

# Neue Antikoagulantien

## Hintergründe und Studien zu den Wirkstoffen Rivaroxaban und Dabigatran

Ein Beitrag von Yorck Zebuhr

*Das Wissen über Medikamente, die die Blutgerinnung beeinflussen, ist für den Zahnarzt von äußerster Wichtigkeit, stellt doch die Zahnentfernung den häufigsten chirurgischen Eingriff überhaupt dar. Jüngste pharmakologische Entwicklungen zur oralen Antikoagulation sind inzwischen in speziellen Indikationen zugelassen und haben binnen kürzester Zeit weite Verbreitung gefunden. Es ist daher absehbar, dass der Praktiker auf Patienten treffen wird, die die neuen Wirkstoffe Rivaroxaban oder Dabigatran einnehmen. Die Hintergründe der Neuentwicklungen soll dieser Übersichtsartikel beleuchten.*

### Hintergrund

Eine Vielzahl internistischer und chirurgischer Indikationen erfordert heute die medikamentöse Antikoagulation. Klassiker sind hier die Cumarine und die Heparine, etwas jünger die Thrombozytenaggregationshemmer. Die orale Antikoagulation mit Phenprocoumon ist im ambulanten Bereich von so großer Bedeutung, dass die Bezeichnung „Marcumarpatient“ zum allgemein gebräuchlichen Terminus technicus avanciert ist. Die Entwicklung der niedermolekularen Heparine gegen Ende des vergangenen Jahrhunderts ermöglichte den Verzicht auf tägliche Laborkontrollen und die einmalige tägliche Applikation und so auch die häusliche Anwendung. Daher werden Zahnärzte in der Praxis gelegentlich auch mit Patienten unter parenteraler Heparintherapie konfrontiert. Bei Cumarinen ist die Dosisfindung patientenindividuell schwierig und durch Nahrungsgewohnheiten leicht aus dem Gleichgewicht zu bringen. Regelmäßige Laborwertkontrollen sind notwendig, um Über- oder Unterdosierungen beziehungsweise unerwünschte Blutungen und thrombotische Ereignisse zu vermeiden. Welche Eigenschaften sollten an das ideale Medikament zur Verhinderung unerwünschter Gerinnung im ambulanten Bereich gestellt werden? Es sollte am besten oral applizierbar sein und eine große therapeutische Breite haben. Laborkontrollen sollten nicht notwendig sein. Idealerweise wäre, bei besserer Wirkung, die Rate an unerwünschten Blutungen ge-

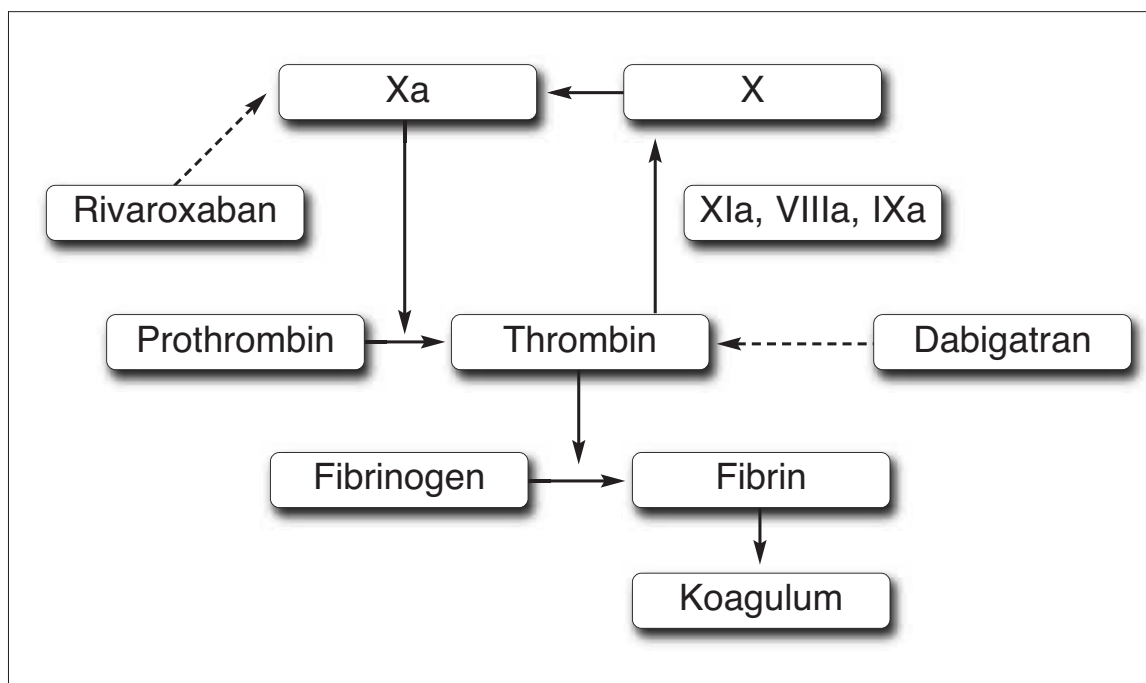
ringer als bei den etablierten Substanzen. Vor diesem Hintergrund sind neue Antikoagulantien entwickelt worden, die im Gegensatz zu den etablierten Pharmaka genau definierte Ansatzpunkte im Gerinnungssystem haben. Zwei dieser Vertreter sind in der Indikation der postoperativen Prophylaxe nach Gelenkersatz an Hüfte oder Knie zugelassen: Rivaroxaban unter dem Handelsnamen Xarelto® und Dabigatran (Pradaxa®).

### Das Gerinnungssystem und die Wirkungsmechanismen neuer Antikoagulantien

Während früher das System der Gerinnung als Kaskade mit extrinsischem und intrinsischem Aktivierungsweg verstanden wurde, werden diese Konzepte heute vor allem aus didaktischen Gründen noch gepflegt. Die Hämostase unterliegt nämlich physiologischerweise eher einem Gleichgewicht von simultan ablaufenden prokoagulatorischen und lytischen Vorgängen mit multiplen Rückkopplungsprozessen als einer dominoartig ablaufenden konsekutiven Aktivierung von Faktoren. Vielleicht beschreibt das Wort „Zyklus“ die Physiologie hier besser. Während nun Marcumar vor allem, aber nicht nur, die Synthese der Faktoren II, VII, IX und X beeinträchtigt und so an mehreren Stellen des Systems angreift, hemmen die neuen sogenannten Thrombininhibitoren direkt den Faktor IIa (Dabigatran) oder über den Faktor Xa (Rivaroxaban). Theoretisch sollte bei sonst unverändert ablaufender Gerinnung der gut planbare Effekt resultieren, dass weniger Thrombin entsteht. Thrombin aktiviert als Faktor IIa die Umsetzung von Fibrinogen zu Fibrin (Abb. 1).

### Aktuelle Studien und Status quo

Rivaroxaban (Xarelto®) und Dabigatran (Pradaxa®) haben seit ihrer Zulassung für die genannten Indikationen aufgrund der pharmakologischen Vorteile binnen kurzer Zeit weite klinische Verbreitung gefunden. Viele Patienten in der orthopädischen Chirurgie erhalten diese Medikamente bereits. In diesen Patientengruppen können, im Gegensatz zu kardiologischen Studien, sehr schnell Ergebnisse ausgewiesen werden. Aktuell werden die



Quelle: Watzke, 2008, vereinfacht

Abb. 1: Koagulation und Wirkorte von Rivaroxaban und Dabigatran

neuen Medikamente auch bei den Indikationen der venösen Thrombembolie, der Lungenembolie, der Embolieprophylaxe bei Vorhofflimmern und in der Sekundärprävention beim akuten Koronarsyndrom untersucht. Einzelnen Berichten zufolge zeigte sich unter Rivaroxaban eine höhere Inzidenz von gefährlichen Blutungen.

#### **Diskussion und Bedeutung für den Zahnarzt**

Die neuen Thrombininhibitoren sind aufgrund ihrer einfachen Anwendung sehr patientenfreundlich. Die Relevanz bezüglich zahnärztlich-chirurgischer Maßnahmen ist derzeit noch unklar. Unerwünschte Blutungen sind als Komplikationen zu erfassen. Sollten die laufenden Untersuchungen auch für andere Indikationen positive Resultate erbringen, ist mit einer weiten Verbreitung dieser neuen Medikamente zu rechnen. Allerdings musste der erste Vertreter der Substanzklasse, Ximelagatran, nach anfänglicher Euphorie und bei nachgewiesener guter Wirkung wegen hepatotoxischer Effekte wieder vom Markt genommen werden. Auch die Studien über die derzeit zugelassenen Thrombininhibitoren werden zum Teil sehr kritisch diskutiert.

Ein Gerinnungsmonitoring wird für diese Patienten üblicherweise nicht durchgeführt. Laborchemisch kann aber bei Bedarf durch Ermittlung der Prothrombinzeit („Quick“ beziehungsweise INR-Wert), der Thromboplastinzeit (PTT) und der

Anti-Xa-Aktivität die Wirkung abgeschätzt werden. Ein spezifisches Antidot existiert nicht. Chirurgisch nicht beherrschbare Blutungen bedürfen daher gegebenenfalls der Substitution von Faktor VIIa, der die Wirkung partiell aufheben kann. Aktuell werden Rivaroxaban und Dabigatran nur befristet und nicht als Dauertherapie verordnet, so dass elektive chirurgische Eingriffe in der zahnärztlichen Praxis am besten auf einen späteren Zeitpunkt verschoben werden sollten.

Korrespondenzadresse:

Yorck Zebuhr  
 Arzt und Zahnarzt für Oralchirurgie  
 yorck@zebuhr.de

Literatur beim Verfasser

Anzeige