



Journal Club – wir haben für Sie gelesen!

Beyond warfarin: the new generation of oral anticoagulants and their implication for the management of dental patients^a

Mit der Zunahme des Alters steigt auch die Zahl der Erkrankungen an. Eine Vielzahl an Erkrankungen erfordert die medikamentöse Behandlung mit oralen Antikoagulantien. Die am häufigsten verwendeten Medikamente sind dabei bisher: Aspirin cardio® (Wirkstoff: Acetylsalicylsäure), Plavix® (Wirkstoff: Clopidogrel) und Marcoumar (Wirkstoff: Phenprocoumon). Ihre Wirkungsweise, Pharmakodynamik und die Risiken bei der zahnärztlichen Behandlung sind gut bekannt und in diversen Studien belegt. Seit kurzen stehen im Bereich der oralen Antikoagulantien (oA) neue Medikamente zur Verfügung (Dabigatran/Rivaroxaban).

Im vorliegenden Artikel gehen die Autoren ausführlich auf die Wirkungen und Anwendungsbereiche der neuen oA, deren Vor- und Nachteile sowie die sich daraus ergebenden therapeutischen Konsequenzen ein. Auf dem europäischen Markt, aber auch in den USA, sind die Präparate Dabigatran (Handelsname: Pradaxa®) und Rivaroxaban (Handelsname: Xarelto®) zugelassen. Des Weiteren findet in dem Artikel ein Vergleich dieser Medikamente mit dem Medikament Warfarin (Medikamentenbezeichnung in den USA; in Europa unter dem Namen Marcoumar bekannt) statt.

Vor- und Nachteile der neuen Antikoagulationen

Die Weiterentwicklung der bisher eingesetzten oA hatte zum Ziel, deren Nachteile zu minimieren. Neue oA sollten daher zum einen durch einen breiten therapeutischen Anwen-

dungsbereich, eine weniger komplexe Pharmakodynamik und weniger Medikamenten- und Nahrungsmittelninteraktionen gekennzeichnet sein. Auf der anderen Seite sollte aber vor allem auch eine bessere Vorhersagbarkeit ihrer Wirkung bei einer bestimmten Dosis möglich sein und somit der Aufwand des Monitorings verringert werden können.

Sowohl Dabigatran als auch Rivaroxaban greifen an spezifischen Stellen in der Gerinnungskaskade ein, zeichnen sich durch einen schnellen Wirkeintritt und eine kurze Halbwertszeit aus (Vgl. Tab. 1). Im Gegensatz zu Warfarin/Marcoumar werden, so die Autoren, bisher nur wenige Medikamenteninteraktionen beschrieben. Gleichzeitig ist zu sagen, dass die Datenlage zu beiden Medikamenten derzeit noch schwach ist.

Direkter Thrombininhibitor: Dabigatran

Wirkungsweise

Dabigatran bindet direkt an den Faktor IIa (Thrombin) und unterbindet damit die Katalyse von Fibrinogen in Fibrin. Es besitzt eine doppelte inhibierende Wirkung, da es sowohl freies als auch gebundenes Thrombin binden kann. Zu beachten ist, dass weder ein Monitoring über die International Normalized Ratio (INR) resp. Quick möglich ist, noch ein Antidot existiert.

Faktor Xa Inhibitor: Rivaroxaban

Rivaroxaban bindet spezifisch an den Teil des Faktor Xa, welcher für die Katalysierung der Aktivierung des Faktors II (Prothrombin) verantwortlich ist.

Damit wird die Bildung von Thrombin gehemmt. Auch hier gibt es kein spezifisches Antidot (Vgl. Tab. 1).

Die spezifischen Eigenschaften von Dabigatran, Rivaroxaban und Warfarin sind in Tabelle 1 dargestellt.

Bei allen drei Medikamenten erfolgt die Elimination auf renalem Wege. Da für die neuen oA keine Antidote vorhanden sind, ist es wichtig, dass die angegebenen Halbwertszeiten nicht als absolut anzusehen sind, sondern in Abhängigkeit der jeweiligen renalen Kreatinin-Clearance deutlich verlängert sein können (cave: altersabhängige Veränderungen der renalen Kreatinin-Clearance, Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion).

Überlegungen zum Management bei zahnärztlichen Eingriffen

Die Autoren weisen darauf hin, dass folgende Dinge zu beachten seien:

- Orale Antikoagulantien werden in der Regel von Patienten eingenommen, welche unter ernsthaften Erkrankungen leiden. Daher sollte der behandelnde Zahnarzt schon während der Anamnese ein Augenmerk darauf richten, welche Medikationen aufgrund der Diagnosen des Patienten zu erwarten sind.
- Derzeit gibt es zum Management der Patienten unter Dabigatran/Rivaroxaban-Therapie keinerlei evidenzbasierte Daten zum Handling dieser Patientengruppe.

^a Firriolo FJ, Hupp WS. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2012 Apr;113(4):431-41.



Tab. 1 Pharmakologische Besonderheiten oraler Antikoagulantien (nach Firriolo und Hupp, 2012).

	Warfarin	Dabigatran	Rivaroxaban
Wirkungsort	Faktoren II, VII, IX, X Protein C und S	Thrombin	Faktor Xa
Zeit bis zur maximalen Verfügbarkeit	2–8 h	2–4 h	2,5–4 h
Halbwertszeit	20–60 h	Erwachsene: 12–17 h Ältere: 14–17 h milde/moderate Reduktion der Nierenfunktion: 15–18 h schwere Nierenfunktionsstörungen: 28 h	Erwachsene: 5–9 h Ältere (75 Jahre und älter): 11–13 h Cave: renale Clearance-Rate
Metabolismus	Leber	Plasma oder Leber	Leber
Elimination	renal	renal	66 % renal (36 % unverändert, 30 % inaktive Metaboliten); 28 % Stuhl
Notwendigkeit des Monitorings	ja (INR)	nein	nein

Tab. 2 Empfehlungen zum Absetzen von Dabigatran vor elektiven chirurgischen Eingriffen bei Patienten mit normalen oder erhöhtem Blutungsrisiko (nach Firriolo und Hupp 2012) (h = Stunden, d = Tage).

Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ml/min)	Dabigatran (Halbwertszeit in h)	Aussetzen der Medikation nach der letzten Dosis Dabigatran vor einem chirurgischen Eingriff	
		normales Blutungsrisiko	erhöhtes Blutungsrisiko**
>80	13 (11-22)	24 h	2-4 d
>50 bis ≤80	15 (12-34)	24 h	2-4 d
>30 bis ≤50	18 (13-23)	≥ 48 h	4 d
≤30*	27 (22-35)	2-5 d	>5 d

* Die Anwendung von Dabigatran ist bei diesen Patienten kontraindiziert.
 ** Arten von chirurgischen Eingriffen, welche ein erhöhtes Blutungsrisiko mit sich bringen (kardiologische, neurale, abdominale OP). Andere Eingriffe wie Spinalanästhesien. Andere Faktoren wie erhöhtes Alter, Komorbiditäten (kardiale, respiratorische oder hepatische Erkrankungen), Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmer.

- Für einfache Zahnextraktionen mit geringem Blutungsrisiko (bei Patienten mit normaler renaler Kreatinin-Clearance, Abwesenheit anderer Blutungsrisiken etc.) empfehlen die Autoren, die neuen oA nicht abzusetzen. Bei größeren oralchirurgischen bzw. kieferchirurgischen Eingriffen hingegen wird ein Absetzen mindestens 24 Stunden zuvor, in Abhängigkeit vom Blutungsrisiko, der renalen Kreatinin-Clearance oder anderer Risikofaktoren, empfohlen.
- Bei Patienten mit einer verminderten Nierenfunktion bzw. Nierenfunktionsstörungen (erhöhtes Serum-Kreatinin, reduzierte Kreatinin-Clearance und glomerulärer Filtrationsrate) wird angenommen, dass diese eine höhere Plasmakonzentration der oA, verlängerte Halbwertszeiten und ein erhöhtes Blutungsrisiko aufweisen.
- **Für Dabigatran wird des Weiteren angegeben, dass für Patienten, welche 75 Jahre und älter sind, ein erhöhtes Blutungsrisiko besteht** (Vgl. Tab. 2).
- Bei Dabigatran besteht die Möglichkeit 6-12 Stunden vor dem Eingriff den TT oder aPTT Wert bestimmen zu lassen, um nachzuweisen, welche Plasmakonzentration des Medikaments noch vorliegt, um daraus entsprechende therapeutische Konsequenzen zu ziehen.

Schlussfolgerungen

Untersuchungen konnten die klaren Vorteile der neuen oA gegenüber den bisher verwendeten zeigen. Es ist jedoch abzuwarten, ob sich diese neuen Medikamente auf lange Sicht durchsetzen können. Derzeit mangelt es an Daten dazu, wie im Rahmen der zahnärztlichen chirurgischen Behandlung mit Patienten, welche mit den neuen oA therapiert werden, umgegangen werden sollte. Es werden mehr Studien benötigt, die die Effekte der neuen oA auf Blutungen und zahnärztliche chirurgische Eingriffe zum Thema machen. Die Autoren schlagen anhand der derzeit vorliegenden Erkenntnisse folgendes Vorgehen vor:

- Interdisziplinäre Zusammenarbeit mit dem Arzt des Patienten verstärken.
- Bei einfachen zahnärztlichen chirurgischen Eingriffen (einfache Extraktionen) bei Patienten mit einer normalen Nierenfunktion und ohne weitere Blutungsrisiken ist ein Absetzen der Medikamente nicht notwendig, sofern lokale blutstillende Maßnahmen und ein primärer Wundverschluss durchgeführt werden (cave: Alter!).
- Bei kieferchirurgischen Eingriffen ist das Absetzen der Medikation (mindestens 24 Stunden vorher) indiziert.
- Zusätzlich kann vor einer Operation eine Testung erfolgen (Dabi-

gatan: aPTT/ TT oder Antifaktor Xa; Rivaroxaban: PT/INR und/oder aPTT).

- Die Wiedereinnahme der Medikation nach einer OP sollte erst begonnen werden, wenn das Blutungsrisiko minimal ist (cave: schneller Wirkeintritt), in der Regel 24-48 Stunden nach der Behandlung (Vgl. Tab. 2).
- Beim Auftreten von Nachblutungen: Information des Arztes, in Rücksprache mit diesem Absetzen der Medikation. **SZM**

Dr. med. dent. Julia Kunze

Klinik für Alters- und Behindertenzahnmedizin,
Zentrum für Zahnmedizin, Universität Zürich,
Plattenstrasse 15, 8032 Zürich