

Aus der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie  
der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr.med. Dr.med.dent. Jürgen Reuther

---

**Dentoalveoläre chirurgische Eingriffe bei gerinnungsgehemmten Patienten  
unter Verwendung des fibrinkleberbeschichteten  
Kollagenvlies TachoComb® H**

**Ein klinische Studie**

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg  
vorgelegt von  
Alexander Pelzl  
aus Pfaffenhofen a.d. Ilm

Würzburg, Oktober 2003

Referent: Professor Dr.med. Dr.med.dent. Jürgen Reuther

Korreferent: Priv.-Doz. Dr.med. Dr.med.dent. Josip S. Bill

Dekan: Professor Dr. med. S. Silbernagl

Tag der mündlichen Prüfung: 23.12.2003

Der Promovend ist Zahnarzt

*In Liebe, Euch*

*Martina,  
Anna,  
Maximilian.*

**Dentoalveoläre chirurgische Eingriffe bei gerinnungsgehemmten Patienten  
unter Verwendung des fibrinkleberbeschichteten  
Kollagenvlies TachoComb® H**

**Eine klinische Studie**

**Inhaltsangabe**

<b>Vorwort</b>	
<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Physiologie des Gerinnungssystems</b>	<b>5</b>
<b>1.1.1 Gerinnungsparameter zur Darstellung des Gerinnungsstatus</b>	<b>8</b>
<b>1.1.2. Störungen des Gerinnungssystems</b>	<b>10</b>
<b>1.2. Vorgehensweisen zur Behandlung des gerinnungsinkompetenten Patienten</b>	<b>13</b>
<b>1.2.1. Herkömmliche Vorgehensweise</b>	<b>13</b>
<b>1.2.2. Zielsetzung: Etablierung eines modifizierten Therapieregimes unter Verwendung von TachoComb® H</b>	<b>16</b>
<b>2. Material und Methode</b>	<b>17</b>
<b>2.1. Zusammensetzung und Wirkung von TachoComb® H</b>	<b>17</b>
<b>2.1.1 Pharmakodynamik</b>	<b>18</b>
<b>2.1.2 Pharmakokinetik</b>	<b>19</b>
<b>2.2. Vorgehen unter Anwendung von TachoComb® H</b>	<b>21</b>
<b>2.3. Einteilung der beiden Patientengruppen</b>	<b>26</b>
<b>2.3.1. Datenbank der Kontrollgruppe</b>	<b>27</b>
<b>2.3.2. Datenbank der TachoComb® H Gruppe</b>	<b>28</b>
<b>2.4. Anlegen einer Datenbank zur Erhebung der Patientendaten</b>	<b>29</b>
<b>2.4.1. Datenbank der Kontrolle</b>	<b>30</b>
<b>2.4.2. Datenbank der TachoComb® H Gruppe</b>	<b>30</b>
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>39</b>
<b>3.1 Präoperative Gerinnung</b>	<b>39</b>
<b>3.2 Stationärer Aufenthalt präoperativ</b>	<b>39</b>
<b>3.3 Intraoperative Zahlenverteilung</b>	<b>40</b>
<b>3.4 Postoperative Ergebnisse</b>	<b>43</b>

<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>47</b>
	<b>Unerwünschte Wirkung</b>	<b>55</b>
	<b>Virussicherheit</b>	<b>56</b>
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>57</b>
<b>6.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>60</b>

## **Vorwort**

Prof. Dr. Walther Heineke, von 1867-1901 Ordinarius für Chirurgie zu Erlangen, zitiert in der Monografie über „Blutung, Blutstillung, Transfusion nebst Lufteintritt und Infusion“ von 1885 C.O. Weber aus dem Jahre 1859 wie folgt: *„Die Behandlung der Blutungen, insbesondere die Stillung derselben an offenen Wunden, ist das Fundament der gesamten Chirurgie. Die Geschichte der Blutstillung ist deshalb zugleich eine Geschichte unserer Kunst und kann gleichsam als Maßstab für die Fortschritte und Rückschritte unserer Kunst gelten, indem eine sichere und methodische Blutstillung die Ausübung der Chirurgie ebenso auf das Wesentliche förderte, als eine mangelhafte und unvollkommene sie ihr Dasein nur in kümmerliche Weise fristen liess.“* (Weber,1859; Heineke, 1885).

Gleichwohl welcher Couleur, geht jeder chirurgische Eingriff mit Blutungen einher. Abhängig von den betreffenden Organen und der Art und Weise des jeweiligen Vorgehens ist die Intensität der Blutung, aber auch ihre Ursache, mannigfaltig und folglich in keinem Fall für den Operateur bis ins letzte Detail vorausszusehen oder gar zu planen. Gleiches gilt für die postoperative Möglichkeit der Nachblutung.

Die intraoperative Blutung ist in Abhängigkeit des chirurgischen Fachbereiches in beschränktem Maße steuerbar. Während in der Extremitätenchirurgie die Möglichkeit besteht, Operationen in Blutleere durchzuführen, vor allem zur Gewährleistung der Übersicht bei anatomisch engen und schwierigen Verhältnissen, wie das Beispiel von operativen Eingriffen im Fachgebiet der Handchirurgie erkennen lässt, so ist dies in vielen anderen Bereichen nur eingeschränkt oder gar nicht möglich. Im Bereich der Zahnheilkunde ist durch Einsatz von Lokalanästhetika mit vasokonstriktorischem Zusatz, wie Adrenalin, Noradrenalin oder Epinephrin in Konzentrationen mit einem Vermischungsverhältnis bis 1:50000, eine temporäre, aber nur teilweise eingeschränkte Blutzufuhr zum Operationsgebiet realisierbar.

## *Vorwort*

---

Hinsichtlich möglicher negativer Folgen oder gar gesundheitlicher Folgeschäden für die Patienten, gehen alle chirurgischen Eingriffe mit der Absicht der Reduktion der Blutungs- oder Nachblutungsgefahr Hand in Hand. Deshalb befasste man sich schon frühzeitig in der Geschichte der Medizin mit dem Thema der Blutstillung. Lange bevor Hippokrates circa 400 vor Christus Kälteeinsatz oder Kompression mit Verbänden, oder aber Styptika, als blutstillende Maßnahmen erwähnte, wurden in den ältesten medizinischen Schriften nebst Zaubermitteln auch Besprechungen zur Blutstillung angeführt.

Mit Sicht auf ein mögliches Blutungsrisiko sind die Art und Weise des operativen Vorgehens und die dabei schonende Behandlung der Gewebe und Gefäße von größter Bedeutung. Der Einsatz von blutstillenden Operationstechniken wie Kompression, Unterbindung, Umstechung, Ligatur, thermische Koagulation oder die Verwendung von Blutstillungsmitteln wie Adstringenzien, Kollagenen, Fibrinen, Knochenwachs und anderen Hämostyptika, ist zumeist wesentlicher Bestandteil des Eingriffes. Die Entwicklung, beziehungsweise die Weiterentwicklung der blutungsstillenden Mechanismen, sowie das zunehmende Wissen um die menschliche Anatomie und der Physiologie und Pathophysiologie des Gerinnungssystems mit Beginn des Mittelalters, brachten hier die entscheidenden Fortschritte.

Die Entdeckung des Fibrins und seiner biologischen Wertigkeit als Gewebekleber 1909 durch Bergel, schuf den Weg zur Etablierung der Gewebeklebung in der Chirurgie und sicherte damit auch den Einzug eines probaten Mittels zur Therapie des Blutungsübels (Bergel, 1909), welches heute nicht mehr aus den operativen Fächern wegzudenken wäre.



## **1. Einleitung**

In Anbetracht des deutlich gestiegenen Lebensalters unserer Gesamtpopulation sowie unserer sozialen und wirtschaftlichen Möglichkeiten einer Überflussgesellschaft, neben einer immer weiter fortschreitenden Perfektion in Hygiene und der diagnostischen und therapeutischen Medizin, mit dem damit verbundenen Mehr an Erkrankungen und Medikamenten, gehört die Behandlung von Risikopatienten immer häufiger in den zahnärztlichen Praxisalltag. Dabei erfährt die Therapie der stetig steigenden Zahl an Patienten mit internistischen Vorerkrankungen wie Herz-Kreislaufkrankungen, Diabetes mellitus, thromboembolischen Erkrankungen usw. einen besonderen Stellenwert. Vor allem die kardial bzw. kardiovaskulär belasteten Patienten stehen hierbei aus zweierlei Hinsicht im Mittelpunkt des Interesses:

Zum einen bedarf ihr Zahnstatus einer weitaus kritischeren Betrachtung als die des Gesunden, da akute oder chronische apikale Beherdungen der Zahnwurzeln, paradontale Schädigungen des Zahnhalteapparates, kariös belastete Zähne, insuffiziente Wurzelfüllungen und andere unzureichende zahnärztliche Versorgungen zur ernsthaften Gefahr für den Betroffenen werden können. Beispielhaft sei hierbei das lebensbedrohliche septische Krankheitsbild der bakteriellen Endokarditis mit Besiedlung einer oder mehrerer Herzklappen mit thrombotischen, bakterienhaltigen Auflagerungen mit progredienter Destruktion der betroffenen Herzklappen des am Endokard Erkrankten erwähnt. Jedweder Eingriff darf nur nach vorangegangener Endokarditisprophylaxe mit entsprechendem Antibiotikum, zwei Gramm Amoxicillin eine Stunde vor dem chirurgischen Eingriff, durchgeführt werden (AmericanHeartAssosiation, 1997; EuropeanHeartAssositioan, 1995).

Zum anderen muss im Hinblick auf die operative Versorgung dieser Patienten größte Aufmerksamkeit auf Grunderkrankungen gelegt werden, welche die Gerinnung selbst oder durch die Einnahme von gerinnungshemmender Medikation beeinflusst, vergesellschaftet sind. Erkrankungen, die zur Einnahme von gerinnungsstörender Medikation wie Phenprocoumon, Heparin und Acetylsalicylsäure führen, sind mannigfaltig. Exemplarisch seien an dieser Stelle Arrythmia absoluta, stattgehabte

Thrombosen oder Lungenembolien, arteriovenöse Verschlusskrankung, künstliche oder geschädigte Herzklappen genannt. Die Blutgerinnung direkt betreffende Erkrankungen sind in den Tabellen 3 und 5 dargestellt. Aus zahnärztlicher Sicht sind diese Risikopatienten häufig nicht suffizient therapiert, da die Behandler nicht bereit sind, Verantwortung für mögliche Komplikationen im Therapieablauf zu übernehmen, da Ihnen hierbei ausreichende Erfahrungswerte im Umgang mit dieser Patientengruppe fehlen.

Die chirurgische Therapie von Patienten mit gerinnungshemmender Medikation bzw. von Patienten, die unter einer angeborenen oder erworbenen Störung der Gerinnungsfähigkeit leiden ist häufig komplikationsreich und stellt damit eine zeit- und kostenintensive Therapie dar, welche ein hohes Maß an persönlichem Engagement aller Beteiligten verlangt. Die im Mittelpunkt stehenden heftigeren Blutungsereignisse während des operativen Eingriffes, aber vor allem das deutlich erhöhte Risiko der Nachblutung, und die Unsicherheit im Umgang mit den medizinischen Grunderkrankungen, bei fehlender internistischer Erfahrung der Behandler, zeichnen hierfür verantwortlich. Für den ambulant behandelnden Zahnarzt bedeutet dies zumeist ebenfalls ein erhöhter Erfolgsdruck mit einem nicht immer kalkulierbaren Risiko, so dass diese Patienten nicht selten zur besseren Betreuung und Kontrolle zur stationären Aufnahme in eine Fachklinik überwiesen werden. Mit dem Wissen um ihre Blutungsproblematik und die daraus resultierenden Umstände in der Behandlung, lastet auf den betroffenen Kranken häufig ein massiver Leidensdruck.

Anders als beim zahnärztlichen Patienten mit normalem Gerinnungsstatus, kann bei diesen Betroffenen schon eine einfache Zahnextraktion, im Besonderen aber chirurgisch geführte Eingriffe, welche den Kieferknochen verletzen, zu hämodynamisch relevanten Blutungen führen. Neben den hier zu erwähnenden Beispielen, wie der Osteotomie einer frakturierten Zahnwurzel, der Osteoplastik zur Glättung von scharfen Knochenkanten am Alveolarkamm nach Zahnextraktionen, der Implantation künstlicher Zahnwurzeln zur Prothesenbefestigung, der Kieferkammaugmentation zur Schaffung eines geeigneten Prothesenlagers oder der Wurzelspitzenresektion bei weiter bestehender chronischer apikalen Parodontitis trotz stattgehabter

Wurzelkanalbehandlung, ist vor allem aber auch die bei jedem Eingriff einhergehende Verletzung der Weichgewebe zu berücksichtigen. Diese entstehen nicht nur durch die Zerreißen des Zahnhalteapparates bei Extraktion der Zähne selbst, sondern auch bei Präparation und Mobilisation des Mukoperiostlappens, welcher lege artis zur Defektdeckung im Operationsgebiet dient. Auch die Blutungsgefahren aus zurückbelassenem Granulationsgewebe bei chronischen Entzündungsprozessen oder kleine belassene Wurzelreste bei Zahnfrakturen sind hierbei ebenso zu beachten, wie mögliche Gefahren, welche aus den Inzisionswunden bei Abszesspatienten herrühren können. Andererseits sind die drohenden thromboembolischen Komplikationen zu berücksichtigen, welchen die Patienten, bei Absetzen ihrer gerinnungshemmenden Medikation, ausgesetzt sind.

Vom Zeitpunkt des operativen Eingriffes ausgehend, unterscheidet man zwischen zwei Nachblutungsereignissen. Während die frühzeitige Nachblutung zwischen vier und sechs Stunden nach erfolgtem Eingriff eintritt, sie ist zumeist auf Verlust der vasokonstriktorischen Wirkung des Lokalanästhetikums, bei gleichzeitig bestehender Weichgewebsschädigung im Operationsgebiet und oder mit einer gestörten Gerinnungsphysiologie vergesellschaftet, setzt die späte Nachblutung meist zwischen dem dritten und sechsten postoperativen Tag ein und ist als Folge enzymatischer Umbauprozesse im Rahmen der Wundheilung, oder aber als Entzündung im Wundgebiet und den damit vorherrschenden fragilen Wundverhältnissen anzusehen. Anhaltende mechanische Irritationen, z.B. durch nervöses Zungenspiel des Patienten oder durch Nahrungsverarbeitung, fungieren hierbei häufig als Mitauslöser oder gar als Ursache.

Zur Vermeidung unvorhersehbarer Blutungszwischenfälle müssen betroffene Patienten unter allen Umständen vor Einsetzen der zahnärztlichen Behandlung erkannt werden und in der Folge einem geeigneten Therapieregime zugeführt werden. Zur Erkennung des Risikopatienten sind die Anamnese sowie die klinische Untersuchung unabdingbar. Hilfreich hierfür sind standardisierte Fragebögen, die im Vorfeld der Behandlung dem

Patienten zur Beantwortung ausgehändigt werden. Hierbei sind Fragen zum gesamten Herz- und Kreislaufsystem, zu internistischen Vorerkrankungen, zur aktuellen Medikamenteneinnahme und auch zu eventuellen Familienerkrankungen zu beantworten. Gleiches gilt auch für Patienten, die erstmals mit einem akuten Nachblutungsereignis zur Behandlung vorstellig werden. In Anbetracht der für den Patienten belastenden Situation, bleibt hierbei meist nicht viel Zeit, eine gezielte und klärende Anamnese durchzuführen. Dennoch kann nicht auf sie verzichtet werden. Nicht selten verlangt dies zusätzlich nach enger Zusammenarbeit mit den behandelnden Hausärzten und Internisten. Niemals darf mit Sicht auf vitale Gefährdung der Patienten, z.B. durch Thromboembolien, die Standardmedikation des Patienten durch den behandelnden Zahnarzt selbstständig ab- und oder ausgesetzt werden. Hierbei ist die Absprache mit den behandelnden Ärzten unabdingbar.

Folgende Fragen müssen präoperativ sicher geklärt sein:

- Medikamentenanamnese: vor allem Wirkstoffe wie Phenprocoumon, Heparin, Acetylsalicylsäure, Clopidogrelhydrogensulfat und Medikamentengruppen wie Pentasaccharide, Immunsuppressiva, Schmerzmittel oder andere Medikamente mit blutgerinnungshemmender Potenz
- Allgemeinerkrankungen und Erkrankungen des Herzens, der Leber, der Gefäße, oder sonstige
- familiäre Erkrankung der Blutgerinnungssysteme: z.B. Hämophilie A, Hämophilie B, von Willebrand-Jürgens-Syndrom
- stattgehabte Komplikationen durch Blutungsereignisse, neigt der Patient zu blauen Flecken?

### 1.1. Physiologie des Gerinnungssystems

Zur Identifizierung und Behandlung des gerinnungsgehemmten Patienten sind die physiologischen Zusammenhänge der Hämostase notwendig. Diese teilt sich in die primäre und sekundäre Hämostase. Somit wird die Blutstillung von der Blutgerinnung unterschieden.

Die Grundlage der Gerinnungskaskade bilden die so genannten Gerinnungsfaktoren, die nomenklatorisch mit römischen Ziffern beschrieben werden. Sind die Faktoren aktiviert, wird ihnen ein kleines „a“ hintangestellt. Als Kofaktoren wirken die Faktoren V und VIII, die übrigen Faktoren mit Ausnahme des Fibrinogens sind Serinproteinasen. Hauptsyntheseort der Faktoren ist die Leber. Die Faktoren des Prothrombinkomplexes (Faktoren II, VII, IX und X) benötigen zur Synthese in der Leber Vitamin K. Der von-Willebrand-Faktor wird ubiquitär in den Endothelzellen und Thrombozyten gebildet (Tabelle 1).

<b><u>Faktor:</u></b>	<b><u>Bezeichnung:</u></b>
I	Fibrinogen
II	Prothrombin
III	Thromboplastin, -kinase
IV	Ionisierendes Ca <sup>2+</sup>
V	Akkzeleratorglobulin
VII	Prokonvertin
VIII	Antihämophiles Globulin A
IX	PTC, Christmasfaktor
X	Stuart-Power-Faktor
XI	PTA
XII	Hageman-Faktor
XIII	Fibrinstabilisierender Faktor

Tabelle 1: Faktoren der Gerinnungskaskade

Nach einer Verletzung, bei der es zur Eröffnung von Blutgefäßen kommt, sistiert die Blutung beim Gesunden nach ungefähr fünf bis zehn Minuten (Blutungszeit = BZ). Diese primäre Hämostase kommt vornehmlich durch die serotoninbedingte Vasokonstriktion und den mechanischen Verschluss kleiner Gefäße durch einen Thrombozytenpfropf zustande. Vermittelt wird die Adhäsion der Blutplättchen vor allem durch den von-Willebrand-Faktor (Abbildung 1). Gleichzeitig wird die eigentliche Blutgerinnung, die sekundäre Hämostase, durch zwei weitere Mechanismen aktiviert: das exogene System, dessen Auslöser die bei der Gewebsverletzung freiwerdenden Gewebefaktoren bilden und das endogene System, das durch den Kontakt des Faktors XII mit den Kollagenfasern gestartet wird. Eine strikte Trennung der verschiedenen Systeme ist in vivo nicht möglich, da sie durch Querverbindungen u.a. getrennt oder gemeinsam den Faktor X aktivieren (Xa) (Abbildung 2).

Bei kleinen Endotheldefekten wird neben den Thrombozyten hauptsächlich das endogene System aktiviert. Kommt der Plasmafaktor mit anderen Oberflächen z.B. mit Kollagen in Berührung, so wird er aktiviert (XIIa) und startet das endogene System, an dem neben den Phospholipiden der Thrombozyten nur Plasmafaktoren und  $\text{Ca}^{2+}$  beteiligt sind. Bei größeren Gewebeerletzungen können Gewebefaktoren zusammen mit dem Plasmafaktor VII und  $\text{Ca}^{2+}$  als exogenes System wirken. Beide Systeme aktivieren dann alternativ oder gemeinsam den Faktor X, der in dieser aktivierten Form Xa zusammen mit dem Plasmafaktor V und  $\text{Ca}^{2+}$  das Prothrombin zu Thrombin umwandelt. Thrombin seinerseits aktiviert nun Fibrinogen zu Fibrin, sowie die Faktoren XIII, V, VIII und XI. Hierdurch und durch die kovalente Quervernetzung des zunächst noch instabilen Fibringerinnsels durch Faktor XIIIa, entsteht der endgültige Thrombus. Thrombin wirkt während der Blutstillung ebenfalls auf die Thrombozyten (Abbildung 2).

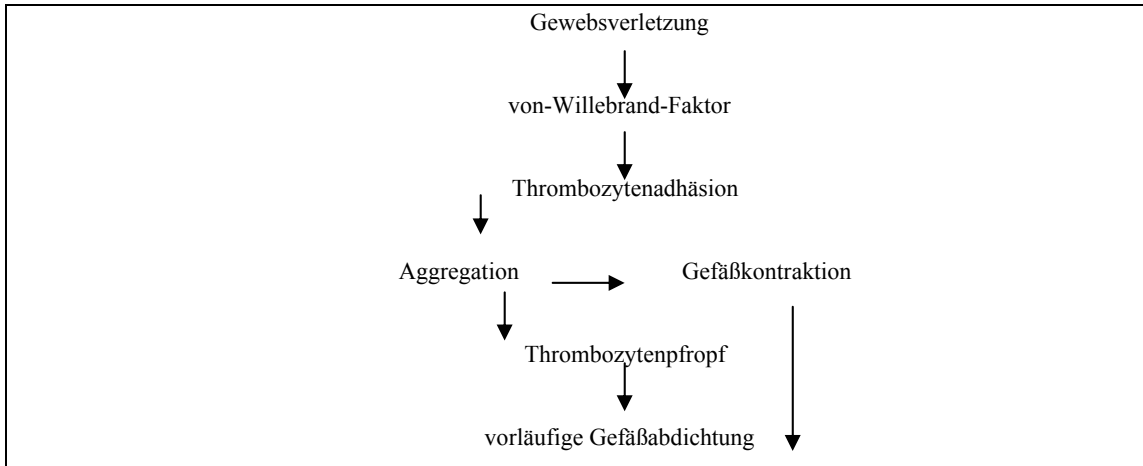


Abbildung 1: Schema der primären Hämostase, sie aktiviert u.a. den Faktor X zu Xa (siehe Abbildung 2)

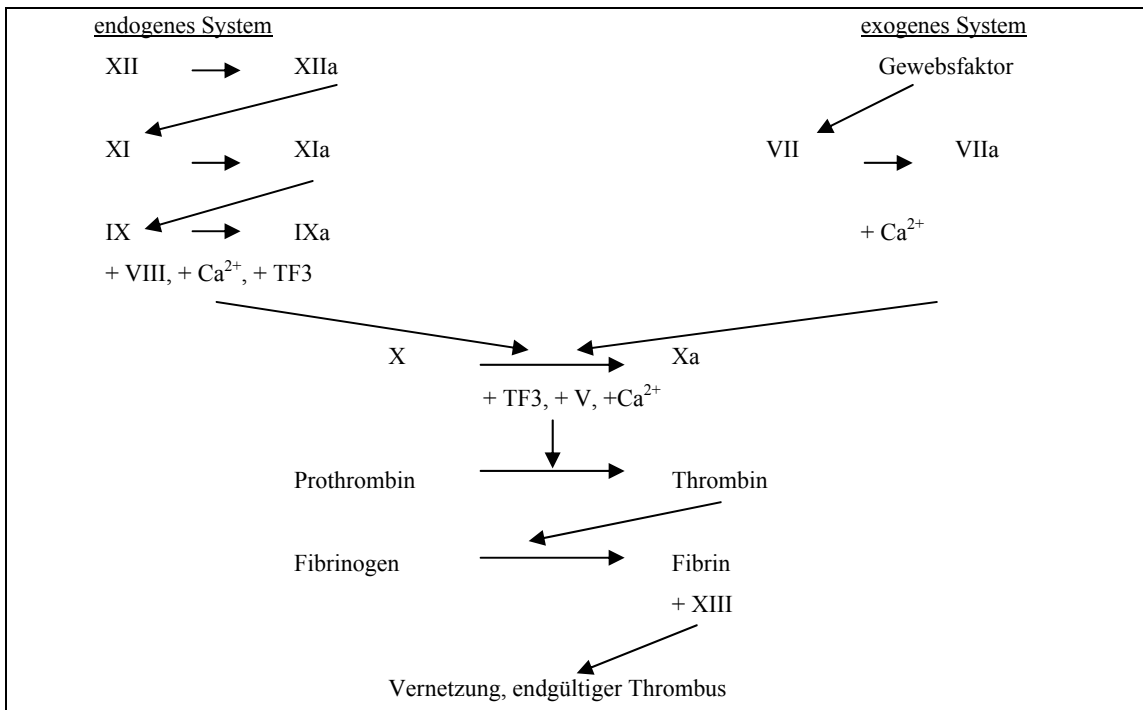


Abbildung 2: schematische Darstellung der Gerinnungskaskade

Blutgerinnung und Fibrinolyse stehen in ausgewogenem Gleichgewicht, um eine überschießende Bildung von Blutthromben zu vermeiden. Hierbei spielt neben dem Antithrombin III das Plasmin eine wichtige Rolle, welches das Fibrin wieder auflösen kann (Fibrinolyse). Als wichtigstes Thromboseschutzprotein des Blutplasmas bildet Antithrombin III mit Thrombin und den Faktoren IXa, XIa und XIIa Komplexe und hemmt diese Faktoren dadurch. Natürliches Heparin aus Endothel- oder Mastzellen verstärkt diese Komplexbildung. Mangel an Antithrombin III verursacht demzufolge Thrombosen (Abbildung 3). Zusätzlich führt aktiviertes Protein C, zusammen mit dem Kofaktor Protein S, zu einer Inaktivierung der aktivierten Kofaktoren Va und VIIIa.

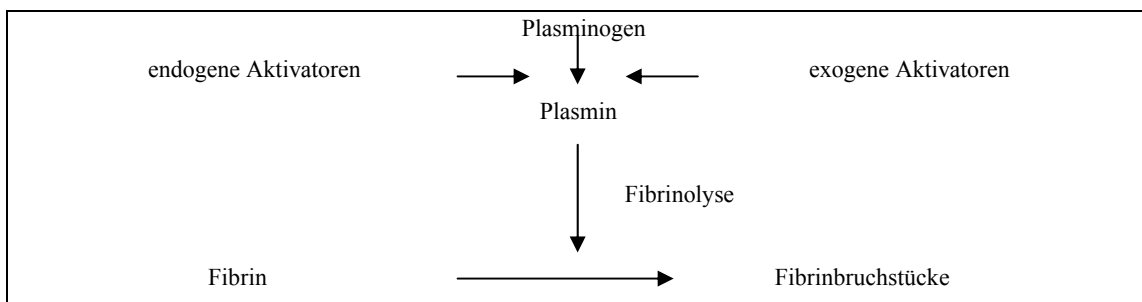


Abbildung 3: schematische Darstellung der Fibrinolyse

### 1.1.1. Gerinnungsparameter zur Darstellung des Gerinnungsstatus

Um eine genaue Aussage über den Gerinnungsstatus eines Patienten zu erhalten, wird diesem unmittelbar vor der Behandlung, längstens jedoch einen Tag vor dem Eingriff, Blut entnommen. Hierzu kann der Hausarzt des Patienten unterstützend zur Seite stehen. Nur so kann sichergestellt werden, dass dem Behandler aktuelle Gerinnungswerte zur Verfügung stehen, anhand derer er das Risiko einer möglichen Blutungskomplikation, im Rahmen des bevorstehenden Eingriffes, richtig einschätzen und kontrollieren kann. Mit Hilfe geeigneter Tests können folgende Parameter ermittelt werden:



- Quick-Wert bzw. INR (International Normalized Ratio),
- PTT (Partielle Thromboplastin Zeit),
- TZ (Thrombinzeit),
- Thrombozytenzahl und Blutungszeit.

Während es beim Quick-Wert, bedingt durch verschiedene Meßmethoden und unterschiedliche Reagenzien, zu Streuungen im Ergebnis kommen kann, bleibt der INR-Wert oral antikoagulierter Patienten durch Bezug auf ein international festgelegtes Referenzthromboplastin von der Methodik der Messtechnik unbeeinflusst (Tabelle 2).

<b><u>Test:</u></b>	<b><u>Normalwert :</u></b>	<b><u>Testfunktion/Indikation:</u></b>
<b>Quick</b> (Thromboplastinzeit, Prothrombinzeit)	70-120%	Globaltest des exogenen Systems Überwachung der Cumarintherapie Prüfung der Leberfunktion
<b>PTT</b> (partielle Thromboplastinzeit)	30-45 Sekunden	Globaltest des endogenen Systems Überwachung der Heparintherapie
<b>TZ</b> (Thrombinzeit)	≤ ca. 20 Sekunden	Überwachung der Heparintherapie
<b>Thrombozytenzahl</b>	140000 – 450000/μl	Überprüfung der zellgebundenen Blutstillung
<b>Blutungszeit</b>	2-5 Minuten methodenabhängig	Übersichtstest, Prüfung der Thrombozytenaggregationshemmer
<b>INR</b> (international normalized ratio)	1 (therapeutischer Bereich zumeist 2,5-3,5)	Normierter Gerinnungswert,

Tabelle 2: Wichtige Gerinnungsparameter, ihre Normwerte und ihre Testfunktion

### 1.1.2. Störungen des Gerinnungssystems

Im Wesentlichen lassen sich die Ursachen für ein erhöhtes Blutungsrisiko in drei Hauptgruppen einteilen. In der Folge werden exemplarisch für jede dieser Gruppen nur die wichtigsten erwähnt.

**Vasopathien:** hierbei sind die angeborenen Vasopathien, wie z.B. Morbus Osler Rendu-Weber (Teleangiectasia hereditaria haemorrhagica: hereditäre Erkrankung mit sehr verletzlichen Wandausbuchtungen der kleinen Gefäße) oder das Ehlers-Danlos Syndrom (Fibrodysplasia elastica generalisata: histologisch zeigt sich eine mangelhafte Verflechtung der straffen kollagenen Fasernetze sowie Fehlbildung der Elastika und zystische Hohlräume), von den erworbenen Vasopathien, z.B. Purpura Schoenlein-Henoch einer allergieartigen Erkrankung, in der Folge von viralen oder bakteriellen Infekten, Purpura senilis (altersbedingte Gefäßbrüchigkeit), Skorbut (Vitamin-C-Hypovitaminose) oder kortisonbedingte Gefäßschäden zu unterscheiden.

**Hämorrhagische Diathesen (Erkrankungen mit Blutungsneigung):** so genannte Minuskoagulopathien mit Verminderung gerinnungsfördernden- oder Prokoagulationsfaktoren. Tabellen 3 bis 5 geben getrennt die wichtigsten angeborenen, beziehungsweise erworbenen Koagulopathien wieder.

**Thrombozytäre Störungen** sind gekennzeichnet durch eine mögliche Verminderung der Thrombozytenzahl (Thrombozytopenien), bzw. bei normaler Thrombozytenzahl weisen diese eine Funktionsstörung auf (Thrombozytopathien). Darüber hinaus sind auch die Verbrauchskoagulopathien, infolge von disseminierter intravasaler Gerinnung (DIC), Auto-Antikörper gegen Thrombozyten (ITP, M. Werlhof), Medikamentenallergie, Infektionen (z.B. HIV-Infektion), der Herzklappenersatz oder die Splenomegalie als Erkrankungen mit Wirkung auf die Thrombozytenfunktion zu nennen. Im Wesentlichen sind Störungen im Bereich der Thrombozyten durch verlängerte Blutungszeiten und oder verringerte Thrombozyten gekennzeichnet.

<u>Erkrankung:</u>	<u>Ätiologie:</u>	<u>Diagnostik:</u>	<u>Therapie:</u>
<b>Hämophilie A</b>	Fehlen/Inaktivität von Faktor VIII	Quick normal BZ normal <b>PTT verlängert</b>	Faktorensubstitution, Desmopressin Vermeidung von Blutungen
<b>Hämophilie B</b>	Fehlen/Inaktivität von Faktor IX	Quick normal BZ normal <b>PTT verlängert</b>	Faktorensubstitution Vermeidung von Blutungen
<b>von-Willebrand-Syndrom</b>	Fehlen/Inaktivität von vWFaktor	Quick normal <b>BZ verlängert</b> PTT normal/ <b>verlängert</b>	Desmopressin Ggf. Faktorensubstitution

Tabelle 3: angeborene Koagulopathien, ihre Diagnostik und therapeutische Möglichkeiten

<u>Koagulopathie durch:</u>	<u>Wirkungsweise:</u>	<u>Diagnostik:</u>	<u>Therapie:</u>
<b>Cumarine</b> z.B. Marcumar®	Inhibition der Vitamin K abhängigen Faktoren in der Leber	<b>Quick herabgesetzt</b> BZ normal PTT normal	Vitamin K Faktorensubstitution, Absetzen der Medikation
<b>Heparin</b>	Aktivierung von Antithrombin III	Quick normal/ <b>vermindert</b> BZ normal <b>PTT verlängert</b>	Protaminsulfat
<b>Leberparenchymschaden</b>	Synthese der Gerinnungsfaktoren vermindert	<b>Quick herabgesetzt</b> <b>BZ verlängert</b> <b>PTT verlängert</b>	Behandlung der Grunderkrankung

Tabelle 4: erworbene Koagulopathien; Wirkungsweise, Diagnostik und Möglichkeit ihrer Antagonisierung

<b><u>I. angeboren</u></b>	<b><u>Defekt</u></b>
Hämophilie A	Faktor VIII
Hämophilie B	Faktor IX
v. WILLEBRAND* Syndrom	Faktor-VIII-Komplex (vWF, selten Faktor IX)
Hypo- u. Dysprothrombinämie	Faktor II
Parahämophilie (Hypoproaccelerinämie)	Faktor V
Hypoproconvertinämie	Faktor VII
STUART-PROWER-Krankheit	Faktor X
ROSENTHAL* Krankheit (PTA-Mangel)	Faktor XI
HAGEMAN-Syndrom	Faktor XII
Faktor-XIII-Mangel	Faktor XIII (fibrinstabilisierender Faktor)
Afibrinogenämie	Fibrinogen (Faktor I)
Dysfibrinogenämie	anomales Fibrinogen
<b><u>II. erworben</u></b>	<b><u>Auslöser/Ursache</u></b>
Bildungsstörungen: - Vitamin-K-Mangel - Störungen der Proteinsynthese	Antikoagulantien, Cholestase, Antibiotika, Darmresektion Asparaginase, Vincristin + Glucocorticoide, schwere Leberkrankheit
<b><u>III. Umsatzbedingt</u></b>	<b><u>Auslöser/Ursache</u></b>
Antikörper-Vermittelte	Autoimmunkrankheiten (v.a. Lupus erythematodes disseminatus, Vaskulitis), Lymphome, monoklonale Gammopathien, postpartal
Blutverdünnung	Massenbluttransfusionen, Plasmaexpander
Fibrinolyse Syndrom (Hyperfibrinolyse)	metastasierende Tumoren, OP an Lunge oder Prostata, therap. Thrombolyse

Tabelle 5: Koagulopathien mit Blutungstendenz (»Minuskoagulopathien«) und ihre Ursachen

## **1.2. Vorgehensweisen zur Behandlung des gerinnungsinkompetenten Patienten**

### **1.2.1. Herkömmliche Vorgehensweise**

Bedingt durch das deutlich erhöhte Nachblutungsrisiko, welches mit der Behandlung von gerinnungsinkompetenten Patienten behaftet ist, beziehungsweise aufgrund der oben geschilderten, zumeist schwerwiegenden internistischen Erkrankungen, und die daraus resultierenden Komplikationen, werden Betroffene meist in eine Fachklinik überwiesen und unter stationären Bedingungen behandelt. Hierbei sind vor allem Patienten betroffen, die mit Phenprocoumon (z.B. Marcumar®), Acetylsalicylsäure (z.B. ASS®) oder Clopidogrelhydrogensulfat (z.B. Plavix®) eingestellt sind. Ebenso werden Patienten im Rahmen von Nachblutungsepisoden, unabhängig ihrer Ursache, zur Weiterbehandlung in die Fachklinik überwiesen.

In der Regel werden nur unkomplizierte kleinere chirurgische Eingriffe, wie Extraktionen einwurzeliger Zähne, beziehungsweise Zahnextraktionen bei deutlichem Lockerungsgrad bei paradontal starker Vorschädigung des Zahnhalteapparates, ambulant in der zahnärztlichen Praxis durchgeführt. Hierfür wird bei Patienten mit Phenprocoumon, für den Zeitpunkt des Eingriffes und bis ca. fünf Tage danach, der Quick-Wert  $\geq 40\%$  bzw. die INR kleiner 1,9 eingestellt. Bei Patienten mit Thrombozytenaggregationshemmer ist die Blutungszeit zu berücksichtigen, welche maximal das Doppelte der normalen unteren Grenze betragen soll. Niemals darf die bestehende Antikoagulationstherapie, sowie die Standardmedikation des Patienten, durch den behandelten Zahnarzt alleine, ohne Rücksprache mit den Hausärzten, geändert oder gar abgesetzt werden (Lechler, 1996; Schmelzeisen, 2002).

Sind größere chirurgische Eingriffe, wie Extraktion mehrwurzeliger Zähne, Serienextraktionen, Osteotomien, Wurzelspitzenresektionen oder Extraktionen bei bestehender akuter Gingivitis und Paradontitis, generalisierte Zahnsanierungen,

professionelle Zahnreinigung, mit so genanntem „deep Scaling“ oder osteoplastische Versorgungen und Abszessinzisionen indiziert, so werden Patienten in der Regel unter stationären Bedingungen behandelt. Im Rahmen des stationären Aufenthaltes wird die Standardmedikation mit Phenprocoumon oder Acetylsalicylsäure oder Clopidogrelhydrogensulfat, wegen der durch die lange Halbwertszeit bestehenden schlechteren Steuerbarkeit, kontrolliert ausgesetzt. Hierbei kommen zwei verschiedene Therapieschemata, je nach Erfahrungen mit dem jeweiligen Regime, zum Einsatz:

1. Zur Thromboseprophylaxe wird patienten- und risikoabhängig Heparin über einen Perfusor 24 h/d intravenös appliziert. Erst wenn der Quick-Wert über 40% liegt, d.h. INR < 1,9 und die PTT mit mehr als 60 Sekunden doppeltnormale Werte erreicht hat, sollte der Eingriff durchgeführt werden. Die Blutungszeit sollte im Normalbereich liegen. Ungefähr drei Stunden vor dem Eingriff wird auch die Heparinzugabe gestoppt und erst nach erfolgtem Eingriff wieder aufgenommen.

2. In Abhängigkeit des Thromboserisikos des Patienten, wird niedermolekulares Heparin, gewichtsadaptiert und fraktioniert, subkutan injiziert. Hierfür muss vor Beginn der Therapie die Kreatiniclearence bestimmt werden, um keine Überdosierung, z.B. durch Akkumulation des niedermolekularen Heparines im Plasma und Gewebe und damit eine mögliche Nachblutungsursache, zu provozieren. Die PTT kann hierbei nicht als Referenzwert herangezogen werden, da sie nur unwesentlich oder gar nicht beeinflusst wird. Eine mögliche Laborkontrolle wäre über die Bestimmung des Anti-Xa Wertes möglich, aber in der Regel nicht notwendig.

Der Eingriff selbst soll möglichst schonend, atraumatisch und in sicherer chirurgischer Technik durchgeführt werden. Es soll darauf geachtet werden, dass keine unnötigen Gewebe- und Gefäßdefekte entstehen. Neben der genau zu beachtenden Blutstillung und dem chirurgischen Wundverschluss, können zur Stabilisierung der Wundverhältnisse, Kollagen-, Fibrin- oder Celluloseprodukte verwendet werden.

Häufig werden noch zusätzlich Wundverbände in Form von Verbandsplatten oder Aufbißstüpfen eingegliedert. Diese unterstützen postoperativ, durch Kompression auf das Wundgebiet, die Blutstillung und schützen die Wunde im Verlauf der Heilung vor mechanischen Irritationen durch Nahrungsbestandteile und nervösem Zungenspiel, sowie vor Verschmutzungen. Weiterhin sollen die Patienten angehalten werden, in den ersten 48 Stunden nach dem Eingriff, den Operationsbereich von extraoral mittels feuchtkalter Umschläge zu kühlen, ausreichend Schmerzmittel anzuwenden, größere Anstrengungen sowie Nikotin, Alkohol, Kaffee und direkte Sonneneinstrahlung zu vermeiden. Es solle auf gute antiseptische Mundhygiene geachtet werden.

Stellt sich in den Tagen nach der Operation eine reizlose Wundheilung ohne Nachblutung und Infektion dar, so wird in der Regel ab dem fünften postoperativen Tag mit der Überführung in den therapeutischen Bereich, durch Verabreichung der Standardmedikation, begonnen. Erst wenn der Patient seinen therapeutischen Gerinnungsstatus erreicht hat, wird die Heparinabgabe wieder eingestellt, und der Patient aus der stationären in die ambulante Kontrolle entlassen. Bei Patienten mit guter Compliance und nach kritischer Würdigung aller Krankheitsparameter, geschieht die Feinabstimmung des therapeutischen Gerinnungsbereiches ambulant, durch den behandelnden Hausarzt (Betz et Pelzl, 2001; Feller et al, 1997; Pelzl et Betz, 2001; Schmelzeisen, 2002).

### **1.2.2. Zielsetzung: Etablierung eines modifizierten Therapieregimes unter Verwendung von TachoComb® H**

Abweichend vom oben geschilderten Therapieschema, sollte der fibrinkleberbeschichtete Kollagenschwamm TachoComb® H, den operativen Eingriff im therapeutischen Bereich der Antikoagulation, ohne einer der Operation vorangehenden Heparin-gabe oder anderweitigen Substitution von Gerinnungsfaktoren, ermöglichen. Weiterhin sollten Patienten, welche notfallmäßig mit Nachblutungen in die Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universität Würzburg überwiesen wurden, unabhängig der Genese der Selben, diesem Therapieregime zugeführt werden.

Ziel dieser Untersuchung war es, die Anwendungssicherheit der fibrinkleberbeschichteten Kollagenschwämme, bei oben genannten zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen von gerinnungsgehemmten oder -inkompetenten Patienten, zu überprüfen und daraus ein neues und sicheres Therapieregime für diese Patienten zu etablieren. Blutungen und Nachblutungen sollten reduziert sein. Ein langwieriger, kostenintensiver, sowie für den Patienten belastender stationärer Aufenthalt sollte dadurch vermieden werden. Für die betroffenen Patienten durfte weder durch den Behandlungsablauf, noch durch das verwendete Kollagenvlies, ein Nachteil entstehen. Der eigentliche zahnärztlich-chirurgische Vorgang, sowie die weitere postoperative Nachbetreuung und Therapie, sollten zur klassischen Vorgehensweise unberührt und damit unverändert bleiben.



## 2. Material und Methode

### 2.1. Zusammensetzung und Wirkung von TachoComb® H

Zur intraoperativen Blutstillung und Tamponade der Extraktionsalveolen, wurde TachoComb® H, ein so genanntes „ready-to-use“ Kollagen aus Pferdesehnen eingesetzt (Nycomed Pharma GmbH, Ismaning b. München). Hinter der Kollagenmatrix verbirgt sich eine wabenartige Struktur (Abbildung 4). Sie ist, neben Aprotinin aus Rinderlungen, mit Fibrinogen und Thrombin vom Menschen beschichtet. Diese bilden ein „dübelartig“ verankertes, feinlaminäres Decksystem auf der Kollagenmatrix. Zur farblichen, gelben Markierung der beschichteten Fläche, wird Riboflavin (Vitamin B2) zugesetzt (Abbildung 5). Humanes Albumin fungiert als Stabilisator. Zur Anwendung kamen handelsübliche Kollagenschwämme der Größe 3,0 x 2,5 cm und 4,8 x 4,8 cm (Abbildung 10 und 11). TachoComb® H wird doppelt in keimdichte Hüllen verpackt. Im äußeren Container aus Aluminiumverbundfolie befindet sich ein Beutel, welcher schwermetallfreies Indikatorgel Orange als Trocknungsmittel enthält. Im inneren sterilen Container befindet sich das TachoComb® H Vlies. *1 cm<sup>2</sup> Schwamm von 0,5 cm Dicke enthält folgende arzneilich wirksame Bestandteile: 2,1 mg Kollagen aus Pferdesehnen beschichtet mit 5,5 mg Fibrinogen und 2,0 I.E. Thrombin vom Menschen sowie 0,071 Ph.Eur.E. Aprotinin aus Rinderlungen. Als Hilfsstoffe fungieren L-Argininhydrochlorid, Natriumchlorid, Natriumcitrat, Albumin vom Menschen und Riboflavin (Abbildung 4).*

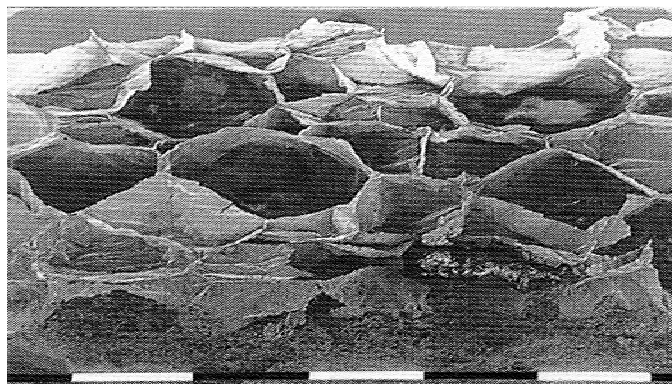


Abbildung 4: alleinige, wabenartige Kollagenstruktur im Elektronenmikroskop

### **2.1.1 Pharmakodynamik**

Bei Einbringen des TachoComb® H Vlieses ins Operationsgebiet lösen sich durch den Kontakt mit der blutenden Wundfläche oder mit anderen Körperflüssigkeiten die Gerinnungsfaktoren der Beschichtung, und es entsteht eine Verbindung zwischen dem Kollagenträger und der Wundoberfläche. Es wird der letzte Schritt der Gerinnungskaskade nachvollzogen, ohne eine wesentliche Fremdkörperreaktion zu provozieren (Stemberger et al., 1989; Sambacher, 1994). Hierfür muss das Gewebe im Operationsgebiet nicht zusätzlich traumatisiert werden. TachoComb® H wird im Sinne der minimal invasiven Chirurgie im „ready-to-use“ Verfahren angewendet (Carbon, 2000).

Thrombin wandelt Fibrinogen unter Abspaltung der Fibrinpeptide A und B in Fibrinmonomere um, welches über Wasserstoffbrücken spontan zu einem lockeren Fibringerinnsel polymerisiert. Eine stabile Quervernetzung der Fibrinfäden wird durch den thrombinaktivierten Faktor XIIIa, durch kovalente Bindungen, erreicht. Es entsteht ein festes, mechanisch stabiles Netz mit guten adhäsiven Eigenschaften. Durch Aprotinin wird der lytische Einfluss von Plasmin auf das Fibrin-Polymer gehemmt und somit der Abbau verzögert, bis es durch Bindegewebe ersetzt wird. Hierdurch wird für drei bis sechs Wochen ein stabiles Gefüge erreicht.

Um eine ausreichende hämostatische Wirkung zu erreichen, muss zum Zeitpunkt der Applikation für drei bis fünf Minuten enger Kontakt zwischen TachoComb® H und der Wundoberfläche, z.B. durch Kompression, sichergestellt sein. Kollagen, die Trägersubstanz des Vlieses, fungiert als Induktor der Thrombozytenadhäsion und Aggregation. Dies wiederum hat einen stimulierenden Effekt auf den Gerinnungsfaktor XII und gleichzeitig auf die mechanische Stabilität durch seine Wirkung als Tamponade (Abbot et Austen, 1975; Gay, 1983; Haverich et al, 1981; Jakob et al, 1984; Sambacher, 1994). Somit vereint TachoComb® H die Eigenschaften der Hämostase und der Gewebeklebung (Abbildung 5).

### **2.1.2 Pharmakokinetik**

TachoComb® H wird physiologisch über zwei Mechanismen durch das Gewebe verarbeitet. Das Fibrinklebergemisch wird teils durch Fibrinolyse, teils durch zelluläre Phagozytose abgebaut. Das Kollagenvlies wird schichtweise durch ein resorptives Granulationsgewebe degradiert und zu einer aus körpereigenem Bindegewebe bestehenden Pseudokapsel transformiert (Schelling et al, 1987; Schelling et al, 1988; Scheele et al, 1981; Sambacher, 1994).

Alle an dieser Studie beteiligten Patienten wurden nach folgendem Protokoll behandelt:

- zahnärztlich-chirurgische Eingriffe im therapeutischen Quick Bereich von 15-30%, INR >2,5 ohne Substitution mit Heparin
- zahnärztlich-chirurgische Eingriffe ohne Substitution von Gerinnungsfaktoren.
- Wundversorgung und Tamponade der Extraktionsalveolen durch Einlage des fibrinkleberbeschichteten Kollagenvlies TachoComb® H
- Verwendung von TachoComb® H zur Therapie von Nachblutungen als Tamponade und Wundverband
- plastische Deckung oder dichter Verschluss der Extraktionswunde
- Eingliederung einer Verbandsplatte oder Anwendung eines Aufbißstumpfers
- ausreichende Schmerzmedikation, Anweisung für postoperative Verhaltensweisen
- postoperativ, fachkompetente Betreuung bei Bedarf zu jeder Zeit möglich

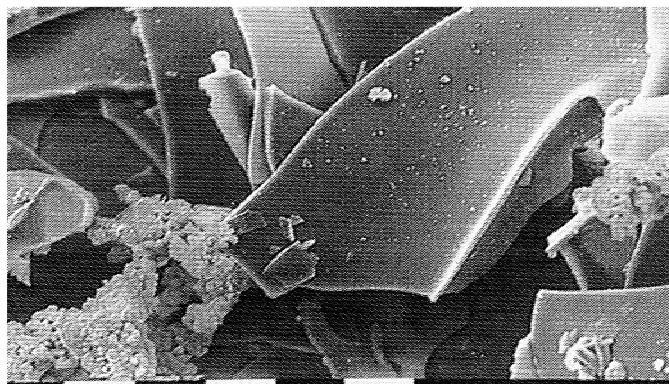


Abbildung 5: aktives, feinlaminäres Decksystem im Elektronenmikroskop



Abbildung 6: TachoComb® H mit Verpackung

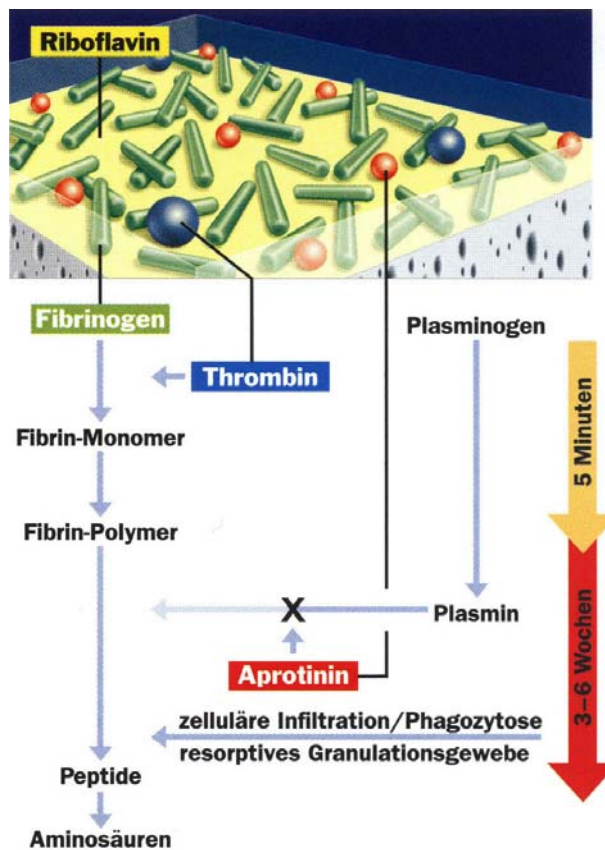


Abbildung 7: Oberflächenbeschaffenheit und Wirkungsweise von TachoComb® H (Schema)

## **2.2. Vorgehen unter Anwendung von TachoComb® H**

Die operative Vorgehensweise bleibt durch die Anwendung des fibrinkleberbeschichteten Kollagenschwammes TachoComb® H unbeeinflusst. Das Gewebe muss nicht weiter traumatisiert werden. Das Vlies steht nach Entnahme aus seiner keimdichten Hülle sofort zur Anwendung zur Verfügung. Die Handhabung des Kollagenvlieses ist einfach und bedarf keiner weiteren Schulung.

Zur Lokalanästhesie und zur lokalen intraoperativen Blutstillung wurde jeweils ein vasokonstringentienhaltiges Mittel als Leitungs- oder als Terminalanästhesie, in die Schleimhaut infiltriert. Verwendet wurde neben Ultracain® (Hoechst Marion Roussel, Bad Soden) auch Scandicain® (Astra GmbH, Wedel). Nach stattgehabtem chirurgischem Eingriff wurde das Operationsgebiet von Granulationsgewebe und möglichen Fremdkörpern, wie Wurzelresten und anderen Verunreinigungen, gesäubert und in der Folge mit Kochsalzlösung gespült. Im Anschluss daran wurde vor Verschluss der Wunde das Vlies mit einer in Kochsalz angefeuchteten Pinzette steril aus seiner Verpackung entnommen. Zur besseren Verarbeitung und gleichzeitiger Aktivierung der Oberfläche, wurde das Vlies ebenfalls kurz in steriler Kochsalzlösung angefeuchtet. Danach wurde es umgehend in das Operationsgebiet eingebracht. Hierbei blieb zu beachten, dass die mit Riboflavin gekennzeichnete Fläche zum Wundgebiet zeigte. Diese Seite bildet die aktive, gerinnungsfördernde Fläche. Nachdem das Kollagenvlies im Applikationsort positioniert war, sollte unter Zuhilfenahme eines ebenfalls in Kochsalz angefeuchteten Aufbißtupfers für drei bis fünf Minuten Kompression auf das Wundgebiet erfolgen. Hierbei sollte der Kollagenschwamm in seiner Position nicht mehr verändert werden, da die bis dahin entstandenen Vernetzungen aufgebrochen würden und die Wirksamkeit des Kollagenvlieses reduziert oder vollends verschwunden wäre. Sollte dies dennoch geschehen sein, so musste ein weiteres Vlies appliziert werden. Im Weiteren sollte die Größe des TachoComb® H Vlieses so gewählt werden, so dass es die Wundränder ausreichend einschließt bzw. überlappt (Sambacher, 1994; Carbon, 2000; Betz et Pelzl, 2001; Pelzl et Betz, 2001; Schweigert, 2000)

Nach erfolgter Kompression wurde die Wunde entweder plastisch gedeckt oder zumindest dicht vernäht. Hierzu wurde meist ein trapezförmiger Mukoperiostlappen nach Rehrmann präpariert und mittels Seide als Nahtmaterial fixiert. Zur weiteren unterstützenden Kompression auf das Wundgebiet konnte eine Verbandsplatte eingegliedert werden (Abbildung 6 bis 11). Schließlich wurde für 15-30 Minuten ein Aufbißtupfer eingegliedert.

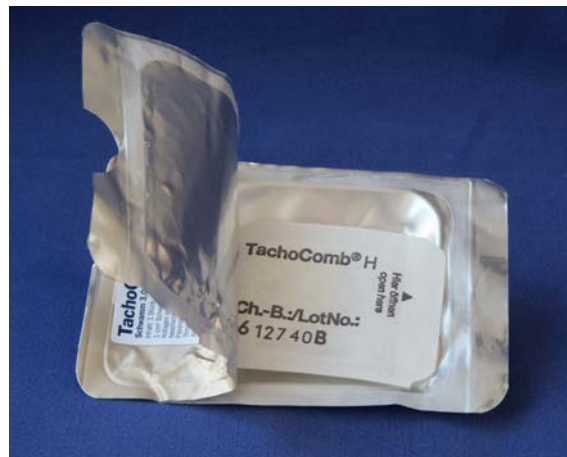


Abbildung 8: Aluminiumfoliencontainer mit steril verpacktem TachoComb® H



Abbildung 9: Aluminiumcontainer, Indikator gel mit steril verpacktem TachoComb® H

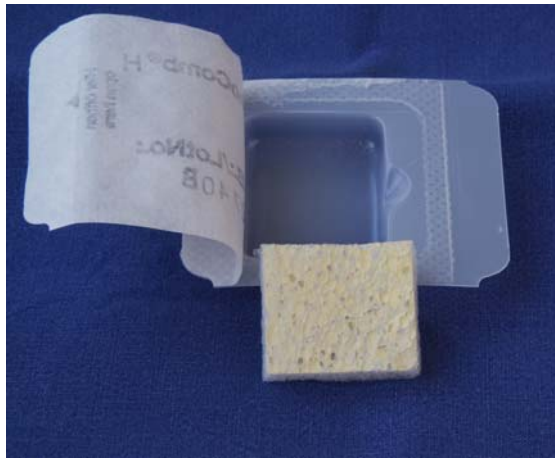


Abbildung 10: TachoComb® H Vlies vor steriler Kunststoffverpackung



Abbildung 11: TachoComb® H Vlies, Riboflavin beschichtete Seite gelb



Abbildung 12: Aktivierung des TachoComb® H Vlies: mit angefeuchteter Pinzette kurz in steriler Kochsalzlösung wenden



Abbildung 13: TachoComb® H Vlies aktiviert und applikationsbereit



Abbildung 14: Extraktionwürdiger Zahn 23, bei bestehender apikaler Beherdung; Patient steht vor Herzklappenersatz

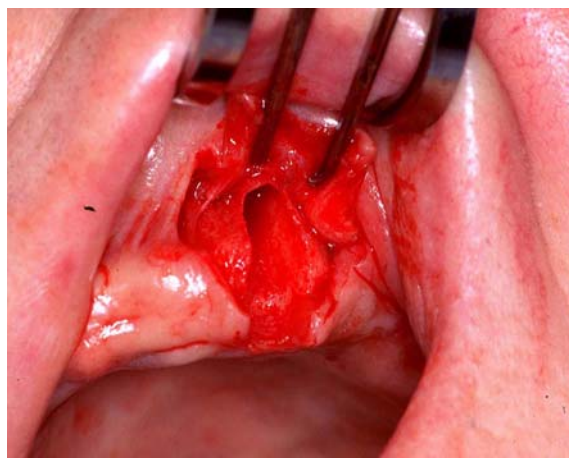


Abbildung 15: Zustand nach Osteotomie Zahn 23, vor präpariertem Mukoperiostlappen



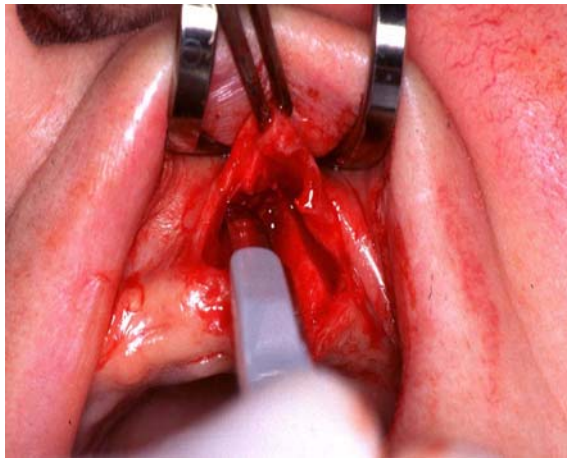


Abbildung 16: Präparation eines Mukoperiostlappens; Periostschlitzung

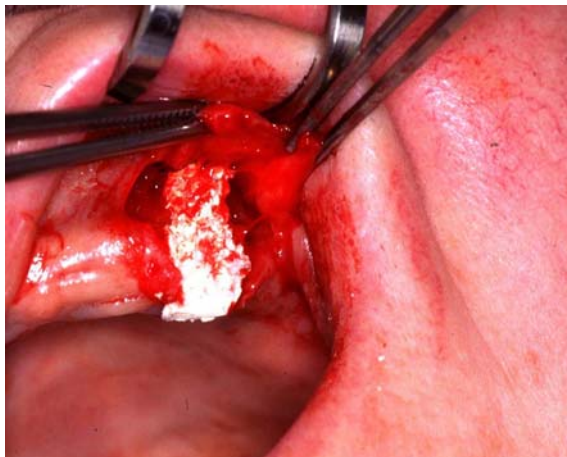


Abbildung 17: TachoComb® H Vlies nach Einlage in die Alveole 23



Abbildung 18: Wundverschluss mittels plastischer Deckung in Regio 23 mit Seidennaht



Abbildung 19: Beispiel einer im Oberkiefer eingegliederten Verbandsplatte; Nahtmaterial violett

### **2.3. Einteilung der beiden Patientengruppen**

Die in zwei Gruppen eingeteilten Patienten wurden alle durch die Poliklinik der Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universitätsklinik Würzburg rekrutiert. Überweisungsgrund zur stationären Aufnahme der Patienten war zumeist die internistische Vorerkrankung der Patienten, oder die in diesem Zusammenhang stehenden Komplikationen im Therapieregime, bzw. die mit der Grunderkrankung und ihrer Therapie vergesellschafteten Komplikationen, vor allem aber die mögliche Blutungs- und Nachblutungsgefahr (Tabelle 5).

Die Kontrollgruppe wurde im herkömmlichen Sinne, nämlich kontrolliertes Absetzen der jeweiligen gerinnungshemmenden Medikation bei gleichzeitig beginnender präoperativer parametergesteuerter Heparinisierung, therapiert.

In der TachoComb® H Gruppe hingegen wurde auf die Umstellung der jeweiligen gerinnungshemmenden Medikation der Patienten verzichtet. Intraoperationem wurde zur lokalen Blutstillung und Wundversorgung TachoComb® H eingesetzt. Das operative, sowie das postoperative Vorgehen waren in beiden Gruppen gleich. Alle Patienten wurden eingehend über das postoperative Verhalten aufgeklärt.

### 2.3.1. Kontrollgruppe

Die Erfahrungswerte bei der Durchführung des TachoComb® H Protokolls, wurden mit einer Gruppe von Patienten verglichen, die auf konventionelle Art und Weise behandelt wurde. Die Daten dieser Patientengruppe wurden retrospektiv anhand der gesamten Patientenunterlagen, sowie der Operationsprotokolle der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgischen Abteilung der Universitätsklinik Würzburg erhoben und mit Hilfe des Datenbogens erfasst und ausgewertet.

In dieser Kontrolle fanden sich 36 Patienten, 19 männliche und 17 weibliche. Der jüngste Patient war 24, der älteste 79 Jahre alt. Die Anzahl der pro Patient extrahierten Zähne lag hier zwischen einem und 26 Zähnen. Insgesamt wurden 295 Zähne extrahiert, davon 139 Frontzähne und 156 Seitenzähne. Die Verteilung der Grunderkrankung in der Vergleichsgruppe ist in Tabelle 6 dargestellt.

Arrythmia absoluta	9
Myokardinfarkt	2
Bypass Operation	6
Apoplex	5
Herzklappenersatz	12
Thrombozytopathie	1
Ideopathische Thrombozytopenische Purpura	1

Tabelle 6: Grunderkrankung der Patienten in der Vergleichsgruppe

28 Patienten dieser Gruppe wurden nach Absetzen ihrer Cumarinmedikation mit Liquemin® antikoaguliert, bei sechs Patienten fand Calciparin®, bei je einem weiteren Patient Fraxiparin® bzw. ein anderes niedermolekulares Heparin Anwendung. Ziel war das Ansteigen der Werte im Quick-Test auf ca. 40% entsprechend einem INR-Wert von kleiner gleich 1,9 und eine doppelt normale PTT um etwa 60 Sekunden. Mit Erreichen dieser Parameter wurde der jeweilige Eingriff durchgeführt.

### **2.3.2 TachoComb® H Gruppe**

Vor Beginn der Studie wurde zunächst vereinbart, die Patienten der Kollagen­gruppe postoperativ für drei Tage stationär zu überwachen. Lediglich die ersten 45 Patienten dieser Gruppe wurden vereinbarungsgemäß betreut. Die Umstellung des zunächst geplanten Therapiekonzeptes mit stationärer Betreuung, auf eine ausschließlich ambulante Versorgung der Patienten der TachoComb® H Gruppe war in dem zunehmenden Vertrauen in die Methode und den bis dahin ausbleibenden Komplikationen begründet.

Insgesamt wurden im Rahmen dieses Protokolls 154 Patienten behandelt. Davon waren 85 Patienten männlich und 69 weiblich. Das Alter der Patienten lag zwischen 18 und 89 Jahren, mit einem Durchschnitt von 53,5 Jahren. Die Anzahl der extrahierten Zähne lag bei 482, davon waren 290 Seitenzähne und 192 Frontzähne. Die Anzahl der extrahierten Zähne pro Patient und Sitzung lag zwischen einem und 22.

103 Patienten dieser Gruppe waren gemäß den Empfehlungen der American Heart Association (AHA) Marcumarisiert. 18 Patienten nahmen täglich Acetylsalicylsäure ein, in der Regel 100 bzw. 200mg. Weitere fünf bzw. vier Patienten waren mit Heparin, respektive Calciparin® subkutan eingestellt. 21-mal wurden Nachblutungen im Rahmen des Notdienstes behandelt. Anamnestisch fanden sich als medikationsbedürftige Grunderkrankung oder pathologische Störung der Gerinnungsphysiologie folgende Diagnosen (Tabelle 7):

Arrythmia absoluta	31
Myokardinfarkt	9
Koronarinsuffizienz	4
Bypass Operation	6
Herzinsuffizienz	5
Herzklappenersatz	28
AVK	4
Apoplex	4
Lungenembolie	11
Thrombose	9
Notfall, Nachblutung	21
CML, CLL, NHL, M.Hodgkin	5
Myelodysplastisches Syndrom	3
Leberzirrhose/Pancytopenie	7
Ideopathische Thrombozytopenische Purpura	1
Von Willebrand- Syndrom	1
Sonstige: Bronchial-Ca, Haarzelleukämie, Hämophilie A	5

Tabelle 7: Grunderkrankung der Patienten in der TachoComb® H Gruppe

#### **2.4. Anlegen einer Datenbank zur Erhebung der Patientendaten**

Zur Erhebung aller relevanten Daten sowie den klinischen Parametern der Patienten, wurde mit Hilfe des Computerprogramms ClarisWorks 5.0 Dv1, der Claris Corporation U.S.A. auf Apple Macintosh Basis eine Datenbank entwickelt.

Mit Hilfe dieser Datenbank wurden alle vor der Studie festgelegten Variablen für jeden Probanden einzeln definiert. Hierzu musste bei Öffnung eines neuen Datenbanksatzes jede Variable mit einem Wert oder einer Auswahl belegt werden. Nur bei vollständiger Belegung wurde der Datensatz gespeichert und verwertet. In der Folge konnten die jeweiligen Kriterien zum Vergleich gegenübergestellt und bei Bedarf gelistet werden. In Abhängigkeit der jeweiligen Gruppenzugehörigkeit unterschieden sich die Oberflächen

der Datenbanken. Neben den persönlichen Angaben zum Probanden wurden Details zur Operation, zur Medikation, zu eventuell relevanten Komplikationen in der Anamnese und klinische Parameter zur Gerinnung erfragt (Abbildung 20-27).

#### **2.4.1. Datenbank der Kontrollgruppe**

Für die Patienten der Kontrollgruppe, d.h. Versorgung der Wunden ohne TachoComb® H, wurden die in den Abbildung 20 bis 22 gezeigten Datenbankoberflächen verwendet. Die Datenbankoberfläche am Tag der Operation fungierte als Aufnahmebogen und wurde unmittelbar vor dem Eingriff erhoben.

#### **2.4.2. Datenbank der TachoComb® H Gruppe**

Für die Patienten der Kollagen-Gruppe, d.h. Versorgung der Wunden mit TachoComb® H bei Beibehaltung der Standardmedikation, wurden folgende fünf Datenbankoberflächen der Abbildung 23 bis 27 verwendet. Die TachoComb® H Patienten, welche nur ambulant betreut wurden, sind lediglich am Tag der Operation und am Tag der Nahtentfernung erfasst worden. Vereinzelt und vom Operateur abhängig, wurde ein Kontrolltermin am Folgetag mit dem Patienten vereinbart. Wegen der positiven Erfahrungen - Ausbleiben von Komplikationen, Ausbleiben von Nachblutungen - die bis zu diesem Zeitpunkt gemacht wurden, konnte mit Hinsicht der Belastungsreduzierung der Patienten auf eine Untersuchung am dritten postoperativen Tag verzichtet werden. Jedoch wurden die Patienten aufgeklärt, sich bei eventuellen Komplikationen jederzeit und sofort in unserer Klinik vorzustellen.

<b>TachoComb H</b>		<b>Kontrollgruppe Tag 0</b>	
Name:	Vorname:	Geburtsdatum:	
Geschlecht: <input type="text"/>	Alter:	Prä-OP-Tage:	
Blutungsanamnese: <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein	Art der Präparate: <input type="radio"/> Marcumar <input type="radio"/> ASS <input type="radio"/> Heparin <input type="radio"/> Calciparin <input type="radio"/> Sonstige, Anamnese	Dosierung:	
Blutgerinnungspräparate: <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein			
Extrahierte Zähne:	Zahnbezeichnung:	Anästhesie:	
Anästhesietyp:			
Komplikationen: <input type="radio"/> JA <input type="radio"/> NEIN	Blutung Intra-OP: <input type="radio"/> JA <input type="radio"/> NEIN	Blutungsintensität	
Zahnfraktur: <input type="radio"/> keine <input type="radio"/> mesiale Wurzel <input type="radio"/> distale Wurzel <input type="radio"/> palatinale Wurzel <input type="radio"/> einzelne Wurzel <input type="radio"/> mehrere Wurzeln	MAV <input type="radio"/> JA <input type="radio"/> NEIN	Periostschlitzung: <input type="radio"/> JA <input type="radio"/> NEIN	Naht: <input type="radio"/> keine <input type="radio"/> adaptive Naht <input type="radio"/> dichte Naht
Verbandsplatte: <input type="radio"/> JA <input type="radio"/> NEIN	FKU <input type="radio"/> JA <input type="radio"/> Nein	Antiphlogistika: <input type="radio"/> JA <input type="radio"/> NEIN	Schmerzmedikation: <input type="radio"/> JA <input type="radio"/> NEIN
Infektion <input type="radio"/> keine	<input type="radio"/> akute Entzündung	<input type="radio"/> chronische Entzündung	
Antibiotika: <input type="radio"/> JA		<input type="radio"/> NEIN	
INR:	PTT:	TZ:	
Quick:			
Thrombocyten:			
Anamnese+ Sonstiges:			

Abbildung 20: Datenbankoberfläche der Kontrollgruppe am Tag der OP, Aufnahmebogen

<b>TachoComb H</b>	<b>Kontrollgruppe Tag 3</b>	
<b>Name:</b>	<b>Vorname:</b>	
<b>Tage auf Station:</b>	<b>Post OP-Tag:</b>	
<b>Allgemeinbefinden:</b>	<b>Schmerzen:</b>	
<input type="radio"/> gut <input type="radio"/> schlecht	<input type="radio"/> keine <input type="radio"/> leichte <input type="radio"/> starke	
<b>Schmerzstillung:</b>	<b>Medikation:</b>	
<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> Ja		
<b>Komplikationen:</b>	<b>Art der Komplikation:</b>	
<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein		
<b>Blutung:</b>	<b>Blutstillung:</b>	<b>Hämatom:</b>
<input type="radio"/> keine <input type="radio"/> leicht <input type="radio"/> mäßig <input type="radio"/> stark	<input type="radio"/> keine notwendig <input type="radio"/> Aufbißtupfer <input type="radio"/> Fibrinkleber <input type="radio"/> Umstechung <input type="radio"/> Elektrokoag. <input type="radio"/> Tacho Comp	<input type="radio"/> kein <input type="radio"/> Lokal - 3cm, i.o. <input type="radio"/> Lokal > 3cm, i.o. <input type="radio"/> fortgeleitet, e.o.
<b>Schwellung:</b>	<b>Granulation:</b>	<b>Infektion:</b>
<input type="radio"/> keine <input type="radio"/> leicht Lokal <input type="radio"/> stark, Asymetrie	<input type="radio"/> keine <input type="radio"/> beginnend, Fibrinbeläge <input type="radio"/> fortgeschritten, Granulation <input type="radio"/> gute	<input type="radio"/> Nein <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> PUS
<b>Wundheilungsstörung:</b>		
<input type="radio"/> Nein <input type="radio"/> Ja, Infektion	<input type="radio"/> Ja, Dehiszenz <input type="radio"/> Ja, Nekrose	
<b>INR:</b>	<b>Quick:</b>	
<b>PTT:</b>	<b>TZ:</b>	
<b>Thrombocyten:</b>	<b>Leukocyten:</b>	
<b>Sonstiges:</b>		

Abbildung 21: Datenbankoberfläche der Kontrollgruppe am dritten Post-OP Tag



TachoComb H		Kontrollgruppe Tag 10	
Name:		Vorname:	
Tage auf Station:		Post OP-Tag:	
Remacumarisierung ab Tag:		Faden ex., Post OP Tag:	
Allgemeinbefinden:			
<input type="radio"/> gut <input type="radio"/> schlecht			
<b>Komplikationen:</b>			
<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein		Art der Komplikation:	
<b>Blutung:</b>		<b>Blutstillung:</b>	
<input type="radio"/> keine <input type="radio"/> leicht <input type="radio"/> mäßig <input type="radio"/> stark		<input type="radio"/> keine notwendig <input type="radio"/> Aufbißtupfer <input type="radio"/> Fibrinkleber <input type="radio"/> Umstechung <input type="radio"/> Elektrokoag. <input type="radio"/> Tacho Comp	
<b>Hämatom:</b>			
<input type="radio"/> kein <input type="radio"/> Lokal - 3cm, i.o. <input type="radio"/> Lokal > 3cm, i.o. <input type="radio"/> fortgeleitet, e.o.			
Schwellung:			
<input type="radio"/> keine		<input type="radio"/> leicht Lokal	
<input type="radio"/> stark, Asymetrie			
Infektion:		Wundheilungsstörung:	
<input type="radio"/> Nein <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> PUS		<input type="radio"/> Nein <input type="radio"/> Ja, Dehiszenz <input type="radio"/> Ja, Infektion <input type="radio"/> Ja, Nekrose	
Granulation:			
<input type="radio"/> keine <input type="radio"/> beginnend, Fibrinbeläge <input type="radio"/> fortgeschritten, Granulation <input type="radio"/> gute			
Schmerzen:		Schmerzstillung:	
<input type="radio"/> keine <input type="radio"/> leichte <input type="radio"/> starke		<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> Ja	
<b>Medikation:</b>			
Quick:		INR:	
PTT:		TZ:	
Thrombocyten:		Leukocyten:	
Sonstiges:			

Abbildung 22: Datenbankoberfläche der Kontrollgruppe am zehnten Post-OP Tag

TachoComb H		Ambulant	
Name:	Vorname:	Geburtsdatum:	
Geschlecht: <input type="checkbox"/>	Alter:		
Blutungsanamnese: <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein	Art der Präparate: <input type="radio"/> Marcumar <input type="radio"/> ASS <input type="radio"/> Heparin <input type="radio"/> Calciparin <input type="radio"/> Sonstige, Anamnese	Dosierung:	
Blutgerinnungspräparate: <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein			
Extrahierte Zähne:	Zahnbezeichnung:		
Anästhesietyp:	Anästhesie:		
Komplikationen: <input type="radio"/> JA <input type="radio"/> NEIN	Blutung Intra-OP: <input type="radio"/> JA <input type="radio"/> NEIN	Blutungsintensität:	
Zahnfraktur: <input type="radio"/> keine <input type="radio"/> mesiale Wurzel <input type="radio"/> distale Wurzel <input type="radio"/> palatinale Wurzel <input type="radio"/> einzelne Wurzeln <input type="radio"/> mehrere Wurzeln	MAV <input type="radio"/> JA <input type="radio"/> NEIN	Periostschlitzung: <input type="radio"/> JA <input type="radio"/> NEIN	Naht: <input type="radio"/> keine <input type="radio"/> adaptive Naht <input type="radio"/> dichte Naht
Verbandsplatte: <input type="radio"/> JA <input type="radio"/> NEIN	FKU <input type="radio"/> JA <input type="radio"/> Nein	Antiphlogistika: <input type="radio"/> JA <input type="radio"/> NEIN	Schmerzmedikation: <input type="radio"/> JA <input type="radio"/> NEIN
Infektion im OP-Gebiet: <input type="radio"/> keine	<input type="radio"/> akute Entzündung	<input type="radio"/> chronische Entzündung	
Antibiotika perioperativ: <input type="radio"/> JA	<input type="radio"/> NEIN		
INR:	PTT:	TZ:	
Quick:			
Thrombocyten:			
Anamnese+			

Abbildung 23: Datenbankoberfläche der ambulanten TachoComb® H Patienten am OP-Tag

TachoComb H		Ambulant	
Name:	Vorname:	Geburtsdatum:	
Geschlecht: <input type="checkbox"/>	Alter:		
Blutungsanamnese: <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein	Art der Präparate: <input type="radio"/> Marcumar <input type="radio"/> ASS <input type="radio"/> Heparin <input type="radio"/> Calciparin <input type="radio"/> Sonstige, Anamnese	Dosierung:	
Blutgerinnungspräparate: <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein			
Extrahierte Zähne:	Zahnbezeichnung:		
Anästhesietyp:	Anästhesie:		
Komplikationen: <input type="radio"/> JA <input type="radio"/> NEIN	Blutung Intra-OP: <input type="radio"/> JA <input type="radio"/> NEIN	Blutungsintensität:	
Zahnfraktur: <input type="radio"/> keine <input type="radio"/> mesiale Wurzel <input type="radio"/> distale Wurzel <input type="radio"/> palatinale Wurzel <input type="radio"/> einzelne Wurzeln <input type="radio"/> mehrere Wurzeln	MAV <input type="radio"/> JA <input type="radio"/> NEIN	Periostschlitzung: <input checked="" type="radio"/> JA <input type="radio"/> NEIN	Naht: <input type="radio"/> keine <input type="radio"/> adaptive Naht <input type="radio"/> dichte Naht
Verbandsplatte: <input type="radio"/> JA <input type="radio"/> NEIN	FKU <input type="radio"/> JA <input type="radio"/> Nein	Antiphlogistika: <input type="radio"/> JA <input type="radio"/> NEIN	Schmerzmedikation: <input type="radio"/> JA <input type="radio"/> NEIN
Infektion im OP-Gebiet: <input type="radio"/> keine <input type="radio"/> akute Entzündung <input type="radio"/> chronische Entzündung			
Antibiotika perioperativ: <input type="radio"/> JA <input type="radio"/> NEIN			
INR:	PTT:	TZ:	
Quick:			
Thrombocyten:			
Anamnese+			

Abbildung 24: Datenbankoberfläche der ambulanten TachoComb® H Patienten am Tag der Nahtentfernung

<b>TachoComb H</b>		<b>Kollagengruppe Tag 0</b>	
Name:	Vorname:	Geburtsdatum:	
Geschlecht: <input type="checkbox"/>	Alter:	Prä-OP Tage :	
Blutungsanamnese: <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein	Art der Präparate: <input type="radio"/> Marcumar <input type="radio"/> ASS <input type="radio"/> Heparin <input type="radio"/> Calciparin <input type="radio"/> Sonstige, Anamnese	Dosierung:	
Blutgerinnungspräparate: <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein			
Extrahierte Zähne:	Zahnbezeichnung:		
Anästhesietyp:	Anästhesie:		
Komplikationen: <input type="radio"/> JA <input type="radio"/> NEIN	Blutung Intra-OP: <input type="radio"/> JA <input type="radio"/> NEIN	Blutungsintensität:	
Zahnfraktur: <input type="radio"/> keine <input type="radio"/> mesiale Wurzel <input type="radio"/> distale Wurzel <input type="radio"/> palatinale Wurzel <input type="radio"/> einzelne Wurzeln <input type="radio"/> mehrere Wurzeln	MAV <input type="radio"/> JA <input type="radio"/> NEIN	Periostschlitzung: <input type="radio"/> JA <input type="radio"/> NEIN	Naht: <input type="radio"/> keine <input type="radio"/> adaptive Naht <input type="radio"/> dichte Naht
Verbandsplatte: <input type="radio"/> JA <input type="radio"/> NEIN	FKU <input type="radio"/> JA <input type="radio"/> Nein	Antiphlogistika: <input type="radio"/> JA <input type="radio"/> NEIN	Schmerzmedikation: <input type="radio"/> JA <input type="radio"/> NEIN
Infektion im OP-Gebiet: <input type="radio"/> keine	<input type="radio"/> akute Entzündung	<input type="radio"/> chronische Entzündung	
Antibiotika perioperativ: <input type="radio"/> JA		<input type="radio"/> NEIN	
INR:	PTT:	TZ:	
Quick:			
Thrombocyten:			
Anamnese+			

Abbildung 25: Datenbankoberfläche der TachoComb® H Patienten am Tag der OP, Aufnahmetag

<p style="text-align: center;"><b>TachoComb H</b></p> <p>Name: <input type="text"/></p> <p>Tage auf Station: <input type="text"/></p> <p>Allgemeinbefinden:  <input type="radio"/> gut    <input type="radio"/> schlecht</p> <p>Schmerzstillung:  <input type="radio"/> nein    <input type="radio"/> Ja</p> <p><b>Komplikationen:</b>  <input type="radio"/> Ja    <input type="radio"/> Nein</p> <p><b>Blutung:</b>  <input type="radio"/> keine  <input type="radio"/> leicht  <input type="radio"/> mäßig  <input type="radio"/> stark</p> <p>Schwellung:  <input type="radio"/> keine  <input type="radio"/> leicht Lokal  <input type="radio"/> stark, Asymetrie</p> <p>Wundheilungsstörung:  <input type="radio"/> Nein  <input type="radio"/> Ja, Infektion</p> <p>INR: <input type="text"/></p> <p>PTT: <input type="text"/></p> <p>Thrombocyten: <input type="text"/></p> <p>Sonstiges: <input type="text"/></p>	<p style="text-align: center;"><b>Kollagengruppe Tag 3</b></p> <p>Vorname: <input type="text"/></p> <p>Post OP-Tag: <input type="text"/></p> <p>Schmerzen:  <input type="radio"/> keine    <input type="radio"/> leichte    <input type="radio"/> starke</p> <p>Medikation: <input type="text"/></p> <p>Art der Komplikation: <input type="text"/></p> <p><b>Blutstillung:</b>  <input type="radio"/> keine notwendig  <input type="radio"/> Aufbißtupfer  <input type="radio"/> Fibrinkleber  <input type="radio"/> Umstechung  <input type="radio"/> Elektrokoag.  <input type="radio"/> Tacho Comp</p> <p><b>Hämatom:</b>  <input type="radio"/> kein  <input type="radio"/> Lokal - 3cm, i.o.  <input type="radio"/> Lokal &gt; 3cm, i.o.  <input type="radio"/> fortgeleitet, e.o.</p> <p>Granulation:  <input type="radio"/> keine  <input type="radio"/> beginnend, Fibrinbeläge  <input type="radio"/> fortgeschritten, Granulation  <input type="radio"/> gute</p> <p>Infektion:  <input type="radio"/> Nein  <input type="radio"/> Ja  <input type="radio"/> PUS</p> <p><input type="radio"/> Ja, Dehiszenz  <input type="radio"/> Ja, Nekrose</p> <p>Quick: <input type="text"/></p> <p>TZ: <input type="text"/></p> <p>Leukocyten: <input type="text"/></p>
--	---

Abbildung 26: Datenbankoberfläche der TachoComb® H Patienten am dritten Tag Post-OP

<b>TachoComb H</b>		<b>Kollagengruppe Tag 10</b>	
Name:		Vorname:	
Tage auf Station:		Post OP-Tag:	
Faden ex., Post OP Tag:			
Allgemeinbefinden:			
<input type="radio"/> gut		<input type="radio"/> schlecht	
<b>Komplikationen:</b>		Art der Komplikation:	
<input type="radio"/> Ja		<input type="radio"/> Nein	
<b>Blutung:</b>	<b>Blutstillung:</b>	<b>Hämatom:</b>	
<input type="radio"/> keine	<input type="radio"/> keine notwendig	<input type="radio"/> kein	
<input type="radio"/> leicht	<input type="radio"/> Aufbißtupfer	<input type="radio"/> Lokal - 3cm, i.o.	
<input type="radio"/> mäßig	<input type="radio"/> Fibrinkleber	<input type="radio"/> Lokal > 3cm, i.o.	
<input type="radio"/> stark	<input type="radio"/> Umstechung	<input type="radio"/> fortgeleitet, e.o.	
	<input type="radio"/> Elektrokoag.		
	<input type="radio"/> Tacho Comp		
Schwellung:			
<input type="radio"/> keine		<input type="radio"/> leicht Lokal	<input type="radio"/> stark, Asymetrie
<b>Infektion:</b>	<b>Wundheilungsstörung:</b>	<b>Granulation:</b>	
<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> keine	
<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Ja, Dehiszenz	<input type="radio"/> beginnend, Fibrinbeläge	
<input type="radio"/> PUS	<input type="radio"/> Ja, Infektion	<input type="radio"/> fortgeschritten, Granulation	
	<input type="radio"/> Ja, Nekrose	<input type="radio"/> gute	
<b>Schmerzen:</b>		<b>Schmerzstillung:</b>	
<input type="radio"/> keine		<input type="radio"/> leichte	<input type="radio"/> starke
		<input type="radio"/> nein	
		<input type="radio"/> Ja	
<b>Medikation:</b>			
<b>Quick:</b>		<b>INR:</b>	
<b>PTT:</b>		<b>TZ:</b>	
<b>Thrombocyten:</b>		<b>Leukocyten:</b>	
<b>Sonstiges:</b>			

Abbildung 27: Datenbankoberfläche der TachoComb® H Patienten am zehnten Tag Post-OP, Nahtentfernung

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Präoperative Gerinnung

Zur Einschätzung der aktuellen Gerinnungsparameter wurde präoperativ in beiden Gruppen der Gerinnungsstatus erhoben. In Tabelle 8 zeigt sich die genaue Verteilung. Bei 38 Patienten der TachoComb® H Gruppe war präoperativ keine Gerinnung bestimmt worden. Diese Patienten waren zumeist notfallmäßig behandelt worden. In der Heparin-Gruppe wurden im Rahmen der stationären Therapie täglich aktuelle Gerinnungsparameter bestimmt.

<u>Quick:</u>	<u>INR:</u>	<u>TachoComb® H:</u>	<u>Heparin:</u>
100-55 %	1-1,5	21	23
54-38 %	1,51-2	8	10
37-29 %	2,01-2,5	8	2
29-24 %	2,51-3	35	-
24-20 %	3,01-3,5	40	1
< 20 %	>3,5	4	-
Kein Wert	Kein Wert	38	-
	<b>Gesamt</b>	<b>154</b>	<b>36</b>

Tabelle 8: Verteilung des Gerinnungsstatus in beiden Gruppen präoperativ

#### 3.2 Stationärer Aufenthalt präoperativ

Durch die Umstellung der Gerinnungsmedikation betrug der präoperative stationäre Aufenthalt in der Heparin-Gruppe im Durchschnitt annähernd vier Tage. Patienten, die noch am Tage der Aufnahme operiert wurden, hatten die Umstellung der Medikation prästationär durch den behandelnden Hausarzt erfahren (Tabelle 9). Dagegen konnten 29 Patienten in der TachoComb® H Gruppe noch am Tage der stationären Aufnahme, nach Erhebung des Aufnahmelabors sowie des Aufnahmebogens, operiert werden. 15

Patienten wurden am Folgetag operiert (Tabelle 10). Die restlichen 109 Patienten aus der Kollagen­gruppe wurden gänzlich ambulant betreut.

### 3.3 Intraoperative Zahlenverteilung

In der TachoComb® H Gruppe wurden 482 Zähne extrahiert, dabei kam es in 39 Fällen (8,1%) zu einer Fraktur des Zahnes und in 16 Fällen (3,3%) zu einer Mund Antrum Verbindung (MAV). In der Heparin­gruppe wurden 289 Zähne extrahiert. Es wurden 26 Frakturen (ca. 9%) und 8 MAV's beobachtet (ca. 2,8%). Die durch die Operateure bewertete intraoperativ evidente Blutung wurde in Tabelle 11 dargestellt.

<u>Liegetage Stationär:</u>	<u>Anzahl der Patienten:</u>
0	4
1	3
2	4
3	1
4	8
5	7
6	7
7	1
8	1

Tabelle 9: Präoperative, stationäre Liegetage in der Heparin­gruppe

<u>Liegetage Stationär:</u>	<u>Anzahl der Patienten:</u>
0	29
1	15
6	1
<b>ambulant:</b>	109

Tabelle 10: Präoperative, stationäre Liegetage in der TachoComb® H Gruppe



<b><u>Intensität:</u></b>	<b><u>TachoComb® H:</u></b>	<b><u>Heparin:</u></b>
<b>normal</b>	116	33
<b>mittel</b>	19	1
<b>stark</b>	18	1
<b>arteriell</b>	1	1
<b>Gesamt:</b>	<b>154</b>	<b>36</b>

Tabelle 11: Blutungsintensität in der TachoComb® H- und Heparin Gruppe

Der Wundverschluss des OP-Gebietes im Sinne einer plastischen Deckung erfolgte in der TachoComb® H Gruppe insgesamt 112-mal, in der Heparin Gruppe 30-mal. Hierzu wurde in der TachoComb® H Gruppe 89-mal und in der Heparin Gruppe 24-mal eine Periostschlitzung durchgeführt. Der Wundverschluss gliedert sich wie folgt (Tabelle 12).

<b><u>Naht:</u></b>	<b><u>TachoComb® H:</u></b>	<b><u>Heparin:</u></b>
<b>keine</b>	11	3
<b>adaptierend</b>	31	3
<b>plastische Deckung</b> (Periostschlitzung)	112 (89)	30 (24)
<b>Gesamt:</b>	<b>154</b>	<b>36</b>

Tabelle 12: Wundverschluss in den Gruppen TachoComb® H und Heparin

Die zunächst angedachte Eingliederung der Verbandsplatte (Abbildung 19) zur Wundkompression wurde zu Gunsten der besseren Mundhygiene, und der damit geringeren Entzündungsgefahr, als Standardverfahren verlassen. Lediglich bei geplanten Serienextraktionen oder bei rezidivierenden Nachblutungen wurde eine individuelle Verbandsplatte angefertigt und bei Bedarf eingegliedert. In der Gruppe der TachoComb® H Patienten erhielten 29 Patienten eine Verbandsplatte, in der Gruppe der heparinisierten Patienten waren es 22 Patienten. Dennoch wurde die Platte, mit dem

zweiten postoperativen Tag beginnend, zur täglichen Mundpflege durch den Behandler ausgegliedert, gereinigt und schließlich wieder eingegliedert. Mit Ausbleiben von Nachblutungen wurde nach dem sechsten postoperativen Tag die Platte gänzlich entfernt.

Alle Patienten wurden gleichermaßen über postoperative Verhaltensweisen aufgeklärt und in ihrem Verhalten genau instruiert. Direkt nach erfolgtem Eingriff wurden die Patienten mit Aufbißtupfer zur Wundkompression für 15-30 Minuten versorgt. Diese konnten selbstständig entfernt werden. In den ersten 48 Stunden nach dem Eingriff sollten körperliche Anstrengungen jeglicher Art, Alkohol, Nikotin, Koffein oder andere Blutdruck steigernde Unternehmungen vermieden werden. Die Patienten sollten stattdessen ruhen und feuchtkalte Umschläge im Bereich des Operationsgebietes extraoral anwenden. Ebenso wurde ihnen eine Mundspüllösung ausgehändigt, um mehrmals täglich antiseptische Spülungen durchzuführen. Hierbei sollte die Flüssigkeit bei geschlossenem Mund, ohne weitere Manipulation, lediglich geschwenkt werden. Zur Analgesie wurde den Patienten zumeist Ibuprofen verabreicht. Lediglich während des stationären Aufenthaltes wurde im Zusammenhang mit Nachblutungen ein Schmerzcocktail mit je 20 Tröpfchen Tramadol und Metamizol verabreicht. In den Folgetagen sollten mechanische Irritationen durch harte Speisen oder Zungenspielen sowie körperliche Anstrengungen vermieden werden.

War der operative Eingriff mit größeren Manipulationen am Knochen verbunden, wie z.B. Osteotomie bei Zahnwurzelfrakturen, oder Osteoplastik des Alveolarkammes bei Serienextraktionen, so wurden Antibiotika verschrieben.

Postoperativ wurde in der HeparinGruppe allen Patienten prophylaktisch ein Antibiotikum für 48 bis 72 Stunden verabreicht. Bei der TachoComb® H Gruppe kam lediglich in 90 Fällen ein Antibiotikum zum Einsatz. Hierbei waren in Anbetracht der zu vermutenden Standortflora meist Cephalosporine und Penicilline das Mittel der ersten Wahl. Zur Endokarditisprophylaxe wurden stets Amoxybenzylpenicillin verabreicht. Bei bestehender Kontraindikation, oder bei bekannter Allergie wurde auf Clindamycin ausgewichen.

### **3.4 Postoperative Ergebnisse**

Bis zum dritten postoperativen Tag kam es in der Gruppe der TachoComb® H Patienten in 15 Fällen zu einer Nachblutung (9,74%). Bei vier Patienten war die Nachblutung leicht. Neunmal war die Nachblutung mäßigen Schweregrades. Zweimal trat eine starke Nachblutung auf. Als leicht wurden Blutungen dann eingestuft, wenn sie spontan sistierten und nur kurz anhielten. Mäßig bedeutete, dass die Blutung nur unter Zuhilfenahme von Hilfsmitteln wie Aufbißtupfer oder Fibrinkleber gestillt werden konnte. Schwere Nachblutungen waren erst mit chirurgischer Intervention, sowie Revision der Wundverhältnisse zu kontrollieren.

Jedoch sistierten die Blutungen zumeist von selbst. Bis auf zwei Nachblutungen konnten alle anderen durch Aufbißtupfer (achtmal), Fibrinkleber (dreimal) und TachoComb® H (zweimal) gestillt werden. Erst die chirurgische Revision dieser beiden Wunden und die zusätzliche Versorgung mit TachoComb® H, thermischer Koagulation und Umstechungsnaht brachte die Blutung zum Stillstand. Einer dieser Patienten musste aufgrund seiner bis dahin nicht bekannten Thrombozytenschädigung bei bestehender chronischer myeloischer Leukämie (CML), bei relevantem Volumenmangel und Hämoglobinabfall, unter Gabe von Erythrozytenkonzentraten auftransfundiert werden (Tabelle 13). Im weiteren Verlauf wurde dieser Patient schließlich zur adäquaten Therapie in eine medizinische Klinik, mit speziell ausgestattetem Blut- und Gerinnungslabor, verlegt.

Im Falle der heparinisierten Patienten traten bis zum dritten postoperativen Tag neun Nachblutungen (25%) auf, die fünfmal als leicht und viermal als mäßig beurteilt wurden. Insgesamt sistierte die Nachblutung in acht Fällen durch Wundkompression mittels Aufbißtupfer und einmal zusätzlich durch Anwendung von Fibrinkleber.

<u>Nachblutung bis 3. Tag:</u>	<u>TachoComb® H:</u>	<u>Heparin:</u>
N	15/154	9/36
leicht:	4	5
mäßig:	9	4
schwer:	2	0

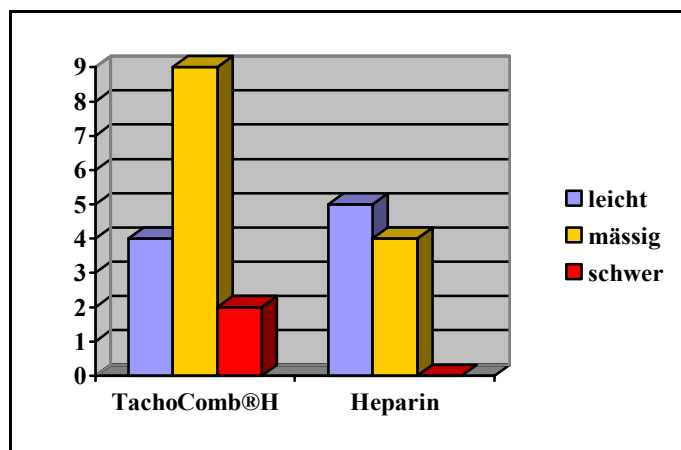


Tabelle 13: Gruppenspezifische Nachblutungsereignisse bis zum dritten postoperativen Tag

Zwei Nachblutungen ereigneten sich im Rahmen hypertensiver Krisen und konnten auch nach adäquater antihypertensiver Therapie sicher kontrolliert werden. Zweimal kam es im Rahmen der Nachblutung zum Kollabieren des Patienten. Die Blutungsquellen waren im Bereich der Periostschlitzung, des Entlastungsschnittes oder der Extraktionsalveolen beobachtet worden.

Für die klinische Betrachtung der jeweiligen Patienten wurden diese in Hinsicht der Hämatomausbreitung untersucht. Diese wurde in drei Schweregrade eingeteilt. Kein Hämatom bedeutet Einblutung nur im direkten Wundgebiet. Lokales Hämatom heißt Einblutung bis zwei Zentimeter um das eigentliche Wundgebiet. Fortgeleitet bedeutet eine sichtbare Einblutung mehr als drei Zentimeter außerhalb des Operationsgebietes, oder das Sichtbarwerden von extraoral (Tabelle 15).

Zum Zeitpunkt des dritten Tages nach der Operation wurden jeweils zwei Patienten aus den beiden Gruppen mit Entzündungszeichen im Sinne von Rötung, Schmerzen und Schwellung auffällig. Putrides Sekret wurde nicht exprimiert.

Am zehnten postoperativen Tag wurden in der TachoComb® H Gruppe noch 148 Patienten nachuntersucht. Sechs Patienten wurden durch ihren Hausarzt weiter betreut. In der Kontrollgruppe wurde ein Patient in die medizinische Klinik verlegt.

Zwischen dem dritten und zehnten postoperativen Tag kam es bei 13 Patienten (8,8%) der TachoComb® H Gruppe (sechsmal leicht, sechsmal mäßig und einmal stark) und bei sechs Patienten (17,6%) der Heparin Gruppe (viermal leicht, zweimal mäßig) zu Nachblutungen. Zur Blutstillung in der Kollagen Gruppe wurde je einmal elektrokoaguliert, Fibrinkleber bzw. Aufbißstuffer verwendet. Fünfmal wurde TachoComb® H eingesetzt. In der Heparin Gruppe wurde je einmal der Fibrinkleber verwendet bzw. Fibrinkleber in Kombination mit Umstechungsnaht eingesetzt. Viermal genügte der Aufbißstuffer zur Blutstillung (Tabelle 11).

<u>Nachblutung 4 bis 10. Tag:</u>	<u>TachoComb® H:</u>	<u>Heparin:</u>
N	13/148	6/35
leicht:	6	4
mäßig:	6	2
schwer:	1	0

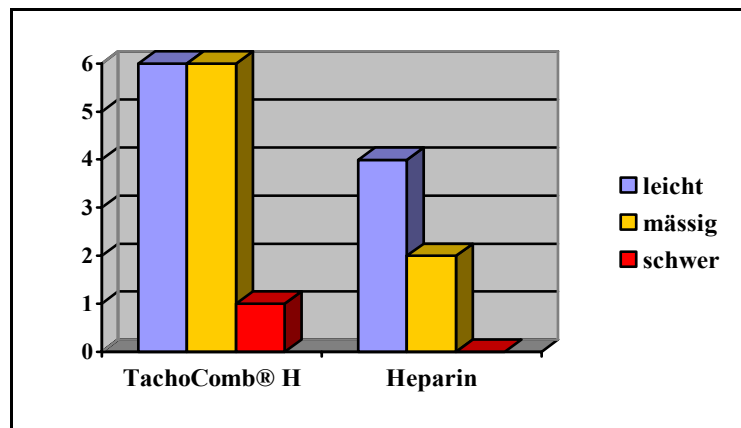


Tabelle 14: Gruppenspezifische Nachblutungsereignisse vierten bis zehnten postoperativen Tag

Insgesamt wurden am zehnten Tag nach der Operation in der TachoComb® H Gruppe noch 39, davon 37 lokale und zwei fortgeleitete Hämatome, beobachtet (26%). In der Heparin Gruppe zeigten sich dagegen acht lokale Einblutungen und drei fortgeleitete

(31,4%). Schließlich wurden die Wundverhältnisse der Patienten beurteilt. Es zeigten sich in der Heparin-Gruppe fünf Wundheilungsstörungen mit kleiner Dehiszenz im Operationsgebiet (14,3%), die keiner weiteren Versorgung bedurften. In der TachoComb® H Gruppe wurden insgesamt 13 Wundheilungsstörungen evident (8,8%). Alle stationär behandelten Patienten der TachoComb® H Gruppe wurden bei weitgehendem komplikationsfreiem Verlauf planmäßig am dritten postoperativen Tag entlassen. Heparinisierte Patienten verweilten durchschnittlich 12,3 Tage auf Station, im längsten Fall 28 Tage. Die Remarkumarisierung der Patienten begann zumeist mit dem sechsten postoperativen Tag.

<u>Hämatom am 3. Tag:</u>	<u>TachoComb® H:</u>	<u>Heparin:</u>
keines	123	13
lokal	28	20
fortgeleitet	3	3

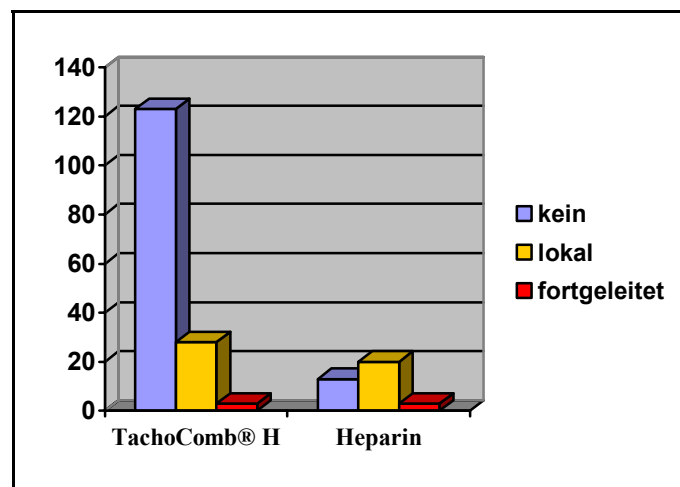


Tabelle 15: Hämatomausbreitung am dritten Tag nach der Operation in den jeweiligen Gruppen

<u>Wundheilungsstörung:</u>	<u>TachoComb® H:</u>	<u>Heparin:</u>
N	13/148	5/35

Tabelle 16: Wundheilungsstörungen am zehnten postoperativen Tag in den jeweiligen Gruppen

#### 4. Diskussion

Die Anzahl der Risikopatienten in der zahnärztlichen Praxis nimmt, bei gestiegenem Durchschnittsalter der Gesamtbevölkerung, und immer besseren Therapiemöglichkeiten bestehender Grunderkrankungen, stetig zu. Diesbezüglich ist die Therapieplanung der Risikopatienten in Anbetracht oralchirurgischer Eingriffe sowohl menschlich, als auch medizinisch eine große Herausforderung für den behandelnden Zahnarzt. Durch eine gezielte ärztliche Anamnese muss der Patient als Risikopatient erkannt werden, um somit weitere Risiken für den Patienten, aber auch für den Behandler, zu minimieren.

Aus zahnärztlich chirurgischer Sicht ist neben dem eigentlichen Notfallpatienten, der aufgrund einer Nachblutung zur Behandlung ansteht, vor allem der internistische, der neurologische aber auch der orthopädische Patient im Zentrum des Interesses. Diese Patienten sind häufig mit gerinnungsphysiologisch wirksamen Medikamenten vorbehandelt, welche die Gerinnung der Patienten deutlich hemmen. Von Bedeutung sind neben den Heparinen die Acetylsalicylsäure, das Clopidogrelhydrogensulfat und vor allem das Cumarin und seine Derivate.

Das Blutungs- sowie das Nachblutungsereignis sind aus den verschiedensten Gründen für die Betroffenen unangenehm. Wird zunächst die Blutung als störend empfunden, so folgt meist die hämatogen bedingte Übelkeit, welche durch das Verschlucken des Blutes provoziert wird. Bei fehlender Einschätzungsmöglichkeit über die eigentliche verlorene Blutmenge, welche durch die Vermengung des Blutes mit dem Speichel zum einen, und durch die nicht feststellbare verschluckte Blutmenge zum anderen resultiert, so imponiert beim Patienten das sichtbare Fortschreiten des andauernden Blutverlust. Schließlich macht sich Unruhe, aber auch Angst, bei den Betroffenen breit. Mit anhaltendem Volumenverlust können kardiopulmonale Reaktionen, die sich zunächst als Blässe, Unwohlsein mit Schwäche oder Kaltschweißigkeit äußern, die Folge sein. Vegetativ können die klinischen Symptome durch eine deutliche Pulsbeschleunigung mit schwachem peripherem Puls, aber auch durch Blutdruckabfall, vergesellschaftet

sein. Schließlich kann eine Zentralisierung mit Schocksymptomatik eintreten, die eine Intensivtherapie des Patienten notwendig macht.

Von weitaus größerer Bedeutung ist jedoch die Tatsache, dass betroffene Patienten durch die Wegführung aus ihrer gerinnungshemmenden Medikation, trotz Substitutionstherapie, einem erhöhten thromboembolischen Risiko ausgesetzt sind. Wie Schmelzeisen und Palareti et al. festgestellt haben, übertrifft das thromboembolische Risiko das Blutungsrisiko für den oralchirurgischen Bereich um ein Mehrfaches (Schmelzeisen, 2002; Palareti et al.; 1996).

Mit Wissen um diese mannigfaltige Problematik, folgt die Therapie des gerinnungsgehemmten Patienten bei dentoalveolären chirurgischen Eingriffen im Allgemeinen einem sehr strengen und zeitaufwendigen Therapieschema. Unter stationären Bedingungen werden die Patienten von ihrer gerinnungshemmenden Standardmedikation, zumeist Phenprocoumon, entwöhnt. Gleichzeitig werden sie zur Vorbeugung etwaiger thromboembolischer Komplikationen, und zur sicheren Führung bei der anstehenden chirurgischen Intervention, mit Heparinen substituiert. Erst bei Erreichen von Zielwerten mit einem Quick  $\geq 40\%$ , d.h. INR  $\leq 2$ , bei gleichzeitiger doppelnormaler PTT um 60 Sekunden, wird der chirurgische Eingriff durchgeführt (Lechler et al., 1996; Schmelzeisen, 2002; Schulz, 1992; Wahl, 2000).

Die Umstellung bis zum angestrebten Quick- oder INR-Wert benötigt im Mittel vier Tage. Nach Erreichen von stabilen Wundverhältnissen und bei Ausbleiben von Nachblutungsereignissen oder anderweitigen Komplikationen, wird die präoperative patientenbezogene Medikation, ungefähr fünf bis sechs Tage nach erfolgtem Eingriff, wieder aufgenommen. Bis zur Umstellung auf den therapeutischen Zielwert der Antikoagulation vergehen nicht selten weitere sieben bis 12 Tage (Betz et Pelzl, 2001; Pelzl et Betz, 2001). Die Dauer des stationären Aufenthaltes, und die damit verbundene Kasernierung von durchschnittlich 13 Tagen bis zur Entlassung, fordert von den betroffenen Patienten ein erhebliches Maß an persönlichem Engagement und ist gleichzeitig mit viel Aufwand und verstärktem Leidensdruck verbunden. Diesbezüglich geht den Betroffenen im Verlauf ihres Patientenlebens das Verständnis, und damit die benötigte Compliance für dieses aufwendige Procedere, verloren. Evident wird dies,



wenn man das Verhalten der Betroffenen im Stationsablauf beobachtet. Dieses ist vorwiegend von Ungeduld, Unruhe aber auch Unverständnis für das gesamte Behandlungskonzept gekennzeichnet. Der für die Betroffenen unsichtbare Ablauf der Therapie, Warten auf Stabilisierung der Wundverhältnisse und Normalisierung der Gerinnungsparameter, macht es ihnen nicht einfach, die hierfür notwendige Einsicht und Geduld zu finden. Erst die Komplikation, der Blutungszwischenfall und die damit verbundenen Umstände wie Wundrevision, Infektion, Schmerzen, erweiterter medikamentöser Einsatz, zeitlich verzögerter Krankenhausaufenthalt et cetera, lassen den wahren Grund für dieses Therapieregime erkennen.

Mit Unterstützung des fibrinkleberbeschichteten Kollagenvlies TachoComb® H ist uns eine medikamentöse Einlage an die Hand gegeben, welche bei richtiger Handhabung durch Einbringen ins Operationsgebiet die Wundverhältnisse sicher stabilisiert, und die Blutung durch Aktivierung der auf der Oberfläche des Kollagenvlies befindlichen Gerinnungsfaktoren, welche die letzten Schritte der Gerinnungskaskade nachvollziehen, stoppt. Neben Agus et al., Betz et Pelzl und Scheer konnten auch Carbon, Lechler und Martis et al. zeigen, dass TachoComb® H hierbei eine sichere und leicht anzuwendende Möglichkeit darstellt. Unabhängig des betroffenen Organsystems, der Blutungsintensität im Operationsgebiet und der Größe des verwendeten Vlieses war die Blutung bei richtiger Anwendung stets sicher beherrschbar. Wie Pelzl und Betz sowie Schweigert, Scheer und Samhaber in ihren Untersuchungen zeigen konnten, sind neben den gerinnungsgehemmten Patienten, welche sich zum Zeitpunkt der Behandlung mit der Antikoagulantientherapie im therapeutischen Bereich befanden, auch die Nachblutungspatienten sicher zu therapieren (Agus et al., 1996; Betz et Pelzl, 1999; Betz et Pelzl, 2001; Carbon; 2000; Lechler, 1996; Martis et al., 1997; Pelzl et Betz, 2001; Scheer, 1998; Samhaber; 1994).

Wie auch in zahlreichen anderen Untersuchungen des gerinnungsgehemmten Patienten in der zahnärztlich chirurgischen Praxis gezeigt werden konnte, kommt bei der Behandlung im therapeutischen Gerinnungsbereich, vor allem dem schonenden Umgang mit dem Gewebe allergrößte Bedeutung zu. Erstmals befassten sich 1965

Knolle, sowie 1969 Hoppe und Meyer, mit dem Thema des zahnärztlich-chirurgischen Patienten und der Antikoagulation. Obgleich sie bei noch fehlender Praxis mit den Antikoagulantien das Blutungsrisiko weitaus dramatischer einstufen als es heutzutage gehandhabt wird, so sahen auch sie durchaus die Möglichkeit der Einzelzahnextraktionen in therapeutischem Bereich, sofern die Behandlung des Gewebes mit größtmöglicher Sorgfalt von statten ging. Das präoperativ geplante Behandlungsregime sahen sie dabei ebenso wie die schonende Behandlung des Gewebes mit anschließender Blutstillung und schließlich dichtem Wundverschluss als obligat (Knolle, 1965; Hoppe, 1969; Meyer, 1969). Diesbezüglich herrscht auch heute Einigkeit in der dentoalveolären Chirurgie, wie Beirene, Berchtenbreiter, Blinder, Devani, Evans, Ghahremani, Gerhards, Hoffmann, Joos, Schmelzeisen, Schulz, Souto und andere zahlreiche Untersuchungen auf diesem Gebiet zeigen. Unabdingbar zur Vorbeugung etwaiger Komplikationen während oder nach der operativen Versorgung ist und bleibt der verantwortungsbewusste Umgang mit dem Gewebe. Jedoch setzten die vorgenannten Untersuchungen voraus, dass es sich lediglich um Einzelzahnextraktionen mit geringer Komplikationsbreite handelte. Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen wurden andere chirurgische Eingriffe, oder gar Nachblutungen, nur als sehr eingeschränkt oder gar nicht im therapeutischen Bereich durchführbar, angesehen. Darüber hinaus wurde im Vergleich zu unserer Untersuchung über höhere Komplikationsraten, im Sinne von mehreren Nachblutungsereignissen, häufigeren Infektionen, bei gleichzeitig geringerer Einsatzbreite und weniger ausgedehnten Eingriffen berichtet (Beirene et al., 1996; Berchtenreiter et al., 1997; Blinder. et al., 1999; Devani et al., 1998; Evans et al., 2002; Ghahremani et al., 1992; Gerhards et al., 1997; Hoffmann et al., 1992; Joos et al., 1986; Schmelzeisen, 2002; Schulz, 1992; Souto et al., 1996).

Die Wichtigkeit der gewebeschonenden Behandlung, zeigte sich unter anderem nach Abschluss unserer Untersuchungen. So wiederholten sich nach dem Untersuchungsintervall in unserer Klinik, bei dentoalveolären Eingriffen unter Antikoagulantien, mehrere Nachblutungen hintereinander. In der Annahme, die in unserer Untersuchung geschilderte Wundversorgung des gerinnungsinkompetenten

Patienten sei standardisiert, konnte zunächst keine plausible Ursache ausgemacht werden. Bei genauer Analyse der Wundversorgung der betroffenen Patienten und nach Befragung der primär versorgenden Kollegen sowie nach genauer Schilderung ihres operativen Vorgehens, konnten die Gründe schnell identifiziert werden. Neben möglicher Unachtsamkeit bei Anwendung des Kollagenvlieses, wurden Defizite im Umgang mit dem Gewebe evident. Unnötige Extension des Eingriffes, unnötige Traumatisierung der Gewebestrukturen, gepaart mit fehlender Praxis in der Präparation eines Schleimhautlappens und insuffiziente Wundverschlüsse, waren die Gründe für die beobachteten Komplikationen. Zum Teil wurde ganz auf Verschluss der Wunden verzichtet. Weiter zeigte sich, dass die betroffenen Kollegen im Umgang mit Risikopatienten noch unerfahren waren. Mit Schulung aller unserer Kollegen, im Sinne der in dieser Studie praktizierten Vorgehensweise, konnten weitere Komplikationen in der Folge zumeist vermieden, und Nachblutungen gut therapiert werden. Ebenso konnte anhand der Erfahrungswerte bei der Notfallbehandlung von Patienten an unserer Klinik gezeigt werden, dass alio loco vorbehandelte Patienten, welche wegen anhaltenden Nachblutungsepisoden überwiesen wurden und deren Wundverhältnisse durch mehrfache Revisionsversuche stark strapaziert waren, ursächlich durch fehlende Würdigung des Gewebes mitbegründet waren und dadurch auch mitprovoziert wurden. Eine im Jahre 2001 stattgehabte Fortbildung in der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universitätsklinik Würzburg, hat im Erfahrungsaustausch mit erfahrenen, ambulant praktizierenden Zahnärzten gezeigt, dass diese bei langjähriger Erfahrung mit Risikopatienten und bei bewusst schonendem Umgang mit den betreffenden Geweben, ohne Verwendung von TachoComb® H, gleich gute Ergebnisse bei geplanten dentoalveolären Eingriffen hatten. Sie applizierten bei Patienten mit Gerinnungsstörung keine fibrinkleberbeschichteten Kollagenschwämme. Stattdessen verwendeten sie Kollagenvlies, Zellulose in Streifenform oder vereinzelt Fibrinkleber in Zweikomponentenform. Kam es jedoch im Verlauf der Therapie zu unerwarteten Blutungen und Nachblutungen, so die Erfahrungsberichte weiter, wurden die Patienten zur sichereren Führung und zur Übernahme der weiteren Therapie in eine Fachklinik überwiesen.

Allen Untersuchungen gemeinsam, und unsere Ergebnisse unterstützend, ist die zentrale Aussage, dass zur sicheren Führung des gerinnungsgehemmten Patienten das Gewebe schonend zu behandeln ist. Jeder Eingriff muss vor Beginn gut geplant werden. Die Therapie des Risikopatienten gehört nicht in die Hand des Ungeübten. Die Wundbehandlung hat sauber und schonend zu erfolgen. Auf sorgfältigste Blutstillung ist zu achten. Zusätzlich können zur Wundversorgung unterschiedlichste Materialien wie Kollagene, Fibrine, Cellulose oder andere Zusätze angewendet werden. Schließlich sind die bestehenden Wunden sicher nach allen Regeln der Kunst zu versorgen. Hierbei bleibt es dem Behandler überlassen, welche Technik er im Einzelnen bevorzugt, jedoch muss die Wunde ohne unnötige Traumatisierung dicht verschlossen werden. Dies geschieht in aller Regel durch die Naht.

Die Anwendung des fibrinkleberbeschichteten Kollagenschwammes TachoComb® H kann auf keinen Fall die Sorgfaltspflicht der chirurgischen Vorgehensweise kompensieren oder gar substituieren. Vielmehr darf sie nur als Unterstützung bzw. als zusätzliche Sicherung angesehen werden. Wie auch in den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten beschrieben und empfohlen und mit unserer zentralen Aussage konform gehend, gehört die chirurgische Intervention bei Risikopatienten ausnahmslos in die Hand des Geübten. Mögliche Komplikation, die mit dem Eingriff verbunden sein könnten, müssen unbedingt berücksichtigt und dann auch kontrolliert und beherrscht werden. Im Falle von Komplikationen oder Nachblutungen muss sowohl die Gerinnung, als auch die Blutung kontrollierbar sein, und oder eine Fachklinik zur Therapieübernahme in erreichbarer Nähe sein (Gundlach, 2000; Lechler, 1996; Schmelzeisen, 2002).

Wenngleich die fehlende Umstellung der Antikoagulationstherapie und damit das Vermeiden der wochenlangen Kasernierung für die Betroffenen, zunächst mit Skepsis quittiert wurde, so konnte in der Folge neben hoher Akzeptanz für dieses Behandlungsschema, auch die Compliance der Patienten deutlich angehoben werden. Zudem verspricht die sichere ambulante Therapie dieser Betroffenen

privatwirtschaftliche, aber auch volkswirtschaftliche Vorteile. Zu einer Zeit, in der die Kassen der Krankenverbände immer leerer und die Diskussion der notwendigen Leistungen in der Gesundheitspolitik immer lauter werden, wird die Frage nach den relevanten wirtschaftlichen Auswirkungen der Behandlung von Risikopatienten ebenso laut wie heftig geführt. Bei einem zurzeit bestehenden Tagessatz von circa 410 € für ein Krankenbett in einer kieferchirurgischen Abteilung, schlägt sich ein stationärer Aufenthalt von 12 Tagen mit 4920 € zu Buche. Dem gegenüber stünde bei Ausstellung eines Rezeptes je nach Größe des TachoComb® H Vlies ein Preis von 40-120 €. Unter der Prämisse, man würde jedem Patienten zusätzlich für 48 Stunden ein Antibiotikum und ein Schmerzmittel rezeptieren, so wäre eine adäquate Behandlung für ungefähr 100-200 € möglich. Selbst ein teilstationärer Aufenthalt mit 248 €, zusätzlich des Vlieses und anderer Medikamente, macht mit circa 500 € nur einen Bruchteil der vollstationären Betreuung aus. Dennoch musste in der Vergangenheit der Jahre 2001 und 2002 zunehmend beobachtet werden, dass von den verschiedensten Trägern der Krankenkassen zunächst die Bezahlung für TachoComb® H nicht geleistet werden sollte. Erst das Führen oben genannter rechnerischer Argumentation brachte hierbei, mit dem Hinweis auf die dringende Notwendigkeit zur sicheren Therapie der Betroffenen, auch nur teilweise eine Veränderung im Verhalten der Kassenträger.

Jedoch sind es ebenso wirtschaftliche Zwänge, welche in unserem Hause eine Änderung des modifizierten Therapieregimes notwendig machten. In Anbetracht sinkender Belegungszahlen und den damit fehlenden Einnahmen für die Klinik, mussten die erwiesenermaßen therapeutischen Fortschritte den wirtschaftlichen Bedürfnissen weichen. Die mit der kürzeren und sicheren Behandlung vielfachen positiven Auswirkungen auf die betroffenen Patienten, wie die gestiegene Zufriedenheit derselben oder die positive Compliance im Behandlungsablauf, konnten bei gleichzeitig fehlenden Einnahmen durch verminderte Belegungszahlen nur noch teilweise Berücksichtigung finden.

Mit Wissen um die sichere Führung der Patienten durch das oben geschilderte modifizierte Therapieregime unter Verwendung von TachoComb® H, lässt die Kombination mit dem herkömmlichen Regime - Substitution der Cumarine durch

Heparine - die Rückführung in die gewohnte Antikoagulation, nach stattgehabtem oralchirurgischem Eingriff, zu einem deutlich früheren Zeitpunkt zu, womit zumindest teilweise der Nutzen für die betroffenen Patienten erhalten werden konnte. Durch diese Kombination konnte die Dauer des stationären Aufenthaltes auf durchschnittlich fünf Tage gesenkt werden.

Die moderne Zahnmedizin der heutigen Zeit, geht immer mehr den Weg der Prophylaxe sowie der konservierenden Behandlung. Die Zahnerhaltung ist bei bestehendem Grundsatz, dem Patienten bei aller zahnärztlichen Kunst nicht zu schaden, oberste Priorität. Dementsprechend richtet sich die therapeutische Planung des zahnärztlichen Patienten in der Regel immer mehr zu Gunsten des Erhaltes des natürlichen Gebisses und seines Zahnhalteapparates.

Im Gegensatz dazu konnte unsere Untersuchung jedoch zeigen, das mit Hinsicht auf die kostenintensive und zeitaufwendig Therapie der herkömmlichen Behandlung von Risikopatienten, die Behandler leider geneigt waren, die Indikation zur zahnerhaltenden konservierenden Therapie, zu Gunsten der endgültigen zahnentfernenden Therapie zu verschieben. Die oben genannten Zahlen spiegeln dies wieder. Die Behandler neigen entgegen ihren fachlichen Richtlinien eher dazu problematische Zähne zu extrahieren, anstatt zu versuchen diese zu erhalten. Argumentativ dienen hierzu, bei bestehender Unsicherheit im Umgang mit Risikopatienten, die geschilderte Umstellungsproblematik mit der langen stationären Phase und den damit verbundenen Unannehmlichkeiten für alle Beteiligten. Vergleichende Zahlen über oralchirurgische Eingriffe des Risikopatienten im Gegensatz zu gesunden zahnärztlichen Patienten, lassen diese Tendenz deutlich erkennen (Betz et Pelzl, 1999; Betz et Pelzl, 2001; Pelzl et Betz 2001).

Durch die Verwendung von TachoComb® H konnte gezeigt werden, dass eine Differenzierung im Behandlungsschema, in Abhängigkeit des gerinnungsgehemmten Status, keine zwingende Notwendigkeit mehr darstellen muss und somit nicht länger gerechtfertigt erscheint. Vielmehr können die allgemeinen Grundsätze der

zahnärztlichen Kunst zumeist unberührt bleiben, sofern die Grunderkrankungen der Patienten dies zulassen und der Behandler die Zahnerhaltung für sinnvoll erachtet und kritisch in seine Therapieplanung mit einbezieht.

Diesbezüglich ist durch Anwendung des fibrinkleberbeschichteten Kollageschwammes TachoComb® H ein erhöhtes Risiko für weitere Gesundheitsschäden des Patienten, z.B. durch die Umstellung der Antikoagulantientherapie bedingte drohende thromboembolische Zwischenfälle oder durch Blutungen und Nachblutungen, reduziert. Sonstige reaktive Veränderungen und die Gesundheit der Patienten negativ beeinflussende Faktoren konnten in unserer Studie nicht beobachtet werden. Die Qualität der Behandlung ist durch die alleinige Verwendung von TachoComb® H nicht beeinträchtigt.

### **Unerwünschte Wirkung**

Sämtliche Bestandteile von TachoComb® H finden seit Jahren entweder als Einzelsubstanzen, oder als Bestandteile von Fibrinkleber, in fast allen Fachgebieten der Medizin Anwendung. Seit der Herstellung des in TachoComb® H verwendeten Kollagenvlies vor über 20 Jahren, wurde es weit über 600000mal komplikationslos appliziert. Bis heute sind keine immunologischen oder sonst weder geartete Probleme bekannt (Sambacher, 1994). Ebenso sind bis heute, abgesehen von möglichen bindegewebigen Verwachsungen am Applikationsort, keinerlei Nebenwirkungen bekannt geworden. Jedoch bleibt unbedingt zu beachten, dass in seltenen Fällen eine mögliche allergische Reaktion gegen Eiweiße nicht auszuschließen ist. Insbesondere können eventuelle Überempfindlichkeitsreaktionen bei wiederholter Anwendung von TachoComb® H, oder als Reaktion gegen bovine Bestandteile im TachoComb® H, auftreten. In unserer Untersuchung konnte jedoch keine allergische Reaktion festgestellt werden.

## **Virussicherheit**

Nach dem gegenwärtigen wissenschaftlichen Erkenntnisstand kann davon ausgegangen werden, dass durch TachoComb® H weder AIDS verursachende Viren wie HIV-1 und HIV-2, noch Hepatitiden B und C, sowie Non-A-Non-B übertragen werden. Diesbezüglich werden die Einzelspenden durch den Hersteller auf Anti-HIV-1, Anti-HIV-2, Anti-HCV und HBsAg getestet.

Durch spezielle Herstellungsverfahren, z.B. Erhitzung in wässriger Lösung bei 60° C und einer abschließenden  $\gamma$ -Bestrahlung mittels einer <sup>60</sup>Cobald-Quelle, werden mögliche Viren inaktiviert oder Infektionstiter konventioneller Viren unterschiedlichen Aufbaus um mehrere 10er Potenzen reduziert. Somit ist ein Übertragungsrisiko sehr gering und es entspricht den Anforderungen der WHO. Allerdings ist bei der Anwendung von aus menschlichem Blut hergestellten Arzneimitteln die Übertragung von Infektionen nie ganz unwahrscheinlich. Diesbezüglich ist bei Anwendung von TachoComb® H unbedingt die Aufklärungspflicht gegenüber dem Patienten zu berücksichtigen. Bei den Angaben zur Virussicherheit wurde auf Grund von fehlenden wissenschaftlichen Untersuchungen auf Herstellerinformationen zurückgegriffen. In unserem Patientengut sind keinerlei Hinweise auf mögliche Infektionen im Zusammenhang mit der Verwendung von TachoComb® H evident.



## **5. Zusammenfassung**

Die Anzahl der Risikopatienten in der zahnärztlichen Praxis nimmt stetig zu. Diesbezüglich stellt die Therapieplanung der Risikopatienten mit oralchirurgischen Eingriffen sowohl menschlich, als auch medizinisch eine große Herausforderung an den behandelnden Zahnarzt.

Aus zahnärztlich chirurgischer Sicht sind vor allem Patienten mit gerinnungsphysiologischen Erkrankungen oder gerinnungsphysiologisch wirksamen Medikamenten wie Heparine, Acetylsalicylsäure, Clopidogrelhydrogensulfat und Cumarine von Bedeutung.

Zur Durchführung von oralchirurgischen Eingriffen, aber auch zur Beherrschung von Nachblutungsereignissen haben sich fibrinkleberbeschichtete Kollagenschwämme wie TachoComb® H bewährt. Die medizinisch notwendige Antikoagulationsmedikation der Patienten kann hierbei beibehalten werden. Bei nicht notwendiger Substitution der Gerinnungsmedikation, und der damit verhinderten wochenlangen Kasernierung, steigt neben der positiven Compliance, die Lebensqualität der Patienten, ohne dass hierfür minderwertigere Behandlungsqualität, Nachblutungen oder thromboembolische Komplikationen in Kauf genommen werden müssten. Klinisch sind die wesentlich geringeren Komplikationen im Sinne von Nachblutungen, sowie die deutlich kürzere Behandlungszeit und die damit geringere Belastung des Patienten evident. Wirtschaftlich steht dem langen stationären Aufenthalt und den damit verbundenen Kosten, der Preis für die Anwendung eines TachoComb® H Vlieses entgegen.

Der Einsatz fibrinkleberbeschichteter Kollagenschwämme erwies sich diesbezüglich als willkommene Behandlungsalternative und Behandlungsstrategie. So ist der Therapiebeginn ohne aufwendige vorbereitende Untersuchungen in der Regel ad hoc möglich. Ein präoperativer stationärer Aufenthalt zur Substitution der Angestammten Gerinnungsmedikation des Patienten entfällt. Ebenso sind Patienten, die mit Nachblutungen den Notdienst aufsuchen, sofort und effektiv, unter Berücksichtigung

der richtigen Anwendung des Kollagenvlieses, therapierbar. Die Handhabung des Vlieses ist einfach und erfordert keine besonderen apparativen Voraussetzungen. Auch muss die Handhabung durch den Operateur nicht erst langwierig erlernt werden. Oberste Priorität bei der Behandlung des gerinnungssuppremierten Patienten bleibt die Würdigung und schonende Handhabung der betreffenden Gewebe, in Kombination mit sicherem Wundverschluss.

In unserer Untersuchung traten, im Vergleich zur Gruppe der heparinisierten Patienten, beim Gebrauch des fibrinkleberbeschichteten Kollagenschwammes TachoComb® H postoperativ deutlich weniger Nachblutungsereignisse auf. Das operative Vorgehen, sowie die Wundversorgung waren jedoch identisch.

Durch die Stabilisierung des Blutkoagels in der Extraktionsalveole war die Granulation der Extraktionswunde zuverlässig und in der Regel schneller fortschreitend als in der Vergleichsgruppe. Allergien und Infektionen wurden keine festgestellt. Innerhalb des TachoComb® H Protokolls behandelte Patienten konnten ambulant betreut werden, während Patienten mit herkömmlichem Therapieregime durchschnittlich 12 Tage in stationärer Behandlung verweilten. Durch die Anwendung des Kollagenvlieses konnte insgesamt ein großer Kosten sparender Effekt erreicht werden.

Die Verwendung von TachoComb® H ist in den privaten Ambulanzen der niedergelassenen Zahnärzte jederzeit möglich. Dennoch bleibt in jedem einzelnen Fall die Anwendung von TachoComb® H unter voller therapeutischer Antikoagulation zu prüfen, und gehört ausnahmslos in die Hand des erfahrenen Operateurs. Stets sollte eine enge Kooperation mit dem behandelnden Hausarzt oder Internisten des Patienten gesucht werden. Patienten mit erworbener oder angeborener Störung der Gerinnungsphysiologie sollten durch ein übergeordnetes Kompetenzzentrum (Universitätsklinik, Gerinnungsambulanz) mitbetreut werden. Unbedingt bleibt zu beachten, dass die Anwendung von bovinen Bestandteilen immer eine Gefahr für infektiöse und allergische Reaktionen birgt. Stets ist der Patient darüber zu informieren und aufzuklären.

Neben den hier geschilderten Einsatzmöglichkeiten der gewebeleberbeschichteten Kollagene, zeichnen sich in der Oralchirurgie weitere Anwendungsmöglichkeiten ab. So konnten wir TachoComb® H erfolgreich zur Abdichtung der perforierten Kieferhöhlenschleimhaut, im Rahmen von Sinuslift Operationen und Implantation von künstlichen Zahnwurzeln, oder beim plastischen Verschluss von Mund-Antrum-Verbindungen verwenden.

## 6. Literaturverzeichnis

***Abbot, M.; Austen, G.:***

The effectiveness and mechanism of collagen induced haemostasis. *Surgery* 78, 723-729, 1975.

***Agus, G.B.; Bono, A.V.; Mira, E.; Olivero, S.; Peilowich, A.; Homdrum, E.; Benelli, C.:***

Haemostatic efficacy and safety of TachoComb in surgery. Ready to use and rapid haemostatic agent. *Int Surg*, 1(3), 316-319, 1996.

***American Heart Association:***

*JAMA*, 277, 1794-1801, 1995.

***Bandrowsky, T.; Vorono, A.A.; Borris, T., J.; Marcantoni, H.W.:***

Amoxicillin-related post extraction bleeding in an anticoagulated patient with tranexamic acid rinse. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 82(6), 610-612, 1996.

***Beirene, O.R.; Koehler, J.R.:***

Surgical management of patients on warfarin sodium. *J Oral Maxillofac Surgery*, 54(9), 1115-1118, 1996.

***Berchtenbreiter, U.; Veas-Höflsauer, B.; Kreusch, Th.; Zimmermann, C.E.:***

Aktuelles Konzept zur zahnärztlichen-chirurgischen Behandlung von Patienten mit Marcumartherapie. *Dtsch Zahnärztl Z* 52, 50-52, 1997.

***Betz, Th.; Pelzl, A.:***

Extraction therapy in patients under anticoagulation using fibrin glue coated collagen sponges. *Int J Oral Maxillofac* 28, Suppl. 1, 1999.

**Betz, Th.; Pelzl, A.:**

Behandlung gerinnungsinkompetenter Patienten unter Verwendung von TachoComb®  
H. Quintessenz 52, 1211-1221, 2001.

**Bergel, S.:**

Über Wirkungen des Fibrins. Dtsch Med Wschr, 663-665, 1909.

**Blinder, D.; Manor, Y.; Martinowitz, U.; Taicher, S.; Hashomer, T.:**

Dental extractions in patients maintained on continued oral anticoagulant: comparison of local haemostatic modalities. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 88(2), 137-140, 1999.

**Bublitz, R.:**

Hämostyptische Wundversorgung bei Marcumarpatienten, Kollagenvlies vs. Tranexamsäure. Mund Kiefer Gesichtschir Band 5, Heft 4, 240-244, 2000.

**Carbon, R.T.:**

Innovatives Gewebemanagement in der minimalen invasiven Chirurgie – die vliesgebundene Klebung. München, Urban & Vogel, 2000.

**Devani, P.; Lavery, K.M.; Howell, C.J.:**

Dental extractions in patients with warfarin: is alteration of anticoagulant regime necessary? Br J Oral Maxillofac Surg 36(2), 107-111, 1998.

**Dehen, M.; Niederdellmann, H.; Lachner, J.:**

Zur Beurteilung der hämostyptischen Eigenschaft eines Kollagenpräparates.  
Dtsch Zahnärztl Z 45, 400-402, 1990.

**European Heart Association:**

Eur Heart J, 16, 126-131, 1997.

**Evans, I.L.; Sayers, M.S.; Gibbons, A.J.; Price, G.; Snooks, H.; Sugar, A.W.:**

Can warfarin be continued during dental extraction? Results of a randomized controlled trial. Br J Maxillofac Surg 40(3), 248-252, 2002.

**Feller, K.U.; Hlawitschka, R.; Schimming, R.; Eckelt, U.:**

Therapiekonzept für Patienten unter Langzeitantikoagulationstherapie mit Phenprocoumon (eine retrospektive Studie). Dtsch Zahnärztl Z 52, 67-69, 1997.

**Gay, S.:**

The immunology of collagen. Monogr Pathol 24, 120-125, 1983.

**Ghahremani, M.; Rahn, R.; Krzywanek, H.J.:**

Zahnärztlich-chirurgische Eingriffe unter Marcumartherapie mit Quickwert 15-25%. Dtsch Zahnärztl Z 47, 240-241, 1992.

**Gerhards, F.; Wagner, W.:**

Zum Blutungsrisiko nach zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen unter fortgeführter Marcumarisierung. Dtsch Zahnärztl Z 52, 53-56, 1997.

**Gundlach, K.:**

Blutung und Blutstillung. In: Allgemeine Chirurgie, Zahn-Mund-Kieferheilkunde, Band 1, 27-34. Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 2000.

**Haverich, A.:**

The use of fibrin glue for sealing vascular prostheses of high porosity. Thorac Cardiovasc Surg 29, 252-256, 1981.

**Heinecke, W.:**

Blutung, Blutstillung, Transfusion nebst Lufteintritt und Infusion. In: Billroth, Th; Lücke, G.A. (Hrsg.): Deutsche Chirurgie. Stuttgart, Enke, 1885.

**Hoppe, W.:**

Marcumarbehandlung und zahnärztlich-chirurgische Eingriffe.  
Zahnärztl Welt 21, 977, 1969.

**Hoffmann, A.; Dammer, R.; Niederdellmann, H.; Herrman, H.:**

Antikoagulantientherapie mit Marcumar. Dtsch Zahnärztl Z 47, 235-237, 1992.

**Jacob, H:**

Combined application of heterologous collagen and fibrin sealant for liver injuries. J Surg Res 38, 571-578, 1984.

**Joos, U.; Rixecker, H.:**

Zahnärztlich-chirurgische Eingriffe bei gerinnungsgestörten Patienten. Dtsch Zahnärztl Z 41, 426-427, 1986.

**Joos, U.; Krekeler; G.:**

Kollagenvlies als lokales Hämostyptikum bei gerinnungsgestörten Patienten. ZWR, 87(17), 810-812, 1978.

**Keil, E.:**

Antikoagulation und ihre Bedeutung für zahnärztlich-chirurgische Eingriffe.  
Zahnärztl Welt 80, 693, 1971.

**Knolle, G:**

Hinweise für die zahnärztliche Behandlung in der Zeit künstlicher Blutungshemmung. Zahnärztl Welt 17, 450, 1965.

**Lechler, E; Pape, H.-D.:**

Mitteilungen der DGZMK. Dtsch Zahnärztl Z 51, 722-723, 1996.

**Lewandowski, B.:**

Topical treatment of bleeding post removed teeth in patients with prosthetic heart valves whose receiving long-term of oral anticoagulation therapy. Pol Merkuriusz Lek, 12(67), 20-24, 2002.

**Lippert, S.; Gutschik, E.:**

Views of cardiac valve prosthesis patients and their dentists on anticoagulation therapy. Scand J Dent Res, 102(3), 168-171, 1994.

**Martis, G.; Miko, I.; Szendroi, T.; Kathy, S.; Kovacs, J.; Hajdu, Z.:**

Results with collagen fleece coated fibrin glue (TachoComb). A macroscopical and histological experimental study. Acta Chir Hung, 36(1-4), 221-222, 1997.

**Meyer, H.:**

Der Patient unter Antikoagulationsmedikation.  
Zahnärztl Welt 21, 986, 1969.

**Mohr, P.; Tetsch, P.; Pfannenstiel, M.:**

Die Problematik von zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen unter Antikoagulationstherapie. Dtsch Zahnärztl Z 41, 423-425, 1986.



**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.

**Palareti, G.; Leali, N.; Coccheri, S.:**

Bleeding Complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISOCAT). Lancet, 348, 423-428, 1996.

**Pelzl, A.; Betz, Th.:**

Gewebeklebung in der Mund-, Kiefer- Gesichtschirurgie. In: Ringe, B. (Hrsg.): Gewebeklebung in der Chirurgie. Grundlagen und Anwendung. Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 2001.

**Ramström, G.; Sindet-Pedersen, S.; Hall, G.; Blombäck, M.; Alander, U.:**

Prevention of post surgical bleeding in oral surgery using tranexamic acid without dose modification of oral anticoagulants. J Oral Maxillofac Surg, 51(11), 1211-1216, 1993.

**Samhaber, E.:**

Neu in Österreich zugelassene Arzneispezialitäten und neue Erkenntnisse über schon länger im Handel befindliche Arzneispezialitäten. Wien Klin Wochenschr, 106(7), 215-222, 1994.

**Scheele, J.:**

Fibrinklebung an parenchymatösen Oberbauchorganen. Tierexperimentelle Untersuchungen. Langenbecks Arch Chir 354, 245-254, 1981.

**Scheer, M.:**

The application of collagen wool coated with clotting substances (TachoComb®) in dentoalveolar surgery performed in oral anticoagulated patients. J Craniofac Surg 26(1), 1998.

**Schelling, G:**

The effectiveness of a fibrinogen-thrombin-collagen-based haemostatic agent in an experimental arterial bleeding model. *Ann Surg* 205, 432-435, 1987.

**Schelling, G:**

Application of a fibrinogen-thrombin-collagen-based haemostatic agent in experimental injuries of liver and spleen. *J Trauma* 28(4), 472-475, 1988.

**Schmelzeisen, R.:**

Zahnärztliche Chirurgie bei Patienten mit Antikoagulantientherapie. Stellungnahme der DGZMK. *ZM*, 7, 54, 2002.

**Schulz, S.:**

Zum Blutungsrisiko nach Zahnextraktion bei Patienten unter Dauermedikation von Antikoagulantien. *Dtsch Zahnärztl Z* 47, 238-239, 1992.

**Sindet-Pedersen, S.; Ramström, G.; Blombäck, M.:**

Haemostatic effect of tranexamic acid mouthwash in anticoagulant-treated patients undergoing oral surgery. *N Engl J Med*, 320(13), 840-843, 1989.

**Silbernagl, S; Lang, F.:**

Blutstillung, Blutgerinnung und Fibrinolyse.

In: Taschenatlas der Physiologie. Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1998.

**Souto, J.C.; Oliver, A.; Zuazu-Jausoro, I.; Vives, A.; Fontcuberta, J.; Sindet-Petersen, S.; Vaeth, M.:**

Oral surgery in anticoagulated patients without reducing the dose of oral anticoagulant: A prospective randomized study. *J Oral Maxillofac Surg*, Volume 54(1) 27-32, 1996.

***Stemberger, A.; Sorg, K.H.; Machka, C.; Bümell, G.:***

Technologische und biochemische Aspekte von Kollagen-Implantaten. In: Kollagen als Wirkstoffträger. Stuttgart- New York, F.K. Schattauer, 17-29, 1989.

***Wahl, M.J.:***

Myths of dental surgery in patients receiving anticoagulant therapy.  
J Am Dent Association, 131(1), 77-81, 2000.

***Weber, C.O.:***

Chirurgische Erfahrungen und Untersuchungen. Berlin: zit. in Heineke, 1859.

***Webster, K.; Wilde, J.:***

Management of anticoagulation in patients with prosthetic heart valves undergoing oral and maxillofacial operations. Br J Oral Maxillofac Surg 38, 124-126, 2000.

***Weiss, C.; Jelkmann, W.:***

Funktionen des Blutes. In: Schmidt, R.; Thews, G. (Hrsg.): Physiologie des Menschen. Berlin, Springer Verlag, 411-447, 1995.

## **Danksagung**

Mit besonderem Respekt möchte ich Herrn Professor Dr.med. Dr.med.dent. Jürgen Reuther nicht nur für die freundliche Überlassung des Themas und die Erstellung des Referates danken, sondern vor allem für seine immer faire und kollegiale Art, wie er uns jungen Assistenten das Fach der Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie lehrt und lebt.

Herrn Priv.-Doz. Dr.med. Dr.med.dent. Josip S. Bill danke ich für die Übernahme des Korreferates, sowie für seine im Promotionsablauf unterstützenden Anmerkungen und persönlichen Hilfestellungen.

Herrn Dr.med. Dr.med.dent. Thomas Betz möchte ich in freundschaftlicher Verbundenheit für die Anregung und Unterstützung zur Erstellung dieser Arbeit danken.

Mein Dank gilt nicht zu letzt meiner Familie, für all die Unterstützung.

## Lebenslauf

---

### **Personalien**

Name: Alexander Horst Pelzl, Dr. med.  
Geb.-Datum: 19.07.1967  
Geb.-Ort: Pfaffenhofen a.d. Ilm  
Eltern: Horst Pelzl  
Yolanda Pelzl, geb. Morales  
Fam.-Stand: verheiratet mit der Modedesignerin Martina Pelzl; zwei  
Kinder, Maximilian 5 Jahre und Anna 8 Jahre  
Staatsangehörigkeit: deutsch  
Konfession: römisch-katholisch

### **Schulischer Werdegang**

1973-77 Grundschule Pfaffenhofen  
1977-79 Hauptschule Pfaffenhofen  
1979-83 Realschule Pfaffenhofen, Abschluss der Mittleren Reife  
1983-84 Apian-Gymnasium Ingolstadt, Übertrittsklasse  
1984-86 Schyren-Gymnasium Pfaffenhofen  
1986-88 Apian-Gymnasium Ingolstadt, Abitur

### **Nach dem Abitur**

1988-89 Wehrdienst  
1989 Okt.-Dec. Pflegepraktikum am KKH-Pfaffenhofen a.d. Ilm  
1990 Jan.-Sept. Pflegehelfer an der Univ.-Klinik Erlangen

### **Universitärer Werdegang**

1990-1997	Studium der Humanmedizin an der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg
17.03.1993	Ärztliche Vorprüfung
24.03.1994	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
22.03.1996	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
30.04.1997	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
1997-2000	Studium der Zahnmedizin an der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg
21.07.2000	Approbation als Arzt
09.11.2000	Approbation als Zahnarzt

### **Promotion**

Juni 2000	Promotionsschrift aus der Medizin, mit dem Titel: Die Relaxometrie des Tractus Corticospinalis im MRT bei Amyotropher Lateralsklerose, dargestellt an Patienten der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg von 1985-1995.
-----------	--

### **Berufliche Tätigkeit**

1997-2000	Medizinischen Ausbildung als Arzt im Praktikum (Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie der Universität Würzburg)
Seit 01.11.2000	Wissenschaftlicher Mitarbeiter und Assistenzarzt an der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie der Universität Würzburg