

Abstract

Oral kirurgi i anti-trombotisk behandling

Et stigende antal patienter med kardiovaskulære lidelser behandles med antitrombotiske midler. Denne behandling medfører en potentiel risiko for blødningskomplikationer i forbindelse med kirurgiske indgreb. For at mindske risikoen for blødning efter dentoalveolær kirurgi har der været tradition for at seponere den antitrombotiske behandling 2-5 dage præoperativt. Formålet med nærværende artikel er at vurdere behovet for seponering af den antitrombotiske behandling i forbindelse med mindre dentoalveolær kirurgi. Den kritiske gennemgang af tidligere publicerede undersøgelser viste, at mindre dentoalveolær kirurgi som hovedregel kan gennemføres med en »International Normalized Ratio« (INR) under 3,5 uden signifikant forøget risiko for intra- og postoperativ blødning til trods for opretholdelse af den antitrombotiske behandling. En forudsætning herfor er imidlertid, at der ikke er andre risikofaktorer til stede. Desuden er anvendelse af lokalt virkende hæmostatika ofte nødvendig. I modsætning hertil medfører seponering af antitrombotiske midler øget risiko for potentielt livstruende tromboemboliske komplikationer. Ved mindre dentoalveolær kirurgi forstås i denne sammenhæng kirurgisk parodontalbehandling af 1-6 tænder, ekstraktion af 1-3 tænder, kirurgisk fjernelse af retineret rod eller tand, denudering af retineret tand, kirurgisk endodonti svarende til 1-2 tænder, indsættelse af enkelttandsimplantat uden sinusløftprocedure eller anden form for knoglegenopbygning, kirurgisk påsættelse af abutment på implantat, samt biopsitagning og fjernelse af mindre patologiske forandringer svarende til mundslimhinden.

Emneord:
Anticoagulant
agents;
tranexamic acid;
oral surgery;
thrombo-
embolism;
international
normalized ratio

Mindre dentoalveolær kirurgi på patienter i antitrombotisk behandling

Camilla Amtoft Lætgaard, tandlæge, privat praksis, Roskilde

Søren Schou, professor, specialtandlæge, ph.d., dr.odont.
Afdeling for Kæbekirurgi & Oral Patologi,
Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet,
Aarhus Universitet

Simon Storgård Jensen, overtandlæge, specialtandlæge
Kæbekirurgisk Afdeling, Glostrup Hospital

Jørn Dalsgaard Nielsen, overlæge, Trombosecentret,
Gentofte Hospital, og Enheden for Trombose & Hæmostase,
Hæmatologisk Klinik 4, Rigshospitalet

Der er ca. 370.000 danskere, som indtager blodfortyndende medicin. Omkring 80.000 af disse indtager vitamin K-antagonister (1). En lang række patienter med forskellige kardiovaskulære lidelser, som fx atrieflimren, hjerteklapsufficiens, kunstig hjerteklap, tidligere akut myokardieinfarkt (AMI), lungeemboli og dyb venetrombose (DVT), er således i antitrombotisk behandling. Den antitrombotiske behandling involverer en lang række forskellige præparater, som acetylsalicylsyre (ASA) (Hjertemagnyl[®], Hjerdyl[®] mfl.), dipyridamol (Persantin[®]), clopidogrel (Plavix[®]) og vitamin K-antagonisterne warfarin (Marevan[®]) og phenprocoumon (Marcoumar[®]).

Særligt i forbindelse med indtagelse af vitamin K-antagonister har der været fokus på risikoen for forøget blødningstendens i forbindelse med dentoalveolær kirurgi. Som følge af den potentielt øgede risiko for postoperativ blødning efter dentoalveolær kirurgi har der derfor været tradition for at seponere den antitrombotiske behandling 2-5 dage præoperativt. Der har imidlertid de senere år været øget opmærksomhed på risikoen for livstruende tromboemboliske komplikationer ved seponering af den antitrombotiske behandling, især hos patienter med mekaniske hjerteklapprotoser og iskæmisk hjertesygdom (2).

Formålet med nærværende oversigtsartikel er at vurdere behovet for seponering af antitrombotisk behandling i forbindelse med mindre dentoalveolære kirurgiske indgreb. Gennemgangen vil endvidere beskrive de væsentligste virkningsmekanismer for de hyppigst anvendte antitrombotiske præparater samt deres vigtigste interaktioner med andre farmaka. Endelig vil metoder

til sikring af optimal hæmostase efter dentoalveolær kirurgi blive beskrevet.

Gennemgangen er baseret på en systematisk litteratursøgning i to elektroniske databaser (Medline/PubMed og Embase) ved anvendelse af følgende søgeord: »Anticoagulants«, »warfarin«, »ASA«, »dipyridamol«, »clopidogrel«, »tranexamic acid«, »antithrombotic agents/treatment«, »tooth extraction«, »oral surgery«, »thromboembolism«, »international normalized ratio«, »hemostatic techniques«, »postoperative complication/hamorrhage«, »contraindications«.

Antitrombotiske præparater

De antitrombotiske præparater inddeles i fire hovedgrupper (Tabel 1):

- Trombocyttaggregationshæmmende præparater
- Koagulationshæmmende præparater
- Fibrinolytiske præparater
- Viskositetsnedsættende præparater

Patienter i behandling med trombocyttaggregationshæmmende og koagulationshæmmende præparater ses hyppigt i almen tandlægepraksis. Gennemgangen vil derfor fokusere på disse præparater, idet patienter i behandling med fibrinolytika og viskositetsnedsættende præparater oftest er hospitaliserede.

Trombocyttaggregationshæmmende præparater

Denne gruppe indeholder bl.a. ASA, dipyridamol og clopidogrel. ASA hæmmer irreversibelt dannelsen af tromboksen A_2 , som er en vigtig mediator i aggregationsprocessen. Der ordineres typisk 75-150 mg dagl. som profylakse mod arteriel tromboemboli ved atrieflimren og arteriosklerotiske lidelser.

Dipyridamol har primært vasodilaterende effekt, mens virkningen på trombocytfunktionen er begrænset. Dipyridamol øger derfor ikke risikoen for blødning under eller efter en operation (3). Dipyridamol ordineres ofte i kombination med ASA (Asasantin® Retard) som profylakse til patienter med transitorisk cerebral iskæmi og iskæmisk apopleksi.

Clopidogrel omdannes i leveren til metabolitter, som bindes til ADP-receptorer på trombocytmembranen, hvorved der opnås en kraftig hæmning af trombocyttaggregationen. Clopidogrel ordineres som tromboseprofylakse ved akut koronart syndrom og til patienter, som ikke tåler ASA (3).

Koagulationshæmmende præparater

Vitamin K-antagonister øger koagulationstiden ved at hæmme syntesen af vitamin K-afhængige koagulationsfaktorer. Vitamin K-antagonisterne omfatter som tidligere nævnt warfarin og phenprocoumon. Warfarin er i dag det hyppigst anvendte anti-koagulantium og anvendes til patienter med venøs tromboembolisk sygdom og lungeemboli samt til patienter med stor risiko for arteriel tromboemboli (atrieflimren og hjerteklapprotoser). Den antikoagulerende effekt monitoreres med den såkaldte »International Normalized Ratio« (INR-værdi), som vil blive omtalt senere.

Interaktion mellem koagulationshæmmende præparater og andre farmaka

Et stort antal lægemidler har interaktion med vitamin K-antagonister. Langt de fleste interaktionsstudier er udført med warfarin, men med phenprocoumon ses som hovedregel de samme interaktionsproblemer. Som det fremgår af Tabel 2, øger de fleste

Tabel 1. Eksempler på antitrombotiske præparater.
Table 1. Examples of antitrombotic agents.

Hovedgruppe	Generisk navn	Præparatnavn
Trombocyttaggregationshæmmende præparater	Acetylsalicylsyre Dipyridamol Clopidogrel	Hjertemagnyl® Hjerdyl® Persantin® Plavix®
Koagulationshæmmende præparater		
Vitamin K-antagonister	Warfarin Phenprocoumon	Marevan® Marcoumar®
Lavmolekylære hepariner	Dalteparin Tinzaparin Enoxaparin	Fragmin® Innohep® Klexane®
Trombinhæmmere	Bivalirudin Dabigatran	Angiox® Pradaxa®
Fibrinolytiske præparater	Alteplase Retepase Streptokinase	Actilyse® Rapilysin® Streptase®
Viskositetsnedsættende præparater	Dextran	Macrodex® Promiten®

Tabel 2. Interaktion mellem warfarin og andre farmaka.
Table 2. Interactions between warfarin and other agents.

Generisk navn	Præparatnavn	Påvirkning af warfarins virkning
Erytromycin	Abbotcin [®] , Erycin [®] , Hexabotin [®]	+
Fluconazol	Diflucan [®]	+
Miconazol	Brentan [®]	+
Metronidazol	Flagyl [®] , Elyzol [®]	+
Acetylsalicylsyre	Aspirin [®] , Idotyl [®] , Magnyl [®]	+
NSAID	Ibuprofen [®] , Brufen [®] , Ibumetin [®]	+
Phenytoin	Fenytoin [®]	+
Tramadol	Mandolgin [®] , Dolol [®] , Nobligan [®] , Tradolan [®]	+
Propranolol	Propal Retard [®]	+
Simvastatin	Zocor [®]	+
Paracetamol > 2 g dagl.	Panodil [®] , Pinex [®] , Pamol [®] , Panam [®]	+
Vitamin K	Vitamin K	-

præparater virkningen af warfarin. Opmærksomheden skal især henledes på interaktionen med erytromycin, metronidazol, fluconazol, miconazol, tramadol og ASA i analgetiske doser, som alle øger virkningen af warfarin. Disse præparater skal derfor hvis muligt undgås til patienter i antikoagulationsbehandling. Smertestillende behandling kan ordineres i form af paracetamol op til 2-4 g dagl., evt. i kombination med kodein op til 200 mg dagl. Behandling med paracetamol og kodein vil som alle andre smertestillende behandlinger føre til en gradvis dosisrelateret stigning i INR-værdien. INR-stigningen skyldes i nogle tilfælde interaktion, men nedsat fødeindtagelse, og dermed nedsat indtagelse af vitamin K, er formentlig oftere den egentlige årsag. Hvis den analgetiske behandling gives i flere dage, bør INR-værdien derfor kontrolleres efter 3-4 dage. Det anbefales i øvrigt, at ibuprofen og lignende non-steroid antiinflammatoriske farmaka anvendes med forsigtighed til patienter i antikoagulerende behandling, idet virkningen af warfarin også øges ved indtagelse af disse farmaka.

Ved behov for antibiotikumbehandling kan phenoxymethylpenicillin anvendes. Ved penicillinallergi eller ved behov for behandling af infektioner forårsaget af anaerobe mikroorganismer kan clindamycin anvendes.

Endelig skal patienter i antikoagulationsbehandling være opmærksomme på fødevarer, som indeholder store mængder vitamin K (spinat og broccoli). Stort indtag af disse fødevarer vil nemlig hæmme virkningen af warfarin.

Anbefalet terapeutisk INR-værdi ved antikoagulationsbehandling med vitamin K-antagonister

INR-værdien, som angiver forholdet mellem koagulationstiden for patientens plasma og normalt plasma, bestemmes på basis af en blodprøve og er et mål for koncentrationen af en række koagulationsfaktorer (II, VII og X). INR-værdien er dermed et indirekte mål for patientens blødningstendens. For personer, som ikke er i behandling med antikoagulantia, vil INR-værdien ligge mellem 0,9 og 1,2.

Som tidligere anført vil flere kardiovaskulære lidelser nødvendiggøre, at patienterne er i behandling med koagulationshæmmende præparater. Dosis af warfarin og phenprocoumon justeres ud fra INR-værdien. For de fleste patienter anbefales et INR-interval på 2,0-3,0. For patienter med mekanisk mitralklap og andre med særlig høj tromboserisiko anbefales dog et INR-interval på 2,5-3,5 (3). Patientens INR-værdi kontrolleres med faste intervaller, oftest af egen læge, undertiden af en hospitalsafdeling og i sjældne tilfælde af patienten selv. Kun ca. 4 % af patienterne er selvmonitorerende. INR-værdien er således udelukkende relevant for patienter i behandling med vitamin K-antagonister, idet behandling med ASA, dipyridamol og clopidogrel ikke påvirker INR-værdien.

Tromboembolisk risiko ved seponering af antikoagulationsbehandling

For at mindske risikoen for intra- og postoperativ blødning har der været tradition for at seponere antikoagulerende præparater før elektiv dentoalveolær kirurgi. Denne praksis medfører imidlertid øget risiko for tromboemboliske komplikationer i form af DVT, lungeemboli og AMI med deraf følgende øget mortalitet (4). Undersøgelser har vist, at risikoen for udvikling af livstruende tromboemboliske komplikationer er forøget 2-3 gange ved seponering af AK-behandling ved dentoalveolær kirurgi (5). Midlertidig seponering af AK-behandling øger tromboserisikoen væsentligt, idet behandlingspause fører til en lang periode med en INR-værdi under det terapeutiske niveau. Faldet i INR-værdien er vanskelig at forudsige, hvorfor INR-værdien ofte ender under 1,5, hvilket i nogle tilfælde kan være livstruende. Baggrunden herfor er bl.a., at koagulationsfaktorerne har forskellig halveringstid (1-12 dage). Reetablering af en stabil INR-værdi sker således ofte først efter 5-6 dage. I denne periode vil risikoen for tromboemboliske komplikationer være forøget.

En reduceret dosis er også blevet foreslået, men dette medfører ligeledes risiko for tromboemboliske komplikationer, specielt hos patienter med mekaniske hjerteklapper og tidligere tromboemboliske sygdomme. Det skal understreges, at det altid er kontraindiceret at seponere behandling med warfarin de første tre mdr. efter indsættelse af klapprotese (3).

Den tromboemboliske risiko er ikke ens for alle patienter i koagulationshæmmende behandling. Patienter med atriefibrin har således typisk en mindre risiko for at udvikle tromboemboli end patienter med mekaniske hjerteklapper. Risikoen øges imid-

lertid med alderen og tilstedeværelse af andre risikofaktorer som fx tidligere tromboembolisk sygdom, diabetes og hypertension (6,7).

Mindre dentoalveolær kirurgi på patienter i antitrombotisk behandling

Ved mindre dentoalveolær kirurgi forstås i denne sammenhæng kirurgisk parodontalbehandling af 1-6 tænder, ekstraktion af 1-3 tænder, kirurgisk fjernelse af retineret rod eller tand, denudering af retineret tand, kirurgisk endodonti svarende til 1-2 tænder, indsættelse af enkelttandsimplantat uden sinusløftprocedure eller anden form for knoglegenopbygning, kirurgisk påsættelse af abutment på implantat, samt biopsitagning og fjernelse af mindre patologiske forandringer svarende til mundslimhinden (16-26). Det skal understreges, at der kan forekomme specielle risikofaktorer, hvor blot fjernelse af en enkelt tand må betragtes som en behandling med stor risiko for postoperativ blødning. Det kan fx dreje sig om dybtliggende retinerede visdomstænder. I sådanne tilfælde kan seponering af den antitrombotiske behandling være nødvendig. Der skal således altid foretages en individuel vurdering af risikoen ved et påtænkt kirurgisk indgreb og i tvivlstilfælde konfereres med behandlende læge og evt. kæbekirurgisk ekspertise.

Acetylsalicylsyre, dipyridamol og clopidogrel

Seponering af behandling med lav-dosis ASA er ikke nødvendig ved dentoalveolær kirurgi, idet blødningsrisikoen ikke er forøget i nævneværdig grad ved denne type af antitrombotisk behandling (4). Der er publiceret tre undersøgelser, som viste, at dentoalveolær kirurgi medførte ringe risiko for intra- og postoperativ blødning uden seponering af ASA-behandlingen. I alle tilfælde kunne der således etableres hæmostase (8-10).

I modsætning hertil viste en nyere metaanalyse, at seponering af ASA kan medføre forøget risiko for akutte kardiovaskulære lidelser (11). Det blev konstateret, at hos 10 % af alle patienter med akutte kardiovaskulære lidelser opstod den tromboemboliske komplikation kort tid efter seponering af lav-dosis ASA-behandling. Det blev i øvrigt konkluderet, at der var let forøget intraoperativ blødning, men at dette ikke gav anledning til øget postoperativ blødning. Patienter, der tager ASA som analgetikum i høje doser, kan evt. erstatte ASA med paracetamol tre dage før indgrebet for at minimere blødningsrisikoen.

Dipyridamol medfører ikke øget blødningstendens ved invasive procedurer og bør derfor ikke seponeres i forbindelse med dentoalveolær kirurgi.

Der er få undersøgelser, som har fokuseret på dentoalveolær kirurgi på patienter i behandling med clopidogrel. Der er påvist forøget blødningsrisiko såvel intra- som postoperativt i forbindelse med hjertekirurgi på patienter i behandling med clopidogrel (12), og kasuistisk er der meddelt svær gingival blødning efter parodontalbehandling, når clopidogrel kombineres med ASA (13). Da de fleste patienter i behandling med clopidogrel har

en meget høj tromboiserisiko, anbefales det ikke at seponere clopidogrel ved dentoalveolær kirurgi (14). Imidlertid må øget intraoperativ blødning forventes ved større kirurgiske indgreb i mundhulen. Dette er især tilfældet, når behandling med clopidogrel kombineres med ASA (15). Ved elektive indgreb på patienter i temporær behandling med clopidogrel bør det overvejes, om indgrebet kan udsættes, indtil behandlingen med clopidogrel er afsluttet. Ved uopsættelige indgreb på patienter med høj blødningsrisiko bør doseringen af den trombocythæmmende behandling og anvendelse af lokale hæmostatika konfereres med en koagulationsekspert.

Warfarin

Flere randomiserede kliniske undersøgelser har vist, at det er muligt at udføre mindre dentoalveolær kirurgi uden seponering af warfarin-behandlingen (Tabel 3) (16-26). De operative indgreb blev gennemført ved INR-værdier helt op til 4,0 uden alvorlige blødningskomplikationer. Der var en signifikant øget incidens af blødning det første døgn efter tandekstraktion på patienter, der havde en INR-værdi på mere end 3,0 sammenlignet med patienter med en INR-værdi på 2,0-3,0 (25). Derimod kunne der ikke påvises forskel mellem sidstnævnte gruppe og patienter, som havde en INR-værdi på mindre end 2,0.

De udførte undersøgelser viser således, at det er muligt at foretage mindre dentoalveolære indgreb på patienter med INR-værdier i det terapeutiske niveau, såfremt der benyttes relevant lokalt virkende hæmostatikum. Det er imidlertid en forudsætning, at der ikke er andre risikofaktorer til stede, herunder nedsat lever- og nyrefunktion, blodsygdom eller indtagelse af andre medikamenter, som øger blødningstendensen (27).

Postoperativ blødning er især observeret ved ekstraktion af parodontalt svækkede molarer i maksillen (18,28). Dette kan sandsynligvis forklares ved, at maksillen er mere vaskulariseret end mandiblen. Desuden ses øget risiko for postoperativ blødning efter mobilisering af den faciale slimhinde mhp. at opnå primær lukning efter ekstraktion (22,24). Primær lukning bør derfor ikke udføres rutinemæssigt ved ekstraktion.

Det skal understreges, at der i ovenstående undersøgelser hovedsageligt blev foretaget ekstraktion af op til tre tænder, mens de øvrige typer af mindre dentoalveolære indgreb blev udført på en væsentlig mindre del af de behandlede patienter.

Der findes to konsensusrapporter fra henholdsvis American College of Chest Physicians og North West Medicines Information Centre (2,29). I førstnævnte rapport anbefales det at udføre mindre dentoalveolære kirurgiske indgreb på patienter med INR-værdier inden for det terapeutiske behandlingsniveau, såfremt der postoperativt skylles med tranexamsyre (2). I sidstnævnte rapport anbefales det, at INR-værdien skal være mindre end 4,0 ved mindre dentoalveolær kirurgi under forudsætning af, at der ikke er andre risikofaktorer til stede (29). Ud fra de foreliggende konsensusrapporter, kliniske undersøgelser og oversigtsartikler kan det derfor konkluderes, at mindre dentoalveolær kirurgi som

Tabel 3. Undersøgelser af mindre dentoalveolær kirurgi på patienter i warfarinbehandling.

Table 3. Studies of minor oral surgery of patients taking anticoagulant agents.

Antal patienter	Almen diagnose	INR-værdi	Behandling	Hæmostatikum intraoperativt
92	Hjerteklapinsufficiens, kunstig hjerteklap	TG: Seponering af W 2 dage præoperativt + LMH INR: 2,5-2,9 KG: 2,8-3,5	102 ekstraktioner. 10 patienter fik 2 tænder ekstraheret	Alle patienter i både TG og KG skyllede med TXA eller EACA
65	Arytmi, AMI, hjerteklap-insufficiens, kunstig hjerteklap, LE, DVT	TG: 2,2-3,9 KG: 1,6-2,6	133 ekstraktioner eller kirurgisk fjernelse af tænder	SU, S, kompres
249	IO	Gr 1: 1,5-1,99 Gr 2: 2,0-2,49 Gr 3: 2,5-2,99 Gr 4: 3,0-3,49 Gr 5: > 3,5	543 ekstraktioner uden elevering af mukoperiostal lap	SP, S
109	IO	TG: 1,2-4,7 KG: 1,2-2,3	Antal ekstraktioner: IO ekstraktion, elevering af mukoperiostal lap og fjernelse af knogle	SU, S, kompres
500	AF, AMI, hjerteklap-insufficiens, kunstig hjerteklap	TG: 1,8-4,0 KG: 1,8-4,0	1.038 ekstraktioner af enkelte eller flere tænder, kirurgisk fjernelse af tænder	TG: SP, S KG: S
70	AF, AMI, hjerteklap-insufficiens, kunstig hjerteklap, LE, DVT	TG: 2,1-4,0 KG: 1,4-1,9	155 ekstraktioner, enkelte tilfælde med kirurgisk fjernelse af tænder, biopsier og lukning af 1 oro-antral fistel	SU, S, kompres
298	Tromboemboli, AF, AMI, kunstig hjerteklap	Patienter med INR < 4 og sammenligning af forskellige behandlinger: Gr 1: Sutur over alveole Gr 2: Kompres med kollagen Gr 3: Fibrinklæber Gr 4: Primær lukning med mukoperiostal lap	Antal ekstraktioner: IO. Elevering af mukoperiostal lap, fjernelse af knogle, depuration og præparation af tænder	Kollagen, fibrinklæber, individuel skinne med kompres, lukning med mukoperiostal lap
131	Tromboemboli, AF, AMI, kunstig hjerteklap	TG: 2,47-3,31 KG: 1,8	511 ekstraktioner med elevering af mukoperiostal lap, kirurgisk fjernelse af tænder	TG: SU, TXA KG: S, kompres
168	IO	Gr 1: 1,7 Gr 2: 2,3 Gr 3: 1,7 Gr 4: 2,6 Ingen patienter med INR > 3,0	IO	Gr 1: -W,-S Gr 2: +W,-S Gr 3: -W,+S Gr 4: +W,+S
255	Patienter med lav/moderat tromboembolisk risiko: kardiovaskulær sygdom, tidligere tromboemboli. Patienter med høj tromboembolisk risiko: hjerteklap	1,3-5,5	334 ekstraktioner. Lille blødningsrisiko: ekstraktion < 4 tænder. Stor blødningsrisiko: ekstraktion af > 5 tænder, biopsi, implantatindsættelse	SU, kompres, TXA
150	AF, AMI, DVT, emboli, kunstig hjerteklap	2,5-4,0	279 ekstraktioner, heraf 30 kirurgisk fjernelse af tænder	SU, S, kompres

Forkortelser: AF: Atrieflimren, AMI: Akut myokardieinfarkt, DVT: Dyb venetrombose, EACA: Epsilon-aminocapron syre, Gr: Gruppe, IO: Ikke oplyst, KG: Kontrolgruppe, LE: Lungeemboli, LMH: Lavmolekylær heparin, S: Sutur, SP: Spongostan, SU: Surgicel, TG: Testgruppe, TXA: Tranexamsyre, W: Warfarin. Table 3. Studies of minor oral surgery in patients taking warfarin.

Hæmostatikum anvendt ved evt. postoperativ blødning	Resultat	Konklusion af forfattere	Ref.
Gaze med adrenalin eller TXA	Signifikant sammenhæng mellem høj INR og postoperativ blødning. Ingen forskel på postoperativ blødning ved TXA og EACA	Ingen signifikant øget blødningstendens på patienter i KG frem for TG. Større blødningstendens ved LMH-behandlede patienter i TG. Lokalt hæmostatikum og mundskylning med TXA er sufficient. Muligt at udføre dentoalveolær kirurgi ved INR < 3,5	16
SU, S, gaze	TG: Et tilfælde af postoperativ blødning på 3. dag KG: Et tilfælde af postoperativ blødning på 2. dag	Muligt at udføre ekstraktion ved INR: 2-4	17
Gaze med TXA, curettage, SP, S	Postoperativ blødning: Gr 1: 5,0 % Gr 2: 12,8 % Gr 3: 15,2 % Gr 4: 16,6 % Gr 5: 13 %	Ingen signifikant relation mellem INR-værdi og postoperativ blødning. Postoperativ blødning efter ekstraktion sv.t. maksillen og tænder med marginal parodontitis. Mindre kirurgiske indgreb kan foretages ved INR < 4,0	18
2 patienter behandlet med kompres og S. Øvrige instrueret telefonisk i brug af gaze	Postoperativ blødning defineret som blødning efter 10 min: TG: 26 % KG: 14 %	Ingen signifikant forskel på postoperativ blødning. Muligt at ekstrahere tænder ved INR < 4,0	19
S, gaze med TXA	Postoperativ blødning: TG: 1,6 % KG: 1,2 %	Ingen signifikant forskel på postoperativ blødning. Ingen sammenhæng mellem INR < 4,0 og postoperativ blødning. Muligt at ekstrahere tænder ved INR < 4,0	20
SU, kompres	Postoperativ blødning: TG: 2,8 % KG: 4,3 %	Ingen ukontrollérbar postoperativ blødning. Mindre kirurgiske indgreb kan foretages ved INR: 2-4	21
Kompres	Postoperativ blødning: Gr 1: 11,1 % Gr 2: 7,7 % Gr 3: 15 % Gr 4: 33,3 %	Ingen ukontrollérbar postoperativ blødning. Flest blødninger ved primær lukning. Mindre kirurgiske indgreb kan foretages ved INR < 4,0	22
TG: TXA 4 x dagl. i 6 dage	Postoperativ blødning: TG: 9,2 % KG: 15,2 %	Ingen ukontrollérbar postoperativ blødning. Mindre kirurgiske indgreb kan foretages ved INR: 2-4	23
Hæmostatikum af ukendt art	Postoperativ blødning: Gr 1: 12 % Gr 2: 23 % Gr 3: 18 % Gr 4: 31 %	Ingen ukontrollérbar postoperativ blødning. Flest blødninger ved primær lukning. Mindre kirurgiske indgreb kan foretages ved INR < 3,0	24
TXA på gaze i 30 min.	TG: Postoperativ blødning på 5 patienter med INR: 2,6-4,0	Større risiko for postoperativ blødning på patienter med sammenfald af svær kardiovaskulær lidelse og større kirurgiske indgreb. Lokale hæmostatika sufficente. Muligt at udføre mindre dentoalveolær kirurgi ved INR < 4,0	25
SU, S, kompres	7 %, hvoraf 3,5 % med INR > 2,5	Ekstraktion kan udføres ved INR < 4,0. Lokale hæmostatika sufficente	26



KLINISK RELEVANS

Patienter bør fortsætte med deres antitrombotiske behandling, når de skal have mindre dentoalveolær kirurgi. Risikoen for livstruende tromboemboliske komplikationer er simpelthen større end risikoen for alvorlig postoperativ blødning efter mindre oral kirurgi. Såfremt behandlingen er velreguleret, kan følgende behandlinger udføres uden seponering af antikoagulationsbehandlingen:

Kirurgisk parodontalbehandling af 1-6 tænder, ekstraktion af 1-3 tænder, kirurgisk fjernelse af retineret rod eller tand, denudering af retineret tand, kirurgisk endodonti svarende til 1-2 tænder, indsættelse af enkelttandsimplantat uden sinusløftprocedure eller anden form for knoglegenopbygning, kirurgisk påsættelse af abutment på implantat, biopsitagning og fjernelse af mindre patologiske forandringer svarende til mundslimhinden.

hovedregel kan gennemføres uden seponering af AK-behandlingen, hvis INR-værdien er inden for det terapeutiske område (2,5,29-33).

Risikoen for postoperativ blødning ved større dentoalveolær kirurgi uden seponering af AK-behandlingen er undersøgt i få undersøgelser med et begrænset antal patienter. Multiple ekstraktioner blev vurderet i to undersøgelser (34,35). Der blev ikke påvist alvorlige postoperative blødninger, som ikke kunne kontrolleres. Endvidere var der ingen statistisk signifikant sammenhæng mellem INR-værdien og forekomsten af postoperativ blødning. Derimod fandtes tendens til øget forekomst af postoperativ blødning efter 2-3 dage i gruppen, som var i antikoagulationsbehandling. Dog kunne alle postoperative blødninger kontrolleres ved brug af lokale hæmostatika.

I to nyligt publicerede undersøgelser foreslås inddeling af de orale kirurgiske indgreb afhængigt af risikoen for postoperativ blødning (25,36). Risikoen for postoperativ blødning eller tromboemboli er ikke udelukkende afhængig af INR-værdien, men også af kompleksiteten af den kardiovaskulære lidelse og omfanget af det kirurgiske indgreb. Derfor må vurderingen af evt. seponering/justering af antikoagulationsbehandlingen ved større dentoalveolære indgreb fortsat anbefales at foregå i samråd med den behandlende læge. Såfremt det konkluderes, at behandlingen kan gennemføres efter seponering af antikoagulationsbehandlingen, bør INR-værdien kontrolleres på operationsdagen eller dagen før behandlingen, idet INR-værdien vil ændres med 0,5-1,2 pr. døgn (36).

Phenprocoumon

Vores viden om mindre dentoalveolære kirurgiske indgreb på patienter i behandling med phenprocoumon er mangelfuld. Der er dog intet, som tyder på, at der skal træffes andre forholdsregler ved disse patienter end ved patienter i warfarinbehandling.

Lokalanalgetika

Det diskuteres fortsat, om anlæggelse af lokalanalgesi medfører øget blødningsrisiko. Der er imidlertid ikke publiceret kliniske undersøgelser eller kasuistikker, der indikerer, at infiltrations- og ledningsanalgesi medfører en øget blødningsrisiko på patienter i antikoagulationsbehandling.

Metoder til sikring af optimal hæmostase ved mindre dentoalveolær kirurgi

Intra- og postoperativ blødning i mundhulen efter dentoalveolær kirurgi udgør generelt en lille risiko for alvorlige senkomplikationer. Der er således minimal risiko for lædering af store kar, og en evt. blødning kan relativt let observeres og behandles. For at undgå hæmostaseproblemer er såkaldt skånsom kirurgisk teknik vigtig. Anvendelse af gelatinesvamp (Spongostan[®], Ferrosan, København, Danmark), oxideret cellulosesvamp (Surgicel[®], Johnson & Johnson, Birkørød, Danmark), kollagensvamp (fx TissuFleece[®], Baxter, Allerød, Danmark), fibrinklæber (fx Tisseal[®], Baxter, Allerød, Danmark) eller kombinationsprodukter (fx TachoSil[®], Nycomed, Roskilde, Danmark, og GentaFleece[®], Baxter, Allerød, Danmark) samt væske til mundskylning såsom tranexamsyre (Cyklokapron[®], Pfizer, Ballerup, Danmark) kan overvejes til sikring af hæmostase.

Spongostan[®] er et resorbérbart hæmostatikum, som består af cellulose. Ved applikation af Spongostan[®] opsuges blod i gelatinesvampen, hvorved trombocytter og koagulationen aktiveres lokalt, så der inden for 2-10 min. dannes et koagel. Spongostan[®] resorberes fuldstændigt inden for 4-6 uger uden væsentlig vævsreaktion.

Surgicel[®] er ligeledes et resorbérbart hæmostatikum, som består af oxideret cellulose. Når Surgicel[®] appliceres og gennemvædes med blod, dannes en barriere, hvorved der skabes hæmostase. Surgicel[®] resorberes sædvanligvis efter 7-14 dage med begrænset vævsreaktion. Ved sammenligning af Surgicel[®] og Spongostan[®] fandtes ingen signifikant forskel i den hæmostatiske effekt (37).

Kollagenprodukter fremstilles fra enten grise eller heste og leveres som fleece-plader eller granulat. Kollagen fremkalder hæmostase ved aktivering af både trombocytterne og koagulationssystemet.

Tisseal[®] er et humant fibrinogenkoncentrat, der leveres i en tocylindret sprøjte, hvor den anden cylinder indeholder trombin. De to cylindre har fælles udmunding, således at fibrinogen og trombin automatisk blandes, når sprøjten tømmes. Blandingen størkner i løbet af ½-1 minut, idet fibrinogen omdannes til fibrin.

TachoSil[®] er et kombinationsprodukt, idet den ene side af kollagensvampen er coatet med trombin og fibrinogen. GentaFleece[®] er en kollagensvamp, som indeholder gentamycin.

Tranexamsyre er en syntetisk aminosyre, som nedsætter fibrinolyseaktiviteten, hvorved koageldannelsen fremmes. Munden skylles forsigtigt i 2-3 min., så dannede koagler ikke

løsnes, enten med en blanding af 5 ml inj. Cyklocapron® 100 mg/ml og 5 ml vand eller en brusetablet Cyklocapron® 1 g opløst i et snapseglas vand 4-6 x dagligt i 2-3 dage (38-39). Skylning med tranexamsyre i to dage vil i de fleste tilfælde sikre hæmostase (40).

Surgicel®, Spongostan® og diverse kollagenprodukter kan med fordel kombineres med krydssutur over alveolen. Herved fastholdes det lokale hæmostatikum in situ, samtidig med at mindre blodkar komprimeres.

Der er foretaget flere undersøgelser, hvor forskellige metoder til sikring af lokal hæmostase er blevet undersøgt og sammenlignet (28,41-43). Det er ikke muligt ud fra disse undersøgelser at konkludere, om den ene metode er bedre end den anden. Der kan således anvendes en række metoder til at sikre hæmostase.

Konklusion

Efter gennemgang af den foreliggende litteratur kan det konkluderes at:

- Der tidligere har været tradition for at seponere den antitrombotiske behandling 2-5 dage før mindre dentoalveolær kirurgi. Seponering af antitrombotisk behandling medfører imidlertid betydelig risiko for livstruende tromboemboliske komplikationer.
- Acetylsalicylsyre, dipyridamol (Persantin®) og clopidogrel (Plavix®) skal ikke seponeres ved mindre dentoalveolær kirurgi.
- Måling af INR-værdien før gennemførelse af dentoalveolær kirurgi er udelukkende relevant på patienter i behandling med koagulationshæmmende præparater som warfarin (Marevan®) og phenprocoumon (Marcoumar®).
- INR-værdien bør kontrolleres på operationsdagen eller dagen før det kirurgiske indgreb på patienter i koagulationshæmmende behandling med warfarin og phenprocoumon.
- Kirurgisk parodontalbehandling af 1-6 tænder, ekstraktion af 1-3 tænder, kirurgisk fjernelse af retineret rod eller tand, denudering af retineret tand, kirurgisk endodonti svarende til 1-2 tænder, indsættelse af enkelttandsimplantat uden sinusløftprocedure eller anden form for knoglegenopbygning, kirurgisk påsættelse af abutment på implantat, biopsitagnings og fjernelse af mindre patologiske forandringer svarende til mundslimhinden kan som hovedregel gennemføres uden seponering af antikoagulationsbehandlingen, såfremt behandlingen er velreguleret.

- INR-værdien skal således blot være inden for det terapeutiske niveau mellem 2-3,5 ved behandling med warfarin og phenprocoumon. Dette er imidlertid også en forudsætning af, at der ikke er andre risikofaktorer til stede.
- Gennemførelse af større dentoalveolære indgreb på patienter i antitrombotisk behandling skal planlægges i samråd med den behandlende læge med henblik på eventuel justering/seponering af behandlingen.
- Det er vigtigt at anvende såkaldt skånsom kirurgisk teknik og evt. lokalt hæmostatikum. ■

Abstract (English)

Minor oral surgery in patients taking antithrombotic agents

An increasing number of patients with various cardiovascular diseases are treated with antithrombotic agents. The antithrombotic treatment may involve a potential risk of postoperative bleeding after oral surgery. To minimize the risk of postoperative bleeding, the antithrombotic treatment has previously been discontinued for a period of 2-5 days before oral surgery. The purpose of this review is to evaluate whether discontinuation of the antithrombotic treatment is indicated before minor oral surgery. Based upon a critical review of the literature, it is concluded that minor oral surgery can be performed in most cases despite continuation of the antithrombotic treatment. Minor oral surgery can be performed without an increased risk of intra- and postoperative bleeding on patients treated with oral anticoagulant drugs, provided the »International Normalized Ratio« (INR) is below 3.5 and no other risk factors are present. Moreover, the use of local haemostatics are generally recommended. In contrast, discontinuation of the antithrombotic treatment is associated with an increased risk of life threatening thromboembolic complications. Minor oral surgery is defined by periodontal surgery of 1-6 teeth, extraction of 1-3 teeth, surgical removal of a tooth or root, tooth denudation, surgical endodontics of 1-2 teeth, implant placement without the need for concomitant sinuslift procedure or other types of bone regenerative procedures, surgical exposure of implants (placement of abutment), biopsy, and removal of pathologic changes of the oral mucosa.

Litteratur

1. Lægemedelstyrelsens statistik, 2007. (www.laegemiddelstyrelsen.dk)
2. Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, Jaffer AK, Spyropoulos AC, Becker RC et al. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed.). Chest 2008; 133: 299-339.
3. Nielsen JD, Borris L, Husted SE, Rasmussen LH. Blod og bloddannende organer. I: Pedersen C, Bjerrum L, Dalhoff, Friis H, Hende J, eds. medicindk. Informatum A/S, 2009; 142-53.
4. Armstrong MJ, Schneck MJ, Biller J. Discontinuation of perioperative antiplatelet and anticoagulant therapy in stroke patients. Neurol Clin 2006; 24: 607-30.
5. Wahl MJ. Myths of dental surgery in patients receiving anticoagulant therapy. J Am Dent Assoc 2000; 131: 77-81.
6. Odén A, Fahlén M. Oral anticoagulation and risk of death: a medical record linkage study. BMJ 2002; 325: 1073-5.
7. Beirne OR. Evidence to continue oral anticoagulant therapy for ambulatory oral surgery. J Oral Maxillofac Surg 2005; 63: 540-5.

8. Ardekian L, Gaspar R, Peled M, Brener B, Laufer D. Does low-dose aspirin therapy complicate oral surgical procedures? *J Am Dent Assoc* 2000; 131: 331-5.
9. Partridge CG, Campbell JH, Alvarado F. The effect of platelet-altering medications on bleeding from minor oral surgery procedures. *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66: 93-7.
10. Madan GA, Madan SG, Madan G, Madan AD. Minor oral surgery without stopping daily low-dose aspirin therapy: a study of 51 patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63: 1262-5.
11. Burger W, Chemnitz JM, Kneissl GD, Rücker G. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention – cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation – review and meta-analysis. *J Intern Med* 2005; 257: 399-414.
12. Kapetanakis EI, Medlam DA, Boyce SW, Haile E, Hill PC, Dullum MK et al. Clopidogrel administration prior to coronary artery bypass grafting surgery: the cardiologist's panacea or the surgeon's headache? *Eur Heart J* 2005; 26: 576-83.
13. Elad S, Chackartchi T, Shapira L, Findler M. A critically severe gingival bleeding following non-surgical periodontal treatment in patients medicated with antiplatelet. *J Clin Periodontol* 2008; 35: 342-5.
14. Nielsen JD, Rasmussen HM, Husted SE. Den antitrombotisk behandlede patient. *Ugeskr Læger* 2006; 168: 4296-9.
15. Daniel NG, Goulet J, Bergeron M, Paquin R, Landry PE. Antiplatelet drugs: is there a surgical risk? *J Can Dent Assoc* 2002; 68: 683-7.
16. Souto JC, Oliver A, Zuazu-Jausoro I, Vives A, Fontcuberta J. Oral surgery in anticoagulated patients without reducing the dose of oral anticoagulant: a prospective randomized study. *J Oral Maxillofac Surg* 1996; 54: 27-32.
17. Devani P, Lavery KM, Howell CJ. Dental extractions in patients on warfarin: is alteration of anti-coagulant regime necessary? *Br J Oral Maxillofac Surg* 1998; 36: 107-11.
18. Blinder D, Manor Y, Martinowitz U, Taicher S. Dental extractions in patients maintained on oral anti-coagulant therapy: comparison of INR value with occurrence of postoperative bleeding. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2001; 30: 518-21.
19. Evans IL, Sayers MS, Gibbons AJ, Price G, Snooks H, Sugar AW. Can warfarin be continued during dental extraction? Results of a randomized controlled trial. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2002; 40: 248-52.
20. Zanon E, Martinelli F, Bacci C, Cordioli G, Girolami A. Safety of dental extraction among consecutive patients on oral anticoagulant treatment managed using a specific dental management protocol. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; 14: 27-30.
21. Cannon PD, Dharmar VT. Minor oral surgical procedures in patients on oral anticoagulants – a controlled study. *Aust Dent J* 2003; 48: 115-8.
22. Kruse-Loesler B, Kelker M, Kleinhertz J. Comparison of laboratory and immediate diagnosis of coagulation for patients under oral anticoagulation therapy before dental surgery. *Head Face Med* 2005; 1: 12.
23. Sacco R, Sacco M, Carpenedo M, Moia M. Oral surgery in patients on oral anticoagulant therapy: a randomized comparison of different INR targets. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 688-9.
24. Al-Mubarak S, Rass MA, Alsuwyed A, Alabdulaaly A, Ciancio S. Thromboembolic risk and bleeding in patients maintaining or stopping oral anticoagulant therapy during dental extraction. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 689-91.
25. Ferrieri GB, Castiglioni S, Carmagnola D, Cargnel M, Strohmer L, Abati S. Oral surgery in patients on anticoagulant treatment without therapy interruption. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 1149-54.
26. Salam S, Yusuf H, Milosevic A. Bleeding after dental extractions in patients taking warfarin. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2007; 45: 463-6.
27. Scully C, Cawson R. Medical problems in dentistry. 5th ed. Edinburgh: Elsevier Churchill Livingstone, 2005.
28. Carter G, Goss A, Lloyd J, Tocchetti R. Tranexamic acid mouthwash versus autologous fibrin glue in patients taking warfarin undergoing dental extractions: a randomized prospective clinical study. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1432-5.
29. Randall C. Surgical management of the primary care dental patient on warfarin. *Dent Update* 2005; 32: 414-6, 419-20, 423-4.
30. Weibert RT. Oral anticoagulant therapy in patients undergoing dental surgery. *Clin Pharm* 1992; 11: 857-64.
31. Scully C, Wolff A. Oral surgery in patients on anticoagulant therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 94: 57-64.
32. Dunn AS, Turpie AG. Perioperative management of patients receiving oral anticoagulants: a systematic review. *Arch Intern Med* 2003; 163: 901-8.
33. Pototski M, Amenábar JM. Dental management of patients receiving anticoagulation or antiplatelet treatment. *J Oral Sci* 2007; 49: 253-8.
34. Bailey BM, Fordyce AM. Complications of dental extractions in patients receiving warfarin anticoagulant therapy. A controlled clinical trial. *Br Dent J* 1983; 155: 308-10.
35. Bodner L, Weinstein JM, Baumgarten AK. Efficacy of fibrin sealant in patients on various levels of oral anticoagulant undergoing oral surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 86: 421-4.
36. Ward BB, Smith MH. Dentoalveolar procedures for the anticoagulated patient: literature recommendations versus current practice. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 1454-60.
37. Petersen JK, Krogsgaard J, Nielsen KM, Nørgaard EB. A comparison between 2 absorbable hemostatic agents: gelatin sponge (Spongostan) and oxidized regenerated cellulose (Surgicel). *Int J Oral Surg* 1984; 13: 406-10.
38. Ramström G, Sindet-Pedersen S, Hall G, Blombäck M, Alander U. Prevention of postsurgical bleeding in oral surgery using tranexamic acid without dose modification of oral anticoagulants. *J Oral Maxillofac Surg* 1993; 51: 1211-6.
39. Patatanian E, Fugate SE. Hemostatic mouthwashes in anticoagulated patients undergoing dental extraction. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 2205-10.
40. Carter G, Goss A. Tranexamic acid mouthwash – a prospective randomized study of a 2-day regimen vs 5-day regimen to prevent postoperative bleeding in anticoagulated patients requiring dental extractions. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2003; 32: 504-7.
41. Martinowitz U, Mazar AL, Taicher S, Varon D, Gitel SN, Ramot B, et al. Dental extraction for patients on oral anticoagulant therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 70: 274-7.
42. Halfpenny W, Fraser JS, Adlam DM. Comparison of 2 hemostatic agents for the prevention of postextraction hemorrhage in patients on anticoagulants. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 92: 257-9.
43. Al-Belasy FA, Amer MZ. Hemostatic effect of n-butyl-2-cyanoacrylate (histoacryl) glue in warfarin-treated patients undergoing oral surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1405-9.