

Valerie Cordes, Nicole Pischon, Hanno Riess, Henrik Dommisch

## Direkte orale Antikoagulanzen in der zahnärztlichen Praxis

Jahrzehnte erfolgte eine orale Antikoagulation von Patienten mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA). Heutzutage gibt es Alternativen in Form der neuen, Nicht-Vitamin-K-antagonistischen oralen Antikoagulantien (NOAKs), wobei man direkte Thrombininhibitoren und Faktor Xa-Inhibitoren unterscheidet. Der Vorteil dieser neuen Medikamente liegt darin, dass im Vergleich zu VKA in großen Studien bei nicht valvulärem Vorhofflimmern und bei venösen Thromboembolien eine mindestens gleichwertige Wirksamkeit verbunden mit weniger schweren Blutungen – trotz fehlender Verfügbarkeit von Antidots – belegt werden konnte und dass Wirkspiegelkontrollen und häufige Dosisanpassungen entfallen. Da diese „neuen“ Medikamente seit einiger Zeit auf dem Markt sind, setzt sich mehr und mehr der Begriff DOAK (direkte orale Anti-

koagulanzen) durch, der auf das spezifische Wirkprinzip der Substanzgruppe hinweist. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit der Substanzen reichen im Falle von Blutungen meist überbrückende symptomatische Maßnahmen, ggf. unterstützt durch Prothrombinkomplexpräparaten aus. Seit Anfang des Jahres gibt es ein zugelassenes Antidot in Form von Idarucizumab (Praxbind®) zur spezifischen Antagonisierung von Dabigatran. Für die direkten Faktor-Xa-Inhibitoren befindet sich eine Substanz zur spezifischen Aufhebung der gerinnungshemmenden Wirkung in der klinischen Prüfung. Daher können bei Patienten, die z. B. bei akuten chirurgischen Eingriffen mit DOAK antikoaguliert sind, Blutungsrisiken erhöht sein, so dass eine sachgerechte prä-, peri- und postoperative Anamneseerhebung und Betreuung der Patienten erforderlich ist.

### Patienten unter oraler Antikoagulation

Seit Jahrzehnten stellen Patienten unter oraler Antikoagulation aufgrund ihrer erhöhten Blutungsneigung eine besondere Herausforderung in der zahnärztlichen Praxis dar. Die orale Antikoagulation erfolgt zur Prophylaxe und Therapie thromboembolischer Erkrankungen, wobei insbesondere Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern als Risikogruppe gelten und die weitaus größte Indikation darstellen. Vorhofflimmern ist die häufigste anhaltende kardiale Rhythmusstörung, die bei 1–2 % der Bevölkerung auftritt. Sechs Millionen Menschen in Europa sind davon betroffen, wobei das Durchschnittsalter der betroffenen Patienten zwischen 75 und 85 Jahren liegt.<sup>1,2</sup> Die Erkrankung erhöht neben dem Langzeitrisiko für einen Schlaganfall das Risiko für eine Herzinsuffizienz und die Gesamtsterblichkeit und dieses insbesondere für Frauen.<sup>3,4</sup> Daher ist ein wesentlicher Bestandteil der Behandlung von Vorhofflimmern die Abschätzung des Vorliegens oder der Abwesenheit von Schlaganfallrisikofaktoren und die Einleitung angemessener Maßnahmen zur Embolieprophylaxe. Seit mehr als 50 Jahren werden Vitamin-K-Antago-

Bei diesem Artikel handelt es sich um eine aktualisierte Version des Artikels „Neue orale Antikoagulanzen in der zahnärztlichen Praxis“, aufgrund von pharmakologischen Neuentwicklungen. Die Originalfassung dieser Veröffentlichung ist in der „Parodontologie“ erschienen (Parodontologie 2016;27(1):9–15).

nisten (VKA) als Standardtherapie eingesetzt.<sup>1,2</sup> Diese weisen einen engen therapeutischen Zielbereich (meist International Normalized Ratio (INR) 2,0–3,0) sowie zahlreiche Interaktionen sowohl mit Lebensmitteln als auch anderen Medikamenten auf. Trotz strenger und häufiger Laborkontrollen sowie laborwertadaptierter Dosisanpassung gelingt es meist nicht die Antikoagulation für mehr als 60 % der Therapiedauer im Zielbereich einzustellen. Heutzutage gibt es alternative neue, nicht-Vitamin-K-antagonistische orale Antikoagulanzen (DOAKs), wobei direkte Thrombininhibitoren (z. B. Dabigatran) und Faktor-Xa-Inhibitoren (Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban) unterschieden werden.<sup>5</sup> Diese Medikamente werden darüber hinaus auch zur Thromboseprophylaxe nach elektivem Knie- und Hüftgelenkersatz (gilt nicht für Edoxaban), zur Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie zur Prophylaxe von rezidivierenden tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien eingesetzt.

## Vorstellung der neuen Medikamente

Dabigatranetexilat, ein Prodrug, hemmt als Dabigatran sowohl freies als auch fibrinogen gebundenes Thrombin und die thrombininduzierte Thrombozytenaggregation. Nach oraler Einnahme hat Dabigatran einen schnellen Wirkeintritt mit einer maximalen Plasmakonzentration nach 2–4 Stunden (h). Die Halbwertszeit beträgt 12–14 h, bzw. 14–17 h bei älteren Patienten.<sup>6–8</sup> Rivaroxaban ist ein oraler, direkter und reversibler Faktor-Xa-Inhibitor. Die maximale Plasmakonzentration wird 2–4 h nach oraler Gabe erreicht und weist ebenfalls eine Halbwertszeit von 7–11 h auf.<sup>9–11</sup> Apixaban ist ein oraler, reversibler, direkter und selektiver Inhibitor des aktiven Zentrums von Faktor Xa (FXa). Es hemmt ebenfalls die Aktivität des freien

und des im Prothrombinasekomplex gebundenen FXa. Apixaban hat keine direkte Wirkung auf die Thrombozytenfunktion, hemmt aber indirekt aufgrund der konsekutiv verminderten Thrombinbildung die Thrombozytenaggregation wie auch die anderen beiden Arzneistoffe.<sup>12–14</sup>

## Vorteile der neuen Medikamente

Zunächst stellten Operationen an Hüft- und Kniegelenken die alleinige Indikation der NOAKs dar, bevor diese auch zur Primär- und Sekundärprophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Erwachsenen mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und zur Therapie von venösen Thromboembolien (VTE) zugelassen wurden.<sup>1</sup> Den wichtigsten Vorteil im Vergleich zu VKA bieten die DOAKs aufgrund der Tatsache, dass unter der Einnahme dieser neuen Medikamente weniger – insbesondere schwerwiegende – Blutungen auftreten<sup>16,17</sup> und zudem keine regelmäßige Kontrollen der Gerinnungsparameter notwendig sind, so dass DOAKs im Vergleich zu den VKA ein verbessertes Verhältnis von Nutzen und Risiko aufweisen.<sup>18,19</sup>

## Parameter zur Bestimmung des antikoagulatorischen Effektes

Die DOAKs weisen weniger Wechselwirkungen mit Arznei- und Nahrungsmitteln im Vergleich zu VKA auf.<sup>20</sup> Darüber hinaus liegt ein wesentlicher Vorteil der neuen Medikamente darin, dass eine routinemäßige Überwachung der Laborwerte und eine häufige Anpassung der Dosis einerseits nicht notwendig und auch nicht empfohlen wird.<sup>1</sup> In Notfallsituationen, wie ernsthaften Blutungen, thrombotischen Ereignissen, Überdosierungen oder Notfallope-

ration, stehen für die verschiedenen DOAKs unterschiedliche Testverfahren zur Verfügung, die sich jedoch hinsichtlich Sensitivität und Verfügbarkeit unterscheiden.<sup>18</sup> Zur Bestimmung der Gerinnungshemmung unter der Einnahme von Dabigatran werden als hochsensitive Testverfahren die Thrombinzeit (TT), die Ecarin-Clotting-Time (ECT) oder der HEMOCLOT-Thrombin-Inhibitor Assay eingesetzt, mit denen auch antikoagulatorisch weitestgehend unwirksame Restspiegel nachgewiesen werden können.<sup>18</sup>

Im klinischen Alltag ist allerdings die Bestimmung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) zu bevorzugen. Peakspiegel von Dabigatran führen regelhaft zu einer Verlängerung der aPTT. Wenn diese 12–24 h nach der Einnahme noch sehr deutlich verlängert ist, d. h. zwischen 50–80 Sekunden liegt, sollte von einer erhöhten Blutungsneigung ausgegangen werden. Die Bestimmung des INR-Wertes ist für die Überwachung unter Dabigatran weniger geeignet.<sup>21</sup> Die Prothrombinzeit (Thromboplastinzeit, Quickwert, INR) lässt eine qualitative Bestimmung der Anwesenheit von Faktor-Xa-Inhibitoren zu, allerdings ist das Testergebnis stark abhängig vom verwendeten FXa-Inhibitor und dem eingesetzten Reagenz. Sie ist nicht sensitiv genug, den Effekt der FXa-Inhibitoren zuverlässig zu bestimmen. Um den antikoagulierenden Effekt der Faktor-Xa-Inhibitoren zu überprüfen, eignen sich am besten Anti-Xa-Assays<sup>22–25</sup>, die optimal für das jeweilige DOAK kalibriert sind. Die aPTT kann zwar ebenfalls durch die FXa-Inhibitoren beeinflusst werden, ist aber zu deren Überprüfung nicht geeignet.<sup>18</sup>

## Interaktionen mit anderen Medikamenten

DOAKs besitzen insgesamt im Vergleich zu VKA ein sehr viel geringeres Interaktionspotenzial. Dennoch gibt

es einige Medikamente, die zu einer Wirkverstärkung oder -minderung führen können, bzw. deren gleichzeitige Anwendung kontraindiziert ist. Die wesentlichen derzeit bekannten Medikamente mit Interaktionsnachweisen sind in Tabelle 1 aufgelistet. Generell resultiert bei jeglicher Einnahme von Antikoagulanzen eine dosisabhängige erhöhte Blutungsneigung. Die gleichzeitige Anwendung von DOAKs mit anderen Antithrombotika erhöht dieses Blutungsrisiko überadditiv.<sup>6,9,11,14,20,26–31</sup>

## Operative Eingriffe unter der Einnahme der NOAKs

Aufgrund des Fehlens eines Antidots gegen Apixaban, Edoxaban, und Rivaroxaban ist bei Patienten mit Blutungen derzeit nur eine symptomatische Behandlung möglich. Die Planung elektiver Eingriffe, zu denen neben parodontalchirurgischen Maßnahmen auch Scaling und Wurzelglättung zählen, bedarf der Berücksichtigung patientenspezifischer Faktoren. Vor allem ist eine Kategorisierung des operativen Eingriffs bezüglich des zu erwartenden Blutungsrisikos und der Möglichkeiten der lokalen Blutstillung unerlässlich, wobei man kleine „unkomplizierte“ Eingriffe und größere, umfangreichere und damit „risikoreichere“ Operationen unterscheiden sollte.<sup>32</sup> Während eine Einzelzahnextraktion nur mit einem geringen Blutungsrisiko einhergeht, besteht bei Extraktion mehrerer Zähne ein erhöhtes Risiko für eine Nachblutung.<sup>33</sup> Jedoch gilt zu beachten, dass zahnärztliche Eingriffe eher mit einem geringen Risiko einhergehen und somit die Komprimierbarkeit und Zugänglichkeit der Wunde für lokale Maßnahmen bedeutender als die Anzahl der zu extrahierenden Zähne ist. Daher wird bei antikoagulierten Patienten empfohlen, die Extraktion auf drei benachbarte Zähne

zu beschränken.<sup>34</sup> Neben der Art des Medikaments und der Häufigkeit der Einnahme, sollten das Alter des Patienten, dessen Nierenfunktion, bereits vorgefallene Blutungsereignisse und mögliche, die Gerinnung beeinflussende Begleitmedikationen berücksichtigt werden.<sup>5,18,35</sup> Es wird empfohlen das thromboembolische Risiko der, einer Antikoagulationsindikation zugrundeliegenden, Erkrankung im Fall des Pausierens der Antikoagulation zu berücksichtigen und in Relation zum Blutungsrisiko zu setzen. Bei Vorliegen eines hohen thromboembolischen Risikos, aber nur geringer Blutungsneigung, empfiehlt es sich, die Antikoagulation beizubehalten<sup>35</sup>, wohingegen bei einem erhöhten Blutungs- und geringem thromboembolischen Risiko eine Modifikation in Rücksprache mit dem behandelnden Arzt empfohlen wird.<sup>34</sup> Dieses allgemeine Therapieprinzip gilt auch für die Antikoagulation mit DOAKs.<sup>35</sup> Im Unterschied zu den VKA erlaubt die vergleichsweise kurze biologische Halbwertszeit der DOAKs eine hohe Flexibilität in Bezug auf die Intensität der Antikoagulation bis hin zum Pausieren mit Gerinnungsnormalisierung zum Zeitpunkt des Eingriffs. Bei kleineren Eingriffen empfiehlt es sich nicht zum Zeitpunkt der Plasmapeakwerte (2–4 h nach DOAK-Einnahme) tätig zu werden, sondern den Zeitraum mit Talspiegeln (2–4 h vor nächster Dosis) zu wählen. Auf die komplizierte Bridgingstrategie mit Pausieren der langwirksamen VKA und überlappenden Umstellung auf besser steuerbare niedermolekulare Heparine (NMH) bei größeren Eingriffen, kann bei einer Antikoagulation mit DOAKs regelhaft verzichtet werden. Bei adäquater Nierenfunktion (Kreatinin-clearance > 50 ml/min) ist für die meisten Eingriffe ein 24–48-stündiges Pausieren der DOAKs ausreichend, um eine Gerinnungsnormalisierung zu erreichen. In Notfallsituationen sollte die Medikation ausgesetzt und der Eingriff

möglichst 12–24 h später durchgeführt werden. Die Indikation zur kurzfristigen (2–5 Tage) Fibrinolysehemmung mit Tranexamsäure sollte bei Eingriffen in der Mundhöhle großzügig gestellt werden. Bei höhergradiger Niereninsuffizienz oder einer mehrfachen antithrombotischen Therapie sollte hämostaseologische Konsiliarberatung angefordert werden.

## Wiederaufnahme der Medikation nach der OP

Hinsichtlich der postoperativen Wiederaufnahme der Einnahme von DOAKs gibt es unterschiedliche Empfehlungen. Handelt es sich um Eingriffe, bei denen eine direkte oder komplette Blutstillung möglich war, können die DOAKs 6–8 h nach dem Eingriff wieder eingenommen werden<sup>8,33</sup>, wohingegen bei großem Blutungsrisiko empfohlen wird, die Medikation erst 48–72 h nach dem Eingriff wieder aufzunehmen.<sup>36</sup> Bislang gibt es keine Notwendigkeit oder Empfehlung hinsichtlich der Einnahme reduzierter DOAK-Dosen vor Operationen.<sup>19</sup>

## Empfehlungen zur Behandlung intra- und postoperativer Blutungen

Aufgrund der geringen Halbwertszeit wird sich der antikoagulatorische Effekt innerhalb der nächsten 12–24 h nach der letzten Einnahme der DOAKs wieder aufheben.<sup>37</sup> Daher ist es unter Einnahme dieser Medikamente besonders wichtig, den genauen Zeitpunkt der letzten Einnahme und die exakte Dosierung zu kennen. Es ist davon auszugehen, dass bei normaler Nierenfunktion das alleinige Auslassen der nächsten Dosis und unterstützende Maßnahmen, wie Tranexamsäure, den antikoagulierenden Effekt innerhalb eines (oder zweier) Tage aufheben wird.<sup>18,36,38</sup>

**Tab. 1** Ausgewählte Charakteristika der oralen Antikoagulanzen (die aktuellen substanzspezifischen Fachinformationen sind zu berücksichtigen!).

Wirkstoff	Dabigatran (Letexilat) (Pradaxa®, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Ingel- heim am Rhein)	Rivaroxaban (Xarelto®, Bayer Vital GmbH, Leverkusen)
<b>Dosierung Venöse Thromboembolie (VTE) Pro- phylaxe (Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen)</b>	1× tgl. 220 mg oder 1× tgl. 150 mg	1× tgl. 10 mg
<b>Dosierung VTE-Therapie</b>	2× tgl. 150 mg	Tag 1–21: 2× tgl. 15 mg, ab Tag 22: 1× tgl. 20 mg
<b>Dosierung nicht-valvuläres Vorhofflimmern</b>	2× tgl. 110/150 mg	1× tgl. 20 mg
<b>Wirkungseintritt</b>	nach ca. 2 h	nach ca. 2–4 h
<b>Halbwertszeit bei Kreatininclearance &gt; 30 ml/min</b>	12–14 h	7–11 h
<b>Empfehlung präoperatives Absetzen (in Abhängigkeit der Nierenfunktion bei den NOAKs)</b>	geringes Blutungsrisiko: ≥ 24–48 h zuvor hohes Blutungsrisiko: ≥ 48–96 h zuvor	geringes Blutungsrisiko: ≥ 24–36 h zu- vor hohes Blutungsrisiko: ≥ 48 h zuvor
<b>Wirkstoffverminderung</b>	P-Glykoproteininduktoren (z. B. Carbamazepin, Johanniskraut oder Rifampicin)	CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin oder Johanniskraut)
<b>Wirkstoffverstärkung</b>	P-Glykoproteininhibitoren (z. B. Amiodaron, Verapamil oder Clari- thromycin)	CYP3A4- und P-Glykoproteininhibito- ren (z. B. Azolantimykotika wie Ketoco- nazol oder Itraconazol) oder HIV-Pro- tease-Inhibitoren (z. B. Ritonavir)

Im Falle auftretender Blutungen sollten diese in nicht- und lebensbedrohliche Blutungen unterteilt werden. Alle Maßnahmen, die über lokale hämostatische Maßnahmen, wie mechanische Kompression oder die adjuvante Anwendung von Tranexamsäure, hinausgehen, erfordern eine stationäre Behandlung. Neben der Wirkspiegelkontrolle sollten eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr aufrechterhalten und gegebenenfalls Erythrozytenkonzentrat und gefrorenes Frischplasma zur Vermeidung eines Volumenmangels verabreicht werden. Aufgrund der bevorzugt renalen Elimination von Dabigatran ist bei diesem DOAK die Berücksichtigung einer Nierenfunktionseinschränkung und Aufrechterhaltung der Diurese

besonders wichtig. Als Ultima Ratio besteht nur für Dabigatran die Möglichkeit zur DOAK-Elimination mittels Dialyse.<sup>8,18,33</sup> Für die Hämo-perfusion zur DOAK-Elimination liegen keine klinischen Daten vor, weswegen diese derzeit nicht empfohlen werden kann.<sup>18</sup>

Im Falle relevanter, d. h. schwerer Blutung, können bei vorliegender Thrombozytopenie oder Thrombozytopathie Desmopressin – im Einzelfall auch Thrombozytenkonzentrate – verabreicht werden.

Sollte allerdings eine lebensbedrohliche Blutung auftreten, so können gegenwärtig auch für die DOAKs mit Ausnahme des Dabigatrans, nur Empfehlungen basierend auf sehr wenigen klinischen Daten und Expertenmeinun-

gen gegeben werden. Neben den zuvor genannten Maßnahmen wird empfohlen 50 Einheiten Prothrombinkomplexkonzentrate/kg Körpergewicht<sup>39–41</sup> und unter Umständen und, sofern verfügbar, auch aktivierte Prothrombinkomplexkonzentrate oder aktivierten Faktor VII zu verabreichen. In Bezug auf die Einnahme von Dabigatran konnte in zwei Ex-vivo-Studien gezeigt werden, dass aktivierte Prothrombinkomplexkonzentrate eine gute Möglichkeit darstellen, um den Antikoagulationseffekt von Dabigatran aufzuheben<sup>38,42</sup>, allerdings sind weitere Fallberichte notwendig. Ebenso sollte der Einsatz nur nach strenger Indikationsstellung erfolgen, da es durch die Verabreichung zu thromboembolischen Ereignissen kom-



<b>Apixaban</b> (Eliquis <sup>®</sup> , Bristol-Myers Squibb/Pfizer, Middlesex/UK)	<b>Edoxaban</b> (Lixiana <sup>®</sup> , Daiichi Sankyo Deutschland GmbH, München)	<b>Warfarin (Coumadin<sup>®</sup>, Bristol-Myers Squibb, Middlesex/UK)</b> <b>Phenprocoumon (Marcumar<sup>®</sup>, Meda Pharma GmbH &amp; Co. KG, Bad Homburg) (Fali-throm<sup>®</sup>, Hexal AG, Holzkirchen)</b>
2× tgl. 2,5 mg	1× tgl. 60 mg	
Tag 1–7: 2× tgl. 10 mg, ab Tag 8: 2× tgl. 5 mg	1× tgl. 60 mg	Ziel INR 2,0–3,0
2× tgl. 5 mg	1× tgl. 60 mg	INR 2,0–3,0
nach ca. 3–4 h	nach ca. 1–2 h	nach ca. 2–4 Tagen
12 h	9–10 h	Warfarin 4–5 Tage, Phenprocoumon 7–10 Tage
geringes Blutungsrisiko ≥ 24–36 h zuvor hohes Blutungsrisiko ≥ 48 h zuvor	geringes Blutungsrisiko ≥ 24–36 h zuvor hohes Blutungsrisiko ≥ 48 h zuvor	in Abhängigkeit vom geplanten Eingriff und Thromboembolierisiko Antikoagulation weiterführen, ggf. moderate Absenkung der INR-Werte oder Therapie mit Heparinen („Bridging“)
CYP3A4- und P-Glykoproteininduktoren (z. B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Johanniskraut) – Reduktion der Apixabanspiegel um ca. 50 %	P-Glykoproteininduktoren (z. B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Johanniskraut)	Barbiturate, Colestyramin, Carbamazepin, Phenytoin, Diuretika, Kortikosteroide, Rifampicin, Azathioprin, 6-Mercaptopurin, Glutethimid, Griseofulvin und Vitamin K (ggf. in/durch Lebensmittel)
CYP3A4- und P-Glykoproteininhibitoren (z. B. Azolan-timykotika wie Ketoconazol oder Itraconazol) oder HIV-Protease-Inhibitoren (z. B. Ritonavir) – Erhöhung der Apixabanspiegel in Gegenwart von zusätzlichen Faktoren um das Zweifache oder stärker	P-Glykoproteininhibitoren (z. B. Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin, Ketoconazol, Chinidin oder Verapamil)	Analgetika/Antiphlogistika, Antiarrhythmika, Antibiotika, Antimykotika, Virustatika, Antidepressiva, Immunsuppressiva, Uricostatika, Lipidsenker, Protonenpumpenhemmer, Hormone, Antiöstrogene, Antidiposita, Disulfiram

men kann.<sup>43</sup> Für die Effektivität des Einsatzes von Prothrombinkonzentraten liegen unterschiedliche Ergebnisse vor, allerdings sollten diese wegen fehlender Evidenz durch klinische Fälle und Studien und der Möglichkeit thromboembolischer Ereignisse kritisch betrachtet werden.<sup>44</sup> Hinsichtlich der Anwendung von Prothrombinkomplexkonzentraten bei Patienten unter der Medikation von Edoxaban oder Rivaroxaban basieren die Empfehlungen auch nur auf spärlichen klinischen Daten, die unter anderem zeigen konnten, dass es nach Anwendung von Prothrombinkomplexkonzentraten zur Normalisierung der verlängerten Prothrombinzeit kam. Allerdings liegen keine Studien vor, die die Auswirkungen bei akuten Blutungen

untersuchen.<sup>36,44</sup> Ebenso führten aktivierte Prothrombinkomplexkonzentrate lediglich zur Verkürzung der Blutungszeit und der Prothrombinzeit.<sup>43</sup>

Auch die Verabreichung des rekombinanten Faktors im Falle von DOAK-assoziierten bedrohlichen Blutungen ist möglich.<sup>44</sup> Trotz vieljähriger klinischer Erfahrung mit VKA, deren antikoagulatorischer Effekt durch Prothrombinkomplexkonzentrate unmittelbar aufgehoben werden kann, konnte durch diese Maßnahme bisher noch keine gesicherte klinische Outcomeverbesserung nachgewiesen werden. Das Ergebnis aktivierter Registerstudien, die Verfügbarkeit von Antidots (s. u.) und weitere klinische Erfahrungsberichte sind erforderlich,

um in Zukunft das Management von Blutungskomplikationen bei dieser neuen Medikamentenklasse weiter zu verbessern.

### Aufhebung des antikoagulatorischen Effekts

Während mit Idarucizumab (Praxbind<sup>®</sup>) nach überzeugenden Ergebnissen in der klinischen Anwendung bereits ein spezifisches Antidot gegen Dabigatran zugelassen ist<sup>45,46</sup>, befindet sich Andexanet alfa als Antidot gegen Faktor-Xa-Inhibitoren noch in der klinischen Untersuchung.<sup>47–52</sup> Mit der Verfügbarkeit der Antidots für die NOAKs werden die Behandlungsopti-

onen für kurzfristig vital bedrohende Blutungskomplikationen unter NOAKs weiter verbessert und das überlegene Sicherheitsprofil im Vergleich zu VKA weiter betont.

## Zusammenfassung

In der zahnärztlichen Praxis stellen sich in zunehmender Zahl routinemäßig Patienten vor, welche mittels oraler Antikoagulanzen therapiert werden. Daher ist es von besonderer Bedeutung, das Blutungsrisiko in Verbindung mit geplanten chirurgischen Eingriffen bereits im Vorfeld zutreffend einzuschätzen. Durch die Einführung der NOAKs zeigen sich deutliche Verbesserungen hinsichtlich spontaner Blutungsereignisse im Vergleich zu VKA. Dennoch fehlen für den Umgang mit chirurgisch zu betreuenden Patienten unter DOAKs/NOAKs bis zum heutigen Zeitpunkt Leitlinien und bis auf Idarucizumab (für Dabigatran (Pradaxa®) Antidots für diese neuen Medikamente, auch wenn weitere Antidots kurz vor der Zulassung zu stehen scheinen. Nach ausführlicher präoperativer Planung und Aufklärung des Patienten, ist es unbedingt erforderlich, dass eine adäquate postoperative Betreuung gewährleistet werden kann. Weiterhin ist es empfehlenswert, den behandelnden Internisten oder Kardiologen z. B. bereits in der systemischen Phase einer geplanten Parodontitistherapie zu konsultieren. Vor diesem Hintergrund können Risikopatienten bereits in der frühen Phase der parodontalen Behandlung erkannt und gegebenenfalls insbesondere im Hinblick auf parodontalchirurgische Eingriffe präventive Maßnahmen ergriffen werden. Unterstützend kann für die Planung des individuellen Eingriffs eine Fachinformation über die Medikamente speziell für die zahnärztliche Behandlung bei den jeweiligen Pharmaunternehmen angefordert werden.

## Literatur

1. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012;33(21):2719-2747.
2. Kirchhof P, Götte A, Gulba D, Hindricks G, Hohnloser SH, Europäische Gesellschaft für Kardiologie (ESC). Pocket-Leitlinie: Leitlinien für das Management von Vorhofflimmern (2010). Düsseldorf: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie e.V., 2010.
3. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med* 2002;113(5):359-364.
4. Fang MC, Singer DE, Chang Y, Hylek EM, Henault LE, Jensvoll NG, Go AS. Gender differences in the risk of ischemic stroke and peripheral embolism in atrial fibrillation: the Anticoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation* 2005;112(12):1687-1691.
5. Ahrens I, Lip GY, Peter K. New oral anticoagulant drugs in cardiovascular disease. *Thromb Haemost* 2010;104(1):49-60.
6. Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Pradaxa® Dabigatran – neu zugelassene Indikation. Stand 18.11.2011.
7. Wiene W, Stassen JM, Priepke H, Ries UJ, Huel N. In-vitro profile and ex-vivo anticoagulants activity of the direct thrombin inhibitor dabigatran and its orally active prodrug, dabigatran etexilate. *Thromb Haemost* 2007;98(1):155-162.
8. van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wiene W, Feuring M, Clemens A. Dabigatran etexilate--a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010;103(6):1116-1127.
9. Leitfaden der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Orale Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern. Empfehlung zum Einsatz der neuen Antikoagulantien Dabigatran (Pradaxa®) und Rivaroxaban (Xarelto®). Version 1.0, September 2012.
10. Abrams PJ, Emerson CR. Rivaroxaban: a novel, oral, direct factor Xa inhibitor. *Pharmacotherapy* 2009;29(2):167-181.
11. Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Xarelto® – neu zugelassene Indikation. Stand 10.07.2013.
12. Shantsila E, Lip GY. Apixaban, an oral, direct inhibitor of activated Factor Xa. *Curr Opin Investig Drugs* 2008;9(9):1020-1033.
13. Raghavan N, Frost CE, Yu Z, He K, Zhang H, Humphreys WG, Pinto D, Chen S, Bonacorsi S, Wong PC, Zhang D. Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. *Drug Metab Dispos* 2009;37(1):74-81.
14. Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Eliquis® (Apixaban) – neu zugelassene Indikation. Stand 05.03.2013.
15. Zafar MU, Vorchheimer DA, Gaztanaga J, Velez M, Yadegar D, Moreno PR, Kunitada S, Pagan J, Fuster V, Badimon JJ. Antithrombotic effects of factor Xa inhibition with DU-176b: Phase-I study of an oral, direct factor Xa inhibitor using an ex-vivo flow chamber. *Thromb Haemost* 2007;98(4):883-888.
16. Hamm CW, Darius H, Schunkert H, Ertl G, Kuck KH. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. zur öffentlichen Diskussion um die neuen oralen Antikoagulanzen (NOAKs). *Kardiologie* 2014;8:369-372.
17. Hokusai-VTE Investigators, Büller HR, Decousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, Raskob GE, Schellong SM, Schwocho L, Segers A, Shi M, Verhamme P, Wells P. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369(15):1406-1415.
18. Heimbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P, European Heart Rhythm Association. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013;15(5):625-651.
19. Weitz J. New oral anticoagulants in development. *Thromb Haemost* 2010;103(1):62-70.
20. Walenga and Adiguzel C. Drug and dietary interactions of the new and emerging oral anticoagulants. *Int J Clin Pract* 2010;64(7):956-967.
21. van Ryn J, Baruch L, Clemens A. Interpretation of point-of-care INR results in patients treated with dabigatran. *Am J Med* 2012;125(4):417-420.
22. Samama MM, Martinoli JL, LeFlem L, Guinet C, Plu-Bureau G, Depasse F, Perzborn E. Assessment of laboratory assays to measure rivaroxaban--an oral, direct factor Xa inhibitor. *Thromb Haemost* 2010;103(4):815-825.
23. Tripodi A. Measuring the anticoagulant effect of direct factor Xa inhibitors. Is the anti-Xa assay preferable to the prothrombin time test? *Thromb Haemost* 2011;105(4):735-736.
24. Barrett YC, Wang Z, Frost C, Shenker A. Clinical laboratory measurement of direct factor Xa inhibitors: anti-Xa assay is preferable to prothrombin time assay. *Thromb Haemost* 2010;104(6):1263-1271.
25. Samuelson BT, Cuker A, Siegal DM, Crowther M, Garcia DA. Laboratory Assessment of the Anticoagulant Activity of Direct Oral Anticoagulants (DOACs): A Systematic Review *Chest* 2016. pii: S0012-3692(16)59148-X.
26. Firriolo und Hupp. Beyond warfarin: the new generation of oral anticoagulants and their implications for the management of dental

- patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012;113(4):431-441.
27. Levy JH, Key NS, Azran MS. Novel oral anticoagulants: implications in the perioperative setting. *Anesthesiology* 2010;113(3):726-745.
  28. Hoffmeister HM, Bode C, Darius H, Huber K, Rybak K, Silber S. Unterbrechung anti-thrombotischer Behandlung (Bridging) bei kardialen Erkrankungen. *Kardiologie* 2010;4: 365-374.
  29. Marcumar<sup>®</sup> Tabletten. Arzneimittelinformation für Deutschland. Rote Liste 2015.
  30. [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002629/WC500189045.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002629/WC500189045.pdf)
  31. <http://fachinformation.srz.de/pdf/daiichisankyo/lixiana60mgfilmtabletten.pdf>
  32. Ferrieri GB, Castiglioni S, Carmagnola D, Cargnel M, Strohmeier L, Abati S. Oral surgery in patients on anticoagulant treatment without therapy interruption. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65(6):1149-1154.
  33. Spyropoulos AC, Douketis JD. How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery. *Blood* 2012;120(15):2954-2962.
  34. Martínez-López F, Oñate-Sánchez R, Arieta-Blanco JJ, Oñate-Cabrero D, Cabrero-Merino MD. Clinical diseases with thrombotic risk and their pharmacological treatment: how they change the therapeutic attitude in dental treatments. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2013;18(6):e888-895.
  35. Douketis JD. Pharmacologic properties of the new oral anticoagulants: a clinician-oriented review with a focus on perioperative management. *Curr Pharm Des* 2010;16(31):3436-3441.
  36. Kaatz S, Kouides PA, Garcia DA, Spyropoulos AC, Crowther M, Douketis JD, Chan AK, James A, Moll S, Ortel TL, Van Cott EM, Ansell J. Guidance on the emergent reversal of oral thrombin and factor Xa inhibitors. *Am J Hematol* 2012;87 Suppl 1:S141-145.
  37. Levi M, Eerenberg E, Kamphuisen PW. Periprocedural reversal and bridging of anticoagulant treatment. *Neth J Med* 2011;69(6):268-273.
  38. Marlu R, Hodaj E, Paris A, Albaladejo P, Czacowski JL, Pernod G. Effect of non-specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban: a randomised crossover ex vivo study in healthy volunteers. *Thromb Haemost* 2012;108(2):217-224.
  39. Zahir H, Brown KS, Vandell AG, Desai M, Maa JF, Dishy V, Lomeli B, Feussner A, Feng W, He L, Grosso MA, Lanz HJ, Antman EM. Edoxaban effects on bleeding following punch biopsy and reversal by a 4-factor prothrombin complex concentrate. *Circulation* 2015;131(1):82-90.
  40. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011;124(14):1573-1579.
  41. Perlstein I, Wang Z, Song Y, Wang J, Bedford B, Chang M, Pursley J, LaCreta F, Frost R, Frost C. Reversal of Apixaban Anticoagulation By 4-Factor Prothrombin Complex Concentrates in Healthy Subjects. *Blood* 2014;124:345.
  42. Khoo TL, Weatherburn C, Kershaw G, Reddel CJ, Curnow J, Dunkley S. The use of FEIBA<sup>®</sup> in the correction of coagulation abnormalities induced by dabigatran. *Int J Lab Hematol* 2013;35(2):222-224.
  43. Ehrlich HJ, Henzl MJ, Gomperts ED. Safety of factor VIII inhibitor bypass activity (FEIBA): 10-year compilation of thrombotic adverse events. *Haemophilia* 2002;8(2):83-90.
  44. Majeed A, Schulman S. Bleeding and antidotes in new oral anticoagulants. *Best Pract Res Clin Haematol* 2013;26(2):191-202.
  45. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, Dubiel R, Huisman MV, Hylek EM, Kamphuisen PW, Kreuzer J, Levy JH, Sellke FW, Stangier J, Steiner T, Wang B, Kam CW, Weitz JI. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med* 2015;373(6):511-520.
  46. [http://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2015/20151120133203/anx\\_133203\\_de.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2015/20151120133203/anx_133203_de.pdf)
  47. Lauw MN, Coppens M, Eikelboom JW. Recent advances in antidotes for direct oral anticoagulants: their arrival is imminent. *Can J Cardiol*. 2014;30(4):381-384.
  48. Connolly SJ, Milling TJ Jr, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Gold A, Bronson MD, Lu G, Conley PB, Verhamme P, Schmidt J, Middeldorp S, Cohen AT, Beyer-Westendorf J, Albaladejo P, Lopez-Sendon J, Goodman S, Leeds J, Wiens BL, Siegal DM, Zotova E, Meeks B, Nakamya J, Lim WT, Crowther M; ANNEXA-4 Investigators. Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med* 2016;375(12):1131-1141.
  49. Milling TJ Jr, Kaatz S. Preclinical and Clinical Data for Factor Xa and "Universal" Reversal Agents. *Am J Med* 2016.pii: S0002-9343(16)30665-9.
  50. Tummala R, Kavtaradze A, Gupta A, Ghosh RK. Specific antidotes against direct oral anticoagulants: A comprehensive review of clinical trials data. *Int J Cardiol* 2016;214: 292-298.
  51. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, Mathur VS, Castillo J, Bronson MD, Leeds JM, Mar FA, Gold A, Crowther MA. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med* 2015;373:2413-2424.
  52. Crowther M, Crowther MA. Antidotes for novel oral anticoagulants: current status and future potential. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015;35:1736-1741.

## Autoren

### Dr. med. dent. Valerie Cordes

Abteilung für Parodontologie und Synoptische Zahnmedizin  
Charité-Universitätsmedizin Berlin  
Äßmannshäuser Str. 4-6, 14197 Berlin  
E-Mail: valerie.cordes@charite.de



### Priv.-Doz. Dr. med. dent. Nicole Pischon

Abteilung für Parodontologie und Synoptische Zahnmedizin  
Charité-Universitätsmedizin Berlin

### Univ.-Prof. Dr. med. Hanno Riess

Stellvertretender Direktor der Klinik und Leiter der Internistischen Onkologie  
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie  
Charité-Universitätsmedizin Berlin  
Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin

### Univ.-Prof. Dr. med. dent. Henrik Dommisch

Abteilungsleiter Abteilung für Parodontologie und Synoptische Zahnmedizin  
Charité-Universitätsmedizin Berlin