

ABSTRACT

Tandlæger er ofte udfordret med hensyn til håndtering af patienter i antitrombotisk behandling, især blandt den voksende ældre patientgruppe, der ofte er karakteriseret ved polyfarmaci og flere kroniske lidelser. Det er derfor nærliggende at anvende DSTHv2-applikationen (app), der vejleder om pausering eller "bridging" (dvs. midlertidig substituering af den antitrombotiske behandling) hos patienter i antitrombotisk behandling ved kirurgisk indgreb. Appen er både hurtig og effektiv, og med få klik præsenteres en konkret plan. Dog mangler appen en definition/udbygning af omfanget af de tandlægerrelaterede procedurer, som den omtaler ("tandekstraktion", "mindre mundkirurgiske indgreb").

Via kliniske eksempler illustreres, at ukritisk brug af appen i tandlægepraksis uden hensyntagen til størrelsen af det kirurgiske indgreb ville kunne medføre, at patienten udsættes for unødigt høj risiko for tromboemboliske komplikationer ved indgreb med ubetydelig blødningsrisiko.

Vi anbefaler en modifikation af appen med hensyn til mindre orale kirurgiske indgreb for at minimere risikoen for tromboemboliske komplikationer som følge af procedurer med lille blødningsrisiko.

EMNEORD Vitamin K antagonist | INR | platelet aggregation inhibitors | anticoagulants | thromboembolism



Korrespondanceansvarlig førsteforfatter:

ELISA KIER-SWIATECKA

Elisa.ingrid.swiatecki@rsyd.dk

Antitrombotisk behandling og DSTH-appen i et tandlægeperspektiv

ELISA KIER-SWIATECKA, overtandlæge, specialtandlæge i tand-, mund- og kæbekirurgi, Kæbekirurgisk Afdeling, Sydvestjysk Sygehus Esbjerg, Syddansk Universitetshospital

JENS JØRGEN THORN, ledende overtandlæge, ph.d., specialtandlæge i tand-, mund- og kæbekirurgi, Kæbekirurgisk Afdeling, Sydvestjysk Sygehus Esbjerg, Syddansk Universitetshospital

JØRGEN JESPERSEN, professor, speciallæge, dr.med., Fellow of the American Heart Association, Forskningsenheden for Sundhedsfremme, Syddansk Universitet

► Accepteret til publikation den 2. september 2020

Tandlægebladet 2020;124:XX-X

H **ÅNDRING AF PATIENTER** i antitrombotisk behandling er en hyppig udfordring for mange tandlæger i primærsektoren som følge af, at ca. 8 % (prævalens) af den danske befolkning er i en eller anden form for peroral antitrombotisk behandling, og tallet er stigende (1).

Tandlægebladet har tidligere belyst dette i et temanummer i 2016 og i et indlæg i 2019 om utilsigtede hændelser, som blandt andet bygger på retningslinjerne fra Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase (DSTH) (2–5). Disse retningslinjer er stadig gældende.

DSTH har udviklet en applikation (app), DSTHv2, som baseres på rapporten "Perioperativ Regulering af Antitrombotisk Behandling" (PRAB-rapporten fra 2017) og er revideret i januar 2018. Appen har til formål "at vejlede relevante sundhedsfaglige personer om pausering og/eller bridging, dvs. midlertidig substituering af den antitrombotiske behandling hos patienter i antitrombotisk behandling, som skal gennemgå et operativt indgreb". Appen er gratis, nemt tilgængelig og i de rette hænder et praktisk og velfungerende værktøj (6).

Det er vores indtryk, at tandlæger anvender denne app, som med få klik kan frembringe en kort og præcis plan for håndtering af den antitrombotiske behandling i forbindelse med kirurgiske indgreb i mundhulen. Formålet med denne fokusartikel er at understrege, at:

Definition af ”mindre dento-alveolære kirurgiske indgreb”

- Kirurgisk parodontalbehandling af 1-6 tænder
- Ekstraktion af 1-3 tænder
- Kirurgisk fjernelse af retineret rod eller tand
- Denudering af retineret tand
- Kirurgisk endodoti 1-2 tænder
- Indsættelse af implantater (1-3) uden sinusløftsprocedure eller anden form for knoglegenopbygning
- Kirurgisk påsættelse af abutment
- Biopsi/fjernelse af mindre patologiske forandringer svarende til mundslimhinden

Fig. 1. Eksempler på mindre orale kirurgiske procedurer.
Fig. 1. Examples of minor oral surgery procedures.

- 1) mindre dento-alveolære kirurgiske indgreb (Fig. 1) kræver ingen regulering af den perorale antitrombotiske behandling, så længe:
- INR er i terapeutisk niveau ved Vitamin-K antagonist (VKA)-behandling

- der kun behandles med Non-vitamin-K Orale Antikoagulantia (NOAK)
 - mono- eller to-stofsbehandling med trombocyt-funktionshæmmer
- 2) appen er en algoritme og kan ikke erstatte en vurdering ved ordinerende speciallæge
- 3) det endelige behandlingsansvar påhviler til enhver tid den behandlende tandlæge.

I det følgende fremlægges et kort ”brush up” om antitrombotisk behandling og præsentation af tre kliniske eksempler på brugen af appen i forhold til anvendelse af trombocyt-funktionshæmmer (Brilique® og Hjertemagnyl®), VKA (Marevan®) og NOAK (Xarelto®).

Endelig fremlægges et sjældent eksempel på non-peroral antikoagulationsbehandling, nemlig med subcutan administreret lav-molekylær heparin ((LMH), Fragmin®) for at illustrere variationen af den antitrombotiske behandling hos patienter i tandlægestolen.

KORT BAGGRUNDSVIDEN OM PERORAL ANTITROMBOTISK BEHANDLING

Formålet med den antitrombotiske behandling er at forebygge tromboemboliske komplikationer uden væsentlig risiko for ▶

Antitrombotika: præparater og virkningsmekanismer

Antitrombotika typer	Genetisk navn	Præparat	Virkningsmekanisme
Trombocyt-funktionshæmmere			
Trombocyt-funktionshæmmere	ASA (acetyl-salisylsyre)	Hjerdyl®	TXA2-synteseinhibitor
	Clopidogrel	Plavix®	ADP-receptorinhibitor
	Ticagrelor	Brilique®	
	Pasugrel	Efient®	
	Dipyridamol	(Persantin®)	Sænker Ca ⁺⁺ ved øget cAMP. Har primært vasodilaterende effekt. Øger ikke risiko for blødning
Indirekte virkende antikoagulantia			
Vitamin-K-antagonist	Warfarin Phenprocoumon	Marevan® Marcoumar®	VKA nedsætter koncentrationen af bl.a. faktor II, VII, og X
LMH (lavmolekylært heparin. Anvendes subkutant)	Dalteparin	Fragmin®	Trombin- og faktor Xa-hæmmer
	Tinzaparin	Innohep®	
	Enoxaparin	Klexane®	
Direkte virkende orale antikoagulantia (DOAK)			
NOAK (Non-vitamin-K-antagonist Orale Antikoagulantia)	Dabigatran	Pradaxa®	Trombinhæmmer (faktor IIa)
	Apaxiban	Eliquis®	Faktor Xa-hæmmer
	Rivaroxaban	Xarelto®	
	Edoxaban	Lixiana®	

Tabel 1. Antitrombotika kan inddeles i to grupper: trombocyt-hæmmere og antikoagulantia. Sidstnævnte underinddeles i direkte og indirekte virkende antikoagulantia.
Table 1. Antithrombotic medication is divided into two categories: platelet inhibitors and anticoagulants. The latter is subdivided into direct and indirect anticoagulants.

blødning. Forud for et kirurgisk indgreb skal der altid foretages en individuel risikovurdering, der bygger på følgende to punkter:

Indgrebets størrelse

Selv om der ikke findes en entydig definition af ”mindre dento-alveolær kirurgi”, så regnes blødningsrisikoen ved disse indgreb som ”lav” i forhold til andre typer indgreb (6-9).

Den anvendte antitrombotiske behandling

Peroral antitrombotika kan inddeles i to grupper efter præparaternes virkningsmekanisme:

a) *trombocyt(funktions)hæmmer*: Hæmmer de aktiverede trombocytters adhærence til karvæggen og aggregation med andre trombocytter. Brilique® og Efixent® er mere potente stoffer end fx Magnyl® og Plavix® og medfører således en øget blødningsrisiko (Tabel 1) (1). Trombocythæmmerne anvendes især til forebyggelse af arterietromboser, der karakteriseres ved relativt få erythrocytter og flere trombocytter i forhold til fibrinmængden, hvorfor tromben fremstår hvid (”hvid trombe”).

Aterosklerose (åreforkalkning) og arotrombose er vaskulære forandringer, hvor vævsskade typisk er årsager til trombedannelse. Ikke mindst diabetes, hypertension og hyperkoleste-

Oral antikoagulantia: kliniske anbefalinger ved mindre dento-alveolær kirurgi

	NOAK				AK
Generisk navn	Dabigatran	Apaxiban	Rivaroxaban	Edoxaban	Warfarin
Præparatnavn	Pradaxa®	Eliquis®	Xarelto®	Lixiana®	Marevan®
Virkningsmekanisme	Trombin-hæmmer faktor IIa	Faktor Xa-hæmmer	Faktor Xa-hæmmer	Faktor Xa-hæmmer	VKA nedsætter bl.a. koncentrationen af faktor II, VII og X
Monitorering	Nej	Nej	Nej	Nej	Faktor Xa-hæmmer
Interaktioner	Nej	Nej	Nej	Nej	Ja medicin og fødevarer
Mekanisk mitralklap Mekanisk aortaklap Biologisk klap	Uegnet	Uegnet	Uegnet	Uegnet	INR 2,5-3,5 INR 2,0-3,0 Kun 3 mdr. post.op.
Udskillelse via nyre	80% uomdannet	25% uomdannet	33% uomdannet	50% uomdannet	100% via galde
Pauseringsvarighed	Pauser kun ved nedsat nyrefunktion eGFR ≤50 ml/min Konferer med læge	Pauser kun ved nedsat nyrefunktion eGFR ≤50 ml/min Konferer med læge	Pauser kun ved nedsat nyrefunktion eGFR ≤50 ml/min Konferer med læge	Pauser kun ved nedsat nyrefunktion eGFR ≤50 ml/min Konferer med læge	Ingen pausering Ved INR 2-3
Antidot	Praxbind®	Nej	Nej	Nej	Vitamin K
Kirurgisk håndtering					
Skånsom kirurgi, lokal hæmostatika og suturering	Ja Længst muligt interval mellem operation og sidste dosis	Ja Længst muligt interval mellem operation og sidste dosis	Ja Længst muligt interval mellem operation og sidste dosis	Ja Længst muligt interval mellem operation og sidste dosis	Ja
*Tranexamsyre 5% mundskyl Præ-, per- og postoperativt	Anbefales 10 ml i 2 min x 4 dgl. i 3-5 dage.	Anbefales 10 ml i 2 min x 4 dgl. i 3-5 dage	Anbefales 10 ml i 2 min x 4 dgl. i 3-5 dage	Anbefales 10 ml i 2 min x 4 dgl. i 3-5 dage	Dokumenteret effekt. 10 ml i 2 min x 4 dgl. i 3-5 dage

*Til mundskylning fortyndes en ampul 5 ml 100 mg/ml tranexamsyre med 5 ml vand

Table 2. Skematisk oversigt over anbefalinger til den kliniske og kirurgiske håndtering af oral antikoagulantia.

Table 2. Schematic overview of oral anticoagulants with clinical and surgical recommendations.

rolæmi er risikofaktorer. Arterietrombosen udvikles i et system med højt tryk og flow og kan okkludere karlumen og dermed risiko for iskæmi og infarkt af organer (1).

b) *Antikoagulantia*: Hæmmer *koagulationen*, dvs. omdannelsen af blodstørkningsproteinet fibrinogen til fibrin, der er matrix i trombedannelse/sårheling. Direkte virkende orale antikoagulantia omfatter NOAK præparaterne, som har en direkte hæmmende virkning på en eller to af blodets centrale og aktiverede koagulationsfaktorer Xa og/eller IIa (trombin). (NOAK betegnes derfor ofte i litteraturen med synonymet DOAK for at understrege virkningsmekanismen. I det følgende anvendes kun NOAK). De indirekte virkende perorale antikoagulantia er vitamin K-antagonist præparaterne Marevan® (Warfarin) og Marcoumar® (Phenprocoumon), som inducerer bl.a. en reduktion af flere koagulationsfaktorer i blodet, især faktor II, VII og X (Tabel 1 og 2) (1,10).

Direkte eller indirekte virkende antikoagulantia anvendes ved forebyggelse af især venetromber, tromber ved atrieflimren og mekaniske hjerteklapper. Disse tromber indeholder mere fibrin end den traditionelle arterielle trombe og fremstår rød pga. mange erythrocytter ("rød trombe") (1).

Venetromber ses oftest i efterforløbet af større kirurgiske indgreb (inkl. traumer og cancerbehandling) eller længerevarende immobilitet og ved medfødte og erhvervede tilstande med øget disposition til trombose (trombofili) (1). Venetromben udvikles i et system med lavt tryk og flow typisk i underkstremiteterne og kan embolisere til fx lungerne.

ANVENDELSE AF DSTH-APPEN VED UDVALGTE KLINISKE EKSEMPLER

De følgende eksempler er indtastet i DSTHv2, og behandlingsforslaget er gengivet som screenshot. Appens første fem sider omhandler: 1) *operationstidspunkt*, 2) *procedurer, herunder kirurgiske procedurer*, 3) *neuroaksial blokade*, 4) *blødningsrisiko* og 5) *type(r) antitrombotisk medicin*. "Tandekstraktion" og "mindre mundkirurgiske indgreb" er anført som "lav blødningsrisiko". I de følgende eksempler er behandlingen gennemført i lokal bedøvelse på nær eksempel 4.

DISKUSSION

DSTHv2-applikationen er et værktøj til vejledning om pausering eller "bridging" ved kirurgisk indgreb hos patienter i antitrombotisk behandling. Der henvises til appen i bl.a. Promedicin.dk, og den er også blevet omtalt på Tandlægeforeningens symposier. Forespørgsler fra tandlæger til lægefaglige kollegaer bliver også ofte mødt med spørgsmålet, om man har prøvet appen. Det ansporer alt sammen til brug af applikationen.

En gennemgang af evidensbaserede retningslinjer viser, at "mindre dento-alveolære kirurgiske indgreb" (Fig. 1), selv om dette ikke er en nøje defineret størrelse, kan udføres med INR i terapeutisk niveau for de indirekte perorale antikoagulantia (Tabel 2) (7,8,11).

Vedr. anvendelse af trombocythæmmere har Ockerman et al. i et nyt systematisk review og metaanalyse af 16 artikler (ni prospektive og fem retrospektive kontrollerede kohortestudier samt to prospektive caseserier) undersøgt per- og postopera-

Klinisk relevans

Husk at:

- **DSTHv2 appen skelner ikke mht. antal tænder til ekstraktion eller størrelsen af det orale kirurgiske indgreb. Appens vejledning for indgreb, der svarer til "mindre dento-alveolære kirurgiske indgreb", stemmer derfor ikke altid overens med de gængse odontologiske retningslinjer for antitrombotisk behandling.**
- **anden komorbiditet forøger risikoen for komplikationer (fx høj alder, nedsat lever- eller nyrefunktion, anden samtidig medicinering (fx NSAID/gigtpræparater, ASA/acetylsalisylsyre).**
- **en reduceret nyrefunktion (bedømt ved estimeret glomerulær filtrationsrate (eGFR < 50 ml/min) medfører risiko for nedsat udskillelse og ophobning af NOAK i blodbanen og øget blødningsrisiko.**

tiv blødning efter mindre dento-alveolære kirurgiske indgreb og ekstraktionsterapi på henholdsvis 1.059 patienter i tostofs trombocythæmmer, 1.428 patienter i etstofs trombocythæmmer og 4.452 kontrolpatienter uden antitrombotisk behandling (12). Selv om risikoen for peroperativ blødning var størst blandt patienter i tostofs trombocythæmmer sammenlignet med gruppen med etstofs trombosehæmmer, så var der ingen signifikant forskel sammenlignet med patienter uden antitrombotisk behandling.

Det samme gælder den postoperative blødningsrisiko, hvor der kun var 1 % forskel mellem tostofs og etstofs trombocythæmmergruppen og mellem tostofsgruppen og gruppen uden anvendelse af trombocythæmmere. Den lette øgning af blødningsrisiko skønnes ikke at være klinisk relevant (12). Særligt understreges risikoen for fatal tromboembolisk komplikation ved for tidlig seponering af tostofs antitrombotisk behandling i forbindelse med karprotese (stent) indgreb (1,12).

For de direkte virkende orale antikoagulantia (NOAK) findes der fortsat *ingen* standardiseret måleenhed for behandlingseffekten eller særskilte evidensbaserede retningslinjer for håndtering af akut blødning per- eller postoperativt, bortset fra Dabigatran (Pradaxa®), hvor antidoten Praxbind® kan anvendes (Tabel 2) (1,9,13).

Retningslinjer for NOAK er derfor baseret på empiri, og af mangel på bedre anbefales de samme retningslinjer som for Marevan® (Warfarin) ved dental behandling (2,8). Precht og medarbejders omfattende spørgeskemaundersøgelse ved 120 kæbekirurgiske afdelinger i tre tysktalende lande og 85 privatpraktiserende kæbekirurger i Hamborg bekræfter dette. Godt 60 % ville afbryde NOAK-behandlingen ved én tandekstraktion, selvom knap 20 % anså NOAK for værende forbundet med en høj blødningsrisiko (14). Nathwani et al. sammenligner tre studier med retningslinjer fra The Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme og konkluderer, at patienter med ekstraktion ≤ 3 tænder i NOAK-behandling kan enten behandles ►

Eksempel 1. Trombocythæmmere Brilique® og Magnyl®

71-årig mand.
Fokussanering efter subakut mitralklaps substitution og bypassoperation for 14 dage siden. Ekstraktion af -4.

Tidligere	Mitralklaps substitution Koronar bypassoperation Forhøjet blodtryk
Medicin	Brilique® Hjertemagnyl® Amlodistad® Imozop®

Indtastede oplysninger i appen:
 Operationstidspunkt: 27/4 2020
 Kirurgiske procedurer: ekstraktion
 Neuroaksial blokade: nej
 Tromboembolisk risiko: høj
 Antitrombotisk medicin: Brilique® og Magnyl®

DSTHv2 behandlingsplan:
 Ingen pausering.
 Normal dosering af begge trombocythæmmere.

	Dato	ASA/Magnyl	Ticagrelor (Brilique®)
Før	19/04/2020	Normal dosering	Normal dosering
	20/04/2020	Normal dosering	Normal dosering
	21/04/2020	Normal dosering	Normal dosering
	22/04/2020	Normal dosering	Normal dosering
	23/04/2020	Normal dosering	Normal dosering
	24/04/2020	Normal dosering	Normal dosering
	25/04/2020	Normal dosering	Normal dosering
	26/04/2020	Normal dosering	Normal dosering
Operation	27/04/2020 kl. 12:00	Normal dosering	Normal dosering
Efter	28/04/2020	Normal dosering	Normal dosering

Kommentar: Vanlig endocarditisprofylakse, 2 g amoxicillin, blev ordineret 1 time præoperativt.
Note: The recommended endocarditis prophylaxis of amoxicillin 2 g 1 hour preoperatively was prescribed.

uden pausering eller med længst muligt interval mellem operation og sidste NOAK-dosis (forudsat normal e-GFR), sv.t. den laveste koncentration af NOAK på operationstidspunktet (9). Cocero et al. undersøgte blødningsrisikoen (per-, postoperativ og forsinket blødning) efter ekstraktionsterapi af ≤ 3 tænder på 100 patienter jf. retningslinjer fra the European Heart Rhythm Association (15). Der anbefales som minimum et firetimers tidsinterval efter sidste NOAK-dosis. Ekstraktion af to eller tre flerrodede nabetænder udgjorde da en blødningsrisiko.

Brug af appen er forsøgt illustreret med fire eksempler på antitrombotisk behandling: trombocythæmmere i eksempel 1, mens eksemplerne 2, 3 og 4 omhandler antikoagulanter: NOAK (Xarelto®), Vitamin-K antagonist (Marevan®) og lavmolekylær heparin (Fragmin®).

For kirurgiske procedurer i mundhulen har appen ikke nogen definition af ”mindre mundkirurgiske indgreb” eller minimums-/maksimumsbegrænsning på antal tandekstraktioner. I applikationen sidestilles ”tandekstraktion” og ”mindre mundkirurgiske indgreb” med kataraktoperation, håndkirurgi, pacemakerimplantation, knæalloplastik, ledpunktur, transrektal

prostatabiopsi m.m., som alle har en lav blødningsrisiko (6). På grund af denne ligestilling og manglende definition af, hvilke kirurgiske indgreb i mundhulen appen omhandler, er der risiko for at fejlbehandle, hvis applikationen bruges på patienter, som ”kun” skal gennemgå simple ekstraktioner, eller hvad der svarer til et ”mindre dento-alveolært kirurgisk indgreb”. Dette illustreres i eksemplerne 2 og 3.

Eksempel 1

Dette eksempel omhandler en patient med høj risiko for tromboembolisk komplikation på grund af en nyligt overstået bypassoperation og mitralklaps substitution. Her vejleder appen til at undlade pausering på grund af den store risiko for trombedannelse, og at operere med vanlig dosering af Brilique® og Magnyl® før, under og efter ekstraktionsbehandlingen.

Eksempel 2

I eksempel 2 er indgrebet meget lille, nemlig ekstraktion af én tand på en patient i NOAK- behandling. Da appen ikke har nogen retningslinjer for antal tænder til ekstraktionsbe-

Eksempel 2. Direkte virkende antikoagulantia. NOAK

74-årig mand.

Fokussanering forud for mitralklapsubstitution.

Ekstraktion af 7-.

Tidligere

hyperkolesterolæmi
forkammerflimren
hjerteklapygdom
Forhøjet blodtryk

Medicin

Xarelto (NOAK)[®]
Centyl[®]
Losartan[®]
Sertralin[®]
Dexamethason[®]
Pulmicort[®] og Symbicort[®] pn

Indtastede oplysninger i appen:

Operationstidspunkt: 10/5 2020

Kirurgiske procedurer: ekstraktion

Neuroaksial blokade: nej

Blødningsrisiko: lav

Antitrombotisk medicin: Xarelto[®]

Nyrefunktion: normal (eGFR > 50ml)

DSTHv2 behandlingsplan:

Pausering dagen før operation.

Profylaktisk dosis 8 timer efter operation og i to dage efterfølgende.

	Dato	Rivaroxaban (Xarelto [®])
Før	02/05/2020	Normal dosering
	03/05/2020	Normal dosering
	04/05/2020	Normal dosering
	05/05/2020	Normal dosering
	06/05/2020	Normal dosering
	07/05/2020	Normal dosering
	08/05/2020	Normal dosering
	09/05/2020	Pause
Operation	10/05/2020 kl. 12:00	Ca. 8 timer efter operation: 10 mg x 1
Efter	11/05/2020	10 mg x 1
	12/05/2020	10 mg x 1
	13/05/2020	Normal dosering
	14/05/2020	Normal dosering
	15/05/2020	Normal dosering

Kommentar: I eksempel 2 spørger appen til patientens glomerulære filtrationsrate (GFR).

Da NOAK overvejende udskilles via nyrerne, vil en reduceret nyrefunktion (bedømt ved estimeret glomerulær filtrationsrate (eGFR < 50 ml/min) medføre risiko for nedsat udskillelse og ophobning af NOAK i blodbanen med øget blødningsrisiko til følge. Nyrefunktionen er derfor afgørende for, hvor længe NOAK evt. skal seponeres i tilfælde af høj blødningsrisiko eller større kirurgiske indgreb (Tabel 1 og 2) (1,9). eGFR måles ved en blodprøve (beregnes automatisk når der rekvireres p-Kreatinin) via egen læge.

Note: In example 2 the app refers to the patient's glomerular filtration rate (GFR). As NOAC is excreted primarily via the kidneys, reduced kidney function (judged by the estimated glomerular filtration rate (eGFR < 50ml/min) can lower excretion and increase accumulation of NOAC in the bloodstream thus increasing the risk of bleeding. Therefore, in cases with a high risk of hemorrhage and more extensive surgery the kidney function will determine the length of delay in dose/discontinuation of NOAC therapy (Table 1 and 2) (1,9). The e-GFR is reported automatically when the general medical practitioner requests a creatinine blood test.

handling, så anbefaler appen seponering af NOAK dagen før samt profylaktisk dosering de efterfølgende tre dage. Som beskrevet af Natwani et al. vil en sådan overbehandling af et mindre kirurgisk indgreb øge patientens risiko for tromboemboliske komplikationer på grundlag af en meget lille blødningsrisiko (9,15).

Eksempel 3

Det samme gør sig gældende i eksempel 3, hvor patientens INR er i terapeutisk interval. Flere studier har vist, at mindre den-to-alveolære kirurgiske indgreb kan udføres uden justering af

den antitrombotiske behandling med vitamin-K-antagonister, så længe INR er indenfor terapeutisk interval (10,11). Der er således ikke grund til at pausere i ca. et døgn som foreslået af appen. Risiko for tromboembolisk komplikation vil yderligere stige postoperativt, hvis patienten er vanskelig at regulere tilbage til terapeutisk niveau (1,10,11).

Eksempel 4

Dette er et sjældent klinisk eksempel, da meget få patienter behandles i længere tid med Fragmin[®] injektioner, men er medtaget, fordi eksemplet er usædvanligt og viser bredden af ►

Eksempel 3. Indirekte virkende antikoagulantia, Marevan®

65-årig mand.
 Fokussanering forud for nyretransplantation.
 Ekstraktion af 8+,+7, 4,-,-6. INR på operationsdagen: 2,3

Tidligere	Mekanisk aortaklapprotese hypertension hyperkolesterolæmia
Medicin	Unikalk® Apovit D-vit® Amlodipin-teva® Carvediol® Natriumbicarbonat® Simvastatin® Alfacalcidol® Pinex® Marevan®

Indtastede oplysninger i appen:
 Operationstidspunkt: 15/5 2020
 Kirurgiske procedurer: ekstraktion
 Neuroaksial blokade: nej
 Blødningsrisiko: lav
 Antitrombotisk medicin: Marevan®

DSTHV2 behandlingsplan:
 Pausering dagen før (INR <= 3,0)
 Pausering på operationsdagen.
 Genoptagelse af normal Marevan® dosering dagen efter.

		(Marcoumar®)	
Før	07/05/2020	Normal dosering	
	08/05/2020	Normal dosering	
	09/05/2020	Normal dosering	
	10/05/2020	Normal dosering	
	11/05/2020	Normal dosering	
	12/05/2020	Normal dosering	
	13/05/2020	Normal dosering	
	14/05/2020	Pause	
	Operation	15/05/2020 kl.12:00	Pause
	Efter	16/05/2020	Normal dosering
		17/05/2020	Normal dosering
		18/05/2020	Normal dosering
		19/05/2020	Normal dosering
20/05/2020		Normal dosering	

Vedr. Kirurgiske procedure:
Vitamin K-Antagonister: Kumariner (Warfarin (Marevan®) og Phenprocoumon (Marcoumar®):
 INR <=3,0 pause med Marevan ca. 1 dag for indgrebet - for Marcoumar dog lidt længere

Kommentar: Det terapeutiske niveau for mekanisk aortaklap ligger med INR-værdien mellem 2-3, ligesom for dyb venetrombose (DVT), lungeemboli (LE) og atrieflimren (AF), mens niveauet for mekanisk mitralklap ligger højere med en INR-værdi mellem 2,5-3,5 (Tabel 2). I eksempel 3 er INR indenfor terapeutisk interval. Endocarditisprofylakse (amoxicillin 2 g) blev ordineret 1 time præoperativt.

Note: The therapeutic level for mechanical aortic valve replacement is an INR range between 2 and 3, likewise for deep venous thrombosis (DVT), lung embolism (LE), and atrial fibrillation (AF), whereas the therapeutic level for mechanical mitral valve replacement is higher, between 2,5 and 3,5 (Table 2). In example 3 the INR is within therapeutic range. The recommended endocarditis prophylaxis of amoxicillin 2 g 1 hour preoperatively was prescribed.

antikoagulansbehandlingen, og at appen kommer med et godt løsningsforslag. Den aktuelle terapeutiske Fragmin® behandling med samtidig pausering af Xarelto® skyldes muligvis en ustabil indflydelse af patientens kemobehandling på Xarelto®. Grundet dårlig compliance blev patienten i det aktuelle tilfælde behandlet i fuld narkose. Den anbefalede behandlingsplan i appen blev fulgt med pausering af Fragmin® dagen før operation og profylaktisk Fragmin® dosis (5.000 IE) 12 timer senere ved hjemmesygeplejerske samt genoptagelse af vanlig dosering dagen efter. Appens plan var forinden konfereret med patientens stamafdeling.

Hadde det været en velfungerende patient med god compliance med samme antitrombotiske problemstilling, kunne patienten formentlig være blevet behandlet i lokal bedøvelse efter samme antitrombotiske behandlingsplan, evt. over et par omgange. Der forudsættes godkendelse fra patientens speciallæge.

Kirurgiske aspekter

Uanset typen af antitrombotika er det vigtigt at understrege, at per- og postoperativ blødning kan reduceres ved skånsom kirurgisk teknik, omhyggelig suturering samt anvendelse af

Eksempel 4. Indirekte virkende Antikoagulantia Fragmin®

67-årig udviklingshæmmet mand tilknyttet omsorgstandplejen.
Ekstraktion af 13 tænder

Tidligere	myelomatose blodprop i lungerne 2016 Forhøjet blodtryk
Medicin	Fragmin® (18.000 anti-XaIE) x 1 dgl. pga. pausering af Xarelto® Revlimid® (mod myelomatose) Dexamethason®

Indtastede oplysninger i appen:

Operationstidspunkt: 23/3 2020

Kirurgiske procedurer: ekstraktion

Neuroaksial blokade: nej

Blødningsrisiko: lav

Antitrombotisk medicin: Fragmin®, terapeutisk

DSTH2 behandlingsplan:

Pausering dagen før operation med Fragmin®.

Profylaktisk dosering af Fragmin® 12 timer efter op.

Genoptag vanlig dosering af Fragmin® dagen efter.

	Dato	Lavmolekylært heparin (Low Molecular Weight Heparin (LMWH)), f.eks.: Dalteparin (Fragmin®), Tinzaparin (Innohep®), Enoxaparin (Klexane®)
For	15/03/2020	Normal dosering
	16/03/2020	Normal dosering
	17/03/2020	Normal dosering
	18/03/2020	Normal dosering
	19/03/2020	Normal dosering
	20/03/2020	Normal dosering
	21/03/2020	Normal dosering
	22/03/2020	Pause
Operation	23/03/2020 kl. 12:00	Profylaktisk dosering (12 timer efter operation)
Efter	24/03/2020	Normal dosering
	25/03/2020	Normal dosering
	26/03/2020	Normal dosering
	27/03/2020	Normal dosering
	28/03/2020	Normal dosering

Kommentar: Fragmin® er et lavmolekylært heparin (LMH) og antikoagulant (Tabel 1). Operationen er grundet compliance gennemført i generel anæstesi.

Note: Fragmin® is a low-molecular-weight heparin (LMH) and anticoagulant (Table 1). Due to poor compliance the operation was performed under general anesthesia.

delse af lokalt hæmostatikum (oxideret cellulose polymer (Surgicel®, Traumestem®) eller tørret gelatineskum (Spongostan®) i alveolen kombineret med mundskylning med tranexamsyre 5% (Tabel 2) (9,12,16,17).

Selv om blødningsrisikoen vurderes som lav, kan anden komorbiditet forøge risikoen for komplikationer såsom høj alder, nedsat lever- eller nyrefunktion, compliance, erkendt eller ikke erkendt alkoholisme, anden samtidig medikamentel behandling (antidepressiva, antibiotika, antimykotika (fx Miconazol®, Fluconazol®), kost og naturmedicin (fx fiskeolie, ingefær, hvidløg). Især skal analgetika som NSAID/gigtpræparater og ASA/acetylsalicylsyre udelades i den postoperative fase (1,10,11).

DSTH2-applikationen er et glimrende redskab til at vejlede behandler, hvis der skal pauseres eller bridges grundet øget blødningsrisiko i forbindelse med kirurgisk indgreb på patient i antitrombotisk behandling. Ved mindre dento-alveolære kirurgiske indgreb kræves generelt ingen regulering af den anti-

trombotiske behandling, når 1) INR er i terapeutisk niveau ved Vitamin-K-antagonist (VKA)-behandling, 2) der behandles med mono- eller tostoffsbehandling med trombocytthæmmere og 3) monoterapi ved NOAK.

En individuel vurdering bør altid laves. Som eksemplerne her har illustreret, vil ukritisk brug af appen i tandlægepraksis uden hensyntagen til størrelsen af det kirurgiske indgreb kunne medføre, at patienten udsættes for unødigt høj risiko for tromboemboliske komplikationer ved indgreb med ubetydelig blødningsrisiko.

Ved indgreb, som er mere omfattende end dem, som er nævnt i Fig. 1, bør relevant speciallæge altid opsøges, da antitrombotisk behandling og dens regulering er en speciallægeopgave. En mulig tilretning af appen med fokus på tandlæger foreslås. ♦

ABSTRACT (ENGLISH)

A DENTIST'S PERSPECTIVE ON ANTITHROMBOTIC TREATMENT AND THE DSTH-APP

General dental practitioners are often challenged by the management of antithrombotic treatment especially amongst the rapidly growing population of elderly patients who often present with issues of polypharmacy and chronic diseases. An obvious choice is to use the DSTHv2 application (app), which advises the decision maker whether to pause or "bridge" (i.e. temporary substitution of antithrombotic treatment) a patient's antithrombotic treatment when facing surgery.

The app is simple to use and presents a comprehensive treatment recommendation using only a few clicks. How-

ever, the app lacks a definition of the extent of the oral surgery procedures, to which it refers ("extraction", "minor oral surgery procedures").

Clinical examples are used to highlight the fact that relying solely on the app, regardless of the extent of the oral surgery procedure being undertaken, may expose the patient to an unnecessarily high risk of a thromboembolic event despite a negligible risk of bleeding.

We suggest a modification of the app to accommodate minor oral surgery procedures to mitigate the risks of a thromboembolic event when undertaking low hemorrhagic risk procedures.

LITTERATUR

- Nielsen J, Husted S, Münster A. Perioperativ regulering af antitrombotisk behandling. Retningslinje 2016. (Set 2020 juni). Tilgængelig fra: URL: https://www.dsth.dk/pdf/PRAB_2016_WEB.pdf
- Swiatecka EK, Jespersen J. Håndtering af orale antitrombotika i tandlægepraksis. Tandlægebladet 2016;120:884-8.
- Swiatecka EK, Jespersen J. 4 utilsigtede hændelser: Hvad kan vi lære? Tandlægebladet 2019;123:607-9.
- Baungaard NH, Christensen TD, Nørholt SE. Patienter i antitrombotisk behandling i tandlægepraksis. Tandlægebladet 2016;120:878-82.
- Grove EL, Pareek M, Mæng M et al. Behandlingsvejledning | Antikoagulationsbehandling. (Set 2020 juni). Tilgængelig fra: URL: <https://nbv.cardio.dk/ak>
- Hald N. DSTH bridging i App Store. (Set 2020 juni). Tilgængelig fra: URL: <https://apps.apple.com/dk/app/dsth-bridging/id1050272595?l=da>
- Lætgaard CA, Schou S, Jensen SS et al. Mindre dentoalveolær kirurgi på patienter i antitrombotisk behandling. Tandlægebladet 2009;113:444-52.
- Broekema FI, Van Minnen B, Jansma J et al. Risk of bleeding after dentoalveolar surgery in patients taking anticoagulants. Br J Oral Maxillofac Surg 2014;52:e15-9.
- Nathwani S, Wanis C. Novel oral anticoagulants and exodontia: The evidence. Br Dent J 2017;222:623-8.
- Jespersen J, Skov J. Vitamin K antagonists. In: Camm AJ, Lüscher TF, Maurer G et al, eds. The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine 3rd ed. Oxford: Oxford University Press, 2018;262-4.
- Van Diermen DE, Van Der Waal I, Hoogstraten J. Management recommendations for invasive dental treatment in patients using oral antithrombotic medication, including novel oral anticoagulants. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 2013;116:709-16.
- Ockerman A, Bornstein MM, Leung YY et al. Incidence of bleeding after minor oral surgery in patients on dual antiplatelet therapy: a systematic review and meta-analysis. Int J Oral Maxillofac Surg 2020;49:90-8.
- PRO.MEDICIN. Praxbind (Set 2020 juni). Tilgængelig fra: URL: <https://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/7946>
- Precht C, Demirel Y, Assaf AT et al. Perioperative management in patients with undergoing direct oral anticoagulant therapy in oral surgery – A multicentric questionnaire survey. In Vivo 2019;33:855-62.
- Cocero N, Basso M, Grosso S et al. Direct Oral Anticoagulants and Medical Comorbidities in Patients Needing Dental Extractions: Management of the Risk of Bleeding. J Oral Maxillofac Surg 2019;77:463-70.
- Sindet-Pedersen S, Ramström G, Bernvil S et al. Hemostatic Effect of Tranexamic Acid Mouthwash in Anticoagulant-Treated Patients Undergoing Oral Surgery. N Engl J Med 1989;320:840-3.
- Olsen JJ, Skov J, Ingerslev J et al. Prevention of bleeding in orthognathic surgery - A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Oral Maxillofac Surg 2016;74:139-50.