

AYHAN YILDIRIM¹
HEINZ-THEO LÜBBERS¹
ALI YILDIRIM²

¹ Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Zentrum für Zahnmedizin der Universität Zürich, Schweiz

² Universitätsspital Zürich, Klinik für Chirurgische Intensivmedizin, Zürich, Schweiz

KORRESPONDENZ

Dr. med. Ayhan Yildirim
 Universitätsspital Zürich
 Klinik für Konsiliarpsychiatrie und Psychosomatik
 Culmannstrasse 8
 CH-8091 Zürich
 Tel. +41 44 255 52 80
 E-Mail: Ayhan.Yildirim@usz.ch

REDAKTION

PD Dr. Dr. med. Heinz-Theo Lübbers
 Praxis für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
 Archstrasse 12
 CH-8400 Winterthur
 Tel. +41 52 203 52 20
 E-Mail: info@luebbers.ch

Patienten mit Thrombozytenaggregationshemmern in der Zahnarztpraxis

Immer mehr ältere Patienten stellen sich nach einer vorausgegangenen Hospitalisation mit einem neu verordneten Thrombozytenaggregationshemmer bei ihrem Zahnarzt vor. Daher sollte der Umgang mit diesen Medikamenten bekannt sein.

Allgemein

Die im Knochenmark gebildeten Thrombozyten stellen mit einer Grösse von ca. 1,5–4 µm die kleinsten Zellen des Blutes dar. Bei Gesunden finden sich 140 000–400 000 Thrombozyten pro Mikroliter Blut, mit einer durchschnittlichen Lebensdauer von ca. sieben Tagen. Diese Blutplättchen spielen eine wichtige Rolle bei der Blutgerinnung, die in eine primäre und eine sekundäre Hämostase unterteilt wird. Die primäre Hämostase (Thrombozyten- oder Plättchenadhäsion) läuft in drei Phasen ab: Wird in einem Blutgefäss das Endothel beschädigt, so wird Kollagen freigelegt und von den Endothelzellen der von-Willebrand-Faktor (vWF) gebildet. Thrombozyten besitzen auf ihrer Oberfläche zahlreiche Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptoren (GP-IIb/IIIa-Rezeptoren), die den vWF binden können, wodurch die Thrombozyten an der Gefässwand anheften. Durch die Adhäsion werden die Thrombozyten aktiviert, was eine Veränderung ihrer Morphologie verursacht. Während sie im inaktiven Zustand eine Linsenform haben, nehmen sie im aktiven Zustand eine Kugelform an und bilden Pseudopodien aus, mit deren Hilfe

sie sich untereinander verhaken können. Zusätzlich wird Adenosindiphosphat (ADP) freigesetzt, das wiederum die Sekretion von Thromboxan A2 (TXA2) auslöst. Durch die Bindung von ADP an seinen Thrombozytenrezeptor (P2Y12) und von TXA2 an den Thromboxanrezeptor wird die reversible Plättchenaggregation eingeleitet. Zusätzlich bewirkt TXA2 eine Kontraktion der glatten Gefässmuskelzellen, was ebenfalls zu einer Lumeneinengung beiträgt. Durch die Aktivierung des Gerinnungssystems entsteht das Enzym Thrombin, welches zur Verschmelzung der Thrombozyten zu einer homogenen Masse führt.

Bereits nach kürzester Zeit (1–4 Minuten) führt die primäre Hämostase zu einer vorläufigen Blutstillung. Dieser Thrombozytenpfropf führt zwar zu einer Blutungsstillung, ist aber alleine nicht in der Lage, die Endothelverletzung dauerhaft zu verschliessen.

Während der primären Hämostase wird bereits die sekundäre Hämostase aktiviert, welche veranlasst, dass das aus Fibrinogen entstehende, eiweisspaltende Enzym Thrombin in die aktive Form Fibrin umgewandelt wird. Aus Fibrin wird ein Fasernetz

gebildet, in das neben Thrombozyten auch rote Blutkörperchen eingebunden werden. Die sekundäre Hämostase ist nach fünf bis sieben Minuten abgeschlossen.

Bei bestimmten Erkrankungen ist diese Eigenschaft der Thrombozyten unerwünscht. So werden Thrombozytenaggregationshemmer bei Menschen mit einem hohen Risiko eines Gefässverschlusses eingesetzt. Dazu gehören der Herzinfarkt, ein Schlaganfall und auch die Vorstufe eines Schlaganfalls, zum Beispiel ein Hörsturz oder die Transitorische Ischämische Attacke (TIA) mit zeitweiliger Verwirrtheit oder kurzem Bewusstseinsverlust. Auch bei Patienten mit Arteriosklerose, einer schlecht behandelbaren Angina pectoris, arteriellen Durchblutungsstörungen, einem Bypass oder einer künstlichen Herzklappe ist die Aggregation der Thrombozyten unerwünscht.

Wirkweise von Thrombozytenaggregationshemmern

Wenn sich Thrombozyten in den Blutgefässen wichtiger Organe zusammenlagern und diese verschliessen, kann es zu einem Schlaganfall oder zu einem Herzinfarkt kommen. Das Zusammenlagern der Plättchen untereinander und beim Binden an die Wände der Blutgefässe erfordert eine Vielzahl von Einzelschritten. In diesen vielstufigen Prozess greifen die Thrombozytenaggregationshemmer ein und verhindern die Gerinnung. Thrombozyten

benötigen zur Zusammenlagerung Thromboxan A₂. Dieses wird von ihnen selbst mittels des Enzyms Cyclooxygenase gebildet. Cyclooxygenasehemmer wie die **Acetylsalicylsäure (ASS)** blockieren dieses Enzym. Dadurch verlieren die im Blut zirkulierenden Plättchen für ihre Lebenszeit die Fähigkeit, sich zusammenzulagern. Thrombozyten leben nur etwa eine Woche. Daher sind nach dieser Zeit alle Zellen, die sich aufgrund der Wirkung von Acetylsalicylsäure nicht mehr zusammenlagern konnten, ausgetauscht. Bereits in geringen Dosen von 50–100 mg wirkt ASS gerinnungshemmend. Mit steigender Dosis wird ebenfalls die Prostaglandinsynthese gehemmt, wodurch ASS dezentral schmerzstillend, antirheumatisch, fiebersenkend und entzündungshemmend wirkt. In geringen Konzentrationen wirkt ASS gerinnungshemmend, mit steigender Dosis zusätzlich schmerzstillend, antirheumatisch, fiebersenkend und entzündungshemmend.

Die Aggregation wird auch durch den Gerinnungsfaktor Thrombin ausgelöst. **Dabigatran** macht Thrombin reaktionsunfähig und verhindert auf diesem Wege die Bildung eines Gerinnsels.

Die Aggregation der Blutplättchen ist ein Prozess, der Energie verbraucht. Diese Energie beziehen die Thrombozyten aus einem speziellen Energieträger der Zellen, dem Adenosindiphosphat (ADP). Dazu muss sich das ADP an eine besondere Bindungsstelle (Rezeptor) der Blutzellen heften. Die sogenannten ADP-Rezeptorblocker (Blockade des P2Y₁₂-Subtyps) **Clopidogrel (Plavix®)**, **Prasugrel** und **Ticlopidin** verhindern mit ihren Abbauprodukten die Anbindung von ADP an die Blutplättchen und damit die Übertragung von Energie. Ausserdem blockieren die ADP-Hemmer die Bindung des wichtigen Gerinnungsfaktors Fibrinogen an die Blutplättchen. ADP-Hemmer werden eingesetzt, wenn man Acetylsalicylsäure nicht verträgt oder wenn sie nicht ausreichend wirkt. Ebenfalls auf den Energiestoffwechsel der Blutplättchen wirkt sich **Ticagrelor** aus, jedoch nur indirekt. ADP heftet sich auf der Blutplättchen-Oberfläche an und aktiviert eine spezielle Bindungsstelle

Kurzinformationen

Thrombozyten zirkulieren im Blut und bewirken im Zusammenspiel mit anderen Faktoren die Blutgerinnung nach Verletzungen. Dies blockiert die Wunde und begrenzt den Blutverlust. Thrombozytenaggregationshemmer verhindern das Verklumpen dieser Blutplättchen. Diese Aggregation gilt bei bestimmten Vorerkrankungen als unerwünscht, um das Wachstum von Blutgerinnseln zu vermeiden. Besonders bei Patienten mit einem Schlaganfall- oder Herzinfarktrisiko werden Thrombozytenfunktionshemmer präventiv eingesetzt. In den meisten Fällen können diese Gerinnungshemmer vor kleinen chirurgischen Eingriffen (minor oral surgery) mit sorgfältigem Wundverschluss belassen werden. Allenfalls können ergänzende Massnahmen zur Blutstillung durchgeführt werden (YILDIRIM ET AL. 2015). In jedem Fall sollte eine Rücksprache mit dem behandelnden Hausarzt/Kardiologen erfolgen.



Abb. 1 Klinisches Bild eines ausgeprägten Hämatoms, wie es nach einem auch kleineren Eingriff (hier Osteosynthesematerialentfernung aus regio 48) unter laufender doppelter Thrombozytenaggregationshemmung (hier durch ASS und Plavix) auftreten kann.

(den P2Y₁₂-ADP-Rezeptor), was die Zusammenlagerung der Blutzellen auslöst. Ticagrelor besetzt umkehrbar den P2Y₁₂-ADP-Rezeptor, jedoch ohne eine Aggregation in Gang zu setzen.

Die Hemmer des Enzyms Phosphodiesterase 3 wie das **Cloistazol** unterbinden den Abbau des Moleküls cAMP, welches die Aggregation verhindert und die Gefäße erweitert.

Der Wirkstoff **Dipyridamol** verhindert die Aufnahme der körpereigenen Substanz Adenosin in die Blutplättchen. Dadurch werden sie unempfindlicher gegen die Aggregationsstimulierung. Diese Stimuli gehen zum Beispiel von dem Plättchen-aktivierenden Faktor (PAF) oder von Kollagen aus. Das Dipyridamol, das auch die Blutgefäße am Herzen erweitert, wird meist in Kombination mit Acetylsalicylsäure eingesetzt.

Acetylsalicylsäure, Clopidogrel, Prasugrel, Ticlopidin und Cilostazol sowie Dipyridamol und Dabigatran können als Tablette oder Kapsel eingenommen werden. Bis auf Dipyridamol halten die Wirkungen auch nach Abbruch der Therapie bis zu einer Woche an. Operationen dürfen daher also frühestens eine Woche nach Behandlungsende stattfinden, um das Risiko für schwere Blutungen zu vermeiden.

Die Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten **Abciximab**, **Eptifibatid** und **Tirofiban** blockieren sehr wirkungsvoll eine wichtige Plättchenbindungsstelle (Glycoprotein IIb/IIIa) für das Fibrinogen. Sie hemmen zugleich aber auch Bindungsstellen der Blutgefäßwände. Diese Effekte verhindern die Aggregation effektiv, erhöhen allerdings das Blutungsrisiko deutlich. Alle Substanzen dieser Gruppe sind nicht säurefest und würden im Magen-Darm-Trakt nach Einnahme zersetzt. Daher müssen sie direkt in die Vene gespritzt oder als Infusion gegeben werden. Es sind sehr stark wirksame Notfallmedikamente, die nur in der Klinik angewendet werden können. Ihre Wirkung endet weitgehend etwa zwölf Stunden nach Infusionsende. Allerdings ist eine Teilwirkung auch bei ihnen noch etwa eine Woche lang vorhanden.

Da alle Thrombozytenaggregationshemmer auch den normalen Wundverschluss beeinträchtigen, können sie selbst bei kleinen Verletzungen schwere Blutungen auslösen.

Abstract

YILDIRIM AYHAN, LÜBBERS H-T, YILDIRIM ALI:

Patients with platelet aggregation inhibitors in the dental office (in German). SWISS DENTAL JOURNAL SSO 128: 317–319 (2018)

Antiplatelet agents with the active ingredients acetylsalicylic acid (Aspirin® protect 100), clopidogrel (Iscover®, Plavix®), prasugrel (Efient®) or ticagrelor (Brilique™) prevent the clumping of platelets and thus the formation of small clots at constrictions of the coronary arteries or on the metal struts of stents in the coronary artery or in bypass grafts. Large-scale studies have shown that taken regularly, these drugs can extend life and help prevent heart attacks. Especially in patients with newly implanted stents, the combination of the above-mentioned agents prevents sudden complete occlusion of the vessel concerned. By paying careful attention to contraindications and pursuing the early detection of possible side effects, drug-induced complications can be prevented.

Literatur

JÁMBOR C, SPANNAGL M, ZWISSLER B: Perioperatives Management von Patienten mit Koronarstents bei nichtherzchirurgischen Eingriffen. *Der Anaesthesist* 58: 971–985 (2009)

YILDIRIM V, LÜBBERS H T, YILDIRIM A: TABOTAMP® in Oral and Maxillo-facial Surgery – mechanism, indications and contraindications. *Swiss Dent J* 125: 1364–1367 (2015)