

Der antikoagulierte Patient beim Zahnarzt: aktuelle Konzepte und neue Medikamente

Dr. med. dent. Valérie G. A. Suter,
PD Dr. med. dent. Michael M. Bornstein
Klinik für Oralchirurgie und Stomatologie
der Universität Bern

Jährlich werden allein an der Klinik für Herz- und Gefässchirurgie am Inselspital Bern gegen 30'000 Patienten abgeklärt und therapiert. Über 700 Herzklappenoperationen werden durchgeführt. Patienten, denen eine mechanische Herzklappe eingesetzt wird, bleiben in der Regel lebenslanglich antikoaguliert. Ein Vorhofflimmern oder ein Status nach einer Thrombose sind weitere Gründe für eine Antikoagulation (AK). Patienten brauchen ihre AK, um dem Risiko lebensbedrohlicher oder invalidisierender Zwischenfälle vorzubeugen. Die Anzahl Patienten mit einer AK nimmt in der Schweiz und somit auch in der zahnärztlichen Praxis bedingt durch die zunehmende Lebenserwartung der Bevölkerung stetig zu. Nebst den Vitamin-K-Antagonisten, kommen nun auch zunehmend neue Antikoagulanzen, welche selektiv Gerinnungsfaktoren hemmen, zum Einsatz. Des Weiteren ist auch die Anzahl Patienten, die Thrombozytenaggregationshemmer einnehmen, steigend. Ziel dieser kurzen Übersicht ist es, die Vorgehensweise an unserer Klinik und aktuelle Empfehlungen zum Umgang mit den gängigen und neuen Antikoagulanzen sowie Thrombozytenaggregationshemmern aufzuzeigen.

Vitamin-K-Antagonisten

Die Cumarine wurden 1920 entdeckt, als bei Kühen, die verfaulten Süssklee und somit grosse Mengen an Dicumarol gefressen hatten, innere Blutungen auftraten. In der Schweiz wird Phenprocoumon (Marcoumar®) am häufigsten zur AK verschrieben, etwas seltener das Acenocumarol (Sintrom®) mit einer deutlich kürzeren Halbwertszeit. Diese oral verabreichten Medikamente hemmen kompetitiv die Produktion von Vitamin-K-abhängigen Gerinnungs-

Ausweis über Antikoagulation

Achtung Wichtig Bei Verletzungen besteht erhöhte Blutungsgefahr

Die Inhaber dieses Ausweises sind unter Behandlung mit Antikoagulantien (Blittel, welche die Blutgerinnung verzögern).

Bitte bei Blutungen, Unfällen oder vor notwendigen Operationen die nächstehend bezeichnete Institution anrufen:

Klinikk/Praxis: Dr. med. Max Mustermann
Innere Medizin FMH

Mitteilungen für Ärzte

1. Diagnose: KA, VHF

2. Bei Verletzungen (Unfällen) und inneren Blutungen besteht Gefahr, dass die Blutung nicht zum Stehen kommt. In leichten Fällen genügt eine lokale Blutstillung. In schweren Fällen verabreicht man Vitamin K (z.B. Konakion).

3. Bei bedrohlichen Blutungen muss der Patient Plasmasubstituten erhalten. Zusätzlich wird Vitamin K₁ appliziert (10-20 mg i.v.).

4. Bei Unfällen (Verletzungen) ist so rasch wie möglich eine erneute Bestimmung der Gerinnungsanalyse durchzuführen.

Berechnung der International Normalized Ratio (INR)

$INR = \left[\frac{\text{Gerinnungszeit der Plasmaprobe des Patienten (in sec)}}{\text{Gerinnungszeit eines Normalplasma-Pools (in sec)}} \right]^{ISI}$

Die internationale Gerinnungsindex (ISI)

Weitere Bemerkungen und Anweisungen:

Zur Verfügung gestellt von: **Novartis Pharma Schweiz AG**, Postfach, 3001 Bern

2013							
Tag	Quickwert in %	INR Wert	Dosierung	Tag	Quickwert in %	INR Wert	Dosierung
1				1			
2				2			
3				3			
4				4			
5				5			
6				6			
7				7			
8				8			
9				9			
10				10			
11				11			
12				12			
13				13			
14				14			
15				15			
16				16			
17				17			
18				18			
19				19			
20				20			
21				21			
22				22			
23				23			
24				24			
25				25			
26				26			
27				27			
28				28			
29				29			
30				30			
31				31			

Abbildung 1: Ausweis zur Antikoagulation, den die Patienten, welche Vitamin-K-Antagonisten einnehmen, mit sich tragen (sollten). Der behandelnde Arzt trägt die Dosierungen in der rechten Spalte ein. Es erfolgt ein Monitoring durch regelmässige Messung der INR-Werte (früher Quick-Wert).

faktoren. Ein engmaschiges Monitoring ist notwendig, da die Pharmakokinetik bei jedem Patienten sehr variabel ist und je nach Ernährung oder Co-Medikation die Wirkung teils deutlich variieren kann.

Antikoagulierte Patienten tragen in der Regel einen Pass mit sich, wo die beim Hausarzt durchgeführte AK und die entsprechenden Messwerte, eingetragen werden (Abbildung 1). Der früher gängige Quick-Wert wurde durch die laborübergreifend vergleichbare International Normalized Ratio (INR: Werte kleiner als 1 entsprechen einer kurzen Gerinnungszeit, Werte über 1 einer längeren Gerinnungszeit) abgelöst, die beide auf der Messung der Thromboplastinzeit basieren. Einige Patienten machen ihre Messungen mit Kapillarblut und einem kleinen mobilen Messgerät (z.B. das CoaguChek®) selbstständig. Das Ausmass der AK wird vom behandelnden Arzt je nach Indikation individuell bestimmt. Meist ist ein INR-Zielwert von 2 bis 3 oder von 2.5 bis 3.5 erwünscht. Es gibt auch einzelne Indikationen für einen INR >3.5.

Wie sollen wir nun vorgehen, wenn wir einen zahnärztlich-chirurgischen Eingriff bei einem antikoagulierten Patienten

durchführen müssen? Das Dilemma besteht nämlich darin, dass jedes Mal wenn eine AK reduziert wird, für den Patienten erhöhte Risiken bestehen, eine Thromboembolie zu entwickeln. Neurologen der Universität von Kalifornien untersuchten retrospektiv, unter welchen Umständen Hirninfarkte bei kardial bedingten Embolien entstanden sind. Vierzehn (7.1%) der 197 erfassten Hirninfarkte ereigneten sich beim Absetzen der oralen AK bedingt durch medizinische Eingriffe, davon auch bei zwei Fällen wegen Zahnextraktionen. Kein Patient verstarb, aber die Patienten erlitten teils schwerwiegende neurologische Ausfälle¹. Eine etwas ältere Übersichtsarbeit, die fast 500 Patienten erfasste, bei denen die AK wegen Zahnextraktionen abgesetzt wurde, dokumentierte 4 Todesfälle als direkte Folge dieser Massnahme². Es gibt hingegen in der Literatur keinen beschriebenen Fall einer letalen Blutung wegen einer Zahnextraktion unter laufender AK. Erfolgt beim Absetzen der AK eine Überbrückung mit einem niedermolekularen Heparin (z.B. Fraxiparine®), wird zwar das Risiko einer Thromboembolie reduziert, aber es ergibt sich nur eine relative Verminderung des Risikos von ca. 1.5 auf 0.5%³. Auch

ist der Aufwand der Um- und erneuten Einstellung der AK für den Patienten und den Hausarzt aufwendig. Und es gilt zu beachten, dass Nachblutungen nach Zahnextraktionen beim Absetzen der AK und Überbrücken mit Heparin nicht seltener auftreten als bei Zahnextraktionen unter laufender AK. Eine prospektive, kontrollierte Multizenterstudie aus Italien hat auch gezeigt, dass nach einfachen Extraktionen, Extraktionen mit Aufklappungen und Serienextraktionen Nachblutungen bei antikoagulierten Patienten nicht signifikant häufiger vorkamen als bei Patienten ohne AK. Nach allen Extraktionen wurden aber lokale Hämostyptika eingesetzt⁴.

Als Fazit kann festgehalten werden, dass es den aktuellen internationalen Empfehlungen und auch dem Vorgehen an unserer Klinik entspricht, Zahnextraktionen bis zu einem INR von 3.5 unter laufender AK durchzuführen und zur Nachblutungsprophylaxe lokale Hämostyptika (Tabelle 1) anzuwenden. Wichtig ist dabei auch, bei den Extraktionen schonend mit den Weichgeweben umzugehen sowie die Patienten schon vor der Therapie gut und verständlich über das korrekte postoperative Verhalten zu informieren. Die Extraktionen sollten möglichst am Morgen eingeplant werden und eine aktuelle INR-Messung muss vorhanden sein, da der INR-Wert deutliche Schwankungen

zeigen kann. Auch muss die Analgesie so gewählt werden, dass keine zusätzliche Thrombozytenaggregationshemmung erfolgt. Bei antikoagulierten Patienten soll daher die Gabe von nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) vermieden werden, zum Einen zur Prophylaxe von intraoralen Nachblutungen, zum Anderen auch wegen einem erhöhten Risiko von gastro-intestinalen Blutungen. Die Analgesie erfolgt idealerweise mit Paracetamol (beispielsweise Dafalgan). Bei stärkeren Schmerzen kann ein Metamizol eingesetzt werden (beispielsweise Novalgin®). Bei Bedarf können auch zentral wirkende Analgetika eingesetzt werden (beispielsweise aus der Gruppe der Opiode

Produktname	Inhaltsstoff	Funktion	Einsatz
Kollagenkegel (TissueCone E) Kollagenvlies (TissueFleece E)	Kollagenfibrillen	– Fördert die Thrombozytenaggregation – Verstärkt das Koagulum	– Postextraktion in die Alveole / Osteotomiehöhle / Zystenhöhle
Tabotamp®	Oxidierter Zellulose	– Quillt zu einer gallertartigen Masse – Fördert die Bildung eines Koagulums	– Postextraktion in die Alveole (aber keine Tamponade) – Bei einer Nachblutung
HemCon®	Chitosan	– Elektropositive Oberfläche bindet an elektronegative Erythrozyten/Thrombozyten → Koagulum-Bildung	– Stillung einer Nachblutung, cave kein Primärverschluss
Fibrinkleber (Tisseel®)	Klebeprotein-Lösung (z.B. Fibrinogen, Faktor XIII, Aprotinin) und Thrombin-Lösung	– Viskose Klebeprotein-Thrombin-Lösung wird zu einer elastischen Masse, die am Gewebe haftet → Bildung eines Fibringerüsts	– Abdichtung von Weichteillappen / Nähten
Cyklokapron®	Tranexamsäure	– Komplexbildung mit Plasminogen verhindert Aktivierung zu Plasmin → Antifibrinolyse	– Kompression der Alveole mit getränktem (10%-Lösung) Gazetupfer nach Extraktion oder bei Nachblutung – 5%-Mundspüllösung (z.B. Brausetabletten à 1g in 20ml auflösen) nach Extraktion 2x/Tag mit 10ml spülen

Tabelle 1: Übersicht über die Hämostyptika, welche an der Klinik für Oralchirurgie und Stomatologie nach Zahnextraktionen bei Patienten mit einer laufenden Antikoagulation oder bei einer Nachblutung eingesetzt werden.

Produktname	Inhaltsstoff	Funktion	Eliminations-Halbwertszeit (bei normaler Nierenfunktion)
Xarelto® (Bayer)	Rivaroxaban	Faktor Xa-Hemmer	Junge Erwachsene: 5–9 Std. Ältere Erwachsene: 11–13 Std.
Eliquis® (Bristol-Myers Squibb)	Apixaban	Faktor Xa-Hemmer	Junge Erwachsene: ca. 12 Std. Ältere Erwachsene: ca. 15 Std.
Pradaxa® (Boehringer Ingelheim)	Dabigatran	Direkter Thrombinhemmer	Junge Erwachsene: 12–17 Std. Ältere Erwachsene: 14–17 Std.

Tabelle 2: Die häufigsten «neuen» oralen Antikoagulanzen in der Schweiz.

Tramadolpräparate). Bei der Medikation ist immer auch zu berücksichtigen, dass viele Antibiotika die AK verstärken können.

«Neue» Antikoagulanzen

Die Nachteile der oralen Vitamin-K-Antagonisten mit deutlichen Schwankungen der AK, Interaktionen mit Medikamenten und der Ernährung sowie einem dauernd notwendigen Monitoring haben u.a. dazu geführt, dass eine neue Generation von Antikoagulanzen entwickelt wurde. Die zwei neuen Typen von Antikoagulanzen sind die direkten Thrombinhemmer und die Faktor Xa-Hemmer (Tabelle 2). Sie werden heute primär zur Thromboseprophylaxe bei orthopädischen Eingriffen eingesetzt. Aber das therapeutische Spektrum wird stets erweitert, und so kommen sie bereits in der Langzeitprophylaxe bei Patienten mit Vorhofflimmern und therapeutisch bei Venenthrombosen zum Einsatz. Vorteil dieser Produkte ist die relativ stabile AK. Darum ist kein Monitoring notwendig und auch nicht möglich.

Es gibt noch keine klinischen Studien im oralchirurgischen Bereich und somit keine evidenz-basierten Daten, welche die tatsächlichen Risiken und die Inzi-

denz einer Nachblutung nach Exzision oder kleineren chirurgischen Eingriffen aufzeigen. Diese neuen oralen Antikoagulanzen haben in ihrem Wirkprinzip Ähnlichkeit mit niedermolekularen Heparinen (z.B. Fraxiparine®) und im Gegensatz zu den Cumarinen eine kurze Halbwertszeit (Tabelle 2). Gängige oralchirurgische Eingriffe können prinzipiell unter laufender oraler AK durchgeführt werden und es gelten dieselben Prinzipien wie bereits oben bei den Vitamin-K-Antagonisten erwähnt. An dieser Stelle sei aber nochmals erwähnt, dass keine Bestimmung der Stärke der AK möglich ist. Lokale hämostatische Massnahmen sollten somit bereits beim Eingriff eingesetzt werden. Tritt der seltene Fall ein, dass eine Blutung nicht lokal gestillt werden kann, so ist zu beachten, dass es kein Antidot für die neuen Antikoagulanzen gibt.

Thrombozytenaggregationshemmer

Thrombozyten können bei der Aktivierung oder bei der Aggregation mit weiteren Thrombozyten durch die verschiedenen Thrombozytenaggregationshemmer medikamentös beeinflusst werden (Abbildung 2). Die Schwierigkeit für den Zahnarzt ist, dass es laufend neue Medikamente auf dem Markt gibt, die auch ständig neu kombiniert werden.

Wird die Thrombozytenaggregationshemmung mit einem Medikament durchgeführt, können alle zahnärztlich-chirurgischen Eingriffe routinemässig ohne Unterbruch der Medikation durchgeführt werden. Die zweifache Hemmung der Thrombozytenaggregation (Dual-Therapie) wird z.B. nach Stent-Operationen eingesetzt, um eine Stent-Thrombose zu vermeiden. Heute werden oft Drug Eluting Stents (DES) eingesetzt. Diese Stents verfügen über Medikamente, die direkt in die Umgebung abgegeben werden. Diese Mittel (z.B. Paclitaxel) wirken zwar gegen die befürchteten Wiedereinengungen (Restenosen), indem sie die Gefässmuskelzellproliferation hemmen, aber sie hemmen ebenfalls die zur Einheilung wichtige Reendothelialisierung und haben sogar einen potentiell prothrombotischen Effekt⁵. Somit ist nach dem operativen Einsetzen eines DES eine Dual-Therapie während mindestens 12 Monaten zwingend. Diese Therapie darf auch nicht unterbrochen werden. Wie soll nun der Zahnarzt vorgehen, wenn er in diesem Zeitraum eine Zahnextraktion durchführen muss? Zur Zeit gibt es nur wenige Studien, welche die Exzisionstherapie unter laufender Dual-Therapie untersucht haben. Eine prospektive Studie bei 111 Exzisionen unter laufender Hemmung der Thrombozytenaggregation (Acetylsalicylsäure

/ ASS n=42, Clopidogrel n=26, ASS+ Clopidogrel n=33) zeigte eine verlängerte Blutung bei 66.7% der Patienten unter Dual-Therapie, während diese <3% bei der Hemmung mit einem Medikament war⁶. Diese verlängerten Blutungen konnten jeweils gut durch lokale hämostyptische Massnahmen gestoppt werden. Der gezielte Einsatz der lokalen Blutungsstillung übertrifft somit wiederum das hohe medizinische Risiko, das beim Absetzen einer Dual-Therapie eingegangen wird.

Referenzen

1. Akopov SE, Suzuki S, Fredieu A, Kidwell CS, Saver JL, Cohen SN. Withdrawal of warfarin prior to a surgical procedure: time to follow the guidelines? Cerebrovasc Dis. 19:337-342 (2005)
2. Wahl MJ. Dental surgery in anticoagulated patients. Arch Intern Med. 158:1610-1616 (1998)
3. Kearon C, Hirsh J. Management of anticoagulation before and after elective surgery. N Engl J Med. 336:1506-1511 (1997)
4. Bacci C, Maglione M, Favero L, Perini A, Di Lenarda R, Berengo M, Zanon E. Management of dental extraction in patients undergoing anticoagulant treatment. Results from a large, multicentre, prospective, case-control study. Thromb Haemost. 104(5):972-975 (2010)
5. Lüscher TF, Steffel J. Drug-Eluting-Stents: Segen oder Zeitbombe. Schweiz Med Forum 8: 11-14 (2008)
6. Lillis T, Ziakas A, Koskinas K, Tsirlis A, Giannoglou G. Safety of dental extractions during uninterrupted single or dual antiplatelet treatment. Am J Cardiol. 108:964-967 (2011)

Korrespondenzadresse:

Dr. med. dent. Valérie Suter
 Klinik für Oralchirurgie und Stomatologie
 Zahnmedizinische Kliniken
 der Universität Bern
 Freiburgstrasse 7, 3010 Bern
 E-mail: valerie.suter@zmk.unibe.ch

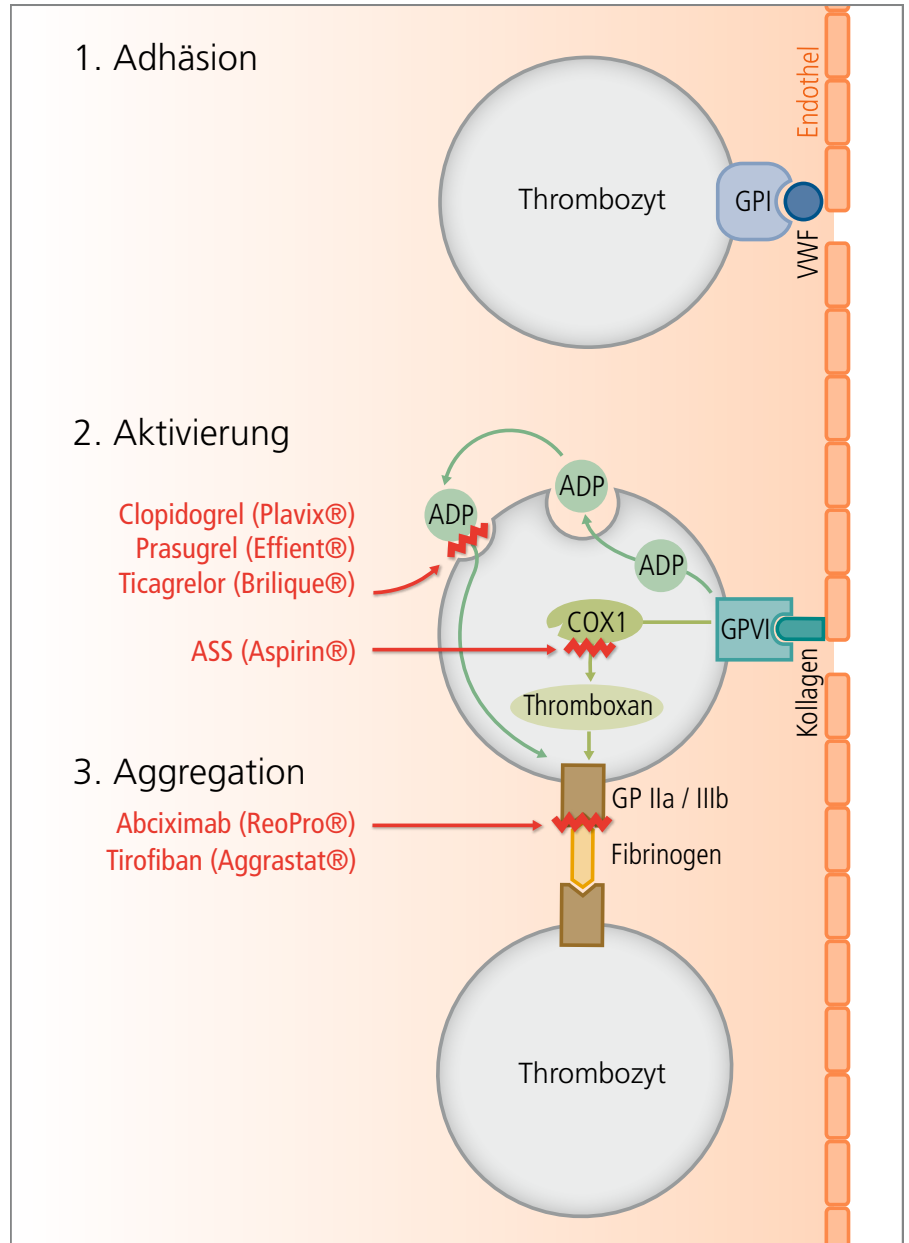


Abbildung 2: Bei der primären Hämostase machen die Thrombozyten 1. eine Adhäsion, 2. eine Aktivierung und 3. eine Aggregation mit anderen Thrombozyten. Die Hemmung der Aktivierung (2.) erfolgt durch Hemmung der Cyclooxygenase 1 (COX 1) durch die Acetylsalicylsäure (ASS) oder durch Blockade der Bindung von Adenosindiphosphat (ADP) an dessen Rezeptor (z.B. Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor). Die Aggregation (3.) kann durch Blockade des Glykoprotein(GP)-IIb/IIIa-Rezeptors direkt gehemmt werden (z.B. Abciximab, Tirofiban). GP=Glykoprotein, VWF=vonWillebrand Faktor.