

# Orale Antikoagulation – Perioperatives Management in der zahnärztlichen Chirurgie

Obwohl Patienten unter oraler Antikoagulation zum Praxisalltag gehören, herrscht noch immer verbreitet Unsicherheit über Vorbereitung, Durchführung und Nachsorge zahnärztlich-chirurgischer Eingriffe bei diesen Patienten. Der vorliegende Artikel hat zum Ziel, mit kurzgefassten Hintergrundinformationen und praktischen Handlungsempfehlungen auf der Basis der aktuellen Literatur solche Unsicherheiten zu minimieren, um Patienten unter oraler Antikoagulation im ambulanten Bereich sicher zahnärztlich-chirurgisch zu behandeln. Dafür ist es essenziell, dass die Zahnärztin bzw. der Zahnarzt solide Kenntnisse über aktuelle Indikationen, Dosierungen und Dosisreduktionskriterien, Medikamenteninteraktionen und potenzielle Einflussgrößen auf die Wirkspiegel der Antikoagulantien und mithin das Blutungsrisiko hat. Die perioperative Pausierung einer oralen Antikoagulation muss dabei stets in kritischer Nutzen-Risiko-Abwägung des thromboembolischen Risikos und ggf. in enger Rücksprache mit der behandelnden Internistin bzw. dem behandelnden Internisten erfolgen.

## 1. Orale Antikoagulation

### 1.1 Bedeutung in der zahnärztlichen Chirurgie

In der zahnärztlichen Chirurgie stellen postoperative Nachblutungen ein ernst zu nehmendes Eingriffsrisiko dar.<sup>1,2</sup> Eine

Therapie mit oralen Antikoagulantien erhöht unweigerlich das Blutungsrisiko. In vielen Indikationsgebieten wurden die klassischen Vitamin-K-Antagonisten (VKA; Phenprocoumon [Falithrom®, Marcumar®], Warfarin [Coumadin®]) von den „direkten“ bzw. „neuen“ oder

„Nicht-Vitamin-K-Orale Antikoagulantien“ (im Folgenden „NOAK“ abgekürzt) abgelöst.<sup>2</sup> Der „Siegeszug“ der NOAKs lässt sich in der Thromboembolieprophylaxe bei Vorhofflimmern veranschaulichen, lange Zeit eine Domäne der Antikoagulationstherapie mit VKA.

	Standarddosierung	Dosisreduktion/Bemerkung
<b>Dabigatran (PRADAXA®)</b>	2 x 150 mg	2 x 110 mg, wenn Alter > 80 Jahre, Co-Medikament mit Verapamil, erhöhtes Blutungsrisiko
+ Stent + ASS und Clopidogrel („triple“ Therapie)	2 x 110 mg	niedrigste zugelassene Dosis (Neumann FJ et al., EHJ 2019 Jan 7;40(2):87–165)
+ Clopidogrel („duale“ Therapie)	2 x 110 mg oder 2 x 150 mg	nach: Cannon CP et al., NEJM 2017; 371:1513–1524
<b>Apixaban (ELIQUOS®)</b>	2 x 5 mg	2 x 2,5 mg, wenn mind. 2 von 3: Gewicht ≤ 60 kg, Alter ≥ 80 Jahre, Kreatinin ≥ 133 µmol/L; oder wenn GFR 15–29 ml/min
+ Stent + ASS und Clopidogrel („triple“ Therapie)	2 x 2,5 mg	niedrigste zugelassene Dosis (Neumann FJ et al., EHJ 2019 Jan 7;40(2):87–165)
+ Clopidogrel („duale“ Therapie)	2 x 5 mg	Dosisreduktion gemäß o.g. Empfehlungen bei Vorhofflimmern, nach: Lopes et al., NEJM 2019; 380:1509–1524
<b>Edoxaban (LIXIANA®)</b>	1 x 60 mg	1 x 30 mg, wenn Gewicht ≤ 60 kgm GFR ≤ 50 mL/min, Co-Medikation mit den starken PGP-Inhibitoren Cyclosporin, Erythromycin, Ketoconazol oder Dronedaron
+ Stent + ASS und Clopidogrel („triple“ Therapie)	1 x 30 mg	niedrigste zugelassene Dosis (Neumann FJ et al., EHJ 2019 Jan 7;40(2):87–165)
+ Clopidogrel („Therapie“)	1 x 60 mg	Dosisreduktion gemäß o.g. Empfehlungen bei Vorhofflimmern, nach: Vranckx P et al., Lancet 2019 Oct 12;394(10206): 1335–1343
<b>Rivaroxaban (XARELTO®)</b>	1 x 20 mg	1 x 15 mg, wenn GFR ≤ 50 mL/min
+ Stent + ASS und Clopidogrel („triple“ Therapie)	1 x 15 mg	niedrigste zugelassene Dosis (Neumann FJ et al., EHJ 2019 Jan 7;40(2):87–165)
+ Clopidogrel („Therapie“)	1 x 15 mg	1 x 10 g, wenn GFR 30–49 ml/min, nach: Gibson CM et al., NEJM 2016; 375:2423–2434
<b>Vitamin-K Antagonist</b>	Ziel-INR 2–3	Wenn Kontraindikationen gegen Therapie mit NOAK bestehen oder zusätzliche Indikation zur Antikoagulation mit VKA, Bspw. Mechan. Herzklappenprothesen. Ziel-INR kann im Einzelfall abweichen!
+ Stent + ASS und Clopidogrel („triple“ Therapie)	Ziel-INR 2–2,5	Der INR sollte bei „triple“ Therapie im niedrigen Zielbereich eingestellt werden. <b>ACHTUNG:</b> Bei mechan. Mitralklappenersatz Ziel-INR >2,5 halten (i.e. Ziel-INR 2,5–3)
+ Clopidogrel („Therapie“)	Ziel-INR 2–3	Ziel-INR 2,5–3,5 bei Pat. Mit mechan. Mitralklappenersatz

**Tab. 1 – Antikoagulation bei Vorhofflimmern.** Die Tabelle gibt eine kurz gefasste Übersicht über die Standarddosierungen und Kriterien zur Dosisreduktion für die derzeit zugelassenen NOAKs sowie für die Therapie mit VKA. Zusätzlich wird auf Grundlage aktueller Studien eine Übersicht zu den empfohlenen Dosierungen in Kombination mit Thrombozylenaggregationshemmern nach Koronarstentimplantation gegeben. NOAK – Nicht-Vitamin-K Orale Antikoagulantien, VKA – Vitamin-K-Antagonist, ASS – Acetylsalicylsäure, „triple“ Therapie bezieht sich auf die Kombination eines NOAK oder VKA mit ASS und Clopidogrel, „duale“ Therapie bezieht sich auf die Kombination eines NOAK oder VKA mit ASS oder Clopidogrel. Modifiz. nach: Steffel J et al., EHJ 2018 Apr 21;39(16): 1330–1393.

NOAK	Initialtherapie	restliche Therapiedauer	Langzeitprophylaxe (Rezidiv)
Dabigatran	Heparin/LMWH, mind. 5 Tage	2 x 150 mg; 2 x 110 mg analog Dosisreduktionskriterien bei Vorhofflimmern	2 x 150 mg; 2 x 110 mg analog Dosisreduktionskriterien bei Vorhofflimmern
Apixaban	2 x 10 mg, 7 Tage	2 x 5 mg; keine Dosisreduktion	2 x 2.5 mg
Edoxaban	Heparin/LMWH, 5 Tage	1 x 60 mg; 1 x 30 mg analog Dosisreduktionskriterien bei Vorhofflimmern	-
Rivaroxaban	2 x 15 mg, 21 Tage	1 x 20 mg; 1 x 15 mg wenn Blutungsrisiko überwiegt	1 x 20 mg

**Tab. 2 – Antikoagulation bei tiefer Beinvenenthrombose (TVT) und Langenarterienembolie (LAE).** Die Tabelle gibt eine Übersicht zu den Dosierungsempfehlungen der derzeit auf dem Markt befindlichen NOAKs. Die Therapie der TVT und/oder LAE wird präferenziell mit NOAKs empfohlen, eine Therapie mit VKA ist aber weiterhin möglich, beispielsweise, wenn Kontraindikationen gegen NOAKs bestehen oder eine andere Indikation zur VKA Therapie. LMWH – niedrigmolekulare Heparine, VKA – Vitamin-K-Antagonisten. Modifiz. nach: Steffel J et al., *EHJ* 2018 Apr 21(16):1330-1393 und Konstantinides SV et al., *EHJ* 2020 41, 543-603.

In dieser Indikation werden NOAKs seit 2016 den VKA vorgezogen; eine Ausnahme bilden lediglich Patienten mit Kontraindikationen, anderweitiger Indikation zur Antikoagulation mit VKA (bspw. Patienten mit mechanischen Herzklappenprothesen), sowie rheumatisch bedingte Mitralklappenstenosen.<sup>3</sup> Diese Bevorzugung der NOAKs begründet sich auf einer Vielzahl evidenzgesicherter Vorteile, wie schnellem Wirkbeginn, kurzen Halbwertszeiten, im Vergleich mit den VKA weniger Medikamenteninteraktionen und dem Wegfall einer routinemäßigen Therapieüberwachung, wie dies mittels regelmäßiger Gerinnungskontrollen für die Therapie unter VKA erforderlich ist.<sup>2,3</sup>

## 1.2 Indikationen und Dosierung

Eine Domäne der NOAK-Therapie ist, wie im vorangegangenen Abschnitt bereits angedeutet, das Vorhofflimmern. Die Indikation zur Antikoagulationstherapie ergibt sich dabei aus einer Score-basierten Abschätzung des Thromboembolierisikos.<sup>3</sup> Tabelle 1 gibt unter Berücksichtigung der aktuellen Studienlage eine Übersicht über die Standarddosierungen und Dosisreduktionskriterien der derzeit auf dem Markt befindlichen NOAKs und schließt Dosierungsempfehlungen bei Co-Medikation mit Thrombozytenaggregationshemmern nach Implantation von Koronarstents ein.<sup>4-8</sup>

Eine Antikoagulation mittels VKA bei Vorhofflimmern ist weiterhin möglich, beispielsweise, wenn Kontraindikati-

onen gegen eine NOAK-Therapie bestehen (z. B. hochgradig eingeschränkte Nierenfunktion oder Dialysepflicht, antizipierte signifikante Medikamenteninteraktionen [s. u.]), oder der Patient eine zusätzliche Indikation zur Therapie mit VKA hat, wie beispielsweise Patienten mit mechanischen Herzklappenprothesen.<sup>3</sup>

Eine weitere häufige Indikation zur Therapie mit oralen Antikoagulantien stellen tiefe Beinvenenthrombosen und/oder Lungenarterienembolien dar. Auch hier haben die NOAKs der Therapie mit VKA inzwischen den Rang abgelaufen;

es wird in der aktuellen Leitlinie die NOAK-Therapie klar bevorzugt.<sup>9</sup> Tabelle 2 gibt eine kompakte Übersicht zu aktuellen Dosierungsempfehlungen der derzeit auf dem Markt befindlichen NOAKs. Unter Therapie mit VKA wird typischerweise eine Ziel-INR von 2–3 angestrebt.

In Einzelfällen kann im chronischen Koronarsyndrom (überholter Terminus: „stabile KHK“) zur Sekundärprävention bei erhöhtem athero-thrombotischen Risiko niedrig dosiertes Rivaroxaban (2 x 2.5 mg) zusätzlich zu Acetylsalicylsäure eingesetzt werden.<sup>10</sup>

### Zahnärztlich-chirurgische Eingriffe mit sehr geringem Blutungsrisiko

Zahnextraktionen (1-3)

Parodontalchirurgie

orale Lappenplastiken

Kleine Weichgewebseingriffe

Osteotomien

Implantationen

Augmentationen

### Risikomodifikatoren

Alle Eingriffe mit **potenziell eingeschränkter Zugänglichkeit zu üblichen Maßnahmen der lokalen Hämostase**

- infizierte Wunden und Abszesse ohne angestrebten primären Wundverschluss (i.e. ohne Nahtversorgung)
- fehlende adäquate lokale Komprimierbarkeit (Eingriffe im Mundbodenbereich, Sinus maxillaris, retromaxillär)

**Tab. 3 – Blutungsrisiko bei zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen.** Im Allgemeinen sind zahnärztlich-chirurgische Eingriffe mit sehr geringem oder geringem Blutungsrisiko assoziiert. Eingriffsimmanente Risikomodifikatoren erhöhen möglicherweise das Blutungsrisiko.

Modifiz. nach: Steffel J et al., *EHJ* 2018 Apr 21;39(16):1330-1393 und Kämmerer PW et al., 2017 AWMF-Registriernummer: 083-018

Weitere Indikationen zur oralen Antikoagulation betreffen mechanische Herzklappenprothesen (in dieser Indikation bislang Alleinstellungsmerkmal der VKA) und die Prophylaxe thromboembolischer Komplikationen nach orthopädischer Chirurgie.<sup>8</sup>

## 2. Zahnärztliche Chirurgie unter oraler Antikoagulation

### 2.1 Beurteilung des eingriffsimmanenten Blutungsrisikos

Im Allgemeinen zählen zahnärztlich-chirurgische Eingriffe, die Maßnahmen der lokalen Hämostase (z. B. Nahtversorgung, Komprimierbarkeit) zugänglich sind, zu jenen mit sehr geringem oder geringem Blutungsrisiko (Tabelle 3).<sup>1,8</sup> Hierzu zählen Zahnextraktionen, orale Lappenplastiken, kleine Weichgewebeeingriffe, Osteotomien, Implantationen und Augmentationen.<sup>8</sup> Von diesen Eingriffen abzugrenzen sind Eingriffe mit potenziell erhöhtem Blutungsrisiko, bei denen Maßnahmen der lokalen Hämostase nicht in üblichem Maße angewendet werden können, z. B. infizierte Wunden und Abszesse ohne angestrebten primären Wundverschluss oder Eingriffe ohne adäquate lokale Komprimierbarkeit im Mundbodenbereich, im Sinus maxillaris und im retro-maxillären Raum (Tabelle 3).<sup>18</sup>

### 2.2 Beurteilung des Blutungsrisikos durch orale Antikoagulation

#### 2.2.1 Indikationsüberprüfung

Stellt sich ein Patient zum elektiven zahnärztlich-chirurgischen Eingriff vor, gilt es zu allererst, kritisch die Indikation für eine fortbestehende Therapie mit oralen Antikoagulanzen und im zweiten Schritt deren Dosierung zu überprüfen. Bei nicht (mehr) bestehender oder fraglicher fortbestehender Indikation sollte die Antikoagulation in Rücksprache mit der behandelnden Internistin bzw. dem behandelnden Internisten abgesetzt und der zahnärztlich-chirurgische Eingriff bis zum Abklingen der klinischen Wirksamkeit des Antikoagulans verschoben werden.

#### 2.2.2 Vitamin-K-Antagonisten

Zahnärztlich-chirurgische Eingriffe mit sehr geringem oder geringem eingriffsimmanentem Blutungsrisiko sind in Abwesenheit von Risikomodifikatoren (Tabelle 3) unter fortlaufender Therapie mit VKA im therapeutischen Bereich in kritischer Nutzen-Risiko-Abwägung möglich.<sup>11,12</sup> Mit einer erhöhten Inzidenz i. d. R. lokal kontrollierbarer postoperativer Nachblutungen ist zu rechnen und entsprechend Vorsorge zu treffen. 24 bis 48 Stunden präoperativ ist eine INR-Kontrolle obligat, ein INR-Wert im unteren Bereich des therapeutischen

Fensters anzustreben. Bei eingriffsimmanent erhöhtem Blutungsrisiko und/oder erhöhtem therapeutischen INR-Fenster (z. B. Patienten mit mechanischem Herzklappenersatz), sollte eine Behandlung durch Spezialisten/Fachkliniken und ggf. unter stationären Bedingungen erwogen werden.<sup>1</sup>

#### 2.2.3 Nicht Vitamin-K-Orale Antikoagulantien (NOAKs)

Zahnärztlich-chirurgische Eingriffe mit sehr geringem oder geringem eingriffsimmanentem Blutungsrisiko sind in Abwesenheit von Risikomodifikatoren (Tabelle 3) unter fortlaufender Therapie mit NOAKs möglich, auch wenn die Datenlage hierzu limitiert und das Evidenzniveau gering ist.<sup>2,8</sup> Insbesondere für Zahnextraktionen aber konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass diese trotz einer erhöhten Inzidenz postoperativer Nachblutungen ohne Unterbrechung der NOAK-Therapie unter lokalen hämostatischen Maßnahmen sicher ambulant durchführbar sind.<sup>13-16</sup> Der Operationszeitpunkt sollte dabei in möglichst großem Abstand zur letzten regulären Einnahme gewählt werden.<sup>1</sup> Aus praktischen Überlegungen heraus bietet sich die Planung des Eingriffszeitpunktes 18–24 Stunden nach der letzten regulären NOAK-Einnahme an, mit Pausierung einer Dosis von Apixaban oder

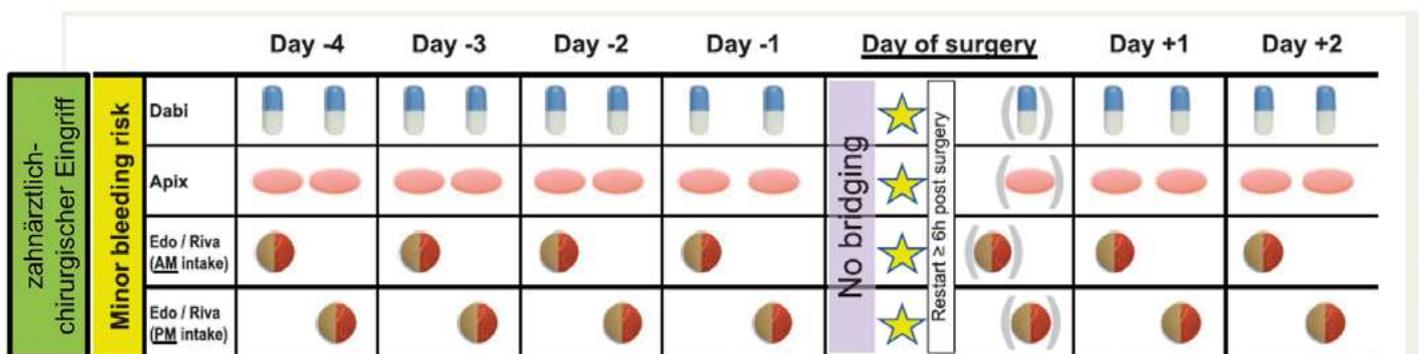


Abb. 1 – Peri-operatives Management bei sehr geringem eingriffsimmanentem und geringem NOAK-assoziierten Blutungsrisiko. Zahnärztlich-chirurgische Eingriffe ohne Risikomodifikatoren werden zu den Eingriffen mit nur sehr geringem Blutungsrisiko gezählt und können ohne Unterbrechung der NOAK-Therapie 18–24 Stunden nach der letzten regulären NOAK-Einnahme ambulant durchgeführt werden. Aus praktischen Überlegung bietet es sich an, die Morgendosis der 2-mal täglich einzunehmenden Substanzen Dabigatran und Apixaban am Morgen des Eingriffstages zu pausieren. Die Therapiefortführung sollte 6 Stunden nach dem Eingriff, jedoch nur bei suffizienter lokaler Hämostase, erfolgen. Ein sog. „Bridging“ ist nicht erforderlich. Dabi – Dabigatran; Apix – Apixaban; Edo – Edoxaban; Riva – Rivaroxaban. Modifiz. nach: Steffel J et al., *EHJ* 2018 Apr 21;39(16):1330-1393.

Dabigatran am Morgen des OP-Tages; die 1-mal täglich einzunehmenden Substanzen Edoxaban und Rivaroxaban können unterbrechungsfrei fortgeführt werden (Abbildung 1).<sup>8</sup> Die NOAK-Therapie kann bzw. sollte sechs Stunden nach dem Eingriff, jedoch nur bei suffizienter lokaler Hämostase, wieder aufgenommen und fortgeführt werden. Eine Entlassung des Patienten aus der ambulanten Behandlung in die Häuslichkeit darf nur bei kompletter Hämostase erfolgen, mit Handlungsempfehlungen bei Nachblutungen und (telefonischen) Erreichbarkeiten im Notfall.<sup>8</sup> Eingriffe mit erhöhtem Blutungsrisiko sollten gegebenenfalls einer Spezialistin/einem Spezialisten in einer Fachklinik und interdisziplinärer Beratung zugeführt werden.<sup>1</sup>

**2.2.3.1 Erhöhtes NOAK-assoziiertes Blutungsrisiko**

Ein erhöhtes NOAK-assoziiertes Blutungsrisiko kann aus einer eingeschränkten Nierenfunktion, signifikanten Medikamenteninteraktionen, einer Co-Medikation mit Thrombozytenaggregationshemmern und/oder nicht-steroidalen Antiphlogistika (NSAIDs) u. a. Einflussfaktoren resultieren (Abbildung 2).<sup>8</sup>

**• Nierenfunktionseinschränkung**

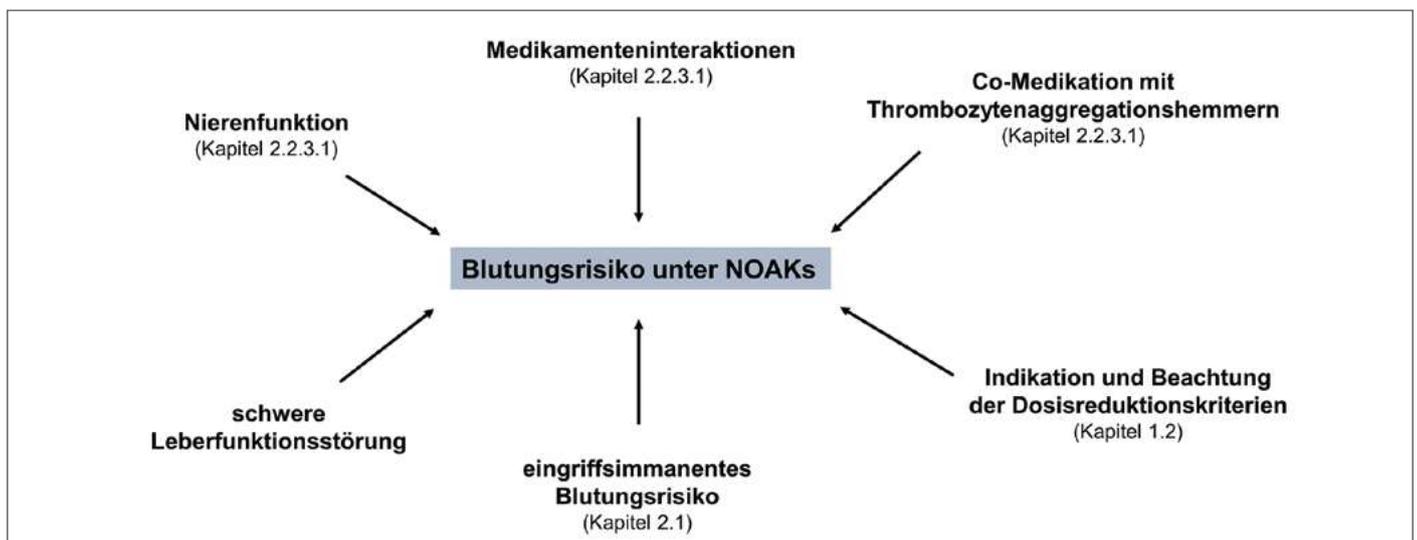
Aufgrund einer mindestens anteiligen renalen Clearance aller NOAKs kann eine Nierenfunktionseinschränkung zur signifikanten Wirkstoffakkumulation und mithin zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen.<sup>8</sup> Mit 80 % renaler Clearance sind die Plasmaspiegel des direkten Thrombin-Inhibitors Dabigatran am ausgeprägtesten von der Nierenfunktion abhängig; der Anteil der renalen Clearance bei den direkten Faktor-Xa-Inhibitoren (Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban) ist geringer.<sup>8</sup> Generell ist daher eine Kontrolle der Nierenfunktion vor jedem elektiven zahnärztlich-chirurgischen Eingriff unter NOAK-Therapie ratsam. Besondere Sensibilität sollte dabei klinischen Situationen mit vermuteter signifikanter transientser Einschränkung der Nierenfunktion beigemessen werden (z. B. die ältere Patientin/der ältere Patient mit kürzlich zurückliegendem gastrointestinalen Infekt und mutmaßlich erhöhtem Flüssigkeitsverlust, die ältere Patientin/der ältere Patient im Hochsommer mit erhöhter Perspiratio insensibilis, bei oraler Inspektion auffällig trockene Schleimhäute, u. a.). Während bei chronischer Einschränkung der Nierenfunktion unter ggf. Berücksichtigung weite-

rer Aspekte nach Fachinformation des jeweiligen NOAK in Abhängigkeit der Studienlage evidenzgesicherte Dosisreduktionsempfehlungen gelten (Tabelle 1), ist insbesondere unter vorgenannten akuten transientsen Einschränkungen der Nierenfunktion höchste Vorsicht geboten und ein elektiver chirurgischer Eingriff ratsam aufzuschieben.

Für das perioperative Management unter NOAK-Therapie bei chronisch eingeschränkter Nierenfunktion existieren allgemeingültige Empfehlungen der europäischen Fachgesellschaft.<sup>8</sup> Für Eingriffe mit geringem perioperativen Blutungsrisiko, denen zahlreiche zahnärztlich-chirurgische Eingriffe ohne Risikomodifikatoren zugeordnet werden können (Tabelle 3), ist das perioperative Vorgehen bei chronisch eingeschränkter Nierenfunktion in Tabelle 4 beschrieben.

**• Medikamenteninteraktion**

Zwei dominierende Interaktionsmechanismen, die alle derzeit auf dem Markt befindlichen NOAKs in unterschiedlichem Ausmaß und interaktionspartnerabhängig teilen, sind aktuell bekannt und zum Teil klinisch relevant.<sup>8</sup> Zum einen betrifft dies deren gastrointesti-



**Abb. 2 – Potenzielle Einflussfaktoren auf das Blutungsrisiko unter NOAK-Therapie.** Schematische Darstellung. Details finden sich im Artikel im benannten Kapitel. Schwere Leberfunktionsstörungen stellen eine Kontraindikation einer Therapie mit NOAKs dar.

Zeitpunkt der letzten regulären NOAK-Einnahme vor elektivem zahnärztlich-chirurgischen Eingriff mit sehr geringem eingriffsimmanenten Blutungsrisiko		
Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate, GFR)	Dabigatran	Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban
GFR ≥ 80 ml/min	≥ 18-24 h	≥ 18-24 h
GFR 50-79 ml/min	≥ 36 h	≥ 18-24 h
GFR 30-49 ml/min	≥ 48 h	≥ 18-24 h
GFR 15-29 ml/min	keine offizielle Zulassung	≥ 36 h
GFR <15 ml/min	keine offizielle Zulassung	keine offizielle Zulassung
Kein „Bridging“ mit NMWH oder Heparin		
Wiederbeginn der regulären NOAK-Einnahme ≥ 6-24 h		

**Tab. 4 – Perioperatives Management bei sehr geringem eingriffsimmanenten Blutungsrisiko und chronisch eingeschränkter Nierenfunktion.** Der direkte Thrombin-Inhibitor Dabigatran zeigt unter allen NOAKs die anteilig größte renale Clearance und demnach das größte Akkumulationsrisiko bei eingeschränkter Nierenfunktion. Ein perioperatives „Bridging“ mit niedermolekularen Heparinen (NMWH) oder Heparin ist nicht empfohlen. Postoperativ sollte bei lokaler Hämostase die NOAK-Therapie ab 6 bis 24 Stunden nach dem Eingriff fortgeführt werden. Modifiz. nach: Steffel J et al., *EHJ 2018 Apr 21 ;39(16):1330-1393*.

nale Re-Sekretion über das P-Glycoprotein (PGP; Synonym: Multidrug-Resistance-Protein 1), zum anderen deren hepatische Clearance über das Isoenzym CYP3A4 aus der Cytochrom-P450-Familie. Die kompetitive Inhibition des PGP kann in einer Erhöhung der NOAK-Plasmaspiegel resultieren, wie dies in unterschiedlichem Ausmaß z. B. für Antiarrhythmika, Antibiotika, anti-retrovirale HIV-Medikamente, Krebsmedikamente und Immunsuppressiva beschrieben ist. Das Resultat ist eine Wirkverstärkung mit dem klinischen Korrelat eines erhöhten Blutungsrisikos. Analog mit erhöhten Plasmaspiegeln und erhöhtem Blutungsrisiko einher geht eine Verhinderung des hepatischen Abbaus der NOAKs durch Inhibitoren des CYP3A4. Letztere Interaktion ist klinisch relevant v. a. für die beiden Substanzen Rivaroxaban und Apixaban.

Auf der anderen Seite bewirken Substanzen, die starke Induktoren des PGP und des CYP3A4 sind (wie z. B. Rifampicin oder Carbamazepin), eine beschleunigte Clearance der NOAKs; es resultiert das Risiko subtherapeutisch niedriger Plasmaspiegel mit der Gefahr thromboembolischer Komplikationen.<sup>8</sup> Die derzeit gültigen Dosisreduktionskriterien aller NOAKs berücksichtigen

Effekte auf deren Plasmaspiegel durch Co-Medikation mit starken PGP- oder CYP3A4-Inhibitoren/Induktoren jedoch nicht. Die einzige Ausnahme bildet die Substanz Edoxaban mit Empfehlung zur Dosisreduktion unter Co-Medikation mit den starken PGP-Inhibitoren Cyclosporin, Erythromycin, Ketoconazol und Dronedaron (Tabelle 1). Darüber hinaus kann momentan in Ermangelung belastbarer Daten keine Empfehlung zur Dosisanpassung unter Co-Medikation mit potenziellen Interaktionspartnern gegeben werden. Allerdings kann i. d. R. von Einzelfallentscheidungen und nach interdisziplinärer Bewertung und Beratung unter der begründeten Annahme substanzeller Interaktionen (z. B. für Patienten unter Immunsuppressiva nach Organtransplantationen, Patienten unter anti-retroviraler HIV-Medikation) eine Dosisanpassung „off-label“ erwogen werden. Tabelle 5 veranschaulicht die Komplexität der Thematik qualitativ für die derzeit auf dem Markt befindlichen NOAKs für eine Auswahl häufig verordneter Medikamente aus verschiedenen Indikationsgebieten. Dies erfolgt ohne jeglichen Anspruch auf Vollständigkeit mit dem Ziel, die Vigilanz für diese komplexe Thematik zu schärfen. Eine ausführliche

Aufstellung gegenwärtig bekannter Interaktionspartner aller derzeit auf dem Markt befindlichen NOAKs mit Einschätzung der klinischen Relevanz der Interaktion ist publiziert und wird regelmäßig aktualisiert.<sup>8</sup> Das perioperative Management solcher Patienten unter NOAK-Therapie sollte im Vorfeld eines geplanten zahnärztlich-chirurgischen Eingriffes individuell und interdisziplinär mit der behandelnden Internistin/ dem behandelnden Internisten besprochen werden.

#### • Kombinationstherapie mit Thrombozytenaggregationshemmern

Patienten, die zusätzlich zu einem NOAK (oder VKA) für eine limitierte Zeit einen (typischerweise Aspirin oder Clopidogrel – „duale“ Therapie) oder im Einzelfall auch zwei (typischerweise Aspirin und Clopidogrel – „triple“ Therapie) Thrombozytenaggregationshemmer (TZA) einnehmen müssen (Tabelle 1), stehen unter weiter erhöhtem Blutungsrisiko.<sup>1,8</sup> Auf der anderen Seite sind gerade diese Patienten besonders gefährdet, ein (ggf. fatales) thromboembolisches Ereignis zu erleiden, und sind daher eine Hochrisiko-Patientengruppe. Elektive zahnärztlich-chirurgische Eingriffe sollten bis nach

	via	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
<b>PGB Substrat</b>		✓	✓	✓	✓
<b>CYP3A4 Substrat</b>		-	✓ (~25 %)	✓ (< 4 %)	✓ (~18 %)
<b>Antiarrhythmika</b>					
Amiodaron	PGP Komp.	↑	keine Daten	↑	↑
Dronedaron	PGP Komp., CYP3A4 Inhib.	↑	keine Daten	↑ <sup>b</sup>	↑
Verapamil	PGP Komp., CYP3A4 Inhib.	↑	keine Daten	↑	↔
<b>Antibiotika</b>					
Clarithromycin, Erithromycin	PGP Komp., CYP3A4 Inhib.	↑	↑	↑ <sup>b</sup>	↑
Rifampicin	PGP & CYP3A4 Induktion	↓	↓	↓	↓
<b>Antivirale Medikamente</b>					
HIV Protease Inhibitoren	PGP Komp., CYP3A4 Inhib.	keine Daten	↑	keine Daten	↑
<b>Fungostatika</b>					
Itra-, Keto-, Voriconazol	PGP Komp., CYP3A4 Inhib.	↑	↑	↑ <sup>b</sup>	↑
<b>Immunsuppressiva</b>					
Cyclosporin	PGP & CYP3A4 Induktion	↑	↑	↑ <sup>b</sup>	↑
Tacrolimus	PGP & CYP3A4 Induktion	↑	↑	↑	↑
<b>Antiepileptika</b>					
Carbamazepin	PGP & CYP3A4 Induktion	↓	↓	↓	↓
Phenytoin	PGP & CYP3A4 Induktion	↓	↓	↓	↓
<b>Weitere</b>					
Naproxen	PGP Komp.	keine Daten	↑	↔	keine Daten
Johanniskraut	PGP & CYP3A4 Induktion	↓	↓	↓	↓

**Tab. 5 – Medikamenteninteraktionen unter NOAK-Therapie.** Vereinfachte Darstellung einer Auswahl derzeitiger bekannter NOAK-Interaktionen aus verschiedenen Medikamentenindikationsgebieten ohne Anspruch auf Vollständigkeit. Die Farbkodierung veranschaulicht qualitativ den Effekt der Interaktion auf die Plasmaspiegel. Gelb = geringe Erhöhung, orange = mäßige Erhöhung, rot = starke Erhöhung, dunkelblau = mäßige bis starke Erniedrigung, hellblau = geringe Erniedrigung. PGP – P-Glycoprotein, CYP3A4 – Isoenzym aus der Cytochrom-P450-Familie. Modifiziert nach: Steffel J et al., *EJH* 2018 Apr 21;39(16):1330-1393.

Beendigung einer „dualen“ oder „triple“ Therapie verschoben werden. Ist dies aufgrund einer dringlichen OP-Indikation nicht möglich, muss das perioperative Management eng mit der behandelnden Internistin/dem behandelnden Internisten individualisiert abgestimmt werden, um das thromboembolische Risiko gegen das Blutungsrisiko abzuwägen und ein Optimum an Netto-Protektion für den Patienten zu erzielen.

### 2.3 Bridging

„Bridging“ beschreibt die Substitution einer bestehenden oralen Antikoagulation durch eine subkutane Applikation niedermolekularer Heparine (LMWH) oder durch PTT-gesteuerte intravenöse Verabreichung unfraktionierten Heparins.<sup>8</sup> Die Rationale hinter diesem Verfahren ist das Bestreben, eine vermeintlich schlecht steuerbare orale Antikoagulation durch ein besser steuerbares parenterales Antikoagulans zu ersetzen.

### Patienten unter VKA-Therapie

Wenngleich im Einzelfall für Patienten unter sehr hohem thromboembolischem Risiko und erhöhtem Ziel-INR (z. B. Patienten mit mechanischem Herzklappenersatz) in Abhängigkeit des antizipierten Blutungsrisikos ein perioperatives Bridging mit intravenös verabreichtem Heparin unter stationären Bedingungen zu diskutieren ist, gibt es für das routinemäßige perioperative Bridging einer VKA-Therapie keine Empfehlung mehr. In der sog. „BRIDGE“-Studie, die zahnärztlich-chirurgische Prozeduren einschloss, konnte für Patienten unter VKA-Therapie bei Vorhofflimmern gezeigt werden, dass ein Bridging mit LMWH bzw. Heparin während Pausierung der VKA-Therapie mit einem signifikant erhöhten Risiko für schwerwiegende Blutungskomplikationen assoziiert ist, ohne jedoch mit einer Reduktion thromboembolischer kardiovaskulärer Ereignisse einherzugehen.<sup>17</sup> Zahnärztlich-chirurgische Eingriffe mit sehr geringem oder geringem Blutungs-

risiko können ohne ein Bridging erfolgen.<sup>1,8</sup>

### Patienten unter NOAK-Therapie

Perioperatives Bridging ist nicht empfohlen für Patienten unter NOAKs, da die gute Steuerbarkeit in Abhängigkeit der Nierenfunktion Eingriffe im Wirkspiegelnadir ermöglicht und dies unter Umgehung des mit einem Mix zweier Antikoagulanzen erhöhten Blutungsrisikos.<sup>8,18</sup>

## 3. Zusammenfassung

Postoperative Nachblutungen stellen bei Patienten unter oraler Antikoagulation ein ernst zu nehmendes Eingriffsrisiko dar. Mit soliden Kenntnissen zu Indikationen, Dosierungen, Dosisreduktionskriterien und potenziellen Einflussgrößen auf Wirkspiegel und Blutungsrisiko können zahlreiche typische zahnärztlich-chirurgische Eingriffe mit sehr geringem oder geringem Blutungsrisiko sicher ambulant bei dieser Patientengruppe durchgeführt werden. Für Patienten mit erhöhtem eingriffsimmanenten und/oder Antikoagulationsassoziiertem Blutungsrisiko sowie für jene Patienten unter erhöhtem Thromboembolierisiko (z. B. Patienten mit mechanischem Herzklappenersatz oder Patienten mit Indikation zur Co-Medikation mit Thrombozytenaggregationshemmern) sollte das perioperative Management eng interdisziplinär abgestimmt werden, um das thromboembolische Risiko gegen das Blutungsrisiko abzuwägen und ein Optimum an Netto-Protektion für den Patienten zu erzielen.

Priv.-Doz. Dr. med. habil.

Felix M. Heidrich

Funktionsoberarzt

Klinik für Innere Medizin und

Kardiologie

Herzzentrum Dresden GmbH

Universitätsklinik

[felix.heidrich@herzzentrum-dresden.com](mailto:felix.heidrich@herzzentrum-dresden.com)

Literatur beim Verfasser