunden (Costin et al. 2014, Das und Liu 2015).

Das laborchemische Monitoring von Dabigatran und den Faktor Xa-Inhibitoren ist schwierig, da die gerinnungshemmende Wirkung nur mittels spezifischer Labortests nachvollziehbar ist, die bislang nicht zu Routineuntersuchungen der Klinik gezählt werden. Weil die verlängerte Blutungszeit des Patienten so laboratorisch nicht genau beurteilbar ist, sollte vor jedem elektiven oralchirurgischen Eingriff eine Blutungsanamnese erfolgen, um die individuelle Blutungsneigung des Patienten einschätzen zu können (Kämmerer et al. 2017).

Patienten, die Dabigatran einnehmen, sollten frühestens zehn Stunden nach Einnahme des Medikaments (Weitz et al. 2012) bzw. kurz vor der nächsten planmäßigen Einnahme des Medikaments (Kämmerer et al. 2017) operiert werden, da ab diesem Zeitpunkt der niedrigste Serumspiegel an Dabigatran vorliegt (Weitz et al. 2012).

Um die DOAKs zu antagonisieren, wurden spezielle Antidote entwickelt: Idarucizumab ist ein humanisiertes Antikörperfragment, das spezifisch Dabigatranmoleküle bindet und so dessen Wirkung nach Minuten außer Kraft setzt (Schiele et al. 2013, Costin et al. 2014, Pollack et al. 2015). Für die ebenso schnelle Wirkungsauflösung der direkten Faktor Xa-Hemmer, wurde das Adnexasanet alfa entwickelt, das durch seine Gleichartigkeit zum Faktor Xa-Molekül eine Bindungsfalle für die Faktor Xa-Antagonisten darstellt und die Wirkung der Inhibitoren abschwächt (Costin et al. 2014, Das und Liu 2015).

Durch die begrenzte wissenschaftliche Erfahrung mit Adnexasanet alfa und Idarucizumab und den noch sehr geringen Studienzahlen zu diesem Thema, ist es derzeit nicht möglich, sie bezüglich ihres klinischen Nutzens bzw. ihrer über die Normalisierung der Hämostase hinausgehenden Risiken einzuschätzen (Kämmerer et al. 2017).

Fondaparinux

Fondaparinux ist ein selektiver Antagonist des Faktors Xa, der seine Wirkung indirekt über Antithrombin entfaltet. Es wird zur Therapie von Phlebothrombosen und/oder Lungenarterienembolien sowie bei akutem Koronarsyndrom, aber auch zur Prävention dieser Erkrankungen als Prophylaxe eingesetzt. Die HWZ des Pentasaccharids beträgt 17 bis 21 Stunden (lt. Fachinformation) und wird dadurch nur einmal täglich verabreicht. Durch die renale Ausscheidung des Präparats ist das Akkumulationsrisiko bei sinkender Nierenfunktion zu beachten und die Dosis gegebenenfalls zu minimieren (Encke et al. 2015).

1.1.3.3 Thrombozytenaggregationshemmer, TAH

Die Vorreiterin der Thrombozytenaggregationshemmer (TAH) ist die Acetylsalicylsäure (ASS). Eingesetzt wird sie unter anderem zur Vorbeugung von Thrombosen des arteriellen Systems, zur Therapie bei akutem Koronarsyndrom oder akutem Myokardinfarkt, nach Implantationen von Stents oder gefäßchirurgischen Eingriffen. Nach und nach wurde das Medikamentenspektrum durch Wirkstoffe wie Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor und Abciximab erweitert, die ein der ASS ähnliches Indikationsprofil haben (Thiem und Kämmerer 2019).

Bereits in geringen Verabreichungsdosen wird die Wirkung der ASS durch die irreversible Hemmung der Cyclooxygenase (COX) 1 und 2 (Thiem und Kämmerer 2019) und die somit inhibierte, COX-1-vermittelte Thromboxan A₂-Bildung entfaltet (Schlitt et al. 2013, Thiem und Kämmerer 2019). Durch die Hemmung der COX-2 kommt es konsekutiv zu einer Verringerung der Prosta-zyklinsynthese, was zu einer Analgese und Antipyrese führt (Thiem und Kämmerer 2019). Die ASS gehört zu den nicht-steroidalen antiinflammatorischen Medikamentenklassen (engl. non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID) (Lewis et al. 1983). Die Wirkung des Medikaments ist analog der thrombozytären Lebensdauer einzustufen, die ihrerseits zwischen acht und elf Tagen liegt (Schlitt et al. 2013).

Die oben genannten, später entwickelten Wirkstoffe hemmen die Adenosindiphosphat (ADP)-abhängige Thrombozytenaktivierung über den P₂Y₁₂-Rezeptor

irreversibel (Thiem und Kämmerer 2019), der seinerseits verantwortlich für die Plättchenaggregation und die Quervernetzung dieser Plättchen durch Fibrinfäden ist. Die benötigte Dosis beträgt 75 bis 100 Milligramm pro Tag. Die Halbwertszeit (HWZ) von Clopidogrel liegt bei acht Stunden (Robless et al. 2001, Payne et al. 2002, Napenas et al. 2009, Girotra et al. 2014). Ticagrelor entspricht wiederum einem reversiblen ADP-Rezeptorblocker und kann in Kombination mit ASS zur Kombinationstherapie eingesetzt werden. Ticagrelor besitzt selbst eine verhältnismäßig kurze HWZ, durch einen aktiven Hauptmetaboliten hält seine biologische Wirksamkeit circa fünf Tage an (Teng und Butler 2010).

Anders als bei der ASS, bei der der Wirkungseintritt nach der Einnahme binnen weniger Minuten erfolgt, tritt er bei den anderen, oben genannten Thrombozytenaggregationshemmern erst nach Tagen ein. Dies kann durch eine anfängliche „loading dose“ bzw. Aufsättigungsdosis von bis zu 600 Milligramm auf wenige Stunden verkürzt werden (Angiolillo et al. 2004, Schlitt et al. 2013).

In den ersten Jahren nach dem Hauptereignis, das die dauerhafte Einnahme von ASS bedingt hat, kann ein Rückgang der Gefäßerkrankungen um 20% bis 25%, und der Mortalitätsrate um 12% festgestellt werden. Eine tägliche Dosis von 75 bis 100 Milligramm an ASS ist optimal, um schwere Gefäßerkrankungen bei Hochrisikopatienten zu verhindern (Collaboration 2002, Girotra et al. 2014).

Durch die andere Art der Thrombozytenaggregationshemmung ist eine Bridging Therapie mittels NMH, entsprechend der Substitutionstherapie bei Cumarinen, nicht möglich (Kämmerer et al. 2017).

Duale Thrombozytenaggregationshemmung

Eine duale Medikation aus einer Medikamentenkombination der neueren Thrombozytenaggregationshemmer und der Acetylsalicylsäure (ASS) (bspw. 75 Milligramm Clopidogrel und 150 Milligramm ASS) wird den Patienten zur Therapie des akuten Koronarsyndroms sowie zur Sekundärprophylaxe nach Stentimplantationen (Thiem und Kämmerer 2019) und zur Prävention von Thrombosen verabreicht (Steinhubl 2006). ASS wird hier auf Lebenszeit rezeptiert, die Thienopyridine (Clopidogrel, Prasugrel) werden bei nicht beschichteten Stents vier

Wochen, bei beschichteten, d. h. Medikamente abgebenden Stents für zumindest sechs Monate verschrieben (Grines et al. 2007). Bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom erfolgt die Medikation mit Ticagrelor für zwölf Monate (Scheller et al. 2011).

1.2 Management zahnärztlich-chirurgischer Eingriffe bei Antikoagulation/Thrombozytenaggregationshemmung

Generell gehen Zahnextraktionen durch die Verletzung vitalen Gewebes mit Blutungen einher. Arterielle Blutungen kennzeichnen sich durch hellrotes, puls-synchron aus Gefäßwänden spritzendes Blut, venöse Blutungen sind durch dunkleres, gleichmäßig austretendes Blut gekennzeichnet. Flächige Sickerblutungen kapillären Ursprungs werden oftmals im Hinblick auf die austretende Blutmenge unterschätzt. Besonders zu beachten sind hier Blutungen aus den venösen Gefäßkomplexen im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich. Blutungen, die das Gewebe nicht verlassen können, werden zu Hämatomen. Hämatome des Mundbodens und der Zunge sind aufgrund möglicher Atemwegsverlegungen zu beachten (Schubert 2008). Gerade bei Patienten unter Gerinnungshemmern ist das Risiko einer Nachblutung überdurchschnittlich hoch (Thiem und Kämmerer 2019).

Blutungen des oralen Gewebes nach zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen können zu verschiedenen Zeitpunkten auftreten (Wagner et al. 2009).

Nachblutungen nach Extraktionen und/oder Osteotomien sind vornehmlich kapillären Ursprungs, während nach Periostschlitzungen oder Entlastungsschnitten eher Blutungen aus epiperiostalen Gefäßen zu erwarten sind (Jackowski et al. 2017). Die korrekte Herangehensweise an die intraoperative Blutstillung ist demnach von großer Bedeutung für die Blutungsprävention. Es werden verschiedene Arten der Blutstillung unterschieden:

- Blutstillung durch physikalische Maßnahmen wie Druck (Kompressionsverband durch Tupfer, Verbandsplatte oder Tamponade) (Hölzle et al. 2017).

- Blutstillung durch örtliche Anwendung von kollagen-, gelatine- oder zellulosehaltige Hämostyptika, deren Sitz in der Alveole über eine Matratzennaht (Wagner et al. 2009) gewährleistet werden kann (Jackowski et al. 2017).
- Chirurgische Blutstillung bzw. Wundrevision (z. B. bipolare Elektrokoagulation, Gefäßumstechungen) (Hölzle et al. 2017).

Zuletzt bleibt der systemische Ansatz der Blutgerinnung zu erwähnen. Thrombozytenkonzentrat- oder Gerinnungsfaktorengaben sind hier bei Patienten mit Gerinnungsstörungen oder medikamentenassoziierten Gerinnungsveränderungen denkbar (Jackowski et al. 2017).

Die Wundheilung folgt einem bekannten Ablauf, der gestört werden kann. Schmerzen, die nach einiger Zeit der Schmerzfreiheit nach Wundsetzung, z.B. Exzision, auftreten, lassen sich oft als Signal für eine entzündliche Wundheilungsstörung deuten. Grund hierfür sind mit Inflammation des verletzten Gewebes freiwerdende Signalstoffe wie Prostaglandine, Histamine und Bradykinine. Die Entzündung eines verletzten Gewebes und die Einwanderung genannter Stoffe ist jedoch unerlässlich für die Ausheilung der Wunde, da sie Reparaturprozesse im Körper anregen. Die klassischen fünf Entzündungssymptome sind Überwärmung, Schwellung, Rötung und Funktionseinschränkungen und Schmerzen des betroffenen Areals. Durch Bakterien superinfizierte Wunden können diese Symptome mit zeitlichem Versatz hervorrufen (Schubert 2008).

Wie bereits beschrieben, ist das primäre Ziel des Körpers die Rekonvaleszenz des verletzten Gewebes und seiner Funktion nach einer Wundsetzung. Bindegewebs-, Epithel-, Knochen- sowie Blutzellen, wie sie im Bereich der Mund-, Kiefer- und Gesichtsregion anzutreffen sind, sind eigenständig regenerationsfähig. Wunden mit glatten Wundrändern, die einfach durch Naht zu versorgen sind, heilen primär. Das bedeutet, dass das Epithel der Wundränder innerhalb einer Woche (sechs bis acht Tage) über die Wunde wächst. Ansonsten werden größere, klaffende Defekte, deren Wundränder nicht adaptiert werden können, durch interne Prozesse bindegewebiger Narbenbildung, und ihrer epithelialen Umwandlung nach Ausbildung von Fibrin und Wundschorf auf ihren Oberflächen verschlossen (Schubert 2008).

Die durch Zahnentfernung geschaffene Wunde gilt als komplizierte Riss-Quetschwunde, da sie unterschiedliche Gewebe betrifft. Diese Wundform ist nicht in der Lage zur Primärheilung aufgrund des feuchten Milieus, das sie umgibt (Schubert 2008). Solange keine Wundheilungsstörungen im Bereich der Alveole auftreten, kann von einer uneingeschränkten Wundheilung ausgegangen werden. In der Regel bildet sich ein Blutkoagulum im Zahnfach von peripher nach zentral aus, worüber dann das Epithel von den Wundrändern aus proliferiert (Schubert 2008, Hölzle et al. 2017). Anschließend beginnt die Knochenneubildung in der Extraktionsalveole. Es kommt zu einer Proliferation von Entzündungsmediatoren, um das Komplementsystem zu aktivieren. Sodann werden abgestorbene Zellen phagozytiert, bevor morphogenetische Knochenproteine (engl. bmp, bone morphogenetic proteins) Differenzierungsprozesse auslösen: Durch die Einwanderung pluripotenter Stammzellen kommt es zur Bildung von Knochen- und Knorpelgewebestufen. Der neu gebildete Alveoleninhalt, der Kallus, wird durch Kollagen-ausschüttende Osteoblasten von einem granulationsgewebeartigen Zustand in einen bindegewebeartigen überführt. Zehn Tage später beginnt die Mineralisation des Kallus, die Knochenmatrix wird dann durch wechselnde Osteoblasten- und Osteoklastenaktivität zu festem Knochen modelliert (Schubert 2008). Die Verknöcherung des Alveolenfachs umfasst einen Zeitraum von mindestens vier bis sechs Wochen. Röntgenologisch ist eine vorangegangene Extraktion selbst Monate später (bis zu sechs Monate (Schubert 2008)) zu erkennen (Hölzle et al. 2017).

1.2.1 Präoperative Maßnahmen

Um Patienten unter fortgeführter Gerinnungshemmung bestmöglich vor intra- oder postoperativen Blutungen zu schützen, können einige vorsorgende Maßnahmen getroffen werden. Zuerst sollte vom Operateur darauf geachtet werden, dass der Patient medikamentös entsprechend seiner Arzneimittelanamnese (Kämmerer et al. 2017) korrekt eingestellt ist; d. h., es ist je nach Medikament und patienteninterindividuell auf die jeweiligen Parameter der Gerinnungshemmung zu achten bzw. auf den genauen Einnahmezeitpunkt im Hinblick auf die neuen Antikoagulantien (s. Kapitel 1.1.3).

Es gelten folgende Vorgaben für den Zeitpunkt zahnärztlich-chirurgischer Eingriffe (Kämmerer et al. 2017):

- Der zahnärztlich-chirurgische INR-Zielbereich liegt bei Werten $<$ bzw. $\leq 4,0$ unter Einsatz lokaler Hämostyptika (vgl. Kapitel 1.1.3.1).
- Zahnärztlich-chirurgische Eingriffe unter DOAKs/NOAKs sollten in größtmöglichem Abstand zur letzten Einnahme, d. h. kurz vor der nächsten Medikamenteneinnahme am Operationstag stattfinden (vgl. Kapitel 1.1.3.2). Die Medikation sollte nach der Operation wiederaufgenommen werden.
- Niedrig dosierte (75 - 100 Milligramm) Thrombozytenaggregationshemmer, wie ASS, in der Monotherapie sollten für zahnärztlich-chirurgische Eingriffe nicht abgesetzt werden. Selbiges gilt für Monotherapien mit Clopidogrel oder Ticagrelor.
- Bei dualer Thrombozytenaggregationshemmereinnahme sollte der Allgemeinmediziner hinzugezogen werden. Elektive Eingriffe sollten bis zur Umstellung der Patienten auf eine Monotherapie verschoben werden. Stationär aufgenommene Patienten können auch in akuten Fällen bei weitergeführter Dualtherapie behandelt werden.

Ist ein Patient dementsprechend korrekt eingestellt, kann die Extraktion terminiert werden. Ein perioperatives Monitoring der Laborwerte ist je nach Medikation sicherzustellen, um im Falle einer Nachblutung eingreifen zu können.

Im Vorfeld der Behandlung kann eine Verbandsplatte angefertigt werden, die nach dem zahnärztlich-chirurgischen Eingriff eingesetzt wird, um eine Kompression sowie einen mechanischen Schutz der Wunde zu gewährleisten. Die Frage einer ambulanten oder stationären Behandlung hängt vom Allgemeinzustand des Patienten, dem Grund der Antikoagulation, dem notwendigen Labormonitoring und dem Umfang des geplanten Eingriffs ab.

1.2.2 Intraoperative Maßnahmen

Wundversorgung unter Gerinnungshemmung

Zu der intraoperativen Versorgung einer Extraktionswunde bei Patienten unter Antikoagulantientherapie bzw. Thrombozytenaggregationsinhibitoren gehört die Versorgung der Alveole, d.h. die Entfernung evtl. vorhandenen gefäßreichen Granulationsgewebes (Girotra et al. 2014), die Verwendung lokaler, intraalveolär eingebrachter Hämostyptika sowie die Naht (Blinder et al. 1999, Girotra et al. 2014, Kämmerer et al. 2017). Die S3-Leitlinie der AWMF „Zahnärztliche Chirurgie unter oraler Antikoagulation/Thrombozytenaggregationshemmung“ geht speziell auf die adaptierende Naht ein, da sie im Vergleich zu lokalen Lappenplastiken eine atraumatische Wundversorgung darstellt, durch die das Nachblutungsrisiko gesenkt werden kann. Die Elektrokoagulation sowie Tranexamsäureapplikationsformen bleiben ebenfalls zu erwähnen (Kämmerer et al. 2017).

Die Traumatisierung des Gewebes sollte so minimal wie möglich gehalten und die Alveolenränder sollten idealerweise so adaptiert werden, dass die freiliegende Koagelfläche minimiert wird (Jackowski et al. 2017).

Lokal hämostyptische Maßnahmen

Die einfachste und sehr effektive Form der örtlichen Unterstützung der lokalen Blutgerinnung ist die Kompression. Sie kann digital durch den Behandler oder durch einen Aufbisstupfer (Ferrieri et al. 2007, Bajkin et al. 2009) erfolgen. Auch kann ein Druck auf die Wundflächen über eine individuell angefertigte Verbandsplatte (Eichhorn et al. 2012) bzw. umfunktionierte Prothese, die mit medizinischem Unterfütterungsmaterial beschickt werden kann und für einige Tage in situ gelassen wird, ausgeübt werden.

In Tranexamsäure getränkte Aufbisstupfer, die für 30 Minuten intraoral unter Druck auf die Wundflächen gehalten werden sollten (Sanchez-Palomino et al. 2015), oder andere Tranexamsäureanwendungsformen, die heute zur Routine gehören wie z.B. Spüllösungen, werden empfohlen (Kämmerer et al. 2017).

Neben diesen Maßnahmen gelangen koagulumstabilisierende Materialien zur Anwendung, die in die Alveole eingelegt werden, sowie in besonderen Fällen Fibrinkleber. Fibrinkleber sollte laut Wagner et al. erst in Fällen mangelhafter Blutstillung nach Lokalmaßnahmen angewandt werden (Wagner et al. 2009).

Die intraalveolär einzulegenden Mittel, z.B. Kollagenschwämme, lösen durch eine Aktivierung der Hämostase die lokale Koagulation aus. Obwohl diese Mittel keine intrinsischen Gerinnungsfaktoren in sich tragen, die die Hämostase auslösen könnten, bieten sie durch ihre dreidimensionale Matrix ein Gerüst für die Ausbildung eines Blutkoagels. Es sollte beachtet werden, dass diese Art der Hämostyptika nicht effektiv ist, wenn sie bei Patienten mit Koagulopathien ohne eine funktionierende Gerinnungskaskade eingesetzt werden (Spangler et al. 2003, Pototski und Amenábar 2007, Ward und Smith 2007).

Nach Jackowski et al. sollen intraalveolär einzulegende Hämostyptika als additive Therapie bei Blutungen und Nachblutungen eingesetzt werden. Ihre prophylaktische Anwendung soll aber nur Eingriffen bei hämostaseologisch manipulierten Patienten vorbehalten sein. Die vliesartigen, kegel- oder würfelförmigen Produkte sind pflanzlichen oder tierischen Ursprungs. Bei ihrem Gebrauch ist auf individuelle Einschränkungen (Vegetarismus oder Veganismus) oder persönliche Glaubensrichtungen (porcine Produkte bei Muslimen) zu achten (Peters und Dietz 2017).

1.2.2.1 Plastische Deckung (PD)

Mund-Antrum-Verbindungen und Extraktionsalveolen können mittels Lappenplastiken, d.h. durch eine Mukoperiostlappenbildung einschließlich Periostschlitzung, gedeckt werden, um eine vollständige Wundversorgung zu erzielen.

Neben der Lappenplastik nach Rehrmann, werden in der Literatur noch die an der A. palatina gestielte Gaumenlappenplastik, die Wangenlappenplastik, die von dorsal kommend über den Defekt geschwenkt wird, und die Brückenlappenplastik, die gerade in zahnlosen Kieferabschnitten von entweder distal (nach Kazanjian) oder von mesial (nach Schuchardt) mobilisiert wird, beschrieben. Die letztgenannten gelangen nur als Reserveverfahren zur Anwendung. Unter

einer Lappenplastik nach Rehrmann wird ein Wundverschluss durch einen trapezförmigen, im Vestibulum gestielten Mukoperiostlappen verstanden, der durch Periostschlitzung verlängert wird. Auf diese Weise kann ein spannungsfreier Wundverschluss erfolgen. Mit Hilfe einer Luer-Hohlmeißelzange können scharfkantige Knochenränder am Alveoleneingang geglättet werden. Anschließend wird das Periost an der Lappenbasis durchtrennt, wodurch der Schleimhautlappen stumpf weiter mobilisiert werden kann, bis sein Rand den palatinalen bzw. lingualen Schleimhautrand der Extraktionsalveole erreicht. Der Sitz des Lappens ist auf Spannungsfreiheit zu kontrollieren und kann sodann durch Matratzen- oder Einzelknopfnähte fixiert werden. Diese Art des Wundverschlusses ist auch das Operationsverfahren der Wahl bei der intraoperativen Mund-Antrum-Verbindung (Reinert und Machtens 2010).

1.2.2.2 Adaptationsnaht (AN)

Die adaptierende Naht, oder Adaptationsnaht, beschreibt eine die Wundränder aneinander annähernde Naht ohne Lappenbildung. Da meist Knochenränder geglättet werden müssen, entsteht durch das sparsame Abschieben des Mukoperiostes zum Ansetzen der Luer-Zange ein schmaler Saum von Mukoperiost, der durch Naht angenähert werden kann. Durch den Druck der Naht wird zugleich die Blutung aus den Wundrändern minimiert. Die Wundränder sollten so adaptiert werden, dass sie die freiliegende Fläche der Koagulumformation verkleinern (Jackowski et al. 2017). Eine weitere Minimierung des Nachblutungsrisikos wird erzielt, indem ein Hämostyptikum in die Alveole eingelegt wird, das durch die Haltenaht in situ gehalten wird und das Koagulum stabilisiert (Girotra et al. 2014).

Die Adaptationsnaht kann auch besonders im Sinne einer verschränkten Papillennaht bei Reihenextraktionen vorteilhaft sein (Wagner et al. 2009).

1.2.3 Postoperative Maßnahmen

Aufgrund der medikamentös veränderten Hämostase besteht für die untersuchte Patientengruppe eine verlängerte postoperative Nachbeobachtungszeit. Die

Wiederaufnahme der Medikationen für einzelne Gruppen wird wie folgt beschrieben (Kämmerer et al. 2017):

- Bei Ausbleiben von Nachblutungen während der individuellen postoperativen Nachbeobachtungszeit, sollten NOAKs bzw. DOAKs unmittelbar nach dem Eingriff wiederaufgenommen werden.
- Im Falle eines perioperativ durchgeführten Bridgings mit NMH, gilt es, die Vitamin-K-Antagonisten-Wiederaufnahme am ersten postoperativen Tag zu beginnen. Sobald die INR einen Wert > 2 erreicht, ist das Heparinbridging zu unterbrechen.
- Bei einer INR von Werten > 4 ist ein erhöhtes Nachblutungsrisiko zu erwarten. Aus diesem Grund ist eine INR-Bestimmung 24 bis 48 Stunden im Vorfeld des Eingriffes indiziert.

Nahtentfernungen mit einhergehenden Kontrollen werden in der Regel nach acht bis zehn Tagen postoperativ durchgeführt, Verbandsplatten sollten zur Reinigung erst zwei Tage post operationem entfernt werden (Wagner et al. 2009).

1.3 Fragestellung

Das Risiko postoperativer Nachblutungen ist bei zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen bei Patienten unter oraler Antikoagulation bzw. Thrombozytenaggregationshemmung erhöht. Um Komplikationen im Sinne von Nachblutungen vorzubeugen, können intraoperativ geschaffene Wunden auf verschiedene Arten versorgt werden. In der vorliegenden Arbeit werden insbesondere zwei nahtunterstützte Wundversorgungsarten verglichen: Einerseits die plastische Deckung durch Mukoperiostlappenbildung und andererseits die Adaptationsnaht, die die Wundränder ohne Lappenbildung adaptiert. Anhand der retrospektiv untersuchten Daten soll primär untersucht werden, inwiefern diese beiden Methoden der Wundversorgung einen Einfluss auf die Häufigkeit von Nachblutungen bei Extraktionen und/oder operativen Zahnentfernungen haben. Dabei gilt als Ausgangshypothese, dass die Adaptationsnaht weniger postoperative Komplikationen im Sinne von Nachblutungen hervorruft als die plastische Deckung. Als

Nullhypothese gilt, dass kein Unterschied zwischen den beiden untersuchten Wundversorgungsmethoden besteht.

Weiterführend wird überprüft, ob eine Assoziation der Nachblutungen zu den jeweilig eingenommenen unter 1.1.3 genannten Medikamentenklassen besteht. Dabei werden singuläre Therapien einer Medikamentenklasse mit zwei Kombinationstherapien aus verschiedenen Medikamentenklassen bezüglich der Häufigkeit von Nachblutungen verglichen. Diese untersuchten Gruppen gliedern sich wie folgt nach ihrer in dieser Studie auftretenden Häufigkeit in singuläre Therapieformen einer Medikamentenklasse

- Vitamin K-Antagonisten
- Direkte Faktor Xa-Hemmer
- Thrombozytenaggregationshemmer
- Duale Thrombozytenaggregationshemmer
- Direkte Thrombinhemmer

und in Therapieformen aus zwei Medikamenten verschiedener Wirkstoffklassen

- Vitamin K-Antagonisten + niedermolekulares Heparin (Bridging)
- Vitamin K-Antagonisten + Thrombozytenaggregationshemmer.

2 Methodik und Patienten

2.1 Datenerhebung

Für die Studie wurde die klinische Dokumentation in Form von Krankengeschichten, Operationsberichten und Entlassbriefen sowie die Verlaufsdokumentation ausgewertet. Pro Patient lagen verschiedene Anlagen nach der jeweiligen, immer gleichbleibenden Patientenummer und der mit neuer Aufnahme wechselnden Aufnahmeummer sortiert vor. Die Arztbriefe und Operationsberichte lagen als PDF- oder Word-Datei vor. Für jede Operation war ein gesonderter Operationsbericht verfasst worden, auch für Folgeoperationen an einem Patienten während eines stationären Aufenthaltes mit derselben Aufnahmeummer.

Über das Programm konnten auch die Laborwerte der Blutgerinnung und Blutbild ausgewertet werden.

Die Laborwerte wurden einzeln nach Tagen oder kumulativ für den gesamten Aufenthaltszeitraum geordnet und wurden in der elektronischen Patientendokumentation niedergelegt.

Die retrospektiv erfassten Daten wurden für diese Studie zunächst mittels Excel[®], Version 16.35 (Microsoft[®] 2020), erhoben, gesammelt und nach Datenschutzverordnung eingetragen, um dann in dem Statistikprogramm JMP[®], Version 14.3 (SAS Institute) und IBM SPSS[®] Statistics, Version 28.0 (Armonk, NY: IBM Corp) ausgewertet werden zu können. Die statistische Auswertung erfolgte nach Fischers exaktem Test oder nach dem erweiterten exakten Fisher Test nach Freeman-Halton, um die möglichen Zusammenhänge zwischen der Wahl der Wundversorgungsmethode und dem postoperativen Auftreten von Nachblutungen zu untersuchen. Der α -Wert wurde hierfür mit 5% (0,05) als Signifikanzniveau festgesetzt. Aus diesem Grund werden p -Werte von $\leq 0,05$ als statistisch signifikant angesehen.

2.1.1 Erfasste Daten

Die Diagnosen und Nebendiagnosen der Patienten beziehen sich auf die Einteilung der internationalen statistischen Klassifikation von Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International statistical Classification of Diseases and related health problems), ICD-10, des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (Tabelle 32).

Die Daten der stationären Patienten im Medico[®]-System wurden nach der Hauptdiagnose K08.88 (sonstige näher bezeichnete Krankheiten der Zähne und des Zahnhalteapparates) sowie der Nebendiagnose einer D68.3- (hämorrhagische Diathese durch Antikoagulantien und Antikörper) bzw. Z92.1-bis Z92.2- (Dauertherapie mit Antikoagulantien oder anderen Medikamenten (inkl. Acetylsalicylsäure, ASS) in Eigenanamnese) durchsucht.

Anhand des Arztbriefs ließen sich Aufenthaltszeitraum, Aufnahmegrund, Vorerkrankungen der Patienten, spezielle Anamnese sowie Anzahl der zu extrahierenden Zähne, Art der Wundversorgung, postoperativer Verlauf und Entlassung erschließen. Zusätzlich wurden Medikamenteneinnahme und Gerinnungswerte, INR (International Normalized Ratio), Quick-Wert [%] und PTT (Partial Thromboplastin Time, [s]) erhoben. Die erhobenen Werte wurden dann mit den Soll-Werten für das therapeutische Gerinnungsmanagement verglichen, die sich aus der jeweiligen Grund- bzw. Nebenerkrankung der Patienten ergaben.

Den Operationsberichten konnten die Informationen über die Anzahl entfernter Zähne, die Anästhesie- und Operationstechnik (z.B. Osteotomie, Mund-Antrum-Verbindung), das intraoperative Management (gegebenenfalls verwendetes lokales Hämostyptikum) und die Versorgung der Extraktionswunden entnommen werden. Wurde eine Operation in zwei Schritten durchgeführt oder unterbrochen und zu einem anderen Zeitpunkt weitergeführt, wurde für diese Patienten ein gesonderter Operationsbericht angefertigt. Solche Patienten wurden zweimal in die Excel[®]-Datenerhebungstabelle aufgenommen, jede chirurgische Intervention wurde getrennt erfasst.

2.2 Allgemeine Daten

Zwischen Januar 2011 und Oktober 2019 wurden 855 Patienten mit der Hauptdiagnose eines sanierungsbedürftigen Gebisses K08.88, nach der International Classification of Diseases and other related health problems (ICD-10), stationär in der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Tübingen und der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Tübingen behandelt. Die Patienten wurden jeweils durch eine fortlaufende Nummer sowie durch eine Aufnahme- und Fallnummer versehen. Die zugehörigen Namen der Patienten sind allein durch die Datenbank des Universitätsklinikums Tübingen bzw. der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Tübingen zurückzufolgt. Im Rahmen der Studie wurden keine weiteren Untersuchungen mit oder an den Patienten vorgenommen.

Der Ethikantrag 733/2017 BO2 „Retrospektive Analyse der postoperativen Komplikationen nach Zahnextraktion bei unterschiedlichem perioperativen Gerinnungsmanagement bei Patienten unter oraler Antikoagulation / Thrombozytenaggregationshemmung“ liegt genehmigt vor.

Nach Anwendung von Ausschlusskriterien, die im Folgenden genannt werden, wurden 428 Patientendaten von 147 Frauen und 281 Männern erhoben. Das Alter dieses Patientenguts lag zum Zeitpunkt der Behandlung zwischen elf und 95 Jahren (Median = 75 Jahre) mit einem Mittelwert von 71 Jahren und einer Standardabweichung von 15 Jahren. Im Anhang der Arbeit ist eine Tabelle der relevanten Haupt- und Nebenerkrankungen der genannten Patienten zu finden (Tabelle 31).

In die vorliegende, retrospektive Studie wurden diejenigen Patienten ($n = 428$) aufgenommen, die sich zum Zeitpunkt ihrer stationären Aufnahme unter oraler Antikoagulation und/oder Thrombozytenaggregationshemmung befanden und sich elektiven oder notfallmäßigen Zahnextraktionen und/oder operativen Zahnentfernungen (modellierende Osteotomie, Alveolotomie, Zystektomie/-ostomie inklusive Zahnentfernung) unterzogen.

Erfasst wurden postoperative Nachblutungen sowie die intraoperative Anwendung lokal hämostyptischer Maßnahmen.

Die Vorerkrankungen der Patienten waren mehrheitlich kardiovaskulärer Natur und der Grund für die jeweilig medikamentös beeinflusste Blutgerinnung. Da diese mit erhöhtem Nachblutungsrisiko einhergeht, wurden die Patienten unter stationären Bedingungen behandelt. Da die Patienten häufig Ko- oder Multimorbiditäten verschiedener Erkrankungen aufwiesen, wurde die Kohärenz von den verschiedenen Erkrankungen und den Nachblutungen nach zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen im Folgenden nicht untersucht.

Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten

- mit angeborenen, die Hämostase beeinflussenden Grunderkrankungen (bspw. Hämophilie A/B, andere Gerinnungsfaktorenmängel, Protein C- oder S-Mangel, APC-Resistenz),
- mit Leberinsuffizienzen,
- unter Bisphosphonattherapie oder vorhandener Medikamenten-assoziiertes Kieferosteonekrose,
- unter laufender oder mit abgeschlossener Radio- und/oder Chemotherapie im Kopf-Hals-Bereich sowie
- mit Extraktionswunden, die nicht durch eine nahtunterstützte Wundversorgung behandelt wurden oder
- mit Wundversorgungen aus einer Kombination aus den beiden betrachteten Arten der Wundversorgung der plastischen Deckung (PD) und der adaptierenden Naht (AN).

Anamnestiche, subjektive Angaben durch den Patienten bzgl. Tabakkonsum, Körpergewicht, Adipositas, Alkoholkonsum oder das individuelle Verhalten der Patienten nach einer Operation, wurden aufgrund der nicht hinreichend vollständigen Einordnung der Patienten während des stationären Aufenthaltes nach spezifischen, objektiv festgelegten Parametern (Raucher bzw. package years, BMI zur Bestimmung von Adipositas, Alkoholabhängigkeit etc.) nicht in

die Studie einbezogen, da sie retrospektiv nicht sicher verifizierbar bzw. nachvollziehbar erhoben werden konnten.

Aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos der erfassten Patienten, erfolgte die Wundversorgung entweder mittels plastischer Deckung unter Mukoperiostlappenbildung mit Periostschlitzung (PD) oder es wurde eine die Wundränder atraumatisch mobilisierende, adaptierende Naht (AN) ohne Periostschlitzung vorgenommen. Der Gebrauch beider Wundversorgungsgarten und die sukzessive Umstellung der Wundversorgung von der PD zu der AN in den studienbezogenen untersuchten Jahren von 2011 bis 2019 zeichnet sich in der Gegenüberstellung der Art der Wundversorgung ab (Abbildung 4). Die Wundversorgung wurde durch die Anwendung lokal hämostyptischer Maßnahmen wie Gelatine- oder Kollagenschwämmchen, Tranexamsäureapplikationen, bipolare Blutstillung sowie durch postoperativ eingelegte Verbandsplatten unterstützt.

2.2.1 Patientengruppen

In der vorliegenden Arbeit wurden die Patienten einerseits nach der Gerinnungsmedikation und andererseits nach der Patientenanzahl in Hinblick auf statistische Auswertbarkeit gruppiert:

Die 428 Patienten wurden nach eingenommener Medikation in Hauptgruppen (I bis V) bei singulärer Gerinnungshemmung und in Kombinationsgruppen (VI und VII) bei kombinierter Medikamenteneinnahme unterteilt. Die Haupt- und Kombinationsgruppen wurden wiederum nach Medikamentenklassen spezifiziert. Die duale Thrombozytenaggregationshemmung aus zwei Medikamenten wurde hierbei den Hauptgruppen zugeordnet, da beide Medikamente derselben Medikamentenklasse zugehörig sind.

Bei der Unterteilung nach dem Faktor Medikation kam es so für 379 Patienten zu statistisch auswertbaren Gruppengrößen von $n > 10$ und für 49 Patienten zu sehr kleinen Gruppengrößen von weniger als zehn Patienten ($n \leq 10$). Da für Gruppengrößen $n \leq 10$ keine aussagekräftigen statistischen Tests durchgeführt werden konnten, wurde im Folgenden auf diese 49 Patienten kein weiterer Fo-

kus gelegt. Gruppengrößen und Medikationen dieser 49 Patienten sind im Anhang der Arbeit (Tabelle 33) zu entnehmen.

Die im Weiteren analysierten 379 Patientenfälle gliedern sich so in die Hauptgruppen I bis V der singulären bzw. dualen Medikamentenklassen ($n = 313$) und die Kombinationsgruppen VI und VII der Vitamin K-Antagonisierung und einem weiteren Medikament ($n = 66$). Die Therapie der Gruppe VI entsprach einem perioperativen Bridging einer bestehenden Vitamin K-Antagonisierung mit einem niedermolekularen Heparin. Die Gruppe VII umfasste Patienten unter bestehender Vitamin K-Antagonisierung mit zusätzlicher Thrombozytenaggregationshemmung aus bspw. Acetylsalicylsäure (ASS).

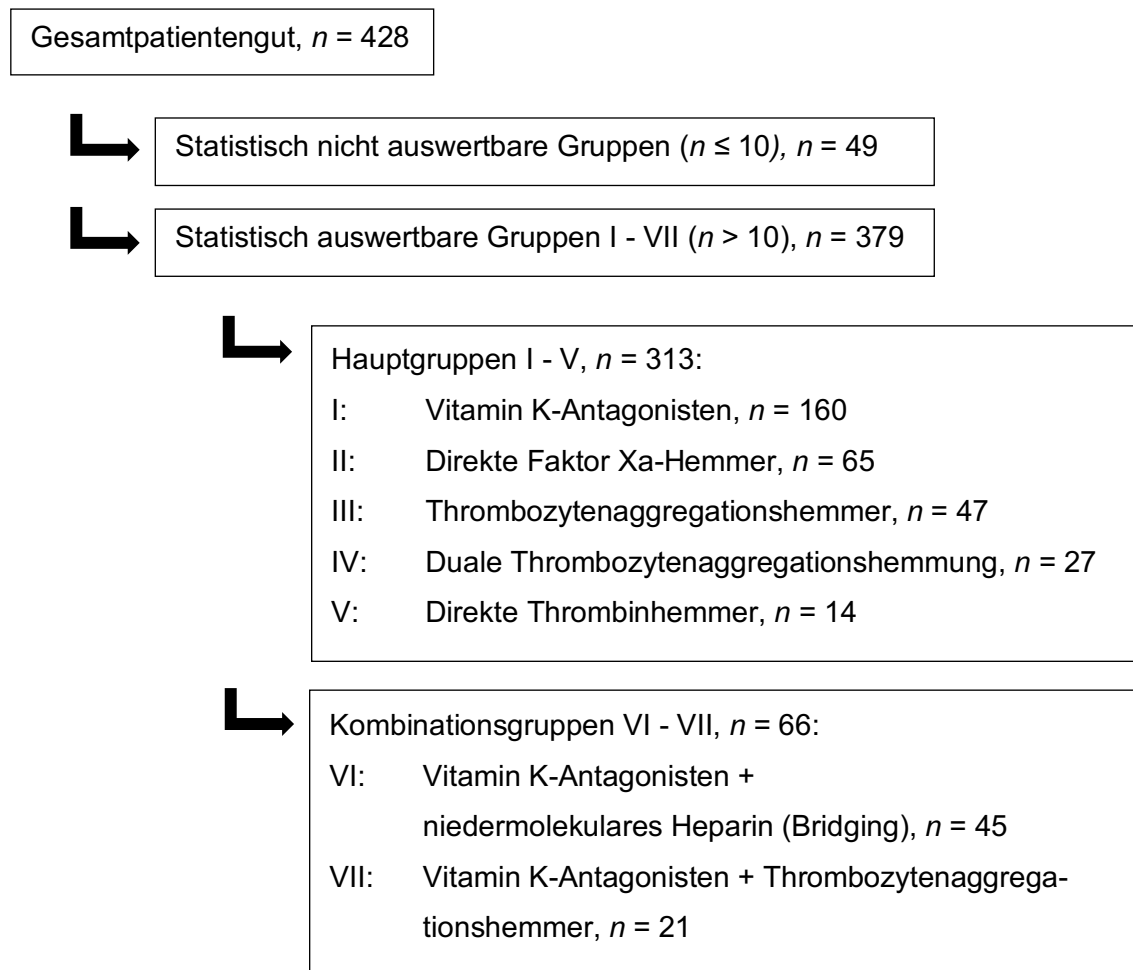


Abbildung 2: Patientengruppen.

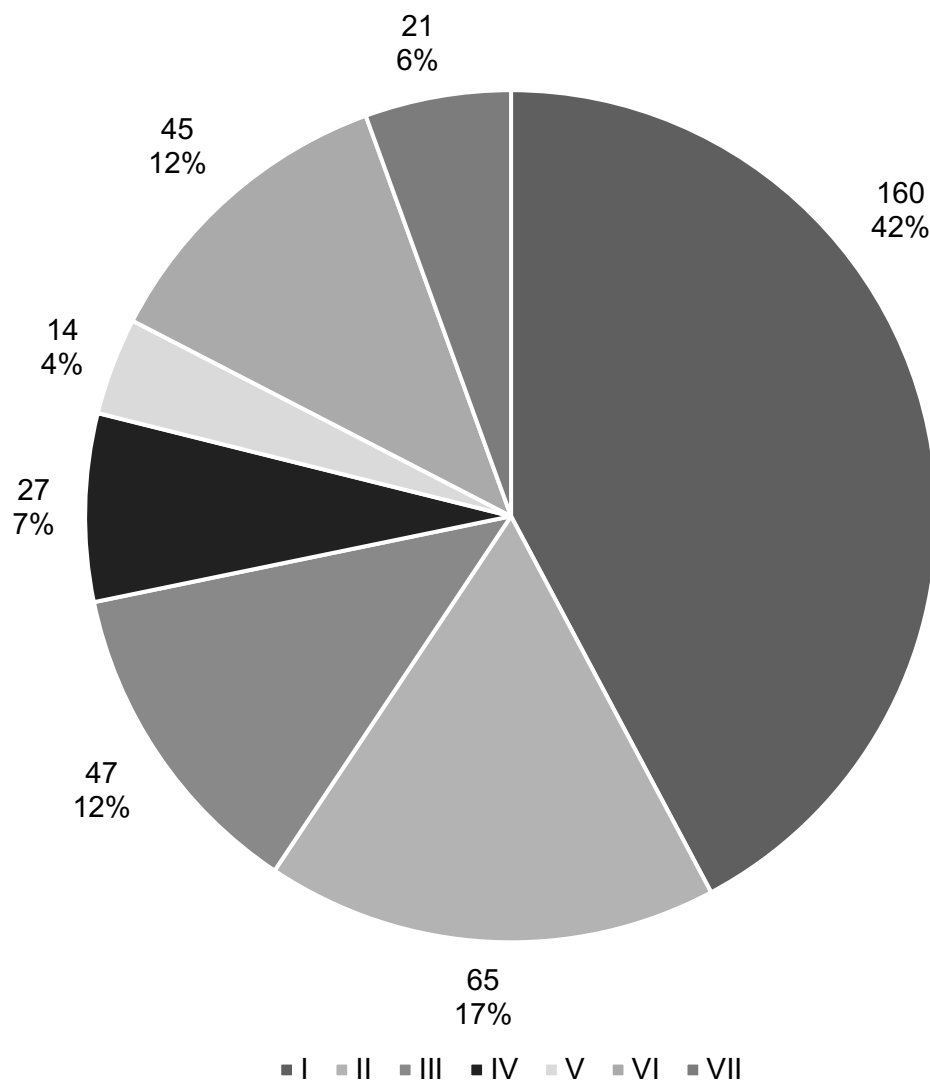


Abbildung 3: Einteilung der statistisch auswertbaren Patientengruppen ($n = 379$) I bis VII. Obere Zahl je Kreissegment zeigt die Anzahl n , untere Zahl zeigt den Gesamtprozentwert der einzelnen Gruppen.

I = Vitamin K-Antagonisten (VKA), II = Faktor Xa-Inhibitoren, III = Thrombozytenaggregationshemmer (TAH), IV = Duale TAH, V = Direkte Thrombinhemmer, VI = VKA + Bridging, VII = VKA + TAH

3 Ergebnisse

Im Folgenden sind zunächst die Ergebnisse aller 428 Patienten festgehalten, d.h. ungeachtet ihrer gerinnungshemmenden Medikation und Gruppengrößen. Die Ergebnisse der statistischen Analyse unter Ableitung der gerinnungshemmenden Medikation der Gruppen I bis VII werden in den Kapiteln 3.2 sowie 3.3 beschrieben.

3.1 Ergebnisse des Gesamtpatientenguts

396 der 428 stationär aufgenommenen Patienten wurden elektiv aufgrund eines sanierungsbedürftigen Gebisses behandelt, 23 Patienten aufgrund eines akuten Abszessgeschehens (ICD-10 K12.2-, Tabelle 32), das wiederum die Entfernung der odontogenen Ursache nach sich zog, sieben Patienten wurden elektiv wegen retinierten bzw. verlagerten Zähnen behandelt (ICD-10 K00.-, K01.-; Tabelle 32) und zwei Patienten wurden wegen eines nicht sistierenden parodontalen Blutungsgeschehens aufgenommen (ICD 10 K05.-; Tabelle 32).

Unter stationären Bedingungen wurden bei diesen Patienten insgesamt 2185 Zähne entfernt. Bei einem Patienten sind mindestens ein Zahn bis 28 Zähne entfernt worden, mit einem Mittelwert von 5 Zähnen. 77,8% der Patienten wurden unter Lokalanästhesie und 22,2% in Intubationsnarkose behandelt. Es wurden 86 Einzelzahnentfernungen durchgeführt, von denen 50 Zähne mittels Osteotomie entfernt wurden. 174mal wurden zwei bis vier Zähne an einem Patienten entfernt, davon 104 Zähne mittels Osteotomie. Bei 168 Patienten sind Serienextraktionen (≥ 5 Zähne) durchgeführt worden, 126mal wurde dabei osteotomiert. Jeder Eingriff endete mit einer Form der nahtunterstützten Wundversorgung (plastische Deckung oder Adaptationsnaht), zumeist wurde Vicryl mit den Stärken 3-0, 4-0 oder 5-0 verwendet.

Wundversorgungsmethode

Die Alveolen der entfernten Zähne wurden bei 321 Patienten (75%) durch plastische Deckung (PD) und bei 107 Patienten (25%) durch Adaptationsnähte (AN) versorgt.

Tabelle 2: Art der Wundversorgung der 428 Patienten.

Art der Wundversorgung	Patienten	Anteil in %
PD	321	75
AN	107	25
Summe	428	100

PD = Plastische Deckung; AN = Adaptationsnaht

Abbildung 4 ordnet die Anwendung der Wundversorgungsmethode an der Universitätsklinik Tübingen den retrospektiv untersuchten Jahren 2011 bis 2019 zu.

Im Jahr 2011 wurde vornehmlich die PD angewandt, ab 2012 gelangten adaptierende Wundversorgungen überlappend zur Anwendung. In den Jahren 2017 bis 2019 stand die AN im Vordergrund:

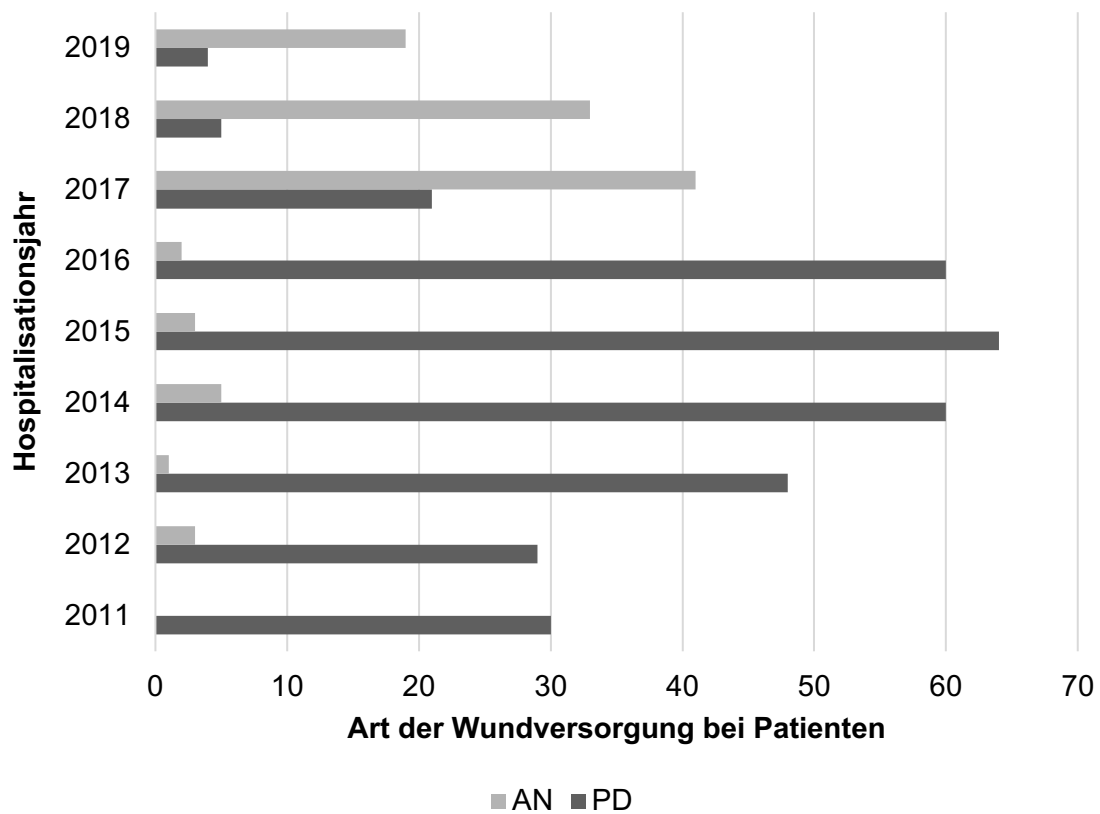


Abbildung 4: Verteilung der Art der Wundversorgung auf die Jahre 2011 bis 2019.
AN = Adaptationsnaht, PD = Plastische Deckung

Insgesamt traten bei den 428 Patienten 34 Nachblutungen auf, 31 Nachblutungen nach PD (91,2%) und drei Nachblutungen nach AN (8,8%). Unter den 428 Patienten machen die 31 Nachblutungen nach PD ($n = 321$) einen Anteil von 7,2% und die drei Nachblutungen nach AN ($n = 107$) einen Anteil von 0,7% aus (Tabelle 3).

Tabelle 3: Verteilung der Nachblutungen im Gesamtpatientengut ($n = 428$) in Abhängigkeit von der Wundversorgung.

Art der Wundversorgung		Nachblutungen		Summe
		Ja	Nein	
PD	n	31	290	321
	Zeile%	9,7	90,3	
AN	n	3	104	107
	Zeile%	2,8	97,2	
Summe		34	394	428

PD = Plastische Deckung; AN = Adaptationsnaht

Für die statistischen Untersuchungen nach Fishers exaktem Test wurde das α -Signifikanzniveau auf 0,05 festgelegt.

Aus den der Tabelle 3 zu entnehmenden Werten ergibt sich hier ein zweiseitiger p -Wert von 0,0225 nach Fishers exaktem Test. Dies weist auf einen statistisch signifikant beobachtbaren Zusammenhang zwischen der Art der Wundversorgung und dem Nachblutungsaufkommen hin.

Die Nachblutungsquote lag bei PD mit 9,7% höher als bei AN mit 2,8%.

Die Ausgangshypothese der vorliegenden Studie, dass vermehrt Nachblutungen nach Wundversorgungen mittels plastischer Deckung (PD) auftreten, wird von den hier beobachteten Ergebnissen unterstützt.

Mund-Antrum-Verbindung (MAV)

Bei den 428 Patienten kam es 24mal zu einer akzidentellen MAV, anteilig 7,5% aller hier erfassten plastischen Deckungen (n für PD = 321). Bei vier Patienten kam es nach einer MAV zu Nachblutungen (16,7%).

Osteotomie

Bei 280 von 428 Patienten wurde eine Osteotomie gemäß o.g. Kriterien durchgeführt (s. Kapitel 1.3). Bei 26 (9,3%) dieser 280 Patienten (9,3%) trat eine

Nachblutung auf. Auf alle 34 Nachblutungen bezogen, machen diese 26 Nachblutungen einen Anteil von 76,5% aus (Tabelle 4). Statistisch konnte hier kein signifikanter Zusammenhang nach Durchführung des exakten Fisher Tests beobachtet werden, da bei 280 Patienten insgesamt nur 26 Nachblutungen auftraten (9,3%, p -Wert = 0,1901).

Tabelle 4: Aufteilung der Nachblutungen innerhalb des Gesamtpatientenguts ($n = 428$) nach Osteotomien, ungeachtet der Art der Wundversorgung.

Osteotomie		Nachblutungen		
		Ja	Nein	Summe
Ja	n	26	254	280
	Zeile%	9,3	90,7	
Nein	n	8	140	148
	Zeile%	5,4	94,6	
Summe		34	394	428

Unter Einbeziehung der Art der Wundversorgung nach Osteotomien und den darauffolgenden Nachblutungen ergibt sich folgende Kontingenztabelle:

Tabelle 5: Aufteilung der Nachblutungen der Patienten, bei denen Osteotomien durchgeführt wurden ($n = 280$), unter Berücksichtigung der Art der Wundversorgung.

Art der Wundversorgung		Nachblutungen nach Osteotomie		
		Ja	Nein	Summe
PD	n	25	203	228
	Zeile%	11	89	
AN	n	1	51	52
	Zeile%	1,9	98,1	
Summe		26	254	280

PD = Plastische Deckung; AN = Adaptationsnaht

Für diese Kontingenzanalyse der 280 Patienten ergibt sich hier kein beobachtbarer statistisch signifikanter Zusammenhang ($p = 0,0594$).

Lokale Hämostyptika

Insgesamt wurden intraoperativ bei 327 von 428 Patienten lokal hämostyptische Maßnahmen ergriffen. Postoperativ wurden 27 von insgesamt 34 Nachblutungen beobachtet.

Tabelle 6: Aufteilungen der Nachblutungen des Gesamtpatientenguts ($n = 428$) nach lokal angewandten Hämostyptika, ungeachtet der Art der Wundversorgung.

LokHäm (alle)		Nachblutung		Summe
		Ja	Nein	
Ja	<i>n</i>	27	300	327
	Zeile%	8,3	91,7	
Nein	<i>n</i>	7	94	101
	Zeile%	6,9	93,1	
Summe		34	394	428

LokHäm (alle) = Lokale Hämostyptika jegl. Art

Anhand der Kontingenzanalyse für diese Aufstellung lässt sich zwischen der Verwendung lokaler Hämostyptika und der Nachblutungsinzidenz kein statistisch beobachtbarer Zusammenhang belegen ($p = 0,8338$).

Bei 327 Patienten wurden lokal hämostyptische Maßnahmen ergriffen, davon 238 Maßnahmen bei durchgeführter PD und 89 Maßnahmen bei AN. Postoperativ traten Nachblutungen wie folgt auf:

Tabelle 7: Aufteilung der Nachblutungen der 327 Patienten nach Anwendung lokaler Hämostyptika in Abhängigkeit von der Art der Wundversorgung.

Art der Wundversorgung		Nachblutungen		
		Ja	Nein	Summe
PD	<i>n</i>	24	214	238
	Zeile%	10,1	89,9	
AN	<i>n</i>	3	86	89
	Zeile%	3,4	96,7	
Summe		27	300	327

PD = Plastische Deckung; AN = Adaptationsnaht

Aus der Kontingenztabelle ergibt sich ein p -Wert von 0,0685. Es kann hier kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Wundversorgungsmethode und der Anwendung lokaler Hämostyptika beobachtet werden.

Tabelle 8: Aufteilung der Nachblutungen, die nach Anwendung lokaler Hämostyptika und anschließender PD auftraten.

LokHäm (alle)		Nachblutungen nach PD		
		Ja	Nein	Summe
Ja	<i>n</i>	24	214	238
	Zeile%	10,1	89,9	
Nein	<i>n</i>	7	76	83
	Zeile%	8,4	91,6	
Summe		31	290	321

PD = Plastische Deckung, LokHäm (alle) = Lokale Hämostyptika jeglicher Art

Der exakte Test nach Fisher ergibt einen p -Wert von 0,8297. Die Variablen weisen hier keinen beobachtbaren statistischen Zusammenhang zueinander auf.

Tabelle 9: Aufteilung der Nachblutungen, die nach Anwendung lokaler Hämostyptika und anschließender AN auftraten.

LokHäm (alle)		Nachblutungen nach AN		
		Ja	Nein	Summe
Ja	<i>n</i>	3	86	89
	Zeile%	3,4	96,6	
Nein	<i>n</i>	0	18	18
	Zeile%	0	100	
Summe		3	104	107

AN = Adaptationsnaht, LokHäm (alle) = Lokale Hämostyptika jegl. Art

Der zweiseitige *p*-Wert des Fisher Tests beträgt hier 1,00, somit wird die Nullhypothese beibehalten; es ist kein Zusammenhang zwischen der Anwendung von Lokalhämostyptika und Nachblutungen zu beobachten.

300 der 327 Patienten (91,7%), bei denen lokal hämostyptische Hilfsmittel angewandt wurden, haben keine Nachblutung erlitten. Die restlichen 8,3% ergeben sich aus 27 unter denselben Bedingungen aufgetretenen Nachblutungen, wovon sich 24 Nachblutungen allein nach einer PD ereigneten.

Die drei insgesamt beobachteten Nachblutungen nach AN ereigneten sich auch nach Anwendung hämostyptischer Maßnahmen.

Prozentual besteht eine Tendenz des Nachblutungsauftretens auf Seite der Lokalhämostyptika (8,3% mit Maßnahmen zu 6,9% ohne Maßnahmen (Tabelle 6)). Es ist zu erkennen, dass 27 von insgesamt 34 Nachblutungen (79,4%) des Gesamtpatientenguts nach Anwendung der beschriebenen Maßnahmen auftraten (Tabelle 6). Darunter fielen die drei beobachteten Nachblutungen nach einer AN.

Nachstehend die Verteilung der intraoperativ angewandten lokalen Hämostyptika:

Tabelle 10: Aufteilung einzelner lokal hämostyptischer Maßnahmen bei 327 Patienten mit/ohne Nachblutungen, ungeachtet der Art der Wundversorgung. Mehrfachbelegungen und Kombinationen verschiedener Maßnahmen sind möglich. Zeilen-Prozentangaben in Klammern.

Intraoperative Maßnahme	Nachblutungen		Summe
	Ja	Nein	
LokHäm (alle)	27 (8,3)	300 (91,7)	327
VerbPI	19 (9,4)	183 (90,6)	202
IntraalvHäm	10 (6,4)	146 (93,6)	156
Kompr	3 (15,8)	16 (84,2)	19
FibrKI	0	1 (100)	1
Bipo	11 (14,3)	66 (85,7)	77
TXA	1 (3)	32 (97)	33

LokHäm (alle) = Lokal hämostyptische Maßnahme jegl. Art, VerbPI = Verbandsplatte, IntraalvHäm = Intraalveolär eingelegtes Hämostyptikum, Kompr = Kompression, FibrKI = Fibrinkleber, Bipo = Bipolare Elektrokoagulation, TXA = Tranexamsäureapplikation

Aufgrund der in der Tabelle enthaltenen Mehrfachnennungen wird die Tabelle rein deskriptiv analysiert. Bei den am häufigsten genannten Maßnahmen lagen die hier beobachteten Nachblutungsraten in einem umschriebenen Bereich zwischen 6,4 und 9,4%, mit nur geringer Variation.

Lokalisation/Anzahl entfernter Zähne

Die Anzahl entfernter Zähne soll in Kategorien, der Extraktionsbereich in Front- und/oder Seitenzahnbereich bzw. in Ober- und/oder Unterkiefer in Zusammenhang mit der Art der Wundversorgung gebracht werden.

Tabelle 11: Nachblutungen in Abhängigkeit vom Ort der Zahnentfernung und der Art der Wundversorgung für das Gesamtpatientengut (n = 428). Spalt%-Angaben in Klammern.

Zahnanzahl und Ort der Zahnentfernung			Art der Wundversorgung	
Zahnanzahl	OK/UK	Kieferbereich	PD	AN
Einzelzahn	OK	FZB	1 (3,2)	0
		SZB	6 (19,4)	0
2 - 4 Zähne	OK	SZB	1 (3,2)	0
		FZB + SZB	3 (9,7)	0
	UK	SZB	1 (3,2)	1 (33,3)
		FZB + SZB	1 (3,2)	0
≥ 5 Serie	OK + UK	SZB	8 (25,8)	0
	OK	FZB + SZB	1 (3,2)	1 (33,3)
	UK	FZB + SZB	1 (3,2)	1 (33,3)
	OK + UK	SZB	3 (9,7)	0
		FZB+SZB	5 (16,1)	0
Summe			31	3

OK = Oberkiefer, UK = Unterkiefer, FZB = Frontzahnbereich (Eckzahn bis Eckzahn), SZB = Seitenzahnbereich (Prämolaren und Molaren), PD = Plastische Deckung, AN = Adaptationsnaht

Unter den 31 Nachblutungen nach 321 PD traten zwölf Nachblutungen (38,7%) nach Entfernungen isoliert im Oberkiefer ein und nur drei Nachblutungen (9,7%) nach Entfernungen isoliert im Unterkiefer. Bei Kombination aus Zahnentfernungen im Ober- und Unterkiefer, traten 16 Nachblutungen (51,6%) nach PD auf. Die folgende Kontingenztafel (Tabelle 12) verdeutlicht dies:

Tabelle 12: Aufteilung der Nachblutungen auf die Kiefer der 321 Patienten, bei denen eine PD durchgeführt wurde.

Nachblutungen		Ort der Zahntfernungen			Summe
		OK	UK	OK + UK	
Ja	<i>n</i>	12	3	16	31
	Zeile%	38,7	9,7	51,6	
Nein	<i>n</i>	66	109	115	290
	Zeile%	22,8	37,6	39,7	
Summe		78	112	131	321

PD = Plastische Deckung, OK = Oberkiefer, UK = Unterkiefer

Bei Durchführung des erweiterten Fisher Tests nach Freeman-Halton mit festgelegtem 5%-Niveau für Nachblutungen nach Zahntfernungen im OK, UK und OK/UK lässt sich hier ein zweiseitiger signifikanter p -Wert von 0,003 errechnen. Dies bedeutet, dass hier ein globaler Unterschied zwischen dem Auftreten von Nachblutungen nach einer PD im jeweilig untersuchten Operationsgebiet beobachtet werden kann. Im Vergleich zum Unterkiefer, wurden viermal so viele Nachblutungen nach einer PD im Oberkiefer beobachtet.

Ungeachtet der Art der Wundversorgung (Tabelle 13) lässt sich nach Durchführung des Fisher-Freeman-Halton-Tests ein signifikanter p -Wert von 0,022 errechnen. Es lässt sich auch hier, unabhängig von der Art der Wundversorgung, ein statistisch signifikanter Unterschied beobachten, dass Nachblutungen vermehrt im Oberkiefer auftreten.

Tabelle 13: Aufteilung der Nachblutungen des Gesamtpatientenguts ($n = 428$) nach Zahnentfernungen in Ober- und/oder Unterkiefer, ungeachtet der Art der Wundversorgung.

Nachblutungen		Ort der Zahnentfernungen			Summe
		OK	UK	OK + UK	
Ja	n	13	5	16	34
	Zeile%	38,2	14,7	47,1	
Nein	n	87	137	170	394
	Zeile%	22,1	34,8	43,2	
Summe		100	142	186	428

OK = Oberkiefer, UK = Unterkiefer

19 der 31 Nachblutungen (61,3%) wurden im Seitenzahnbereich nach Durchführung einer PD beobachtet. Weitere elf Nachblutungen (35,5%) traten nach Zahnentfernungen in Front- und Seitenzahnbereich auf und nur eine Nachblutung (3,2%) im Frontzahnbereich (Tabelle 14).

Tabelle 14: Nachblutungen im Gesamtpatientengut ($n = 428$) nach Zahnentfernungen in Ober- und/oder Unterkiefer in Abhängigkeit vom Ort der Zahnentfernung unter Beachtung der Art der Wundversorgung.

Ort der Zahnentfernung		Art der Wundversorgung		Summe
		PD	AN	
FZB	n	1	0	1
	Zeile%	100	0	
SZB	n	19	1	20
	Zeile%	95	5	
FZB + SZB	n	11	2	13
	Zeile%	84,6	15,4	
Summe		31	3	34

FZB = Frontzahnbereich (Eckzahn bis Eckzahn), SZB = Seitenzahnbereich (Prämolaren und Molaren), PD = Plastische Deckung, AN = Adaptationsnaht

Eine der drei beobachteten Nachblutungen nach AN trat im Oberkieferseitenzahnbereich auf. Die anderen zwei traten in Front- und Seitenzahnbereich (Kombination) des Unterkiefers auf. 13 Nachblutungen traten nach einer PD im Oberkiefer auf, davon sieben (58,3%) im Prämolaren- und Molarenbereich und 1/3 der Nachblutungen bei kombinierter Zahnentfernung in Front- und Seitenzahnbereich nach einer AN. Fünf Nachblutungen traten im Unterkiefer auf, darunter die restlichen zwei Nachblutungen nach Zahnentfernungen im Seitenzahngebiet sowie unter kombinierten Zahnentfernungen in Front- und Seitenzahnbereich. Die restlichen 16 Nachblutungen nach PD ereigneten sich nach Zahnentfernungen in Ober- und Unterkiefer.

31 Nachblutungen (91,2%) wurden nach einem Tag bis fünf Tagen beobachtet, die postoperativ ein- bis fünfmal verschiedene Interventionen stationär erforderlich machten. Die restlichen drei Nachblutungen (8,8%) traten nach einer PD nach elf bis 14 Tagen auf.

Es wurde beobachtet, dass 21 dieser Nachblutungen nach einmaliger Intervention gestillt werden konnten. Die restlichen 13 Nachblutungen konnten erst nach zwei bis fünf oder mehr ($n = 1$) Interventionen gestillt werden.

Zuletzt werden die drei Nachblutungen nach einer AN als Einzelfälle tabellarisch dargestellt:

Tabelle 15: Ort und Anzahl entfernter Zähne, Medikation sowie intraoperative Maßnahmen der drei Patienten, die eine Nachblutung nach AN erlitten.

	Patienten/Nachblutungen		
	1	2	3
	Gruppe I	Gruppe IV	TAH + UFH
OK/UK	UK	OK	UK
FZB/SZB	FZB	FZB +SZB	FZB + SZB
Zahnanzahl	2 - 4	≥ 5	≥ 5
Ost	Nein	Nein	Ja
LokHäm (alle)	Ja	Ja	Ja
VerbPI	Nein	Nein	Nein
Kompr	Ja	Nein	Nein
IntraalvHäm	Ja	Nein	Ja
FibrKI	Nein	Nein	Nein
Bipo	Nein	Nein	Ja
TXA	Nein	Ja	Nein

I = Vitamin K-Antagonisten, IV = Duale Thrombozytenaggregationshemmer, TAH + UFH = Thrombozytenaggregationshemmer und unfraktionierte Heparine, OK/UK = Ober- und/oder Unterkiefer, FZB/SZB = Front- und/oder Seitenzahnbereich, Ost = Osteotomie, LokHäm (alle) = jegl. lokalen Hämostyptika, VerbPI = Verbandsplatte, Kompr = Kompression, IntraalvHäm = Intraalveolär eingelegtes Hämostyptikum, FibrKI = Fibrinkleber, Bipo = Bipolare Elektrokoagulation, TXA = Tranexamsäureapplikation

Es wurden einmal zwei bis vier Zähne im Unterkiefer entfernt und zweimal wurden Serienextraktionen von mehr als fünf Zähnen, entweder im Ober- oder im Unterkiefer durchgeführt. Die Zahnentfernungen (≥ 5 Zähne) im Unterkiefer erfolgten mittels Osteotomie, in allen Fällen wurden lokal hämostyptische Maßnahmen ergriffen.

Es kam zu drei Nachblutungen, wovon eine bei einem Patienten unter Vitamin K-Antagonisierung (Gruppe I) auftrat (33,3%). Die zweite Nachblutung entstand

unter dualer Thrombozytenaggregationshemmung (Gruppe IV) (33,3%). Die Dritte unter einer Kombinationstherapie aus Thrombozytenaggregationshemmung und unfractioniertem Heparin (TAH + UFH) (33,3%).

3.2 Ergebnisse der Gruppen I bis VII

3.2.1 Ergebnisse der Gruppen I bis V

Bei 313 der unter singulärer Gerinnungshemmung bzw. dualer Thrombozytenaggregationshemmung stehenden Patienten der Gruppen I bis V wurden 1609 Zähne entfernt. Die Extraktionsalveolen wurden 226mal durch eine plastische Deckung (PD) und 87mal durch eine Adaptationsnaht (AN) versorgt.

Es wurden insgesamt 16 Nachblutungen (47,1% von 34 Nachblutungen der insgesamt 428 Patienten) vermerkt. Dabei wurden 14 Nachblutungen (45,2%) nach einer PD (45,2% der insgesamt 31 Nachblutungen nach 321 PD) und zwei Nachblutungen nach einer AN (66,7% der insgesamt drei Nachblutungen nach 107 AN) beobachtet (Tabelle 16).

Tabelle 16: Aufteilung der Nachblutungen der Gruppen I bis V in Abhängigkeit der Art der Wundversorgung.

Art der Wundversorgung		Nachblutungen		Summe
		Ja	Nein	
PD	<i>n</i>	14	212	226
	Zeile%	6,2	93,8	
AN	<i>n</i>	2	85	87
	Zeile%	2,3	97,7	
Summe		16	297	313

PD = Plastische Deckung, AN = Adaptationsnaht

Fishers exakter Test ergibt hier zweiseitig einen p -Wert von 0,2512. Es kann kein statistischer Zusammenhang der untersuchten Variablen beobachtet werden.

Die 16 Nachblutungen werden mit den einzelnen gerinnungshemmenden Medikamenten der verschiedenen Gruppen (I bis V) in einem Säulendiagramm (Abbildung 5) gruppiert dargestellt.

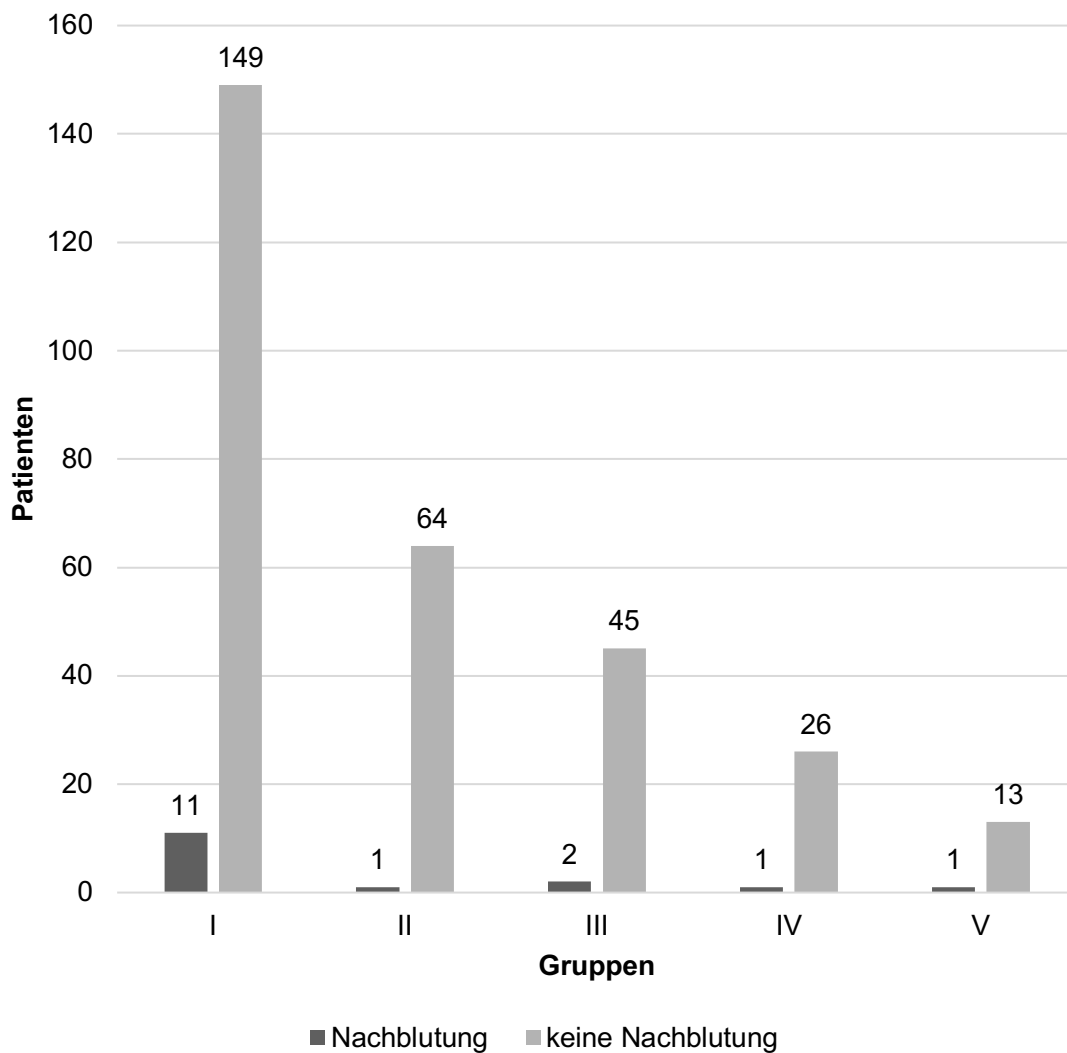


Abbildung 5: Häufigkeit von Nachblutungen der Patienten der Gruppen I bis V.
I = Vitamin K-Antagonisten, II = Faktor Xa-Hemmer, III = Thrombozytenaggregationshemmer (TAH), Duale TAH = duale TAH, V = direkte Thrombinhemmer

Für die Patientengruppen I bis V konnte nach Durchführung des erweiterten Fisher Tests nach Freeman-Halton kein signifikanter p -Wert (0,485) errechnet werden. Es kann hier kein statistisch signifikanter Zusammenhang beobachtet werden.

Folgende Tabelle teilt die Nachblutungen der Gruppen I bis V nach Medikation auf und stellt sie der intraoperativ gewählten Art der Wundversorgung gegenüber:

Tabelle 17: Häufigkeit der Nachblutungen nach Medikamentenklassen der Patienten der Gruppen I bis V unter Berücksichtigung der Art der Wundversorgung.

			Nachblutungen		
			Art der Wundversorgung		
Gruppe			PD	AN	Summe
VKA	I	n	10	1	11
		Zeile%	90,9	9,1	
Xa	II	n	1	0	1
		Zeile%	100	0	
TAH	III	n	2	0	2
		Zeile%	100	0	
Duale TAH	IV	n	0	1	1
		Zeile%	0	100	
DTH	V	n	1	0	1
		Zeile%	100	0	
Summe			14	2	16

PD = Plastische Deckung, AN = Adaptationsnaht, VKA/I = Vitamin K-Antagonisten, Xa/II = Faktor Xa-Hemmer, TAH/III = Thrombozytenaggregationshemmer, Duale TAH/IV = duale TAH, DTH/V = direkte Thrombinhemmer

Elf der insgesamt 16 Nachblutungen dieser Gruppen traten bei Vitamin K-Antagonisierung (Gruppe I) auf (68,8%). Zehn der elf Nachblutungen der Gruppe I traten nach einer PD auf und eine von insgesamt zwei Nachblutungen nach

AN. Die zweite Nachblutung nach einer AN trat unter dualer Thrombozytenaggregationshemmung (Gruppe IV) auf.

Osteotomie

Auch für die Gruppen I bis V soll geprüft werden, ob sich die Osteotomie auf die Nachblutungsinzidenz ausgewirkt hat bzw. ein Zusammenhang besteht. In 200 Fällen der Gruppen I bis V wurde eine Osteotomie durchgeführt.

Tabelle 18: Häufigkeit von Nachblutungen der Patienten der Gruppen I bis V nach Osteotomien, ungeachtet der Art der Wundversorgung.

Osteotomie		Nachblutungen		Summe
		Ja	Nein	
Ja	<i>n</i>	12	188	200
	Zeile%	6	94	
Nein	<i>n</i>	4	109	113
	Zeile%	3,5	96,5	
Summe		16	297	313

Ungeachtet der angewandten Wundversorgung (PD oder AN) ist hier kein statistisch signifikanter Zusammenhang zu beobachten (zweiseitiger p -Wert des Fisher Tests: 0,4300).

Unter Beachtung der Art der Wundversorgung, der Osteotomien und der postoperativen Nachblutungen ergibt sich für diese Gruppierung der Patienten folgende Kontingenztafel.

Tabelle 19: Häufigkeit von Nachblutungen der Patienten der Gruppen I bis V in Abhängigkeit von einer Osteotomie, unter Beachtung der Art der Wundversorgung.

Wundversorgung		Nachblutungen		
		Ja	Nein	Summe
PD	<i>n</i>	12	144	156
	Zeile%	7,7	92,3	
AN	<i>n</i>	0	44	44
	Zeile%	0	100	
Summe		12	188	200

PD = Plastische Deckung, AN = Adaptationsnaht

Für diese Kontingenzanalyse ergibt sich hier ein zweiseitiger p -Wert von 0,0723, es kann hier statistisch kein signifikanter Zusammenhang beobachtet werden, dass es nach Osteotomie in Zusammenhang mit einer der beiden Wundversorgungsarten zu mehr Nachblutungen kommt.

Lokalhämostyptika

Weiterhin sollte untersucht werden, ob speziell für die Gruppen I bis V einen Zusammenhang zwischen dem Einsatz lokal hämostyptischer Hilfsmittel jeglicher Art und dem Nachblutungsaufkommen bestand. Es ergibt sich folgende Kontingenztafel:

Tabelle 20: Häufigkeit von Nachblutungen der Patienten der Gruppen I bis V in Abhängigkeit vom intraoperativen Einsatz lokaler Hämostyptika und anschließender Wundversorgung. Spalten%-Zahlen in Klammern aufgeführt.

	Nachblutungen			
	PD		AN	
LokHäm (alle)	Ja	Nein	Ja	Nein
Ja	12 (85,7)	156 (73,6)	2 (100)	73 (85,9)
Nein	2 (14,3)	56 (26,4)	0	12 (14,1)
Summe	14	212	2	85

PD = Plastische Deckung, AN = Adaptationsnaht, LokHäm (alle) = lokales Hämostyptikum jegl. Art

Der exakte Fisher Test ergibt für die PD einen p -Wert von 0,5276 und für die AN einen p -Wert von 1,00. Statistisch kann hier hinsichtlich der Nachblutungsinzidenz kein Zusammenhang beobachtet werden zwischen der Wundversorgungsmethode und der Anwendung von Lokalhämostyptika in den Gruppen I bis V.

Tabelle 21: Häufigkeit von Nachblutungen der Patienten der Gruppen I bis V in Abhängigkeit von der Verwendung lokaler Hämostyptika und anschließender Wundversorgung. Nur die Wahrscheinlichkeiten der Nachblutungen wurden berechnet.

Gruppe		Nachblutungen				Summe
		Ja		Nein		
		Art der Wundversorgung				
		PD	AN	PD	AN	
I	<i>n</i>	8	1	84	38	131
	Zeile%	6,1	0,8			
II	<i>n</i>	1	0	25	24	50
	Zeile%	2	0			
III	<i>n</i>	2	0	22	9	33
	Zeile%	6,1	0			
IV	<i>n</i>	0	1	17	0	18
	Zeile%	0	5,6			
V	<i>n</i>	1	0	8	2	11
	Zeile%	9,1	0			
Summe		12	2	156	73	243

PD = Plastische Deckung, AN = Adaptationsnaht, I = Vitamin K-Antagonisten, II = Faktor Xa-Hemmer, III = Thrombozytenaggregationshemmer (TAH), IV = duale TAH, V = direkte Thrombinhemmer

In dieser Tabelle werden in Abhängigkeit der Medikamentengruppe die Nachblutungsquoten für die Wundversorgungsmethoden dargestellt.

3.2.2 Ergebnisse der Gruppen I bis VII

Unter den 379 Patienten der statistisch auswertbaren Gruppen I bis VII (Gruppengrößen ≥ 10 Patienten) traten insgesamt 28 Nachblutungen auf. Das sind 82,4% der in der Gesamtheit der Patienten aufgetretenen 34 Nachblutungen und 7,4% aller 379 Wundversorgungen dieses Patientenkollektivs.

Das folgende Säulendiagramm bietet einen Überblick über das Nachblutungsaufkommen innerhalb der Gruppen I bis VII:

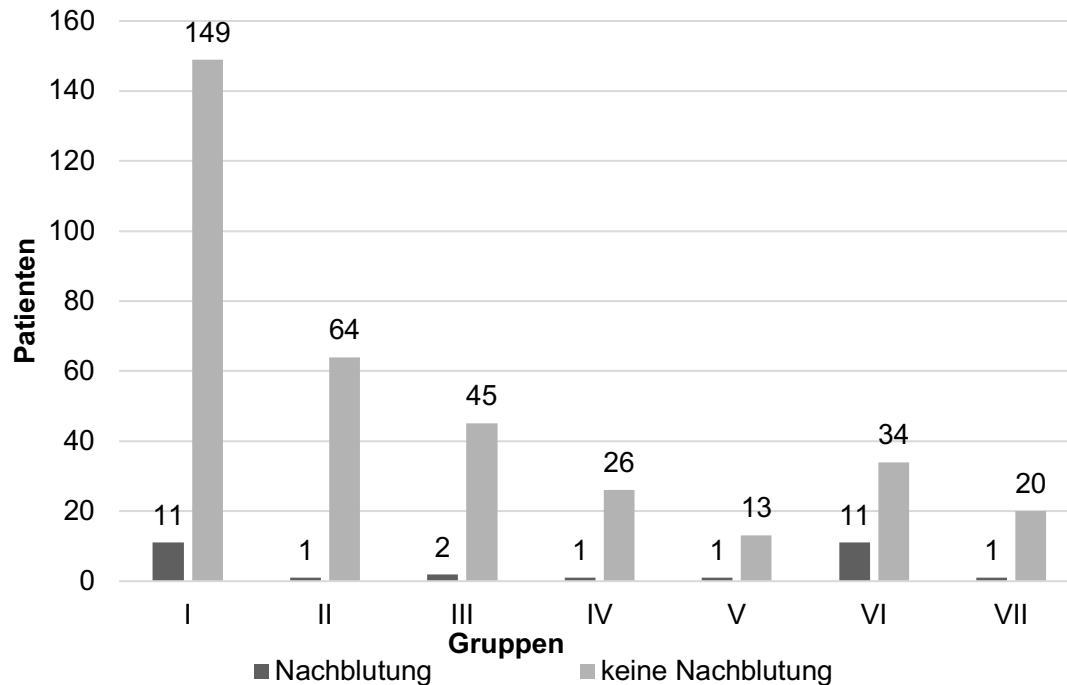


Abbildung 6: Darstellung der Nachblutungshäufigkeit innerhalb der statistisch auswertbaren Patientengruppen I bis VII, ungeachtet der Wundversorgungsart. I = Vitamin K-Antagonisten (VKA), II = Faktor Xa-Hemmer, III = Thrombozytenaggregationshemmer (TAH), IV = duale TAH, V = direkte Thrombinhemmer, VI = VKA + Bridging, VII = VKA + TAH

Nach Durchführung des exakten Fisher-Freeman-Halton Tests konnte hier ein p -Wert von 0,003 errechnet und ein statistisch signifikanter Zusammenhang beobachtet werden. Es kann nach signifikant globalem Testergebnis ein lokaler Unterschied zwischen Gruppe VI und dem Auftreten von Nachblutungen im Vergleich zu den jeweils anderen Gruppen beobachtet werden.

Jeweils elf Nachblutungen wurden in den Gruppen I (VKA) und VI (VKA + Bridging) beobachtet. Auf ihre Gesamtpatientenzahl je Gruppe bezogen ergibt sich für die Vitamin K-antagonisierten Patientengruppen folgende ratio: Gruppe I: 11:149 und Gruppe VI: 11:34. Bei deren Vergleich fällt auf, dass das Verhältnis zwischen der Gesamtpatientenzahl und den Nachblutungen bei einer

Bridgingtherapie mit NMH (VI) höher ist als das bei einer singulären Gerinnungshemmung mit einem Vitamin K-Antagonisten.

Etwas weniger als ein Drittel der Patienten (elf von 34, 32,4%) unter Bridgingtherapie (Gruppe VI) erlitt postoperative Nachblutungen. In keiner anderen Gruppe war ein solch hoher Anteil zu beobachten.

Bei den 379 Patienten sind 285 plastische Deckungen (PD) und 94 Adaptionsnähte (AN) durchgeführt worden. Insgesamt wurden 1874 Extraktionsalveolen versorgt. Ähnlich dem Gesamtergebnis stehen auch hier die Anteile der Wundversorgungsarten in einem Verhältnis von circa drei Vierteln (75,2%) der PD zu einem Viertel (24,8%) der AN. Die Kontingenztabellen (Tabelle 22 und Tabelle 23) setzen die gewählte Art der Wundversorgung mit dem Nachblutungsaufkommen in Zusammenhang.

Tabelle 22: Häufigkeit von Nachblutungen der Patienten der Gruppen I bis VII in Abhängigkeit von der Art der Wundversorgung.

Art der Wundversorgung		Nachblutungen		Summe
		Ja	Nein	
PD	<i>n</i>	26	259	285
	Zeile%	9,1	90,9	
AN	<i>n</i>	2	92	94
	Zeile%	2,1	97,9	
Summe		28	351	379

PD = Plastische Deckung, AN = Adaptionsnaht

Tabelle 23: Häufigkeit von Nachblutungen in den Patientengruppen I bis VII in Abhängigkeit von der Art der Wundversorgung.

Art der Wundversorgung		Nachblutungen							Summe
		I	II	III	IV	V	VI	VII	
PD	<i>n</i>	10	1	2	0	1	11	1	26
	Zeile%	38,5	3,9	7,7	0	3,9	42,3	3,9	
AN	<i>n</i>	1	0	0	1	0	0	0	2
	Zeile%	50	0	0	50	0	0	0	
Summe		11	1	2	1	1	11	1	28

I = Vitamin K-Antagonisten, II = Xa-Inhibitoren, III = Thrombozytenaggregationshemmer, IV = Duale Thrombozytenaggregationshemmung, V = Direkte Thrombinhemmer, VI = Vitamin K-Antagonisten + Bridging, VII = Vitamin K-Antagonisten + Thrombozytenaggregationshemmer, PD = Plastische Deckung, AN = Adaptationsnaht

Aus Tabelle 23 ist zu entnehmen, dass die meisten Nachblutungen nach einer PD bei Gruppe I (38,5%) und Gruppe VI (42,3) beobachtet wurden.

Die zwölf insgesamt beobachteten Nachblutungen der Gruppen VI und VII machen einen Anteil von 35,3% aller 34 Nachblutungen aus. Elf der zwölf Nachblutungen wurden in Gruppe VI (VKA + Bridging) beobachtet, bestehend aus 45 Patienten unter perioperativer Bridgingtherapie mittels niedermolekularen Heparinen.

Tabelle 24: Häufigkeit von Nachblutungen der Patienten der Gruppe VI gegenüber denen der Gruppen I bis V und VII.

Gruppe		Nachblutungen		Summe
		Ja	Nein	
VI	<i>n</i>	11	34	45
	Zeile%	24,4	75,6	
I - V, VII	<i>n</i>	17	317	334
	Zeile%	5,1	94,9	
Summe		28	351	379

I = Vitamin K-Antagonisten, II = Xa-Inhibitoren, III = Thrombozytenaggregationshemmer (TAH), IV = Duale TAH, V = Direkte Thrombinhemmer, VI = Vitamin K-Antagonisten und Bridging, VII = Vitamin K-Antagonisten und Thrombozytenaggregationshemmer

Für diese Kontingenzanalyse ergibt sich nach dem exakten Fisher Test ein *p*-Wert von 0,0001. Es kann hier ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer Bridging Therapie (Gruppe VI) und Nachblutungen im Vergleich zu den anderen Gruppen beobachtet werden.

Wundversorgungsmethode

Anschließend wurde der Zusammenhang zwischen den Nachblutungen der Gruppen I bis VII und den jeweils anderen mit der Wundversorgungsmethode (PD oder AN) untersucht. Für die Nachblutungen der Gruppe VI nach einer PD konnte hier ein statistischer Zusammenhang mit einem p -Wert von 0,0003 beobachtet werden.

Tabelle 25: Nachblutungen der Gruppe VI gegenüber denen der Gruppen I bis V und VII nach PD.

Gruppe		Nachblutungen		Summe
		Ja	Nein	
VI	n	11	31	42
	Zeile%	26,2	73,8	
I-V, VII	n	15	228	243
	Zeile%	6,2	93,8	
Summe		28	259	285

PD = Plastische Deckung, I = Vitamin K-Antagonisten, II = Xa-Inhibitoren, III = Thrombozytenaggregationshemmer, IV = Duale Thrombozytenaggregationshemmung, V = Direkte Thrombinhemmer, VI = Vitamin K-Antagonisten und Bridging, VII = Vitamin K-Antagonisten und Thrombozytenaggregationshemmer

Osteotomie

Bei 135 Patienten wurde eine Osteotomie durchgeführt, danach kam es zu 22 von 28 Nachblutungen der Gruppen I bis VII (78,6%), ohne statistisch beobachtbare Signifikanz ($p > 0,05$). Jede der 22 Nachblutungen ereignete sich nach Osteotomie, die mittels PD versorgt wurde. Nach adaptierender Wundversorgung nach einer Osteotomie kam es zu keiner Nachblutung. Für diese Beobachtung ergaben sich nach Durchführung des Fisher Tests jeweils zu große, d.h. nicht signifikante p -Werte ($p > 0,05$). Die Osteotomie war demnach in dieser Patientenverteilung, weder nach AN noch nach PD, nicht signifikant am Nachblutungsaufreten beteiligt.

Ob es eine relevante Auswirkung der Osteotomie auf die Nachblutungsinzidenz in Zusammenhang mit den Medikamentengruppen I bis VII gegeben hat, wurde ebenfalls untersucht. Die Kontingenztabellen und -analysen, sortiert nach Medikamentengruppen I bis VII, ergeben jedoch auch hier keine Signifikanzen. Die p -Werte der einzelnen Fisher Tests für jede Gruppe waren $> 0,05$. Die Osteotomie war demnach in dieser Patientenverteilung nicht signifikant am Nachblutungsaufreten beteiligt. Es konnten in dieser Hinsicht keine auffälligen Unterschiede zwischen den Gerinnungshemmern festgestellt werden.

Lokalhämostyptika

Auch innerhalb dieser Patientengruppe soll das Verhältnis zwischen dem Gebrauch lokaler Hämostyptika und dem Nachblutungsaufreten begutachtet werden.

Bei 288 von 379 Patienten der Patientengruppen (I bis VII) wurden lokal hämostyptische Maßnahmen vorgenommen. Bereits 45,5% ($n = 131$) der Anwendung lokaler Hämostyptika wurden bei Patienten unter Vitamin K-Antagonisierung (I, $n = 160$) angewandt. 17,4% ($n = 50$) wurden bei Patienten unter direkter Faktor Xa-Antagonisierung (II, $n = 65$), 17,8% ($n = 51$) bei Patienten der Gruppen III und IV (TAH und duale TAH, $n = 74$), 3,8% ($n = 11$) bei Patienten unter direkter Thrombinhemmung (V, $n = 14$) und 5,6% ($n = 16$) wurden bei Patienten der Gruppe VII (VKA + TAH, $n = 21$) angewandt. Bei 288 Patienten der Gruppe VI (VKA + Bridging, $n = 45$) wurden 10,1% lokal hämostyptische Maßnahmen ergriffen (Tabelle 35).

Es kam zu insgesamt 28 Nachblutungen, darunter 26 nach PD und zwei nach AN.

Das folgende gruppierte Säulendiagramm stellt die Anwendung lokaler Hämostyptika innerhalb der Gruppen I bis VII dar, ebenso wie die aufgetretenen Nachblutungen.

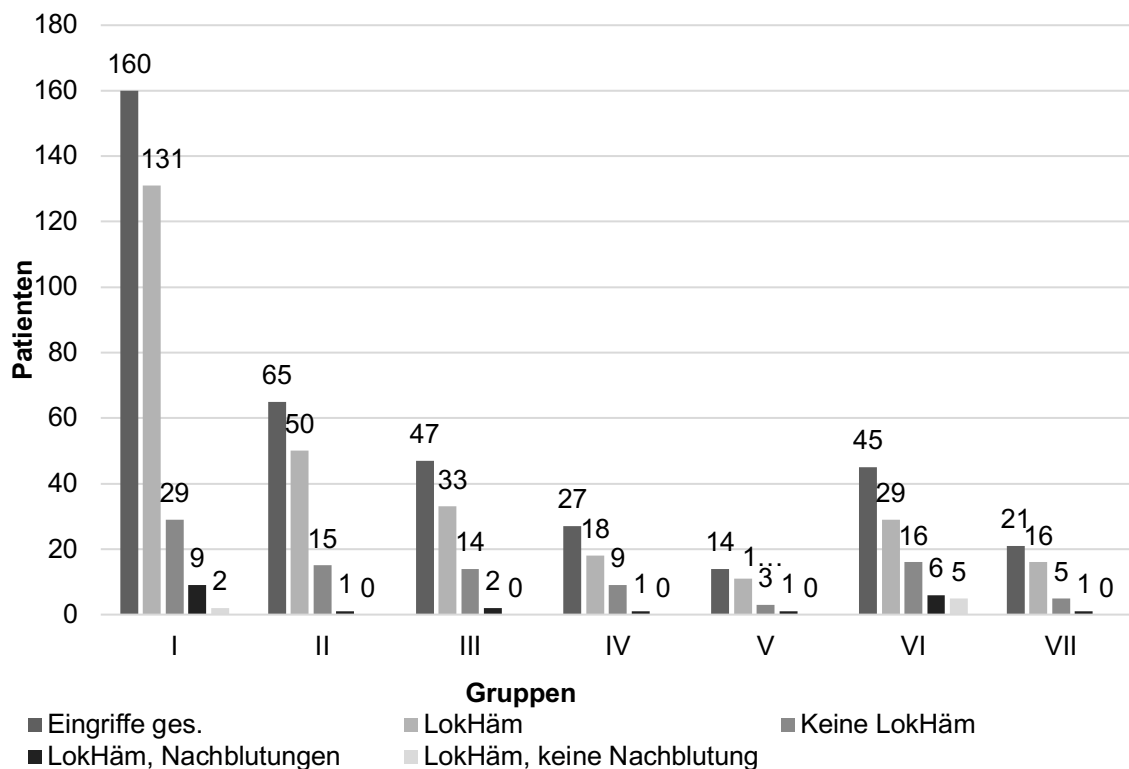


Abbildung 7: Häufigkeit von Nachblutungen der Patienten der Gruppen I bis VII in Abhängigkeit vom Gebrauch lokaler Hämostyptika.

I = Vitamin K-Antagonisten (VKA), II = Xa-Inhibitoren, III = Thrombozytenaggregationshemmer (TAH), IV = Duale TAH, V = Direkte Thrombinhemmer, VI = VKA + Bridging, VII = VKA + TAH, LokHäm = Lokale Hämostyptika

Bei den Verteilungen innerhalb der Gruppen sind keine Auffälligkeiten hinsichtlich der Nachblutungen ersichtlich.

19 der 26 Nachblutungen (73,1%) wurden nach einer PD und Gebrauch lokaler Hämostyptika beobachtet. Nach einer AN traten beide beobachteten Nachblutungen dieser Patientenverteilung nach Anwendung lokaler Hämostyptika auf.

Tabelle 26: Häufigkeit von Nachblutungen in Abhängigkeit von der Anwendung lokaler Hämostyptika innerhalb der Gruppen I bis VII. Mehrfachbelegungen sind möglich. Zeilen%-Zahlen in Klammern.

Intraoperative Maßnahmen	Nachblutungen		Summe
	Ja	Nein	
LokHäm (alle)	21 (7,3)	267 (92,7)	288
VerbPI	16 (9)	162 (91)	178
IntraalvHäm	5 (3,6)	133 (96,4)	138
Kompr	2 (12,5)	14 (87,5)	16
FibrKI	0	1 (100)	1
Bipo	8 (12,3)	57 (87,7)	65
TXA	1 (3,8)	25 (96,2)	26

LokHäm (alle) = Lokale Hämostyptika jegl. Art, *VerbPI* = Verbandsplatte, *Kompr* = Kompression, *IntraalvHäm* = Intraalveolär eingelegtes Hämostyptikum, *FibrKI* = Fibrinkleber, *Bipo* = Bipolare Elektrokoagulation, *TXA* = Tranexamsäureapplikation

Die möglichen Mehrfachbelegungen lassen eine deskriptive Analyse zu. Nach Anwendung von Lokalhämostyptika wurden in 7,3% der Fälle Nachblutungen beobachtet. Zu 92,7% verliefen die Eingriffe komplikationslos nach Anwendung von Lokalhämostyptika. Die am meisten ergriffenen lokalhämostyptischen Maßnahmen sind hier die Verbandsplatte und das intraalveolär eingelegte Hämostyptikum, jeweils mit anteilig geringen Nachblutungen von 9% und 3,6%.

Zusammenfassend wird in Tabelle 36 und in Tabelle 37 (S. 100 f.) die Anwendung aller intraoperativen Maßnahmen dieser Gruppen mitsamt Nachblutungen dargestellt.

3.3 Einzelgruppenbeobachtungen

3.3.1 Vitamin K-Antagonisierung, VKA

Die Patienten, die singulär durch Vitamin K antikoaguliert wurden ($n = 160$), machten einen Anteil von 51,1% der Patienten der Gruppen I bis V aus. Auf-

grund ihrer allgemeinmedizinischen Diagnosen, beispielsweise Vorhofflimmern ($n = 92$), Thrombosen des venösen Schenkels ($n = 28$), Embolien des arteriellen Schenkels ($n = 12$), biologischem Herzklappenersatz sowie -rekonstruktion ($n = 4$) oder Thrombophilieneigung ($n = 8$), wurden 124 Patienten ein therapeutischer Ziel-INR von 2,0 bis 3,0 zugeordnet, während 36 Patienten aufgrund eines mechanischen Herzklappenersatzes in einen therapeutischen Zielbereich von 2,0 bis 3,5 eingestuft wurden.

Zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme und/oder des zahnärztlich-chirurgischen Eingriffs wurde der INR-Wert der Patienten bestimmt. Sofern beide Werte vorhanden waren, wurde der Mittelwert berechnet.

Für gemessene Patientenwerte $\text{INR} < 2,0$ bei Aufnahme, wurde während des stationären Aufenthaltes eine gewichtsadaptierte Gabe niedermolekularen Heparins (NMH) durchgeführt, um thromboembolischen Ereignissen vorzubeugen.

Betrachtet man nun die eigentlich angestrebten, therapeutischen INR-Zielbereiche der Patienten (2,0 bis 3,0 oder 2,0 bis 3,5; Tabelle 1) und stellt sie den gemessenen INR-Bereichen gegenüber, erhält man die folgende Tabelle ($n = 159$, da ein Wert nicht vorlag):

Tabelle 27: Werte des Ist-INR der Gruppe I verglichen mit dem therapeutischen Ziel-INR. Zeilen%-Zahlen in Klammern.

Ist-INR-Bereich	Soll-/Ziel-INR-Bereich		Summe
	2,0 - 3,0	2,0 - 3,5	
< 2,0 + Gabe NMH	36 (83,7)	7 (16,3)	43
2,0 - 3,0	69 (75,8)	22 (24,2)	91
> 3,0	18 (72)	7 (28)	25
Summe	123 (77,4)	36 (22,6)	159

NMH = Niedermolekulares Heparin

Die 159 erhobenen Patientenwerte teilten sich auf in 123 Ziel-INR-Bereiche von 2,0 bis 3,0 und 36 Ziel-INR-Bereiche von 2,0 bis 3,5. Von den 123 erstgenann-

ten Patienten lagen nur 69 mit ihrem Wert im Zielbereich von 2,0 bis 3,0. 36 Patienten erhielten eine Gabe NMH aufgrund des zu niedrigen Ist-INR (< 2,0) und des erhöhten Thromboserisikos. 18 Patienten hatten einen INR von > 3,0 und folglich ein höheres Risiko für eine Blutung.

Unter den 36 Patienten mit einem INR-Sollbereich von 2,0 bis 3,5 lagen 29 Patientenwerte innerhalb des Bereichs (wobei Werte > 3,0 nicht mehr nachvollziehbar waren) und sieben Ist-Werte von Patienten waren zu niedrig. Diese Patienten bekamen eine NMH-Gabe, um den INR-Wert präoperativ entsprechend anzupassen.

43 Personen erhielten demnach während ihres Aufenthaltes eine NMH-Gabe, um potenziellen Thromboembolien vorzubeugen. Ihre Hämostase wurde also zum Zeitpunkt der Operation doppelt medikamentös beeinflusst.

Interessant ist für diese Patientengruppe nun das Nachblutungsauftreten in Verbindung mit dem Ist-INR und dem Soll-INR. Die Hypothese war, dass je höher der Ist-INR ist, desto mehr Nachblutungen auftreten. Andererseits ist auch zu beachten, dass eine Doppelantikoagulation mit NMH und Vitamin K-Antagonisten generell ein möglicherweise erhöhtes Blutungsrisiko birgt.

Um herauszufinden, wie hoch die tatsächlichen INR-Werte zum Zeitpunkt der Operationen mit PD oder einer AN waren, auf die jeweils Nachblutungen folgten, wurde folgende Kontingenztabelle erstellt:

Tabelle 28: Häufigkeit von Nachblutungen der Patienten der Gruppe I in Abhängigkeit von der Art der Wundversorgung und vom Ist-INR-Bereich. Zeilen%-Zahlen in Klammern.

Art der Wundversorgung	Ist-INR-Bereich			Summe
	< 2,0 + NMH	2,0 - 3,0	> 3,0	
PD	1 (10)	6 (60)	3 (30)	10
AN	0	1 (100)	0	1
Summe	1 (9,1)	7 (63,6)	3 (27,3)	11

NMH = Niedermolekulares Heparin, PD = Plastische Deckung, AN = Adaptationsnaht

Sieben der elf Nachblutungen (63,6%) für die Gruppe der Vitamin K-Antagonisten ereignete sich bei INR-Werten zwischen 2,0 bis 3,0, wovon allein 85,7% ($n = 6$) nach PD auftraten. Nach PD und einem INR-Wert $< 2,0$ inklusive einer Gabe von NMH wurde bei einem Patienten eine Nachblutung beobachtet und bei drei Patienten traten Nachblutungen bei INR-Werten $> 3,0$ auf.

Die anfängliche Vermutung, dass bei höheren INR-Werten mehr Nachblutungen auftreten und dass die zweifache Gerinnungshemmung ein erhöhtes Blutungsrisiko darstellt, wird durch diese Beobachtungen nicht unterstützt.

Insgesamt wurden in dieser Gruppe von 160 Wundversorgungen 118 mittels PD durchgeführt, wonach sich die oben genannten zehn Nachblutungen (8,5%) ereigneten. Nach 42 Adaptationsnähten trat eine Nachblutung auf (2,4%). Die elf Nachblutungen machen 68,7% der 16 Nachblutungen der Gruppen I bis V aus und 32,4% aller 34 Nachblutungen (Tabelle 38).

Orte der Nachblutungen waren nach der PD zu jeweils 50% (je fünf Nachblutungen) der Oberkiefer sowie Ober- und Unterkiefer (kombiniert). Die einzige Nachblutung dieser Gruppe nach einer AN entwickelte sich im Unterkiefer. Betroffen waren hauptsächlich das Prämolaren- und Molarengebiet (neun von zehn bei PD (90%), die eine beobachtete Nachblutung bei AN).

Ebenfalls 90% der Nachblutungen nach einer PD traten nach Osteotomie auf; die Nachblutung nach einer AN nicht. Acht von zehn (80%) Nachblutungen nach PD ereigneten sich nach Anwendung lokal hämostyptischer bzw. blutstillender Maßnahmen im Sinne von intraoperativ eingegliederten Verbandsplatten, wobei 90% dieser zehn Nachblutungen bei Patienten eintraten, in denen kein Hämostyptikum in die Alveole eingelegt wurde. Eine der Nachblutungen trat nach PD aufgrund einer MAV ein.

Die eine postoperative Nachblutung nach einer AN ereignete sich ohne eingebrachte Verbandsplatte, aber nach Einlage eines Hämostyptikums.

Jede der Nachblutungen war zwischen einem und fünf Tagen postoperativ festzustellen. Neun Nachblutungen waren nach einem Versuch gestillt, zwei benötigten zwei bis vier Interventionen.

3.3.2 Direkte Faktor Xa-Hemmung, Xa

65 Patienten dieser Gruppe standen unter Therapie mit direkten Faktor Xa-Hemmern. Bei den Patienten wurden 36 plastische Deckungen (PD) durchgeführt, wovon 35 (97,2%) komplikationslos verliefen. 29mal wurden die Extraktionsalveolen durch adaptierende Naht (AN) versorgt. Von diesen 29 Patienten entwickelte keiner eine postoperative Nachblutung. Es wurden insgesamt 421 Zähne entfernt.

Dem einen Patienten, der eine Nachblutung nach einer PD entwickelte, wurden zwei bis vier Prämolaren und/oder Molaren in Ober- und Unterkiefer entfernt. Intraoperativ wurde ein Hämostyptikum in die Extraktionsalveole eingelegt und nach der PD wurde eine Verbandsplatte eingebracht. Es lag keine Mund-Antrum-Verbindung vor.

Die Nachblutung ereignete sich elf bis 14 Tage postoperativ.

3.3.3 Thrombozytenaggregationshemmung, TAH

47 Patienten der Gruppe III wurden mit Thrombozytenaggregationshemmern, wie Acetylsalicylsäure (ASS), Clopidogrel oder Ticlopidin, behandelt. Den Patienten dieser Gruppe wurden 356 Zähne extrahiert.

35mal wurden die Alveolen durch eine plastische Deckung versorgt, es wurde zweimal eine Nachblutung beobachtet. Die Nachblutungen traten nach Osteotomie und Anwendung lokaler Hämostyptika auf, eine der zwei Nachblutungen ereignete sich nach einer plastisch gedeckten Mund-Antrum-Verbindung. Zwölfmal wurde die Adaptationsnaht komplikationslos angewandt.

Die Nachblutungen entstanden jeweils in Folge von Serienextraktionen (≥ 5 Zähnen) in Ober- und Unterkiefer sowie isoliert im Oberkiefer im Front- und Seitenzahnbereich. Die Nachblutungen traten je einen Tag bis fünf Tage nach der Operation auf.

3.3.4 Duale Thrombozytenaggregationshemmung, duale TAH

Unter 313 Patienten befanden sich 27, deren Hämostase durch duale Plättchenhemmung, zumeist ASS und Clopidogrel, beeinflusst wurde.

Die insgesamt 106 Extraktionsalveolen von 25 Patienten wurden intraoperativ durch eine plastische Deckung verschlossen, darunter keine postoperativen Nachblutungen. Es wurden zwei Wundversorgungen durch Adaptationsnaht durchgeführt, eine Nachblutung wurde beobachtet. Es fand hier eine Serienextraktion (≥ 5 Zähne) im Front- und Seitenzahnbereich des Oberkiefers statt. Intraoperativ wurde weder osteotomiert noch ein lokales Hämostyptikum verwendet. Die Nachblutung ereignete sich nach einem Tag bis fünf Tagen postoperativ.

3.3.5 Direkte Thrombinhemmung, DTH

14 Patienten befanden sich unter singulärer Therapie mit direkten Thrombinhemmern. Es wurden 103 Zähne entfernt, zwölfmal wurde eine plastische Deckung (PD) und zweimal eine Adaptationsnaht (AN) durchgeführt. Es entstand eine Nachblutung nach einer PD nach einer Serienextraktion in Front- und Seitenzahnbereich des Ober- und Unterkiefers. Es wurde nicht osteotomiert, es lag keine Mund-Antrum-Verbindung vor. Es wurde ein Hämostyptikum in die Alveole eingelegt. Die Nachblutung ereignete sich nach einem Tag bis fünf Tagen postoperativ und war nach einer Intervention gestillt.

3.3.6 Vitamin K-Antagonisierung und Bridging, VKA + Bridging

Unter den 358 Patienten standen 45 Patienten unter einer Doppelantikoagulation aus Vitamin K-Antagonisten und einem niedermolekularen Heparin (NMH, Bridging).

Es wurden 215 Zähne entfernt (fünf Einzelzahnentfernungen, 16 Serienextraktionen und 24 Entfernungen von zwei bis vier Zähnen). Dreimal wurde eine Adaptationsnaht (AN) durchgeführt, ohne postoperativ beobachtete Nachblutungen, und 42mal eine plastische Deckung (PD) mit elf postoperativen Nachblutungen (26,2%).

37 Patienten fielen aufgrund ihrer Vorerkrankungen in einen INR-Zielbereich von 2,0 bis 3,0 (82,2%). Die auf Station gemessenen Werte lagen zu 91,9% bei einem INR < 2,0 (Indikation der Gabe von NMH) und nur die restlichen 8,1% lagen in dem therapeutisch angestrebten Zielbereich. Acht Patienten besaßen einen therapeutischen Zielbereich zwischen 2,0 und 3,5. Drei Patientenwerte lagen innerhalb dieses Zielbereichs und fünf Patientenwerte lagen tatsächlich bei einem INR < 2,0 und erhielten perioperativ NMH.

Tabelle 29: Werte des Ist-INR der Patienten der Gruppe VI, verglichen mit dem therapeutischen Ziel-INR. Zeilen%-Zahlen in Klammern.

Ist-INR-Bereich	Soll-/Ziel-INR-Bereich		Summe
	2,0 - 3,0	2,0 - 3,5	
< 2,0 + Gabe NMH	34 (87,2)	5 (12,8)	39
2,0 - 3,0	3 (60)	2 (40)	5
> 3,0	0	1 (100)	1
Summe	37 (82,2)	8 (17,8)	45

NMH = Niedermolekulares Heparin

Bei einem INR-Wert zwischen 2,0 bis 3,0 ereignete sich eine Nachblutung, eine Nachblutung trat bei einem INR über 3,0 auf. Es ist zu beobachten, dass sich neun Nachblutungen bei INR-Werten unter 2,0 bei zusätzlicher Gabe von NMH ereigneten.

Tabelle 30: Häufigkeit von Nachblutungen der Patienten der Gruppe VI in Abhängigkeit von der Art der Wundversorgung in Zusammenhang mit dem Ist-INR-Bereich. Zeilen%-Zahlen in Klammern.

Art der Wundversorgung	Ist-INR-Bereich			Summe
	< 2,0 + NMH	2,0 - 3,0	> 3,0	
PD	9 (81,8)	1 (9,1)	1 (9,1)	11
AN	0	0	0	
Summe	9 (81,8)	1 (9,1)	1 (9,1)	11

NMH = Niedermolekulares Heparin, PD = Plastische Deckung, AN = Adaptationsnaht

Die Nachblutungen traten dreimal im Oberkiefer, dreimal im Unterkiefer und fünfmal nach Simultaneingriffen in Ober- und Unterkiefer auf. Fünf Nachblutungen entstanden im Seitenzahngebiet, sechs nach Simultanoperationen in Front- und Seitenzahnbereich.

Zwei durch PD versorgte Mund-Antrum-Verbindungen resultierten in Nachblutungen. Neun Nachblutungen ereigneten sich nach Osteotomien, in sechs Fällen wurden lokal hämostyptische Maßnahmen nach PD ergriffen. In fünf Fällen kamen Verbandsplatten zum Einsatz. Zwei der elf Nachblutungen traten bei INR-Werten zwischen 2,0 bis 3,5 oder höher auf und neun Nachblutungen ereigneten sich bei INR-Werten unter 2,0 und zusätzlicher Gabe von NMH.

3.3.7 Vitamin K-Antagonisierung und Thrombozytenaggregationshemmung, VKA + TAH

Die 21 Patienten der Gruppe VII erhielten zusätzlich zu ihrer Vitamin K-Antagonisierung einen Thrombozytenaggregationshemmer.

Aufgrund ihrer Allgemeinerkrankungen befanden sich zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme 17 Patienten dieser Gruppe in einem therapeutischen INR-Zielbereich von 2,0 bis 3,0. Darunter acht Patienten, die bei einem INR von < 2,0 niedermolekulare Heparine (NMH) während des Aufenthalts erhielten, wovon sieben Laborwerte der Patienten sich innerhalb dieses Zielbereiches befanden, ein Wert entsprach einem stationär gemessenen INR-Wert von > 3,0.

Vier Patienten besaßen einen therapeutischen INR-Zielbereich von 2,0 bis 3,5. Drei Patientenwerte lagen bei einem INR zwischen 2,0 und 3,0 und ein Wert lag über 3,5.

Bei den Patienten der Gruppe VII wurden insgesamt 50 Zähne entfernt, 17mal wurden plastische Deckungen (PD) der Extraktionsalveolen durchgeführt, viermal Adaptationsnähte (AN) durchgeführt. Es kam postoperativ zu einer Nachblutung nach PD. Betroffen war der Seitenzahnbereich bei einem Kombinationseingriff in Ober- und Unterkiefer, nachdem osteotomiert und eine Verbandsplatte nach PD eingesetzt wurde. Der stationär gemessene INR-Wert des Patienten lag zwischen 2,0 bis 3,0.

4 Diskussion

Im Folgenden werden diejenigen Aspekte diskutiert, die für die durchgeführten Analysen rund um die Einordnung der Ergebnisse relevant sind. Zu Übersichtszwecken wird die Diskussion thematisch gegliedert.

4.1 Nachblutungen

Bei 428 Patienten wurden insgesamt 2185 Zähne entfernt. Die Gesamtrate der beobachteten 34 Nachblutungen an der gesamten Kohorte betrug 7,9%. Die Operationen sind zu 92,1% komplikationslos verlaufen, ohne die Art der Wundversorgung zu betrachten. Drei der 34 Nachblutungen (8,8%) ereigneten sich nach Adaptationsnähten (AN) und 31 der 34 Nachblutungen (91,2%) nach plastischen Deckungen mit Periostschlitzung (PD). Statistisch konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Art der gewählten Wundversorgung und der Nachblutungsinzidenz zugunsten der AN beobachtet werden ($p = 0,0225$). Die Lokalisation entfernter Zähne in Ober- oder Unterkiefer hatte einen Einfluss auf die Nachblutungshäufigkeit. Es wurden statistisch signifikant mehr Nachblutungen nach Zahnentfernungen im Oberkiefer beobachtet als im Unterkiefer, auch ungeachtet der Operationsmethode.

Auf die gerinnungshemmenden Medikamente der Patienten bezogen, fällt auf, dass die Vitamin K-antagonisierten Patienten der Gruppen I (Vitamin K-Antagonisten, VKA), VI (VKA+Bridging mittels niedermolekularer Heparine, NMH) und VII (VKA+Thrombozytenaggregationshemmer, TAH), deren Extraktionswunden durch eine PD gedeckt wurden, den größten Anteil (67,7%) der Nachblutungen ausmachten (23 von 34 Nachblutungen). Insbesondere fiel hier die Gruppe VI der perioperativen Bridgingtherapie auf. Elf von 45 Patienten (24,4%) dieser Gruppe erlitten eine Nachblutung im postoperativen Verlauf (32,4% von 34 Nachblutungen). Statistisch konnte dieser Zusammenhang ebenfalls durch den erweiterten exakten Fisher Test nach Freeman-Halton nachvollzogen werden ($p < 0,05$).

Für die Patientengruppen unter singulärer Medikation (Gruppen I bis V, mit den Gruppen I: VKA, II: Direkte Faktor Xa-Hemmer (Xa), III: TAH, IV: Duale TAH, V: Direkte Thrombinhemmer (DTH)) konnten hier keine statistischen Zusammenhänge zu den Nachblutungen beobachtet werden.

Die statistisch nicht beobachtbaren Zusammenhänge der Gruppen I bis V könnten auf ihre geringeren Patientenzahlen (zwischen 14 bis 160 Patienten pro Gruppe, mit insgesamt $n = 313$ Patienten) zurückzuführen sein, wohl aber besonders auf die nicht in die Analyse einbezogene Gruppe der Vitamin K-antagonisierten Patienten unter perioperativer Bridgingtherapie mittels niedermolekularer Heparine (NMH, Gruppe VI). Denn mit ihrer Anzahl von elf Nachblutungen hat diese Gruppe einen erheblichen Anteil der postoperativen Nachblutungen (32,4%), insbesondere derer nach PD (35,5%), ausgemacht und war so Grund für die statistisch beobachtbare Assoziation innerhalb der Gruppen I bis VII bezüglich der Auswirkung der Art der Wundversorgung auf die Nachblutungshäufigkeit.

Wie erwähnt, zeigt die vorliegende Arbeit, dass besonders Patienten unter perioperativer Bridgingtherapie mit NMH zu Nachblutungen neigen bzw. ein erhöhtes Nachblutungsrisiko aufweisen. Antikoagulationstherapien in Kombination mit Heparinen wiesen hier vergleichsweise die höchste Rate an Nachblutungen auf. In diese Gruppe mit Nachblutungen fallen 65 Patienten, die zum Zeitpunkt der Operation bereits die VKA-Therapie wieder aufgenommen hatten. Diesen auftretenden synergistischen Effekt der dualen Gerinnungshemmung betrachten Zirk et al. (2018) als entscheidenden Grund für die von ihnen beobachtete Nachblutungsrate. Die gleichen Autoren berichten auch von anderen Studien, die gezeigt haben, dass zahnärztlich-chirurgische Eingriffe sicher unter einer Bridgingtherapie mit NMH durchgeführt werden können (Jaffer et al. 2005, Spyropoulos et al. 2006, Bajkin et al. 2009).

Bei der dualen Plättchenaggregationshemmung (Gruppe IV) durch Acetylsalicylsäure (ASS) und Clopidogrel kann es ebenfalls zu einer synergistischen Aggregationshemmung der Thrombozyten kommen, woraus ein erhöhtes Blu-

tungsrisiko für diese Patientengruppe entsteht (Payne et al. 2002, Aldridge und Cunningham 2010).

Das Absetzen der doppelten Thrombozytenaggregationshemmung (TAH) geht jedoch mit dem Risiko einer Stentthrombose einher, die zu 75% in einem tödlichen Myokardinfarkt resultieren kann (Iakovou et al. 2005, Schlitt et al. 2013). Wird ein zahnärztlich-chirurgischer Eingriff geplant, so sollte dieser erst nach Abschluss der dualen Plättchenhemmung und der Überführung in eine Monotherapie (bspw. mit ASS) erfolgen (Grines et al. 2007, Poldermans et al. 2010). Für zahnärztlich-chirurgische Notfalleingriffe unter dieser Form der Gerinnungshemmung gilt allerdings, dass sie unter unveränderter Medikation stattzufinden haben (Schlitt et al. 2013). Laut Ferrieri et al. sowie Sanchez-Palomino et al. (2015) haben lokal hämostyptische Maßnahmen, wie nicht-resorbierbare Nähte oder Tranexamsäureapplikationen in Form von getränkten Aufbisstupfern, bisher gute Erfolge in der Blutungskomplikationsprävention erzielt. Außerdem sollte das durch den Eingriff verursachte Trauma kleinstmöglich gehalten werden (Ferrieri et al. 2007, Sanchez-Palomino et al. 2015).

Lillis et al. beschreiben ebenfalls, dass unmittelbar eintretende Blutungen besonders häufig bei Patienten unter dualer TAH auftreten, jedoch nach Verwendung lokal hämostyptischer Mittel keine einzige Blutung unter der gesamten Kohorte aufgetreten ist (Lillis et al. 2011). Diese Feststellung ist kongruent zu den Beobachtungen anderer Autoren, dass Extraktionen bedenkenlos bei Patienten unter einfacher oder dualer TAH durchgeführt werden können, sofern adäquate lokal hämostyptische Maßnahmen ergriffen werden (Lillis et al. 2011, Clemm et al. 2016). In der vorliegenden Arbeit wurde insgesamt nur eine Nachblutung für die 27 Patienten unter dualer TAH (Gruppe IV) festgestellt, die nach intraoperativer Anwendung lokal hämostyptischer Maßnahmen und nach einer Adaptationsnaht (AN) entstand. Da es aber nur zu dieser einen Nachblutung in der gesamten Patientengruppe gekommen ist, konnten keine weitergehenden statistischen Untersuchungen angestellt werden.

Bei keinem Patienten kam es zu einem thromboembolischen Ereignis. Kein Patient erlitt größere oder transfusionspflichtige Nachblutungen. Dies kann als Indiz

gesehen werden, dass zahnärztlich-chirurgische Eingriffe kleineren Ausmaßes (Kämmerer et al. 2015) bei Patienten unter Thrombozytenaggregationshemmung bzw. Antikoagulation in der Regel durchgeführt werden können und dass es bzgl. des Thromboembolierisikos günstiger ist, die Medikation prä- bzw. perioperativ nicht abzubrechen (Wahl 2014, Kämmerer et al. 2015, Wahl et al. 2015, Schmitt et al. 2019).

4.2 Wundversorgung

Nicht nur die gerinnungshemmende Medikation der Patienten und deren perioperative Weiterführung bzw. Unterbrechung stellt eine zentrale Frage dieser Arbeit dar, sondern auch die Art der Wundversorgung nach (operativen) Zahnentfernungen bei gerinnungskompromittierten Patienten. Denn wie anhand der Studie zu sehen ist, beeinflusst nicht nur die Beschaffenheit der antikoagulativen Therapie das Nachblutungsrisiko, sondern auch die Invasivität des zahnärztlich-chirurgischen Eingriffs.

Während der themenbezogenen, ausführlichen Literaturrecherche im Rahmen der Arbeit ist aufgefallen, dass es nicht an Studien zum Thema des perioperativen Gerinnungsmanagements oder der lokal angewandten Hämostyptika mangelt, aber dass es nur wenige methodisch hochwertige Studien bezüglich der intraoperativen, intraoralen primären Wundversorgung bei dauerantikoagulierten Patienten gibt. Dies ist insoweit bemerkenswert, als die Art der Wundversorgung hier eine übergeordnete Rolle in der Provokation und gleichermaßen auch in der Prävention von Nachblutungen zu spielen scheint.

In einem Teil der Arbeiten wird die Art der jeweiligen Wundversorgung nach zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen zu Beginn erwähnt, intraoperativ angewandt, aber dann nicht weiter thematisiert (Eichhorn et al. 2012, Lu et al. 2018, Schmitt et al. 2019). In anderen Arbeiten wurden Patienten, bei denen plastischen Deckungen durchgeführt wurden, gleich von der Studie ausgeschlossen (Blinder et al. 2001, Bajkin et al. 2009, Bajkin et al. 2015, Yanamoto et al. 2017).

Das Review von Kämmerer et al. fasst Einzelzahn- bis Serienextraktionen, einzelne Implantationen, Alveolarkamoplastiken, Mukoperiostlappenhebungen und chirurgische Eingriffe an oralen Weichgeweben, Osteotomien jeder Form sowie Augmentationen bis hin zu Sinuselevationen unter kleinen zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen zusammen (Kämmerer et al. 2015). Die aktuelle S3-Leitlinie stuft im Vergleich dazu Eingriffe am Mundboden, in der Kieferhöhle oder im Retromolarraum sowie Operationen an infizierten Wunden und Abszessen als größere chirurgische Eingriffe mit erhöhtem Blutungsrisiko ein (Kämmerer et al. 2017). Besonders die Mukoperiostlappenhebung wird in der Literatur auch den größeren, schwerwiegenderen Eingriffen zugerechnet (Al-Mubarak et al. 2007, Lu et al. 2018). Die Ergebnisse dieser Arbeiten sind kongruent zu den Beobachtungen dieser Studie, dass auch nach einer durchgeführten Osteotomie eher die Art der Wundversorgung im Sinne einer plastischen Deckung ursächlich für eine postoperative Nachblutung zu sein scheint als die Art der Zahnentfernung.

Die Meinungen in der Literatur zur Invasivität der plastischen Deckung durch eine Periostschlitzung gehen weit auseinander.

Die Literaturrecherche hat gezeigt, dass die meisten Studien bestimmte Ausschlusskriterien besitzen, die sich auf Patienten beziehen, bei denen Alveolen durch eine PD durch einen Mukoperiostlappen verschlossen wurden (Blinder et al. 2001, Bajkin et al. 2009, Bajkin et al. 2015, Yanamoto et al. 2017), andere Studien erwähnen die PD durch Mukoperiostlappenhebung nur im Sinne einer komplizierten Extraktion (Lu et al. 2018) oder in Zusammenhang mit einer Osteotomie (Eichhorn et al. 2012, Schmitt et al. 2019) und schließen sie dann nicht weiter in ihre Diskussion ein.

Ferrieri et al. (2007) beschreiben ihre Art einer Wundversorgung als atraumatisch und schonend. Eine Lappenhebung sollte subperiostal unterminierend erfolgen, ohne eine Periostinzision vorzunehmen. Besonderer Wert wurde auf eine spannungsfreie Adaptation der Wundränder durch nichtresorbierbare Nähte gelegt (Ferrieri et al. 2007). Die Autoren haben die Auswirkung der gewählten Wundversorgung jedoch dann nicht weiter in ihrer Diskussion beachtet; das

Patientengut wurde, anders als in dieser Studie, weder in Gruppen mit und ohne Lappenmobilisierung unterteilt noch miteinander verglichen.

In der vorliegenden Arbeit wird im Vergleich zu anderen Studien auf den Unterschied der beiden Arten der Wundversorgung bezüglich der Nachblutungshäufigkeit bei gerinnungsgehemmten Patienten hingewiesen.

In einigen Studien wird demgegenüber sogar der Einsatz der Naht selbst in Frage gestellt (Al-Mubarak et al. 2006, Al-Mubarak et al. 2007, Bajkin et al. 2009). Sie sollte nicht routinemäßig an jedem Patienten durchgeführt werden, sondern nur für den Spezial- oder Einzelfall vorgesehen sein (Al-Mubarak et al. 2007, Zirk et al. 2018). Nach Bajkin et al. (2009) reduziert eine Wundnaht die Wundoberfläche und hält das Blutkoagel in der Alveole in situ, ein kompletter Wundverschluss in Form einer plastischen Deckung mit Mukoperiostlappen erfordere jedoch das Abtragen des Alveolenrandes in Form einer Osteotomie. Nähte sind keinesfalls als atraumatisch anzusehen und stellen nicht nur eine Traumatisierung der Mukosa dar, sondern gelten auch als störender Fremdkörper, setzen die Wundheilung durch Akkumulation von Speiseresten und Bakterien herab und verlängern sie (Bajkin et al. 2009).

Al-Mubarak et al. sind der Ansicht, dass resorbierbare Nähte das Thromboembolierisiko erhöhen können, da sie eine längere intraorale Verweildauer aufweisen und durch sie eine Keimbahn entsteht. Entlang dieser Keimbahn gelangen schneller und vermehrt Bakterien in den Blutkreislauf der Patienten, was die Entstehung von Endokarditiden und im weiteren Verlauf von Thromboembolien fördern soll. Insbesondere soll das bereits bestehende Thromboembolierisiko der Patienten, das zu einer Vitamin K-Antagonisierung geführt hat, mit einer perioperativ unterbrochenen Vitamin K-Antagonisierung steigen (Al-Mubarak et al. 2007).

Anhand jener Studie (Al-Mubarak et al. 2007) wird, bezugnehmend auf die vorliegende Studie, evident, dass die Entscheidung, eine Periostschlitzung im Rahmen einer plastischen Deckung mit einem Mukoperiostlappen zur plastischen Alveolendeckung durchzuführen, zu wesentlich mehr Traumatisierung und folglich Nachblutungen führt als die Entscheidung zu einer AN, ohne Trau-

matisierung des Periosts. Somit kann die PD durch eine Mukoperiostlappenhebung mit Periostschlitzung als ein invasiver zahnärztlich-chirurgischer Eingriff angesehen werden. Zu beachten ist allerdings, dass gelegentlich Modifikationen der Wundversorgung in Abhängigkeit des Lokalbefundes möglich waren. Ferner wurde an der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie Tübingen bereits 2012, vor der Einführung der S3-Leitlinie im Jahr 2017, mit dem Konzept der Versorgung von Patienten unter Antikoagulation und/oder Thrombozytenaggregationshemmung mit der adaptierenden Wundnaht von der allgemein gebräuchlichen plastischen Deckung begonnen (vgl. Abbildung 4).

Im Verlauf dieser Studie, deren Patientendaten aus den Jahren 2011 bis 2019 stammen, ist es dann im Jahr 2017 durch die Einführung der S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) „Zahnärztliche Chirurgie unter oraler Antikoagulation/Thrombozytenaggregationshemmung“ (Kämmerer et al. 2017) zu einer systematischen Verschiebung der Patientenversorgung gekommen: Innerhalb der genannten Jahre konnte eine stetige Veränderung der Wundversorgung beobachtet werden. Im Jahr 2011 wurde ausschließlich die PD angewandt, im Jahr 2012 wurde die AN bereits geringfügig angewandt und im Jahr 2017 erfolgte mit der Leitlinieneinführung die vollständige Ablösung der PD durch die AN (Abbildung 4).

Die Analyse dieser Daten weist einen statistisch beobachtbaren Zusammenhang zwischen der jeweilig angewandten Art der Wundversorgung und dem Nachblutungsverhalten auf. Bereits die allmähliche Umstellung der Art der Wundversorgung in der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie an der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Tübingen ab 2012 von der PD hin zur AN, hat gezeigt, dass das Risiko postoperativer Blutungen signifikant reduziert werden konnte. Die Wundversorgung durch die AN hat sich in der studienbezogen untersuchten Patientengruppe bewährt und es sollte ihr demnach weiterhin Vorrang gegeben werden.

4.3 Anwendung lokaler Hämostyptika

Während die Datenlage bezüglich der Art der Wundversorgung und ihren Auswirkungen auf das Nachblutungsrisiko unzureichend erscheint, findet sich für die Anwendung lokaler Hämostyptika bei Patienten unter dauerhafter oraler Antikoagulation und/oder Thrombozytenaggregationshemmung eine aussagekräftigere Datenlage. Der Einsatz dieser Hilfsmittel sowie ihre Vor- und Nachteile werden in mehreren Studien diskutiert und gegeneinander abgewogen (Blinder et al. 1999, Kämmerer et al. 2015, Zirk et al. 2018).

Laut aktueller S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) „Zahnärztliche Chirurgie unter oraler Antikoagulation/Thrombozytenaggregationshemmung“, deren Autoren sich mit der Meinung diverser Arbeitsgruppen bezüglich des Themas beschäftigten, besteht keine Einigkeit darüber, welches der vielen lokalen Hilfsmittel sich am besten für hämostyptische Zwecke eignet (Blinder et al. 1999, Halfpenny et al. 2001, Carter et al. 2003, Spangler et al. 2003, Pototski und Amenabar 2007, Ward und Smith 2007, Jiménez et al. 2008, Soares et al. 2015). Es scheint ausschlaggebend zu sein, dass überhaupt lokal hämostyptische Maßnahmen bei Patienten dieser Risikogruppe angewandt werden. Es konnte festgestellt werden, dass in unbehandelten, unter Gerinnungshemmern stehenden Kontrollgruppen deutlich größere Komplikations- bzw. Nachblutungsraten auftraten (Devani et al. 1998, Blinder et al. 2001, Aldridge und Cunningham 2010).

Es herrscht allerdings Einigkeit unter den Autoren, dass die lokalen Hämostyptika von großem Nutzen für die Hämostase sind und dass bei zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen unter ihrer Zuhilfenahme eine perioperative Weiterführung der Antikoagulation oder des Thrombozytenaggregationshemmers möglich ist bzw. im Sinne des bei Therapieunterbrechung entstehenden Thromboembolierisikos angeraten wird (Wahl 1998, Blinder et al. 1999, Blinder et al. 2001, Al-Mubarak et al. 2007, Bajkin et al. 2009, Aldridge und Cunningham 2010, Bacci et al. 2010, Kämmerer et al. 2015, Wahl et al. 2015, Kämmerer et al. 2017, Schmitt et al. 2019, Thiem und Kämmerer 2019). Blinder et al. berichteten bereits 1999 darüber, dass der Einsatz hämostyptischer Hilfsmittel neben der Naht

bei antikoagulierten Patienten von nicht unbeachtlicher Relevanz ist (Blinder et al. 1999).

Auch die Autoren der aktuellen S3-Leitlinie teilen diese Ansicht und halten auch Patienten unter Bridgingtherapie für eine geeignete Zielgruppe für den Einsatz besagter Hilfsmittel (Kämmerer et al. 2017).

Die gerinnungshemmende Medikation soll perioperativ weitergeführt werden, um die therapeutisch intendierte Senkung des Thromboembolierisikos aufrechtzuerhalten. Bei zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen ist gegebenenfalls mit minimal mehr oder ebenso vielen Nachblutungen (Wahl et al. 2015) zu rechnen, die aber durch den Gebrauch lokaler Hämostyptika suffizient und einfach zu behandeln sind (Bacci et al. 2010, Kämmerer et al. 2015, Wahl et al. 2015, Zirk et al. 2018).

Die in dieser Studie angewandten lokalen Hämostyptika hatten, ungeachtet der Art der Wundversorgung, keinen relevanten Einfluss auf das Nachblutungsrisiko. Das steigende Nachblutungsrisiko nach einer plastischen Deckung (PD) schien ihr Einsatz nicht beeinflussen zu können. Auch nach Gebrauch der Lokalhämostyptika war bei der PD im Gegensatz zur Adaptationsnaht (AN) eine höhere Nachblutungsinzidenz zu beobachten. Für die Gruppen I bis V konnten in diesem Zusammenhang keine signifikanten p -Werte errechnet werden. Der Gebrauch der Hilfsmittel besaß also für diese Kohorte augenscheinlich keinen Einfluss auf die Senkung des Nachblutungsrisikos. Nach Hinzuziehen der Kombinationsgruppen VI und VII in diese Analyse, fiel auf, dass auch nach Anwenden der Hilfsmittel in diesen Gruppen einerseits die PD und andererseits die Bridgingtherapie (VI) einen signifikanten Einfluss auf das Nachblutungsrisiko hatten, nicht aber das intraoperativ verwendete Hämostyptikum.

Die in dieser Studie retrospektiv untersuchten Nachblutungen wurden, wie auch die in der Studie von Schmitt et al (2019), durch den Behandler mittels lokaler Maßnahmen gestillt. Im untersuchten Patientenkontext gelangten verschiedene Lokalhämostyptika zur Anwendung. Es ist zu beachten, dass retrospektiven Beobachtungen dieser Studie im Hinblick auf die Wirksamkeit eines lokalen Hämostyptikums im Speziellen nicht mit denen einer prospektiven Studie vergli-

chen werden können, in der nach einem festgelegten Protokoll verfahren wurde, wie in den Arbeiten von Blinder et al. (2019) (Blinder et al. 2001, Schmitt et al. 2019).

Die prospektiv geplante standardisierte Anwendung eines lokalen Hämostyptikums nach einem festen Protokoll ermöglicht eine direkte Vergleichbarkeit der Daten, hat aber den Nachteil einer möglicherweise unzureichenden Anpassung an patientenspezifische Besonderheiten.

Gemäß den Ausführungen von Schmitt et al. (2019) würde es nach einer solchen Standardisierung einerseits zu einer Überbehandlung mancher Patienten und andererseits möglicherweise zu unzureichend versorgten Blutungen und somit zu mehr Nachblutungen kommen (Schmitt et al. 2019). Wenn von einem festgelegten Protokoll intraoperativ nicht mehr abgewichen werden kann, kann die patientengerechte und patientenindividuelle Behandlung nicht mehr gewährleistet werden.

Da tendenziell mehr Nachblutungen in dieser Studie nach der Anwendung hämostyptischer Hilfsmittel beobachtet worden sind, stimmen die Beobachtungen bezüglich der Effizienz dieser Hämostyptika, auf den ersten Blick nicht mit der leitlinienorientierten Aussage überein, dass insbesondere lokal hämostyptische Maßnahmen das Nachblutungsrisiko mindern und ihr Einsatz die Voraussetzung dafür ist, Eingriffe bei Patienten unter dauerhafter Gerinnungshemmung sicher durchführen zu können (Bacci et al. 2010, Kämmerer et al. 2015, Wahl et al. 2015, Zirk et al. 2018, Schmitt et al. 2019). Die S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaft (AWMF) „Zahnärztliche Chirurgie unter oraler Antikoagulation/Thrombozytenaggregationshemmung“ spricht sich für die unterstützende Wirkung der Hämostyptika aus und betrachtet sie neben der Einhaltung eines Operations-INR von $< 4,0$ als wichtigste Operationskautele (Kämmerer et al. 2017). Auch Kämmerer et al. beschreiben in ihrem systematischen Review, dass kleine Eingriffe unter einem perioperativen INR-Wert von $< 4,0$ als auch unter Anwendung lokal hämostyptischer Maßnahmen stattfinden können (Kämmerer et al. 2015). Sie zeigen auch auf, dass unter den Hämostyptika jedoch keine Überlegenheit eines

Präparats im Speziellen festgestellt werden konnte, was kongruent zu den in dieser Studie erarbeiteten Ergebnissen ist. Außerdem sollte der prä- und postoperativen Patientenbetreuung mehr Beachtung im Hinblick auf den Umgang mit möglicherweise eintretenden Nachblutungen zuteil werden (Kämmerer et al. 2015).

Zu beachten ist, dass jede aufgetretene Nachblutung innerhalb dieser Studie unter erneuter Verwendung besagter Maßnahmen zu unterbinden gewesen ist. Keiner der in die Studie aufgenommenen Patienten erlitt eine ernste Nachblutung mit Transfusionsbedarf oder der Gabe von Gerinnungsfaktoren.

Generell werden kaum Nachblutungen beschrieben, die durch lokal hämostyptische Maßnahmen nicht zu stillen gewesen wären. Bisher wurde ebenso kein Fall einer Nachblutung mit letalem Ausgang beschrieben (Wahl 2000, Wahl 2014, Wahl et al. 2015).

Zirk et al. (2018) haben in ihrer Studie festgestellt, dass Nachblutungen größtenteils mit einer in Tranexamsäure getränkten Gazelage, unabhängig vom gerinnungshemmenden Medikament, gestillt werden können. Sie bestätigen auch, dass Nähte ein hilfreiches Mittel zur Blutstillung sind (Zirk et al. 2018), wiesen aber auch auf die Meinungen anderer Autoren hin (s.o. Kapitel 4.2 Wundversorgung), dass Nähte ein nicht unbeachtliches Trauma des gingivalen Gewebes hervorrufen und dass sich an ihnen Speisereste und Plaque ansammeln (Al-Mubarak et al. 2006, Bajkin et al. 2009). Aus diesem Grund kamen Zirk et al. zu dem Schluss, dass das Vorhaben, eine intraorale Blutung zu stoppen, mit der am wenigsten traumatisierenden Maßnahme beginnen soll, wie mit der Applikation eines Tranexamsäure-getränkten Tupfers. Erst, wenn die Blutung auf diesem Wege nicht gestillt werden kann, sollten weitergehende chirurgische Maßnahmen ergriffen werden. Jedoch gilt es als unabdingbar, dass der behandelnde Chirurg die patientenindividuellen Risiken für eine Blutung erkennt und entsprechend zu chirurgisch-präventiven Maßnahmen greift, um das postoperative Blutungsrisiko stets zu minimieren (Zirk et al. 2018). Im Grunde beschreiben die Autoren die Organisation einer oralen Blutstillung als ein Stufenkonzept, dass

jedoch unterbrochen werden soll, falls sich intraoperativ entsprechende Hinweise ergeben.

Die Summe der Ergebnisse und der Diskussion lässt den Schluss zu, dass die adaptierende Naht (AN) am meisten zur Minimierung von Nachblutungen beigetragen hat, der Zusammenhang konnte hier statistisch beobachtet werden. Aus der Analyse geht hervor, dass mehr Nachblutungen nach plastischer Deckung (PD) mittels Periostschlitzung aufgetreten sind als nach AN ohne Periostschlitzung. Es wurde somit ersichtlich, dass nach einer AN weniger Nachblutungen bei dauerantikoagulierten Patienten zu erwarten sind.

Diese Ergebnisse unterstützen deutlich die Annahme, dass die Priorisierung der AN gegenüber der PD bei zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen bei antikoagulierten Patienten berechtigt ist.

Neben allen anderen ausgewerteten Faktoren, konnte einzig für die Gruppe VI mit niedermolekularen Heparinen gebridgeten, Vitamin K-antikoagulierten Patienten ein statistisch nachvollziehbarer Zusammenhang zwischen der spezifischen Medikamenteneinnahme und dem Nachblutungsaufreten beobachtet werden.

4.4 Limitationen der Arbeit

Die unterschiedlichen Größen der Patientengruppen, die eine große Spannweite von einem bis 241 Patienten aufweisen, stellen eine Limitation im Studiendesign dar, da die Daten der Gruppen nicht einheitlich methodisch untersucht werden können. Stark variierende Gruppengrößen sind allerdings in der Medizin nicht ungewöhnlich und in dieser Arbeit allein schon durch das retrospektive Design der Studie begründet. Die Diversität der Kohorten gibt hingegen auch Aufschluss über die tatsächliche oder reale Therapieform dieser Risikopatienten: Die Vitamin K-Antagonisierung in jedweder Form mit insgesamt 241 Patienten der Gruppen I (singuläre Therapie mit VKA), VI (Kombinationstherapie aus VKA + Bridging mit NMH) und VII (Kombinationstherapie aus VKA+TAH) stellt die größte Patientengruppe dar. Darauf folgend in absteigender Reihenfolge die

Gruppe der Faktor Xa-Inhibitoren (Gruppe II), der TAH (Gruppe III) sowie der dualen TAH (Gruppe IV) und der direkten Thrombininhibitoren (Gruppe V).

Die statistische Interpretation der Daten sollte aufgrund dieser variierenden Datenmengen zu jeder Gruppe kritisch betrachtet werden. Gruppen mit weniger als zehn Patienten ($n \leq 10$) wurden statistisch nicht ausgewertet. Diese Überlegungen sprechen dafür, zukünftige Studien mit Patienten- bzw. Testgruppen gleicher Kohortengrößen durchzuführen, um die statistische Aussagekraft bei der Untersuchung der Unterschiede zwischen den einzelnen Gerinnungshemmern und ihrem jeweiligen Nachblutungsrisiko zu erhöhen. Außerdem wäre grundsätzlich eine Kontrollgruppe ohne orale Antikoagulation oder Thrombozytenaggregationshemmung sinnvoll.

Eine weitere Schwierigkeit sehen Schmitt et al. allgemein in der Vitamin K-Antagonisierung: Durch unterschiedliche Schemata bei Allgemeinmedizinern und Internisten sowie Zahnärzten, Oral- und Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgen bezüglich des perioperativen Gerinnungsmanagements, kommen mehrere Subgruppen der Vitamin K-Antagonisierung zustande, was sich auch in dieser Studie abzeichnet. Das Patientengut dieser Antikoagulationsform muss deswegen in Subgruppen aufgespalten werden und ist nicht mehr als eine bzgl. dieses Faktors homogene Gruppe zu betrachten (Schmitt et al. 2019). In dieser Arbeit galten die Kombinationsgruppen der Vitamin K-Antagonisierungen (Gruppen VI und VII) von über zehn Patienten ($n > 10$) als statistisch auswertbar, wurden auf Signifikanzen mit Hilfe des exakten Fisher Tests untersucht und anschließend mit der Gruppe der singulären Medikationsform (Gruppe I, VKA) unter anderem auf Unterschiede der Blutungsrisiken im Zusammenhang mit den Medikamentenkombinationen und der Art der Wundversorgung verglichen.

Darüber hinaus stellt die Aufteilung der Arten der Wundversorgung (75% plastische Deckungen und zu 25% Adaptationsnähte) eine weitere Limitation der Arbeit dar. Wie bereits beschrieben, hängt diese Gewichtung unter anderem mit der Einführung der aktuellen S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaft (AWMF) „Zahnärztliche Chirurgie unter oraler Antikoagulation/Thrombozytenaggregationshemmung“ (Kämmerer

et al. 2017) im Jahr 2017 zusammen, die zu einer Priorisierung der Adaptionsnaht (AN) bei zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen geführt hat. Wobei bereits 2012 eine Umstellung des Operationsregimes an der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Tübingen und der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Tübingen (vgl. Abbildung 5) beobachtet werden konnte. Da auf Seiten der AN insgesamt nur drei Nachblutungen verzeichnet wurden, konnten für eine so geringe Anzahl keine statistisch relevanten Untersuchungen angestellt werden. Die drei Patienten konnten somit allein deskriptive Erwähnung in der Arbeit finden.

Es bleibt hinsichtlich der Anwendung lokaler hämostyptischer Hilfsmittel zu erwähnen, dass es im Rahmen der Arbeit zu einer systematischen Abweichung der Datenlage gekommen sein kann: Das beobachtete Phänomen, dass trotz intraoperativer Anwendung lokal hämostyptischer Maßnahmen vermehrt Blutungskomplikationen aufgetreten sind, kann dadurch begründet werden, dass in dieser Studie ausschließlich Patienten untersucht wurden, die eine erhöhte Blutungsneigung durch ihre blutverdünnende Medikation aufwiesen. Der Griff zu einem lokalen Hämostyptikum scheint also bei diesen Patienten logisch und unumgänglich, um das Blutungsverhalten der Patienten intra- oder postoperativ chirurgisch kontrollierbarer zu machen. Eine Nachblutung ist also gerade bei diesen Patienten wahrscheinlicher als bei Patienten mit unbeeinflusster, physiologisch ablaufender Gerinnung, wo in der Regel kein lokales Hämostyptikum für eine suffiziente intraoperative Blutstillung benötigt wird.

5 Zusammenfassung

Der Einsatz von oralen Antikoagulantien oder Thrombozytenaggregationshemmern ist weit verbreitet und kann bei zahnärztlich-chirurgischen Maßnahmen zu erheblichen Nachblutungen mit stationärem Behandlungsbedarf führen. Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung von Einflussfaktoren auf das Nachblutungsrisiko dieser Patienten. Insbesondere wurde der Zusammenhang zwischen den Nachblutungen und der Art der Wundversorgung durch eine plastische Deckung (PD) oder eine Adaptationsnaht (AN) untersucht. Weitere untersuchte Einflussfaktoren waren die Art der Gerinnungshemmung, der Einsatz von Lokalhämostyptika, die Osteotomie und die Lokalisation entfernter Zähne.

Im Rahmen einer retrospektiven Studie wurde die Häufigkeit von Nachblutungen nach Extraktionen und/oder operativen Zahnentfernungen bei Patienten unter weitergeführter oraler Antikoagulation und/oder Thrombozytenaggregationshemmung der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums und der Berufsgenossenschaftlichen Universitätsklinik Tübingen der Jahre 2011 bis 2019 untersucht. Von 428 ausgewerteten Patienten, deren Wunden zu 75% durch eine PD versorgt wurden, erlitten 31 Patienten eine Nachblutung (9,7%), wohingegen nur drei Nachblutungen (2,8%) unter den 25% der durch AN versehenen Wunden auftraten. Insgesamt wurden 34 Nachblutungen beobachtet, die zu 91,2% nach PD und zu 8,8% nach adaptiven Wundversorgungen auftraten.

Die Patienten wurden anhand der singular oder in Kombination eingenommenen Medikamentenklassen in sieben Gruppen (I bis VII) eingeteilt. Die Gruppe VI der Vitamin K-antagonisierten und perioperativ mit niedermolekularem Heparin gebridgten Patienten machte einen erheblichen Anteil der verzeichneten Nachblutungen aus: bereits 24,4% der insgesamt 34 aufgetretenen Nachblutungen wurden in dieser Gruppe beobachtet. Dieser Zusammenhang konnte statistisch belegt werden und weist deutlich auf das Risiko einer Mehrfachantikoagulation hin.

Auch die Lokalisation der (operativ) entfernten Zähne hatte einen Einfluss auf das Nachblutungsrisiko, signifikant mehr Nachblutungen wurden nach Eingriffen im Oberkiefer beobachtet.

Zusammenhänge zwischen den beobachteten Nachblutungen und den Osteotomien sowie der lokalen Anwendungen von Hämostyptika konnten in dieser Studie statistisch nicht beobachtet werden.

Das übergeordnete Ergebnis der Studie und das Zutreffen der Ausgangshypothese konnte mit statistischer Signifikanz belegt werden: Nach Adaptationsnaht traten weniger postoperative Nachblutungen auf als nach plastischer Deckung mit Mukoperiostlappenbildung.

Seit der 2017 veröffentlichten S3-Leitlinie „Zahnärztliche Chirurgie unter Antikoagulation/Thrombozytenaggregationshemmung“ besteht eine klare Empfehlung der Versorgung intraoraler Wunden nach Extraktion bzw. operativer Zahnentfernung durch eine AN und nicht durch eine PD unter Anwendung einer Periostschlitzung mit Mukoperiostlappenhebung, da das Nachblutungsrisiko bei letztgenanntem Verfahren größer ist.

Bemerkenswert ist diesbezüglich, dass es bereits vor der Einführung der S3-Leitlinie im Jahr 2017 und der damit ausgelösten gänzlichen Umstellung des Operationsregimes in der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Tübingen und der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Tübingen seit dem Jahr 2012 zu einer schrittweisen Einführung der AN kam. Somit wurden bereits vor der Leitlinieneinführung in Abweichung der damals anerkannten Methode der PD mit der AN Erfahrungen gesammelt und diese dann nach 2017 in breitem Umfang umgesetzt.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie bestätigen die Priorisierung der Adaptationsnaht gegenüber der früher gebräuchlichen plastischen Deckung.

6 Literaturverzeichnis

- Al-Mubarak S, Al-Ali N, Abou-Rass M, Al-Sohail A, Robert A, Al-Zoman K, Al-Suwyed A & Ciancio S 2007. Evaluation of dental extractions, suturing and INR on postoperative bleeding of patients maintained on oral anticoagulant therapy. *Br Dent J*, 203, E15; discussion 410-411.
- Al-Mubarak S, Rass MA, Alsuwyed A, Alabdulaaly A & Ciancio S 2006. Thromboembolic risk and bleeding in patients maintaining or stopping oral anticoagulant therapy during dental extraction. *J Thromb Haemost*, 4, 689-691.
- Aldridge E & Cunningham LL, Jr. 2010. Current thoughts on treatment of patients receiving anticoagulation therapy. *J Oral Maxillofac Surg*, 68, 2879-2887.
- Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Ramirez C, Sabate M, Banuelos C, Hernandez-Antolin R, Escaned J, Moreno R, Alfonso F & Macaya C 2004. High clopidogrel loading dose during coronary stenting: effects on drug response and interindividual variability. *Eur Heart J*, 25, 1903-1910.
- Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M & Palareti G 2008. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*, 133, 160s-198s.
- Bacci C, Maglione M, Favero L, Perini A, Di Lenarda R, Berengo M & Zanon E 2010. Management of dental extraction in patients undergoing anticoagulant treatment. Results from a large, multicentre, prospective, case-control study. *Thromb Haemost*, 104, 972-975.
- Baccouche H, Chakroun A, Zoghiami A, Mahjoub S & Ben Romdhane N 2018. The international normalized ratio (INR): What reagent, what instrument? The assessment of the agreement between INR values according to different reagent/instrument combinations. *J Clin Pharm Ther*, 43, 52-58.
- Bajkin BV, Popovic SL & Selakovic SD 2009. Randomized, prospective trial comparing bridging therapy using low-molecular-weight heparin with maintenance of oral anticoagulation during extraction of teeth. *J Oral Maxillofac Surg*, 67, 990-995.
- Bajkin BV, Urosevic IM, Stankov KM, Petrovic BB & Bajkin IA 2015. Dental extractions and risk of bleeding in patients taking single and dual antiplatelet treatment. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 53, 39-43.
- Blinder D, Manor Y, Martinowitz U & Taicher S 2001. Dental extractions in patients maintained on oral anticoagulant therapy: comparison of INR value with occurrence of postoperative bleeding. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 30, 518-521.

- Blinder D, Manor Y, Martinowitz U, Taicher S & Hashomer T 1999. Dental extractions in patients maintained on continued oral anticoagulant: comparison of local hemostatic modalities. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 88, 137-140.
- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, BfArM, im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit, BMG, unter Beteiligung der Arbeitsgruppe ICD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen, KKG 2020. ICD-10-GM Version 2021, Systematisches Verzeichnis, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Stand: 18. September 2020. Köln.
- Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G & Kirchhof P 2012. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*, 33, 2719-2747.
- Carter G, Goss A, Lloyd J & Tocchetti R 2003. Tranexamic acid mouthwash versus autologous fibrin glue in patients taking warfarin undergoing dental extractions: a randomized prospective clinical study. *J Oral Maxillofac Surg*, 61, 1432-1435.
- Clemm R, Neukam FW, Rusche B, Bauersachs A, Musazada S & Schmitt CM 2016. Management of anticoagulated patients in implant therapy: a clinical comparative study. *Clin Oral Implants Res*, 27, 1274-1282.
- Collaboration AT 2002. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Bmj*, 324, 71-86.
- Costin J, Ansell J, Laulicht B, Bakhru S & Steiner S 2014. Reversal agents in development for the new oral anticoagulants. *Postgrad Med*, 126, 19-24.
- Das A & Liu D 2015. Novel antidotes for target specific oral anticoagulants. *Exp Hematol Oncol*, 4, 25.
- DeLoughery TG 1999. Hemostasis and Thrombosis. VADEMECUM: Landes Bioscience, Georgetown, Texas U.S.A.
- Devani P, Lavery KM & Howell CJ 1998. Dental extractions in patients on warfarin: is alteration of anticoagulant regime necessary? *Br J Oral Maxillofac Surg*, 36, 107-111.
- Eichhorn W, Burkert J, Vorwig O, Blessmann M, Cachovan G, Zeuch J, Eichhorn M & Heiland M 2012. Bleeding incidence after oral surgery with continued oral anticoagulation. *Clin Oral Investig*, 16, 1371-1376.
- Encke A, S. H & Kopp I. 2015. *S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE)* [Online]. Available: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/003-001l_S3_VTE-Propylaxe_2015-10-abgelaufen_01.pdf [Accessed 22.05.2019].

- Evans IL, Sayers MS, Gibbons AJ, Price G, Snooks H & Sugar AW 2002. Can warfarin be continued during dental extraction? Results of a randomized controlled trial. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 40, 248-252.
- Ferrieri GB, Castiglioni S, Carmagnola D, Cargnel M, Strohmenger L & Abati S 2007. Oral surgery in patients on anticoagulant treatment without therapy interruption. *J Oral Maxillofac Surg*, 65, 1149-1154.
- Firriolo FJ & Hupp WS 2012. Beyond warfarin: the new generation of oral anticoagulants and their implications for the management of dental patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 113, 431-441.
- Gaspar R, Brenner B, Ardekian L, Peled M & Laufer D 1997. Use of tranexamic acid mouthwash to prevent postoperative bleeding in oral surgery patients on oral anticoagulant medication. *Quintessence Int*, 28, 375-379.
- Girotra C, Padhye M, Mandlik G, Dabir A, Gite M, Dhonnar R, Pandhi V & Vandekar M 2014. Assessment of the risk of haemorrhage and its control following minor oral surgical procedures in patients on anti-platelet therapy: a prospective study. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 43, 99-106.
- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De Backer G, Ebrahim S, Gjelsvik B, Herrmann-Lingen C, Hoes A, Humphries S, Knapton M, Perk J, Priori SG, Pyorala K, Reiner Z, Ruilope L, Sans-Menendez S, Scholte op Reimer W, Weissberg P, Wood D, Yarnell J, Zamorano JL, Walma E, Fitzgerald T, Cooney MT & Dudina A 2007. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*, 28, 2375-2414.
- Grines CL, Bonow RO, Casey DE, Jr., Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ, O'Gara P & Whitlow P 2007. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *J Am Coll Cardiol*, 49, 734-739.
- Gundlach K & Ueding M 2008. Blutung, Blutstillung und Transfusionsmedizin. In: Schwenzer N & Ehrenfeld M (eds.) *Chirurgische Grundlagen*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
- Halfpenny W, Fraser JS & Adlam DM 2001. Comparison of 2 hemostatic agents for the prevention of postextraction hemorrhage in patients on anticoagulants. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 92, 257-259.

- Hess CN, Becker RC, Alexander JH & Lopes RD 2012. Antithrombotic therapy in heparin-induced thrombocytopenia: guidelines translated for the clinician. *J Thromb Thrombolysis*, 34, 552-561.
- Hölzle F, Elvers D & Jackowski J 2017. Wundlehre. *In: Jackowski J, Peters H & Hölzle F (eds.) Zahnärztliche Chirurgie*. Deutschland: Springer-Verlag.
- Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, Airoldi F, Chieffo A, Montorfano M, Carlino M, Michev I, Corvaja N, Briguori C, Gerckens U, Grube E & Colombo A 2005. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *Jama*, 293, 2126-2130.
- Jackowski J, Maurer P & Arnoldi F 2017. Extraktion. *In: Jackowski J, Peters H & Hölzle F (eds.) Zahnärztliche Chirurgie*. Deutschland: Springer-Verlag.
- Jaffer AK, Ahmed M, Brotman DJ, Bragg L, Seshadri N, Qadeer MA & Klein A 2005. Low-molecular-weight-heparins as periprocedural anticoagulation for patients on long-term warfarin therapy: a standardized bridging therapy protocol. *J Thromb Thrombolysis*, 20, 11-16.
- Jiménez Y, Poveda R, Gavaldá C, Margaix M & Sarrión G. 2008. An update on the management of anticoagulated patients programmed for dental extractions and surgery. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal* [Online], 13. Available: <http://europepmc.org/abstract/MED/18305438> [Accessed 23.06.2020].
- Kämmerer PW, Al-Nawas B, Berger C, Burwinkel M, Darius H, Daubländer M, Frank M, Kim T-S, Kirchhof P, Lorenz J, Mainz A, Mrochen N, Nkenke E, Sader R, Schindler C, Ullner M, Wagner H-O & Wolf T. 2017. S3-Leitlinie (Langversion) Zahnärztliche Chirurgie unter oraler Antikoagulation/Thrombozytenaggregationshemmung [Online]. Available: https://register.awmf.org/assets/guidelines/083-018l_S3_Zahnärztliche-Chirurgie-Antikoagulation-Thrombozytenaggregationshemmung_2018-05-abgelaufen.pdf [Accessed 07.02.2024].
- Kämmerer PW, Frerich B, Liese J, Schiegnitz E & Al-Nawas B 2015. Oral surgery during therapy with anticoagulants-a systematic review. *Clin Oral Investig*, 19, 171-180.
- Lahtela H, Rubboli A, Schlitt A, Karjalainen PP, Niemela M, Vikman S, Puurunen M, Weber M, Valencia J, Biancari F, Lip GY & Airaksinen KE 2012. Heparin bridging vs. uninterrupted oral anticoagulation in patients with Atrial Fibrillation undergoing Coronary Artery Stenting. Results from the AFCAS registry. *Circ J*, 76, 1363-1368.
- Lee HJ, Kim JE, Lee HY, Lim HS & Kim HK 2014. Significance of local international sensitivity index systems for monitoring warfarin and liver function. *Am J Clin Pathol*, 141, 542-550.

- Lewis HD, Jr., Davis JW, Archibald DG, Steinke WE, Smitherman TC, Doherty JE, 3rd, Schnaper HW, LeWinter MM, Linares E, Pouget JM, Sabharwal SC, Chesler E & DeMots H 1983. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med*, 309, 396-403.
- Lillis T, Ziakas A, Koskinas K, Tsirlis A & Giannoglou G 2011. Safety of dental extractions during uninterrupted single or dual antiplatelet treatment. *Am J Cardiol*, 108, 964-967.
- Lu SY, Lin LH & Hsue SS 2018. Management of dental extractions in patients on warfarin and antiplatelet therapy. *J Formos Med Assoc*, 117, 979-986.
- Napenas JJ, Hong CH, Brennan MT, Furney SL, Fox PC & Lockhart PB 2009. The frequency of bleeding complications after invasive dental treatment in patients receiving single and dual antiplatelet therapy. *J Am Dent Assoc*, 140, 690-695.
- Nast A, Häfner H-M, Kolk A, Koscielny J, Kunte C, Löser C, Meissner M, Pokrywka A, Schirmer S, Scherer FD, Strömer K, Wetzig T & Dressler C. 2021. *AWMF S3-Leitlinie Umgang mit Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmern bei Operationen an der Haut* [Online]. AWMF. Available: https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-085l_S3_Umgang-mit-Antikoagulantien-Thrombozytenaggregationshemmern-Operationen-Haut_2021-03_01.pdf [Accessed 12.02.2024].
- Payne DA, Hayes PD, Jones CI, Belham P, Naylor AR & Goodall AH 2002. Combined therapy with clopidogrel and aspirin significantly increases the bleeding time through a synergistic antiplatelet action. *J Vasc Surg*, 35, 1204-1209.
- Peters H & Dietz M 2017. Medikamentöse Wundversorgung. In: Jackowski J, Peters H & Hölzle F (eds.) *Zahnärztliche Chirurgie*. Deutschland: Springer-Verlag.

- Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, De Hert S, Eeckhout E, Fowkes G, Gorenek B, Hennerici MG, Iung B, Kelm M, Kjeldsen KP, Kristensen SD, Lopez-Sendon J, Pelosi P, Philippe F, Pierard L, Ponikowski P, Schmid JP, Sellevold OF, Sicari R, Van den Berghe G, Vermassen F, Hoeks SE, Vanhorebeek I, Vahanian A, Auricchio A, Bax JJ, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearns P, McDonagh T, McGregor K, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas P, Widimsky P, De Caterina R, Agewall S, Al Attar N, Andreotti F, Anker SD, Baron-Esquivias G, Berkenboom G, Chapoutot L, Cifkova R, Faggiano P, Gibbs S, Hansen HS, Iserin L, Israel CW, Kornowski R, Eizagaachevarria NM, Pepi M, Piepoli M, Priebe HJ, Scherer M, Stepinska J, Taggart D & Tubaro M 2010. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: the Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur J Anaesthesiol*, 27, 92-137.
- Pollack CV, Jr., Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, Dubiel R, Huisman MV, Hylek EM, Kamphuisen PW, Kreuzer J, Levy JH, Sellke FW, Stangier J, Steiner T, Wang B, Kam CW & Weitz JI 2015. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med*, 373, 511-520.
- Pototski M & Amenabar JM 2007. Dental management of patients receiving anticoagulation or antiplatelet treatment. *J Oral Sci*, 49, 253-258.
- Pototski M & Amenabar JM 2007. Dental management of patients receiving anticoagulation or antiplatelet treatment. *J Oral Sci*, 49, 253-258.
- Reinert S & Machtens E 2010. Erkrankungen der Nasennebenhöhlen. In: Schwenzer N & Ehrenfeld M (eds.) *Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie*. 4., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
- Riley RS, Rowe D & Fisher LM 2000. Clinical utilization of the international normalized ratio (INR). *J Clin Lab Anal*, 14, 101-114.
- Robless P, Mikhailidis DP & Stansby G 2001. Systematic review of antiplatelet therapy for the prevention of myocardial infarction, stroke or vascular death in patients with peripheral vascular disease. *Br J Surg*, 88, 787-800.
- Sanchez-Palomino P, Sanchez-Cobo P, Rodriguez-Archilla A, Gonzalez-Jaranay M, Moreu G, Calvo-Guirado JL, Penarrocha-Diago M & Gomez-Moreno G 2015. Dental extraction in patients receiving dual antiplatelet therapy. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 20, e616-620.
- Scheller B, Levenson B, Joner M, Zahn R, Klauss V, Naber C, Schächinger V & Elsässer A. 2011. *Medikamente freisetzende Koronarstents und mit Medikamenten beschichtete Ballonkatheter* [Online]. Available: https://leitlinien.dgk.org/files/2011_Positionspapier_Koronarstents_Ballonkatheter.pdf [Accessed 22.11.2020].

- Schiele F, van Ryn J, Canada K, Newsome C, Sepulveda E, Park J, Nar H & Litzemberger T 2013. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood*, 121, 3554-3562.
- Schlitt A, Jambor C, Spannagl M, Gogarten W, Schilling T & Zwissler B 2013. The perioperative management of treatment with anticoagulants and platelet aggregation inhibitors. *Dtsch Arztebl Int*, 110, 525-532.
- Schmitt CM, Rusche B, Clemm R, Neukam FW & Buchbender M 2019. Management of anticoagulated patients in dentoalveolar surgery: a clinical comparative study. *Clin Oral Investig*.
- Schubert J 2008. Wundlehre. In: Schwenzer N & Ehrenfeld M (eds.) *Chirurgische Grundlagen*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
- Scully C & Wolff A 2002. Oral surgery in patients on anticoagulant therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 94, 57-64.
- Siegal D, Yudin J, Kaatz S, Douketis JD, Lim W & Spyropoulos AC 2012. Periprocedural heparin bridging in patients receiving vitamin K antagonists: systematic review and meta-analysis of bleeding and thromboembolic rates. *Circulation*, 126, 1630-1639.
- Silber S, Albertsson P, Aviles FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, Jorgensen E, Marco J, Nordrehaug JE, Ruzylo W, Urban P, Stone GW & Wijns W 2005. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 26, 804-847.
- Soares EC, Costa FW, Bezerra TP, Nogueira CB, de Barros Silva PG, Batista SH, Sousa FB & Sa Roriz Fonteles C 2015. Postoperative hemostatic efficacy of gauze soaked in tranexamic acid, fibrin sponge, and dry gauze compression following dental extractions in anticoagulated patients with cardiovascular disease: a prospective, randomized study. *Oral Maxillofac Surg*, 19, 209-216.
- Spangler D, Rothenburger S, Nguyen K, Jampani H, Weiss S & Bhende S 2003. In vitro antimicrobial activity of oxidized regenerated cellulose against antibiotic-resistant microorganisms. *Surg Infect (Larchmt)*, 4, 255-262.
- Spyropoulos AC, Bauersachs RM, Omran H & Cohen M 2006. Periprocedural bridging therapy in patients receiving chronic oral anticoagulation therapy. *Curr Med Res Opin*, 22, 1109-1122.
- Steinberg MJ & Moores JF, 3rd 1995. Use of INR to assess degree of anticoagulation in patients who have dental procedures. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 80, 175-177.
- Steinhubl SR 2006. Optimizing antiplatelet therapy for the ACS patient: reacting to clinical trial data from the ISAR-REACT-2 studies. *Rev Cardiovasc Med*, 7 Suppl 4, S12-19.

- Teng R & Butler K 2010. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, tolerability and safety of single ascending doses of ticagrelor, a reversibly binding oral P2Y(12) receptor antagonist, in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol*, 66, 487-496.
- Thiem DGE & Kämmerer PW 2019. Zahnärztlich-chirurgisches Vorgehen bei Patienten unter oraler Blutgerinnungshemmung. *wissen kompakt*, 13, 185-198.
- Wagner W, Kunkel M & Koch FP 2009. Zahnentfernung. In: Schwenzer N & Ehrenfeld M (eds.) *Zahnärztliche Chirurgie*. 4., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
- Wahl MJ 1998. Dental surgery in anticoagulated patients. *Arch Intern Med*, 158, 1610-1616.
- Wahl MJ 2000. Myths of dental surgery in patients receiving anticoagulant therapy. *J Am Dent Assoc*, 131, 77-81.
- Wahl MJ 2014. Dental surgery and antiplatelet agents: bleed or die. *Am J Med*, 127, 260-267.
- Wahl MJ & Howell JON 1996. ALTERING ANTICOAGULATION THERAPY: A SURVEY OF PHYSICIANS. *The Journal of the American Dental Association*, 127, 637-638.
- Wahl MJ, Pinto A, Kilham J & Lalla RV 2015. Dental surgery in anticoagulated patients--stop the interruption. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 119, 136-157.
- Ward BB & Smith MH 2007. Dentoalveolar procedures for the anticoagulated patient: literature recommendations versus current practice. *J Oral Maxillofac Surg*, 65, 1454-1460.
- Weitz JI, Quinlan DJ & Eikelboom JW 2012. Periprocedural management and approach to bleeding in patients taking dabigatran. *Circulation*, 126, 2428-2432.
- Yanamoto S, Hasegawa T, Rokutanda S, Komori S, Tachibana A, Kojima Y, Koyama Y, Shibuya Y, Kurita H, Komori T & Umeda M 2017. Multicenter Retrospective Study of the Risk Factors of Hemorrhage After Tooth Extraction in Patients Receiving Antiplatelet Therapy. *J Oral Maxillofac Surg*, 75, 1338-1343.
- Zirk M, Zinser M, Buller J, Bilinsky V, Dreiseidler T, Zoller JE & Kreppel M 2018. Supportive topical tranexamic acid application for hemostasis in oral bleeding events - Retrospective cohort study of 542 patients. *J Craniomaxillofac Surg*, 46, 932-936.

7 Erklärungen zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Klinik der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Berufsgenossenschaftlichen Universitätsklinikums Tübingen unter primärer Betreuung von Herrn Prof. Dr. Dr. S. Reinert durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. Dr. H. Weise, Facharzt für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, als Betreuer.

Sämtliche Versuche sowie die statistischen Auswertungen wurden von mir eigenständig nach Beratung sowie Anleitung durch Herrn Dr. G. Blumenstock (Institut für Biometrie durchgeführt).

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

8 Anhang

Im Anhang der Arbeit sind der Vollständigkeit halber diejenigen Tabellen angehängt, welche zum Gesamtkontext der Studie beitragen, jedoch nicht von erster-rangiger Aussagekraft sind.

8.1 Vorerkrankungen der Patienten

Tabelle 31: Vorerkrankungen der statistisch auswertbaren Patientengruppen I bis VII, mit Gruppengrößen von jeweils $n > 10$ Patienten. Ko-/Multimorbiditäten sind möglich.

Vorerkr	Ges.	999	I	II	III	IV	V	VI	VII
VHF/HRST	216	3	92	41	7	5	11	25	12
Thromb	61	3	28	15	0	0	1	8	1
Emb	30	3	12	3	1	0	1	6	1
Thromboph	14	3	8	1	0	0	0	3	0
HKE	78	3	39	8	4	1	1	9	6
HKEm	56	8	36	2	1	0	0	8	4
HKEb	21	8	4	5	3	0	1	1	2
HKRek	5	3	2	0	0	0	0	1	0
PM/Def	44	3	15	8	2	2	0	6	4
VAD	6	3	5	0	0	0	0	0	1
HKSt/I	35	3	10	5	4	3	0	5	1
HFang	9	3	7	1	1	0	0	4	1
ArtErkr	7	3	0	2	1	0	0	1	0
KHK	53	3	9	12	4	8	0	6	6
KHK+OP	54		12	8	8	8	0	1	4
pAVK	20	3	1	4	1	2	0	1	0
Apo/TIA	89	3	28	12	20	4	7	13	2
MCI	63	3	13	6	9	10	1	3	9

Vorerkr	Ges.	999	I	II	III	IV	V	VI	VII
NI+Dial	12	3	0	0	0	0	0	0	0
TPms	3	3	0	0	0	2	0	0	0
TPm	3	3	2	0	1	0	0	0	0
TPI	3	3	1	0	1	0	0	1	0
ZnMKG	10	3	1	0	0	0	0	1	1
ZvMKG	11	3	2	1	1	0	0	2	0
ZvRT/ChT	9	3	1	0	1	0	0	3	0
DM	87	2	22	8	13	8	4	11	9
ImmSupp	12	3	3	2	2	0	0	1	1
Cort	4	3	1	0	0	0	0	0	1
HIns	30	3	12	2	1	3	3	4	2
ArtHyp	134	3	43	19	19	15	3	15	3
MCard	2	3	0	1	0	0	0	1	0
PCard	2	3	0	0	0	0	0	1	1
ECard	12	3	5	0	1	0	0	1	1

Vorerkr = Vorerkrankung, Ges. = Anzahl an Patienten, 999 = Krankheit wurde bei Aufnahme nicht erfasst, VHF/HRST = Vorhofflimmern/Herzrhythmusstörungen, Thromb = Thrombose, Emb = Embolie, Thromboph = Thrombophilie, HKE = Herzklappenersatz, HKEm = mechanischer HKE, HKEb = biologischer HKE, HKRek = Herzklappenrekonstruktion, PM/Def = Pacemaker/Defibrillatorimplantation, VAD = Herzunterstützungssystem (VAD, engl.: ventricular assistant devices), HKSt/I = Herzklappenstenose/Insuffizienz, HFang = angeborener Herzfehler, ArtErkr = arterielle Erkrankung, KHK = koronare Herzkrankheit, KHK + OP = operierte KHK, pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit, Apo/TIA = Applex/transitorische ischämische Attacke, MCI = Myocardinfarkt, NI+Dial = Niereninsuffizienz+Dialyse, TP ms/m/l = Thrombozytopenie mittelschwer/mittel/leicht, ZnMKG/ZVMKG = Zustand vor/nach Operation eines Tumors in Mund-,Kiefer-,Gesichtsbereich, ZvRT/ChT = Zustand vor Radio-/Chemotherapie, DM = Diabetes mellitus, ImmSupp = Immunsuppressivaeinnahme, Cort = Cortisoneinnahme, HIns = Herzinsuffizienz, ArtHyp = Arterielle Hypertonie, MCard/PCard/ECard = Myo-/Peri-/Endocarditis durchgemacht oder Risiko

Tabelle 32: Auszug aus dem Verzeichnis der International Classification of Diseases des Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte 2020).

ICD-10-GM-2020	
D65.- bis D69.-	Koagulopathien, Purpura und sonstige hämorrhagische Diathesen
D68.-	Sonstige Koagulopathien
D68.3-	Hämorrhagische Diathese durch Antikoagulantien und Antikörper
D68.31	Hämorrhagische Diathese durch Vermehrung von Antikörpern gegen Faktor VIII
D68.32	Hämorrhagische Diathese durch Vermehrung von Antikörpern gegen sonstige Gerinnungsfaktoren
D68.33	Hämorrhagische Diathese durch Cumarine (Vitamin K-Antagonisten)
D68.34	Hämorrhagische Diathese durch Heparine
D68.35	Hämorrhagische Diathese durch sonstige Antikoagulantien
Z92.1	Dauertherapie (gegenwärtig) mit Antikoagulantien in der Eigenanamnese
Z92.2	Dauertherapie (gegenwärtig) mit anderen Arzneimitteln in der Eigenanamnese (inkl. Acetylsalicylsäure, ASS)
I00.- bis I99.-	Krankheiten des Kreislaufsystems
K00.- bis K14.-	Krankheiten der Mundhöhle, der Speicheldrüsen und der Kiefer
K00.-	Störungen der Zahnentwicklung und des Zahndurchbruchs
K01.-	Retinierte und impaktierte Zähne
K04.-	Krankheiten der Pulpa und des periapikalen Gewebes
K05.-	Gingivitis und Krankheiten des Parodonts
K08.-	Sonstige Krankheiten der Zähne und des Zahnhalteapparates
K08.88	Sonstige näher bezeichnete Krankheiten der Zähne und des Zahnhalteapparates
K09.-	Zysten der Mundregion, anderenorts nicht klassifiziert
K12.-	Stomatitis und verwandte Krankheiten
K12.2-	Phlegmone und Abszess des Mundes

8.2 Patienteneinteilung nach Medikamentengruppen

Tabelle 33: Gesamtpatientengut ($n = 428$) aufgeteilt nach Gruppengrößen und statistischer Auswertbarkeit. Statistisch auswertbare Patientengruppen I bis VII ($n > 10$). Statistisch nicht auswertbare Patientengruppen 8 bis 21 ($n \leq 10$).

Reingruppen mit singularer Gerinnungshemmung, $n > 10$		$n = 313$
I	Vitamin K-Antagonist (VKA)	$n = 160$
II	Direkte Faktor Xa-Hemmer (Xa)	$n = 65$
III	Thrombozytenaggregationshemmer, exkl. Heparin (TAH)	$n = 47$
IV	Duale Thrombozytenaggregationshemmung (Duale TAH)	$n = 27$
V	Direkte Thrombinhemmer (Dabigatran) (DTH)	$n = 14$
Statistisch auswertbare Kombinationsgruppen, $n > 10$		$n = 66$
VI	VKA + Bridging (NMH)	$n = 45$
VII	VKA + TAH	$n = 21$
Statistisch nicht auswertbare Gruppen, $n \leq 10$		$n = 49$
8	Heparin (UFH)	$n = 8$
9	Andere bzw. Fondaparinux	$n = 1$
10	VKA + Heparin	$n = 6$
11	VKA + TAH + Bridging (NMH)	$n = 5$
12	VKA + Heparin (UFH) + Bridging	$n = 3$
13	VKA + TAH + Heparin (UFH)	$n = 1$
14	Xa + TAH	$n = 9$
15	Xa + Bridging (NMH)	$n = 2$
16	Xa + duale TAH	$n = 2$
17	Xa + Heparin (UFH)	$n = 1$
18	TAH + Heparin (UFH)	$n = 6$
19	TAH + DTH	$n = 3$
20	Duale TAH + Heparin (UFH)	$n = 1$
21	Hauptmedikation nicht erfasst, aber perioperative NMH-Gabe bei $\text{INR} \neq \text{Zielbereich}$	$n = 1$

UFH = unfractioniertes Heparin, NMH = niedermolekulares Heparin

8.3 Nachblutungen der Patientengruppen I bis V nach Verwendung lokaler Hämostyptika

Tabelle 34: Aufteilung der Nachblutungen der Patienten der Gruppen I bis V nach Verwendung lokaler Hämostyptika ungeachtet der Wundversorgung.

Gruppe		Nachblutungen		Summe
		Ja	Nein	
I	<i>n</i>	9	122	131
	Zeile%	6,9	93,1	
II	<i>n</i>	1	49	50
	Zeile%	2	98	
III	<i>n</i>	2	31	33
	Zeile%	6,1	93,9	
IV	<i>n</i>	1	17	18
	Zeile%	5,6	94,4	
V	<i>n</i>	1	10	11
	Zeile%	9,1	90,9	
Summe		14	229	243

I = Vitamin K-Antagonisten (VKA), II = direkte Faktor Xa-Hemmer, III = Thrombozytenaggregationshemmer (TAH), IV = duale TAH, V = direkte Thrombinhemmer

8.4 Intraoperatives Management und Wundversorgung der Gruppen I bis VII

Tabelle 35: Aufteilung lokaler Hämostyptika in den Gruppen I bis VII.

Gruppe		LokHäm (alle)		Summe
		Ja	Nein	
I	<i>n</i>	131	29	160
	Zeile%	81,9	18,1	
II	<i>n</i>	50	15	65
	Zeile%	76,9	23,1	
III	<i>n</i>	33	14	47
	Zeile%	70,2	29,8	
IV	<i>n</i>	18	9	27
	Zeile%	66,7	33,3	
V	<i>n</i>	11	3	14
	Zeile%	78,6	21,4	
VI	<i>n</i>	29	16	45
	Zeile%	64,4	35,6	
VII	<i>n</i>	16	5	21
	Zeile%	76,2	23,8	
Summe		288	91	379

LokHäm (alle) = Lokales Hämostyptikum jegl. Art, I = Vitamin K-Antagonisten, II = Xa-Inhibitoren, III = Thrombozytenaggregationshemmer, IV = Duale Thrombozytenaggregationshemmung, V = Direkte Thrombinhemmer, VI = Vitamin K-Antagonisten + Bridging, VII = Vitamin K-Antagonisten + Thrombozytenaggregationshemmer

Tabelle 36: Aufteilung der intraoperativen Maßnahmen bei den Patienten der Gruppen I bis VII mit/ohne Nachblutungen, ungeachtet der Gerinnungshemmer und der Art der Wundversorgung. Mehrfachbelegungen sind möglich.

Intraoperative Maßnahmen	Nachblutungen		Summe
	Ja	Nein	
PD	26	259	285
AN	2	92	94
MAV	4	15	19
Ost	22	222	244
Absz	0	9	9
LokHäm (alle)	21	267	288
VerbPI	16	162	178
IntraalvHäm	5	133	138
Kompr	2	14	16
FibrKI	0	1	1
Bipo	8	57	65
TXA	1	25	26

PD = Plastische Deckung, AN = Adaptationsnaht, MAV = Mund-Antrum-Verbindung, Ost = Osteotomie, Absz = Abszessinzigion und -drainage, LokHäm (alle) = alle Arten der genannten lokalen Hämostyptika, VerbPI = Verbandsplatte mit CoePack-Beschickung, IntraalvHäm = Intraalveolär eingelegtes Hämostyptikum, Kompr = Kompression, FibrKI = Fibrinkleber, Bipo = Bipolare Elektrokoagulation, TXA = Tranexamsäureapplikation

Tabelle 37: Aufteilung der Nachblutungen nach intraoperativen Maßnahmen bei den Patienten der Gruppen I bis VII unter Beachtung der Nachblutungen (vgl. Zahlen in Klammern).

Intraop.Maßn.	Gerinnungshemmer (n ($n_{\text{Nachblutungen}}$))						
	I	II	III	IV	V	VI	VII
PD	118 (10)	36 (1)	52 (3)	25	12 (1)	42 (11)	17 (1)
AN	42 (1)	29	16	2 (1)	2	3	4
MAV	6 (1)	1	6 (1)	1	1	4 (2)	0
Ost	100 (9)	38 (1)	46 (3)	18	10	32 (9)	12 (1)
Absz	3	2	1	2	0	1	1
VerbPI	88 (8)	22 (1)	26 (2)	13	6	23 (5)	13 (1)
IntraHäm	69 (2)	32 (1)	24 (1)	6	4 (1)	3	6
Kompr	10 (1)	3	3 (1)	0	0	2	0
FibrKI	1	0	0	0	0	0	0
Bipo	25 (1)	7 (1)	16 (2)	3	5 (1)	9 (3)	2 (1)
TXA	10	8	3	2 (1)	1	0	1

Intraop. Maßn. = Intraoperative Maßnahmen, *PD* = Plastische Deckung, *AN* = Adaptationsnaht, *MAV* = Mund-Antrum-Verbindung, *Ost* = Osteotomie, *Absz* = Abszessinzision und -drainage, *LokHäm (alle)* = lokale Hämostyptika jegl. Art, *VerbPI* = Verbandsplatte mit CoePack-Beschickung, *IntraHäm* = Intraalveolär eingelegtes Hämostyptikum, *Kompr* = Kompression, *FibrKI* = Fibrinkleber, *Bipo* = Bipolare Elektrokoagulation, *TXA* = Tranexamsäureapplikation, *I* = Vitamin K-Antagonisten, *II* = Xa-Inhibitoren, *III* = Thrombozytenaggregationshemmer, *IV* = Duale Thrombozytenaggregationshemmung, *V* = Direkte Thrombinhemmer, *VI* = Vitamin K-Antagonisten + Bridging, *VII* = Vitamin K-Antagonisten + Thrombozytenaggregationshemmer

8.5 Nachblutungen der Gruppe I

Tabelle 38: Aufteilung der Nachblutungen der Gruppe I nach der Art der Wundversorgung.

Art der Wundversorgung		Nachblutungen		Summe
		Ja	Nein	
PD	<i>n</i>	10	108	118
	Zeile%	8,5	91,5	
AN	<i>n</i>	1	41	42
	Zeile%	2,4	97,6	
Summe		11	149	160

PD = Plastische Deckung, AN = Adaptationsnaht