



Thema

Antikoagulantientherapie

Anticoagulant therapy

Fragestellung

Was sollte der Zahnarzt bei Patienten beachten, die unter Antikoagulantientherapie stehen?

Hintergrund

Wird ein Blutgefäß verletzt, versucht der Körper durch Aggregation der Thrombozyten und Bildung eines Fibrinnetzes den Defekt zu verschließen. In beide Prozesse – Thrombozytenaggregation wie die stufenweise ablaufende Blutgerinnung – können Medikamente eingreifen, die die Gerinnungsfähigkeit des Blutes therapeutisch reduzieren.

Eingriffe in die Thrombozyten Aggregationsfähigkeit

Thrombozyten sind die kleinsten korpuskulären Bestandteile des Blutes. Im Falle einer Gewebe- bzw. Gefäßverletzung wird Thromboxan A_2 freigesetzt, wodurch die Thrombozyten adhärieren. An der Gefäßwand bildet sich ein Thrombus, der zunächst für Blut und seine zellulären Bestandteile durchlässig ist [4, 9]. Danach verändern die Thrombozyten in der sogenannten „viskosen Metamorphose“ ihre Form. Es werden Faktoren ausgeschieden, die den Vorgang der Plättchenaggregation irreversibel machen und somit den Thrombus verfestigen. Zeitgleich beginnt die Vernetzung der Fibrinfäden, welche bei der parallel einsetzenden Blutgerinnung gebildet werden (Abb. 1) [4, 9].

Hemmstoffe der Aggregation der Thrombozyten werden therapeutisch eingesetzt, um das Risiko eines Myo-

kardinfarktes oder eines Schlaganfalls zu reduzieren [8]. Auch bei Patienten mit peripheren vaskulären Erkrankungen, mit der Gefahr der Bildung eines Thrombus, werden Aggregationshemmer verabreicht. Ein effektiver Thrombozyten-Aggregationshemmer ist Aspirin. Die Acetylsalicylsäure hemmt irreversibel das Enzym Cyclooxygenase, was wiederum die Synthese von Thromboxan A_2 unterbindet. Eine einmalige Gabe von 0,6 g Aspirin verlängert beim Gesunden die Blutungszeit für 3 bis 4 Tage um das Doppelte [4]. Eine vollständige Regeneration der Thrombozyten dauert ca. 7 bis 9 Tage, was bei umfangreichen chirurgischen Eingriffen beachtet werden sollte.

Adenosin-Diphosphat-Rezeptor-Hemmer können alternativ oder in Kombination mit Acetylsalicylsäure eingesetzt werden, um die Thrombozytenaggregation zu verhindern. Präparate sind z. B. Clopidogrel (Iscover, Plavix), Ticlopin (Tiklyd) oder Dipyridamol (Aggrenox). Dipyridamol wirkt zusätzlich noch vasodilatatorisch. Wie beim Aspirin ist die Thrombozytenaggregation irreversibel gehemmt. Über die potentiellen Risiken dieser Präparate ist in Verbindung mit oral-chirurgischen Eingriffen wenig bekannt [1].

Eingriffe in die Blutgerinnungsfähigkeit

Die Blutgerinnungsfähigkeit wird therapeutisch herabgesetzt bei Erkrankungen wie pulmonalen Embolien, cerebralen Ischämien, arteriellen wie venösen Thrombosen, nach Myokardinfarkt, Bypass-Operationen, Schlaganfall oder Herzklappenersatz. Die Zahl der Patienten mit therapeutisch reduzierter Blutgerinnungsfähigkeit dürfte sich in den nächsten Jahren weiter erhöhen, so dass



M. Behr

der Zahnarzt häufiger Patienten behandeln wird, die unter Antikoagulantientherapie stehen.

Man unterscheidet ein direkt wirkendes Antikoagulantium, z. B. Heparin, und indirekt wirksame vom Cumarintyp. Zu den letzteren zählen Warfarin (Coumadin), Phenprocumon (Marcumar, Phenprogamma) oder Acenocoumarol (Sintrom) [4].

Antikoagulantien vom Cumarintyp inhibieren ein Enzym, welches oxydiertes Vitamin K in die reduzierte (aktive) Form zurückführt. Durch die Blockade des Vitamin K können die Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X nicht in der Leber gebildet und initiiert werden (siehe Abb. 1) [4, 9]. Die volle Wirkung entfalten Vitamin K-Antagonisten je nach Präparat erst nach 3 bis 10 Tagen. Patientenspezifische Parameter sowie begleitende Medikamente (siehe Tab. 1) bestimmen die Wirkung der Antikoagulantien, so dass eine Bestimmung der Gerinnungszeit immer notwendig ist. Der verzögerte Eintritt der Wirkung von Cumarintyp-Antikoagulantien macht in der Zwischenzeit den Einsatz von He-

Verstärkende Wirkung:	Abgeschwächte Wirkung:	Kontraindiziert sind:
<ul style="list-style-type: none"> • Breitband-Penicilline (z. B. Amoxicillin) • Tetracycline • Cephalosporine • Carbamazepin (Antiepileptika; verw. auch bei N. V-Neuralgie) • Anabolika • Salicylate 	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrhoe • Pankreas-Erkrankungen • Thyreotoxikose • Pankreas-Erkrankungen • Thyreotoxikose • Antacida • Atropin • Barbiturate • Chloralhydrat (Hypnotikum) • Digitalis-Glykoside • Diuretika • Crisiofulvin (Antimykotika) • Glutethimide (Schlafmittel) • Ovulationshemmer • Tranquillizer (besonders Meprobamat) • Vitamin-Präparate, die Vitamin K enthalten 	<ul style="list-style-type: none"> • Derivate von Carbonsäuren, Beispiele: Acetylsalicylsäure, Diclofenac, Ibuprofen, Indometacin (Amuno®) • Pyrazolonderivate, Beispiele: Metamizol (Novalgin®), Oxyphenbutazon (Phlogont®, Tanderil®), Phenylbutazon (Butazolidin®), Phenazon (Antipyrin®)

Tabelle 1 Wechselwirkung der Cumarin-Derivate mit anderen Medikamenten / Erkrankungen (nach [4]).

parin, eines sofort wirksamen Antikoagulantiums, notwendig, um lebensbedrohliche Komplikationen wie Thrombosen zu vermeiden („Bridging Therapie“). Heparin verhindert die Umwandlung des Prothrombins in Thrombin (siehe Abb. 1), indem es die Faktoren FIXa und FXIIa hemmt. Es hat eine Halbwertszeit von 1–2 Stunden. Um 100 ml Blut in vitro ungerinnbar zu machen, braucht man 200 IE Heparin (IE = internationale Einheit, 1 mg Heparin entsprechen ca. 170 IE). Umgekehrt muss vor größeren chirurgischen Eingriffen die Wirkung der Cumarintyp-Antikoagulantien schrittweise aufgehoben werden. Zum Ausgleich wird dann der Patient bis kurz vor dem Eingriff heparinisiert. Verwendet wird niedermolekulares Heparin. Zu beachten ist, dass die Wirkung von Heparin durch folgende Medikamente abgeschwächt sein kann: Digitalisglykoside, Tetracycline, Antihistaminika und bei Nikotinabusus [4, 9].

Die Umstellung von Antikoagulantien vom Cumarintyp auf Heparin und wieder zurück auf Cumarin zur Durchführung chirurgischer Eingriffe ist nicht risikolos [1, 5, 7], da sich Thromben bilden können. Gefürchtet ist auch bei vollständigem (schnellen) Absetzen des Cumarins eine Hyperkoagulation. Sie wird initiiert durch eine übersteigerte Thrombin-Produktion als Reaktion auf permanente Cumarinabgaben [6]. Es ist daher empfohlen worden, kleinere chirurgische Eingriffe unter Beibehaltung der Medikation indirekt wirkender Antikoagulantien wie Warfarin durchzuführen [1, 5–7]. Voraussetzung ist ein INR-Wert von < 3,5. Der INR-Wert (Internationa-

tional Normalized Ratio) berechnet sich aus der Prothrombinzeit der zu testenden Blutprobe des Patienten dividiert durch die Prothrombinzeit einer standardisierten Vergleichsprobe. Bei gesunden Patienten liegt der INR-Wert zwischen 1,0 und 1,4. Wird die Blutgerinnung therapeutisch gehemmt, wird in der Regel ein INR-Wert von 2,5 bis 3,5 angestrebt.

Zahnmedizinische Eingriffe unter Antikoagulantientherapie

Für unkomplizierte Einzelzahnextraktionen und kleine oral-chirurgische Ein-

griffe muss die Antikoagulantientherapie nicht verändert oder unterbrochen werden, sofern der INR-Wert geringer als 3,5 ist [1]. Madrid und Sanz zählen auch implantologische Eingriffe zu den „kleinen oral-chirurgischen Maßnahmen“ [10], sofern nicht autogener Knochen gewonnen werden muss und umfangreiche Mucosalappen gebildet werden müssen. Kontrollierte klinische Studien zur Implantation unter Antikoagulantientherapie sind aber rar [12].

Die Extraktions-/Implantationswunde ist dann unbedingt mit lokalen blutstillenden Maßnahmen zu versorgen. Dies können z. B. Fliese aus Cellulo-

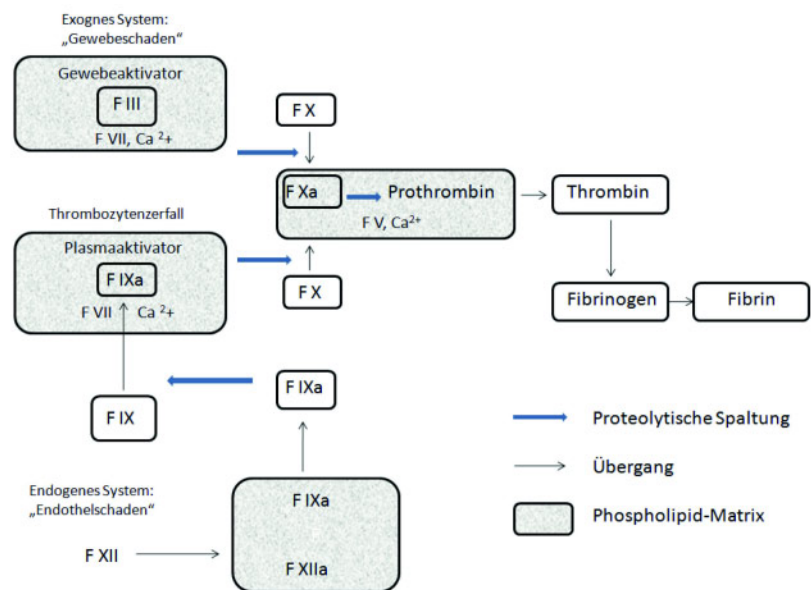


Abbildung 1 Schema der Blutgerinnung. Umzeichnung nach [4].

se Polymer (Tabotamp; Ethikon, Johnson & Johnson) oder hämostatische Puder (HaemoCer; BioCer) sein, [1, 7]. Effektiv sind auch Spülungen mit Tranexamsäure (Cyklokapron; 10 ml 5% Lösung, 2 min im Mund belassen, 4 x täglich für 2 Tage; cave Patienten mit Netzhautveränderungen; Störungen des Farbensinnes) [12] oder Chitosan-basierende Präparate wie HemCon Dental Dressing [1, 11]. Besonders das HemCon Dental Dressing zeigte in einer klinischen Studie rasche und zuverlässige Blutstillung innerhalb einer Minute auch bei Patienten, deren Antikoagulantientherapie während des oral-chirurgischen Eingriffs nicht geändert wurde [11]. Vorteilhaft ist auch seine bakterio-statische Wirkung gegen *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumonia* [11] *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis* [2] sowie die einfache Handhabung und die geringe Allergenität des Präparates [11]. Mittels Kochsalzlösung lässt sich der

„Verband“ nach 48 Stunden ohne Beschädigung des Koagulums entfernen.

Ist ein umfangreicheres chirurgisches Vorgehen nicht zu vermeiden, ist eine Anhebung des INR-Wertes auf 1,5–2,0 notwendig. In diesem Falle kann eine „Bridging Therapie“ mit niedermolekularem Heparin und stationärer Betreuung nicht umgangen werden [1, 7].

Statement

Unkomplizierte Einzelzahnextraktionen und kleine oral-chirurgische Eingriffe lassen sich ohne Unterbrechung oder Reduktion der Antikoagulantientherapie durchführen, sofern folgende Maßnahmen beachtet werden:

- Abschätzung des Umfangs des oral-chirurgischen Eingriffs
- Rücksprache und Risikoabschätzung mit behandelndem Arzt

- Bestimmung des aktuellen INR-Wertes (24 h; INR < 3)
- Atraumatische Lokalanästhesie mit Vasokonstringenz
- Atraumatisches operatives Vorgehen mit chirurgischem Wundverschluss
- Lokale Blutstillung mit: Cellulose Flies oder Tranexamsäure-Spülung (10 ml Lösung, 4 x täglich für 2 Tage) oder HemCon Dental Dressing
- Zu vermeiden sind: Breitbandantibiotika, Derivate schwacher Carbon-säuren (ASS, Diclofenac, Ibuprofen) sowie Pyrazolonderivate (Phenazon, Metamizol, Phenylbutazon) (siehe Tab. 1).

Michael Behr, Jochen Fanghänel,
Peter Proff, Torsten E. Reichert,
Waltraud Waiss, Regensburg

Literatur

1. Aldrige E, Cunningham LL: Current thought on treatment of patients receiving anticoagulation therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 68: 2879–2887 (2010)
2. Burtkatovskaya M, Tegos G, Swietlik E, Demidova TM, Castano AP, Hamblin MR: Use of Chitosan bandage to prevent fatal infections developing from highly contaminated wounds in mice. *Biomaterials* 27, 4157–4164 (2006)
3. Carter G, Goss A: Tranexamic acid mouthwash – a prospective randomized study of a 2-day regimen vs. 5 day regimen to prevent postoperative bleeding in anticoagulated patients requiring dental extractions. *Int J Oral Maxillofac Surg* 32, 504–507 (2003)
4. Forth W, Rummel W: In: Forth W, Henschler D, Rummel W (Hrsg): *Pharmakologie und Toxikologie*. 5. Auflage. Antikoagulantien, Aggregationshemmer, Fibrinolytika und Hemmstoffe der Fibrinolyse. *Pharmakotherapie von Störungen der Blutgerinnung*. BI Wissenschaftsverlag, Mannheim, Zürich 1987, 311–331
5. Garcia DA, Regan S, Henault LE, Upadhyay A, Baker J, Othman M, Hylek EM: Risk of thromboembolism with short-term interruption of warfarin therapy. *Arch Intern Med* 168, 63–69 (2008)
6. Genewein U, Haeberli A, Straub PW, Beer JH: Rebound after cessation of oral anticoagulant therapy: the biochemical evidence. *Brit J Haematol* 92, 479–488 (1996)
7. Kosyfaki P, Att W, Strub JR: The dental patient on oral anticoagulant medication: a literature review. *J Oral Rehabil* doi.10.1111/j.1365-2842.2010.02184.x. (2010)
8. Lewis HD, Davis JW, Archibald DG: Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina: Results of a veterans-administration cooperative study. *N Engl J Med* 309, 396–403 (1983)
9. Löffler G: *Basiswissen Biochemie mit Pathobiochemie*. 7. Auflage; Kapitel 18. *Das Blut*; S. 365–380 (2008)
10. Madrid C, Sanz M: What influence do anticoagulants have on oral implant therapy? A systematic review. *Clin Oral Impl Res* 20, 96–106 (2009)
11. Malmquist JP, Clemens SC, Oien HJ, Wilson SL: Hemostasis of oral surgery wounds with the HemCon Dental Dressing. *J Oral Maxillofac Surg* 66, 1177–1183 (2008)
12. Sacco R, Sacco M, Carpendo M, Manucci PM: Oral surgery in patients on oral anticoagulant therapy: a randomized comparison of different intensity targets. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 104, 18–21 (2007)