

Diplomarbeit

**Zahnärztlich-chirurgische Eingriffe bei Patienten mit
Antikoagulationstherapie unter besonderer Bezugnahme
auf die neuen oralen Antikoagulantien (NOAK)**

eingereicht von

Elvis Rosic

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Zahnheilkunde

(Dr. med. dent.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Institut für Physiologische Chemie

unter der Anleitung von

Assoz.-Prof. Priv.Doz. Mag. Dr.rer.nat. Gerhard Cvirn

und

OA. Dr Stephan Acham

(Department für Zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie)

Graz, am 27.02.2015

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 27.02.2015

Rosic Elvis eh

Danksagungen

Mein Dank gilt:

Herrn **Assoz.-Prof. Priv.Doz. Mag. Dr.rer.nat. Gerhard Cvirn** (Institut für Physiologische Chemie) für die freundliche Unterstützung und kompetente Betreuung bei der Erstellung dieser Diplomarbeit.

Herrn **OA. Dr Stephan Acham** (Department für Zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie) für die Überlassung dieses Themas sowie die wegweisenden Ratschläge.

Ich danke auch meinen Eltern die mir das Studium in Graz ermöglicht haben. Zum Schluss möchte ich bei meiner Frau und meiner kleinen Tochter bedanken die mich während des Studiums unterstützt haben.

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Thrombosegefahr nimmt mit dem Lebensalter zu. Da die Lebenserwartung stetig ansteigt, müssen heutzutage immer mehr Menschen mit Antikoagulantien behandelt werden. Neben den klassischen Antikoagulantien wie Vitamin-K-Antagonisten (VKA) und Heparinen stehen seit einigen Jahren auch neue, direkte, orale Antikoagulantien (NOAKs) zur Verfügung.

Zielsetzung: Zahnärzte/Zahnärztinnen stehen oft vor der schwierigen Aufgabe, an antikoagulierten PatientInnen zahnärztlich-chirurgische Eingriffe, verbunden mit Blutungsgefahr, durchführen zu müssen. Für die klassischen Antikoagulantien stehen alle notwendigen Gerinnungstests, Grenzwerte und Basismaßnahmen in Form des Grazer Gerinnungskonzepts zur Verfügung. Ziel der Diplomarbeit war es, die Vor- und Nachteile der NOAKs gegenüber den klassischen Antikoagulantien herauszuarbeiten und das alte „Grazer Gerinnungskonzept“ um alle für die NOAKs geltenden Maßnahmen zu erweitern.

Material und Methodik: Die Literatur wurde mittels PubMed-Suche, Websites unterschiedlicher Gesellschaften, offizieller medizinischer Internetseiten, aus Büchern allgemeinmedizinischer und zahnmedizinischer Fachliteratur sowie aus Fachzeitschriften zusammengestellt.

Ergebnisse:

In allen vorliegenden Studien wird darauf hingewiesen, dass vor zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen eine gründliche Anamneseerhebung (z.B. das Vorhandensein von gerinnungsrelevanten Gerinnungsstörungen) von unumgänglicher Wichtigkeit ist. Allgemein gilt, dass es für zahnärztlich-chirurgische Eingriffe ohne nennenswertes Blutungsrisiko (z.B. unkomplizierte Zahnextraktionen) nicht notwendig ist, die Einnahme von NOAKs auszusetzen. Bei größeren chirurgischen Eingriffen ist die Antikoagulationstherapie mit NOAKs auszusetzen. Die Zeitpunkte der Absetzung vor dem Eingriff bzw. der Zeitpunkt des Wiederbeginns der NOAK-Therapie nach dem Eingriff einschließlich aller durchzuführenden Maßnahmen sind nun im „neuen Grazer Gerinnungskonzept“ aufgelistet. Nach dem zahnärztlich-chirurgischen Eingriff sind die Patienten auf

mögliche auftretende (Nach)-Blutungen hin zu beobachten. Als Nachteile der Therapie mit NOAKs sind einerseits deren höhere Kosten im Vergleich zu VKA anzusehen, andererseits das Faktum, dass zur Zeit noch kein geeignetes Antidot zur Verfügung steht. Auch ist die Gefahr von gastrointestinalen Blutungen größer als bei den klassischen Antikoagulantien. Auch eine eventuell notwendige Kontrolle der antikoagulatorischen Wirksamkeit der NOAKs (Ecarin-Clotting-Time, Anti-Faktor-Xa-Aktivität) ist aufwendiger als die von VKA.

Schlussfolgerung:

Die im Rahmen dieser Diplomarbeit untersuchten Studien legen nahe, dass die NOAKs eine sehr gute Alternative zu den Vitamin-K-Antagonisten darstellen, die Zahl der intrakraniellen Blutungen ist unter NOAK-Therapie geringer als bei den klassischen Antikoagulantien. Die vorliegenden Studien zeigen, dass die NOAKs in Männern und Frauen gleich wirksam sind. Für unkomplizierte zahnärztlich-chirurgische Eingriffe muss die Einnahme von NOAKs nicht unterbrochen werden. Es ist im Sinne einer sicheren Patientenführung entscheidend, die perioperative Mindestintervalle zwischen der Letzteinnahme von NOAK und dem Zeitpunkt des chirurgischen Eingriffs einzuhalten.

Bei größeren chirurgischen Eingriffen ist unbedingt Rücksprache mit dem zuständigen Internisten zu halten. Zahnärzte/Zahnärztinnen müssen sich mit allen Maßnahmen vertraut machen, die im Falle einer auftretenden Blutung zu ergreifen sind.

Abstract

Background: In order to avoid thrombosis and embolisms, more and more patients are treated with anticoagulants. Besides the classical anticoagulants Vitamin-K-antagonists (VKA) and heparins, new orally administered anticoagulants are available on the market for some years now (NOAKs).

Thesis statement: This thesis aims at representing the advantages and disadvantages of the NOAKs as opposed to the established anticoagulants. In this regard, the main attention was paid on the frequency of hemorrhages occurring in the post-operative phase.

Material and method: PubMed search, google search and other search engines, a corpus of literature concerning anticoagulants in dentistry was compiled.

Results: Literature research provided a high number of publications on the subject matter, the most important of which were selected. In total, 68 publications were chosen for this thesis.

The advantages and disadvantages of the new oral anticoagulants compared to the established Vitamin K antagonists (VKA) were demonstrated. NOAKs have predictable pharmacokinetics and dose-response, do not require monitoring and have an acceptable safety profile when used appropriately. The already presumed rise in gastrointestinal hemorrhages due to the use of the new oral anticoagulants is confirmed. A new "Grazer Gerinnungskonzept" has been established including all guidelines that have to be taken into account for surgical interventions in patients anticoagulated with classical anticoagulants or with NOAKs.

Conclusion: In planning a surgical intervention on patients using anticoagulation therapy, it is necessary to complete an individual case history, follow certain guidelines and confer with the responsible internal specialist in case of major surgeries.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract	v
Inhaltsverzeichnis	vi
Glossar und Abkürzungen	vii
Abbildungsverzeichnis	viii
Tabellenverzeichnis	ix
1 Einleitung	10
1.1 Thematik und Hintergrund	10
1.2 Ziel der Arbeit	11
2 Methoden	12
3 Das Gerinnungssystem	13
3.1 Überblick	13
3.2 Primäre Hämostase	13
3.3 Sekundäre Hämostase	13
3.4 Thrombozyten	14
3.5 Endothelzellen	14
3.6 Das plasmatische Gerinnungssystem	15
3.7 Fibrinbildung	17
3.8 Physiologische Inhibitoren der Gerinnung	18
3.9 Fibrinolyse	18
3.10 Gerinnungstests	19
3.11 Angeborene Koagulopathien	20
3.12 Erworbene Koagulopathien	22
4 Antikoagulantien	24
4.1 Geschichte der Antikoagulantien	24
4.2 Indikationen für eine Antikoagulationstherapie	25
4.2.1 Prophylaktische Indikation	25
4.2.2 Therapeutische Indikation	25
4.3 Einteilung der Antikoagulantien	25
4.3.1 Cumarine (Vitamin K-Antagonisten)	26
4.3.2 Heparine	27
4.3.3 Direkte Faktor Xa - Inhibitoren	30
4.3.4 Thrombin- Hemmer	33
5 Ergebnisse	37
5.1 Zusammenfassung der Studien	37
5.2 Das Grazer Gerinnungskonzept: Antikoagulantien in der Zahnmedizin ..	40
5.2.1 Vorbereitung des Patienten auf den geplanten chirurgischen Eingriff ..	41
5.2.2 Chirurgisches Vorgehen	45
5.2.3 Applikation weiterer Medikamente	46
5.2.4 Stationäre Behandlung	47
5.2.5 NOAKs und Notfallmanagement	48
6 Diskussion	49
7 Literaturverzeichnis	56

Glossar und Abkürzungen

ACS – akutes Koronarsyndrom
aPTT – aktive partielle Thromboplastinzeit
ASS – Acetyl-Salicylsäure
AT – Antithrombin
DDAVP – Desmopresin: 1-Desamino-8-D-Arginin-Vasopressin
DIC – Disseminierte intravasale Gerinnung
ER – endoplasmatisches Reticulum
GP – Glycoprotein
HA - Hämophilie A
HB - Hämophilie B
HIT – heparininduzierte Thrombozytopenie
HMWK – High Molecular Weight Kininogen
INR – International ratio
i.v. – intravenös
KHK – Koronare Herzkrankheit
LE – Lungenembolie
mm³ - Kubikmillimeter
NMH – Niedermolekulares Heparin
pAVK – periphere arterielle Verschlusskrankheit
RER – Raues endoplasmatisches Retikulum
s.c. – subcutan
TF – Tissue Factor
TFPI - Tissue Factor Pathway Inhibitor
t-PA - tissue-type Plasminogen Activator
TVT – tiefe Venenthrombose
TZ- Thrombinzeit
UFH – Unfraktioniertes Heparin
u-PA – Urokinase-Plasminogen-Activator
VKA – Vitamin-K Antagonisten
vWF – von Willebrand-Faktor

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Fibrinbildung	17
Abbildung 2: Geschichte der Antikoaglantien	24
Abbildung 3: Strukturformel von Phenprocoumon	26
Abbildung 4: Wirkmechanismus von unfractioniertem und niedermolekularem Heparin	28
Abbildung 5: Strukturformel von Rivaroxaban	31
Abbildung 6: Strukturformel von Apixaban	32
Abbildung 7: Thrombinhemmer	34

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2-1: Blutgerinnungsfaktoren.....	16
Tabelle 2-2: Übersicht über hereditäre und erworbene Koagulopathien	20
Tabelle 2-3: Vererbungsmodus der hereditären Koagulopathien	20
Tabelle 2-4: Formen der Hämophilie	21
Tabelle 2-5: Übersicht der Laborwerte bei den verschiedenen Störungen.....	22
Tabelle 5-1: Das Grazer Gerinnungskonzept (Acham S., Jakse N.; Graz 2006)..	42
Tabelle 5-2: Einnahmen der Medikation von einem geplanten chirurgischen Eingriff	43
Tabelle 5-3: Das Grazer Gerinnungskonzept erweitert mit den neuen Antikoagulantien (Acham S., Jakse N.; Graz 2014)	44
Tabelle 5-4: Klassifizierung der Eingriffe	45
Tabelle 6-1: Vorteilhafte Eigenschaften der NOAK	53

1 Einleitung

1.1 *Thematik und Hintergrund*

Antikoagulantien werden verabreicht um arteriellen und venösen Thrombosen vorzubeugen bzw. um sie zu therapieren. Für eine Kurzzeittherapie werden meist Heparine, für die Dauertherapie üblicherweise Cumarinderivate (Vitamin K-Antagonisten, VKA) eingesetzt. Mit steigender Lebenserwartung, vor allem in den westlichen Ländern, steigt auch die Anzahl der Menschen, die dauerhaft mit gerinnungshemmenden Medikamenten behandelt werden. Damit einhergehend sind Zahnärzte/Zahnärztinnen in steigendem Ausmaß damit konfrontiert, bei solch antikoagulierten Patienten/Patientinnen zahnärztlich-chirurgische Eingriffe durchzuführen.

Blutungen sind die am häufigsten zu erwarteten Komplikationen für zahnärztlich-chirurgische Eingriffe bei antikoagulierten Patienten. Um diese Gefahr zu minimieren steht den ChirurgInnen der Universitätsklinik für Zahn- Mund- und Kieferheilkunde das "Grazer Gerinnungskonzept" als Leitfaden zur Verfügung, in welchem alle Gerinnungstest, Grenzwerte und Basismaßnahmen für die etablierten Antikoagulantien beschrieben werden.

In den 1990er Jahren begann die Suche nach neuen Antikoagulantien. Die effektivsten und bereits bei Patienten eingesetzten oralen Antikoagulantien sind jene mit Faktor-Xa-hemmenden Eigenschaften (Rivaroxapan, Apixapan, Edoxapan) bzw. mit Faktor-IIa-hemmender Wirkung (Dabigatran). Diese neuen Antikoagulantien unterscheiden sich von den etablierten dadurch, dass sie nicht die Aktivität des Antithrombins erhöhen, sondern direkt in den Gerinnungsprozess eingreifen. Ein großer Vorteil dieser neuen, direkten Antikoagulantien ist die effektive und reversible Hemmung des jeweiligen Gerinnungsfaktors (FIIa oder FXa), sodass eine routinemäßige Gerinnungsüberwachung nicht mehr notwendig ist.

1.2 Ziel der Arbeit

Ziel dieser Diplomarbeit ist es, die Vor- und Nachteile der neuen Antikoagulantien gegenüber den bereits etablierten Vitamin K-Antagonisten herauszuarbeiten. Besonderes Augenmerk soll dabei auf die Häufigkeit der Blutungsgeschehen in der post OP-Phase gelegt werden bzw. darauf, ob beide Geschlechter gleich betroffen sind.

Die Ergebnisse dieser Diplomarbeit sollen Basis sein für die Erweiterung des bereits vorhandenen „Grazer Gerinnungskonzeptes“ um die neuen, oralen Antikoagulantien, sodass den Chirurgen/Chirurginnen der Universitätsklinik für Zahn-, Mund-, und Kieferheilkunde der Medizinischen Universität Graz ein modernes und umfassendes Gerinnungskonzeptes zur Verfügung steht.

2 Methoden

Die Literatur zum Thema „Antikoagulantien in der Zahnmedizin“ wurde mittels PubMed-Suche, allgemeiner Google-Suche, Google-Scholar, Websites unterschiedlicher Gesellschaften, offizieller medizinischer Internetseiten, aus Büchern allgemeinmedizinischer und zahnmedizinischer Fachliteratur sowie aus Fachzeitschriften zusammengestellt.

Die Literaturrecherche begann mit der Suche in allgemeinmedizinischer und zahnmedizinischer Fachliteratur (Büchern und Online Bibliotheken) wie auch in Zeitschriften aus dem Bereich der Zahnmedizin. Die zahnmedizinischen und allgemeinmedizinischen Bücher der Fächer Pharmakologie, Toxikologie, Physiologie, Pathologie, Pathophysiologie, Hämatologie dienten als Basis.

Bei der Suche mittels PubMed wurden besonders die Jahre 2013 und 2014 herangezogen. Eine weitreichende Durchsicht folgender Bereiche wurde durchgeführt: Antikoagulationstherapie mit Warfarin, Marcumar und neuen Antikoagulantien. Besonderes Augenmerk wurde auf die Häufigkeit von Blutungen unter Antikoagulantien-Therapie bei zahnmedizinischen Eingriffen gelegt.

3 Das Gerinnungssystem

3.1 Überblick

Der menschliche Organismus schützt sich durch den physiologischen Vorgang der Blutgerinnung (Hämostase) bei Verletzungen vor Blutverlusten. Bei Vorhandensein von Störungen des Gerinnungssystems kann es durch eine nicht ausreichende Koagulabilität zu abnormen Blutungen kommen (hämorrhagische Diathesen) bzw. zu einem erhöhten Thromboserisiko durch eine verstärkte Koagulabilität (Thrombophile Diathese). Die Blutstillung basiert auf einer Wechselwirkung zwischen verletzter Gefäßwand (Endothelzellen), Blutplättchen (Thrombozyten), plasmatischer Gerinnung und dem fibrinolytischen System.¹

3.2 Primäre Hämostase

Sofort nach einer Endothelverletzung kommt es zu einer Adhäsion der Thrombozyten an das Kollagen des Subendothels. Der von Willebrand-Faktor (vWF) stellt die molekulare Verbindung zwischen dem Subendothel und den Thrombozyten dar und bindet den Thrombozyten über den Rezeptor Glykoprotein (GP) Ib an das subendotheliale Kollagen. Dadurch kommt es zu einer Voraktivierung der Thrombozyten, verbunden mit der Ausschüttung granulärer Inhaltsstoffe, die zur endgültigen und irreversiblen Aktivierung der Thrombozyten führt. Dies bewirkt eine Formänderung der Thrombozyten, eine Plättchendegranulation, eine Aktivierung des thrombozytären Glykoprotein-Rezeptors GP IIb/IIIa und die Freisetzung von Thromboxan A₂.

3.3 Sekundäre Hämostase

Die Aktivierung des plasmatischen Gerinnungssystems erfolgt parallel zur primären Hämostase. Eine kaskadenartige Aktivierung von verschiedenen Gerinnungsfaktoren wird gestartet und am Ende Thrombin gebildet, das Hauptenzym der Blutgerinnung. Das instabile Thrombozytenaggregat (aus der primären Hämostase) wird durch das sich bildende Fibrinnetzwerk stabilisiert. Nach drei bis vier Minuten kommt es zur Bildung eines Gerinnsels, das roter Thrombus genannt wird.²

3.4 Thrombozyten

Thrombozyten (Blutplättchen) sind kernlose, scheibenförmige Blutkörperchen die im Knochenmark von Megakariozyten gebildet werden. Sie haben an ihrer Oberfläche vereinzelte Öffnungen eines internen Kanalsystems. Ihre Anzahl im peripheren Blut beträgt in etwa 150 000-380 000/ μ l. Im Zytoplasma besitzen sie Mitochondrien, glattes ER und viele Granula die unter anderem Gerinnungsfaktoren und Cytokine beinhalten. Ihre Lebensdauer beträgt sieben bis zwölf Tage und sie werden in der Milz und in der Leber abgebaut. Mit ihrer Größe von 2-4 μ m sind sie die kleinsten Zellen des Blutes und haben eine sehr wichtige Rolle in der Blutgerinnung. Im Blut liegen die Thrombozyten in einem nicht aktiven Zustand vor, um eine unkontrollierte Hämostase zu verhindern.³

3.5 Endothelzellen

Die Endothelzellen sind 25-50 μ m lange und ca. 10-20 μ m breite Zellen und haben alle Zellorganellen wie: Mitochondrien, RER, einen Golgi-Apparat und einzelne Lysosomen. Sie spielen eine wichtige Rolle bei der Bildung neuer Gefäße, sie sind bei Verletzungen schnell teilbar und helfen bei der Heilung. Ihre Lebensdauer kann bis zu einige Jahre sein. Die Endothelzellen der Blutgefäße besitzen in ihrem Zytoplasma den Weibel-Palade-Körper, und diese Organelle enthält den Von-Willebrand-Faktor.

Endothelzellen sind über verschiedene Zellkontakte miteinander verbunden und haben basal schlanke Fortsätze die über Gap Junction mit den innersten Muskelzellen verbunden sind.

Das Endothel ist ein Bestandteil der Tunica media und stellt eine Barriere zwischen Gefäßwand und Blutstrom für Zellen, gelöste Substanzen und Makromoleküle dar. Neben seiner Hauptfunktion, der geregelte Gas- und

Stoffaustausch zwischen Gewebe und Blut, besitzt es viele weitere Funktionen wie z.B:

- Produktion der Matrixkomponenten (Proteoglykane, Kollagen IV)
- Bildung antithrombotischer, antikoagulativer Faktoren (Prostacyclin, Thrombomodulin, Plasminogenaktivator)
- es ist an der Regulation von Entzündungsreaktionen beteiligt (Bildung von IL-1, IL-6, IL-8, Adhäsionsmolekülen)
- der LDL-Rezeptor kann Blutfette abbauen
- Regulierung des Zellwachstums

3.6 Das plasmatische Gerinnungssystem

Für den dauerhaften Verschluss bei einer Verletzung ist das plasmatische Gerinnungssystem mitverantwortlich. Es setzt sich aus vielen Gerinnungsfaktoren zusammen, die im Plasma als inaktive Vorstufen vorliegen, die in diesem Zustand auch Profaktoren genannt und mit römischen Ziffern gekennzeichnet werden. Aktiviert werden die Gerinnungsfaktoren durch wechselseitige enzymatische Spaltung, sie werden dann mit einem „a“ markiert.

Für den Gerinnungs-Start ist das integrale Membranlipidprotein Tissue Factor (TF) zuständig. TF kann von Endothelzellen und von Monozyten produziert werden. TF wird von diesen auf aktivierte Thrombozytenoberflächen übertragen und startet dort die Gerinnungskaskade, zusammen mit Faktor VIIa, durch Aktivierung des Faktors X.⁴

Faktor	Namen	Funktion (aktiver Faktor)	Biologische Halbwertszeit	Hauptproduktionsort	Mangelsyndrome (Auswahl)
I	Fibrinogen	Faserprotein	ca. 5 d	Leber	Afibrinogenämie (angeboren oder bei Verbrauchskoagulopathie)
II	Prothrombin	Serinprotease	2-3 d	Leber	Hypoprothrombinämie (angeboren, Vitamin-K-Mangel oder bei Verbrauchskoagulopathie)
III	Tissue Faktor, TF, Gewebsthromboplastin	Kofaktor	kurz	verschiedene Zellsorten	
IV	ionales Kalzium	Komplexbildung			
V	Proakzelerin	Kofaktor	ca. 1 d	Leber Megakaryozyten Endothel	Parahämophilie (angeboren)
VI	entspricht Va				
VII	Prokonvertin	Serinprotease	5 h	Leber	Hypoprokonvertinämie (angeboren, Vitamin-K-Mangel)
VIII	Antihämophiler Faktor A	Kofaktor	15 h	Leber?	Hämophilie A (angeboren, X-chromosomal rezessiv vererbt)
vWF	Von-Willebrand-Faktor	Trägerprotein für Faktor VIII; Thrombozytenadhäsion	1 d	Endothel Megakaryozyten	Von-Willebrand-Syndrom (erworben oder autosomal dominant vererbt)
IX	Antihämophiler Faktor B (Christmas-Faktor)	Serinprotease	1 d	Leber	Hämophilie B (angeboren, X-chromosomal rezessiv vererbt)
X	Stuart-Power-Faktor	Serinprotease	2-5 d	Leber	Faktor-X-Mangel (angeboren)
XI	Plasmathromboplastin Antecedent (PTA)	Serinprotease	2 d	Leber	PTA-Mangel (angeboren oder bei Verbrauchskoagulopathie)
XII	Hageman-Faktor	Serinprotease	2 d	Leber	Hageman-Syndrom führt eher zu Störungen der Fibrinolyse (angeboren oder bei Verbrauchskoagulopathie)
XIII	Fibrinstabilisierender Faktor	Transglutaminase	ca. 7 d	Megakaryozyten	Faktor-XIII-Mangel
PC	Protein C	Serinprotease (gerinnungshemmend, profibrinolytisch, entzündungshemmend)	10 h	Endothel Leber	Protein-C-Resistenz (durch Mutation an Faktor V oder Mangel an PC)
PS	Protein S	Kofaktor für aPC	2 d	Megakaryozyten Endothel Leber	Protein-S-Mangel

Tabelle 3-1: Blutgerinnungsfaktoren

3.7 Fibrinbildung

Fibrin entsteht aus Fibrinogen mit Hilfe von Thrombin. Fibrinogen wird in der Leber produziert und ist ein entscheidender Faktor für den Wundverschluss durch Produktion eines Fibrinnetzes. Außerdem bindet es an den GP IIb/IIIa Rezeptor der Thrombozyten und verbindet diese so untereinander.

Faktor XIII (fibrinstabilisierender Faktor) verbindet die Fibrinmonomere durch eine kovalente Bindung und sorgt so für Stabilisation des gebildeten Fibrinclots. Der fibrinstabilisierende Faktor XIII wird durch Thrombin aktiviert.⁵

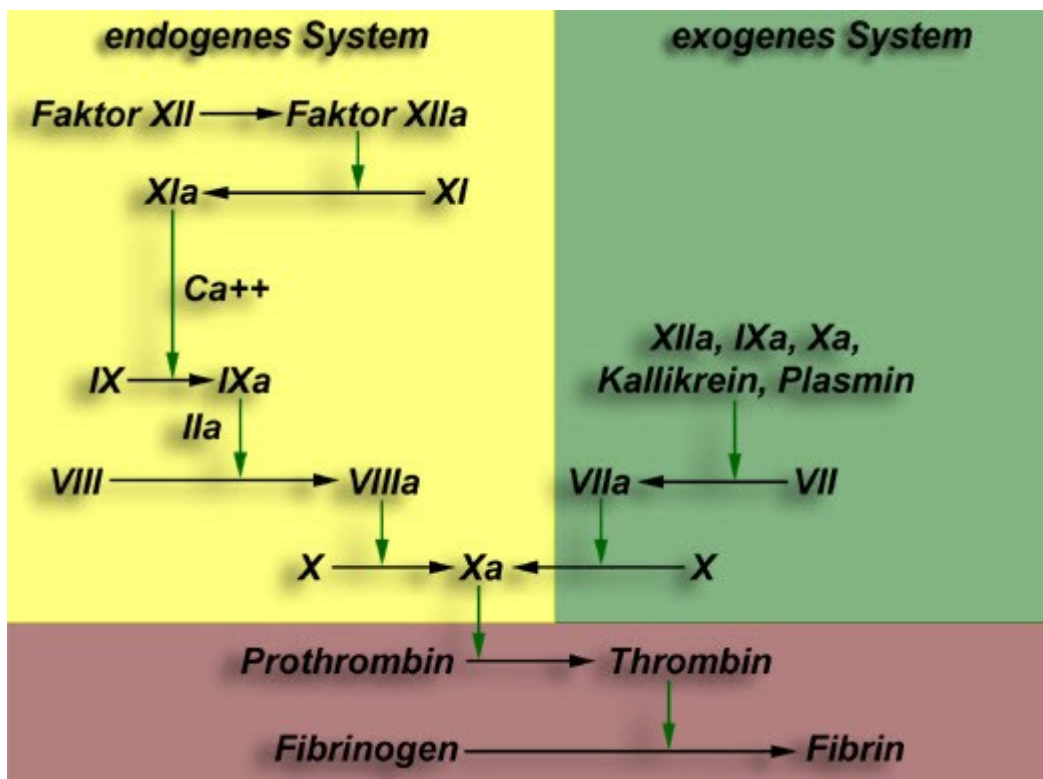


Abbildung 1: Fibrinbildung⁶

3.8 Physiologische Inhibitoren der Gerinnung

Diese sind notwendig um eine überschießende Blutgerinnung zu vermeiden bzw. den Ablauf der Gerinnung auf den Ort der Gefäßverletzung zu beschränken. Die wichtigsten Vertreter dieser Gruppe sind:

- Antithrombin (AT); befindet sich im Blutplasma und wird in der Leber produziert. Es blockiert alle Serinproteasen der Gerinnung, insbesondere die Faktoren IIa und Xa.
- Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI); wird von den Endothelzellen produziert und ins Blutplasma abgegeben. Seine Bedeutung liegt in der räumlichen und zeitlichen Begrenzung der Anfangsphase der Gerinnung.
- Protein C; das normalerweise im inaktiven Zustand im Blut vorliegt und mit Hilfe von Thrombin aktiviert wird. Dazu geht Thrombin eine Bindung mit Thrombomodulin ein.⁷

3.9 Fibrinolyse

Ein bereits gebildetes Fibrinnetzwerk kann durch Fibrinolyse wieder aufgelöst werden. Geringe Mengen an Fibrin sind auch in einem gesunden Organismus vorhanden, sie werden aber durch die wiederkehrende Fibrinolyse wieder entfernt. Dieses Enzymsystem beschränkt die Bildung von Blutgerinnseln auf den Ort der Gefäßverletzung. Plasmin ist das Hauptenzym der Fibrinolyse, es spaltet Fibrinogen und Fibrin und ist eine Serinprotease. Seine wichtigsten Aktivatoren sind t-PA (tissue plasminogen aktivator), und u-PA (urokinase plasminogen activator). t-PA wird aus Endothelzellen sezerniert, u-PA stammt aus den ableiteten Harnwegen von Epithelien.

Alpha2-Antiplasmin ist der wichtigste Plasmininhibitor.⁸

3.10 Gerinnungstests

Zur Abklärung von Gerinnungsstörungen stehen folgende Tests zur Verfügung:

1. **Rekalzifizierungszeit:**

Die Thrombinbildungszeit nach Zusatz von Calciumchlorid zu Zitratplasma (Normwert etwa 2 Minuten).

2. **Quick-Test oder Thromboplastinzeit:**

Es wird die Zeit vom Augenblick der Zugabe von Gewebethromboplastin und Calciumionen bis zu Fibrinbildung gemessen.

Der Quick-Test wird eingesetzt, um die orale Antikoagulantientherapie mit Cumarinen zu überwachen und auch zur Bestimmung eines Vitamin K-Mangel.⁹

Der INR (International normalized ratio)-Wert dient als standardisierter Vergleichswert. Ein INR- Wert von 1 entspricht einem Quickwert von 100 % (normale Gerinnung).

3. **Partielle Thromboplastinzeit (aPTT):**

aPTT ist die "activated partial thromboplastin time". Ein globaler Test, der die Gerinnungsfaktoren VIII, IX, XI, XII, Präkallikrein und High Molecular Weight Kininogen (HMWK) erfasst (Intrinsic-System).

4. **Thrombinzeit (TZ):**

Die Thrombinzeit wird in der Klinik in erster Linie als Standardtest zur Überwachung der Therapie mit unfraktioniertem Heparin eingesetzt. Gemessen wird die Zeit von der Zugabe von Thrombin zu Plasma bis zur Fibrinbildung.¹⁰

3.11 Angeborene Koagulopathien

Bei angeborenen Gerinnungsstörungen ist meist ein Gerinnungsfaktor betroffen.

Hereditär	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Hämophilie A und B ➤ Von-Willebrand-Syndrom ➤ Mangel anderer Gerinnungsfaktoren, z.B. V, VII, X, II, XIII
Erworben	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Vitamin-K-Mangel ➤ Lebererkrankungen ➤ Disseminierte intravasale Gerinnung (Verbrauchskoagulopathie) ➤ Autoantikörper gegen Faktoren (Immunokoagulopathie, Hemmkörperhämophilie) ➤ Hyperfibrinolyse

Tabelle 3-2: Übersicht über hereditäre und erworbene Koagulopathien

X-chromosomal-rezessiv	Hämophilie A (Faktor-VIII-Mangel) und B (Faktor-IX-Mangel)
Autosomal-dominant	Von-Willebrand-Syndrom
Autosomal-rezessiv	Mangel an Faktor I, II, V, VII, X, XI, XII und XIII Mangel an hochmolekularem Kininogen und (Prä-)Kallikrein

Tabelle 3-3: Vererbungsmodus der hereditären Koagulopathien

Hämophilie A und B sind x-chromosomal vererbte Blutkrankheiten bei der die Gerinnungsfaktoren VIII (HA) oder IX (HB) vermindert sind oder ganz fehlen. Grundsätzlich sind nur Männer betroffen, die Frauen sind Konduktorinnen. Mit 1:5000 der männlichen Neugeborenen ist Hämophilie A die häufigste Art einer schweren Blutungsneigung. Aufgrund der hohen Mutationsrate steigt die Zahl der neuerkrankten Patienten weiter an.

Gekennzeichnet werden diese Krankheiten durch leichte oder schwere Formen der Blutung. Die Blutungen sind meist Folge eines Traumas, die häufigsten Lokalisationen sind Gelenke (meist untere Extremitäten), Muskulatur der Beckenregion, gastrointestinale und zerebrale Blutungen. Bei Operationen und

Zahnextraktionen ist die Gefahr der Blutung erhöht und es sind therapiebegleitende Schritte notwendig.

Schweregrad/Verlaufsform	Faktor-VIII- und IX-Aktivität (%)	Blutungscharakteristik
schwere Hämophilie	<1	Spontane Blutung in Gelenken, in der Muskulatur und im Gastrointestinaltrakt; Hämaturie
mittelschwere Hämophilie	1-5	seltener spontane Blutung, überwiegend Blutung nach Bagateltrauma
leichte Hämophilie *	5-15	im Alltag kaum Blutung, sondern v.a. nach Verletzung oder Operationen
Subhämophilie*	15-40	im Alltag sehr geringe Blutungsneigung, nach Verletzungen oder Operationen variable Blutungsneigung

Tabelle 3-4: Formen der Hämophilie

*Die Grenze zwischen einer leichten Hämophilie und einer Subhämophilie sind fließend und nicht streng voneinander getrennt. Beide Verlaufsformen unterscheiden sich in der therapeutischen Vorgehensweise nicht voneinander, sodass der Begriff Subhämophilie von einigen Autoren nicht mehr verwendet wird.

In der Diagnostik ist die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) verlängert, die anderen Gerinnungstests zeigen Normalwerte. Sollte ein Faktor VIII-Mangel festgestellt werden, muss das Vorliegen eines von-Willebrand-Syndroms überprüft werden.

Die Therapie des Hämophilie-Patienten hat das Hauptziel, Blutungen und ihre Folgen abzuwenden. Falls eine Blutung auftritt, gilt es diese zu stoppen und mögliche Komplikationen und Folgeschäden zu minimieren. Therapeutisch verabreicht man Gerinnungsfaktorkonzentrate nach individuell verschriebenen ärztlichen Dosierungsvorgaben.

Prophylaktische Therapie empfiehlt sich bei Operationen oder größeren Eingriffen, bei körperlicher Belastung sowie bei wiederkehrenden Blutungen.¹¹

Pseudohämophilie (Von-Willebrand-Krankheit)

Gekennzeichnet durch reduzierten VWF-Spiegel, Plättchenaggregation und Faktor VIII sind vermindert. Deshalb ist bei diesen Patienten sowohl das thrombozytäre als auch das plasmatische Gerinnungssystem gestört und die Blutungszeit verlängert. Es gibt milde bis schwere Verlaufsformen. Die Blutungen treten meist nach Verletzungen auf.¹²

Quick-Wert	PTT	TZ-Zahl	Blutungszeit	wahrscheinliche Ursachen einer Blutungsneigung (gilt für mittelschwere bis schwere Störungen)
normal	normal	normal	normal	vaskuläre Ursache, Faktor-XII-Mangel
↓	normal	normal	normal	Faktor-XII-Mangel
normal	↑	normal	normal	Heparin-gabe, Faktormangel VIII, IX, XI, HMK, Präkallikrein
normal	normal	↓	↑	Thrombozytopenie
↓	↑	normal	normal	Cumaringabe, Vitamin-K-Mangel, Faktormangel I, II, V, X
normal	↑	normal	↑	v. Willebrand-Jürgens-Syndrom
↓	↑	↓	↑	Leberschaden, Verbrauchskoagulopathie, Sepsis

Tabelle 3-5: Übersicht der Laborwerte bei den verschiedenen Störungen

Diagnostizieren kann man diese Krankheit durch den klinischen Befund, positive Familienanamnese und die Bestimmung der von vWF-Konzentration. Die Blutungszeit und die aPTT sind verlängert, Quick-Wert und die Zahl der Thrombozyten ist normal.

Die Therapie ist abhängig vom Schweregrad der Blutungsneigung. Bei leichten Formen setzt man DDAVP (Desmopresin: 1-Desamino-8-D-Arginin-Vasopressin) und bei schweren Formen vWF-haltige Faktor VIII-Konzentrate ein.

3.12 Erworbene Koagulopathien

Vitamin-K-Mangel Vitamin-K ist mitverantwortlich für die Synthese der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX, X, so wie auch von Protein C und S.

Vitamin-K wird in der Darmflora durch Darmbakterien produziert, oder durch pflanzliche Nahrungsmittel aufgenommen.

Ein Vitamin-K-Mangel kann folgende Ursachen haben:

- Ungenügende Ernährung (z.B. lange parenterale Versorgung ohne Vitamin-K Zusatz)
- Leberschädigung mit gestörter Vitamin-K-Auswertung (z.B. bei Leberzirrhose)
- Malabsorptionssyndrome (z.B. Pankreasinsuffizienz)
- Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (z.B. Marcumar)

Der Quick-Wert ist vermindert, aPTT ist meist nur leicht verlängert. Thrombozytenzahl und -funktion sind im normalen Bereich. Die nicht Vitamin-K abhängigen Gerinnungsfaktoren sind normal, aber die abhängigen wie Faktor II, VII, IX, X können vermindert sein.

Bei der Therapie von Überdosierungen von Vitamin-K-Antagonisten werden 5mg Vitamin-K oral verabreicht. Bei einer Blutung oder vor einer geplanten Operation gibt man 10-20mg i.v an drei aufeinanderfolgenden Tagen. Bei gefährlichen Blutungen müssen noch die fehlenden Gerinnungsfaktoren supplementiert werden.

Disseminierte intravasale Gerinnung (DIC, Verbrauchskoagulopathie)

DIC ist gekennzeichnet durch eine erhöhte Blutungsneigung aufgrund des Verbrauchs von Gerinnungsfaktoren. DIC ist keine eigenständige Krankheit sondern eine Komplikation unterschiedlicher Krankheiten. Kleine Thromben verstopfen die Gefäße, dies führt zur Minderversorgung von Organen und kann dann zum Multiorganversagen führen. Es sind meist lebensbedrohliche Blutungen mit multiplen Haut- und Schleimhautblutungen, Hämatomen und Organblutungen zu beobachten.

Man prüft, ob eine prädisponierende Erkrankung vorliegt. Die Laborwerte zeigen, dass die Thrombinzeit und die aPTT verlängert sind, der Quick-Wert ist vermindert.

Vorrangig therapiert man die bestehende Grunderkrankung, weil die Therapie der DIC nicht standardisierbar ist. Jede Behandlung muss individuell entschieden werden.¹³

4 Antikoagulantien

4.1 Geschichte der Antikoagulantien

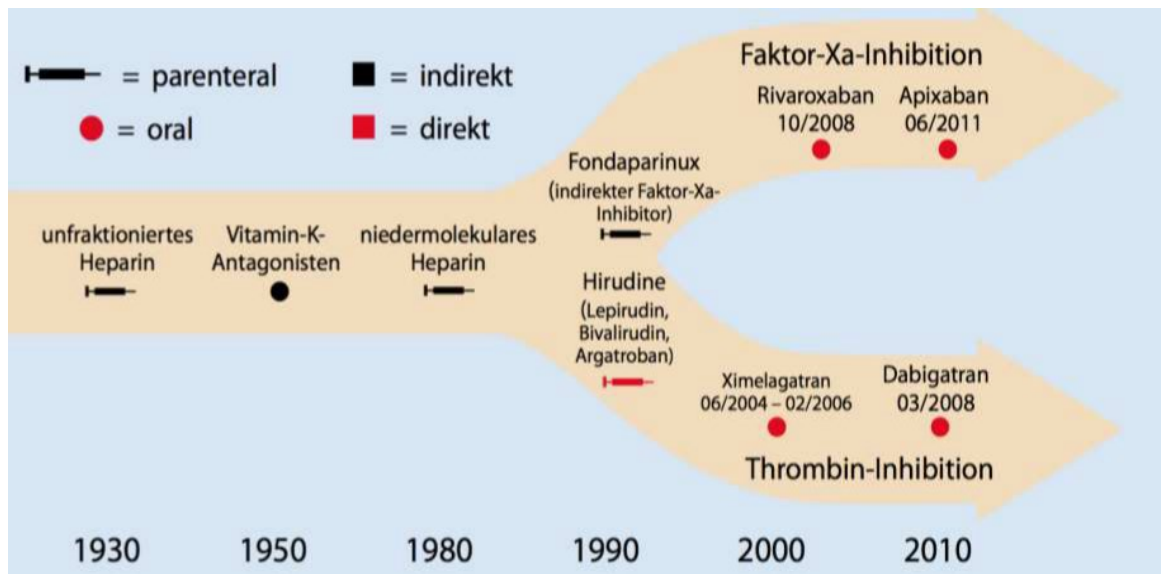


Abbildung 2: Geschichte der Antikoagulantien¹⁴

1930 wurde erstmals die gerinnungshemmende Wirkung der Heparine untersucht und in den 1950ern erhielt Warfina eine Zulassung als Gerinnungshemmer. Verbesserte Wirkungen konnte man Anfang der 1980er-Jahre durch den Einsatz von niedermolekularen Heparinen erzielen.

Großer Vorteil von niedermolekularen Heparinen war, dass die Patienten keine obligate Gerinnungsüberwachung mehr gebraucht haben und dass man einen breiten therapeutischen Bereich mit ein- bis zweimal täglicher Einnahme erreichen konnte.

Auf der weiteren Suche nach dem perfekten Antikoagulans haben sich zwei Richtungen herauskristallisiert:

- die erste Richtung waren die direkten Xa-Inhibitoren (Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban)
- die zweite Richtung sind die FIIa-Hemmer: Hirudin als direkter Thrombininhibitor diente als Leitsubstanz für die Entwicklung von Dabigatran.¹⁵

4.2 Indikationen für eine Antikoagulationstherapie

Antikoagulantien sind Pharmaka, die das prinzipielle Ziel haben, die Fibrinbildung zu hemmen. Antikoagulantien werden zur Vorbeugung und Therapie arterieller und venöser Thrombosen verwendet.¹⁶

4.2.1 Prophylaktische Indikation

Eine Thromboseprophylaxe ist notwendig bei Patienten mit mittlerem und hohem Thromboserisiko.

- **hohes Thromboserisiko:** Große OP, Sepsis, intensiv-medizinische Therapie, Polytrauma
- **mittleres Thromboserisiko:** akute Herzinsuffizienz, lange OP-Dauer, Arthroskopie des Kniegelenks, stationäres therapiertes Malignom

4.2.2 Therapeutische Indikation

Am häufigsten werden Antikoagulantien bei Vorhofflimmern eingesetzt, da hier das Risiko einer kardiogenen Embolie gehäuft ist.

Weiters werden sie in der Therapie von venösen Thromboembolien (TVT, LE) und bei arteriellen Thromboembolien (koronare Herzkrankheit, KHK; ischämischer Hirninfarkt; periphere arterielle Verschlusskrankheit, pAVK) eingesetzt.¹⁷

4.3 Einteilung der Antikoagulantien

Man kann die Antikoagulantien aufgrund der Wirkmechanismen in drei Gruppen unterscheiden:

- Vitamin-K- Reduktase- Hemmer (Cumarinderivate)
- Aktivatoren von Antithrombin III (Heparine,Pentasacharide)
- Direkte Faktor Xa – Inhibitoren (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban)
- Direkte Faktor- IIa – (Thrombin -) Inhibitoren

4.3.1 Cumarine (Vitamin K-Antagonisten)

Die Cumarine, auch „orale Antikoagulantien“ genannt, hemmen den Effekt von Vitamin-K bei der Synthese von Prothrombin und der Gerinnungsfaktoren VII, IX und X in der Leber. In der Therapie werden sie als Phenprocoumon (Marcumar) und als Warfarin (Coumadin) eingesetzt.¹⁸

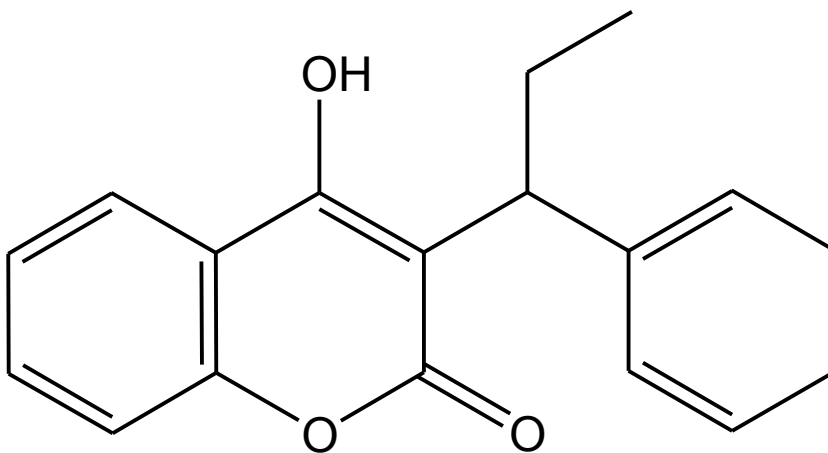


Abbildung 3: Strukturformel von Phenprocoumon

Die Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X werden in der Leber carboxyliert und dadurch erst biologisch aktiv gemacht. Vitamin-K hilft bei dieser Carboxylierungsreaktion als Cofaktor, und wird dabei selbst zu Vitamin K-Epoxid. Vitamin-K Antagonisten verhindern die Rückführung des Epoxids in die reduzierte Form. Dadurch wird Vitamin-K unwirksam und die Carboxylierung der Gerinnungsfaktoren verhindert. Nicht carboxylierte Gerinnungsfaktoren sind biologisch nicht aktiv.

Die Cumarin-Wirkung setzt allerdings langsam ein, weil die basal vorhandenen Gerinnungsfaktoren zunächst verbraucht werden müssen. Eine Überdosierung von Vitamin-K, z.B. durch erhöhte Aufnahme von Grüngemüse, bewirkt eine unerwünscht hohe Gerinnungsneigung. Es würde Tage dauern, diesen Zustand mit Cumarinen zu bekämpfen.

Dieses System ist also sehr träge und erfordert eine konstante Vitamin-K-Einnahme (Essgewohnheiten) und eine konstante Cumarin-Dosierung. Die $t_{1/2}$ von Warfarin beträgt 37-50 h, wobei Phenprocoumon mit einer $t_{1/2}$ von 150 h ein Medikament mit Langzeitwirkung ist.

Die Therapie mit Cumarin-Derivaten muss individuell erfolgen, begleitet von laufenden Kontrollen der Gerinnungsfaktoren im Blut. Angestrebt wird eine INR von 2,0-3,0 (max. 3,5).¹⁹

Cumarine sind bei idealer Dosierung gut verträgliche Medikamente. Mögliche unerwünschte Nebenwirkungen sind Übelkeit, Juckreiz, Appetitlosigkeit, Blutungen, hämorrhagische Hautnekrosen, Haarausfall und allergische Hautreaktionen. Die wichtigsten Nebenwirkungen entstehen durch Überdosierung.²⁰

4.3.2 Heparine

Heparin ist ein Glykosaminoglykan, es besteht aus einer heterogenen Mischung von inkongruent langen Molekülketten. Die Wirkungsweise von Heparinen wurde erst 1973 aufgeklärt.²¹ Heparin ist eine körpereigene Substanz die neben Histamin in den Gewebs-Mastzellen enthalten ist. Das therapeutisch eingesetzte Heparin wird aus der Mukosa von Rinderlungen und Schweinedärmen gewonnen. Je nach Größe der Molekülkette unterscheidet man unfraktioniertes und niedermolekulares Heparin.

Das Wirkungsprinzip von Heparinen beruht auf einer Verstärkung der antikoagulativen Wirkung von Antithrombin (AT, früher Antithrombin III). AT bindet in Anwesenheit von Heparin verstärkt und dauerhaft an aktivierte Gerinnungsfaktoren (Faktor IIa und Faktor Xa) und neutralisiert diese dadurch.²²

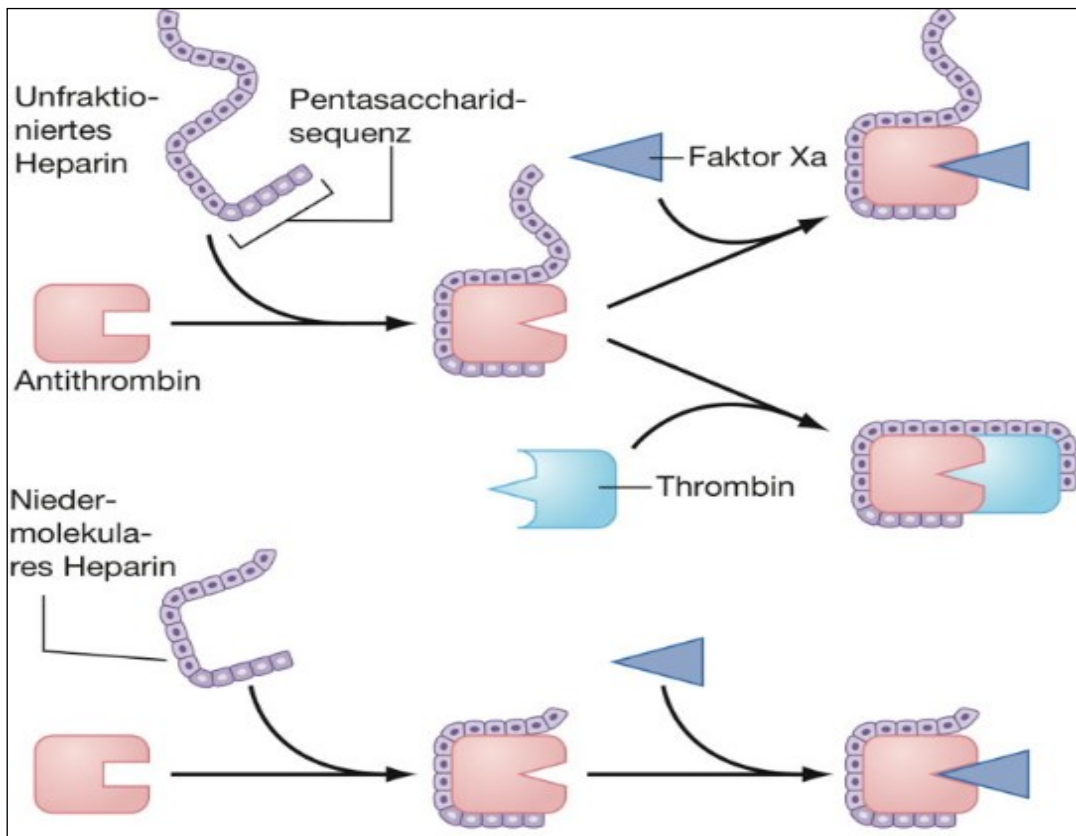


Abbildung 4: Wirkmechanismus von unfraktioniertem und niedermolekularem Heparin²³

Unfraktioniertes Heparin (UFH) ist ein inhomogenes Gemisch aus langen Molekülketten mit einer molaren Masse zwischen 6.000-30.000 (ca. 50 Saccharideinheiten). Die langen Molekülketten bewirken eine sehr starke Thrombinhemmung und verhindern damit die Bildung von Fibrin aus Fibrinogen. Unfraktioniertes Heparin verstärkt die Synthese und Freisetzung von Substanzen die antikoagulatorisch und fibrinolytisch wirken wie z.B. t-PA oder Heparansulfat. Es blockiert auch das Wachstum der Gefäßmuskelzellen und die Plättchenaggregation.

Unfraktioniertes Heparin wird enteral nicht resorbiert, deshalb wird es s.c. oder i.v. verabreicht. Bei einer s.c. Applikation ist die Bioverfügbarkeit nur 30 %. Die Therapie mit unfraktioniertem Heparin erfordert eine kontinuierliche Überprüfung der aPTT, da diese Therapie schlecht einzuschätzen ist.

Heparin wird zur Thromboseprophylaxe eingesetzt oder bei thromboembolischen Erkrankungen (Beinvenenthrombose, Lungenembolie, akuter Myokardinfarkt).

Niedermolekulares Heparin (NMH) besitzt eine molare Masse von ca. 6000 (ca. 18 Saccharideinheiten). Die gerinnungshemmende Wirkung von niedermolekularen Heparinen besteht in der Komplexbildung mit dem Antithrombin, welches daraufhin den Faktor Xa effektiv hemmen kann. Es wird s.c. appliziert und ist zu 90 % bioverfügbar. Ausgeschieden werden niedermolekulare Heparine durch die Niere.²⁴

Nebenwirkungen der Heparine

Heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT 1 und HIT 2) sind die wichtigsten Nebenwirkungen von Heparinen. HIT 1 tritt am Anfang der Therapie (in den ersten 48h) bei jedem zehnten Patienten auf. Es kommt zu einem Abfall der Thrombozyten. Sie bedarf keiner Therapie, da es sich um eine reversible Interaktion zwischen Thrombozyten und Heparin handelt.

HIT 2 ist eine Reaktion bei der es zu Thrombozytenaktivierung, akuten arteriellen Gefäßverschlüssen und einem Abfall der Thrombozyten bis auf 10.000/ μ l kommt. Bei dieser lebensbedrohlichen Reaktion gehört das Heparin sofort abgesetzt und die Antikoagulation mit anderen Medikamenten weitergeführt.²⁵

4.3.3 Direkte Faktor Xa - Inhibitoren

Da die Bevölkerung zunehmend älter wird, ist auch damit zu rechnen, dass die Zahl von thromboembolischen Ereignissen weiter stark ansteigen wird. Daher ist eine funktionelle Thromboseprophylaxe sehr wichtig, viele Patienten werden in Zukunft eine permanente Antikoagulantien-Therapie benötigen.

Da die Gabe von Vitamin-K-Antagonisten eine ständige Gerinnungskontrolle erfordert, scheinen NOAKs eine optimale Alternative zu sein.

Zu den neuen direkten oralen Antikoagulantien zählen:

- 1) **Rivaroxaban (Xarelto®)** hemmt den Faktor Xa direkt und reversibel. Es katalysiert die Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin und greift so an der zentralen Stelle der Gerinnungskaskade ein. Die Bioverfügbarkeit wird mit 80-100% angegeben.

Die Hemmung des Faktors Xa mit diesem Medikament ist direkt konzentrationsabhängig, mit einer Halbwertszeit von 7-11 Stunden.

Ein Drittel wird über die Niere ausgeschieden, die Mehrheit wird mittels CYP3A4 verstoffwechselt. Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und sollte bei einer Creatin clearance unter 15ml/min nicht verschrieben werden.

Eingesetzt wird Rivaroxaban in folgenden Situationen:

- Schlaganfall-Prophylaxe bei Vorhofflimmern
- Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolie (LE) und bei der sekundären Prophylaxe nach TVT und LE
- Prophylaxe nach einem akuten Koronarsyndrom (ACS)

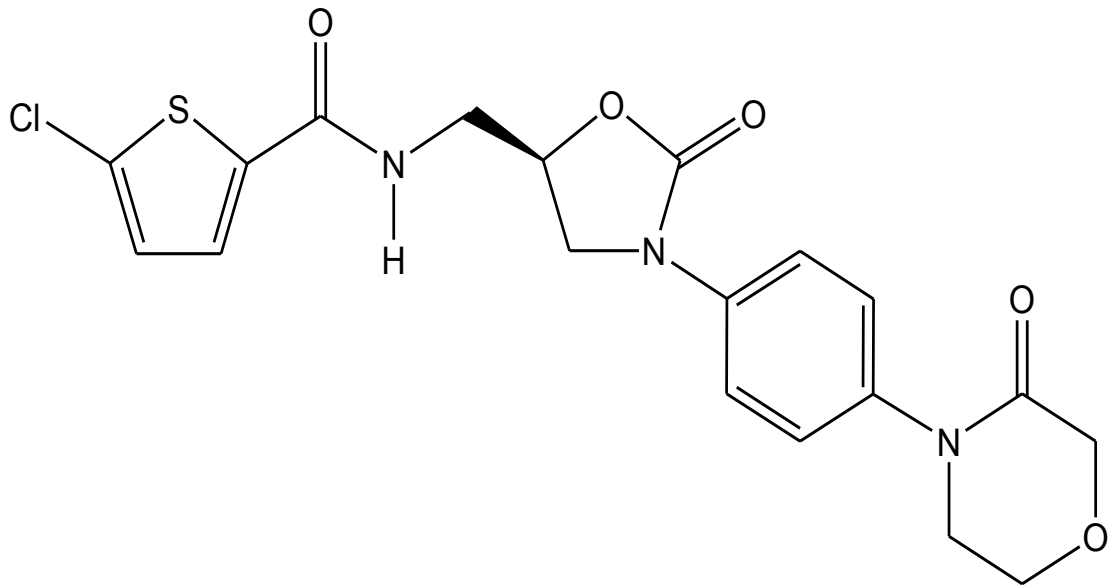


Abbildung 5: Strukturformel von Rivaroxaban

Unspezifische Nebenwirkungen von Rivaroxaban sind Schwindel, Kopfschmerzen und eine verminderte Leistungsfähigkeit. Wichtigste Nebenwirkung von Rivaroxaban ist ein erhöhtes Blutungsrisiko. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung und aktiver Blutung ist Rivaroxaban kontraindiziert²⁶.

2) Apixaban (Eliquis®) ist wie Rivaroxaban ein direkter und reversibler Hemmer des Faktors Xa. Die Halbwertszeit beträgt 12 Stunden und die Bioverfügbarkeit ca. 50%.

Ein großer Anteil wird über CYP3A4 metabolisiert und ein Drittel wird renal ausgeschieden.

Apixaban ist zugelassen zur Prophylaxe venöser Thromboembolien bei Patienten nach elektiven Hüft – oder Kniegelenksoperationen.²⁷

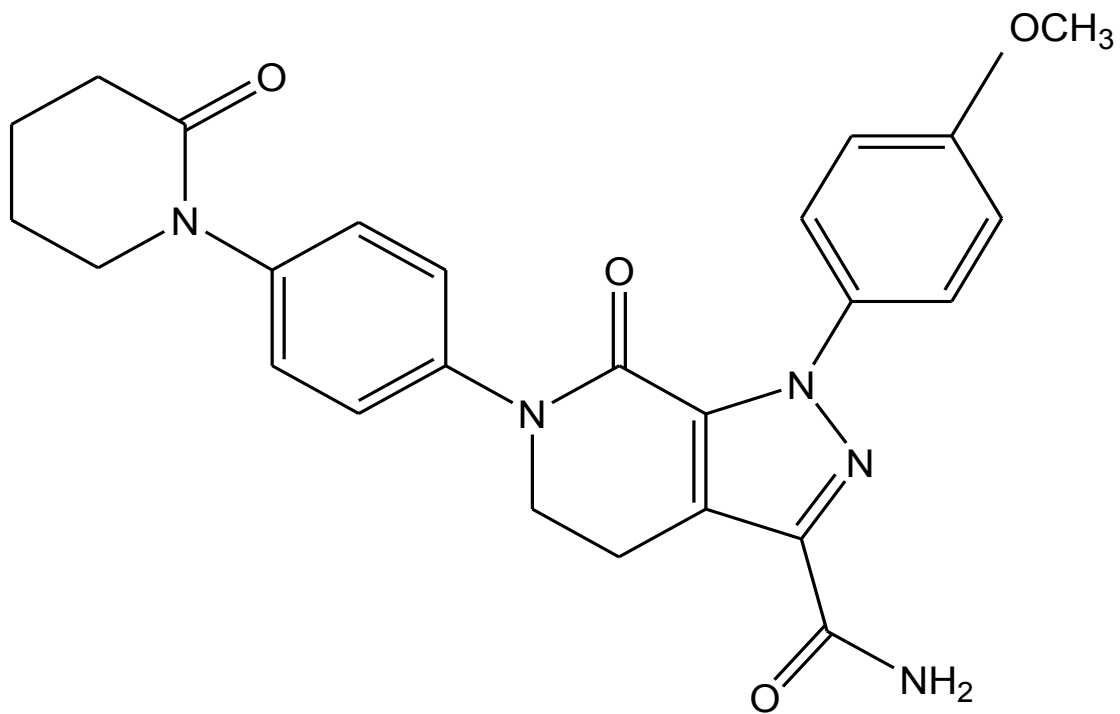


Abbildung 6: Strukturformel von Apixaban²⁸

Nebenwirkung von Apixaban sind in erster Linie Übelkeit und Blutungen. Bei schweren Nieren- und Leberschädigungen oder bei aktiven Blutungen ist dieses Medikament kontraindiziert. Apixaban sollte auch nicht gleichzeitig mit starken Inhibitoren von CYP3A4 eingesetzt werden.²⁹

3) Edoxaban (Lixania®) ist ein direkter Faktor Xa-Hemmer wie Rivaroxaban und Apixaban.

Momentan ist Edoxaban in Japan zugelassen und dient der Vorbeugung von venösen Thromboembolien (VTE) nach orthopädischen Operationen.³⁰

Fondaparinux (Arixtra®)

Fondaparinux ($C_{31}H_{43}N_3Na_{10}O_{49}S_8$) ist kein biologisches Produkt sondern ein synthetisches Pentasaccharid. Es ist der einzige Vertreter seiner Gruppe. Fondaparinux ist das kleinste Heparinmolekül. Aufgrund der Molekülgröße weist Fondaparinux keine thrombinhemmende Wirkung auf. Fondaparinux ist ein selektiver Faktor Xa-Hemmer. Die Bioverfügbarkeit ist nach subkutaner Gabe fast 100%. Der therapeutische Plasmaspiegel wird nach 30 Minuten erreicht. Die Plasmahalbwertszeit beträgt ca. 18 Stunden. Die Ausscheidung erfolgt nur renal. Eine tägliche subkutane Gabe ist für die Thromboseprophylaxe notwendig. Der Einsatz ist auf die peri- und postoperative Thromboseprophylaxe im Rahmen orthopädischer Operationen mit hohem postoperativem Thrombose-Risiko beschränkt. Bei Heparin-Unverträglichkeit kann Arixtra eingesetzt werden.^{31,32}

4.3.4 Thrombin- Hemmer

Thrombin ist eine Serinprotease, die mit Hilfe des Prothrombinase-Enzymkomplexes aus Prothrombin gebildet wird. Es katalysiert eine Vielzahl von Reaktionen, so z.B. die Bildung von Fibrin aus Fibrinogen. Thrombin bindet z.B. aber auch an den Thrombinrezeptor der Thrombozyten und löst dadurch die Plättchenaggregation aus.

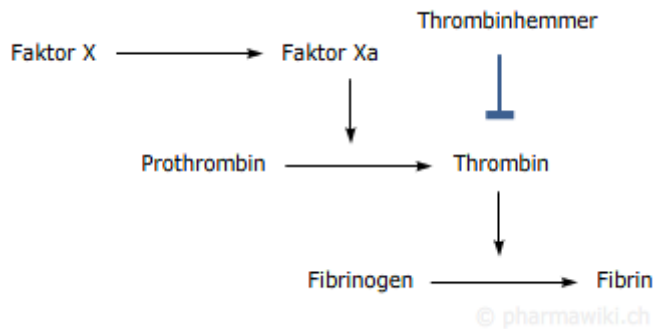


Abbildung 7: Thrombinhemmer

((Arzneimittel-Fachinformation (CH), Kikelj D. Peptidomimetic Thrombin Inhibitors. Pathophysiol Haemost Thromb, 2003/2004, 33, 487-491)

Man kann die Thrombin-Hemmer nach Verabreichungsart (parenteral oder oral) oder nach Art des Wirkstoffes einteilen.

Die Einteilung der Thrombin-Inhibitoren nach Art des Wirkstoffes:

Peptidische Thrombininhibitoren:

- Hirudin aus dem Blutgel
- Bivalirudin (Angiox®)
- Lepirudin (Refludan®, nicht im Handel)

Nicht-peptidische Thrombininhibitoren:

- Argatroban (Argatra®)
- Dabigatran (Pradaxa®)
- Ximelagatran (Exanta®, nicht im Handel, lebertoxisch) ^{33,34}

1- Hirudin und dessen Derivate:

Dieses Peptid besteht aus 65 Aminosäuren. Es wird in der Speicheldrüse des Blutegels (*Hirudo medicinalis*) gebildet. Mit sehr hoher Affinität bindet Hirudin an Thrombin. Mit dieser Bindung ist die Thrombin-Aktivität vollständig blockiert. Diese selektive Hemmung ist unabhängig von Antithrombin. Hirudin hemmt im Gegensatz zu Heparin nicht nur freies, sondern auch fibrin gebundenes Thrombin. Die klinisch eingesetzten Hirudinanaloga (Lepirudin, Desirudin, Bivalirudin) unterscheiden sich kaum vom nativen Hirudin.

Die Aufnahme beginnt unmittelbar nach subkutaner Verabreichung. Ein bis zwei Stunden danach wird der maximale Plasmaspiegel erreicht. Zum großen Teil wird Hirudin unverändert renal ausgeschieden, deshalb ist eine Dosisanpassung bei Patienten mit Niereninsuffizienz erforderlich.

Der Einsatz der Hirudine ist auf besondere klinische Situationen beschränkt. Zum Beispiel bei Hochrisikopatienten als prophylaktische Maßnahme postoperativ gegen venöse Thrombosen. Lepirudin kann auch als Alternative bei HIT II eingesetzt werden. Bivalirudin kann als alternativer Thrombininhibitor bei perkutanen Koronarinterventionen eingesetzt werden. Die Kontrolle der Wirksamkeit erfolgt durch Bestimmung der aPTT. Das therapeutische Ziel ist die Verlängerung der aPTT auf das 1,5-3 fache des Normalwerts. Bei Überdosierung steht kein Antidot zur Verfügung.

2-Argatroban

Ist ein niedermolekulares Derivat des Arginins. Durch seine Bindung an das aktive Zentrum des Thrombins wird dessen enzymatische Aktivität blockiert. Die Verabreichung erfolgt intravenös als Infusion, die initiale Dosis ist 2µg/kg/min. Eine therapeutisch ausreichende Wirkung wird nach ca. 1-2 Stunden erreicht. Die Metabolisierung erfolgt hepatisch durch CYP3A4, die Ausscheidung erfolgt vorwiegend biliär. Die Halbwertszeit beträgt 45 Minuten. Bei Lebererkrankungen bzw. Leberfunktionsstörung ist eine Dosisanpassung aufgrund der verringerten Metabolisation erforderlich. Argatroban ist bei Erwachsenen mit HIT Typ II zugelassen.

3- Dabigatranetexilat

Dabigatranetexilat ist ein oraler, niedermolekularer Thrombinhemmer und steht seit 2008 zur Verfügung. Dabigatranetexilat ist ein Prodrug. Das pharmakologisch aktive Dabigatran entsteht nach Resorption aus dem Darm im Plasma bzw. durch Esterasen in der Leber. Die Bioverfügbarkeit von Dabigatranetexilat beträgt etwa 6%. Zum Teil wird Dabigatran glucuroniert. 80% der eingenommenen Dosis wird renal ausgeschieden. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 14-17 Stunden. Bei akuten Blutungen, Niereninsuffizienz oder Leberfunktionsstörung sollte Dabigatran abgesetzt bzw. nicht eingesetzt werden. Dabigatran wird prophylaktisch gegen

venöse Thromboembolie bei orthopädischen Eingriffen verwendet. Es ist auch bei Vorhofflimmern zugelassen.³⁵

Bei den Hirudinen stehen, wie bei vielen anderen Antikoagulantien, die Blutungen als unerwünschte Nebenwirkungen im Vordergrund, vor allem bei gleichzeitiger Gabe anderer Antikoagulantien oder Thrombozytenhemmer. Weiters wurde aber auch berichtet von gastrointestinalen Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen und Obstipation, bzw. über Wundheilungsstörungen, Schlafstörungen und das Auftreten von peripheren Ödemen. Zu den unerwünschten Nebenwirkungen von Fondaparinux zählen Blutungen und Hämatome vor allem in Kombination mit anderen Antikoagulantien, die induzierte Thrombozytopenie (HIT I, HIT II) tritt im Vergleich viel seltener auf.^{36,37}

5 Ergebnisse

Zu Beginn dieses Kapitels werden die wichtigsten Aussagen der Studien zum Thema „Antikoagulantien in der Zahnmedizin“ wiedergegeben. Die hier zitierten Studien wurden aus Büchern allgemeinmedizinischer und zahnmedizinischer Fachliteratur bzw. mittels PubMed- und allgemeiner Google-Suche zusammengestellt. Danach werden die daraus resultierenden Leitlinien vorgestellt.

5.1 Zusammenfassung der Studien

Zusammenfassung der Studien:

- NOAKs zeigen in Vergleich zu den Vitamin-K Antagonisten eine deutliche und klinisch relevante Reduktion intrakranieller Blutungen
- Aufgrund der Vielfalt der Indikationen für die NOAKs sind die jeweiligen Dosierungsschemata genau zu beachten
- Bei Patienten mit einem gastrointestinalen Problem ist der Einsatz von NOAK mit Vorsicht durchzuführen und eventuell eine begleitende Gabe von Protonenpumpeninhibitoren zu empfehlen, weil in mehreren Studien gastrointestinale Blutungen gehäuft beobachtet wurden. Die Raten gastrointestinaler Blutungen waren bei der Prüfung verschiedener NOAKs unterschiedlich (höhere Raten in der RE-LY-Studie mit 150 mg Dabigatran 2-mal täglich und in der ROCKET-Studie mit 20mg Rivaroxaban 1-mal täglich), jedoch ist es derzeit zu früh, eine diesbezügliche verbindliche Empfehlungen zum differenzialtherapeutischen Einsatz verschiedener NOAK zu geben
- Für Patienten, die unter Warfarin-Therapie stehen, aber den Wunsch auf Umstellung auf eines der neueren Antikoagulantien äußern, wird der Einsatz von NOAKs nur für solche Patienten empfohlen, die schon in der

Vergangenheit eine gewissenhafte und genaue Einhaltung der Medikation befolgt haben. Angesichts der kürzeren Halbwertszeit dieser Medikamente könnten sogar nur einige wenige „vergessene“ Medikamenteneinnahmen zu einem höheren Risiko für Schlaganfall oder systemische Embolie führen.

- Darüber hinaus sollten Patienten, die zu Magen-Darm-Blutungen neigen vor diesen Blutungskomplikationen gewarnt werden.

Die im Rahmen dieser Diplomarbeit untersuchten Studien legen nahe, dass die NOAKs eine sehr gute Alternative zu den Vitamin-K-Antagonisten darstellen.

Dies gilt vor allem für Patienten,

- die mit Vitamin-K-Antagonisten sehr schwer einzustellen sind
- die ein hohes Risiko für Arzneimittel- oder Nahrungsmittelinteraktionen unter VKA-Antikoagulation aufweisen
- für die eine regelmäßige Kontrolle des INR-Wertes schwierig ist

Die vorliegenden Studien zeigen, dass die NOAK in Männern und Frauen gleich wirksam sind.

Zu den Risikofaktoren bei der Therapie mit NOAKs zählen unter anderem

- hohes Alter
- Leber- und Nierenfunktionsstörungen
- geringe Compliance der Patienten
- erhöhte Gefahr gastrointestinaler Blutungen

Als Nachteile der Therapie mit NOAKs sind einerseits deren höhere Kosten im Vergleich zu VKA anzusehen, andererseits das Faktum, dass zur Zeit noch kein geeignetes Antidot zur Verfügung steht.

Auch eine eventuell notwendige Kontrolle der antikoagulatorischen Wirksamkeit der NOAKs ist aufwendiger als die von VKA. Da bei NOAKs die Standardgerinnungstests kaum greifen, sind Spezialtests wie die Ecarin-Clotting-Time (für FIIa-Hemmer) oder die Bestimmung der Anti-Faktor-Xa-Aktivität (für FXa-Hemmer) notwendig.

In den untersuchten Studien wird darauf hingewiesen, dass vor zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen eine gründliche Anamneseerhebung (z.B. das Vorhandensein von gerinnungsrelevanten Gerinnungsstörungen) von unumgänglicher Wichtigkeit ist.

Allgemein gilt, dass es für zahnärztlich-chirurgische Eingriffe ohne nennenswertes Blutungsrisiko (z.B. unkomplizierte Zahnextraktionen) nicht notwendig ist, die Einnahme von NOAKs auszusetzen.

Bei Eingriffen, die möglicherweise mit Blutungen einhergehen könnten ist die Antikoagulationstherapie mit NOAKs auszusetzen. Die Zeitpunkte der Absetzung vor dem zahnärztlich-chirurgischen Eingriff bzw. der Zeitpunkt des Wiederbeginns der NOAK-Therapie nach dem Eingriff einschließlich aller durchzuführenden Maßnahmen sind im „neuen Grazer Gerinnungskonzept“ aufgelistet.

Nach dem zahnärztlich-chirurgischen Eingriff sind die Patienten auf mögliche auftretende (Nach)-Blutungen hin zu beobachten, das gilt in ganz besonderem Ausmaß für antikoagulierte Patienten.

Zahnärzte/Zahnärztinnen müssen sich mit allen Maßnahmen vertraut machen, die im Falle einer auftretenden Blutung zu ergreifen sind.³⁸

5.2 **Das Grazer Gerinnungskonzept: Antikoagulantien in der Zahnmedizin**

Jeder behandelnde Zahnarzt muss in der Lage sein, eine konkrete, ausführliche und vor allem gezielte Anamnese erheben zu können.

Im Rahmen der Anamneseerhebung sollten folgende Punkte beachtet werden:

- Erbkrankheiten die mit Blutgerinnungsstörung einhergehen wie Von-Willebrand-Jürgens-Syndrom oder Hämophilie A und B.
- Systemerkrankungen und chronische erworbene Lebererkrankung: z.B. virale Leberschädigungen, Vitamin-K-Mangel oder disseminierte intravasale Gerinnung. Eine Risikogruppe bezüglich der chronischen erworbenen Lebererkrankungen sind Alkoholiker und i.v.-Drogenabhängige.
- Medikamentenanamnese, vor allem regelmäßige Medikamenteneinnahme, wie ASS, Clopidogrel, Ticlopidin und Cumarine (gezielt nach Ausweis fragen, Cumarinpatienten sollten diesen stets bei sich haben).
- Liegt eine erhöhte Neigung zu spontanen oder verlängerten Blutungen oder Hämatombildung vor?
- Ärztliche Erfahrung bei der geplanten Operation oder Zahnextraktion.
- Stent-applikation bei KHK-Patienten.
- Patienten mit doppelten Antikoagulantien.

Die Anamneseerhebung ist eine sehr wichtige Prophylaxemassnahme um Gerinnungsproblemen bei zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen vorzubeugen. Mittels Routinelabordiagnostik sind nicht alle Blutungsstörung sofort nachweisbar. Im Jahr 2009 mussten in Deutschland etwa 500 000 Patienten unter oraler Antikoagulation zahnärztlich behandelt, davon erhielten 400 000 Patienten eine dauerhafte Therapie mit Phenprocoumon und 100 000 Patienten standen unter temporärer oraler Antikoagulation. In der medizinischen Praxis ist ASS eines der am häufigsten verwendeten Medikamente. ASS wird sowohl als Thrombozytenaggregationshemmer als auch schmerz- und fiebersenkendes Medikament eingesetzt. Im Jahr 1996 wurden 224 Millionen ärztlich verordnete

Tagesdosen ASS in der Bundesrepublik Deutschland eingenommen. Da ASS frei verkäuflich ist, wird es gerne von vielen Patienten als Schmerzmittel eingesetzt. Diese Beispiele zeigen, wie wichtig und unverzichtbar die Medikamentenanamnese ist.^{39,40}

5.2.1 Vorbereitung des Patienten auf den geplanten chirurgischen Eingriff

Die Vorbereitung auf den bevorstehenden Eingriff ist abhängig davon, ob der Patient

- 1) Marcumar oder
- 2) NOAK einnimmt

- 1) Patienten unter Marcumar: Bei Patienten mit Vorhofflimmern, Lungenembolie, venösen Thrombosen, arteriellen Verschlusskrankungen oder Myokardinfarkt werden INR-Werte zwischen 2.0 – 3.0 empfohlen. Bei wiederkehrenden Embolien und bei mechanischen Herzklappen wird ein INR-Wert von 2,5 – 3-5 eingestellt. Der behandelnde Zahnarzt darf auf keinen Fall die bestehende Antikoagulations-Therapie eigenständig absetzen ohne Rücksprache mit dem behandelnden Arzt zu halten. Der Zahnarzt muss selber einschätzen, wie hoch das Blutungsrisiko des Patienten bezüglich des von ihm geplanten Eingriffs ist. Der INR-Wert ist vor dem geplanten Eingriff am Operationstag zu bestimmen, und wenn er im therapeutischen Bereich ist, sind Extraktionen eines oder mehrerer Zähne und unkomplizierte Osteotomien mit Berücksichtigung adäquater lokaler Blutstillungsmaßnahmen ohne stärkere Blutung möglich.⁴¹ Auf der Universitätsklinik für Zahn- Mund- und Kieferheilkunde steht den Chirurgen/Chirurginnen das Grazer Gerinnungskonzept seit 2006 für die bis zu diesem Zeitpunkt etablierten Antikoagulantien zur Verfügung.

Das „Grazer Gerinnungskonzept“ kann man als „Manual“ bezeichnen, das den Chirurgen/Chirurginnen an die Hand gegeben wird und empfohlene Gerinnungstests, Grenzwerte und Basismaßnahmen zur Behandlung von antikoagulierten Patienten auflistet. Die Patienten werden in 4 Gruppen

eingeteilt (abhängig von der Art des Eingriffes und des dabei auftretenden Blutungsrisikos) und listet alle notwendigen und zu beachtenden Behandlungsschritte auf.

		Empfohlene Gerinnungstests, Grenzwerte und Basismaßnahmen			
		Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4
Art der Gerinnungsstörung	Therapie mit oralen Antikoagulantien (z.B. Marcoumar®, Sintrom®)	Medikation beibehalten, keine weitere Abklärung.	INR ≤ 3,5 TT > 7%	INR < 3 TT > 10%	INR < 2 TT > 15%
	Therapie mit Thrombozytenfunktionshemmern (z.B. Thrombo ASS®, Herz-ASS®, Plavix®)	Medikation beibehalten, keine weitere Abklärung.	Medikation beibehalten, keine weitere Abklärung.	Medikation beibehalten, keine weitere Abklärung. Eventuell Therapiemodifikation bei WSR.	Medikation nach Rücksprache mit dem Internisten eventuell pausieren. Blutungszeit < 240 s
	Thrombozytopenien	Blutungsanamnese erheben!	Thrombozyten > 40.000/mm³	Thrombozyten > 80.000/mm³	Thrombozyten > 80.000/mm³
	Lebererkrankungen, Vitamin K-Mangel, Heparin-Therapie, sonstige plasmatische Gerinnungsstörungen	Blutungsanamnese erheben! Primär keine weitere Abklärung notwendig!	Quick > 25% aPTT < 70 sec.	Quick > 35% aPTT < 35 sec.*	Quick > 40% aPTT < 35 sec.*
	Hämophilie A + B, Willebrand-Jürgens-Syndrom	Blutungsanamnese erheben! Rücksprache mit dem Gerinnungsspezialisten! Primär hämostatische Lokalmäßnahmen!	Blutungsanamnese erheben! Rücksprache mit dem behandelnden Internisten! Primär hämostatische Lokalmäßnahmen! <i>aPTT: Test des endogenen Gerinnungssystems, Überwachung der Heparintherapie</i> <i>Quick: Test des exogenen Gerinnungssystems</i>		

Tabelle 5-1: Das Grazer Gerinnungskonzept (Acham S., Jakse N.; Graz 2006)

2) Patienten mit NOAKs: Es ist kein Bridging (kurzzeitiger Umstieg auf Heparin) bei NOAK-Patienten notwendig. Wichtig ist aber, dass der Zeitpunkt des Absetzens gut geplant ist. „Bei Eingriffen ohne klinisch relevantem Blutungsrisiko kann die Operation im Plasma-Talspiegel des jeweiligen NOAKs durchgeführt werden (d.h. 12 oder 24 Stunden nach der letzten Einnahme, abhängig von einer 2x oder 1x täglichen Dosierung). Neueste Erkenntnisse zeigen aber, dass es praktikabler könnte sein, den Eingriff 18 bis 24 Stunden nach der letzten Einnahme vorzunehmen und 6 Stunden danach wieder zu beginnen, d.h., eine Dosis für NOAK mit 2x täglicher Gabe auszulassen“.⁴² Bei Eingriffen mit geringem Blutungsrisiko empfiehlt es sich, die Therapie mit NOAKs 24 h vorher, bei Eingriffen mit hohem Blutungsrisiko 48 h vorher abzusetzen. Voraussetzung ist, dass der Patient hat eine normale Nierenfunktion aufweist. Wenn die Funktion der Niere eingeschränkt ist, müssen die Zeitintervalle verlängert werden, insbesondere bei Dabigatran.⁴³ Details für die vier am häufigsten eingesetzten NOAKs sind in Tabelle 5-2 aufgelistet.

	Rivaroxaban		Apixaban		Edoxaban*		Dabigatran	
	Ops ohne klinisch relevantem Blutungsrisiko , bzw. wenn adäquate lokale Hämostase möglich ist: Eingriff im Talspiegel vornehmen (i.e. min. 12 bzw. 24 Stunden nach letzter Einnahme)							
	Niedriges Risiko	Hohes Risiko	Niedriges Risiko	Hohes Risiko	Niedriges Risiko	Hohes Risiko	Niedriges Risiko	Hohes Risiko
CrCl>80ml/min	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h	No data	No data	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 50-80	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h	No data	No data	≥ 36 h	≥ 42 h
CrCl 30-50§	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h	No data	No data	≥ 48 h	≥ 96 h
CrCl 15-30§	≥ 36 h	≥ 48 h	≥ 36 h	≥ 48 h	No data	No data	Nicht empfohlen	
CrCl<15ml/min	Nicht empfohlen							

Tabelle 5-2: Einnahmen der Medikation von einem geplanten chirurgischen Eingriff

Modifiziert nach EHRA Guide practical Use of NOACs Heidbuchel et al 2013

* derzeit keine EMA Zulassung; niedriges Risiko = Eingriff mit niedrigem Blutungsrisiko; hohes Risiko = Eingriff mit hohem Blutungsrisiko; CrCl = Kreatinin Clearance; § viele dieser Patienten werden auf der niedrigeren Dosis von Rivaroxaban (15mg) bzw. könnten auf die niedrigere Dosis von Apixaban (2x2,5mg) oder Dabigatran (2x110mg) eingestellt sein.

Ziel dieser Diplomarbeit ist es das „alte Grazer Gerinnungskonzept“ um die NOAKs zu erweitern. Die folgende Tabelle zeigt das neue, erweiterte „Grazer Gerinnungskonzept“:

		EMPFOHLENE GERINNINGSTESTS UND BESONDERE MASSNAHMEN			
		Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4
ART DER GERINNINGSTÖRUNG	Therapie mit klassischen oralen Antikoagulantien (VKA)	Präinterventionell keine Umstellung, Pause oder Abklärung notwendig!	INR \leq 3,5 TT > 7%	INR < 3 TT > 10%	INR < 2 TT > 15%
	Therapie mit neuen direkt Faktoren-hemmenden oralen Antikoagulantien (NOAK)	Präinterventionell keine Umstellung, Pause oder Abklärung notwendig!	Mindestintervall nach letzter NOAK-Dosis: 12 Std. empf.! Wiedereinleiten der NOAK-Therapie 2 - 6 Std. nach Sistieren der Blutung.	Mindestintervall nach letzter NOAK-Dosis: 18-24 Std. empf.! Wiedereinleiten der Therapie > 6 postop. bzw. nach Sistieren der Blutung.	Mindestintervall nach letzter NOAK-Dosis: 48 Std.! Bridging mit NM Heparin notwendig!
				Pausierung nur nach internistischer Rücksprache!	
			Immer primär entsprechende hämostyptische Lokalmaßnahmen! Cave: Nierenfunktionseinschränkung, Dehydrierung, alter Patient!		
	Therapie mit Thrombozyten-aggregationshemmern (TAI)	Präinterventionell keine Umstellung, Pause oder Abklärung notwendig!	Präinterventionell keine Umstellung, Pause oder Abklärung notwendig! Bei Nachblutung in der Nachbeobachtung: Hämostyptische Lokalmaßnahmen!	Lediglich bei schwieriger WSR (nach Rücksprache mit dem Internisten) eventuell Pausieren der Gerinnungstherapie.	Pausierung nur nach Rücksprache mit dem Internisten! Ev. Blutungszeit: < 240s.
				Immer hämostyptische Lokalmaßnahmen!	
	Thrombozytopenien	Blutungsanamnese erheben! Eingriffe ohne präinterventionelle Abklärung möglich.	Thrombozyten > 40.000/mm ³	Thrombozyten > 50.000/mm ³	Thrombozyten > 80.000/mm ³
		Blutungsanamnese erheben! Rücksprache mit dem behandelnden Internisten unerlässlich! Immer primär entsprechende hämostyptische Lokalmaßnahmen! Cave: Funktion geht vor Zahl! (Funktionseinschränkung bei LPS, NINS, KM-Erkrankung)			
Lebererkrankungen, Vitamin K-Mangel, Heparin-Therapie, sonstige plasmatische Gerinungsstörungen	Blutungsanamnese erheben! Eingriffe ohne präinterventionelle Abklärung möglich.	Quick >25% aPTT < 70 sec.	Quick > 35% aPTT < 45 sec.	Quick > 40% aPTT < 35 sec.*	
		Blutungsanamnese erheben! Rücksprache mit dem behandelnden Internisten unerlässlich! Immer primär entsprechende hämostyptische Lokalmaßnahmen! Cave: Besondere Blutungsneigung bei gleichzeitiger Thrombozytopenie und Urämie!			
Hämophilie A + B Willebrand-Jürgens-Syndrom	Blutungsanamnese erheben! Behandlung nach Rücksprache/Therapieempfehlung des Gerinnungsspezialisten! Immer entsprechende hämostyptische Lokalmaßnahmen!				

* gilt nicht für kurzfristige perioperative niedermolekulare Heparintherapie.

Tabelle 5-3: Das Grazer Gerinnungskonzept erweitert mit den neuen Antikoagulantien (Aham S., Jakse N.; Graz 2014)

Die kritische Anzahl der Thrombozyten bei den Thrombozytopenien in der Gruppe 3 wurde im Vergleich zum vorigen „Grazer Gerinnungskonzept“ von $>80.000/\text{mm}^3$ auf $>50.000/\text{mm}^3$ geändert.

Klassifizierung der Eingriffe:

Gruppe 1	Intraligamentäre LA Konservierende Behandlungen inkl. Endodontie Prothetische Behandlungsschritte Kronenpräparationen (atraumatisch, +/- Fadenlegen) etc. Parodiagnostik
Gruppe 2	Intramuköse LA/Infiltrationsanästhesie und Leitungsanästhesie am For. palatinum (gefäßfern) Ausnahmefälle bzw. kleinste chirurgische Eingriffe Biopsien/PE Extraktion gelockerter Zähne Parobehandlungen (Kürette, US, rotierende Instr.)
Gruppe 3	Leitungsanästhesie am N. alv. Inf. (exakte Technik) u. a. Leitungsanästhesien Kleine und mittelgroße zahnärztlich-chirurgische Eingriffe Zahnextraktionen operative Zahnentfernung operative Entfernung retinierter Zähne Zahntransplantationen WSR (Frontzähne und Prämolaren) Kleine Tu-Resektionen (Fibrome, Epuliden etc.) Einfache Implantation Parochirurgie
Gruppe 4	Eingriffe mit großer Blutungsgefahr Große Wundfläche (z.B. ausgedehnte Vestibulumplastik) Komplizierte Operationen an retinierten Zähnen Größere elektive Eingriffe komplizierte Implantation und Augmentation Eingriffe mit schlechter Interventionsmöglichkeit bei Nachblutung tiefer reichende Operationen im Weichgewebe alle Operationen an der Kieferhöhle

Tabelle 5-4: Klassifizierung der Eingriffe

5.2.2 Chirurgisches Vorgehen

Wenn die Vorgeschichte des Patienten keine Kontraindikation beinhaltet, spricht nichts gegen die Verwendung von Lokalanästhetika mit gefäßverengender Wirkung. Man muss berücksichtigen, dass aufgrund der vasokonstriktorisches Wirkung der Lokalanästhetika eine Blutung möglicherweise nicht sofort erkannt werden kann. Bei einer Zahnextraktion könnte durch die Trennung von Krone und Wurzeln bzw. durch Separation der Zahnwurzeln der Umfang des Gewebetraumas vermindert werden. Mit Knochenwachs können die Blutungen im Knochen gestillt werden, die Einlage eines resorbierbaren Materials wie zum Beispiel eines Kollagenpräparats, ist auch indiziert. Die Wundränder werden mit resorbierbarem Nahtmaterial adaptiert. Zusätzlich könnte man auch Fibrinkleber

applizieren. Während der ersten Stunde nach dem Eingriff schützt ein Aufbisstupfer die Wunde. Eine Operationswundspülung mit Tranexamsäurelösung hat sich bewährt. Eine Mundspülung in den ersten 4 Tagen postoperativ mit Tranexamsäurelösung könnte durchgeführt werden. Das Anfertigen einer Tiefzieschiene präoperativ bei Risikopatienten erhöht die Sicherheit für den postoperativen Verlauf.⁴⁴

5.2.3 Applikation weiterer Medikamente

Vor der Verabreichung von zusätzlichen Medikamenten wie z.B. Analgetika, müssen bei antikoagulierten Patienten mögliche Wechselwirkungen oder Interaktionen berücksichtigt werden. Hemmt dieses zusätzliche Medikament die Thrombozytenaggregation, so könnte es zu einer erhöhten Blutungsneigung kommen. Oder umgekehrt, schwächt dieses zusätzliche Medikament die Marcumarwirkung ab, könnte es zur Thrombose-Bildung kommen. Es ist sehr wichtig, die Fachinformation der Packungsbeilage genau zu lesen und auf mögliche Wechselwirkung sowie Gegenanzeigen zu achten. Beispielsweise kann Phenylbutazon (nichtsteroidales Antirheumatikum) die Cumarinwirkung verstärken. Im Gegenteil dazu schwächen die Barbiturate die Cumarinwirkung ab. Bei Einnahme Thrombozytenaggregationshemmern (ASS, Clopidogel) kann es zusätzlich zu starken Blutungen kommen.⁴⁵

Folgende Richtlinien gelten für den Einsatz zusätzlicher Medikamente:

- Medikamenten-Einsatz nur mit nachgewiesener therapeutischer Wirkung
- Zurückhaltung bei Medikamenten, die nicht klinisch getestet sind
- Anwendung von Medikamenten nach Nutzen-Risiko-Abwägung so wie die individuelle Abstimmung
- Beachtung möglicher unerwünschter Nebenwirkungen oder Wechselwirkungen der Medikamente
- Einsatz von Kombinationspräparaten nur falls der erwünschte Gesamteffekt zustande kommt bzw. durch Kombination eine verringerte Nebenwirkungsrate erreicht wird.⁴⁶

Auch Antibiotika, wenn sie in mehreren Dosen gegeben werden, können den gerinnungshemmenden Effekt der Antikoagulantien verstärken. Eine prophylaktische Antibiotikagabe wird nicht empfohlen. Ihre Anwendung sollte sich ausschließlich auf die therapeutische Behandlung beschränken (z.B. bei Endokarditisgefahr). Sogar eine systemische perioperative Antibiotikagabe zur Vermeidung postoperativer Wundinfektion bei Patienten ohne infektionsprädisponierende Systemerkrankung ist nicht erforderlich.⁴⁷

5.2.4 Stationäre Behandlung

Bei stationärer Behandlung müssen mögliche Grunderkrankungen und deren Risikofaktoren besonders beachtet werden. Eine umfangreiche chirurgische Sanierung bzw. eine Operation erfordern möglicherweise eine kurzfristige Anhebung oder Abschwächung der Gerinnungsfähigkeit. Dabei kommen Heparinperfusoren oder die sc. Gabe von niedermolekularem Heparin zur Anwendung. Bei der Umstellung von Phenprocoumon auf Heparin und zurück ist ein intensives Monitoring notwendig, in diesen Fällen ist eine stationäre Behandlung indiziert.

5.2.5 NOAKs und Notfallmanagement

Insbesondere bei antikoagulierten Patienten kann es zu peri- und postoperativen Blutungen kommen. Bei nicht bedrohlichen Blutungen kann aufgrund der kurzen Halbwertszeit der NOAKs zugewartet werden.

Nach erfolgtem zahnärztlich-chirurgischem Eingriff wird eine Hochlagerung des Oberkörpers und eine entsprechende Kühlung der Wunde empfohlen.

Bei einem geplanten Eingriff und wenn ausreichend Zeit zur Verfügung steht, kann der Zahnarzt/die Zahnärztin im Vorfeld einen Abdruck nehmen und im zahntechnischen Labor eine Tiefziehfolie oder Verbandsplatte anfertigen lassen, die den Alveolarfortsatz im Operationsgebiet umfasst. Nach der chirurgischen Nahtversorgung wird dem Patienten die vorher hergestellte Verbandsplatte eingesetzt, um eine dauernde leichte Kompressionswirkung auf das Wundgebiet zu erreichen.

Grundsätzlich versucht man eine ausreichende Blutstillung durch genügend starken Druck und durch das Vernähen der Wunde zu erreichen.

Zusätzlich zur Nahtversorgung kann als gerinnungsfördernde Maßnahme eine Fibrinklebung erfolgen. Die aktuellen Fibrinkleber sind in Form von zwei räumlich voneinander getrennten Komponenten verpackt. Diese beiden Komponenten sollen unmittelbar vor der Verwendung in der mitgelieferten Mischspritze gemischt werden, dadurch reagieren die beiden Komponenten miteinander: Das Thrombin der einen Komponente bewirkt die Umwandlung des Fibrinogens der anderen Komponente in Fibrin. Durch den zusätzlichen Einsatz von Tranexamsäure kann die Nachblutungshäufigkeit reduziert werden.^{48 49}

Bei schweren Blutungen können Prothrombinkomplex-Konzentrate oder gerinnungsaktives Plasma verabreicht werden. Eine detaillierte Auflistung aller Maßnahmen, die bei starken Blutungen zu ergreifen sind, findet man im Deutschen Ärzteblatt.⁵⁰

6 Diskussion

Ziel der Diplomarbeit war es, die Vor- und Nachteile der NOAKs gegenüber den klassischen Antikoagulantien herauszuarbeiten und das alte „Grazer Gerinnungskonzept“ um alle für die NOAKs geltenden Maßnahmen zu erweitern. Die im Rahmen dieser Diplomarbeit durchgeführte Literaturrecherche ergab, dass die NOAKs einige Vorzüge gegenüber den etablierten Antikoagulantien besitzen. Ein großer Vorteil dieser neuen, direkten Antikoagulantien ist die effektive und reversible Hemmung des jeweiligen Gerinnungsfaktors (FIIa oder FXa), sodass eine routinemäßige Gerinnungsüberwachung nicht mehr notwendig ist. Auch kann die Dosierung der NOAKs bei den meisten Patienten über einen sehr großen Zeitraum konstant gehalten werden.⁵⁰ Weiters ergab die Literaturrecherche, dass NOAKs im Vergleich zu den Vitamin-K Antagonisten eine deutliche und klinisch relevante Reduktion intrakranieller Blutungen zeigen.

Als Ergebnis dieser Diplomarbeit ist die Erstellung des „neuen Grazer Gerinnungskonzeptes“ anzusehen. Als Basis diente das bereits bestehende „Grazer Gerinnungskonzept“, in welches alle für die NOAKs geltenden Gerinnungstests, Grenzwerte und Basismaßnahmen eingearbeitet wurden. Somit steht den Zahnärzten/Zahnärztinnen der MUG Graz ein „Manual“ zur Verfügung, um zahnärztlich-chirurgische Eingriffe an sowohl mit „alten“ als auch mit „neuen“ Antikoagulantien behandelten Patienten durchzuführen.

Bei routinemässigen zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen, wie z.B. einfachen Zahnextraktionen, ist es nicht notwendig, die Einnahme von NOAKs auszusetzen. Dasselbe gilt für die „alten“ Antikoagulantien: Die Unterbrechung der Antikoagulationstherapie mit VKA vor zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen ohne gesicherte Evidenz für die Notwendigkeit dieser Maßnahme stellt für den Patienten ein unnötiges, lebensbedrohliches Risiko dar.⁵¹

Bei komplizierteren zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen, wie z.B. der Mehrfach-Extraktion von Zähnen, muss die Einnahme der NOAKs ausgesetzt werden. Die geeigneten Zeitpunkte sind im „neuen Grazer Gerinnungskonzept“ festgehalten. Die für die tägliche zahnärztliche Praxis wichtigsten Maßnahmen zur Vermeidung von Blutungen sind in dieser Diplomarbeit in Kapitel 5 aufgelistet. Die wichtigsten sind folgende: i) durch die Trennung der Krone von den Wurzeln kann man das

Ausmaß der Gewebsschädigung möglichst klein halten ii) Verwendung von Kollagenpräparaten zur Blutstillung im Knochen iii) Wundränder mit resorbierbarer Naht adaptieren iv) Verwendung eines Aufbißtupfers v) Operationswunde mit Tranexamsäurelösung spülen, bis zu vier Tage lang vi) präoperative Tiefziehschiene vii) falls sich die Nachblutungen nicht stoppen lassen, Einweisung des Patienten in eine gerinnungskompetente Klinik.

Ob der Verzicht auf Gerinnungskontrollen bei der Therapie mit NOAKs tatsächlich medizinisch begründet ist, oder Teil einer Marketingstrategie, ist zur Zeit Gegenstand heftiger Diskussion.⁵²

RE-LY-Studie

Diese Studie wurde an über 18 000 Patienten mit Vorhofflimmern durchgeführt.⁵³ Die Antikoagulation mittels Warfarin wurde mit jener mittels Dabigatran (110 mg oder 150 mg zwei Mal täglich) verglichen. In der Dabigatran-Gruppe 110 mg gab es signifikant weniger Blutungen als bei der Warfarin- und der Dabigatran 150 mg-Gruppe. Es gab in beiden Dabigatran-Gruppen signifikant weniger intrakranielle Blutungen als in der Warfarin-Gruppe. Die Autoren schließen, dass beide Dabigatran-Gruppen besser zur Antikoagulation der Patienten geeignet sind als Warfarin

ROCKET-Studie

Diese Studie wurde an über 14 000 Patienten mit Vorhofflimmern durchgeführt.⁵⁴ Die Antikoagulation mittels Warfarin wurde mit mittels Rivaroxaban verglichen. In dieser Studie wurde gezeigt, dass in der Rivaroxaban-Gruppe signifikant weniger intrakranielle und tödliche Blutungen auftraten, währenddessen beide Antikoagulantien gleich effektiv waren in der Hintanhaltung von Schlaganfällen und systemischen Embolien.

RE-ALIGN-Studie

Diese Studie wurde an 252 Patienten mit künstlichen Herzklappen durchgeführt.⁵⁵ In dieser Studie konnte allerdings kein Vorteil von Dabigatran gegenüber Warfarin festgestellt werden: Unter Dabigatran kam es zu mehr thromboembolischen Ereignissen (Klappenthrombosen, Schlaganfall und Herzinfarkt) als unter Warfarin

(10,0% vs. 4,5%). Ebenfalls war die Rate der schweren Blutungen mit 3,8 vs. 1,1% erhöht, wobei vor allem postoperative hämorrhagische Perikard-Ergüsse auftraten. Diese Studie hat gezeigt dass die Pathophysiologie von Fremdkörperoberflächen in der Gefäßstrombahn noch viele Fragen offen lässt.

APPRAISE2-Studie

In dieser Studie wurde gezeigt, dass Apixaban die Zahl schwerer Blutungsereignisse ohne gleichzeitige Reduktion der kardiovaskulären ischämischen Geschehnisse gesteigert hat. Diese Studie zeigt also deutlich, dass die Kombination dieses Medikaments mit Thrombozytenfunktionshemmern keinen großen Spielraum hinsichtlich der Dosierung zulässt.⁵⁶

Alegret J.M. et al. (2014) zeigten in einer Studie an 416 Patienten mit Vorhofflimmern, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen Vitamin-K Antagonisten und den NOAKs im Hinblick auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der antikoagulierten Patienten gibt.⁵⁷

Winkelmayer W.C. veröffentlichte 2014, dass bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (Kreatinin-Clearance 30 bis 50 ml / min), NOAKs sich in ihrer Wirksamkeit nicht unterscheiden von Vitamin-K-Antagonisten bezüglich Häufigkeit der Schlaganfälle.⁵⁸

Eine große Studie von Chai-Adisaksopha C. et al. (2014) aus Kanada hat gezeigt, dass die NOAKs das Risiko der intrakraniellen Blutung, tödlicher Blutungen und klinisch relevanter Blutungen deutlich reduzieren konnten. Für Blutungen im Gastrointestinaltrakt gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen VKA und NOAKs.⁵⁹

Die Studie von Madan S. et al. (2014) zeigte, dass bei der Verschreibung von NOAKs zur Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern eine gründliche individuelle Anamnese erhoben werden sollte.

Eine Studie von Yang E. (2014) ist zu folgenden Ergebnissen gekommen:

- Unter den Patienten mit Vorhofflimmern (die mit Warfarin oder NOAKs behandelt werden) sind Blutungen bei den Patienten mit niedrigem Körpergewicht, fortgeschrittenem Alter und Nierenfunktionsstörungen häufiger.
- Der Arzt/Die Ärztin kann geeignete Patienten für die Behandlung mit NOAKs erkennen und unerwünschte Ereignisse vermeiden indem er/sie eine gründliche Anamnese und eine umfassende Gerinnungskontrolle vornimmt.
 - Die am besten geeigneten Kandidaten für Dabigatran oder Rivaroxaban sind jene Patienten, die jünger als 75 Jahren sind mit normaler oder fast normaler Nierenfunktion und keiner Vorgeschichte mit Magen-Darm-Blutungen, selbstverständlich unter Einhaltung der Dosierungsschemata.
 - Die besten Kandidaten für Apixaban sind ältere Patienten (Alter > 75 Jahre) und solche mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance von 30-50 ml pro Minute).⁶⁰

Fuchs E.S. und Jakobs R. publizierten 2014, dass der Einsatz von NOAKs eine einfachere und verbesserte Antikoagulation von Patienten bei endoskopischen Interventionen ermöglicht. Die Gesamtrate an schweren Blutungskomplikationen ist ident mit der bei Warfarin, die bereits vermutete Zunahme gastrointestinaler Blutungskomplikationen durch den Gebrauch der NOAKs wird bestätigt. Die Autoren fordern, Indikationen und Kontraindikationen genauer zu beachten. Es wird darauf hingewiesen, dass keine Präparate zur spezifischen Antagonisierung der Wirkung von NOAKs im Falle einer Blutung existieren. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit ist deren Einsatz im klinischen Alltag bei endoskopischen Eingriffen mit erhöhtem Blutungsrisiko gut steuerbar. Der Behandler wünscht sich allerdings mehr Daten und evidenzbasierte Empfehlungen zum Einsatz der Medikamente bei endoskopischen Eingriffen, Therapien und Komplikationen, bezüglich des periinterventionellen Bridgings unter NOAKs und bezüglich Vorgehensweisen und Möglichkeiten des Antidots im Notfall.⁶¹

Yasaka M. und Okada Y. (2013) wiesen darauf hin, dass, wenn man größere Blutungen während der Antikoagulation verhindern möchte, es sehr wichtig ist, gewisse steuerbare Risikofaktoren wie arteriellen Bluthochdruck, Diabetes

mellitus, Rauchen, und Alkoholkonsum zu beachten. Bei schweren Blutungen unter Antikoagulation sollte die Therapie abgebrochen werden, Blutungen müssen durch mechanische Kompression oder chirurgische Eingriffe gestoppt werden.⁶²

Bei Verschreibung von NOAKs muss man betonen, dass die Selbstüberwachung bezüglich aller Blutungskomplikationen sehr wichtig ist⁶³

In Tabelle 6-1 sind nochmals alle Vorteile der NOAKs gegenüber den VKA aufgelistet:

Vorteilhafte Eigenschaft	Auswirkung auf klinische Anwendung
Direkte Hemmung eines Gerinnungsfaktors (Faktor Xa bzw. Thrombin)	Gezielter Wirkmechanismus im Gerinnungsablauf
Orale Wirksamkeit	Eignung für Langzeitantikoagulation und Verbesserung der Handhabung im Vergleich zu Heparinen
Rascher Wirkbeginn und rasches Ende der Wirksamkeit	Keine überbrückende Antikoagulation vor operativen Eingriffen erforderlich
Im Vergleich zu VKA wesentlich geringere Wechselwirkung mit Pharmaka	Besser kalkulierbare Antikoagulation
Keine Wechselwirkung mit Nahrungsmitteln	Besser kalkulierbare Antikoagulation und Verbesserung der Patientencompliance
Fixe Dosierungen für verschiedene Indikationen	Keine Notwendigkeit der individuellen laborgesteuerten Dosierung mit regelmäßigen Dosisanpassungen

Tabelle 6-1: Vorteilhaftes Eigenschaften der NOAK⁶⁴

Laut DGZMK sind bei Patienten mit VKA, die sich im therapeutischen Bereich befinden (INR 2.0 – 3.0), Extraktionen eines oder mehrerer Zähne und unkomplizierte Osteotomien ohne stärkere Blutungsgefahr möglich, natürlich unter Berücksichtigung entsprechender lokaler Blutstillungsmaßnahmen. Bei Extraktionen empfiehlt man die Trennung von Krone und Wurzeln bzw. die Separation der Wurzeln, um dadurch den Umfang eines Gewebetraumas zu vermindern. Obwohl also theoretisch im therapeutischen Bereich ein Blutungsrisiko besteht, ist es als gering einzustufen und kann in der Mehrzahl der Fälle durch lokale Maßnahmen beherrscht werden. Das Risiko ist geringer einzustufen als das Risiko einer Thromboembolie durch den Abbruch der Antikoagulationstherapie. Die Unterbrechung der Antikoagulationstherapie mit VKA vor zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen ohne gesicherte Evidenz für die Notwendigkeit dieser Maßnahme stellt für den Patienten ein unnötiges, lebensbedrohliches Risiko dar.⁶⁵

In der Studie von Breik O. et al. (2014) wird empfohlen, dass das Absetzen der Therapie mit Dabigatran bei Standardverfahren wie Wurzelbehandlung, restaurativer Behandlung und bei unkomplizierter Einzelzahnextraktion nicht notwendig ist. Man kann in solchen Fällen die Blutung mittels mechanischen Drucks oder lokalen, blutstillenden Maßnahmen stoppen.⁶⁶

Van Diermen D.E. et al. haben für den Zeitraum 2007-2012 eine systematische Literaturrecherche (MEDLINE, Embase) über den Einsatz von NOAKs in der Zahnmedizin durchgeführt. Die Autoren empfehlen, dass die Unterbrechung der oralen antithrombotischen Medikamente bei einer einfachen Zahnbehandlung nicht indiziert ist.⁶⁷

Firriolo F.J. und Hupp W.S. (2012) zeigten:

- Es ist für unkomplizierte Zahnextraktionen nicht notwendig ist, Dabigatran/Rivaroxaban bei Patienten mit normaler Nierenfunktion abzusetzen
- Eventuell auftretende Blutungen können durch lokale, blutstillende Maßnahmen gestoppt werden
- Bei größeren Eingriffen, die starke Blutungen mit sich ziehen können, ist ein Absetzen der NOAKs mindestens 24 Stunden oder länger vor dem geplanten Eingriff notwendig.
- Vor solchen Eingriffen ist eine Gerinnungskontrolle notwendig. Empfohlen wird ein Primärverschluss (Versorgung der Wunde mit der Naht) und die Verwendung lokaler, blutstillender Maßnahmen
- Die Einnahme von Dabigatran/Rivaroxaban bei erhöhtem Blutungsrisiko erfolgt in der Regel 24 bis 48 Stunden postoperativ. Bei Auftreten von postoperativen Blutungen empfiehlt man die Transfusion von Erythrozytenkonzentrat oder Frischplasma.
- Es sind zusätzliche Studien notwendig, um die Sicherheit dieser Medikamente genauer zu überprüfen.⁶⁸

Es muss darauf hingewiesen werden, dass zurzeit bei Blutungskomplikationen oder im Falle eines Noteingriffs kein Antidot zur Normalisierung der Gerinnung zur Verfügung steht. Auch stehen den meisten Gerinnungslabors keine labordiagnostischen Methoden zur Verfügung um eine Restwirkung oder Akkumulation von NOAKs nachweisen zu können.

Die Entwicklung spezifischer und kostengünstiger Gerinnungstests ist dringend erforderlich.

7 Literaturverzeichnis

- ¹ Vgl. R. Andreesen und H.Heimpel (Hrsg.), *Klinische Hämatologie*, München, Elsevier, Urban & Fischer, 2009, 276.
- ² Vgl. Florian Horn, *Biochemie des Menschen: das Lehrbuch für das Medizinstudium*, Stuttgart, Thieme, 2012, 529.
- ³ Vgl. Ulrich Welsch, *Lehrbuch Histologie*, München, Elsevier, Urban & Fischer, 2010, 189.
- ⁴ Vgl. Jürgen Hescheler, Rüdiger Köhling, und Erwin-Josef Speckmann, *Physiologie*, München, Elsevier, Urban et Fischer, 2013, 324.
- ⁵ Vgl. Florian Horn, *Biochemie des Menschen: das Lehrbuch für das Medizinstudium*, Stuttgart, Thieme, 2012, 530.
- ⁶ „Gerinnungskaskade.jpg (JPEG-Grafik, 524 × 387 Pixel)“, zugegriffen 10. Oktober 2014, <http://www.kardionet.com/Images/Gerinnungskaskade.jpg>.
- ⁷ Vgl. Hescheler, Köhling, und Speckmann, *Physiologie*, München, Elsevier, Urban & Fischer, 2008, 324.
- ⁸ Vgl. Rainer Klinke und Rosemarie Baumann, *Physiologie*, Stuttgart; New York, NY: Thieme, 2010, 254.
- ⁹ Vgl. Erwin-Josef Speckmann, *Physiologie*, München, Elsevier, Urban & Fischer, 2008, 339.
- ¹⁰ Vgl. Robert F Schmidt und Florian, Heckmann, Manfred Lang, *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*, Heidelberg, Springer-Medizin-Verl., 2010, 498.
- ¹¹ Vgl. Hans D Bruhn, *Hämostaseologie für die Praxis: sicher durch den klinischen Alltag*, Stuttgart, Schattauer, 2011, 275.
- ¹² Vgl. Leonardo Bianchi und Ursus-Nikolaus Riede, *Allgemeine und spezielle Pathologie*, Stuttgart, Thieme, 2004, 403.
- ¹³ Vgl. Marlies Michl, *Basics Hämatologie*, München: Elsevier, Urban & Fischer, 2013, 101.
- ¹⁴ „Gerinnung hemmen - Neue direkte Antikoagulanzen versus“, zugegriffen 3. November 2014, <http://allgemeinarzt-online.de/a/1562572>.
- ¹⁵ Vgl. „BDC|Online - Information und Service für Deutsche Chirurgen“, zugegriffen 18. September 2014, http://www.bdc.de/index_level3.jsp?form=Dokumente&documentid=4B04AA856949529EC1257A320036EBED.

-
- ¹⁶ Vgl. Freissmuth, Offermanns, Böhm, *Pharmakologie und Toxikologie*, Heidelberg, Springer Medizin Verlag, 2012, 420.
- ¹⁷ Vgl. Claudia Dellas, *Crashkurs Pharmakologie: Repetitorium mit Einarbeitung der wichtigsten Prüfungsfakten*, München, Elsevier, Urban & Fischer, 2011, 102.
- ¹⁸ Vgl. Ernst Mutschler, *Mutschler Arzneimittelwirkungen kompakt: Basiswissen Pharmakologie, Toxikologie*, Stuttgart, Wiss. Verl.-Ges., 2005, 251.
- ¹⁹ Vgl. Heinz, Mohr, Klaus, Hein, Lutz, Kuschinsky, Gustav Lüllmann, *Pharmakologie und Toxikologie Arzneimittelwirkungen verstehen - Medikamente gezielt einsetzen*, Stuttgart; New York, NY: Thieme, 2010, 201.
- ²⁰ Vgl. Eduard Burgis, *Intensivkurs: Allgemeine und spezielle Pharmakologie*, München, Jena, Elsevier, Urban & Fischer, 2008, 237.
- ²¹ Vgl. K.Schrör (Hrsg.), *Antithrombotische Pharamka*, Frechen, Dr.Schrör Verlag, 101.
- ²² Vgl. Lüllmann, *Pharmakologie und Toxikologie Arzneimittelwirkungen verstehen - Medikamente gezielt einsetzen*, Stuttgart, Thieme, 2010,196.
- ²³ „Harrisons Innere Medizin Online, 18. Auflage“, zugegriffen 8. Februar 2015, http://www.eharrison.de/b2b-web/public/images/chapter/cp_H18_7_118.
- ²⁴ Vgl. Miriam, Sandner, Franziska Kuse, *Basics allgemeine Pharmakologie*, München, Elsevier, Urban & Fischer, 2009, 60.
- ²⁵ Vgl. Thomas Herdegen, *Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie*, Stuttgart, Thieme, 2013, 155.
- ²⁶ Vgl. Klaus Aktories, Clemens Allgaier, und Wolfgang Forth, *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, München, Elsevier, Urban et Fischer, 2013, 520.
- ²⁷ Vgl. Ernst, Geisslinger, Gerd, Kroemer, Heyo K Mutschler und Sabine, Ruth, Peter Menzel, *Mutschler Arzneimittelwirkungen Lehrbuch der Pharmakologie, der klinischen Pharmakologie und Toxikologie*, Stuttgart, Wiss. Verl.-Ges., 2013, 484.
- ²⁸ „Apixaban.png (PNG-Grafik, 600 × 443 Pixel) - Skaliert (82%)“, zugegriffen 10. Oktober 2014, <http://focus-blog.pharmxplorer.at/wp-content/uploads/2010/07/apixaban.png>.
- ²⁹ Vgl. Klaus Aktories, Clemens Allgaier, und Wolfgang Forth, *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, München, Elsevier, Urban et Fischer, 2013, 521.

-
- ³⁰ Vgl. „Deutsches Ärzteblatt: Vorhofflimmern: Edoxaban neue Alternative zu Warfarin“, zugegriffen 8. Oktober 2014, <http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/56658/Vorhofflimmern-Edoxaban-neue-Alternative-zu-Warfarin>.
- ³¹ Vgl. Freissmuth, Offermanns, Böhm, *Pharmakologie und Toxikologie*, Berlin, Springer, 2012, 422.
- ³² Vgl. Klaus Aktories, Clemens Allgaier, und Wolfgang Forth, *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, München, Elsevier, Urban et Fischer, 2013, 518.
- ³³ Vgl. Kikelj D., „*Peptidomimetic Thrombin Inhibitors*“, *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003; 487.
- ³⁴ Vgl. „compendium.ch“, zugegriffen 8. Oktober 2014, <http://compendium.ch/home/de?Platform=Desktop>.
- ³⁵ Vgl. Freissmuth, Offermanns, Böhm, *Pharmakologie und Toxikologie*, Berlin, Springer, 2012 427.
- ³⁶ Vgl. Eckhard Beubler, *Kompendium der Pharmakologie gebräuchliche Arzneimittel in der Praxis*, Wien, Springer, 2007, 55.
- ³⁷ Vgl. Freissmuth, Offermanns, Böhm, *Pharmakologie und Toxikologie*, Berlin, Springer, 422.
- ³⁸ „Oral and dental expert group. Therapeutic guidelines: oral and dental. Version 2. Melbourne: Therapeutic guidelines limited, 2012“.
- ³⁹ Vgl. Norbert Schwenzler und Uwe Eckelt, *Zahnärztliche Chirurgie*, Stuttgart, Thieme, 2009, 303.
- ⁴⁰ Vgl. Norbert Schwenzler u. a., *Chirurgische Grundlagen*, Stuttgart, Thieme, 2008, 199.
- ⁴¹ Vgl. „Zahnärztliche Chirurgie bei Patienten mit Antikoagulanzen-therapie - Zahnaerztliche_Chirurgie_bei_Patienten_mit_Antikoagulanzen-therapie.pdf“, 2, zugegriffen 9. Oktober 2014, http://www.dgzmk.de/uploads/tx_szdgzmkdocuments/Zahnaerztliche_Chirurgie_bei_Patienten_mit_Antikoagulanzen-therapie.pdf.
- ⁴² „EHRA practical guide on the use of new oral anti... [Eur Heart J. 2013] - PubMed - NCBI“, zugegriffen 9. Oktober 2014, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23625209>.
-

-
- ⁴³ Vgl. „EHRA practical guide on the use of new oral anti... [Eur Heart J. 2013] - PubMed - NCBI“, zugegriffen 9. Oktober 2014, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23625209>.
- ⁴⁴ Vgl. Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund - und Kieferheilkunde“, zugegriffen 9. Oktober 2014, <http://www.dgzmk.de/>.
- ⁴⁵ Vgl. „Deutsche Gesellschaft für Zahn-,Mund - und Kieferheilkunde“, zugegriffen 9. Oktober 2014, <http://www.dgzmk.de/>
- ⁴⁶ Vgl. Norbert Schwenger u. a., *Chirurgische Grundlagen*, Stuttgart, Thieme, 2008, 238.
- ⁴⁷ Vgl. „Deutsche Gesellschaft für Zahn-,Mund - und Kieferheilkunde“, zugegriffen 9. Oktober 2014, <http://www.dgzmk.de/>
- ⁴⁸ Vgl. Sönke Müller, *Notfallmanagement in der Zahnarztpraxis ein praktischer Ratgeber für jeden Zahnarzt*, Balingen, Spitta, 2009, 145–147.
- ⁴⁹ Vgl. Norbert Schwenger u. a., *Chirurgische Grundlagen*, Stuttgart, Thieme, 2008, 200–202.
- ⁵⁰ Steiner T. „Neue direkte Antikoagulantien: Was im Notfall zu beachten ist“, *Dtsch Arztebl* 2012; 109: A-1928.
- ⁵¹ Vgl. „Deutsche Gesellschaft für Zahn-,Mund - und Kieferheilkunde“, zugegriffen 9. Oktober 2014, <http://www.dgzmk.de/>
- ⁵² Simeon L, Nagler M, Wuillem WA. „Neue orale Antikoagulantien – Einfluss auf Gerinnungstests“, *Dtsch med Wochenschr* ; 2014; 139: 94-99.
- ⁵³ Connolly S.J. et al. „Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation“, *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-1151.
- ⁵⁴ Patel et al. „Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation“, *N Engl J Med* 2011; 365: 883–891.
- ⁵⁵ Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M et al. „Dabigatran versus warfarin in patients With mechanical heart valves“, *N Engl J Med* 2013; 369:1206– 1214.
- ⁵⁶ Alexander JH, Lopes RD, James Set al. „Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronarysyndrome“, *N Engl J Med* 2011; 365: 699–708.
- ⁵⁷ Josep M. Alegret u. a., „New Oral Anticoagulants vs Vitamin K Antagonists: Benefits for Health-Related Quality of Life in Patients with Atrial Fibrillation“, *International Journal of Medical Sciences* 2014; 680–84.

-
- ⁵⁸ Wolfgang C. Winkelmayr, „Review: In CKD, Novel Oral Anticoagulants Do Not Differ from Vitamin K Antagonists for Efficacy or Bleeding“, *Annals of Internal Medicine* 2014; JC10.
- ⁵⁹ Chatree Chai-Adisaksopha u. a., „The Impact of Bleeding Complications in Patients Receiving Target-Specific Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-Analysis“, *Blood* 2014; 2450–58.
- ⁶⁰ Eugene Yang, „A Clinician’s Perspective: Novel Oral Anticoagulants to Reduce the Risk of Stroke in Nonvalvular Atrial Fibrillation--Full Speed Ahead or Proceed with Caution?“, *Vascular Health and Risk Management* 2014; 507–22.
- ⁶¹ E.-S. Fuchs und R. Jakobs, „Novel oral anticoagulants in gastroenterology routine“, *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2014; 1784–86.
- ⁶² Masahiro Yasaka und Yasushi Okada, „Prevention and treatment of major bleeding during anticoagulation“, *Rinshō Shinkeigaku = Clinical Neurology* 2013; 997–99.
- ⁶³ Shivanshu Madan u. a., „Use of Novel Oral Anticoagulant Agents in Atrial Fibrillation: Current Evidence and Future Perspective“, *Cardiovascular Diagnosis and Therapy* 2014; 314–23.
- ⁶⁴ S. Haas und S. Schellong, „Neue orale direkte Antikoagulanzen: Viele Vorteile, aber offene Fragen“, *Der Internist* 2014; 537–46.
- ⁶⁵ Vgl. „Deutsche Gesellschaft für Zahn-,Mund - und Kieferheilkunde“, zugegriffen 9. Oktober 2014, <http://www.dgzmk.de/>
- ⁶⁶ O. Breik u. a., „Protocol in Managing Oral Surgical Patients Taking Dabigatran“, *Australian Dental Journal* 2014; 296–301.
- ⁶⁷ Denise E. van Diermen, Isaäc van der Waal, und Johan Hoogstraten, „Management Recommendations for Invasive Dental Treatment in Patients Using Oral Antithrombotic Medication, Including Novel Oral Anticoagulants“, *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology* 2013; 709–16.
- ⁶⁸ F. John Firriolo und Wendy S. Hupp, „Beyond Warfarin: The New Generation of Oral Anticoagulants and Their Implications for the Management of Dental Patients“, *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology* 2012; 431–41.