LEITLINIEN ZAHNMEDIZIN

Seit über 5 Jahren nicht aktualisiert, Inhalte werden derzeit überprüft

S3-Leitlinie (Langversion)

Zahnärztliche Chirurgie unter oraler Antikoagulation/ Thrombozyten-aggregationshemmung

AWMF-Registernummer: 083-018
Stand: August 2017
Gültig bis: August 2020

Federführende Fachgesellschaften:
Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK)
Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie e.V. (DGMKG)

Beteiligung weiterer AWMF-Fachgesellschaften:
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)
Deutsche Gesellschaft für Implantologie im Zahn-, Mund- und Kieferbereich (DGI)
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)
Deutsche Gesellschaft für Parodontologie e. V. (DG PARO)

Beteiligung weiterer Fachgesellschaften/ Organisationen:
Arbeitsgemeinschaft für Kieferchirurgie (AGKi)
Arzneimittelkommission Zahnärzte (AKZ)
Berufsverband Deutscher Oralchirurgen (BDO)
Bundesverband der implantologisch tätigen Zahnärzte in Europa (BDIZ EDI)
Bundeszahnärztekammer (BZÄK)
Deutsche Gesellschaft für Ästhetische Zahnmedizin (DGÄZ)
Freier Verband Deutscher Zahnärzte (FVDZ)
Interdisziplinärer Arbeitskreis Zahnärztliche Anästhesie (IAZA)
Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung (KZBV)

publiziert bei: AWMF online
Das Portal der wissenschaftlichen Medizin

Autoren:

Peer W. Kämmerer (DGZMK, federführender Autor der Leitlinie, Leitlinienkoordination)
Bilal Al-Nawas (DGMKG, Leitlinienkoordinator)

Ko-Autoren:

Christian Berger (BDIZ EDI)
Matthias Burwinkel (DGI)
Harald Darius (DGK)
Monika Daubländer (IAZA)
Michael Frank (BZÄK, KZBV)
Ti-Sun Kim (DG PARO)
Paulus Kirchhof (DGK)
Jonas Lorenz (DGÄZ)
Armin Mainz (DEGAM)
Norbert Mrochen (BDO)
Emeka Nkenke (AGKi)
Robert Sader (DGÄZ)
Christoph Schindler (AKZ)
Martin Ullner (BDO)
Hans-Otto Wagner (DEGAM)
Thomas Wolf (FVDZ)

Methodische Begleitung:

Helmut Sitter (AWMF)
Silke Auras (DGZMK, Leitlinienbeauftragte)

Jahr der Erstellung: August 2017
vorliegende Aktualisierung/ Stand: August 2017
gültig bis: August 2020

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte/ Zahnärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte/ Zahnärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

INHALTSVERZEICHNIS

1 Priorisierungsgründe 1
2 Hintergrund 1
2.1 Prävalenz und Indikation oraler Antikoagulation/ Thrombozytenaggregationshemmung 1
2.2 Pharmakologische Grundlagen 5
2.3 Definition Eingriffsgrößen 6
3 Blutungsrisiko bei zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen 6
4 Präoperativer Umgang bei zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen unter Antikoagulation 7
4.1 Phenprocoumon, Warfarin 7
4.2 Dabigatran 9
4.3 Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban 11
5 Präoperativer Umgang bei zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen unter Thrombozytenaggregationshemmung 13
5.1 Acetylsalicylsäure 13
5.2 Clopidogrel, Prasugel, Ticagrelor 14
5.3 Duale Thrombozytenaggregationshemmung 15
6 Tripletherapie 16
7 Definition, Sinn und Möglichkeiten des „Bridgings“ 17
8 Präoperative Kautelen 20
8.1 Anamnese 20
8.2 Rücksprache mit dem behandelnden Hausarzt oder behandelnden Kardiologen 20
8.3 Labor 21
8.4 Aufklärung 22
8.5 Präoperative Vorbereitung 23
9 Intraoperative Kautelen 23
9.1 Art der Lokalanästhesie 23
9.2 Versorgung der Alveole 24
9.3 Hämostyptische Maßnahmen 25
9.4 Tranexamsäure 26
9.5 Schmerzmedikation mit NSAIDs 26
10 Postoperative Kautelen 27
10.1 Überwachung, Nachbehandlung 27
10.2 Abwägung ambulante vs. stationäre Behandlung 27
Literatur 29

1 Priorisierungsgründe

Im Bereich der zahnärztlichen Chirurgie können insbesondere postoperative Nachblutungen ein ernstzunehmendes Problem darstellen. Bei Patienten unter oraler Antikoagulation/Thrombozytenaggregationshemmung besteht eine weitgehende Unsicherheit bezüglich der Vorbereitung, der Durchführung sowie der Nachsorge im Rahmen zahnärztlich-chirurgischer Eingriffe. Die Einführung neuerer oraler Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmer impliziert weitere potentielle Schwierigkeiten bei der zahnärztlich-chirurgischen Behandlung. Ein Absetzen, eine Veränderung oder eine Reduktion der Antikoagulation erhöht das möglicherweise fatale Risiko thrombembolischer Ereignisse, andererseits sind letale Blutungsereignisse nach zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen unter oraler Antikoagulation/Thrombozytenaggregationshemmung ebenso möglich, bisher in der Literatur jedoch nicht dokumentiert. Somit ist der Zahnarzt herausgefordert, die Patienten zum einen vor thrombembolischen Komplikationen zu schützen und zum anderen bedrohliche Blutungen zu vermeiden [1]. Generell gilt es *a priori* sowohl bei den oralen Antikoagulantien als auch bei den Thrombozytenaggregationsinhibitoren gemeinsam mit dem Hausarzt oder behandelnden Kardiologen zu hinterfragen, ob diese Therapie noch notwendig ist [2]. Besteht demnach, zum Beispiel bei niedrigem Thromboserisiko, keine Indikation mehr, sollten die Medikamente abgesetzt werden. Falls weiterhin Indikationen für ein Beibehalten der oralen Antikoagulation/Thrombozytenaggregationshemmung bestehen, soll diese Leitlinie Empfehlungen für den Umgang mit Patienten unter oraler Antikoagulation/Thrombozytenaggregationshemmung, die zahnärztlich- chirurgische Eingriffe benötigen, erarbeiten und darstellen. Bei der Indikationsstellung und Planung von oralchirurgischen Eingriffen an Patienten mit medikationsbedingten Blutungsneigungen sollte neben dem Ausmaß der Antikoagulation bzw. Thrombozytenaggregationshemmung auch die operationsimmanente Blutungsgefährdung beachtet werden. Ferner dürfte das Nachblutungsrisiko einerseits von der Wundversorgung, andererseits von der perioperativen Compliance also der Therapieadhärenz des Patienten bestimmt sein. Nicht zuletzt entscheiden neben den genannten Kriterien die Schwere der Allgemeinerkrankung und schließlich die Lebensumstände des Patienten über die Behandlungsstrategie bis hin zu einem stationären Regime [3]. Diese letzteren, höchst individuellen Aspekte der Patientenbehandlung können in den Empfehlungen dieser Leitlinie allerdings nur angerissen werden.

Weiterhin ist hervorzuheben, dass diese Leitlinie bei Patienten mit kongenitalen und/oder erworbenen hämorrhagischen Diathesen keine Anwendung findet.

2 Hintergrund

2.1 Prävalenz und Indikation oraler Antikoagulation/ Thrombozytenaggregationshemmung

In Deutschland nehmen derzeit geschätzt etwa eine Million Menschen, also mehr als 1% der Bevölkerung, Substanzen zur oralen Antikoagulation/Thrombozytenaggregationshemmung ein [4]. Bei den meisten wird die Medikation langfristig rezeptiert. Indikationen für eine Antikoagulation bestehen prophylaktisch beispielsweise zur Vermeidung von thrombembolischen Ereignissen prä-, intra- und postoperativ, bei Eingriffen am Herzen (Herzkathetereingriffe, Herz-Lungen-Maschine) sowie zur Dialyse. Weitere Indikationen zur Antikoagulation bestehen beim Vorhofflimmern und -flattern, nach

Implantation mechanischer künstlicher Herzklappen, bei fortgeschrittener Arteriosklerose, bei peripheren arteriellen Verschlusskrankheiten, koronaren Herzkrankheiten, nach bereits stattgehabter tiefen Beinvenenthrombose, bei Aneurysmen aber auch bei untypischer Hämostase oder angeborenen Gerinnungsstörungen wie der APC-Resistenz (Tabelle 1). Thrombozytenaggregationshemmer werden vor allem zur primären (Acetylsalicylsäure) und sekundären Vorbeugung von Herzinfarkten und Schlaganfällen eingesetzt, da sich ihre Wirkung vor allem auf den arteriellen Teil des Gefäßsystems erstreckt. Ihre Indikationen werden in Tabelle 2 dargestellt.

Orale Antikoagulantien			
Substanz	**Wirkmechanismus**	**Indikation**	**Plasmahalbwertszeit**
Phenprocoumon, Warfarin	Bindung an die Vitamin-K-Epoxid-Reduktase und Hemmung der Carboxylierung von Glutamat	Rezidivprophylaxe von Thrombosen, Vorhofflimmern, bei Vorliegen künstlicher Herzklappen und Gefäßprothesen, bei koronaren Herzerkrankungen	Phenprocoumon: 160 h; Warfarin: 50 h
Dabigatran (NOAK)	Kompetitive und reversible Bindung an Thrombin. Hierdurch Blockade der Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin	1. Primärprävention von venösen thromboembolischen Ereignissen nach elektivem chirurgischen Hüft- oder Kniegelenksersatz 2. Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei nicht valvulärem Vorhofflimmern 3. Behandlung tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prävention von rezidivierenden TVT und LE	12-17 h
Rivaroxaban (NOAK)	Direkte, reversible und selektive Inhibition des Faktor Xa	Siehe Dabigatran	7-11 h
Apixaban (NOAK)	Direkte, reversible und selektive Inhibition des Faktor Xa	Siehe Dabigatran	8-14 h
Edoxaban (NOAK)	Direkte und reversible Inhibition des Faktors Xa	1. Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei nicht valvulärem Vorhofflimmern 2. Behandlung tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prävention von rezidivierenden TVT und LE	10-14 h

Tabelle 1:
Zusammenfassung von Wirkmechanismen, Indikationen und Plasmahalbwertszeiten der oral verfügbaren alten (Cumarine) und neuen (NOAK) Antikoagulantien (nach [5]). In der Regel beträgt die klinische Wirkung der oralen Antikoagulantien 3-4 Halbwertszeiten. Es dauert durchschnittlich in etwa 5 Halbwertszeiten, bis ein appliziertes Medikament im Plasma nicht mehr nachweisbar ist und überhaupt nicht mehr wirkt.

Orale Thrombozyten-aggregationshemmer			
Substanz	**Wirkmechanismus**	**Indikation**	**Plasmahalbwertszeit**
Acetylsalicylsäure	COX-1-Hemmung und Inhibition der Thromboxan-A2-Synthese	1. Koronare Herzkrankheit (KHK) 2. Prophylaxe von transitorischen ischämischen Attacken (TIA) und Hirninfarkten nach TIA oder Hirninfarkt 3. bei pAVK nach Eingriffen und zur Prophylaxe von sekundären vaskulären Komplikationen wie Herzinfarkt, Schlaganfall und vaskulärer Tod	ASS: 15-20 min; Salicylsäure: 2-3 h
Thienopyridine (Clopidogrel, Prasugel)	Irreversible Inhibition des thrombozytären ADP-P2Y12-Rezeptors	Duale Therapie in Kombination mit ASS im Rahmen von Koronarinterventionen sowie bei akutem Koronarsyndrom; Sekundärprophylaxe nach ischämischem Insult und Myokardinfarkt; bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit und als Alternative zu ASS bei der Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen	Clopidogrel: 6 h; Prasugel: 15 h
P2Y12-Antagonisten (Ticagrelor)	Reversible Inhibition des thrombozytären ADP-P2Y12-Rezeptors	Duale Therapie un Kombination mit ASS zur Verhinderung atherothrombotischer Ereignisse wie Herzinfarkt oder Apoplex bei Risikopatienten	7-12 h

Tabelle 2:
Zusammenfassung von Wirkmechanismen, Indikationen und Plasmahalbwertszeiten der oral verfügbaren Thrombozytenaggregationshemmer (nach [5]). Es ist bei den Plasmahalbwertszeiten allerdings zu beachten, dass die sich Wirkdauer - insbesondere bei irreversibler Hemmung - mit der Überlebenszeit der Thrombozyten (8-11 Tage) deckt.

2.2 Pharmakologische Grundlagen

In zunehmendem Maße werden Patienten, teilweise über mehrere Jahre oder sogar lebenslang, zur Verhinderung von thrombotischen und thrombembolischen Ereignissen ambulant mit Blutgerinnungsmitteln behandelt. Diese können in Antikoagulantien und in Thrombozytenaggregationshemmer unterteilt werden.

Unter Antikoagulantien werden indirekte und direkte Hemmer der plasmatischen Gerinnung subsummiert. Typische Vertreter der indirekten Antikoagulantien, also solcher, die einen Kofaktor zur Entfaltung der antikoagulatorischen Wirkung benötigen oder die Synthese der Gerinnungsfaktoren hemmen, sind zum einen die Heparine und zum anderen die oral einzunehmenden Vitamin-K-Antagonisten wie das Phenprocoumon und das Warfarin. Bei den Vitamin-K-Antagonisten handelt es sich um Cumarinderivate, die durch Inhibition der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX, X sowie der Proteine C, S und Z wirken. Unfraktionierte Heparine sind Antithrombin III-abhängige Thrombininhibitoren, die i.v. oder s.c. gegeben werden, während die fraktionierten, niedermolekularen Heparine den Faktor Xa bei s.c.-Gabe hemmen. Direkte orale Antikoagulantien („Neue Orale Antikoagulantien“ (NOAK), gelegentlich auch „Direkte Orale Antikoagulantien“ (DOAK)) interagieren mit einzelnen Gerinnungsfaktoren. Hier sind direkte Thrombininhibitoren wie das Dabigatran sowie Faktor Xa-Inhibitoren wie das Rivaroxaban, Apixaban und das Edoxaban als Wirkstoffe von aktueller klinischer Relevanz (Tabelle 1).

Heparine werden vor allem im stationären Bereich eingesetzt, haben einen schnellen Wirkbeginn und eine Halbwertszeit von 5-7 Stunden. Eine Überprüfung der Wirkung ist über verschiedene Laborparameter (unfraktioniert: partielle Thromboplastinzeit (PTT), niedermolekular: Anti-Xa-Aktivität) möglich; eine Antagonisierung mit Protamin ist verfügbar. Die Wirkung von den peroral applizierten Vitamin-K-Antagonisten im therapeutischen Bereich setzt erst nach Verbrauch der vorhandenen Gerinnungsfaktoren, also nach 48-72 Stunden bei einer langen Halbwertszeit von ungefähr 160 Stunden ein. Aufgrund der hohen inter- und intraindividuellen Variabilität wird mittels des International Normalisierten Ratio (INR) – einer internationalen Normierung des Quickwertes - bei den Cumarinen der individuelle Zustand des Patienten anschließend überwacht, wobei der jeweilige therapeutische INR je nach Indikation zwischen 2 und 3,5 liegen sollte (Tabelle 3). Im Notfall stehen zur Antagonisierung bevorzugt Prothrombinkonzentrate (PPSB) und alternativ gefrorenes Frischplasma (FFP) zur Verfügung. Eine Antagonisierung mit Vitamin K ist für den Notfall ungeeignet.

Bei oral aufgenommenem Dabigatran ist der maximale Plasmaspiegel nach 0,5-2 Stunden erreicht, wobei die Halbwertszeit mit 12-17 Stunden beziffert wird. Genauso wie bei den anderen NOAKs ist eine Messung der gerinnungshemmenden Wirkung nur durch spezialisierte Labortests, die nicht zu der klinischen Routine gehören, erfassbar. Daher ist das Monitoring schwierig; die verlängerte Blutungszeit kann nicht allein durch die Laborwerte vollständig dargestellt werden. Daher ist vor dem geplanten zahnärztlich-chirurgischen Eingriff vor allem die klinische Einschätzung der individuellen Blutungsneigung des Patienten („Blutungsanamnese“) wichtig. Dies könnte beispielsweise im Rahmen der präoperativen Zahnreinigung erfolgen.

Rivaroxaban erreicht seine Maximalkonzentration nach 2-4 Stunden und hat eine Halbwertszeit von 7-11 Stunden. Bei Apixaban liegt die Halbwertszeit bei 8-14 Stunden wobei der Spitzenspiegel nach 3-4 Stunden erreicht wird. Edoxaban hat eine Halbwertszeit von 10-14 Stunden; nach 1-2 Stunden ist die maximale Plasmakonzentration erreicht (Tabelle 1). Sowohl für den Thrombinantagonisten Dabigatran, als auch für die Klasse der Faktor Xa-Antagonisten (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban)

wurden Antidots zur schnellen Antagonisierung im Notfall entwickelt. Idarucizumab ist ein humanisiertes Antikörperfragment, das Dabigatran spezifisch bindet und die gerinnungshemmende Wirkung von Dabigatran innerhalb von Minuten nahezu vollständig antagonisiert [6, 7]. Andexanet alfa ist ein rekombinantes humanes Faktor Xa-Analogon. Die Substanz fungiert als Bindungsfalle für Faktor-Xa-Inhibitoren, indem es an diese bindet und einen Komplex bildet, so dass die antikoagulatorische Wirkung von Faktor Xa-Antagonisten größtenteils innerhalb von Minuten aufgehoben werden kann [7, 8]. Zum jetzigen Zeitpunkt kann aus wissenschaftlicher Sicht bei sehr begrenzter Erfahrung und sehr kleinen Studien noch nicht valide eingeschätzt werden, welchen klinischen Nutzen bzw. welche Risiken die beiden Antidots über die bisher nachgewiesene Normalisierung der Blutgerinnung hinaus haben.

Thrombozytenaggregationshemmer (Tabelle 2) wirken über eine, durch verschiedene Mechanismen induzierte, Funktionshemmung der Thrombozyten und sind daher von den Antikoagulantien abzugrenzen. Der am längsten in Gebrauch befindliche Wirkstoff aus dieser Gruppe ist die Acetylsalicylsäure (ASS). ASS entfaltet seine gerinnungshemmende Wirkung bereits in geringen Dosen über eine irreversible Hemmung der Cyclooxygenase-1 (COX-1), verhindert so die Thromboxan A_2-Bildung und hat eine mit der Überlebenszeit der Thrombozyten (8-11 Tage) analoge Wirkdauer. Zu den neueren oral zu applizierenden Thrombozytenaggregationshemmern gehören die irreversiblen Hemmer der Adenosidiphosphat (ADP)-Rezeptoren wie Clopidogrel und Prasugel. Bei Clopidogrel werden ungefähr eine Stunde nach Einnahme maximale Plasmaspiegel erreicht, die Halbwertszeit beträgt ungefähr 6 Stunden. Allerdings dauert der gewünschte Wirkeintritt von Clopidogrel in der üblichen Dosis mehrere Tage, kann aber durch die Gabe einer initialen Aufsättigungsdosis auf wenige Stunden verkürzt werden [9, 10]. Ticlopidin kann als Vorläufersubstanz von Clopidogrel verstanden werden, wobei die Plasmahalbwertszeit bei 1-2 h liegt. Aufgrund der im Vergleich zu Clopidogrel erhöhten Nebenwirkungen ist die Substanz therapeutisch in den Hintergrund getreten und wird nicht mehr angewandt. Prasugel hat ein dem Clopidogrel ähnliches Wirkprofil. Mit Ticagrelor liegt ein reversibler ADP-Hemmer vor, der in Kombination mit ASS zur Dualtherapie zugelassen ist. Aufgrund des anderen Mechanismus der Thrombozytenaggregationshemmer ist eine Substitution durch Heparin, wie bei den Cumarinen, nicht möglich (Tabelle 2).

2.3 Definition Eingriffsgrößen

In dieser Leitlinie werden typische akute und elektive zahnärztlich-chirurgische Eingriffe adressiert. Diese umfassen Zahnextraktionen (einfach und multipel), orale Lappenplastiken, kleine Weichgewebseingriffe, Osteotomien, Implantationen und Augmentationen [1]. Von diesen werden Eingriffe mit größerem Blutungsrisiko (infizierte Wunden und Abszesse, Eingriffe im Mundbodenbereich, im Sinus maxillaris und im retromaxillären Raum) unterschieden.

3 Blutungsrisiko bei zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen

Generell werden zahnärztlich-chirurgische Eingriffe mit einem nur niedrigen Blutungsrisiko bewertet [11]. Dabei ist allerdings von Bedeutung, ob eine suffiziente Versorgung der Wunde, zum Beispiel durch Nahtversorgung oder Komprimierbarkeit (Verbolzung/Tamponierung im Fall von Knochenblutungen), möglich ist. Im Falle infizierter Wunden oder Abszessen wird kein primärer Wundverschluss angestrebt. Daher ist hier das Blutungsrisiko möglicherweise erhöht. Eine zentrale Frage stellt die Komprimierbarkeit der Wunde dar, die ausgenommen im Bereich des Mundbodens, des Sinus maxillaris und des retromaxillären Raums meist gegeben ist.

Blutungsrisiko 1
Vor Beginn des Eingriffs soll das eingriffsbedingte Blutungsrisiko bewertet werden und die Strategie für die Wundversorgung (zum Beispiel Nahtversorgung, Komprimierbarkeit, Verbolzung) geklärt sein.
Empfehlungsgrad A
Expertenkonsens
Starker Konsens: 10/10

Blutungsrisiko 2
Bei Eingriffen mit größerem Blutungsrisiko (z.B. infizierte Wunden/Abszessen, im Bereich von Mundboden, Sinus maxillaris und im retromaxillären Raum) sollte die Behandlung durch Fachzahnärzte für Oralchirurgie/Fachärzte für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie bzw. durch Fachkliniken unter stationären Kautelen erfolgen.
Empfehlungsgrad B
Level of Evidence 4 (LoE 4)
Starker Konsens: 10/10

4 Präoperativer Umgang bei zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen unter Antikoagulation

4.1 Phenprocoumon, Warfarin

Anhand eines aktuellen systematischen Reviews [1] konnte gezeigt werden, dass zahnärztlich-chirurgische Eingriffe unter fortlaufender Therapie mit Phenprocoumon oder Warfarin im therapeutischen Bereich (Tabelle 3) möglich sind. Allerdings ist, selbst unter Beibehaltung strikter Kautelen (INR <4, Benutzung hämostatischer Maßnahmen (s.u.)) mit vermehrten, stillbaren Nachblutungen zu rechnen [1, 12, 13]. Somit beinhaltet das Gesamtrisiko des perioperativen Management des antikoagulierten Patienten zum einen kardiovaskuläre Risiken und zum anderen das Risiko lokaler Blutungen, die in ihrer Schwere allerdings meistens gut beherrschbar sind.

Phenprocoumon, Warfarin 1
Bei typischen, zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen im komprimierbaren Bereich soll die Therapie mit Cumarinen weitergeführt werden.
Empfehlungsgrad A
Level of Evidence 3 (LoE 3)
Starker Konsens: 10/10
Sondervotum der DGMKG: Die DGMKG teilt die Auffassung der Leitlinienautoren nicht. Eine konkrete Risikoanalyse zu den Alternativen des Weiterführens gegenüber dem Absetzen von Cumarinen ergab ein nahezu gleiches Gesamtrisiko unter Einschluss aller Risiken und unter Berücksichtigung der Schwere und Folgen der verschiedenen Risiken (Balevi 2010), mit einem geringen Vorteil der Strategie des Absetzen. Da auch die von Seiten der Leitlinienautoren eingeschlossenen Studien ausdrücklich **keine** Überlegenheit der Weiterführung einer Therapie mit Cumarinen gezeigt haben und daher insgesamt mindestens von einer Gleichwertigkeit der Risiken auszugehen ist, kann eine einseitige, strenge Empfehlung zugunsten des „Fortführens“ der Therapie mit Cumarinen nicht ausgesprochen werden. Die Empfehlung der DGMKG lautet daher: **Bei typischen, zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen im komprimierbaren Bereich <u>kann</u> die Therapie mit Cumarinen auch weitergeführt werden.** **Empfehlungsgrad A:** Level of Evidence 3 (LoE 3)

Phenprocoumon, Warfarin 2
Bei zahnärztlichen Eingriffen mit höherem Blutungsrisiko unter laufender Cumarintherapie sollte eine Behandlung durch Spezialisten/Fachkliniken, auch unter stationären Kautelen, erwogen werden.
Empfehlungsgrad B
Level of Evidence 4 (LoE 4)
Starker Konsens: 10/10

Indikation	INR-Bereich
Postoperative Prophylaxe tiefer venöser Thrombosen	2-3
Längere Immobilisation nach Hüftchirurgie und Operationen von Femurfrakturen	2-3
Therapie tiefer Venenthrombosen, Lungenembolien und transitorischer ischämischer Attacken	2-3
Rezidivierende tiefe Venenthrombosen, Lungenembolien	2-3
Myokardinfarkt, wenn ein erhöhtes Risiko für thrombembolische Ereignisse gegeben ist	2-3
Vorhofflimmern	2-3
Herzklappenersatz, biologisch	2-3
Herzklappenersatz, mechanisch	2-3,5

Tabelle 3:
Anhaltswerte der therapeutischen INR-Bereiche (aus [14])

4.2 Dabigatran

Bei Notfalleingriffen ist das Medikament dialysierbar [9]; schwere Blutungskomplikationen unter NOAKs stellen ein ernstes Problem dar und erfordern eine ausgesprochene Expertise im Bereich der Hämostaseologie. Zur Behandlung kann unter entsprechender Überwachung bei allen drei NOAKs die Gabe von Prothrombinkonzentraten (PPSB) oder rekombinantem Faktor VIIa erfolgen [9, 15-17]. Da bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion unter Medikation unter NOAKs letale Blutungen auftreten können, sollte vor allem vor klinischen Situationen, in denen es zu einer Abnahme der Nierenfunktion kommen könnte, die Nierenfunktion durch den Hausarzt überprüft werden. Bei eingeschränkter Nierenfunktion kann ein früheres präoperatives Absetzen sinnvoll sein. Aufgrund der Daten aus der Allgemeinchirurgie wird vor Eingriffen mit Blutungsrisiken ein Absetzen von Dabigatran bei einer Kreatinin-Clearance von >50 ml/min 2-3 Tage präoperativ empfohlen. Bei einer Kreatinin-Clearance von 30 – 50 ml/min erhöht sich die Karenzzeit auf ≥ 4 Tage. Bei allen NOAKs gilt, dass sie nach Eingriffen bei kompletter Hämostase nach dem Eingriff wieder angesetzt werden sollten; der maximale antikoagulative Effekt tritt 2 h nach Einnahme auf [18]. Die unten beschriebene Evidenz bezieht sich auf die Insertion zahnärztlicher Implantate (siehe Evidenztabellen) und wurde von der Leitliniengruppe auf einfache zahnärztlich-chirurgische Eingriffe im komprimierbaren Bereich ausgeweitet.

Dabigatran 1
Bei einfachen, zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen im komprimierbaren Bereich sollte die Therapie mit Dabigatran weitergeführt werden.
Empfehlungsgrad B
Level of Evidence 4 (LoE 4)
Starker Konsens: 11/11
Sondervotum der DGMKG: Die DGMKG teilt die Auffassung der Leitlinienautoren nicht. In der von den Leitlinienautoren zur Begründung zitierten Studie von Gomes-Moreno et al. wurden in der Dabigatran-Gruppe lediglich einfache Implantat-Insertionen vorgenommen, so dass das Blutungsrisiko nicht ohne weiteres auf andere zahnärztlich-chirurgischen Eingriffe übertragbar ist. Die Studie weist darüber hinaus Verzerrungen durch unterschiedliche Eingriffsarten in Studien- und Kontrollgruppe auf. Darüber hinaus werden Laborparameter angegeben, die unter dem beschriebenen Studienprotokoll nicht plausibel sind und stattdessen beweisen, dass die Patienten zu einem Zeitpunkt operiert wurden, zu dem keine Dabigatran-Wirkung mehr vorhanden war. Die Empfehlung der DGMKG lautet daher: **Bei einfachen, zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen im komprimierbaren Bereich kann die Therapie mit Dabigatran entweder für 1 Tag unterbrochen oder auch weitergeführt werden** **Empfehlungsgrad B** Level of Evidence 4 (LoE 4)

Dabigatran 2
Bei zahnärztlichen Eingriffen unter Dabigatran sollte der Operationszeitpunkt in möglichst großem Abstand, das heißt kurz vor der nächsten regulären Einnahme erfolgen.
Empfehlungsgrad B
Level of Evidence 4 (LoE 4)
Starker Konsens: 11/11

Dabigatran 3
Elektive zahnärztlich-chirurgische Eingriffe mit höherem Blutungsrisiko unter Dabigatran sollten nicht früher als 12-24 h nach der letzten Einnahme erfolgen; bei Niereninsuffizienz sollte ein längerer Zeitabstand eingehalten werden.
Empfehlungsgrad B
Level of Evidence 4 (LoE 4)
Starker Konsens: 11/11

Dabigatran 4
Dringliche zahnärztlich-chirurgische Eingriffen mit höherem Blutungsrisiko unter Dabigatran mit kürzer als 12-24 h nach der letzten Einnahme sollten verschoben oder einem Spezialisten/ einer Fachklinik zugeführt werden.
Empfehlungsgrad B
Level of Evidence 4 (LoE 4)
Starker Konsens: 11/11

Dabigatran 5
Soweit innerhalb der individuellen postoperativen Beobachtungszeit keine Blutungen aufgetreten sind, sollte die nächste Einnahme von Dabigatran unmittelbar erfolgen.
Empfehlungsgrad B
Level of Evidence 4 (LoE 4)
Starker Konsens: 11/12

4.3 Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban

In einer einfach verblindeten, prospektiven Fall-Kontroll-Studie wurden die Blutungsereignisse von Patienten unter Rivaroxaban-Medikation nach Insertion von dentalen Implantaten mit einer Gruppe ohne hämatologische Besonderheiten, die ebenfalls Implantate erhalten hatten, verglichen. Die diesbezüglichen Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant. Es handelt sich um eine gut durchgeführte klinische Studie bei einer allerdings nur geringen Patientenzahl und einer fehlenden Standardisierung des implantologischen Eingriffs [19]. Generell wird angeraten, das Medikament 1-2 Tage vor invasiven Eingriffen zu pausieren [9, 18, 20], wobei dies umstritten ist. Bei gleichzeitiger Einnahme von Rivaroxaban und Thrombozytenaggregationshemmern erhöht sich das Blutungsrisiko stark, weshalb hier besondere Vorsicht geboten ist. Es existiert Evidenz, die sich in erster Linie auf Daten der Allgemeinchirurgie bezieht, Apixaban ≥ 2 Tage und Edoxaban 1-2 Tage präoperativ abzusetzen. Wie auch bei den anderen NOAKs ist immer das Blutungsrisiko gegen die Dringlichkeit und Notwendigkeit des Eingriffs abzuwägen. Die gleichzeitige Anwendung von Edoxaban und anderen Antikoagulantien ist kontraindiziert. Acetylsalicylsäure, P2Y12-Antagonisten wie Clopidogrel und Prasugrel sowie nonsteroidale anti-inflammatorische Medikamente (NSAIDs) führen zu vermehrten Blutungen und einer Verlängerung der Blutungszeit. Insgesamt existiert bei Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban für den zahnärztlich-chirurgischen Bereich nur eine geringe Evidenz, weshalb die Empfehlungen vor allem auf den Expertenmeinungen der Leitlinienkommission beruhen. Wie bei Dabigatran bezieht sich die unten beschriebene Evidenz auf die Insertion zahnärztlicher Implantate (siehe Evidenztabellen) und wurde von der Leitliniengruppe auf einfache zahnärztlich-chirurgische Eingriffe im komprimierbaren Bereich ausgeweitet.

Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban 1
Bei einfachen, zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen im komprimierbaren Bereich sollte die Therapie mit direkten Faktor-Xa-Inhibitoren weitergeführt werden.
Empfehlungsgrad B
Level of Evidence 3 (LoE 3)
Starker Konsens: 11/11

Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban 2
Bei zahnärztlichen Eingriffen unter direkten Faktor-Xa-Inhibitoren sollte der Operationszeitpunkt in möglichst großem Abstand, das heißt kurz vor der nächsten regulären Einnahme erfolgen.
Empfehlungsgrad B
Level of Evidence 4 (LoE 4)
Starker Konsens: 11/11

Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban 3
Elektive zahnärztlich-chirurgische Eingriffe mit höherem Blutungsrisiko unter direkten Faktor-Xa-Inhibitoren sollten nicht früher als 12-24 h nach der letzten Einnahme erfolgen.
Empfehlungsgrad B
Level of Evidence 4 (LoE 4)
Starker Konsens: 11/11

Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban 4
Dringliche zahnärztlich-chirurgische Eingriffen mit höherem Blutungsrisiko unter direkten Faktor-Xa-Inhibitoren mit kürzer als 12-24 h nach der letzten Einnahme sollten verschoben oder einem Spezialisten/einer Fachklinik zugeführt werden.
Empfehlungsgrad B
Level of Evidence 4 (LoE 4)
Starker Konsens: 11/11

Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban 5
Soweit innerhalb der individuellen postoperativen Beobachtungszeit keine Blutungen aufgetreten sind, sollte die nächste Einnahme von direkten Faktor-Xa-Inhibitoren unmittelbar erfolgen.
Empfehlungsgrad B
Level of Evidence 4 (LoE 4)
Starker Konsens: 12/12

5 Präoperativer Umgang bei zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen unter Thrombozytenaggregationshemmung

Eine Monotherapie mit Thrombozytenaggregationshemmern hat, im Gegensatz zu einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung, eine nur gering ausgeprägte Korrelation zu prolongierten Blutungsereignissen nach zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen. Bei kleineren Eingriffen (multiple Extraktionen, Lappenplastiken, Alveoloplastiken, Biopsien) konnte ebenfalls kein Zusammenhang zwischen Art des Eingriffs und dem Auftreten von Nachblutungen evaluiert werden [21].

5.1 Acetylsalicylsäure

Das Risiko, unter einer niedrig dosierten Acetylsalicylsäure-Medikation (75-100 mg) während eines allgemeinchirurgischen Eingriffes eine Blutungskomplikation zu erleiden, ist um den Faktor 1,5 erhöht [22], wobei Studien, die sich mit zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen befassten, hier nur eine schwache wenn überhaupt eine Korrelation nachweisen konnten [21]. Weiterhin waren alle Blutungen nicht lebensbedrohlich und konnten problemlos durch die Anwendung lokaler Maßnahmen gestillt werden [23]. Im Gegensatz dazu erhöht sich das Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses beim Absetzen von Acetylsalicylsäure um das 3fache [23]. Ein Absetzen von Acetylsalicylsäure vor zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen ist daher, auch im Rahmen der durch aktuelle Leitlinien nicht empfohlenen Primärprophylaxe, nicht notwendig, kann aber bei niedrigem Thromboserisiko theoretisch erfolgen [24-26].

Acetylsalicylsäure 1
Bei zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen soll die niedrig dosierte Monotherapie mit Acetylsalicylsäure im Rahmen der Sekundärprophylaxe weitergeführt werden.
Empfehlungsgrad A
Level of Evidence 1a (LoE 1a)
Starker Konsens: 12/12

Acetylsalicylsäure 2
Die niedrig dosierte Behandlung mit Acetylsalicylsäure zur Primärprophylaxe sollte bei zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen weitergeführt werden.
Empfehlungsgrad B
Level of Evidence 1a (LoE 1a)
Starker Konsens: 12/12

5.2 Clopidogrel, Prasugel, Ticagrelor

Patienten unter Clopidogrel haben nach oralchirurgischen Eingriffen ein bis zu 2fach erhöhtes relatives Risiko einer prolongierter Nachblutung [21], wobei keine Einflüsse auf Morbidität und Mortalität berichtet wurden [23]. Prasugel führt zu einer ausgeprägteren Hemmung der Thrombozyteninhibition als Clopidogrel [27] bei geringeren interindividuellen Schwankungen [28, 29]. Ist nach Absprache mit dem behandelnden Hausarzt oder behandelnden Kardiologen ein kurzfristiges Absetzen der Thienopyridine möglich, so empfiehlt sich bei zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen ein Aussetzen der morgendlichen Gabe vor der Operation wobei durch die irreversible Thrombozytenhemmung durch Clopidogrel und Prasugel von einer Wirkdauer von 8-10 Tagen ausgegangen werden muss (s.o.). Durch die reversible Wirkung des ADP-Rezeptors P2Y12 durch Ticagrelor klingt die Thrombozytenhemmung hier nach 1-3 Tagen ab. Ist ein Absetzen nicht möglich, wird unter Belassen der Medikation unter Anwendung hämostyptischer Maßnahmen operiert [21, 30]. Während für Clopidogrel einzelne Vergleichsstudien vorliegen, sind diese für Prasugel und Ticagrelor nicht vorhanden.

Clopidogrel 1
Bei einfachen, zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen im komprimierbaren Bereich sollte die Monotherapie mit Clopidogrel weitergeführt werden.
Empfehlungsgrad B
Level of Evidence 2a (LoE 2a)
Starker Konsens: 12/12

Clopidogrel 2
Bei zahnärztlichen Eingriffen mit höherem Blutungsrisiko unter Monotherapie mit Clopidogrel sollte eine Behandlung durch Spezialisten/Fachkliniken erwogen werden.
Empfehlungsgrad B
Level of Evidence 4 (LoE 4)
Starker Konsens: 12/12

Prasugel, Ticagrelor 1
Bei einfachen, zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen im komprimierbaren Bereich sollte die Monotherapie mit Prasugel und Ticagrelor weitergeführt werden.
Empfehlungsgrad B
Level of Evidence 4 (LoE 4)
Starker Konsens: 12/12

Prasugel, Ticagrelor 2
Bei zahnärztlichen Eingriffen mit höherem Blutungsrisiko unter Monotherapie mit Prasugel und Ticagrelor sollte eine Behandlung durch Spezialisten/Fachkliniken erwogen werden.
Empfehlungsgrad B
Level of Evidence 4 (LoE 4)
Starker Konsens: 12/12

5.3 Duale Thrombozytenaggregationshemmung

Häufig werden bei Patienten (z.B. nach Stentimplantation) zwei Thrombozytenaggregationshemmer (v.a. Acetylsalicylsäure und ein Thienopyridin) eingesetzt. Acetylsalicylsäure wird hier lebenslang rezeptiert. Die Thienopyridine werden bei unbeschichteten, „bare metal“ Stents zusätzlich für 4 Wochen und bei beschichteten, „drug eluting“ Stents für mindestens 6 Monate empfohlen [31]. Bei Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom erfolgt die duale Thrombozytenaggregationshemmung mit Ticagrelor grundsätzlich für 12 Monate. Generell bleibt eine Verlängerung der Einzelfallentscheidung vorbehalten [28]. Dies kann wiederum auch nach zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen zu erheblichen postoperativen Blutungskomplikationen führen [21]. Das wichtigste Risiko für das Eintreten einer Stentthrombose (Hazard Ratio von 89,9), die in bis zu 75% der Fälle einen letal verlaufenden Myokardinfarkt zur Folge hat, ist das Absetzen der dualen Thrombozytenaggregationshemmung [9, 32]. Bei Patienten mit einem frisch implantierten Stent führte das Absetzen der Thrombozytenaggregation zu einer Mortalitätssteigerung von 20-40% [33]. Daher sollten elektive zahnärztliche Eingriffe erst nach Beendigung der dualen Thrombozytenaggregation stattfinden [31]. Selbst im Notfall ist die anti-aggregatorische Medikation nicht zu verändern. Hier können Thrombozytenkonzentrate, Desmopression und/oder Antifibrinolytika Anwendung finden [9], wobei diese wiederum die Gefahr eine Thrombose erhöhen. Das Verwenden von hämostyptischen Maßnahmen wie Nähte, der Applikation von Tranexamsäure und lokalem Druck hat bereits gute Ergebnisse in der Vermeidung von Blutungskomplikationen gezeigt [34].

Duale Thrombozytenaggregationshemmung 1
Eine duale Anti-Aggregation soll für zahnärztlich-chirurgische Eingriffe nicht ohne hausärztliche Rücksprache abgesetzt werden.
Empfehlungsgrad A
Level of Evidence 4 (LoE 4)
Starker Konsens: 12/12

Duale Thrombozytenaggregationshemmung 2
Elektive Eingriffe sollen verschoben werden, bis die duale Anti-Aggregation nicht mehr indiziert ist.
Empfehlungsgrad A
Level of Evidence 4 (LoE 4)
Starker Konsens: 12/12

Duale Thrombozytenaggregationshemmung 3
Auch bei Notfalleingriffen soll die duale Thrombozytenaggregationshemmung weiter appliziert werden.
Empfehlungsgrad A
Level of Evidence 4 (LoE 4)
Starker Konsens: 12/12

Duale Thrombozytenaggregationshemmung 4
Zeitnah durchzuführende zahnärztlich-chirurgische Eingriffe bei Patienten unter dualer Anti-Aggregation sollen unter guter Nachsorgemöglichkeit bzw. stationären Kautelen durchgeführt werden.
Empfehlungsgrad A
Level of Evidence 4 (LoE 4)
Starker Konsens: 12/12

6 Tripletherapie

Ist, beispielsweise bei Vorhofflimmern, eine dauerhafte orale Antikoagulation notwendig und erfordert die begleitende koronare Herzkrankheit (bei 20-30% der oral antikoagulierten Patienten [35]) eine Stentintervention, wird eine Tripletherapie mit oraler Antikoagulation und dualer Thrombozytenaggregationshemmung benötigt, die das Blutungsrisiko signifikant steigert [28]. Es ist

davon auszugehen, dass hier die Handlungsempfehlungen für die zahnärztliche Chirurgie analog zur dualen Thrombozytenaggregationshemmung sind.

Tripletherapie 1
Eine Tripletherapie soll für zahnärztlich-chirurgischen Eingriffe nicht ohne hausärztliche Rücksprache abgesetzt werden.
Empfehlungsgrad A
Level of Evidence 4 (LoE 4)
Starker Konsens: 12/12

Tripletherapie 2
Elektive Eingriffe sollen verschoben werden, bis die Tripletherapie nicht mehr indiziert ist.
Empfehlungsgrad A
Level of Evidence 4 (LoE 4)
Starker Konsens: 12/12

Tripletherapie 3
Auch bei Notfalleingriffen soll die Tripletherapie weiter appliziert werden.
Empfehlungsgrad A
Level of Evidence 4 (LoE 4)
Starker Konsens: 12/12

Tripletherapie 4
Zeitnah durchzuführende zahnärztlich-chirurgische Eingriffe bei Patienten unter Tripletherapie sollen unter guter Nachsorgemöglichkeit bzw. stationären Kautelen durchgeführt werden.
Empfehlungsgrad A
Level of Evidence 4 (LoE 4)
Starker Konsens: 12/12

7 Definition, Sinn und Möglichkeiten des „Bridgings“

Beim Bridging wird eine schwer steuerbare (Langzeit-) Antikoagulation perioperativ durch ein besser steuerbares Heparin überbrückt. Damit soll eine „ungeschützte Phase“ durch die Unterbrechung der Antikoagulation vermieden werden. Tatsächlich wurde im Abstract einer Arbeit aus dem Jahr 2000 angegeben, dass eine Unterbrechung der oralen Antikoagulation ohne Substitution in einem dreifach

erhöhten Embolierisiko mit potentiell letalen Komplikationen resultieren würde [36]. Ein methodisch korrekter Nachweis für diese Risikobewertung wurde nicht erbracht. Allerdings ist nicht zu erwarten, dass insbesondere bei den NOAKs ein solcher Nachweis jetzt, oder überhaupt zu erbringen ist.

Zum Bridging werden die Vitamin-K-Antagonisten 4-7 Tage präoperativ abgesetzt. Bei Unterschreiten der INR des therapeutischen Bereichs (<2; Tabelle 3) werden, je nach Indikation, subkutan applizierte niedermolekulare Heparine oder intravenös appliziertes unfraktioniertes Heparin angesetzt, wobei bei niedermolekularen Heparinen eine höhere Effizienz nachgewiesen werden konnte [39]. Ist das postoperative Blutungsrisiko vertretbar, in der Regel am ersten Tag nach dem Eingriff, wird mit der oralen Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten wieder begonnen, wobei die Heparine erst dann abgesetzt werden, wenn die INR wieder bei >2 liegt [38]. Zum Thema Bridging verweisen wir auf die aktuelle S1-Leitlinie der DEGAM.

Ein Bridging mit Heparinen ist unter Umständen bei Vitamin-K-Antagonisten und NOAKs aber nicht bei Thrombozytenaggregationshemmern sinnvoll. Allerdings ist auch bei größeren Eingriffen (z.B. Mundboden, Retromolarraum) die Praxis des Bridging derzeit umstritten. Nach Abschluss der Literaturrecherche dieser Leitlinie erschien eine randomisiere, doppelt-verblindete, Plazebo-kontrollierte klinische Studie, die das Risiko einer Thrombembolie bei 1884 Patienten mit Vorhofflimmern unter oraler Antikoagulation mit Warfarin verglich, wobei bei 950 Patienten kein Bridging (kompletter Abbruch der Antikoagulation/Plazebogabe) und bei 934 Patienten ein Bridging durchgeführt wurde. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass zwischen den beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied bezüglich thrombembolischer Ereignisse (ohne Antikoagulation 0,4%, Bridging 0,3%), wohl aber bezüglich der Blutungskomplikationen (ohne Antikoagulation 1,3%, Bridging 3,2%) existiert [37]. Diese Ergebnisse sind allerdings nicht unmittelbar auf die für Phenprocoumon notwendigen Unterbrechungs-Zeiten und bislang auch nicht auf andere Indikationen (z.B. zahnärztlich-chirurgische Eingriffe) zu übertragen.

Im Bereich der Zahn- Mund- und Kieferheilkunde, für kleinere zahnärztlich-chirurgische Eingriffe wie Zahnextraktionen und Osteotomien ergab sich in einer prospektiv randomisierten Studie zwar eine etwas höhere Zahl von Blutungsereignissen für die Fortführung der Antikoagulation, der Unterschied erreichte aber keine Signifikanz [38]. Kritisch anzumerken ist allerdings, dass in dieser Studie keine einheitliche operative Vorgehensweise für die Studiengruppen gewählt wurde. Im Gegensatz zur Antikoagulations-Gruppe wurden beispielsweise in der Bridging-Gruppe keinerlei lokale hämostyptische Maßnahmen durchgeführt, so dass die Studie ein Bias zugunsten der fortgeführten Antikoagulation beinhaltet.

Sollte ein Bridging notwendig sein, erfolgt dies immer in enger Rücksprache mit dem behandelnden Hausarzt oder behandelnden Kardiologen. Hier wird empfohlen, das Kreatinin im Serum zu bestimmen, um mögliche Indikationseinschränkungen zu bewerten.

Bridging 1
Typische zahnärztlich-chirurgische Eingriffe wie Zahnextraktionen, Osteotomien, Implantationen oder umschriebene Weichgewebseingriffe sollen unter laufender Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten ohne ein Bridging stattfinden.
Empfehlungsgrad A
Level of Evidence 3 (LoE 3)
Starker Konsens: 13/13
Sondervotum der DGMKG: Die DGMKG teilt die Auffassung der Leitlinienautoren nicht. Die von den Leitlinienautoren zur Begründung zitierte, prospektive Studie von Bajkin et al. (2009) zeigt nicht die Überlegenheit einer fortgesetzten Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten gegenüber einem Bridging, sondern lediglich, dass die Fortsetzung der Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten gegenüber einem Bridging nicht zu signifikant höheren Blutungskomplikationen führt. Tatsächlich lag die Blutungshäufigkeit in der Vit-K-Antagonisten Gruppe zwar höher aber noch nicht signifikant höher. Die ebenfalls von den Leitlinienautoren ebenfalls zur Begründung zitiert Studie von Clemm et al. (2015) [69] zeigte eine signifikant höhere Blutungsrate in der Gruppe der mittels Vit-K-Antagonisten behandelten Gruppe und ausdrücklich keine statistisch signifikant höhere Blutungsrate in der Bridging-Gruppe. Die Ergebnisse der Studie stehen daher im Gegensatz zu der in der Leitlinie angegebenen Empfehlung. Insofern kann, basierend auf dem Nachweis von bestenfalls Gleichwertigkeit und ausdrücklich nicht-Überlegenheit der Fortführung einer Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten in der Literatur, keine einseitige, strenge Empfehlung zugunsten des „Fortführens“ der Therapie mit Cumarinen ausgesprochen werden. Die Empfehlung der DGMKG lautet daher: **Typische zahnärztlich-chirurgische Eingriffe wie Zahnextraktionen, Osteotomien, Implantationen oder umschriebene Weichgewebseingriffe können entweder unter laufender Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten oder unter einem Bridging stattfinden.** **Empfehlungsgrad A** Level of Evidence 1b (LoE 1b*) * Die Aussagekraft der Studie von Bajkin et al. (2009) wird durch zwei Aspekte eingeschränkt: Zum einen wurden lediglich in der Antikoagulations-Gruppe lokale hämostyptische Maßnahmen durchgeführt (s.o.), so dass die Studie einen Bias zugunsten der fortgeführten Antikoagulation beinhaltet. Zum anderen wird in der Studie keine Fallzahlschätzung angegeben.

Bridging 2
Vor größeren Eingriffen (z.B. mit Bezug zu Mundboden, Sinus maxillaris oder dem retromaxillären Raum) kann die Umstellung auf Heparin (Bridging) sinnvoll sein.
Empfehlungsgrad 0
Level of Evidence 4 (LoE 4)
Starker Konsens: 13/13

8 Präoperative Kautelen

8.1 Anamnese

Wie aus dem oben Erwähnten zu entnehmen, kommt der Anamnese eine besondere Bedeutung zu. Patienten unter Antikoagulation und/oder Thrombozytenaggregationsinhibition haben oftmals einen Pass, in dem die rezeptierten Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmer sowie, wenn möglich und vorhanden, die aktuellen Laborwerte vermerkt sind. Die antikoagulatorische pharmakodynamische Wirkung eines NOAK lässt innerhalb von 12-24 h nach der letzten Einnahme zunehmend nach. Zur klinischen Einschätzung der Blutungsneigung eines Patienten unter NOAK-Behandlung ist daher die genaue Erhebung der Arzneimittelanamnese klinisch von hoher Relevanz. Hier ist insbesondere die Klärung der Frage am wichtigsten, wann die letzte Tablette welches genauen Wirkstoffs in welcher Dosierung eingenommen wurde [18].

Anamnese 1
Die Anamnese vor einem zahnärztlich-chirurgischen Eingriff soll immer speziell bekannte anamnestische Besonderheiten im Hinblick auf die Blutgerinnung beinhalten.
Empfehlungsgrad A
Level of Evidence 4 (LoE 4)
Starker Konsens: 13/13

Anamnese 2
Speziell bei NOAKs soll der Zeitpunkt der letzten Tabletteneinnahme erfragt werden.
Empfehlungsgrad A
Level of Evidence 4 (LoE 4)
Starker Konsens: 13/13

Anamnese 3
Speziell bei NOAKs soll vor zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen eine Nierenfunktionseinschränkung erfragt werden (siehe Abschnitt 4.2 „Dabigatran“).
Empfehlungsgrad A
Level of Evidence 4 (LoE 4)
Konsens: 10/13

8.2 Rücksprache mit dem behandelnden Hausarzt oder behandelnden Kardiologen

Primär obliegt es dem Zahnarzt, die Möglichkeiten durch lokale Maßnahmen eine suffiziente Blutstillung zu erreichen zu bewerten. Hausärzte können primär zwar das Risiko für thrombembolische Komplikationen, nicht aber den Umfang des zahnärztlichen Eingriffes einschätzen [36]. Es reicht bei

der Rechtfertigung entstandener Komplikationen nicht aus, den Vorgaben des Hausarztes oder behandelnden Kardiologen gefolgt zu haben; auch der Zahnarzt hat hier einen Teil der professionellen Verantwortung [36, 39]. Wenn das Nachblutungsrisiko hoch eingeschätzt wird, sollte vorab Kontakt zum Hausarzt oder zum behandelnden Kardiologen aufgenommen werden.

Rücksprache mit dem behandelnden Hausarzt oder behandelnden Kardiologen 1
Bei Rücksprache mit den Hausärzten oder Kardiologen soll durch den Zahnarzt erklärt werden, um welche Eingriffe und welches Blutungsrisiko es sich handelt.
Empfehlungsgrad A
Expertenkonsens
Starker Konsens: 13/13

Rücksprache mit dem behandelnden Hausarzt oder behandelnden Kardiologen 2
Die Notwendigkeit der Behandlung mit oralen Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmern sollte erfragt werden und gegebenenfalls im Sinne einer Nutzen-Risiko-Analyse gemeinsam mit dem Hausarzt oder Kardiologen unter Adressierung der o.g. Punkte evaluiert werden.
Empfehlungsgrad B
Expertenkonsens
Starker Konsens: 13/13

8.3 Labor

Ein INR >4 resultiert in einem inakzeptabel hohen Risiko für postoperative Blutungsereignisse [1, 40], das Unterschreiten des therapeutischen INR-Werts (Tabelle 3) ist wiederum mit einem erheblichen Risiko für thrombembolische Ereignisse verbunden. Die Hemmung der Blutgerinnung durch NOAKs und Thrombozytenaggregationshemmer ist nur durch spezielle Laboruntersuchungen zu bestimmen. Zu der individuellen Bestimmung der INR verweisen wir auf die entsprechende Leitlinie der DEGAM.

Labor 1
Bei Patienten mit Cumarinderivaten soll eine präoperative Bestimmung des INR (24-48 h vor dem Eingriff) erfolgen.
Empfehlungsgrad A
Expertenkonsens
Starker Konsens: 13/13

Labor 2
In Abhängigkeit des patienten-individuellen Blutungsrisiko und der Gerinnungssituation kann ein kürzeres Intervall zur Bestimmung des INR notwendig sein.
Empfehlungsgrad B
Level of Evidence 4 (LoE 4)
Starker Konsens: 13/13

Labor 3
Eine spezielle laborchemische Untersuchung der Gerinnungsparameter bei Patienten unter NOAKs und Thrombozytenaggregationshemmern vor zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen ist nicht sinnvoll.
Empfehlungsgrad A
Level of Evidence 4 (LoE 4)
Starker Konsens: 13/13

8.4 Aufklärung

Selbst unter Beibehaltung aller Vorsichtsmaßnahmen ist bei Patienten unter oraler Antikoagulation/Thrombozytenaggregationshemmung von einer, wenn auch nur gering erhöhten, Nachblutungsrate nach oralchirurgischen Eingriffen auszugehen [1, 30, 34].

Aufklärung 1
Die Patienten unter oraler Antikoagulation/ Thrombozytenaggregationshemmung sollen vor der Operation über mögliche Nachblutungen, über Verhaltensmaßnahmen bei Blutung und über ein prolongiertes Nachsorgeintervall aufgeklärt werden.
Empfehlungsgrad A
Expertenkonsens
Starker Konsens: 13/13

Aufklärung 2
Für den Notfall soll dem Patienten eine Möglichkeit zur Nachsorge – auch außerhalb der regulären Sprechstunde – geboten werden.
Empfehlungsgrad A
Expertenkonsens
Starker Konsens: 13/13

8.5 Präoperative Vorbereitung

Präoperative Vorbereitung 1
Die Wirkung von Vitamin-K-Antagonisten soll im unteren therapeutischen Bereich gehalten werden.
Empfehlungsgrad A
Level of Evidence 3 (LoE 3)
Starker Konsens: 13/13

Präoperative Vorbereitung 2
Präoperativ können Verbandsplatten angefertigt werden. Der Einsatz weiterer lokal hämostyptischer Maßnahmen (siehe Abschnitt 9 „Intraoperative Kautelen“) kann geplant werden.
Empfehlungsgrad A
Level of Evidence 4 (LoE 4)
Starker Konsens: 12/13

9 Intraoperative Kautelen

9.1 Art der Lokalanästhesie

Wenn keine anderweitigen Kontraindikationen bestehen, sind Lokalanästhetika wie Articain und Lidocain jeweils mit Vasokonstriktoren einsetzbar. Allerdings ist zu beachten, dass es durch das Nachlassen der Adrenalinwirkung zu einer verstärkten Blutung („Rebound“) kommen kann. Eine Leitungsanästhesie des Nervus alveolaris inferior ist auch ohne Zugabe von Adrenalin möglich [41]. Im Gegensatz hierzu ist bei der Infiltration unter Verwendung von Articain ein Vasokonstriktor notwendig [42], wobei auch in der geringen Konzentration von 1:400 000 eine für kürzere Eingriffe ausreichende Taubheit beobachtet wurde [42-44]. Da Techniken wie die Leitungsanästhesie des Nervus alveolaris inferior theoretisch eine erhöhte Rate an akzidentellen Verletzungen größerer Gefäße mit sich führen, wird bei Patienten unter oraler Antikoagulation/Thrombozytenaggregationshemmung ein Ausweichen auf Techniken geraten, durch die es zu signifikant weniger Gefäßverletzungen kommen kann. Bei der Infiltration im Vestibulum können kaum relevante Gefäße verletzt werden. Die intraligamentäre Anästhesie hat hohe Erfolgsraten, wobei bei sachgemäßer Durchführung keine solche Blutungen auftreten können [45, 46]. Allerdings ist die intraligamentäre Anästhesie an das Vorliegen eines Zahnes gebunden und es entsteht nur eine umschriebene Betäubung des Weichgewebes, die beispielsweise für Lappenoperationen oder Osteotomien möglicherweise nicht ausreicht.

Art der Lokalanästhesie 1
Die Anwendung von Adrenalin bei der zahnärztlichen Anästhesie von Patienten unter oraler Antikoagulation/ Thrombozytenaggregationshemmung kann befürwortet werden, wobei eine längere postoperative Nachkontrolle notwendig sein kann, da nach dem Nachlassen der Adrenalinwirkung eine erhöhte Blutungsrate möglich ist.
Empfehlungsgrad B
Level of Evidence 4 (LoE 4)
Starker Konsens: 13/13

Art der Lokalanästhesie 2
Bei Patienten unter oraler Antikoagulation/Thrombozytenaggregationshemmung sollte auf lokalanästhetische Techniken ausgewichen werden, die nur ein geringes bis kein Risiko einer Gefäßverletzung mit konsekutiver Nachblutung aufweisen.
Empfehlungsgrad B
Level of Evidence 4 (LoE 4)
Starker Konsens: 12/12

9.2 Versorgung der Alveole

Da das Granulationsgewebe in der Alveole einen nicht unerheblichen Grund für postoperative Blutungen darstellt, ist dieses im Rahmen der zahnärztlich-chirurgischen Operation vollständig zu entfernen [21]. Anschließend können lokale Hämostyptika wie zum Beispiel Kollagen und Gelatine eingelegt werden [38, 47]. Die darauffolgende Naht fixiert das eingelegte Material und senkt das Nachblutungsrisiko [21, 48], wobei randomisierte, prospektive Studien teilweise auch keinen Vorteil einer Naht nachweisen konnten [49, 50]. Die Empfehlung einer adaptierenden Naht bezieht sich somit auf die Expertenmeinung.

Versorgung der Alveole 1
Zur Senkung des Nachblutungsrisikos soll die Ausräumung von Granulationsgewebe erfolgen.
Empfehlungsgrad A
Level of Evidence 4 (LoE 4)
Starker Konsens: 12/12

Versorgung der Alveole 2
Die Anwendung von Nähten sollte als wichtige blutstillende Methode Anwendung finden.
Empfehlungsgrad B
Level of Evidence 4 (LoE 4)
Starker Konsens: 12/12

Versorgung der Alveole 3
Die adaptierende Naht der Alveole kann das Nachblutungsrisiko senken, wobei das Weichgewebe weniger traumatisiert wird als bei der Verwendung lokaler Lappenplastiken zur Deckung.
Empfehlungsgrad B
Level of Evidence 4 (LoE 4)
Starker Konsens: 12/12

9.3 Hämostyptische Maßnahmen

Neben der Naht ist die Anwendung von Hämostyptika bei der Behandlung von Patienten unter oraler Antikoagulation/Thrombozytenaggregationshemmung von großer Relevanz [48].

In einer Studie an 2400 Patienten unter Antikoagulation waren nur in 12 Fällen derartige lokale Maßnahmen nicht ausreichend, wobei allerdings in 7 der Fälle der INR über der therapeutischen Grenze lag [36]. Die einfachste und hoch effiziente Maßnahme ist die physikalische Kompression durch Aufbisstupfer [38] oder präoperativ angefertigte Verbandsplatten [51]. Weiterhin finden Fibrin- und Histoacrylkleber [52, 53], lokale antifibrinolytische Lösungen wie die Tranexamsäure [54], Kollageneinlagen [38], Gelatineschwämme [47] und Cyanoacrylate [24] Anwendung. Im Vergleich der einzelnen Maßnahmen untereinander konnten bisher weder Vor- noch Nachteile einzelner Maßnahmen nachgewiesen werden [48, 55-57]. Es scheint entscheidend zu sein, dass die besagten Hämostyptika nach individueller Präferenz überhaupt angewendet werden, da unbehandelte Kontrollgruppen unter oraler Antikoagulation/Thrombozytenaggregationshemmung regelmäßig höhere Nachblutungsraten aufwiesen [26, 58, 59].

Hämostyptische Maßnahmen 1
Bei Patienten unter oraler Antikoagulation/ Thrombozytenaggregationshemmung aber auch unter Bridging sollen hämostyptische Maßnahmen ergriffen werden.
Empfehlungsgrad A
Level of Evidence 3 (LoE 3)
Starker Konsens: 12/12

9.4 Tranexamsäure

Die Anwendung von Tranexamsäure als antifibrinolytische Mundspülung kann die Frequenz von Blutungen nach oralchirurgischen Eingriffen in signifikantem Ausmaß senken, ohne dass eine antikoagulatorische/anti-aggregatorische Medikation verändert wird [12, 54, 60, 61]. Entsprechend den DAC/NRF-Rezepturhinweisen ist das Medikament als dafür zugelassene Rezeptursubstanz erhältlich und über die Apotheke rezeptierbar. Ein Präparat kann auch individuell aus 5%iger Tranexamsäure (Cyklokapron®) durch Verdünnung einer 5 ml – Ampulle mit *Aqua ad injectabilia* auf 10 ml hergestellt werden. Im angloamerikanischen Raum ist die Anwendung erfolgreich und verbreitet (Spülung mit Tranexamsäure nach dem chirurgischen Eingriff sowie für 7 Tage, 4 mal am Tag für je 2 Minuten [60]), wobei sowohl bei Reduktion auf 5 als auch auf 2 Tage das gleiche positive Ergebnis gezeigt werden konnte [62]). Auch bei Patienten unter Thrombozytenaggregationshemmung konnten gute Ergebnisse gezeigt werden [34].

Tranexamsäure 1
Bei antikoagulierten (Vitamin-K-Antagonisten) Patienten kann eine 2- bis 7-tägige Mundspülung (4xd) mit 5%iger Tranexamsäure in Abhängigkeit vom zu erwartenden Blutungsrisiko in Erwägung gezogen werden, um Nachblutungsereignisse zu vermeiden.
Empfehlungsgrad B
Level of Evidence 1a (LoE 1a)
Starker Konsens: 12/12

Tranexamsäure 2
Auch bei Patienten unter Thrombozytenaggregationshemmung kann die Mundspülung mit Tranexamsäure positive Effekte zwecks Vermeidung von Nachblutungen haben.
Empfehlungsgrad B
Level of Evidence 4 (LoE 4)
Starker Konsens: 12/12

9.5 Schmerzmedikation mit NSAIDs

Nonsteroidale anti-inflammatorische Medikamente (NSAIDs) entfalten ihre Wirkung über eine transitorische Hemmung der Cyclooxygenasen. Es besteht Evidenz, dass zum Beispiel Ibuprofen und Naproxen bei Patienten unter Acetylsalicylsäure zu einer Verminderung der Thrombozytenaggregationswirkung führen könnte [63, 64], wobei hier die klinische Relevanz noch nicht geklärt ist. Der Effekt der NSAIDs auf die primäre Hämostase ist von ihrer Plasmahalbwertszeit abhängig [65, 66]. Die Blutungszeit bleibt normalerweise jedoch auch unter Einnahme gängiger NSAIDs im normalen Bereich, daher ist ein Absetzen der Medikamente vor zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen nicht notwendig [67]. Cyclooxygenase-2-spezifische Schmerzmedikamente haben keinen Einfluss auf die Gerinnung [68].

Schmerzmedikation mit NSAIDs 1
Eine bestehende Schmerzmedikation mit NSAIDs kann bei Patienten unter Antikoagulation/ Thrombozytenaggregationshemmung belassen werden.
Empfehlungsgrad 0
Level of Evidence 4 (LoE 4)
Starker Konsens: 12/12

Schmerzmedikation mit NSAIDs 2
Zur Schmerzmedikation von Patienten unter Antikoagulation/ Thrombozyten-aggregationshemmung können selektive Cyclooxygenase-2-Inhibitoren wie Etoricoxib aufgrund der geringeren Wirkung auf das Gerinnungssystem angewandt werden, um einen zusätzlichen Einfluss auf das Gerinnungssystem zu vermeiden.
Empfehlungsgrad 0
Level of Evidence 4 (LoE 4)
Starker Konsens: 12/12
Sondervotum der DEGAM: *Die DEGAM sieht keinen Vorteil in der Verwendung von selektiven Cyclooxygenase-2-Inhibitoren (sogenannten Cox-2-Hemmer oder Coxibe). Naproxen erscheint als Mittel der Wahl bei allen Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko. Für die Kurzzeittherapie akuter Schmerzen über wenige Tage ist bei Patienten ohne relevantes kardiovaskuläres Risiko Ibuprofen und Diclofenac geeignet [70,71].*

10 Postoperative Kautelen

10.1 Überwachung, Nachbehandlung

Postoperativ wird bei Patienten unter oraler Antikoagulation/Thrombozytenaggregationshemmung eine verlängerte Nachbeobachtungszeit empfohlen. Nach der Operation ist ein lokaler Druck, zum Beispiel durch Aufbisstupfer, zu applizieren. Anschließend ist eine Kontrolle der Wunde empfohlen, wobei bei persistierender Blutung entsprechende, oben bereits genannte, Maßnahmen zum Einsatz kommen. Die Anwendung von Elekrokoagulation ist bei Weichgewebseingriffen empfehlenswert. Die Anwendung von Tranexamsäure (s.o.) kann zu einer signifikanten Verminderung zu (Nach) Blutungen führen.

10.2 Abwägung ambulante vs. stationäre Behandlung

Ist die lokale Behandlung nicht möglich und/oder ist ein höheres Blutungsrisiko zu erwarten, wird eine stationäre Einweisung der Patienten empfohlen.

Abwägung ambulante vs. stationäre Behandlung 1
Im Falle größerer Eingriffe oder Operationen in schlecht komprimierbaren Gebieten bzw. bei Patienten mit Dual- oder Tripletherapie sollte eine stationäre Behandlung geplant werden.
Empfehlungsgrad B
Level of Evidence 4 (LoE 4)
Starker Konsens: 12/12

Abwägung ambulante vs. stationäre Behandlung 2
In Fällen prolongierter und/oder starker Nachblutung sollte eine stationäre Behandlung der betroffenen Patienten erwogen werden.
Empfehlungsgrad B
Level of Evidence 4 (LoE 4)
Starker Konsens: 12/12

Literatur

1. Kämmerer, P.W., et al., *Oral surgery during therapy with anticoagulants-a systematic review.* Clin Oral Investig, 2015. **19**(2): p. 171-180.
2. Rechenmacher, S.J. and J.C. Fang, *Bridging Anticoagulation: Primum Non Nocere.* J Am Coll Cardiol, 2015. **66**(12): p. 1392-403.
3. Burwinkel, M., *Eingriffe an Blutungspatienten Teil 1: Systematik zur Risikoeinschätzung.* Quintessenz, 2013. **64**(3): p. 339–350.
4. Kuramatsu, J.B., et al., *Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage.* JAMA, 2015. **313**(8): p. 824-36.
5. Kossler, J., U. Steigerwald, and U. Walter, *[Anticoagulants of primary haemostasis].* Hamostaseologie, 2009. **29**(3): p. 274-278.
6. Pollack, C.V., Jr., et al., *Idarucizumab for Dabigatran Reversal.* N Engl J Med, 2015. **373**(6): p. 511-20.
7. Costin, J., et al., *Reversal agents in development for the new oral anticoagulants.* Postgrad Med, 2014. **126**(7): p. 19-24.
8. Das, A. and D. Liu, *Novel antidotes for target specific oral anticoagulants.* Exp Hematol Oncol, 2015. **4**: p. 25.
9. Schlitt, A., et al., *Perioperativer Umgang mit Antikoagulanzien und Thrombozytenaggregationshemmern.* Deutsches Ärzteblatt, 2013. **110**(31.32): p. 525-532.
10. Angiolillo, D.J., et al., *High clopidogrel loading dose during coronary stenting: effects on drug response and interindividual variability.* Eur Heart J, 2004. **25**(21): p. 1903-1910.
11. Hoffmeister, H.M., et al., *Unterbrechung antithrombotischer Behandlung (Bridging) bei kardialen Erkrankungen.* Kardiologe, 2010. **4**: p. 365-374.
12. Gaspar, R., et al., *Use of tranexamic acid mouthwash to prevent postoperative bleeding in oral surgery patients on oral anticoagulant medication.* Quintessence Int, 1997. **28**(6): p. 375-379.
13. Evans, I.L., et al., *Can warfarin be continued during dental extraction? Results of a randomized controlled trial.* Br J Oral Maxillofac Surg, 2002. **40**(3): p. 248-252.
14. Marcumar(R), F., 2015.
15. Eerenberg, E.S., et al., *Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects.* Circulation, 2011. **124**(14): p. 1573-1579.
16. Zhou, W., et al., *Hemostatic therapy in experimental intracerebral hemorrhage associated with the direct thrombin inhibitor dabigatran.* Stroke, 2011. **42**(12): p. 3594-3599.
17. Kaatz, S., et al., *Guidance on the emergent reversal of oral thrombin and factor Xa inhibitors.* Am J Hematol, 2012. **87 Suppl 1**: p. S141-145.
18. Heidbuchel, H., et al., *Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation.* Europace, 2015.
19. Gomez-Moreno, G., et al., *Dental implant surgery in patients in treatment with the anticoagulant oral rivaroxaban.* Clin Oral Implants Res, 2015.
20. Schellong, S.M. and S. Haas, *Neue orale Antikoagulanzien und ihre Anwendung im perioperativen Umfeld.* Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther, 2012. **47**: p. 266–272.

21. Girotra, C., et al., *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, 2014. **43**(1): p. 99-106.
22. Burger, W., et al., *Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention - cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation - review and meta-analysis.* J Intern Med, 2005. **257**(5): p. 399-414.
23. Vaclavik, J. and M. Taborsky, *Antiplatelet therapy in the perioperative period.* Eur J Intern Med, 2011. **22**(1): p. 26-31.
24. Aldridge, E. and L.L. Cunningham, Jr., *Current thoughts on treatment of patients receiving anticoagulation therapy.* J Oral Maxillofac Surg, 2010. **68**(11): p. 2879-2887.
25. Ardekian, L., et al., *Does low-dose aspirin therapy complicate oral surgical procedures?* J Am Dent Assoc, 2000. **131**(3): p. 331-5.
26. Aframian, D.J., R.V. Lalla, and D.E. Peterson, *Management of dental patients taking common hemostasis-altering medications.* Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2007. **103**: p. S45.e1-11.
27. Dezsi, B.B., et al., *Prasugrel Versus Clopidogrel: A Comparative Examination of Local Bleeding After Dental Extraction in Patients Receiving Dual Antiplatelet Therapy.* J Oral Maxillofac Surg, 2015. **73**(10): p. 1894-900.
28. Scheller, B., et al., *Medikamente freisetzende Koronarstents und mit Medikamenten beschichtete Ballonkatheter - Positionspapier der DGK 2011.* Der Kardiologe, 2011. **5**: p. 411-435.
29. Payne, C.D., et al., *Increased active metabolite formation explains the greater platelet inhibition with prasugrel compared to high-dose clopidogrel.* J Cardiovasc Pharmacol, 2007. **50**(5): p. 555-62.
30. Bajkin, B.V., et al., *Dental extractions and risk of bleeding in patients taking single and dual antiplatelet treatment.* Br J Oral Maxillofac Surg, 2015. **53**(1): p. 39-43.
31. Grines, C.L., et al., *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, 2007. **49**(6): p. 734-9.
32. Iakovou, I., et al., *Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents.* JAMA, 2005. **293**(17): p. 2126-2130.
33. Kaluza, G.L., et al., *Catastrophic outcomes of noncardiac surgery soon after coronary stenting.* J Am Coll Cardiol, 2000. **35**(5): p. 1288-1294.
34. Sanchez-Palomino, P., et al., *Dental extraction in patients receiving dual antiplatelet therapy.* Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 2015. **20**(5): p. e616-20.
35. Nabauer, M., et al., *The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management.* Europace, 2009. **11**(4): p. 423-34.
36. Wahl, M.J., *Myths of dental surgery in patients receiving anticoagulant therapy.* J Am Dent Assoc, 2000. **131**(1): p. 77-81.
37. Douketis, J.D., V. Hasselblad, and T.L. Ortel, *Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation.* N Engl J Med, 2016. **374**(1): p. 93-4.
38. Bajkin, B.V., S.L. Popovic, and S.D. Selakovic, *Randomized, prospective trial comparing bridging therapy using low-molecular-weight heparin with maintenance of oral anticoagulation during extraction of teeth.* J Oral Maxillofac Surg, 2009. **67**(5): p. 990-995.
39. Wahl, M.J. and J. Howell, *Altering anticoagulation therapy: a survey of physicians.* JADA, 1996. **127**: p. 625-638.

40. Beirne, O.R. and J.R. Koehler, *Surgical management of patients on warfarin sodium.* J Oral Maxillofac Surg, 1996. **54**(9): p. 1115-1118.
41. Kämmerer, P.W., et al., *Comparison of 4% articaine with epinephrine (1:100,000) and without epinephrine in inferior alveolar block for tooth extraction: double-blind randomized clinical trial of anesthetic efficacy.* Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2012. **113**(4): p. 495-9.
42. Kämmerer, P.W., et al., *Comparative clinical evaluation of different epinephrine concentrations in 4% articaine for dental local infiltration anesthesia.* Clin Oral Investig, 2014. **18**(2): p. 415-21.
43. Daubländer, M., et al., *Clinical use of an epinephrine-reduced (1/400,000) articaine solution in short-time dental routine treatments--a multicenter study.* Clin Oral Investig, 2012. **16**(4): p. 1289-95.
44. Kämmerer, P.W., et al., *Epinephrine-reduced articaine solution (1:400,000) in paediatric dentistry: a multicentre non-interventional clinical trial.* Eur Arch Paediatr Dent, 2013. **14**(2): p. 89-95.
45. Shabazfar, N., et al., *Periodontal intraligament injection as alternative to inferior alveolar nerve block--meta-analysis of the literature from 1979 to 2012.* Clin Oral Investig, 2014. **18**(2): p. 351-358.
46. Kämmerer, P.W., et al., *Clinical efficacy of a computerised device (STA) and a pressure syringe (VarioJect INTRA) for intraligamentary anaesthesia.* Eur J Dent Educ, 2015. **19**(1): p. 16-22.
47. Cieslik-Bielewska, A., R. Pelc, and T. Cieslik, *Oral surgery procedures in patients on anticoagulants. Preliminary report.* Kardiol Pol, 2005. **63**(2): p. 137-40; discussion 141.
48. Blinder, D., et al., *Dental extractions in patients maintained on continued oral anticoagulant: comparison of local hemostatic modalities.* Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 1999. **88**(2): p. 137-40.
49. Bajkin, B.V., et al., *Comparison of efficacy of local hemostatic modalities in anticoagulated patients undergoing tooth extractions.* Vojnosanit Pregl, 2014. **71**(12): p. 1097-101.
50. Al-Mubarak, S., et al., *Evaluation of dental extractions, suturing and INR on postoperative bleeding of patients maintained on oral anticoagulant therapy.* Br Dent J, 2007. **203**(7): p. E15; discussion 410-1.
51. Eichhorn, W., et al., *Bleeding incidence after oral surgery with continued oral anticoagulation.* Clin Oral Investig, 2012. **16**(5): p. 1371-1376.
52. Rakocz, M., et al., *Dental extractions in patients with bleeding disorders. The use of fibrin glue.* Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1993. **75**(3): p. 280-282.
53. Al-Belasy, F.A. and M.Z. Amer, *Hemostatic effect of n-butyl-2-cyanoacrylate (histoacryl) glue in warfarin-treated patients undergoing oral surgery.* J Oral Maxillofac Surg, 2003. **61**(12): p. 1405-1409.
54. Ramstrom, G., et al., *Prevention of postsurgical bleeding in oral surgery using tranexamic acid without dose modification of oral anticoagulants.* J Oral Maxillofac Surg, 1993. **51**(11): p. 1211-1216.
55. Soares, E.C., et al., *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, 2014.
56. Halfpenny, W., J.S. Fraser, and D.M. Adlam, *Comparison of 2 haemostatic agents for the prevention of postextractional hemorrhage in patients on anticoagulants.* Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 2001. **92**: p. 257-259.

57. Carter, G., et al., *Tranexamic acid mouthwash versus autologous fibrin glue in patients taking warfarin undergoing dental extractions: a randomized prospective clinical study.* J Oral Maxillofac Surg, 2003. **61**: p. 1432-1435.
58. Devani, P., K.M. Lavery, and C.J.T. Howell, *Dental extractions in patients on warfarin: Is alteration of anticoagulant regime necessary?* Br Dent J, 1998. **36**: p. 107-111.
59. Blinder, D., et al., *Dental extractions in patients maintained on oral anticoagulant therapy: comparison of INR value with occurrence of postoperative bleeding.* Int J Oral Maxillofac Surg, 2001. **30**: p. 518-521.
60. Sindet-Pedersen, S., et al., *Hemostatic effect of tranexamic acid mouthwash in anticoagulant-treated patients undergoing oral surgery.* N Engl J Med, 1989. **320**(13): p. 840-3.
61. Carter, G., et al., *Tranexamic acid mouthwash versus autologous fibrin glue in patients taking warfarin undergoing dental extractions: a randomized prospective clinical study.* J Oral Maxillofac Surg, 2003. **61**(12): p. 1432-5.
62. Carter, G. and A. Goss, *Tranexamic acid mouthwash--a prospective randomized study of a 2-day regimen vs 5-day regimen to prevent postoperative bleeding in anticoagulated patients requiring dental extractions.* Int J Oral Maxillofac Surg, 2003. **32**(5): p. 504-7.
63. Meek, I.L., et al., *Interference of NSAIDs with the thrombocyte inhibitory effect of aspirin: a placebo-controlled, ex vivo, serial placebo-controlled serial crossover study.* Eur J Clin Pharmacol, 2013. **69**(3): p. 365-71.
64. Yokoyama, H., et al., *Influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on antiplatelet effect of aspirin.* J Clin Pharm Ther, 2013. **38**(1): p. 12-5.
65. Cronberg, S., E. Wallmark, and I. Soderberg, *Effect on platelet aggregation of oral administration of 10 non-steroidal analgesics to humans.* Scand J Haematol, 1984. **33**(2): p. 155-9.
66. Daniel, N.G., et al., *Antiplatelet drugs : is there a surgical risk?* J Can Dent Assoc, 2002. **68**(11): p. 683-7.
67. Schafer, A.I., *Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on platelet function and systemic hemostasis.* J Clin Pharmacol, 1995. **35**(3): p. 209-19.
68. Leese, P.T., et al., *Effects of celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor, on platelet function in healthy adults: a randomized, controlled trial.* J Clin Pharmacol, 2000. **40**(2): p. 124-32.
69. Clemm, R., Neukam, F. W., Rusche, B., Bauersachs, A., Musazada, S. und Schmitt, C. M., *Management of anticoagulated patients in implant therapy: a clinical comparative study.* Clin. Oral Impl. Res., 2016. **27**: p.1274–1282
70. Arzneimittelbrief 47, 2013, S: 67
71 Arzneimittelbrief 44, 2013, S: 66-68