

Aus der Abteilung für Mund- Kiefer- Gesichtschirurgie, plastische
Operationen
(Chefarzt: Prof. Dr. Dr. Th. Kreusch)
der Asklepios- Klinik Nord- Heidberg

**ERGEBNISSE NACH ZAHNÄRZTLICH- CHIRURGISCHEN
EINGRIFFEN BEI PATIENTEN MIT PHENPROCOUMON- UND
ACETYLSALICYLSÄURE- LANGZEITTHERAPIE**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Würde eines Doktors der Zahnheilkunde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

FLORIAN CÖLLE
aus Hamburg

Kiel 2010

1.Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. Kreusch

2.Berichterstatter: Prof. Dr. Yahyca Acil

Tag der mündlichen
Prüfung: 17.05.2010

Zum Druck
genehmigt, Kiel,
den

gez.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
1. Einleitung	5
2. Wundheilung, Blutgerinnung und Blutstillung	5
2.1 Wundheilung	5
2.2 Blutgerinnung	6
2.3 Komplikationen der Gerinnung	9
2.3.1 Die Nachblutung	10
2.4 Blutstillungsmethoden	12
2.4.1 Chirurgische Methoden	12
2.4.2 Pharmakologische Methoden	13
2.5 Antikoagulantien	15
2.5.1 Parenterale Antikoagulantien (Heparine)	15
2.5.2 Orale Antikoagulantien (Cumarine)	16
2.5.3 Thrombozytenfunktionshemmer	17
2.6 Gerinnungskontrolle	18
3. Material und Methoden	20
3.1 Fragestellung und Zielsetzung	20
3.2 Patienten	20
3.3 Operative Eingriffe	21
3.4 Wundversorgung	21
3.5 Datengewinnung	22
4. Ergebnisse	26
4.1 Patienten	26
4.2 Operative Eingriffe	28
4.3 Nachblutungen	29
4.4 Wundversorgung	33

4.5 Statistische Berechnungen.....	36
5. Diskussion	37
6. Zusammenfassung	46
7. Literaturverzeichnis.....	47
8. Danksagung	53
9. Lebenslauf.....	54

1. Einleitung

Die Fortschritte in der medizinischen Versorgung, die demographische Entwicklung in den westlichen Industrienationen und die deutlich verbesserte Therapierbarkeit kardiovaskulärer und thrombo-embolischer Erkrankungen, haben zu einer höheren Lebenserwartung beigetragen.

Durch die Zunahme zahnmedizinisch-konservierender Behandlungen in allen Altersgruppen der Bevölkerung steigt die Zahl und das Alter der Patienten die sich unter einer antikoagulativen Therapie oralchirurgischen Eingriffen unterziehen.

Diese Patienten gelten aufgrund der Herabsetzung der Blutgerinnung als Risikopatienten (5, 15, 18, 23, 42, 45), daneben muss natürlich die der Gerinnungshemmung zugrunde liegende Grunderkrankung beachtet werden.

Um das Risiko unvorhergesehener Blutungskomplikationen zu vermindern, muss eine an die Grunderkrankung und das Ausmaß der Gerinnungshemmung angepasste Therapie durchgeführt werden.

Obwohl eindeutige Stellungnahmen existieren (39, 55), die das Beibehalten der Phenprocoumontherapie für einen zahnärztlich-chirurgischen Eingriff empfehlen, wird von vielen Behandlern die Phenprocoumontherapie geändert oder abgesetzt, eine Umstellung auf Heparin veranlasst oder eine adäquate chirurgische Wundversorgung unterlassen.

2. Wundheilung, Blutgerinnung und Blutstillung

2.1 Wundheilung

Unter dem Begriff Wundheilung werden alle Vorgänge zusammengefasst, die der Wiederherstellung der Kontinuität durchtrennten Gewebes dienen (58).

Die Wundheilung wird von der lokalen Wundreaktion bestimmt und verläuft in 3 ineinander übergehenden Phasen:

Substratphase (exsudative Phase), vom 1. bis zum 4. Tag:

In dieser Phase füllt sich die frische Wunde mit Wundsekret. Es besteht aus Blut und Lymphe, die aus den verletzten Gefäßen und Gewebsspalten einfließen (56).

Der Verschluss der eröffneten Blutgefäße erfolgt durch Kontraktion und Thrombozytenaggregate. In dieser frühen Phase, ist die Wundregion durch den aus Fibrin und Gewebsbestandteilen bestehenden Wundschorf abgedichtet (33).

Schon einige Stunden nach Wundsetzung finden resorptive Prozesse statt, in denen durch Migration von Monozyten und Lymphozyten avitale Gewebsreste durch Phagozytose aus der Wunde eliminiert werden.

Proliferative Phase, vom 4. bis zum 7. Tag :

Kennzeichnend für dieses Stadium der Wundheilung ist die Einsprossung und Proliferation von Kapillaren und Fibroblasten.

Sie entstammen den benachbarten Gefäßen, aus denen sie zunächst in Form von Knospen, später schlingenartig einwachsen (52).

Durch weiteres Vordringen der Kapillarschlingen entsteht schließlich ein Netzwerk von Blutgefäßen.

Reparative Phase, vom 7. bis 21. Tag und darüber hinaus:

Nachdem der Defekt durch Bildung von Granulationsgewebe geschlossen ist, wird durch Ausreifung von Kollagen eine zunehmende Stabilität erreicht.

Es entwickelt sich ein zell- und gefäßarmes, faserreiches Narbengewebe.

Entscheidend für den Heilungsverlauf sind Form und Entstehungsweise der Wunde (56) sowie Art und Ausmaß der Keimbesiedelung (52).

Diese Voraussetzungen entscheiden darüber, ob die Wunde einen primären oder sekundären Heilungsverlauf nimmt.

Eine primäre Wundheilung findet immer dann statt, wenn glatte Wundränder durch chirurgischen Naht-, Klebe- oder Klammerverschluss eng adaptiert werden.

Der Weg der sekundären Wundheilung wird bei einem nicht behandelten, klaffenden Wundspalt beschritten. Die Wundränder sind weit voneinander entfernt, so dass ein großer Gewebsdefekt mit Granulationsgewebe überbrückt werden muss.

2.2 Blutgerinnung

Die Blutgerinnung und Verhinderung intravasaler Fibrinbildung beruhen auf einem komplexen Zusammenspiel der Gefäßwand, zellulärer Komponenten und plasmatischer Gerinnungsfaktoren (64).

Die im Blutplasma enthaltenen Gerinnungsfaktoren sind Glykoproteine, die als Enzyme oder als Kofaktoren wirken.

Mit Ausnahme der als Kofaktoren wirkenden Faktoren V und VIII und des Fibrinogens (Faktor I) handelt es sich bei den Gerinnungsfaktoren um Serinproteasen (Aminosäure Serin im aktiven Zentrum des Enzyms) (67).

Die Plasmakonzentration der meisten Gerinnungsfaktoren ist gering, (wenige mg/dl), wobei das Fibrinogen mit einem Konzentrationsbereich von 200 - 450 mg/dl den höchsten Anteil hat und damit deutlich zur Viskosität des Plasmas beiträgt (33).

Die Synthese der Gerinnungsfaktoren erfolgt fast ausschließlich in der Leber. Ausgenommen ist der großmolekulare Anteil des Faktors VIII (von-Willebrand-Faktor), welcher ubiquitär in den Gefäßendothelien gebildet wird. Die Faktoren des Prothrombinkomplexes (II, VII, IX und X) benötigen für ihre Synthese in der Leberzelle Vitamin K (35).

Nach Verletzungen, bei denen es zur Eröffnung kleinerer Blutgefäße gekommen ist, sistiert die Blutung beim Gesunden nach 1-3 Minuten von selbst (Blutungszeit).

Am Ort des Gefäßschadens kommt es durch Freisetzung vasokonstriktorischer Substanzen aus den Thrombozytengranula, (Serotonin und Adrenalin) zunächst zu einer reflektorischen Vasokonstriktion mit gleichzeitiger Freilegung kollagenreicher Strukturen der Gefäßwand und der umliegenden Gewebe.

Unter dem Einfluss des von-Willebrand-Faktors kommt es zur Adhäsion der Thrombozyten an diese Strukturen und zur Aggregation untereinander, so dass ein zunächst noch lockerer Plättchenthrombus entsteht, der das Gefäß verschließt. Dieses Stadium bezeichnet man als primäre Hämostase (56). In dieser Phase der reversiblen Aggregation erfahren die Thrombozyten eine Formänderung. Sie werden kugelig und bilden stachelartige Fortsätze (Pseudopodien) aus (32).

Nahezu gleichzeitig wird die irreversible Thrombozytenaggregation durch Thrombin eingeleitet, das unter der Wirkung von Gewebethromboplastin aus Prothrombin (Hemmung durch Cumarinderivate) entsteht (56, 76). Durch Reaktion des Thrombins mit Rezeptoren der Thrombozytenmembran erfolgt die Freisetzung von Ca-Ionen, die das Enzym Phospholipase A2 aktivieren. Die dadurch freiwerdende Arachidonsäure wird mit Hilfe der Cyclooxygenase (Hemmung durch Cox1-Hemmer, Acetylsalicylsäure) in die Endoperoxide PGG₂ und PGH₂ und weiter in die Thromboxane A₂ und B₂ umgewandelt (56). Die Endoperoxide und Thromboxan A₂ lösen die irreversible Aggregation und Strukturauflösung weiterer Thrombozyten

aus, wodurch Phospholipoproteine freierwerden, die als Plättchenfaktor 3 eine wichtige Rolle in der Blutgerinnung einnehmen (61).

Der immer noch labile Thrombozytenpfropf (weißer Abscheidungsthrombus) ist noch nicht in der Lage die verletzten Gefäße endgültig zu verschließen; erst im folgenden Prozess der sekundären Hämostase ist die Fibringerinnung so weit fortgeschritten, dass die Gefäße durch den roten Abscheidungsthrombus endgültig verschlossen werden (56). Der sekundären Hämostase liegen zwei unterschiedliche Mechanismen zugrunde: das extrinsische und das intrinsische System. Beide Systeme sind in vivo durch ausgiebige, funktionelle Querverbindungen miteinander verbunden (73).

Im innerhalb von Sekunden aktivierbaren extrinsischen System lösen Phospholipoproteine aus verletzten Gefäß- und Bindegewebszellen, im deutlich langsamer reagierenden intrinsischen System plasmatische Gerinnungsfaktoren den Prozess aus (73).

Der extrinsische Reaktionsweg erfährt seine Aktivierung aus der Verbindung von Gewebethromboplastin mit dem Gerinnungsfaktor VII, der in Gegenwart von Ca-Ionen den Faktor X in seine reaktionsfähige Form überführt.

Der intrinsische Mechanismus wird durch den Kontakt des Faktors XII mit Kollagen oder anderen negativ geladenen Oberflächen unter der Beteiligung von Kininogen und proteolytischer Enzyme wie Kallikrein, Thrombin und Trypsin gestartet (3).

Nach erfolgter Aktivierung der Faktoren XI und IX bildet die reaktionsfähige Form des Faktors IX gemeinsam mit dem Plättchenfaktor 3 und Ca-Ionen einen Enzymkomplex, der proteolytisch Faktor X aktiviert (56). Schrittmacher dieser Reaktion ist die aktive Form des Faktors VIII, der seinerseits thrombinabhängig ist.

Die letzten Reaktionsschritte der Blutgerinnung spielen in der Nachblutungsprophylaxe und Wundversorgung eine entscheidende Rolle (24, 34, 54).

Durch den Prothrombinaktivator wird durch proteolytische Abspaltung aus der Vorstufe Prothrombin das enzymatisch aktive Thrombin gelöst.

Als Peptidase ist Thrombin in der Lage, die Arginylverbindungen des Fibrinogenmoleküls aufzuspalten und somit einzelne (noch wasserlösliche) Fibrinmonomere zu erzeugen.

Die weitere Polymerisation der Fibrinmonomere geschieht in Anwesenheit von Fibrinopeptid A und Ca-Ionen (67).

Die Stabilität dieses Fibringerüsts ist aufgrund der ausschließlich bestehenden Wasserstoffbrückenbindungen eingeschränkt. Erst in Anwesenheit des durch Calciumionen und Thrombin aktivierten fibrinstabilisierenden Faktor XIII, entstehen kovalente Bindungen, welche die Ausbildung eines dichten Faserwerkes ermöglichen (56).

Die weitere Verfestigung des Fibrinmaschenwerkes erfolgt durch Retraktion der einzelnen Fibrinfäden, wobei das aus den Thrombozyten stammende Protein Thrombosthenin durch Kontraktion seiner Struktur eine Annäherung der Fibrinfäden herbeiführt (67). Es folgt die Phase der Einsprossung von Bindegewebe.

2.3 Komplikationen der Gerinnung

Obwohl Patienten ohne pathologische Veränderungen des Blutgerinnungssystems den größten Anteil der Patienten mit Nachblutungen stellen (17), sind es gerade Patienten mit kongenitalen oder erworbenen Gerinnungsstörungen die einem besonderen Blutungsrisiko unterliegen (5, 14, 17, 29, 30, 37, 42, 45).

Es existiert eine Vielzahl von Blutgerinnungsstörungen (hämorrhagischen Diathesen), die für die Planung und die Nachsorge eines operativen Eingriffes wichtig sind.

Gliedert man die hämorrhagischen Diathesen nach ihren Ursachen, gewinnt man gleichzeitig wesentliche Aspekte für die Risikoabschätzung und Hinweise für den therapeutischen Ansatz (27). Eine hämorrhagische Diathese ist eine angeborene oder erworbene Störung des Hämostasesystems, die zu einer erhöhten Blutungsneigung führt. Diese kann sich in Spontanblutungen oder verlängerten Blutungen nach Verletzungen oder Operationen manifestieren (38).

Zu den primären hämorrhagischen Diathesen werden alle Blutungsneigungen gerechnet, bei denen die Hämostasestörung nicht Begleitsymptom einer Grunderkrankung ist. Hierzu zählen die thrombozytär bedingten hämorrhagischen Diathesen, wie alle Formen der Thrombozytopenien und Thrombozytopathien sowie die plasmatisch bedingten Gerinnungsstörungen wie die von-Willebrandt-Erkrankung, Einzelfaktorenmängel und Störungen im Fibrinolyse-System (50).

Die sekundären hämorrhagischen Diathesen stellen ein Begleitsymptom einer schon bestehenden Grunderkrankung dar. Der wesentliche Unterschied zu den primären Hämostasestörungen besteht darin, dass meist mehrere Komponenten des Gerinnungssystems betroffen sind (50).

Häufig vorkommende Erkrankungen dieses Komplexes sind die urämisch und hepatisch bedingten Koagulopathien, aber auch die Störungen bei hämatologischen Erkrankungen und die Verlustkoagulopathie (50).

Eine Sonderform stellt die hämorrhagische Diathese unklarer Genese dar. Es handelt sich dabei um eine Blutungsneigung ohne labordiagnostisches Korrelat, deren Blutungssymptomatik mit den anderen Gerinnungsstörungen vergleichbar ist. Auch hier besteht das Leitsymptom aus spontan auftretenden Blutungen und erheblichen Nachblutungen (50).

Medikamentenassoziierte Blutungskomplikationen schließlich können durch die orale Einnahme oder parenterale Gabe von Antikoagulantien verursacht werden. Die wichtigsten Pharmazeutika sind die Vitamin K-Antagonisten in Form der Cumarinderivate, unfraktioniertes und niedermolekulares Heparin, Hirudin und Thrombozytenaggregationshemmer, wie Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel (50).

2.3.1 Die Nachblutung

Beim Erwachsenen kann bereits der Verlust von einem Liter Blut zu einer lebensbedrohlichen Situation führen. Bei Kindern und Kleinkindern besteht diese Gefahr wegen der insgesamt geringeren Blutmenge schon erheblich früher (58).

Jede ausgedehntere Blutung hat für den Organismus folgenschwere Konsequenzen. Der Verlust sauerstofftragender Blutzellen führt zu einer Sauerstoffverarmung der Körpergewebe (56).

Durch Verringerung der umlaufenden Blutmenge kommt es zur Reduktion des Füllungsdrucks der Gefäße. Die Folgen sind Abnahmen des venösen Rückstroms und des Herzschlagvolumens mit Einsetzen einer Hypovolämie, die in den hämorrhagischen Schock übergehen kann. Bei einem Blutverlust von über 50 % droht höchste Lebensgefahr. Jede Wundsetzung geht mit der Eröffnung von Blut und Lymphbahnen einher. Die Blutung ist anhaltender und stärker, wenn die Gefäße

durchschnitten oder durchrissen werden, im Gegensatz zur Gewebsquetschung, bei der die Blutung weniger in Erscheinung tritt (59).

Es werden folgende Blutungsarten unterschieden:

- Die Gefäßblutung

- aus der Arterie

- aus der Vene

- aus Arterie und Vene (Mischblutung)

- Die parenchymatöse Blutung

- Die Blutungen bei hämorrhagischen Diathesen (angeboren oder erworben)

Unter einer Nachblutung versteht man die nach fachgerechter Versorgung einer Wunde auftretende Blutung (38). In den allermeisten Fällen handelt es sich dabei um eine parenchymatöse Blutung, die, wenn sie länger bestehen bleibt, zu erheblichen Blutverlusten führen kann (59). Klinisch zeigt sich eine diffuse Blutung aus Schleimhauträndern, submukösem Gewebe und Knochen, ohne erkennbare Gefäßpulsation. Die Nachblutung kann als Frühblutung oder als Spätblutung, mit einer zeitlichen Verzögerung von Tagen in Erscheinung treten. Das Auftreten einer Nachblutung bedeutet nicht zwangsläufig die Manifestation einer Gerinnungsstörung.

Auch beim Gesunden kann durch den gefäßkontrahierenden Zusatz des Lokalanästhetikums eine reaktive Hyperämie mit konsekutiv einsetzender Blutung beobachtet werden (72). Die Infektion und der Zerfall des Blutkoagulums, eine gelöste Wundnaht oder eine gesteigerte Fibrinolyse im Rahmen überschießender Plasminaktivität sind ebenso an der Entwicklung einer Nachblutung beteiligt, wie postoperatives Fehlverhalten des Patienten (58).

Wiederholte Spülungen, nervöses Zungenspiel des Patienten, mechanische Alterationen der Extraktionswunde oder Alkohol- und Kaffeekonsum wirken sich störend auf eine geordnete Koagelbildung aus. Auch Rauchen nach Zahnextraktionen kann das frische Koagulum durch den in der Mundhöhle erzeugten Unterdruck lösen. Auslöser für eine Blutung post extraktionem sind auch eine Hypertonie wie auch schwere körperliche Arbeit und sportliche Betätigung.

Unerwähnt bleiben sollte auch nicht, dass chirurgische Unachtsamkeit Auslöser von Nachblutungen sein können. Als Beispiel sei das Belassen oder das unvollständige Entfernen von apikalem Granulationsgewebe nach Zahnextraktionen angeführt. Dieses pathologische Gewebe zeichnet sich durch eine hohe Vaskularisierung und damit einen hohen Blutdurchfluss, verbunden mit einer erhöhten Fibrinolyseaktivität aus. Die vollständige Exkochleation des Alveolenbodens dient daher auch der Prävention von Nachblutungen (40, 60).

2.4 Blutstillungsmethoden

Die anamnestischen Angaben des Patienten ermöglichen in der Mehrzahl der Fälle eine erste Bewertung, ob eine Gerinnungsstörung vorliegt.

Der dauerantikoagulierte Patient kann sich durch den Antikoagulantienpass ausweisen (65). Da bei operativen Eingriffen dieser Patienten nicht die Therapie der Nachblutung, sondern deren Vermeidung im Vordergrund steht (38), müssen geeignete Maßnahmen ergriffen werden, die entweder eine Stabilisierung des Koagels zur Folge haben oder direkt die Gerinnungskaskade aktivieren (54).

Die Methoden zur Blutstillung sind vielfältig und lassen sich in chirurgisch-mechanische (physikalische) und pharmakologische Maßnahmen unterteilen (27).

2.4.1 Chirurgische Methoden

Um Wundränder spaltfrei zu adaptieren und somit den Verschluss einer blutenden Wunde zu gewährleisten, ist die Naht das Mittel der Wahl. Blutungen aus einem durchtrennten Gefäß lassen sich durch Unterbindung oder nach Fassung breiterer Gewebspartien durch Umstechung stillen (58).

Bei der Zahnextraktion können die Wundränder der leeren Alveole ohne mobilisierende Maßnahmen in den meisten Fällen nicht vereinigt werden, so dass hier eine Naht das Koagulum stabilisiert.

Nach komplikationslosen Zahnentfernungen genügt oftmals zur dauerhaften Blutstillung eine bidigitale Adaptierung der Wundränder mit kurzfristiger Applikation von Aufbißstüpfen (27). Den gleichen therapeutischen Effekt erzielt eine feste

Tamponade der Wundfläche bei diffusen Sickerblutungen. Im Knochen kann eine stärkere Blutung auch durch sogenannte Knochenbolzung oder Einpressen von Knochenwachs gestillt werden (55).

Einen mechanischen Schutz und eine Ruhigstellung des Wundbereiches zur Fixierung des Koagels, bieten Abdeck- oder Verbandplatten und Interimsprothesen. Eine sichere Möglichkeit zur Stillung kleinerer Gefäßblutungen nach enoralen Operationen bietet die Diathermie als mono- oder bipolare Elektrokoagulation. Vergleichbare Ergebnisse lassen sich auch mit der Infrarot- und Heißluftkoagulation sowie der Laserkoagulation erreichen (27).

2.4.2 Pharmakologische Methoden

Zur Stillung von kapillären, diffusen Sickerblutungen finden Gazeprodukte aus oxidiertes, regeneriertes Zellulose ihre Anwendung. Die physikalisch-chemischen Eigenschaften bewirken eine unspezifische Aktivierung der Blutgerinnung. Darüber hinaus führt der niedrige pH- Wert zu einer Proteinkoagulation und Vasokonstriktion (38).

Eine weitere Möglichkeit zur Stillung von Nachblutungen und ihrer Prophylaxe, bietet der Einsatz von Kollagenpräparaten porcinen Ursprungs wie die Gelatineschwämmchen (26, 47) oder Kollagenpräparate bovinen Ursprungs, in Form von Kollagenvliesen, deren blutgerinnungsstimulierende Wirkung durch eine mechanische oder osmotische Irritation der korpuskulären Bestandteile des Blutes mit Ausbildung einer bioaktiven Matrix für die Hämostase erklärt werden (12).

Einen rein pharmakologischen Ansatz zur Blutstillung bilden die Anfang der 70er Jahre des letzten Jahrhunderts entwickelten Fibrinklebesysteme. Bei diesen handelt es sich um lokal wirksame Therapeutika, die den finalen Schritt der Blutgerinnung, also die Bildung eines stabilen Fibrinpolymers auslösen (19). Ein Fibrinkleber besteht aus folgenden (getrennten) Komponenten:

Fibrinogen (neuerdings human), Aprotinin (aus Rinderlungen), Gerinnungsfaktor XIII und Thrombin (human) mit Ca-Ionen. Die Mischung beider Komponenten erfolgt in einem speziellen Applikator. Im Vergleich zum menschlichen Blut übersteigen die zur Wirkung gebrachten Konzentrationen von Fibrinogen, Thrombin und Faktor XIII, die des Blutes um das 30- 35 fache (40).

Bei der nachfolgenden Reaktion wandelt Thrombin das Fibrinogen unter Abspaltung der Fibrinopeptide A und B in Fibrinmonomere um. Eine stabile Quervernetzung der Fibrinfäden wird durch die thrombinassoziierte enzymatische Aktivität des Faktor XIII katalysiert. Es entsteht ein festes, mechanisch stabiles Netz mit adhäsiven Eigenschaften (67).

Durch Aprotinin wird der fibrinolytische Einfluss von Plasmin auf das Fibrinpolymer gehemmt und somit der Abbau verzögert, bis es durch Bindegewebe ersetzt wird. Seit neuerer Zeit befinden sich auch Mischpräparate aus (equinem) Kollagen in Kombination mit einem Fibrinklebesystem auf dem Markt, die die Eigenschaften der Hämostase und der Gewebeklebung in sich vereinen (66). Dieses Produkt stellt ein Einkomponentensystem dar. Auf einem Kollagenvlies werden Fibrinogen, Thrombin, Fibrinolysehemmer und Faktor XIII in trockener Form platziert und steril verpackt. Unmittelbar vor seiner Anwendung wird das Vlies mit einer Calcium- Lösung oder mit Blut befeuchtet. Das Kollagenvlies dient der Auffüllung von Knochenhöhlräumen, wie Alveolen nach Zahnextraktionen und veranlasst bei Blutkontakt die Adhäsion und den Zerfall von Thrombozyten. Durch den Zusatz des Fibrinklebers entsteht ein potentes Hämostyptikum (6).

Ein weiterer pharmakologischer Ansatz das Risiko von Nachblutungen zu verringern, besteht in der lokalen Anwendung antifibrinolytischer Therapeutika, in Form von Mundspüllösungen (58, 64). Dabei wird der antifibrinolytischen Aktivität des Speichels Rechnung getragen, bei der das im Rahmen der Blutgerinnung gebildete Fibrin durch das Enzym Plasmin in lösliche Peptide abgebaut wird. Plasmin seinerseits, wird durch proteolytische Aktivierung der inaktiven Vorstufe Plasminogen gebildet. Diese Umwandlung erfolgt durch den gewebspezifischen Plasminogenaktivator (67). Dieser physiologische Prozess der Fibrinolyse, ist vor dem Hintergrund der Nachblutungsverhütung unerwünscht.

Durch Spülungen mit Trans-4-Aminomethylcyclohexancarbonsäure, der so genannten Tranexamsäure, lässt sich einer vorzeitigen Auflösung des Fibringerinnsels entgegenwirken. Der Wirkungsmechanismus beruht dabei auf einer Blockade der Plasminbildung durch Hemmung der proteolytischen Aktivität der Plasminogenaktivatoren (50, 64).

2.5 Antikoagulantien

Die Gruppe der antikoagulativ wirkenden Pharmazeutika lässt sich ungeachtet ihrer Wirkungsmechanismen in parenterale und orale Antikoagulantien einteilen (27). Trotz ihres unterschiedlichen Eingreifens in die Gerinnungskaskade besteht das therapeutische Ziel darin, die Fibrinbildung zu hemmen.

Ihr Indikationsspektrum umfasst demnach die Therapie und Prophylaxe thromboembolischer Erkrankungen.

2.5.1 Parenterale Antikoagulantien (Heparine)

Das am weitesten verbreitete parenterale Antikoagulanz stellt das Heparin und seine Modifikationen dar, so dass es sinnvoller ist von der Gruppe der Heparine zu sprechen. Die Bezeichnung Heparin wurde für eine ursprünglich aus der Leber (hepar) isolierte und antikoagulatorisch wirkende Substanzmischung gewählt (50). Grundbaustein ist ein negativ geladenes Disaccharid, das sich in Mastzellen in der Nähe der Blutgefäßwände und auf den Oberflächen von Endothelzellen findet (67). Durch Vernetzung dieser Grundbausteine entstehen unterschiedlich große Heparinmoleküle (50). Heparine mit Kettenlängen von 5-17 Zuckermolekülen werden als niedermolekulare oder fraktionierte, diejenigen mit einer Kettenlänge ab 18 als unfraktionierte Heparine bezeichnet. Neben der molekularen Größe unterscheiden sich die verschiedenen Heparine auch in ihrem Sulfatierungsgrad und ihrer Vernetzungsstruktur (50). Die antikoagulatorische Wirkung der unfraktionierten Heparine beruht auf einer Verstärkung der Antithrombin III-Wirkung, indem sie durch eine Konformationsänderung die Affinität des Antithrombins zu Thrombin um ein Vielfaches erhöhen. Dieses Plasmaprotein inaktiviert Thrombin durch Bildung eines irreversiblen Komplexes (27).

Die niedermolekularen Heparine beschleunigen hauptsächlich die Inaktivierung des Gerinnungsfaktor X, da sie aufgrund ihrer geringeren Größe nicht gleichzeitig an Thrombin und Antithrombin III binden können. Die Vorteile der niedermolekularen Heparine liegen in ihrer höheren funktionellen Halbwertszeit und Bioverfügbarkeit (33). Alle klinischen Situationen, die eine Antikoagulation erfordern, können eine Indikation für den Einsatz eines unfraktionierten Heparins sein. Diese Heparine sind

Antikoagulantien der ersten Wahl bei allen extrakorporalen Zirkulationsverfahren, wie Hämodialyse, Hämofiltration oder Herz-Lungen-Maschine (28). Aufgrund des schnellen Wirkungseintritts und der Möglichkeit zur vollständigen Neutralisation, eignen sich Heparine gut zur Steuerung der Antikoagulation.

Beide Heparinarten werden je nach festgelegter Therapie, gleichwertig in der Prophylaxe und Behandlung von thromboembolischen Komplikationen, wie der tiefen Venenthrombose und Lungenembolie eingesetzt (33).

Eine Alternative zu Heparin bei Unverträglichkeit, stellt das zur Gruppe der Heparinoide gehörende Danaparoid dar. Diese Stoffgruppe hat einen niedrigeren Sulfatierungsgrad und eine weniger komplexe Vernetzungsstruktur. Der Wirkungsmechanismus ist mit dem des niedermolekularen Heparins vergleichbar (50).

Eine andere Substanzklasse, das Hirudin, wird aus dem Speichel des sog. medizinischen Blutegels (*Hirudo medicinalis*) gewonnen. Hirudin hebt die enzymatische Aktivität des Thrombins durch eine Blockade seines katalytischen Zentrums auf. Auf dem Markt existieren zwei unterschiedliche Abkömmlinge. Das Lepirudin ist als Therapeutikum zur antikoagulatorischen Behandlung von Patienten mit heparininduzierter Thrombozytopenie, das Medikament Desirudin zur Thromboseprophylaxe zugelassen (50).

2.5.2 Orale Antikoagulantien (Cumarine)

1922 wurde erstmals über ein Viehsterben in Kanada berichtet, nachdem die Tiere große Mengen verdorbenen Süßklee gefressen hatten. Als Todesursache wurden spontane, abnorme Blutungen diagnostiziert. Als verursachende Substanz konnte aus den Pflanzen Dicumarol, ein Abbauprodukt von Cumarin, isoliert werden (53). Im Jahre 1942 wurden pharmakologische Weiterentwicklungen erstmalig eingesetzt. Als einzig verfügbare orale Antikoagulantien, nehmen Cumarinderivate seitdem zur Langzeitprophylaxe thromboembolischer Erkrankungen eine zentrale Rolle ein (49). Das mit Abstand am häufigsten eingesetzte orale Antikoagulanz ist in Deutschland das Phenprocoumon (Marcumar®, Falithrom®, Marcuphen®, Phenpro®). In den angelsächsischen Ländern ist dagegen Warfarin (Coumadin®) weiter verbreitet.

Das unter dem Handelsnamen Sintrom® vertriebene Cumarinderivat Acenocoumarol wird in Österreich und der Schweiz vertrieben (50, 64).

Alle genannten Medikamente üben die gleiche pharmakologische Wirkung aus, unterscheiden sich jedoch hinsichtlich ihrer Pharmakokinetik und ihren Halbwertszeiten. Besonderes Augenmerk ist auf die zeitliche Verzögerung in der Entwicklung des Gerinnungsstatus bei Einleitung, Änderung oder Unterbrechung der Antikoagulantientherapie zu legen (21).

Durch die Gabe eines Cumarinderivates kommt es zu einer Störung der γ -Carboxylierung der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X, sowie Protein C und S. Die Blockierung der γ -Carboxylierung erfolgt durch Hemmung der Epoxyreduktase im Vitamin-K-Zyklus. Es entstehen daraus abnorme Gerinnungsfaktoren, die Ihre Fähigkeit zur Bindung von Ca-Ionen (fehlender Chelatkomplex) verloren haben, woraufhin eine Verankerung genannter Faktoren an Phospholipidoberflächen vermindert ist (50, 67). Die Herabsetzung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes, ist das Fundament der therapeutischen Langzeitantikoagulation. Beispiele für Indikationen sind Rezidivprophylaxe nach venösen, thrombo-embolischen Ereignissen, Primärprophylaxe bei Vorhofflimmern und Antikoagulation bei künstlicher Herzklappe.

2.5.3 Thrombozytenfunktionshemmer

Unter den Thrombozytenfunktionshemmern stellt die Acetylsalicylsäure (ASS) das Mittel der Wahl dar, über das durch weltweite Studien die größten Erfahrungen vorliegen (33). Die pharmakologische Wirkung dieses Thrombozytenaggregationshemmers beruht auf einer Beeinflussung des Prostaglandinstoffwechsels in den Thrombozyten. Durch Acetylierung der Cyclooxygenase 1, wird dieses Enzym irreversibel gehemmt (67). Dabei wird unter anderem die Bildung des Prostaglandins Thromboxan blockiert, so dass seine stark aggregationsfördernde Wirkung vermindert wird. Durch die irreversible Hemmung der Cyclooxygenase 1 sind die Thrombozyten über den Zeitraum ihrer Lebensdauer von 7 Tagen, zur Thromboxanbildung nicht mehr befähigt.

ASS wird angewendet in der Rezidivprophylaxe von arteriellen, nicht kardiogenen, thrombotischen Komplikationen. Ebenfalls wird es zur Reokklusionsprophylaxe nach interventionellen, kardiologischen Eingriffen und nach Bypassanlage eingesetzt.

Bei ASS-Unverträglichkeit, Nichtansprechen oder genetisch bedingter ASS-Resistenz, wird zur Fortführung der Therapie die Alternativsubstanz Clopidogrel angewendet, das durch eine irreversible Hemmung einer der 3 bekannten thrombozytären ADP-Rezeptoren, die ADP-abhängige Thrombozytenaggregation blockiert.

Es ist zu beachten, dass Patienten nach Stentimplantation eine Kombinationstherapie aus ASS und Clopidogrel erhalten (50).

2.6 Gerinnungskontrolle

Vor einem größeren chirurgischen Eingriff ist es zur Risikoabschätzung notwendig einen Gerinnungsstatus für den gerinnungsinkompetenten Patienten zu erstellen. Es existiert eine Vielzahl von Testverfahren um Gerinnungsstörungen zu diagnostizieren. Zur Kontrolle des Therapieerfolgs bei oraler Antikoagulationstherapie wird hauptsächlich der Quick und der INR-Wert bestimmt (50). 1935 entwickelte A. J. Quick (64) eine Methode zur Bestimmung des Gerinnungsstatus einer Blutprobe, die heute Standard ist. In diesem Testverfahren wird das Gerinnungssystem durch Zugabe von Gewebethromboplastin zu Citratplasma aktiviert. Die Thromboplastinzeit erfasst die Aktivität aller an der extrinsischen Gerinnungsaktivierung beteiligten Faktoren (VII, X, V, II) und Fibrinogen (67).

Es werden also 3 der 4 Vit. K-abhängigen Faktoren (II, VII, IX, X) mit dem Quick-Wert erfasst. Im deutschsprachigen Raum wird die Thromboplastinzeit (TPZ) als Quick-Wert in %, in den angelsächsischen Ländern als Prothrombin-Time (PT) in Sekunden ausgedrückt (50).

Um eine vergleichbare Standardisierung der gemessenen Thromboplastinzeiten zu erreichen, wurde 1983 von der WHO die sog. INR (International Normalized Ratio) eingeführt. Der INR-Wert wird berechnet, indem die individuelle Thromboplastinzeit durch den Mittelwert eines gesunden Normalkollektivs dividiert und das Ergebnis mit dem ISI-Wert potenziert wird. Der ISI-Wert ist der „International Sensitivity Index“, ein Korrekturfaktor, für das eingesetzte Thromboplastinreagenz und das benutzte Messgerät (50).

Als Bezugsgröße für den INR-Wert wird die **Prothrombin-Ratio** verwendet, die definiert ist als der Quotient aus Thromboplastinzeit des Patientenplasmas und Thromboplastinzeit des Referenzplasmas, bezogen auf das WHO Standardthromboplastin. Zur Veranschaulichung dient folgende Formel:

$$\text{Prothrombin-Ratio} = \frac{\text{Patienten-TPZ (sec)}}{\text{Standardhumanplasma- TPZ (sec)}}$$

demnach ist: $\text{INR} = \text{Prothrombin-Ratio}^{\text{ISI}}$

Der Normalbereich für den Quick-Wert beträgt 70-120 %, für den INR-Wert beträgt er 0,8 bis 1,2. Mit abnehmendem Quick-Wert wird der INR-Wert größer, wobei die Höhe des angestrebten INR-Wertes von der Grunderkrankung des Patienten und der notwendigen Antikoagulation abhängig ist. Bei den laborseitig durchgeführten Testmethoden muss beachtet werden, dass beide Werte (Quick und INR) durch die Schwankungen bei der Quick-Wert-Bestimmung mit fehlender Kalibrierung der Thromboplastine untereinander schwer vergleichbar sind (Ausnahme: gleiche Methode, gleiche Reagenzien-Charge, gleiches Labor).

INR-Werte unterliegen im Gegensatz zu den Quick-Werten keinen Schwankungen und sind bei allen Laboren oder Selbstmessgeräten vergleichbar.

Bei der Einstellung einer Marcumartherapie sollte daher der INR bevorzugt werden.

3. Material und Methoden

3.1 Fragestellung und Zielsetzung

Patienten unter oraler Cumarin-Dauermedikation und Patienten unter ASS-Langzeittherapie unterliegen einem erhöhten Nachblutungsrisiko.

Ziel dieser Erhebung ist es festzustellen, wie hoch die Nachblutungshäufigkeit und das Nachblutungsrisiko bei Patienten ist, die, entsprechend den Empfehlungen, unter fortgesetzter Phenprocoumonmedikation, bzw. unter Beibehaltung der ASS-Langzeittherapie (100 mg/Tag) zahnärztlich-chirurgisch behandelt wurden.

Eine gerinnungsgesunde Vergleichsgruppe, bei der ebenfalls zahnärztlich-chirurgische Behandlungen gleichen Ausmaßes durchgeführt wurden, dient hierbei als Kontrollkollektiv.

Dazu soll untersucht werden, ob eine Korrelation zwischen der Nachblutungshäufigkeit und dem Ausmaß der Gerinnungshemmung (Höhe des INR) und der Anzahl der entfernten Wurzeleinheiten besteht.

Die Häufigkeit von Wundheilungsstörungen soll als Begleitbefund für alle genannten Patientengruppen mit erfasst werden.

Abschließend ist aufgrund der ermittelten Ergebnisse zu beurteilen, ob Zahnextraktionen ohne Substitution oder Unterbrechung der antikoagulativen Therapie durchgeführt werden können.

3.2 Patienten

In der vorliegenden Untersuchung wurden das Patientengut und die Operationsdaten der in der Asklepios-Klinik Nord-Heidelberg (Abt. MKG) und in einer zahnärztlichen Praxis in der Zeit vom 1.6.2000 bis 30.6.2004 versorgten Patienten statistisch ausgewertet.

Dabei wurden zwei verschiedene Patientenkollektive, die Gruppe der Phenprocoumon- Dauermedikation und die Gruppe der Acetylsalicylsäure- (ASS)-Langzeitanwender, die unter Aufrechterhaltung der antikoagulativen Therapie zahnärztlich-chirurgisch behandelt wurden, untersucht. Diese Daten wurden mit den Daten von Patienten verglichen, die, ungeachtet anderer Erkrankungen, keinerlei Auffälligkeiten im Gerinnungsstatus aufwiesen und ebenfalls zahnärztlich-chirurgisch behandelt wurden. Jedem Phenprocoumon- bzw. ASS-Patienten wurden per

Zufallsstichprobe 3 Patienten gleichen Geschlechts und gleichen Alters (+/- 5 Jahre) zugeordnet, die aufgrund von Anamnese und Krankenblatt gerinnungskompetent waren (Kontrollpatienten).

Aus den Daten wurden nur solche Kontrollpatienten ausgewählt, bei denen das Ausmaß den operativen Eingriffs und die Anzahl der entfernten Wurzeleinheiten den Daten der anderen Patientengruppen entsprach.

Kontrollpatienten mit klinisch nachweisbarem Alkoholabusus wurden wegen einer potentiellen, hepatisch bedingten hämorrhagischen Diathese von der Datenerfassung ausgenommen. Unterschiedliche Störparameter, wie sie sich aus postoperativem Fehlverhalten seitens des Patienten ergeben, fanden in der Erhebung keine Berücksichtigung.

Daten über nicht verifizierbare Patientenangaben zu Nikotingenuss und kontraindizierter, postoperativer Medikation wurden ebenfalls nicht in die Studie mit aufgenommen.

3.3 Operative Eingriffe

Untersucht wurden die postoperativen Ereignisse nach Zahnextraktion und operativer Zahnentfernung (Osteotomie). Da bei Zahnextraktionen je nach Zahnform unterschiedliche Mengen an Knochen freigelegt werden, wurden die Zähne in Gruppen nach Zahnwurzeleinheiten eingeteilt. Die Schneide- und Eckzähne des Ober- sowie Unterkiefers, die 2. Prämolaren des Oberkiefers und 1. und 2. Prämolaren des Unterkiefers wurden als eine Wurzeleinheit gewertet. 2 Wurzeleinheiten wurden den 1. Prämolaren des Oberkiefers und allen Unterkiefermolaren, 3 Wurzeleinheiten allen Oberkiefermolaren zugesprochen.

3.4 Wundversorgung

Die Blutstillung bei den Patienten unter Antikoagulationstherapie erfolgte durch Naht und Aufbisstopfer; meist fanden Kollagenvlieseinlagen oder Fibrinkleberanwendungen statt. In einigen Fällen wurden Verbandplatten und provisorische Prothesen eingegliedert. Extraktionsbedingte Mund-Antrum-Verbindungen wurden plastisch gedeckt.

Bei den Patienten aus der Kontrollgruppe fand wegen ihres unauffälligen Gerinnungsstatus die Wundversorgung mit Naht und Aufbisstupfer statt.

3.5 Datengewinnung

Das der Untersuchung zugrunde liegende Datenmaterial wurde aus den Krankenakten erhoben. Diese Datenerhebung erfolgte auf einem hierfür erstellten Erfassungsbogen, dessen statistische Auswertung mit Unterstützung des Instituts für medizinische Biometrie und Epidemiologie der Universität Hamburg durchgeführt wurde (Dipl. Math. Hr. Bubenheim). In diesem Erfassungsbogen wurden die Patientendaten, wie Geburtsdatum, Geschlecht, Grunderkrankung und Operationsdatum aufgenommen. Es erfolgte eine Differenzierung sowohl zwischen ambulanter und stationärer Behandlung, als auch zwischen Lokalanästhesie und Intubationsnarkose. Der operative Aufwand der Zahnentfernung wurde unterschieden in Zahnextraktion und operativer Zahnentfernung (Osteotomie), mit Nennung des Zahnes und Erfassung der Wurzeleinheiten.

Als weitere Parameter wurden postoperative Ereignisse, unterteilt in Nachblutung, Wundinfektion und Wundheilungsstörung, sowie die Wundversorgung erfasst. Das zeitliche Auftreten einer Nachblutung wurde als Früh und Spät charakterisiert.

Die Art der antikoagulativen Therapie und der Gerinnungsstatus wurden als international vergleichbarer INR-Wert aufgezeichnet.

Daten, zu deren Erfassung keine Zahlenwerte und Namen zwingend waren, wurden codiert in der Legende des Erfassungsbogens aufgelistet.

Id	nname	vname	sex	GebTag	GebMon	GebJahr	OPTag	OPMonat	OPJahr	Amb

StaA	ITN	GK	OP-Art	ExWE	OSTWE	Z18-48	Tu	Ta

Na	Fi	Ko	Pla	VP	NBL	WHS	WI	QW%	INR	Phe	ASS

Datenerfassungsbogen

Label	Klartext	Code			
id	fortlaufende Patientenummer	1, ..., n			
nname	Nachname des Patienten	Zeichenkette			. = unbekannt
vname	Vorname des Patienten	Zeichenkette			. = unbekannt
sex	Geschlecht	1=männlich	2=weiblich		9= unbekannt
GebTag	Geburtstag	1, ..., 31			99 =unbekannt
GebMon	Geburtsmonat	1, ..., 12			99 =unbekannt
GebJahr	Geburtsjahr	1890, ..., 1995			9999=unbekannt
OpTag	Behandlungstag	1, ..., 31			99 =unbekannt
OpMonat	Behandlungsmonat	1, ..., 12			99 =unbekannt
OPJahr	Behandlungsjahr	1990, ..., 1995			9999=unbekannt
AMB	Ambulant	1=ja	2=nein		9 =unbekannt
STA	Stationäre Behandlung	1=ja	2=nein		9 =unbekannt
ITN	Intubationsnarkose	1=ja	2=nein		9= unbekannt
GK	Grunderkrankung	1,...,18			99=unbekannt
OPArt	Durchgeführter Eingriff	1,...,17			99=unbekannt
ExWe	Extrahierte Wurzeleinheiten	1,...,30			99=unbekannt
OstWe	Osteotomierte Wurzeleinheiten	1,...,30			99=unbekannt
ExZahnNr	Extrahierte Zähne				
OstZahnNr	Osteotomierte Zähne				
Tu	Aufbisstupfer	1=ja	2=nein		9= unbekannt
Ta	Tabotamp	1=ja	2=nein		9= unbekannt
Na	Naht	1=ja	2=nein		9= unbekannt
Fi	Fibrinkleber	1=ja	2=nein		9= unbekannt
Ko	Kollagenpräparat	1=ja	2=nein		9= unbekannt
Pla	Plastische Deckung	1=ja	2=nein		9= unbekannt
VP	Verbandsplatte	1=ja	2=nein		9= unbekannt
NBL	Nachblutung	2=nein	3=ja, früh	4=ja,spät	9= unbekannt
WHS	Wundheilungsstörung	1=ja	2=nein		9= unbekannt
WI	Wundinfektion	1=ja	2=nein		9= unbekannt
QW%	Quickwert	Prozentangabe			9= unbekannt
INR	International normalized ratio	Wertangabe			9= unbekannt
Phe	Phenprocoumon- Patient	1=ja	2=nein		9= unbekannt
Ass	Acetylsalicylsäure	1=ja	2=nein		9= unbekannt
Z	Entfernter Zahn (nach intern. Zahnschema)	1=Ex	2=Ost		kein Eintrag=kein Ex od Ost
ZW	Zwilligspatient 1-3				

Legende Datenerfassungsbogen

Nr	Grunderkrankung
1	Herzklappenprothese
2	Myokardinfarkt
3	Thrombose
4	Kardiomyopathie
5	Arrhythmie
6	Arterielle Verschlusskrankheit
7	Gefäßprothese
8	Embolie
9	Herzklappenvitium
10	Apoplex
11	Bypass
12	Aneurysma
13	Koronare Herzkrankheit
14	Angina Pectoris
15	Diabetes
16	Herzklappenprothese und Apoplex
17	Arterielle Verschlusskrankheit und Angina Pectoris
18	Thrombose, Arrhythmie und Apoplex
19	Herzklappenprothese und Bypass
20	Herzklappenprothese, Arrhythmie, Apoplex und Bypass
21	Kardiomyopathie und Apoplex
22	Herzklappenprothese und Thrombose
23	Apoplex und koronare Herzkrankheit
24	Herzklappenprothese und Arrhythmie
25	Herzklappenprothese, Kardiomyopathie und koronare Herzkrankheit
26	Kardiomyopathie und Arrhythmie
27	Myokardinfarkt und koronare Herzkrankheit
28	Myokardinfarkt und Arrhythmie
29	Thrombose und Diabetes
30	Koronare Herzkrankheit und Diabetes
31	Myokardinfarkt und Bypass

Legende Datenerfassungsbogen

Nr	OP-Art
1	Wurzelspitzenresektion
2	Parodontal-Chirurgie
3	Knochenresektion
4	Implantation
5	Kieferhöhlen-OP
6	Zystektomie
7	Abzesseröffnung
8	Osteotomie
9	UK-Fraktur konservativ
10	UK-Fraktur-OP
11	Mittelgesichtsfraktur
12	Tumorresektion
13	Biopsie
14	Extraktion
15	Laserchirurgie
16	Explantation
17	Ostplatten Entf.
18	Abzesseröffnung und Extraktion
19	Extraktion und Osteotomie
20	Extraktion und Zystektomie

Legende Datenerfassungsbogen

4. Ergebnisse

4.1 Patienten

Im Beobachtungszeitraum wurden die Daten von insgesamt 91 Patienten analysiert, die eine medikamenteninduzierte Herabsetzung der Blutgerinnung aufwiesen. Darunter befanden sich 59 Patienten mit Phenprocoumontherapie und 32 Patienten unter einer Langzeitmedikation mit ASS (100 mg/Tag). Die Anzahl der Patienten aus der Kontrollgruppe belief sich auf 273 (91x 3).

Die internistischen Grunderkrankungen, bzw. die Indikationen zur antikoagulativen Therapie, sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tab. 1: Indikationen zur Therapie mit Phenprocoumon (Fallzahl = 59) und ASS (Fallzahl =32), z.T. Mehrfachnennung

Indikation	Phenprocoumon	ASS
Embolie	4	0
Art. Verschlusskrankheit	3	1
Herzklappenprothese	23	1
Apoplex	5	5
Thrombose	8	0
Arrhythmie	13	1
Bypass	7	2
Kardiomyopathie	6	2
Myokardinfarkt	3	9
Koronare Herzkrankheit	3	6
Gefäßprothese	1	1
Herzklappenvitium	1	2
Angina Pectoris	1	2

Nach Analyse der Geburtsjahrgänge in der Gruppe der Phenprocoumonpatienten, ergaben sich bei der Darstellung des durchschnittlichen Alters folgende Werte:

Das mittlere Alter für das gesamte Kollektiv der Phenprocoumonpatienten (männlich und weiblich) lag bei 62 Jahren, der Medianwert derjenigen, die eine Nachblutung aufwiesen (m. und w.) betrug ebenfalls 62 Jahre.

Abbildung 1 zeigt die Altersverteilung der Phenprocoumonpatienten und Nachblutungsereignisse. Dabei war der jüngste Patient 42 Jahre, der älteste war 83 Jahre alt. Es konnte den Nachblutungen kein Häufigkeitsgipfel in Bezug auf das Patientenalter zugeordnet werden. Das mittlere Alter aller Patienten unter ASS-Dauermedikation betrug 69 Jahre, das Durchschnittsalter aller Patienten aus der Kontrollgruppe die eine Nachblutung aufwies betrug 71 Jahre.

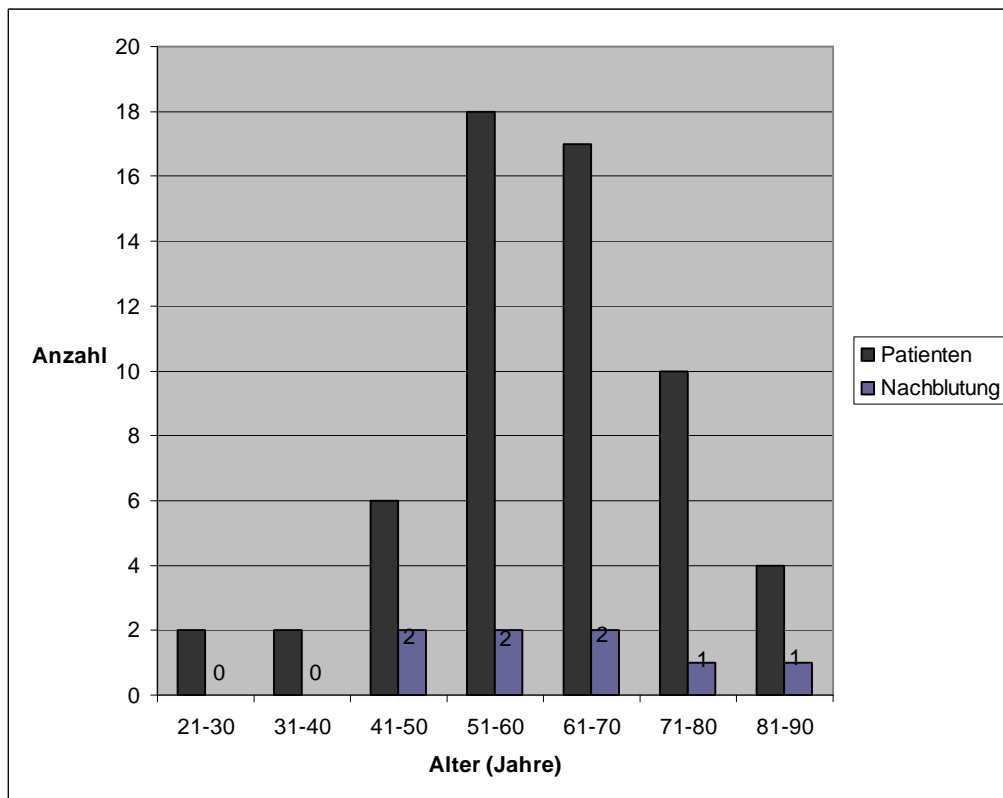


Abb. 1: Altersverteilung der Phenprocoumonpatienten und Nachblutungsereignisse

4.2 Operative Eingriffe

Im angegebenen Zeitraum wurden bei 364 Patienten insgesamt 773 Zähne mit 1231 Wurzeleinheiten entfernt. 725 Zähne mit 1136 Wurzeleinheiten wurden extrahiert, 48 Zähne mit 95 Wurzeleinheiten wurden operativ entfernt. Die Aufteilung für die einzelnen Kollektive stellt Tabelle 2 dar.

Tab. 2: Anzahl entfernter Zähne und Wurzeleinheiten

Pat. - Gruppe	Extraktionen (Wurzeleinheiten)	Osteotomien (Wurzeleinheiten)	Summe
<i>Phenprocoumon</i>	107(169)	7(14)	114
ASS	77(115)	4(9)	81
<i>Kontrollgruppe</i>	541(852)	37(72)	578

Eine weitere Unterscheidung zwischen extrahierten und operativ entfernten (osteotomierten) Zähnen im Hinblick auf die einzelnen Patientengruppen liefert Tabelle 3 in einer numerischen Auflistung, in der die absolute Fallzahl der Extraktionen und Osteotomien und ihr Verhältnis zueinander gelistet sind.

Das Verhältnis von Extraktion zu Osteotomie in der Phenprocoumon- und ASS-Gruppe ist nahezu gleich. In der Kontrollgruppe liegt das gleiche Verhältnis vor, da in der Gruppe der Kontrollpatienten für einen genauen Vergleich auch die Art der operativen Eingriffe (Extraktion oder Osteotomie) mit denen aus der Phenprocoumon- und ASS- Gruppe identisch sein musste.

Tab. 3: Technik der Zahnentfernung und Ihre Verteilung

Patienten	n	Extraktion	Osteotomie	Quote Extraktion(%)	Quote Osteotomie(%)
Phenprocoumon	59	53	6	90	10
ASS	32	28	4	88	12
Kontrollgruppe	273	243	30	89	11

Die graphische Aufbereitung des prozentualen Verhältnisses von extrahierten und osteotomierten Zähnen der einzelnen Gruppen liefert Abbildung 2.

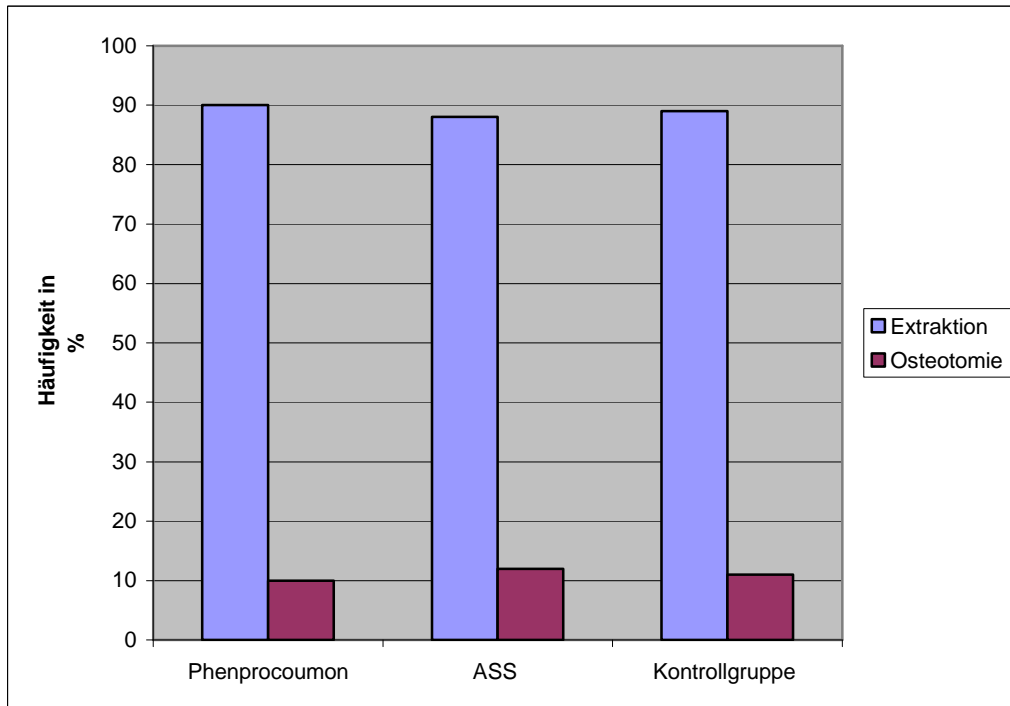


Abb. 2: Technik der Zahntfernung und Ihre prozentuale Verteilung

4.3 Nachblutungen

Im gesamten Patientengut fanden sich bei insgesamt 364 Eingriffen und derselben Anzahl von Patienten, 18 leichte Nachblutungen, die alle mit lokalen Blutstillungsmaßnahmen beherrscht werden konnten.

Die Verteilung der Nachblutungen in allen 3 Patientengruppen ist in Tabelle 4 und Abbildung 3 dargestellt.

Tab. 4: Häufigkeit von Nachblutungen

Patienten	Nachblutung		Gesamt
	Ja (%)	Nein (%)	
Phenprocoumon	8 (14)	51 (86)	59
ASS	1 (3)	31 (97)	32
Kontrollgruppe	9 (3)	264 (97)	273
Alle Gruppen	18 (5)	346 (95)	364

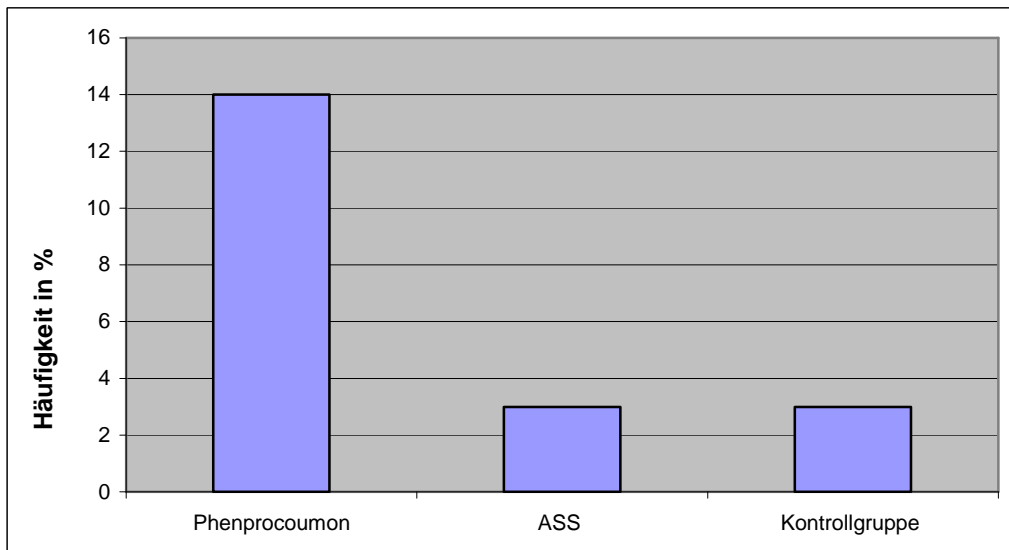


Abb. 3: Auftreten von Nachblutungen in %

Es wurden bei 273 Kontrollpatienten 9 Nachblutungen (3 %), davon alle am Operationstag, beobachtet. Die Patienten unter Phenprocoumontherapie wiesen 8 Nachblutungen auf (14 %), von denen 7 am selben Tag, 1 am Folgetag in Erscheinung traten. Ein signifikanter Unterschied der Gerinnungsparameter mit und ohne Nachblutungsereignis war in diesem Kollektiv nicht nachweisbar.

Lediglich eine Nachblutung (3 %) am Folgetag des operativen Eingriffs (7 entfernte Wurzeleinheiten) war in der Gruppe der ASS-Anwender zu verzeichnen. Dieser Patient wies gleichzeitig eine Wundheilungsstörung auf.

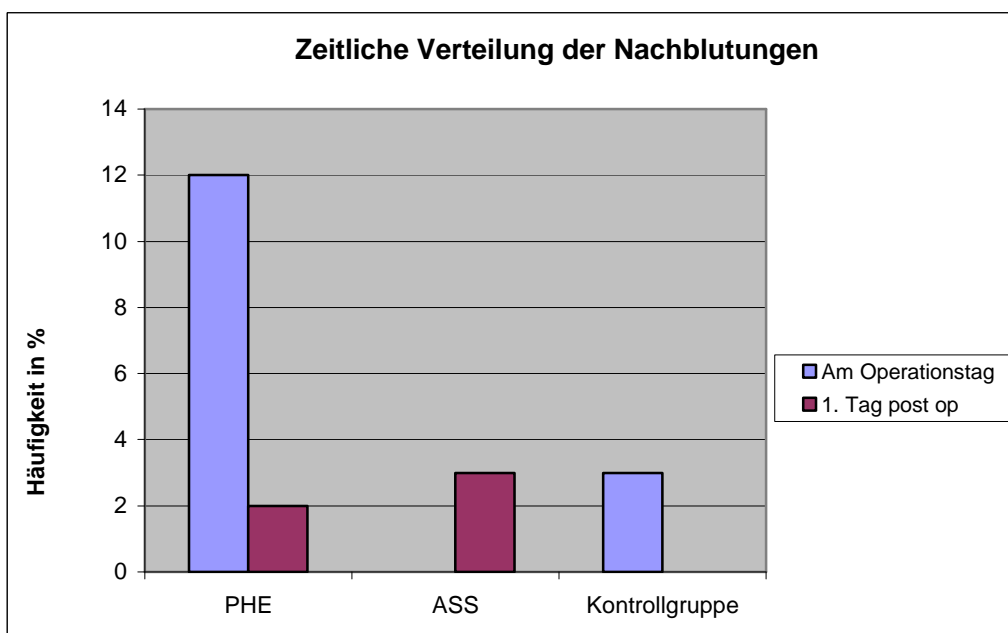


Abb. 4: Zeitliche Verteilung der Nachblutungen in %

Zur Einschätzung des Operationsrisikos, wurde bei den Phenprocoumonpatienten präoperativ der Gerinnungsstatus überprüft. Die Spannweite der erhobenen INR-Werte betrug 1,9 - 4,99.

Die bei den Phenprocoumonpatienten erhobenen INR-Werte zeigt Abbildung 5:

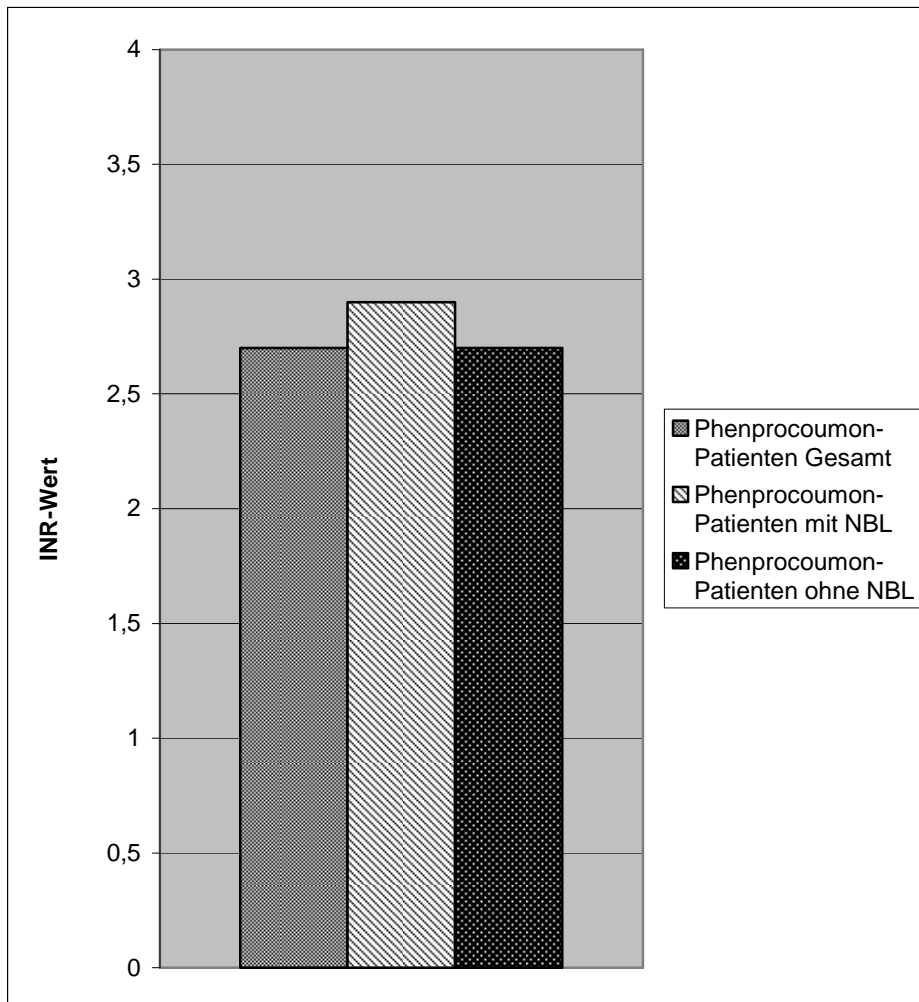


Abb. 5: Vergleich Durchschnitts-INR-Werte Phenprocoumon- Gruppe, n=59

(NBL= Nachblutung)

Die Anzahl der entfernten Zahnwurzeleinheiten zeigte ebenfalls keinen erkennbaren Einfluss auf die Nachblutungshäufigkeit.

Bei allen Phenprocoumonpatienten (mit und ohne Nachblutung) wurden im Mittel 3 Wurzeleinheiten entfernt, die Spannweite lag dabei zwischen 1 und 17. Bei den Phenprocoumonpatienten die eine Nachblutung aufwiesen, wurden zwischen 1 und 6

Wurzeleinheiten entfernt. Die durchschnittliche Anzahl der bei den ASS-Patienten entfernten Wurzeleinheiten betrug 4 (Spannweite 1-19).

Alle 18 Nachblutungen aus den 3 Patientengruppen traten ausschließlich nach Zahnextraktionen auf (324 Fälle). Nach operativen Zahnentfernungen (40 Fälle), waren Nachblutungen nicht zu beobachten. In Tabelle 5 ist die Aufschlüsselung für das gesamte Patientenkollektiv zu entnehmen.

Tab. 5: Verteilung Nachblutung bei Extraktion und Osteotomie

			Nachblutung		Gesamt
			ja	nein	
OP-Art	Osteotomie	Anzahl	0	40	40
		% von OP-Art	0,0%	100,0%	100,0%
	Extraktion	Anzahl	18	306	324
		% von OP-Art	5,6%	94,4%	100,0%
Gesamt		Anzahl	18	346	364
		% von OP-Art	4,9%	95,1%	100,0%

Von 364 operierten Patienten, wurden 257 ambulant und 107 stationär behandelt. Knapp ein Drittel aller Phenprocoumon- und ASS-Patienten wurden stationär versorgt, so dass hier ein fast identisches Verhältnis vorliegt. 15 Nachblutungen traten nach ambulanter (5,8%), 3 Nachblutungen (2,8%) nach stationärer Behandlung auf. Von den 8 Nachblutungen, die in der Phenprocoumongruppe auftraten, wurden 7 nach ambulanter Zahnentfernung beobachtet (88%). In der Kontrollgruppe waren 6 Nachblutungen, nach ambulanter Extraktion zu verzeichnen (67%).

Die einzige Nachblutung in der ASS-Gruppe ergab sich nach stationärer Behandlung. Die Verteilung der Eingriffe auf den ambulanten und stationären Bereich zeigt sich in Tabelle 6.

Tab. 6: Vergleich ambulante und stationäre Behandlung.

Pat. Fälle	N	Ambulant	Stationär	Quote Amb.(%)	Quote Stat.(%)
Phenprocoumon	59	42	17	71	29
ASS	32	22	10	69	31
Kontrollgr.	273	193	80	71	29

Abbildung 6 stellt die prozentuale Verteilung von ambulanter und stationärer Behandlung dar:

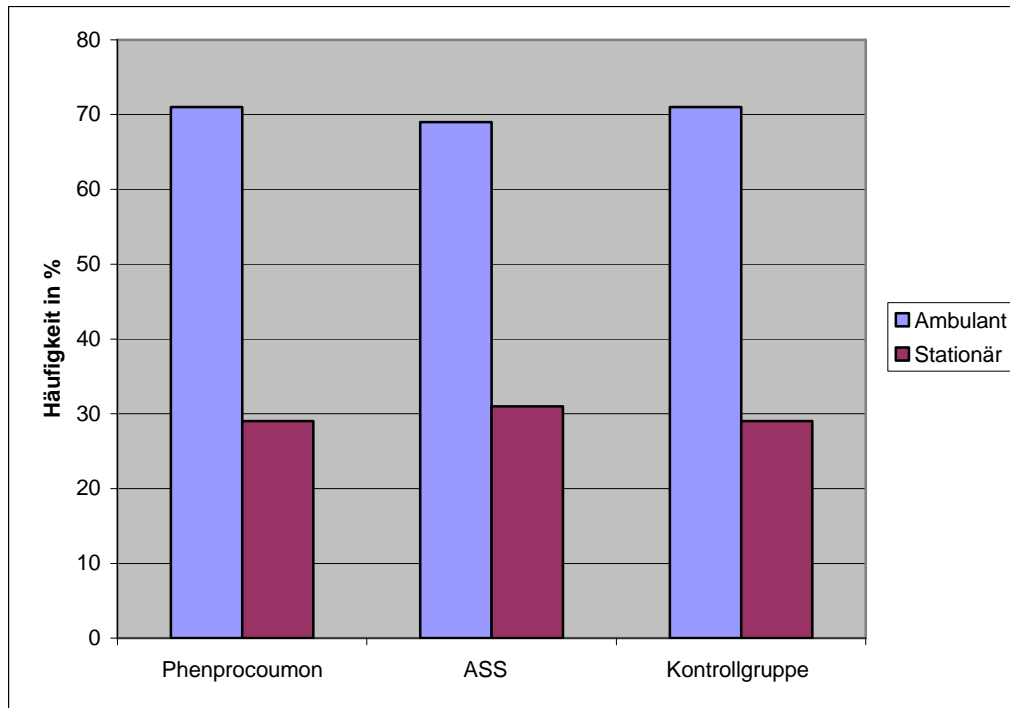


Abb. 6: Häufigkeit von ambulanter und stationärer Behandlung

4.4 Wundversorgung

Die Wundversorgung in der Gruppe der Phenprocoumonpatienten war zum Teil mit der aus der Kontrollgruppe abweichend. Da bei den Patienten aus der Kontrollgruppe aufgrund der ungestörten Blutgerinnung kein erhöhtes Nachblutungsrisiko bestand, wurden diese postoperativ ausschließlich mit Naht und Tupfer versorgt.

Abhängig vom Patientenfall und intraoperativer Situation, wurden die antikoagulierten Patienten aufgrund des angenommenen Nachblutungsrisikos mit den nachfolgend genannten Methoden zur Vermeidung von Nachblutungen versorgt.

Die Nahtlegung in Verbindung mit Aufbisstupfer (ausgenommen ITN-Sanierung) wurde grundsätzlich durchgeführt und stellte bei 4 Phenprocoumonpatienten und 18 ASS- Patienten die alleinige Versorgung dar. Ein Nachblutungsereignis war bei dieser Methode nicht zu beobachten. Alle anderen Patienten aus der

Phenprocoumon- und ASS- Gruppe wurden nach Indikation zusätzlich entweder mit einem Kollagenvlies, mit einem Fibrinkleber oder mit einem Kombinationspräparat aus beidem, postoperativ versorgt. Aufgrund einer Mund-Antrum-Verbindung wurde 4-mal im Rahmen der Wundversorgung eine plastische Deckung vorgenommen.

Tabelle 7 und Abbildung 7 geben einen Überblick über die einzelnen Wundversorgungsarten der Patienten in Verbindung mit den Nachblutungsereignissen.

Von den in den beiden Gruppen (Phenprocoumon und ASS) beobachteten 9 Nachblutungen, traten 3 bei der Kombinationsversorgung mit Tupfer, Naht und Kollagenvlies auf. Eine Wundversorgung mit Fibrinkleber-Beteiligung wurde 16-mal durchgeführt, bei der 6 Nachblutungen auftraten.

Tab.7: Aufteilung der Wundversorgungsformen bei Phenprocoumon und ASS

Wundversorgung (Kürzel)	Phenprocoumon Nachblutung		ASS Nachblutung	
	ja	nein	ja	nein
Tu, Na, Ko	3	34	0	8
Tu, Na	0	4	0	19
Tu, Na, Fi	2	7	0	2
Tu, Na, Fi, Ko	1	2	0	0
Ta, Na, Pla	0	1	0	1
Na, Fi, Ko, Pla	1	0	0	0
Na, Fi, Ko	1	0	1	1
Tu, Na, Ko, Pla	0	1	0	0
Na, Ko	0	2	0	0

(Tu = Tupfer, Na = Naht, Ko = Kollagenvlies, Fi = Fibrinkleber, Ta = Tabotamp, Pla= Plastische Deckung
Pla = plastische Deckung)

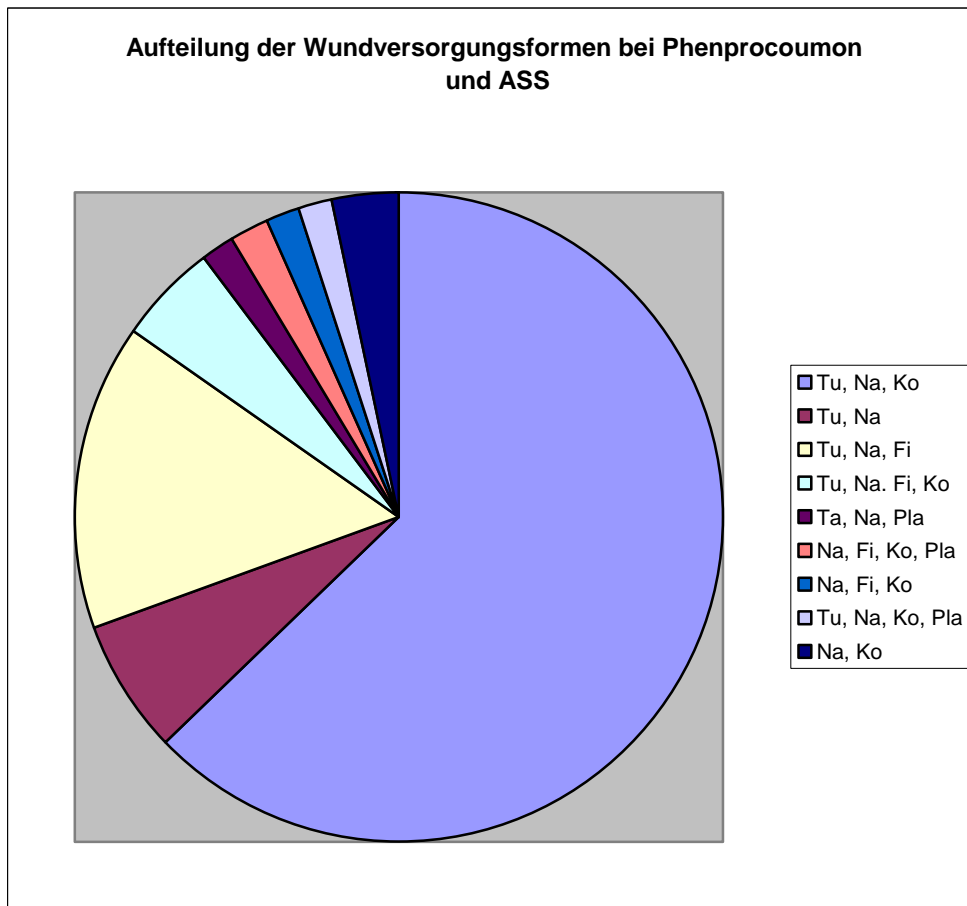


Abb. 7: Aufteilung der Wundversorgung bei Phenprocoumon- und ASS-Therapie

Im gesamten Patientenkollektiv wurden 16 Wundheilungsstörungen beobachtet, deren Verteilung in Tabelle 8 dargestellt ist. Es konnte keine Korrelation zwischen dem Auftreten einer Wundheilungsstörung und einer Dauerantikoagulation festgestellt werden. Stellt man die Phenprocoumon- und die ASS- Gruppe als ein Kollektiv dar und vergleicht dieses mit der Kontrollgruppe, so liegt die Häufigkeit der Wundheilungsstörung in allen Gruppen bei exakt 4,4 %.

Tab. 8: Häufigkeit der Wundheilungsstörungen

Patienten	Wundheilungsstörung		Gesamt
	Ja (%)	Nein(%)	
Phenprocoumon	1 (2)	58 (98)	59
ASS	3 (9)	29 (91)	32
Zwillinge	12 (4)	261 (96)	273
Alle Gruppen	16 (4)	348 (96)	364

4.5 Statistische Berechnungen

Nach vorangegangener Datenerfassung wurde das Datenmaterial anhand des Statistikprogramms SPSS, Version 13.0[®] ausgewertet.

Für Tabellen und Grafiken wurden zusätzlich Word 2000[®] und Excel 2000[®] verwendet.

Die Daten der vorliegenden Untersuchung beziehen sich auf insgesamt 364 Patienten. Davon 273 Kontrollpatienten, 59 Phenprocoumonpatienten und 32 ASS-Patienten.

Der Gerinnungsstatus der Phenprocoumonpatienten wurde entweder zeitnah durch das Kliniklabor erhoben, oder aus den aktuellen INR-Werten des patienteneigenen Antikoagulantienpasses erfasst.

Aufgrund der relativ geringen Fallzahl und der Vielzahl der erhobenen Merkmale, ließen einige statistische Testmethoden nur eine rein deskriptive Betrachtung zu.

Bezogen auf die Kernfragestellung, das Nachblutungsrisiko, konnte durch Methoden der induktiven Statistik, tatsächlich auf die Grundgesamtheit geschlossen werden.

Zur Berechnung der Konfidenzintervalle wurde von einer zweiseitigen Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % ausgegangen.

5. Diskussion

Die zahnärztlich-chirurgische Behandlung von Patienten unter Antikoagulationstherapie verlangt vor dem Hintergrund einer erhöhten Nachblutungsgefahr vom Operateur aber auch vom Patienten eine besondere Aufmerksamkeit (11, 57).

Blutungskomplikationen mit denen stets zu rechnen sind, erstrecken sich von leichten Sickerblutungen, bis hin zu lebensbedrohlichen Nachblutungen, einhergehend mit Hämatombildung und Verlegung der Atemwege (29, 31, 38, 74, 58).

Eine Unterbrechung der Phenprocoumontherapie, sei es eigenmächtig durch den Patienten aus Angst vor Nachblutungen (45), schlechter Erfahrung oder laienhafter Schilderung Anderer oder durch den Operateur, ohne Kontrolle der Gerinnungsparameter und fehlender interdisziplinärer Zusammenarbeit, erhöht das Risiko thromboembolischer Zwischenfälle um ein Vielfaches, die, wie die Literatur zeigt, im Extremfall letalen Ausgang nehmen können (26, 31, 33).

Auch muss der Tatsache Rechnung getragen werden, dass trotz einer eingeleiteten Substitutionstherapie das thromboembolische Risiko durch Wegfall der eingestellten oralen Antikoagulation höher als das Blutungsrisiko bei einem oralchirurgischen Eingriff einzuschätzen ist (31, 46, 55, 62, 71).

Die Anzahl der in der Literatur untersuchten Patienten unterliegt einer relativ geringen Bandbreite. Selten wurde eine Fallzahl von 150 überschritten. Die umfangreichste, nicht klinische Untersuchung liefert wohl die Literaturanalyse von Wahl aus dem Jahre 2000 über 950 Patienten (71). Weitreichendere klinische Untersuchungen bieten auch die Studien von Geiger und Peuten (16) aus dem Jahr 1986 mit 188 Patienten, die Erhebung von Fries und Wepner (15) von 1985 mit 312 Probanden und die Arbeit von Merten et al. (41) von 1989 mit 123 Teilnehmern.

Zur Dokumentation, zum Erkennen von Tendenzen und Aussprechen einer Therapieempfehlung sowie zur deskriptiven Statistik besitzen auch geringere Fallzahlen, vor dem Hintergrund wissenschaftlicher Auswertung, eine ausreichende Aussagekraft.

Dennoch sollte bei jeder Untersuchung immer der Frage nach dem Rückschluss auf die Grundgesamtheit nachgegangen werden. Oftmals steht der gewünschten hohen

Fallzahl ein limitiertes Probandenaufkommen entgegen, das eine gesicherte statistische Auswertung erschwert. Dessen ungeachtet, stellen jedoch Ergebnisverzerrungen durch Störfaktoren (Konfounder) und Variationen im Studiendesign kein Problem der Probanden- Quantität dar. Die meisten prospektiven Untersuchungen liefern, ungeachtet der Fallzahl, gleichwohl Ergebnisse mit hoher klinischer Relevanz (2, 5, 6, 9, 13, 34, 38, 48, 64).

Die Therapiekonzepte zur chirurgischen Versorgung gerinnungsgestörter Patienten wurden in den letzten Jahrzehnten kontrovers beurteilt.

Neben einigen Veröffentlichungen, die aufgrund der Nachblutungsgefahr zu dem Schluss kamen, dentoalveoläre Eingriffe nicht unter fortgeführter oraler Antikoagulation durchzuführen (2, 39, 24,) zeigen neuere Untersuchungen, dass eine zahnärztlich-chirurgische Behandlung ohne Aussetzung oder Substitution der oralen Medikation nicht nur möglich ist (7, 18, 70), sondern eine Beibehaltung der antikoagulativen Therapie bei atraumatischem Vorgehen, entsprechendem Wundmanagement und dem Einsatz lokaler Hämostyptika (5, 17, 25, 35, 48) heute als Standardversorgung angesehen werden kann (5, 9, 23, 31, 42, 55). Es bestehen lediglich Unterschiede hinsichtlich der Empfehlung des geplanten chirurgischen Sanierungsumfanges (4, 57, 55, 60), in der Festlegung des angestrebten Gerinnungsstatus (26, 39, 42, 55, 57, 60, 65) und der Technik der lokalen Hämostase (5, 9, 15, 26, 62).

Eine sorgfältige Anamnese und Befunderhebung ist bei der Behandlung von Patienten unter dieser Art von Dauermedikation unabdingbar (42, 48, 59, 74). Eine Rücksprache bzw. interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Chirurg und dem betreuenden Hämatologen mit konsekutiver Kontrolle der Gerinnungsparameter wird von allen Autoren gefordert (16, 24, 26, 57).

Ausgedehnte chirurgische Eingriffe und dentoalveoläre Sanierungen, zumal mit Manipulationen des Gerinnungssystems, erfordern eine frühzeitige Überweisung in eine Fachklinik, um postoperative Komplikationen zu beherrschen und das Risiko thromboembolischer Zwischenfälle zu minimieren (29, 38).

Zur Frage der maximalen Anzahl gefahrlos entfernbarer Zähne gibt es uneinheitliche Angaben.

Nur wenige Autoren sprechen verbindliche Empfehlungen aus, sondern halten sich gemäß Studienplanung an einen relativ festgelegten Umfang, der in den verschiedenen Arbeiten einer großen Bandbreite unterliegt. Vorbehalte vor allzu kritikloser Ausdehnung des Operationsumfanges, werden von den meisten Autoren jedoch geteilt.

Die Überprüfung von Keresztesi und Wutka (34) aus dem Jahre 1979 wurde nur für einen Zahn ohne Differenzierung in Wurzeleinheiten durchgeführt. 1986 haben hingegen Neukam und Kayser (45) zur Einschätzung des Nachblutungsrisikos in einer klinischen Erhebung bis zu 9 Zähne extrahiert. Pelzl und Mitarbeiter (48), Berchtenbreiter und Mitarbeiter (5), Scheer und Mitarbeiter (54) und Fries und Mitarbeiter (15) untersuchten das Auftreten von Nachblutungsereignissen auf der Grundlage von mehr als 2 entfernten Zähnen. In keiner der Studien konnte eine Korrelation zwischen der Nachblutungsinzidenz und der Anzahl der entfernten Zähne hergeleitet werden.

Vergleichbare Untersuchungen anhand von Mehrfachextraktionen fanden ebenfalls keine zahlenmäßige Abhängigkeit (8, 23, 42, 55), welches auch mit den Resultaten in dieser Überprüfung übereinstimmt. Das größte operative Trauma wurde hier im Rahmen einer ITN-Sanierung durch die Extraktion von 10 Zähnen, entsprechend 17 Wurzeleinheiten, gesetzt, bei der ein Nachblutungsereignis ausblieb.

Vor dem Hintergrund dieser Beobachtungen existieren zur Frage der Ausdehnung zahnärztlich-chirurgischer Eingriffe unter oraler Antikoagulation durchaus konträre Betrachtungen. Schulz (56) fand in seiner Studie von 1992 eine signifikante Erhöhung des Nachblutungsrisikos bei der Entfernung von mehr als 2 Zähnen pro Sitzung. Dem folgend, sollten Osteotomien nicht unter einem Quick-Wert von 35 % durchgeführt werden.

Ähnliche Vorbehalte bezüglich Mehrfachextraktionen äußerten auch Gerhards und Wagner (18), Bauersachs und Mitarbeiter (4) und Scully und Mitarbeiter (60). Letztere Autoren empfehlen die Anzahl der Extraktionen auf 3 zu beschränken.

Zur Problematik der Durchführbarkeit zahnärztlich-chirurgischer Eingriffe bei medikamentöser Gerinnungshemmung herrscht in dem Maße allgemeiner Konsens,

als dass die meisten Autoren diese im therapeutischen Bereich der Antikoagulation befürworten (5, 6, 9, 18, 39, 48, 51, 54, 60).

Er ist abhängig von der jeweiligen Grunderkrankung des Patienten und wird in der Literatur unterschiedlich interpretiert, wodurch sich differierende Aussagen über seine Grenzwerte ergeben.

Es ist zu mutmaßen, dass die von einigen Autoren unterstellte Annahme einer Abhängigkeit des Gerinnungsstatus vom Nachblutungsaufkommen, zu einer restriktiveren Sichtweise der zulässigen INR-Höchstwerte für Zahnentfernungen geführt hat (18, 11, 39, 43).

Lechler (39) empfiehlt in einer Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK) von 1996, bei Extraktion eines oder mehrerer Zähne, den INR-Wert von 2,2 nicht zu überschreiten. Bei ausgedehnteren Gebissanierungen wird eine Verringerung der Antikoagulation unter gesteuerter Heparinabgabe gefordert. Gegen eine Substitution der Phenprocoumontherapie spricht sich Mulac (43) aus, rät aber gleichzeitig bei Eingriffen den INR-Wert auf 2,5 abzusenkten.

Schmelzeisen (55) führt in einer jüngeren Mitteilung der DGZMK für die INR einen Grenzwert von 3,5 an. Auch Scully und Wolff (60) geben für dentoalveoläre Eingriffe im therapeutischen Bereich der Gerinnungshemmung mit Verzicht einer Substitutionstherapie, die gleiche Empfehlung.

Die Tendenz, das Ausmaß der Antikoagulation nicht als kategorisch limitierenden Faktor für oralchirurgische Eingriffe zu werten, wird besonders in der neueren Literatur deutlich. Rahn und Ghahremani (51), Devani und Mitarbeiter (13), Zanon und Mitarbeiter (75) konnten bei INR- Werten bis 4,0 keine erhöhte Nachblutungstendenz verzeichnen. Bodner und Mitarbeiter (8) fanden in ihrer Überprüfung ähnliche Resultate, auch bei gezieltem Einschluss von Patienten mit einer therapeutischen INR bis 5,0.

Anhalte für den Nachweis über den Zusammenhang zwischen dem Grad der Gerinnungshemmung und der Nachblutungsinzidenz liefern demnach auch nur wenige Arbeiten.

Gerhards und Wagner (18) beobachteten eine Zunahme der Blutungsbereitschaft post extraktionem bei steigender Antikoagulation. De Clerck et al (11) wiesen in einer tierexperimentellen Studie an antikoagulierten Kaninchen ein erhöhtes Blutungsrisiko bei anwachsender INR nach.

Die weitaus größere Anzahl der Verfasser, kann einen Bezug zwischen der Höhe des INR-oder Quick-Wertes und der Nachblutungshäufigkeit nicht herleiten (8, 13, 15, 42, 54, 57, 60).

Vergleichbare Ergebnisse über die Entkoppelung von Gerinnungsstatus und Nachblutungswahrscheinlichkeit liefert auch die Datenanalyse im Rahmen dieser Untersuchung.

Die klinischen Beobachtungen über die Häufigkeitsverteilung von Blutungsereignissen sind vielfältig und weisen, wie die Methoden der postoperativen Wundversorgung zur Prävention von Nachblutungen auch, einen hohen Variabilitätsgrad auf. Ohne die Fragestellung dieser Erhebung zu verlassen, sollen dennoch die in der Literatur protokollierten Resultate zur Nachblutungsinzidenz nicht isoliert von der jeweiligen Wundversorgung betrachtet werden.

Auffallend ist die in einigen klinischen Studien unterschiedlich beurteilte Bedeutung des Fibrinklebesystems. Geiger und Peuten (16), sowie Fries und Wepner (15) beobachteten unter dem Einsatz von Fibrinkleber eine Nachblutungsrate von 10 %, die Arbeit von Bodner und Mitarbeiter (8) wies 4,3 % postoperative Blutungen nach. Neukam und Kayser (45), registrierten unter Zuhilfenahme eines Thrombinpräparates, ein Aufkommen von 29 %, Schulz (57) hingegen, einen Wert von 4 %. Eine durchaus kritische Beurteilung erfährt die alleinige Anwendung der Fibrinklebung, sowohl im Sinne kostengünstigerer Alternativen (47), als auch übersteigerter Erwartungshaltung im Hinblick auf die Überlegenheit zu anderen Methoden.

Werner und Mitarbeiter (74) sehen die Nutzung eines Fibrinklebers nur bei einem Misserfolg anderer Methoden als gerechtfertigt an. Berchtenbreiter et al (5) stellten bei unterschiedlichen Wundversorgungsformen 6 % Nachblutungen, die meisten jedoch bei Fibrinkleberanwendung fest. Ergebnisse, die unsere Beobachtungen

unterstützen. Auch hier wurden bei einer Nachblutungsrate von 14 %, die meisten postoperativen Blutungsereignisse unter Fibrinkleberbeteiligung ausgemacht.

Unter begleittherapeutischen Aspekten wird auch die Effektivität von Tranexamsäure in der Autorenschaft nicht angezweifelt (39, 54, 55, 65). Veröffentlichungen, die der Tranexamsäure in Verbindung mit Nahtlegung eine hohe blutstillende Potenz bescheinigen, sind die Arbeiten von Carter und Mitarbeiter (10), Sommer (64) und Scully und Mitarbeiter (60). Letztere Verfasser verzeichneten 7 % Nachblutungen, begrenzten jedoch den Operationsumfang auf 3 Zähne. Carter und Mitarbeiter (10), konnten in Verbindung mit Tranexamsäure kein Nachblutungsereignis nachweisen, Sommer (64), sah mit diesem Verfahren 6 % Nachblutungen, durch alleinige Verwendung von Naht und Kollagenvlies mehr als das Dreifache.

Auch Schulz (57) konnte eigenen Angaben zufolge, durch Naht und isolierte Kollagenvlieseinlagen keine überzeugenden Ergebnisse erzielen, genauso wie Hoffmann und Mitarbeiter (23) diesem Material eine unbedeutende, hämostatische Wirkung zusprechen und bei einer beobachteten Nachblutungsrate von 14 %, die Nahtlegung mit optionaler Wundplatte vorziehen. Feststellungen, die Joos und Mitarbeiter (31), Berchtenbreiter und Mitarbeiter (5) durch positive Bewertung des Einsatzes von Kollagenpräparaten nicht teilen. Mohr und Mitarbeiter (42), verweisen auf eine Nachblutungshäufigkeit von 7 % durch größtenteils alleinige Verwendung von Naht und Tupfer. Berchtenbreiter und Mitarbeiter (5) kamen zu vergleichbaren Ergebnissen.

Der klinische Einsatz der Kombinationstherapie mit Fibrinkleber und Kollagenvlies findet in den entsprechenden Publikationen durchaus positiven Rückhalt, wenngleich auch hier unterschiedliche Resultate verzeichnet werden. So berichten Pelzl und Mitarbeiter (48) unter dem Einsatz eines mit fibrinkleberbeschichteten Kollagenvlies über 10 % Nachblutungen, Scheer und Mitarbeiter (54) fanden bei gleichem Verfahren 27 % Blutungskomplikationen.

Ältere Arbeiten, wie die von Keresztesi und Wutka (34) und Siegle und Mitarbeiter (62), beschreiben keinerlei Nachblutungen durch kombinierten Gebrauch von Fibrinkleber und Kollagenvlies nach Einzelzahnextraktionen. Merten und Mitarbeiter (41) beobachteten hingegen mit dieser Methode 7 % Blutungsereignisse.

Die Publikation von Al-Belasy und Amer (1) aus dem Jahre 2003 über die Anwendung eines Cyanacrylatklebers bei marcumarisierten Patienten, bietet ein anderes, mit der alleinigen Nahtlegung vergleichbares Konzept an. Die Autoren sahen bei dieser Wundversorgung, wenn auch bei geringer Fallzahl, ebenfalls keine Nachblutungen, stellten hingegen in der Vergleichsgruppe mit Kollageschwämmchen und Naht 33 % postoperative Blutungen fest.

Im Zusammenhang mit der zitierten, einschlägigen Literatur, sind auch die von uns realisierten Ergebnisse zur Nachblutungsinzidenz von 14 % bei Phenprocoumonpatienten und 3 % bei ASS-Patienten, durchaus als mittelwertig und klinisch nachvollziehbar zu bezeichnen. Untersuchungen mit einem groß angelegten Kontrollkollektiv von Gerinnungsgesunden, sind in der Literatur in dieser Form nicht existent.

Eine Studie mit ähnlichem Charakter aber kleinerer Kontrollgruppe stellt die Erhebung von Rahn und Ghahremani (51) dar, die in der Gruppe mit gesunden Probanden eine Nachblutungsrate von 2 % beobachteten.

Es ist anzumerken, dass der größte Teil der Autoren nicht kategorisch auf eine bestimmte Form der Wundversorgung zur Vermeidung von Nachblutungen beharrt. Vielmehr werden in den meisten Fällen studienkonforme Empfehlungen ausgesprochen und das untersuchte Konzept favorisiert. Oftmals werden gleichzeitig alternative Versorgungsformen vorgestellt und bewertet. Als Grundlage für eine erfolgreiche, operative Intervention und Prävention einer Blutungskomplikation wird von allen Autoren die Gewebeschonung als Leitlinie gefordert.

Als Ergebnis ist festzuhalten, dass das Nachblutungsrisiko bei Patienten unter oraler Antikoagulation wie bei der Phenprocoumontherapie signifikant erhöht ist, wenn auch in der Literatur und in den verschiedenen, zumeist monozentrischen Studien, die Resultate unterschiedlich ausfallen. Die Gründe hierfür sind vielfältig und bis ins Detail nicht zu erfassen. Es ist zu vermuten, dass interindividuelle Unterschiede der Probanden und Operateure sowie postoperatives, unkonformes Verhalten der Patienten ebenso eine Rolle spielen, wie unterschiedliches Studiendesign, die

teilweise geringe Fallzahl der Untersuchungen und die tatsächliche Wirksamkeit der unterschiedlichen Blutstillungsmethoden.

Eine Häufung von Wundheilungsstörungen oder Wundinfektionen bei Patienten mit Phenprocoumontherapie konnte bei einer Rate von 2 %, weder in dieser Erhebung, noch in anderen Studien belegt werden. Merten und Mitarbeiter (78) registrierten keine, Berchtenbreiter und Mitarbeiter (5) 6 %, Scheer und Mitarbeiter (54) 2 % und Schulz (57) ebenfalls 2 % Wundheilungsstörungen.

Der medikamentöse Eingriff in das Gerinnungssystem kann also dieser Beobachtung nach, nicht ursächlich mit einer vermehrten Keimbesiedelung der Wundflächen in Zusammenhang gebracht werden.

Zur Wahrscheinlichkeit einer Nachblutung unter ASS-Medikation (100 mg/Tag), lässt sich trotz der relativ defizitären Datenlage zurückhaltend postulieren, dass bei Beachtung der empfohlenen Vorgehensweise, Nachblutungen nicht häufiger als bei gerinnungsgesunden Patienten auftreten. Postoperative Blutungskomplikationen wurden in dieser Erhebung in 2 % der Fälle beobachtet. Ein Wert, der auch bei Patienten mit ungestörter Blutgerinnung zu verzeichnen war und mit den Resultaten von Rahn und Ghahremani (51) übereinstimmt.

Vergleichbar niedrige Werte für ASS-Patienten, beobachteten auch Vesper und Mitarbeiter (69), Terheyden und Mitarbeiter (68) und Hemelik und Mitarbeiter (22). Pharmakologisch nachweisbare Wechselwirkungen und Potenzierungen ausgelöst durch ASS, spielen im Rahmen einer antikoagulativen Therapie in ihrer klinischen Ausprägung vermutlich nur eine untergeordnete Rolle (16).

Besonders für Patienten unter der Langzeitmedikation mit einem Cumarinderivat gilt jedoch der Grundsatz, dass für unkomplizierte dentoalveoläre Eingriffe eine Unterbrechung der antikoagulativen Therapie nicht gerechtfertigt ist. Die damit verbundene Gefahr thromboembolischer Komplikationen steht in keinem Verhältnis zum Blutungsrisiko. Vor diesem Hintergrund sind für die Extraktion einer geringen Anzahl von Zähnen, eine obligate stationäre Aufnahme und eine Substitution der oralen Antikoagulation nicht mehr zeitgemäß.

Die dadurch resultierende Verkürzung der Behandlungsdauer mit Wegfall der zeitintensiven Neueinstellung der therapeutischen Antikoagulation, hat gleichzeitig,

bedingt durch das Einsparpotenzial im Gesundheitswesen und die frühere Wiederherstellung der Arbeitsfähigkeit des Patienten, einen volkswirtschaftlichen Nutzen. Nicht zuletzt erhöht dieses Therapieregime die Patientenakzeptanz.

Ziel dieser Untersuchung war es nicht die Effektivität verschiedener Blutstillungsmaßnahmen bei gerinnungsgestörten Patienten im Hinblick auf Nachblutungen zu überprüfen, sondern die Nachblutungshäufigkeit im klinischen Alltag bei unterschiedlichen und bewährten Wundversorgungsarten zur Prävention von Blutungsereignissen zu dokumentieren.

Diese und auch andere Erhebungen zeigen, dass durch Voranschreiten der Therapiesicherheit in den letzten Jahren vorhersagbare, postoperative Ergebnisse für diesen Kreis von Risikopatienten zu erzielen sind.

Zahnextraktionen und andere oralchirurgische Eingriffe vergleichbarer Invasivität sind im therapeutischen Bereich der Gerinnungshemmung möglich und stellen, trotz der per se erhöhten Nachblutungsgefahr, eine opportune Versorgungsform dar.

Zudem ist der größte Teil der beobachteten Nachblutungen von wenig dramatischer Natur und lässt sich weitestgehend mit geringem, chirurgischem Aufwand beherrschen.

Die Ergebnisse dienen vor allem dem chirurgisch tätigen Zahnarzt zur Risikoabschätzung postoperativer Blutungskomplikationen bei Patienten unter oraler Antikoagulation. Der niedergelassene Zahnarzt muss durch sorgfältige Erhebung der allgemeinen und speziellen Anamnese Risikopatienten sicher erfassen. Es obliegt seiner Kompetenz, dentoalveoläre Eingriffe vor Ort durchzuführen, oder zur Vermeidung potenziell lebensbedrohlicher Komplikationen, eine frühzeitige Überweisung an eine Fachklinik einzuleiten.

Trotz aller Fortschritte in der chirurgischen Versorgung von oral antikoagulierten Patienten ist zu berücksichtigen, dass keine Blutstillungsmethode und Wundversorgungsform existiert, die das Nachblutungsrisiko bei Phenprocoumonpatienten mit dem (gerinnungs-) Gesunder gleichzusetzen vermag.

6. Zusammenfassung

Patienten mit Phenprocoumontherapie und mit medikamenteninduzierter Herabsetzung der Thrombozytenfunktion sind blutungsgefährdet und bei zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen Risikopatienten. Das Ziel dieser Untersuchung bestand darin, die Nachblutungshäufigkeit nach Zahnentfernungen unter laufender Phenprocoumon- oder ASS-Therapie zu erfassen. Dazu wurde das Datenmaterial von 59 Phenprocoumon- und 32 ASS-Patienten erfasst und statistisch ausgewertet. Als Kontrollgruppe diente ein Kollektiv von 273 gerinnungsgesunden, altersgleichen Patienten desselben Geschlechts, bei denen identische Eingriffe durchgeführt wurden.

Die erhobenen INR-Werte betragen bei den Phenprocoumonpatienten zwischen 1,9-4,99.

Bei 8 von 59 Phenprocoumonpatienten (14 %) trat eine Nachblutung auf. Bei den 32 ASS-Anwendern trat eine Nachblutung auf (3 %). Unter den gerinnungsgesunden Patienten wurden 9 Blutungsereignisse (3 %) beobachtet.

Alle postoperativen Blutungen traten nach unkomplizierten Zahnextraktionen auf. Nach operativen Zahnentfernungen wurden keine Nachblutungen registriert.

Eine statistisch relevante Häufung von Wundheilungsstörungen trat in keiner der untersuchten Gruppen in Erscheinung.

Eine Korrelation zwischen der Anzahl der entfernten Wurzeleinheiten, der Höhe des INR-Wertes und der Nachblutungshäufigkeit war nicht herzuleiten.

Für unkomplizierte dentoalveoläre Eingriffe sollte die eingestellte orale Antikoagulationstherapie beibehalten werden. Eine Substitutionstherapie mit Heparinen ist vor dem Hintergrund eines erhöhten Risikos vital bedrohlicher, thromboembolischer Zwischenfälle nicht gerechtfertigt und steht in keinem Verhältnis zum Blutungsrisiko.

Die chirurgische Therapie sollte dem Ausmaß der Gerinnungshemmung angepasst werden und nicht umgekehrt.

Werden adäquate Maßnahmen lokaler Blutstillung angewendet, kann die chirurgische Behandlung unter Beibehaltung der antikoagulativen Therapie durchgeführt werden.

Sollten dennoch Nachblutungen auftreten, muss für den Patienten eine fachkundige Betreuung gewährleistet sein.

7. Literaturverzeichnis

1. Al- Belasy, F. A. , Amer, M. Z. : Hemostatic effect of n- butyl- 2- cyanoacrylate (histoacryl) glue in warfarin- treated patients undergoing oral surgery. J Oral Maxillofac surg. 61, (12), 1405- 9 (2003).
2. Bailey, B. , Fordyce, A. , : Complications of dental extractions in patients receiving warfarin anticoagulant therapy- a controlled clinical trial. Br Dent J 155, 308 (1983).
3. Barthels, M. , Depka, M. : Das Gerinnungskompodium. Georg Thieme Verlag, Stuttgart,18 (2002).
4. Bauersachs, R. M. , Schellong, S. , Haas, S. , Gogarten, W. , Riess, H. , Omran, H. : Überbrückung der oralen Antikoagulation bei interventionellen Eingriffen. Dtsch. Ärztebl. (18), 1237-1244 (2007)
5. Berchtenbreiter, U. , Veese- Höfelsauer, B. , Kreuzsch, T. , Zimmermann, C. E. : Aktuelles Konzept zur zahnärztlich- chirurgischen Behandlung von Patienten mit Marcumartherapie. Dtsch. Zahnärztl. Z. 52, 50- 52 (1997).
6. Betz, T. , Pelzl, A. : Behandlung gerinnungsinkompetenter Patienten unter Verwendung von Tacho Comb H. Quintessenz 52, 1211-1221 (2001).
7. Blinder, D. , Manor, Y. , Martinowitz, U. , Taicher, S. , Hashomer, T. : 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 (1999).
8. Bodner, L. , Weinstein, J. M. , Baumgarten, A. K. : Efficacy of fibrin sealant in patients on various levels of oral anticoagulant undergoing oral surgery. Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 86 (4), 421- 4 (1998).
9. Bublitz, R. , Sommer, S. , Weingart, D. , Bäuerle, K. , Both, A. Hämostyptische Wundversorgung bei Marcumarpatienten. Mund- Kiefer- Ges.- Chirurgie 4, 240- 244 (2000).
10. Carter, G. , Goss, A. , Lloyd, J. , Tocchetti, R. : Tranexamic acid versus autologous fibrin glue in patients taking warfarin undergoing dental extractions: a randomized prospective clinical study. J Oral Maxillofac surg. 61, (12), 1432- 5 (2003).
11. De Clerck, D. , Vinckier, F. , Vermylen, J. : Influence of anticoagulation on blood loss following dental extractions. J Dent Res 71: 387- 390 (1992).

12. Dehen, M. , Niederdellmann, H. , Lachner, J. : Zur Beurteilung der hämostyptischen Eigenschaften eines Kollagenpräparates. Dtsch. Zahnärztl. Z. 45, 400- 402 (1990).
13. Devani, P. , Lavery, K. M. , Howell, C. J. : Dental extractions on warfarin: is alteration of anticoagulant regime necessary? Br J Maxillofac surg. 36, 2 107-11 (1998).
14. Esser, E. : Der internistische Risikopatient in der zahnärztlichen Praxis. Dtsch. Zahnärztl. Z. 47, 11 (1992).
15. Fries, R. , Wepner, F. : Die Behandlung von Patienten mit hämorrhagischen Diathesen. ZWR 94, 202- 209 (1985).
16. Geiger, S. A. , Peuten, M. : Kieferchirurgische Eingriffe bei antikoagulierten Problempatienten. Dtsch. Zahnärztl. Z. 41, 394- 397 (1986).
17. Gellrich, N. C. , Eufinger, H. : Die Nachblutung als Notfall in der kieferchirurgischen Klinikambulanz. Dtsch. Zahnärztl. Z. 49, 1033 (1994).
18. Gerhards, F. , Wagner, W. , : Zum Blutungsrisiko nach zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen unter fortgeführter Marcumartherapie. Dtsch. Zahnärztl. Z. 52, 53- 56 (1997).
19. Gerhardt, C. : Fibrinklebung. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 3 (1992).
20. Ghahremani, M. , Rahn, R. , Krzywanek, H. J. : Zahnärztlich- chirurgische Eingriffe unter Marcumartherapie mit Quick- Wert 15- 25 %. Dtsch. Zahnärztl. Z. 47 (4), 240- 1 (1992).
21. Harenberg, J. , Ney, D. : Leben mit INR- und Quickwert. Gerinnung und Gerinnungs-selbstkontrolle. Vortrag: Universitätsklinikum Mannheim (2001). <http://www.ma.uniheidelberg.de/ag/harenberg/vortrag%20mannheim%2020.4.05.ppt>
22. Hemelik, H. : Zahnextraktion unter Medikation mit Acetylsalicylsäure (ASS). Dtsch. Zahn- Mund- Kiefer- Gesichtschir. 10, 3-6 (2003).
23. Hoffmann, A. , Dammer, R. , Niederdellmann, H. , Herrmann, H. : Antikoagulantientherapie mit Marcumar. Dtsch. Zahnärztl. Z. 47, 235- 237 (1992).
24. Hönig, J. F. , Merten, H. A. , Korth, O. , Halling, F. Köstering, H. : Antithrombin III- Kontrolle bei zahnärztlich- kieferchirurgischen Patienten mit

- Langzeitantikoagulationstherapie. Dtsch. Zahn- Mund- Kiefer-
Gesichtschirurgie 15, 330- 333 (1991).
25. Hönig, J. F. , Merten, H. A. : Der Umgang mit zahnärztlich, kieferchirurgischen
Patienten bei Antikoagulantientherapie. Dtsch. ZMKG- Chirurg. 15, 334- 339
(1991).
26. Hoppe, W. : Marcumarbehandlung und zahnärztlich- chirurgische Engriffe.
Zahnärztliche Welt 21, 977 (1969).
27. Horch, H. H. (Hrsg.) : Zahnärztliche Chirurgie. Urban und Schwarzenberg,
München, 69, 350, 359- 361 (1989).
28. <http://de.wikipedia.org/wiki/Heparin>
29. Hull, M : Life- threatening swelling after mandibular vestibuloplastic.
J oral Surg 35, 511 (1977).
30. Ilgenstein, B. , Berthold, H. , Beck, E. A. : Hämostasestörungen.
Therapeutische Konsequenzen für die kieferchirurgische Behandlung.
Schweiz. Monatsschr. Zahnmed. , 9, 473- 477 (1987).
31. Joos, U. , Rixecker, H. , : Zahnärztlich- chirurgische Eingriffe bei
gerinnungsgestörten Patienten. Dtsch. Zahnärztl. Z. 41, 426- 427 (1986).
32. Kayser, F. , Böttger, E. C. : Medizinische Mikrobiologie. Georg Thieme Verlag
Stuttgart, 13 (1992).
33. Kemkes- Matthes, B. , Oehler, G. : Blutgerinnung und Thrombose.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 3, 72- 78, 85- 89, 140, 172 (1998).
34. Keresztesi, K. , Wutka, P. : Neue Methode der Blutstillung nach
Zahnextraktionen bei Blutgerinnungsstörungen. Zahnärztl. Praxis 2, 52- 58
(1979).
35. Kniha, H. : Zum Verschluss oroantraler Verbindungen mit dem
Fibrinklebesystem. In: Drommer R. , B. , Hotz, G. (Hrsg.) Springer- Verlag,
Berlin, Heidelberg. Fibrinklebung in der Mund- Zahn- Kieferheilkunde. 121-
125 (1991).
36. Koolmann, J. , Röhm, K. H. : Taschenatlas der Biochemie. Georg Thieme
Verlag Stuttgart, 256 (1994).
37. Krenkel, C. , Holzner, K. , Poisel, S. : Mundbodenhämatome nach
oralchirurgischen Eingriffen und ihre anatomischen Besonderheiten.9, 448-
451 (1985).
38. Krohn, J. : Nachblutungen im zahnärztlichen Notdienst. Inaugural-
Dissertation. Hamburg, S. 3, 4, 13, 15, 50- 51 2004.

39. Lechler, E. : Zahnärztlich- chirurgische Behandlung von Marcumarpatienten. Stellungnahme der DGZMK 3, 96 DZZ 51 (1996).
40. Leuthold, B. : Zahnärztlich- chirurgische Eingriffe bei Patienten mit erworbenen Gerinnungsstörungen. Zahnärzteblatt Brandenburg, 2, 28- 31 (2004).
41. Merten, H. A. , Springorum, H. , Wieding, J. U. , Giesen, K. , Köstering, H. : Homologe Kollagenvlies- Implantation in der zahnärztlichen Chirurgie bei blutungsgefährdeten Patienten. Dtsch. Zahn- Mund- Kiefer- Gesichtschir. 13, 301- 304 (1989).
42. Mohr, P. , Tetsch P. , Pfannenstiel, M. : Die Problematik von zahnärztlich- chirurgischen Eingriffen unter Antikoagulationstherapie. Dtsch. Zahnärztl. Z. 41, 423- 425 (1986).
43. Mulac, K. : Antithrombotische Therapie bei Herzerkrankungen. Journal f. Kardiologie, 11 (3), 131 (2004).
44. Mulligan, R. , Weitzel, K. G. : Pretreatment management of the patient receiving anticoagulant drugs. Am Dent Assoc, 117, (3), 479- 483 (1988).
45. Neukam, F. W. , Kayser, H. : Prospektive Studie zur Frage der Komplikationen nach ambulanten operativen Eingriffen unter oraler Antikoagulation. Dtsch. Zahnärztl. Z. 41, 420-422 (1986).
46. Palareti, G, Leali, N. ,Coccheri, S. : Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception- cohort, prospective collaborative study. Lancet, 348, 423- 428 (1996).
47. Pape, H. D. , Lechler, E. : Zahnärztlich- chirurgische Behandlung von Marcumarpatienten. Stellungnahme der DGZMK, ZM 2, 1732 (1983).
48. Pelzl, A. : Dentoalveoläre, chirurgische Eingriffe bei gerinnungsgehemmten Patienten unter Verwendung des fibrinkleberbeschichteten Kollagenvlieses Tacho Comb H. Inauguraldissertation. Würzburg (2003).
49. Pihusch, R. : Die Therapie mit oralen Cumarinderivaten. Vortrag: Med. Klinik III, Klinikum Großhadern, München (1993).
<http://gerinnung.med3.med.uni-muenchen.de/marcumar.html>
50. Pötsch, M. : Gerinnungskonsil. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2, 18- 62, 147, 155- 158, 164, 174 (2002).
51. Rahn, R. , Ghahremani, M. : Zahnärztlich- chirurgische Eingriffe bei Patienten unter Antikoagulantientherapie. Dtsch. Zahnärztl. Z. 52 (1), 70- 1 (1997).
- 52.

- Reifferscheid, M. , Weller, S. : Chirurgie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 32 (1989).
53. Roderick, L. M. : A problem in the coagulation of the blood. Amer J Physiol. 96, 413- 425 (1931).
54. Scheer, M. , Steveling, H. , Schweigert, H. G. , Neugebauer, J. , Kübler, A. C. , Zöller, J. E. , : Einsatz eines mit Thrombin und Fibrinogen beschichteten Kollagenvlieses (Tacho Comb) in der zahnärztlichen Chirurgie. Dtsch. Zahnärztl. Z. 59, 220- 226 (2004).
55. Schmelzeisen, R. : Zahnärztliche Chirurgie bei Patienten mit Antikoagulantientherapie. Stellungnahme der DGZMK, ZM 7, 54 (2002)
56. Schmidt, R. F. , Thews, G. (Hrsg.): Physiologie des Menschen. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 439- 444 (1993).
57. Schulz, S. : Zum Blutungsrisiko nach Zahnextraktionen bei Patienten unter Dauermedikation von Antikoagulantien. Dtsch. Zahnärztl. Z. 47, 238- 239 (1992).
58. Schwenzer, N. , Grimm, G. : Blutung und Blutstillung. In: Zahn- Mund- Kieferheilkunde (Band 1) Allgemeine Chirurgie, Entzündungen, Mundschleimhauterkrankungen, Röntgenologie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 11, 24, 25, 35- 42 (1988).
59. Schwenzer, N. , Schmelzle, R. , Riediger R. , Bürger E. , : Notfallmedizin für Zahnärzte, Hanser, München, 83- 85 (1991).
60. Scully, C. , Wolff, A. : Oral surgery in patients on anticoagulant therapy. Oral Surg Oral Med Oral Path Oral Radiol Endod, 94, 54- 67 (2002).
61. Shattil, S. J. , Bennet, J. S. : Platelets and their membranes in hemostasis: physiology an patophysiology. Ann Intern Med 94, 108- 118 (1980).
62. Siegle, M. , Haas, S. , Fritsche, H. M. , Stemberger, G. , Blümel, G. : Kein Blutungsrisiko durch Wundversiegelung. ZM 18, 993- 995 (1978).
63. Siegle, M. , Haas, S. , Fritsche, H. M. , Stemberger, G. , Blümel, G. : Zahnärztlich- kieferchirurgische Eingriffe bei blutungsgefährdeten Patienten mit Fibrinklebung risikolos. Zahnärztl. Praxis 30, 30 (1979).
64. Sommer, S. : Hämostyptische Wundversorgung in der Zahnärztlichen Chirurgie bei oral antikoagulierten Patienten mit Marcumartherapie. Tranexamsäurelösung versus Kollagenvlies. Inauguraldissertation, Stuttgart, S. 1-3, 10- 11 (2000).
65. Steinhäuser, E. , W. : Zahnärztlich- chirurgische Eingriffe bei Patienten mit Störungen der Blutgerinnung. Dtsch. Zahnärztl. Z. 29, 650- 654 (1974).

66. Stemberger, A. , Sorg, K. H. , Machka, C. , Bümell, G. : Technologische und biochemische Aspekte von Kollagen- Implantationen. In: Kollagen als Wirkstoffträger. Schattauer, Stuttgart, New York 17- 29 (1989).
67. Stryer, L. : Biochemie. Spektrum Verlag, Heidelberg, Berlin, New York, 260-268, 1028 (1990).
68. Terheyden, H. , Hasche, H. , Warnke, P. H. , Springer, I. N. G. , Wiltfang, J. : Acetylsalicylsäure vor dentoalveolären Operationen absetzen oder nicht? Eine prospektive, laborkontrollierte Studie. Arbeitsgem. F. Kieferchir. Innerh. d. DGZMK, Vortrag im Rahmen d. 27. Jahrest. D. Arb.-Kr. F. Oralpath. und Oralm. (2006).Quelle: www.ag-kiefer.de/tagung56/abstracts.htm
69. Vesper, M. , Lederer, S. , Gehrke, G. , Schmelzle, R. : Komplikationen bei mund-, kiefer- und gesichtschirurgischen Eingriffen unter Acetylsalicylsäure. Dtsch. Zahnärztl. Z. 52 (1), 64- 6 (1997).
70. Wahl, M. J. : Dental surgery in antikoagulated patients. Arch Intern Med 158, 1610 (1998).
71. Wahl, M. J. : Myths of dental surgery in patients receiving anticoagulant therapy. JADA 131, 77- 80 (2000).
72. Weber, T. : Memorix Zahnmedizin. Verlag Chapman and Hall, Weinheim, 226 (1997).
73. Weiss, C. , Jelkmann, W. (1987): Funktionen des Blutes. In Schmidt, R. F. , Thews, G. (Hrsg.): Physiologie des Menschen. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 439- 447 (1993).
74. Werner, H. O. , Bschorer, R. , Keese, E. , Wößner, R. , Schmelzle, R. : Lebensbedrohliche Nachblutungen im zahnärztlichen Notdienst. Dtsch. Zahnärztl. Z. 52 (1), 61- 63 (1997).
75. Zanon, E. , Martinelli, F. , Bacci, C. , Cordioli, G. , Girolami, A. : Safety of dental extractions among consecutive treatment managed using a specific dental management protocol. Blood, Coagulation and Fibrinolyse, 14, (1), 27- 30 (2003).
76. Zimmermann, R. : Grundlagen angeborener und erworbener Gerinnungsstörungen. In: Fibrinklebung in der Mund- Zahn- und Kieferheilkunde, R. B. Drommer, G. Hotz (Hrsg.). Springer Verlag Berlin, Heidelberg, 35- 41 (1991).

8. Danksagung

Ganz herzlich möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Dr. Th. Kreuzsch für die Überlassung des Dissertationsthemas, die freundliche und geduldige Unterstützung sowie fachliche Betreuung bedanken.

Des Weiteren danke ich Fr. Kochta für die engagierte Hilfe bei der Beschaffung sensiblen Datenmaterials.

Nicht zuletzt gilt mein Dank meinen Freunden und Kollegen Herrn Dr. J. Krohn, für die kompetente Gestaltung der grafischen Darstellungen und Herrn Dr. I. Krakat für das Korrekturlesen.

9. Lebenslauf

Name : Cölle

Vorname : Florian

Geboren am : 31.01.1966 in Hamburg

Familienstand : verheiratet, 3 Kinder

Nationalität : deutsch

Vater : Wolfgang H. R. Cölle, Dipl. Ing. f.
Schiffbau

Mutter : Karin Cölle, geb. Schmack, Hausfrau

Schulbesuch : 1972 – 1976 Grundschule
Oststeinbek
1976 – 1982 Gesamtschule Horn
1982 – 1987 Lohmühlen -
Gymnasium
1987 – 1988 Luise - Gymnasium

Schulabschluss : Abitur 1988

Zivildienst : 1988 – 1990

Studium der Zahnmedizin : 1990 - 1997

Examen : Februar 1998

Assistentenstelle I : 01.03. 1998 – 31.10.1998
Praxis Dr. Dombrowski in Glinde

Assistentenstelle II : 01.12.1998 – 15.06. 2000
Praxis Dr. Janssen in Wedel

Selbstständigkeit : Seit 01.08. 2000 in zahnärztlicher
Gemeinschaftspraxis in Henstedt -
Ulzburg

