

Per Løkken og Per Skjelbred

## Bør antitrombotisk behandling seponeres før tannekstraksjoner?

Artikkelen er avgrenset til warfarin og acetylsalisylsyre, de to vanligste midler for tromboseprofylakse. I 2004 tilsvarte salget av disse 315 000 daglige brukere i Norge. Det har vært diskutert om risikoen for blødningskomplikasjoner gjør at disse midlene bør seponeres før oralkirurgiske inngrep som tannekstraksjoner. Ifølge nyere undersøkelser bør de vanligvis ikke seponeres før slike inngrep. Risikoen for emboliske komplikasjoner ved seponering, inklusive død, mer enn utbalanserer risikoen for blødningskomplikasjoner. I artikkelen redegjør vi for denne problematikken, samt lokale tiltak og rutiner for å forebygge eller stoppe blødninger i munnhulen.

**N**estor innen norsk antikoagulasjonsbehandling, professor Paul A. Owren, beskrev i Tidende i 1959 antikoagulasjonsbehandling som en seilas mellom Skylla og Kharybdis, dvs. mellom blødning og trombose. Han påpekte at en kursendring i retning av blødning er langt mindre farlig enn uforsiktig seilas på trombosesiden. Blødninger kan relativt lett beherskes og er sjelden farlige, mens en trombose alltid betyr en grunnstøtning som ofte ender i totalt forlis (1). Internasjonalt er dette blitt stadig mer akseptert, slik at man nå er mer tilbakeholdne med å seponere antikoagulasjonsbehandling før kirurgi.

Følgene av eventuell blødning avhenger av type kirurgi. Mens konsekvensene kan være katastrofale ved for eksempel neurokirurgi, er blødninger etter oralkirurgiske inngrep sjelden noe stort problem. Risikoen for emboliske komplikasjoner vil imidlertid være den samme uansett årsaken til seponering. Når konsekvensene av blødning er mindre, er det større grunn til å bibeholde mer aggressiv farmakologisk tromboseprofylakse (2).

Blodfortynnende midler kan inndeles i tre hovedgrupper: antikoagulantia (warfarin, heparin, lavmolekylære hepariner), platehemmere (bl. a. acetylsalisylsyre, klopidogrel) og trombotolytisk terapi (3). I følge statistikken til Nasjonalt folkehelseinstitutt tilsvarer salget av warfarin og acetylsalisylsyre (som antitrombotisk middel) henholdsvis 1,0% og 5,9% av befolkningen som daglige brukere i 2004.

### Warfarin

I snart 60 år er warfarin blitt brukt som antikoagulasjonsmiddel. Det vanligste produktet i Norge er Marevan®. Virkningen skyldes kompetitiv hemning av vitamin-K-reduktase. Derved reduseres mengden av funksjonelle vitamin-K-avhengige koagulasjonsfaktorer.

Det har lenge vært kontroversielt om warfarin bør seponeres før inngrep som tannekstraksjoner (4–10). En spørreundersøkelse i USA i 1995 viste at over 70% av legene avbrøt kontinuerlig antikoagulasjonsbehandling før odontologiske prosedyrer (4). De fleste seponerte 2–3 dager før og gjenopptok behandlingen kort tid etter inngrepet. Mange leger hadde liten kunnskap om odontologiske prosedyrer, og noen seponerte warfarin før alle typer tannbehandling.

### Blodpropp eller blødninger – risikøkning ved seponering

En litteraturoversikt fra år 2000 analyserer forekomsten av alvorlige blødningsproblemer ved 2 400 kirurgiske inngrep i munnhulen på 950 pasienter som ikke seponerte warfarin (5). På mange pasienter ble det utført relativt store oralkirurgiske inngrep selv når INR > 4 (INR se Tabell 1). 12 pasienter fikk blødninger som ikke stoppet med lokale tiltak i munnhulen. Bare tre av disse hadde INR ≤ 4. Ingen av de 12 som trengte systemisk behandling fikk alvorlig skade.

Oversikten presenterer også resultater fra 575 seponeringer

### Forfattere

Per Løkken, professor emeritus. Seksjon for odontologisk farmakologi og farmakoterapi, Universitetet i Oslo

Per Skjelbred, professor, avdelingsoverlege. Ullevål universitetssykehus, Universitetet i Oslo

Artikkelen er en utvidet versjon av en tidligere publikasjon av forfatterne i Tidsskr Nor Lægeforen nr. 18, 2005; 125: 2498–9.

### Hovedbudskap

- Tromboseprofylakse med warfarin eller acetylsalisylsyre bør ikke seponeres rutinemessig før tannekstraksjoner eller andre oralkirurgiske inngrep
- Pasienter på tromboseprofylakse kan blø mer enn normalt, men blødningen kan vanligvis forebygges eller stoppes ved relativt enkle lokale tiltak i munnhulen

**Tabell 1. INR (International Normalised Ratio)\* måler blodets leveringssevne. Dette er viktig for å styre behandlingseffekten av warfarin som kan påvirkes av mange faktorer**

- Uten warfarin ligger INR vanligvis mellom 0,8 og 1,2
- Dess høyere INR-verdi, dess større risiko for blødning
- Hvor høyt INR bør ligge avhenger av hvilken type blodpropp man ønsker å forhindre
- 2,0–3,0 ved atrieflimmer, dyp venetrombose og lungeemboli
- 2,5–3,5 ved mekaniske hjerteklaffer og ved forebyggende behandling etter hjerteinfarkt
- Noen pasienter bør få profylakse med lavmolekylært heparin når INR faller under målområdet
- Før tannekstraksjoner bør det helst være gjort en måling i løpet av de siste 24 timene, i hvert fall dersom pasienten har ustabile INR-verdier

\* Denne internasjonale måleenheten som ble innført i Norge i 1999, erstatter den tidligere benyttede trombotest som anga TT-verdier.

av warfarin hos 526 pasienter før oralkirurgi. Fem pasienter fikk alvorlige tromboemboliske komplikasjoner, og fire av dem døde. Det konkluderes med at dersom pasientens INR  $\leq 4$  er det ikke berettiget å seponere warfarin før oralkirurgi.

En oversikt fra 2003 over perioperativ håndtering av warfarin-behandling ved forskjellige typer kirurgi, analyserer resultater fra 1 868 pasienter (11). Den konkluderer med at seponering kan øke slaghypptigheten betydelig. Det konkluderes med at de fleste ikke behøver å forandre warfarinregimet før oralkirurgi eller prosedyrer som leddaspirasjon, kataraktkirurgi og diagnostisk endoskopi (11).

En studie med 543 tannekstraksjoner på 249 pasienter, delte pasientene i fem grupper etter INR-verdi. Gjennomsnittsverdiene var 1,7; 2,3; 2,6; 3,3 og 3,8 (6). Det var ingen signifikant forskjell i postoperativ blødning mellom de fem gruppene. Det konkluderes med at når postoperativ blødning forebygges med lokale tiltak i munnen, kan tannekstraksjoner utføres uten å seponere warfarin.

Flere andre studier konkluderer også med at dersom INR er  $\leq 3,5-4$  og det benyttes lokale tiltak for blødningskontroll, bør vanligvis ikke doseringen av warfarin forandres før oralkirurgiske inngrep (f.eks. 4–6, 8–10). Dette er den generelle konklusjon i nyere litteratur fra bl. a. USA, Storbritannia og Israel, selv om det fortsatt er usikkert hvor stor risikøkningen egentlig er.

Det kan diskuteres hvor høyt grensen for INR bør settes. Nesten all behandling i dag skal ha intensitet 2,0–3,0, med unntak av pasienter med høyrisiko mekaniske hjerteventiler (2,5–3,5). Det anbefales derfor at norske tannleger i vanlig praksis, i hvert fall foreløpig, ikke utfører oralkirurgiske inngrep når INR er 3 eller høyere.

### Acetylsalisylsyre

Acetylsalisylsyre hemmer blodplatenes evne til å aggregere ved å acetylere enzymet cyklooksigenase-1. De kjerneløse blodplatenes har ikke apparat for ny syntese av enzymet, slik at effekten varer hele blodplatenes levetid. Tromboseprofylakse på arteriesiden oppnås med 75–160 mg/døgn. Antallet pasienter som får slik profylakse, har økt kraftig i de senere år.

Ved tromboseprofylakse seponeres acetylsalisylsyre ofte opptil ti dager før elektiv kirurgi for å redusere risikoen for blødningskomplikasjoner (3, 7–9, 12, 13).

Mot tannpine har imidlertid acetylsalisylsyre blitt brukt i over 100 år, uten at dette har ført til spesielle forsiktighetsregler ved ekstraksjoner.

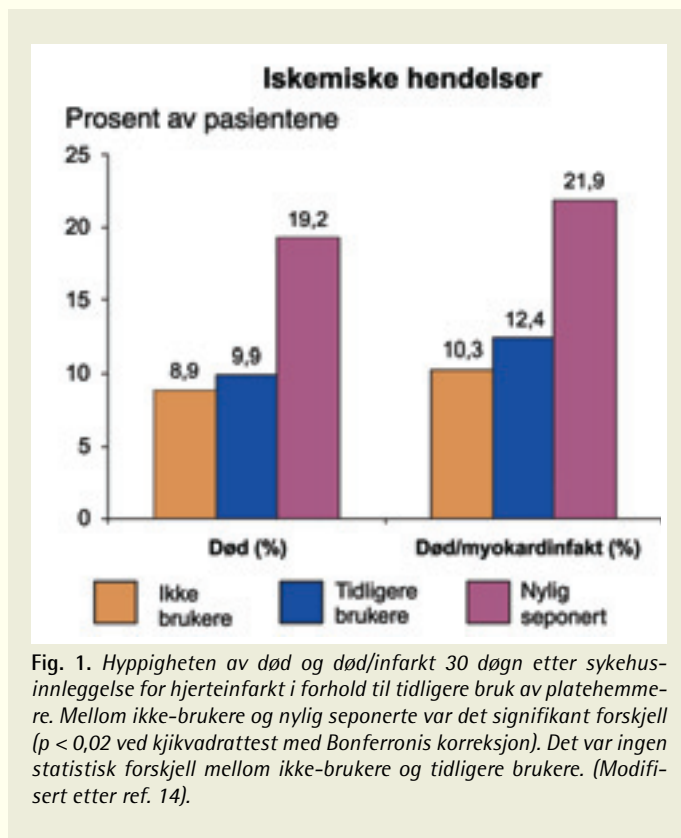
### Blodpropp eller blødninger – risikøkning ved seponering

I en prospektiv studie med 39 pasienter som fikk 100 mg acetylsalisylsyre daglig som tromboseprofylakse, fortsatte 19 med profylaksen mens 20 stoppet syv dager før tannekstraksjoner eller oral kirurgi (7). Måling av blødningstider en time før inngrepene viste lengre blødningstid hos dem som fortsatte med acetylsalisylsyre (3,1 vs 1,8 minutter,  $p < 0,01$ ). For begge gruppene var det likevel tilstrekkelig med vanlige lokale hemostasemetoder og det var ingen episoder med ukontrollert intra- eller postoperativ blødning. Studien konkluderer med det ikke er nødvendig å avbryte behandling med acetylsalisylsyre før oral kirurgi, fordi blødninger kan stoppes med lokale tiltak.

I en retrospektiv analyse av 475 pasienter med stabil koronar hjertesykdom, hospitalisert med myokardinfarkt, fant Collet et al. at 11 pasienter (2,3%) hadde avsluttet profylaksen med acetylsalisylsyre i løpet av de siste 15 dagene før innleggelsen (13). Ni av dem på grunn av planlagte kirurgiske prosedyrer, hvorav oral kirurgi for den ene. Denne pasienten, som hadde vært stabil og symptomfri i ti år med profylakse, fikk infarkt ti dager etter seponering.

Collet og medarbeidere publiserte i 2004 en oppfølgingsstudie med 1 358 pasienter, hospitalisert med mistanke om akutt koronart syndrom (14). Av disse hadde 930 ikke brukt platehemmere, 355 hadde brukt platehemmere tidligere, mens 73 hadde seponert platehemmere nylig (70 acetylsalisylsyre og tre tiklopidin). Førstisv seponeringer ble gjort på grunn av planlagt kirurgi. Til tross for lignende kardiovaskulær risikoprofil, var det dobbelt så høy hyppighet av myokardinfarkt og død hos dem som nylig hadde seponert, sammenlignet med tidligere brukere (Fig. 1).

Forfatterne karakteriserer infarkttøkningen ved seponering som uventet og katastrofal. Tiden fra seponering til infarkt var i gjennomsnitt om lag 12 dager, hvilket omtrent samsvarer med platenes livslengde. Dette støtter hypotesen om at en «rebound» effekt etter



seponering av acetylsalisylsyre, kan resultere i akutt koronartrombose, i noen tilfeller utløst av kirurgisk stress (14).

### Seponere eller ikke før tannekstraksjoner – hva blir konklusjonen?

En oversikt i den amerikanske tannlegeforenings tidsskrift i 2003 konkluderer med at rutinemessig seponering av antikoagulasjonsbehandling før tannbehandling ikke støttes av den vitenskapelige litteratur. Pasientene utsettes derved for unødig medisinsk risiko (8). Dette angis som godt dokumentert for warfarin. Det tilføyes at resultatene fra noen undersøkelser med platehemmere stemmer bra med konklusjonen for warfarin. Studien som Collet og medarbeidere publiserte i 2004 gir sterk støtte for at heller ikke acetylsalisylsyre bør seponeres før inngrep i munnhulen (14).

Også innen andre spesialiteter med mindre kirurgiske inngrep som diagnostisk endoskopi, leddaspirasjon, kataraktkirurgi og fjerning av hudsvulster, har man kommet til tilsvarende konklusjoner (f.eks. 3, 11, 12). En nylig publisert oversikt som tok for seg hudkirurgi, konkluderer med at den kirurgiske komplikasjonsrisiko ikke øker ved uavbrutt medikasjon med acetylsalisylsyre eller warfarin, men at seponering kan øke risikoen for cerebrale og kardiovaskulære komplikasjoner (3).

### Blødningsrisikoen – hvordan kan den best håndteres?

Nitti prosent av blødningene etter tannekstraksjoner skyldes andre årsaker enn blodfortynnende midler (9). Det er mange mulige årsaker til at noen blør mer enn andre. I anamnesen bør det alltid spørres om pasienten blør mye og lenge fra sår eller ved andre typer blødning.

Selv om warfarin og acetylsalisylsyre har forskjellige virkningsmekanismer og primært ulike indikasjoner, gjelder lignende overveielser for perioperativ bruk (12). Pasientgruppen er imidlertid heterogen med ulik risikoprofil for tromboembolier og blødningskomplikasjoner. Med utgangspunkt i den enkelte pasients anamnese og risikofaktorer, må det derfor bli opp til pasientens lege å bestemme eventuell seponering.

#### Warfarin

Før tannekstraksjoner eller andre oralkirurgiske inngrep på pasienter som får warfarinbehandling bør tannlegen kontakte pasientens lege for å forsikre seg om at  $INR < 3$ . Har pasienten stabile  $INR$ -verdier i målområdet er det vanligvis ikke nødvendig med  $INR$ -kontroll før inngrepet. Pasientens lege avgjør om det skal tas en  $INR$ -kontroll i døgnet før inngrepet, da helst samme morgen.

Legemiddelinteraksjoner er en vanlig medvirkende årsak i rapporter om blødningsproblemer ved oralkirurgiske inngrep på warfarinbehandlede pasienter (5, 9). Den vanligste årsaken til at blødningsrisikoen øker er hemmet metabolisme av warfarin.

I tillegg til interaksjoner er lokale infeksjoner en vanlig medvirkende årsak til blødninger etter inngrep i munnhulen på warfarinbehandlede pasienter (6, 9). Ved blødning etter multiple tannekstraksjoner, blør det ofte bare fra et sted, vanligvis et med alvorlig periodontitt (8). Fordi infeksjoner kan indusere fibrinolyse, bør infeksjoner helst behandles før elektiv kirurgi på pasienter med blødningsrisiko (9).

#### Lokale hemostasetiltak i munnhulen

En rekke midler og metoder er tatt i bruk for lokal hemostase i munnhulen, f.eks. pakking av resorberbar gelatinsvamp eller oksidert cellulose i tannalveolen, fibrinlim, munnskyllinger, traneksamsyre og diatermi (8–10). Det er nylig publisert en nyttig og lærerik oversikt over aktuelle tiltak mot blødninger ved dentoalveolær kirurgi (15).

Tabell 2. Råd til pasienten

- Ikke sug hardt i ekstraksjonssåret. Ikke forstyrr såret med tunge/tannbørsting eller ved å pirke i det
- Ikke trygg på ekstraksjonssiden før det har dannet seg et stabilt blodkoagel
- Ikke spis eller drikk på to timer
- Ikke skyll munnen på 24 timer
- Fortsetter blødningen eller starter på nytt, trykk på såret ved å bite hardt i 20 minutter, f.eks. på et sammenfoldet rent lommetørkle, en gasskompress eller en fuktet tepose (te inneholder tannin som adstringerer og gir hemostase)
- Kontakt tannlege eller lege dersom blødningen ikke lar seg stoppe

Surgicel® (oksidert regenerert cellulose) har i flere studier med tannekstraksjoner gitt god hemostatisk effekt. I motsetning til biologiske proteinbaserte produkter, gir dette syntetiske preparatet ikke risiko for overføring av virusinfeksjoner (10). Etter sårrensing pakkes alveolen med Surgicel® og stabiliseres med suturer. En kompress plasseres over såret og bites på i 10–15 minutter. Deretter inspiseres såret. Er blødningen stoppet, kan pasienten dimitteres, men gjerne oppfordres til å bite på kompressen ytterligere en time til. Aktuelle råd til pasienten er ført opp i Tabell 2.

Resorberbar gelatinsvamp (Spongostan®, Gelatamp®) brukes på samme måte. Den har lang tradisjon i odontologien og gir omtrent like effektiv hemostase.

Kompressen som det bites på kan gjerne være innsatt med traneksamsyre (Cyklokapron® 500 mg til injeksjon). Denne fibrinolysehemmeren er særlig effektiv ved lokal applikasjon, ikke minst i munnhulen, der spytt har høy fibrinolytisk aktivitet (16). Den bidrar til å motvirke blødningstendens uansett årsak. Man bryter da en ampulle Cyklokapron®, fukter kompressen med traneksamsyre, og lar pasienten bite på denne. Munnskyllinger med traneksamsyre et alternativ (15, 16), ikke minst ved stor risiko for etterblødninger, men relativt kostbart. Fem dagers munnskyllinger vil koste om lag 500 kroner.

Tjønnfjord angir følgende prosedyre og erfaringer (16): «En ampulle Cyklokapron® 500 mg til injeksjon blandes med tilsvarende volum vann til munnskylling 4 ganger daglig i 3–5 dager. Dette forebygger effektivt blødning etter oralkirurgi. Utblandingen i vann har utelukkende til hensikt å sikre et større volum skyllevæske for å gjøre munnskyllingen enklere og mer effektiv. Ved Seksjon for blodsykdommer ved Medisinsk avdeling, Rikshospitalet-Radiumhospitalet har vi i mange år benyttet cyklokapron-munnskyll som eneste profylaktiske tiltak ved oralkirurgiske inngrep hos pasienter med von Willebrands sykdom og mild hemofili og hos pasienter som behandles med warfarin (også ved  $INR > 3$ ) og acetylsalisylsyre med svært godt resultat.»

Dersom blødningen ikke stopper med lokale tiltak i munnhulen, bør systemisk behandling gis av lege. Et alternativ er injeksjon av fytomenadion (vitamin K1) som senker  $INR$  i løpet av 4–6 timer. Dersom  $INR$  skal senkes raskt er det vanligst å bruke faktortilførsel i form av ferskfrosset plasma.

### Når bør tannlege henvise pasienter på tromboseprofylakse?

Tannleger i vanlig praksis kan utføre ekstraksjoner og inngrep på de fleste av disse pasientene, når de har etablerte rutiner for å forebygge eller stoppe blødning i munnhulen. De bør imidlertid ikke utføre slike inngrep når  $INR$  er 3 eller høyere. Unntaket må være dersom pa-

sientens lege, etter grundig vurdering av den aktuelle pasient, finner det berettiget og akseptabelt.

En rekke sykdommer og forhold kan påvirke koagulasjonen på en uheldig måte:

- Leversykdom og/eller alkoholisme.
- Nyresvikt.
- Trombocytopeni, hemofili eller andre sykdommer som forstyrrer hemostasen.
- Pasienter med mild von Willebrands sykdom (1–3% av befolkningen). De har ofte lite eller ingen spontane blødninger, men kan blø mye på grunn av faktorer som warfarin, acetylsalisylsyre og kirurgi.
- Pasienter som behandles med cytostatika.

Når slike pasienter får profylakse mot blodpropp kan det være aktuelt å henvise til spesialist eller til en sykehusbasert tannlege.

### English summary

Løkken P, Skjelbred P.

### Should oral antithrombotic prophylaxis be discontinued before oral surgery?

Nor Tannlegeforen Tid 2005; 115: 770–3.

The topic is restricted to warfarin and acetylsalicylic acid, the two most commonly used oral antithrombotic drugs. The sales in Norway in 2004 correspond to daily use of warfarin and acetylsalicylic acid (to prevent embolism) by respectively 1 and 6 per cent of the total population. There has been a widespread opinion among physicians and dental practitioners that continuous anticoagulant or antiplatelet therapy should be interrupted before oral surgical procedures, to prevent bleeding complications. However, an increasing number of studies suggests that such surgery can be performed without interruption, but with emphasis on the efficiency of local haemostasis. Based on the recent literature, the paper concludes that antithrombotic therapy with warfarin or acetylsalicylic acid should not to be discontinued in most situations. Evidence is substantial that thromboembolic complications, including death, are associated with discontinuation. The risk of bleeding complications is usually more than outbalanced by the hazard of cerebral and cardiovascular complications. The paper describes routines and local measures to control bleeding after oral surgery. Finally recommendations are given for when general dental practitioners should refer patients on antithrombotic therapy to hospital based dentists or specialists.

### Referanser

1. Owren PA. Antikoagulasjonsbehandling. *Nor Tannlegeforen Tid* 1959; 69: 45–67.
2. Sandset PM, Abildgaard U. Perioperative management of oral anticoagulant therapy. *Thromb Res* 2003; 108: 1–2.
3. Alcalay J, Alcalay R. Controversies in perioperative management of blood thinners in dermatologic surgery: continue or discontinue? *Dermatol Surg* 2004; 30: 1091–4.
4. Wahl MJ. Dental surgery in anticoagulated patients. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1610–6.
5. Wahl MJ. Myths of dental surgery in patients receiving anticoagulant therapy. *J Am Dent Assoc* 2000; 131: 77–81.
6. Blinder D, Manor Y, Martinowitz U, Taicher S. Dental extractions in patients maintained on oral anticoagulant therapy: comparison of INR value with occurrence of postoperative bleeding. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2001; 30: 518–21.

7. 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.
8. Jeske AH, Suchko GD. Lack of a scientific basis for routine discontinuation of oral anticoagulation therapy before dental treatment. *J Am Dent Assoc* 2003; 134: 1492–7.
9. Scully C, Wolff A. Oral surgery in patients on anticoagulant therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 94: 57–64.
10. Devani P, Lavery KM, Howell CJ. Dental extractions in patients on warfarin: is alteration of anticoagulant regime necessary? *Br J Oral Maxillofac Surg* 1998; 36: 107–11.
11. Dunn AS, Turpie GG. Perioperative management of patients receiving oral anticoagulants: a systematic review. *Arch Intern Med* 2003; 163: 901–8.
12. Otley CC. Continuation of medically necessary aspirin and warfarin during cutaneous surgery. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 1392–6.
13. Collet JP, Himbet F, Steg PG. Myocardial infarction after aspirin cessation in stable coronary artery disease patients. *Int J Cardiol* 2000; 76: 257–8.
14. Collet JP, Montalescot G, Blanchet B, Tanguy ML, Golmard JL, Choussat R. et al. Impact of prior use or recent withdrawal of oral antiplatelet agents on acute coronary syndromes. *Circulation* 2004; 110: 2361–7.
15. Bågenholm T, Hellem S, Tornes K. Akutte skader og komplikasjoner ved behandlingsprosedyrer i munnhulen. *Nor Tannlegeforen Tid* 2005; 115: 38–47.
16. Tjønnfjord GE. Antikoagulasjonsbehandling og oralkirurgiske inngrep. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2005; 125 (under trykking).

Adresse: Per Løkken, Seksjon for odontologisk farmakologi og farmakoterapi, Universitetet i Oslo, Postboks 1057 Blindern, 0316 Oslo. E-post: perl@odont.uio.no

Artikkelen har gjennomgått ekstern faglig vurdering.