

Evelyn Neppelberg og Bente Brokstad Herlofson

## Antikoagulantia og platehemmere i tannlegepraksis

Bruken av platehemmere og antikoagulantia er relativt vanlig i befolkningen, og disse pasientene har økt risiko for blødning ved kirurgiske inngrep. Reduksjon eller seponering av disse medikamentene er omdiskutert i forbindelse med mindre kirurgiske inngrep. I flere år har man ved fagområdene for oral kirurgi og oral medisin ved de odontologiske lærestedene ved universitetene i Bergen og Oslo anbefalt at verdien for International Normalised Ratio (INR) bør ligge i området  $<2,0$ – $2,5$  ved mindre oralkirurgiske inngrep. I tillegg har man ved avdelingen i Bergen som hovedregel ikke anbefalt å seponere platehemmere ved slike inngrep, mens i Oslo har man anbefalt seponering i 4 dager. Det er motstridende anbefalinger innen dette temaet i nyere norsk litteratur og presentert i foredrag. Vi kommenterer derfor emnet og kommer med en samlet oppdatert anbefaling fra de oralkirurgiske fagmiljøene ved universitetene i Bergen og Oslo i samsvar med nyere nasjonale og internasjonale retningslinjer. Det anbefales å være restriktiv med seponering av warfarin (Marevan®), og i så tilfelle alltid gjøre dette i samarbeid med behandlende lege. Mindre oralkirurgiske inngrep kan vanligvis utføres på pasienter med  $INR < 3,0$  med påfølgende lokalbehandling og grundig postoperativ informasjon. Platehemmere bør vanligvis ikke seponeres ved mindre oralkirurgiske inngrep. Annen potensiell risiko for øket blødning må alltid tas med i risikovurderingen.

**E**t økende antall pasienter har forhøyet risiko for blødning ved kirurgiske inngrep, siden et relativt stort antall av befolkningen står på platehemmere og antikoagulantia (Tabell 1), og bruken av platehemmere har

økt gradvis over flere år (1). Flesteparten av disse pasientene står på platehemmeren acetylsalisylsyre (Albyl-E®), hvor 7,1 % av befolkningen er registrerte brukere i 2006 (Tabell 1). Også antallet pasienter på de to platehemmerne klopido-grel (Plavix®) og dipyridamol (Persantin®) er høyt, mens få står på platehemmeren tiklopidin (Ticlid®) (1). Den mest aktuelle typen antikoagulantia hos pasienter i allmenn tannlegepraksis er vitamin K-antagonisten warfarin (Marevan®), hvor bruken har vært mer stabil, svarende til 1,7 % av befolkningen i 2006 (Tabell 1).

Pasientene som står på Marevan®, kontrolleres mer eller mindre jevnlig med målinger av INR (International Normalised Ratio) for å sjekke det terapeutiske nivået. INR er et mål for koagulasjonsintensiteten, protrombintid, og uttrykker forholdet mellom pasientens koagulasjonstid i forhold til en koagulasjonstid i et normalplasma. Protrombintiden gjenspeiler integriteten i det ytre koagulasjonssystemet inkludert koagulasjonsfaktorene som er avhengige av vitamin K. Eksempelvis indikerer en INR-verdi på 3 at pasienten har tre ganger så lang blødningstid som normalt. Hovedformålet med INR-skalaen er å definere terapeutiske nivåer. Hos de fleste pasientene tilstrebes en behandlingssintensitet innen området  $2,0$ – $3,0$ , men på enkelte indikasjoner (eksempelvis mekanisk klaffeprotese, profylakse etter hjerteinfarkt) tilstrebes en høyere intensitet ( $2,5$ – $3,5$ ). Noen pasienter har rimelig stabil INR, mens andre kan være van-

### Hovedbudskap

- Vær restriktiv med seponering av warfarin (Marevan®) og gjør det i så tilfelle alltid i samarbeid med pasientens lege
- Mindre oralkirurgiske inngrep kan vanligvis utføres på pasienter med  $INR < 3,0$ , og da med påfølgende lokalbehandling og grundig postoperativ informasjon
- Platehemmere, for eksempel Albyl-E®, bør vanligvis ikke seponeres ved mindre oralkirurgiske inngrep
- Annen potensiell risiko for øket blødning må alltid tas med i totalvurderingen av den enkelte pasient

#### Forfattere

Evelyn Neppelberg, førsteamanuensis. Fagområdet oral kirurgi og oral medisin, Institutt for klinisk odontologi, Det medisinsk-odontologiske fakultet, Universitetet i Bergen  
Bente Brokstad Herlofson, førsteamanuensis. Avdeling for oral kirurgi og oral medisin, Institutt for klinisk odontologi, Universitetet i Oslo

**Tabell 1. Bruksomfanget av de vanligste platehemmere og per os administrerte antikoagulantia i befolkningen i Norge, 2006 (Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt)**

Platehemmere	Preparatnavn	Antall brukere	I befolkningen – %
Acetylsalisylsyre	Albyl-E	329 559	7,1
Klopidogrel	Plavix	22 539	0,5
Dipyridamol	Persantin	12 865	0,3
Tiklopidin	Ticlid	454	<0,01
<b>Antikoagulantia</b>			
Warfarin	Marevan	79 038	1,7

skelige å regulere. INR er et relativt forholdstall, og selv om testresultatet er forholdsvis ensartet mellom sykehus i Norden, har nivået vist seg å variere noe, særlig ved målinger i primærhelsetjenesten (2).

Vitamin K-antagonister og platehemmere har ulike virkningsmekanismer. Dette påvirker hvor lang tid den økte blødningstendensen sitter i etter seponering. Platehemmeren acetylsalisylsyre virker irreversibel på blodplatenes aggregering, slik at nye blodplater må produseres for at blødningstendensen skal reduseres. Vitamin K-antagonisten Marevan® blokkerer syntesen av faktorene II, VII, IX og X, slik at blodets konsentrasjon av disse aktive faktorene nedsettes, og koagulasjonen hemmes. Halveringstiden på Marevan® er på ca. 40 timer (fra 20–60 timer), hvilket gir en rask reduksjon i INR selv etter 1–3 dagers seponering (3), men effekten kan sitte i inntil 10 dager (4). Konsekvensen er at platehemmere som Albyl-E® må seponeres i flere dager enn for Marevan®, for å redusere blødningstendensen.

Det har vært motstridende anbefalinger i Norge om hvordan man skal forholde seg til antikoagulantia og platehemmere ved mindre oralkirurgiske inngrep i tannlegepraksis. Anbefalingene revurderes og diskuteres fortløpende. I nyere norsk litteratur (2003–2007) og hos enkelte foredragsholdere, varierer anbefalt INR-nivå fra 1,7–3,0 ved mindre oralkirurgiske inngrep i allmenn tannlegepraksis (5–10). Basert på dette og nyere internasjonal faglitteratur og anbefalinger kommenterer vi emnet og gir en samlet oppdatert anbefaling fra de oralkirurgiske fagmiljøene ved universitetene i Bergen og Oslo.

### Drøfting og anbefalinger

I Bergen har man i undervisningen av tannlegestudentene i en årrekke benyttet brosjyren «Marevanbehandling – en veileder i praktisk gjennomføring» utarbeidet for studenter og allmennleger (6). Denne anbefaler at «tanntrekking – mindre kirurgiske inngrep nesten alltid kan utføres ved INR <2,0 (2,5)». Nylig har tilsvarende informasjonsbrosjyre for leger og pasienter; «Legens råd til pasienter som behandles med Marevan» (7) blitt oppdatert med anbefaling at tanntrekking kan utføres når INR er lavere enn 3. Allerede i 2005 ble det antydnet at tanntrekking kunne utføres ved INR <3 (8, 9), hvilket da var motstridende i forhold til andre norske anbefalinger. Den siste anbefalingen (1. juni 2007) fra Medisinsk avdeling, Rikshospitalet, sier at tannekstraksjon kan utføres ved INR-verdi

2,0–3,0, og at lokalbehandling med tranexamsyre (Cyclokapron®) gir god hemostase (10). I tillegg sies det som hovedregel at Albyl-E® og Plavix®/Ticlid® ikke skal seponeres før kirurgi (10).

Flere internasjonale kontrollerte kliniske studier indikerer at tannekstraksjoner kan utføres uten seponering hos pasienter som bruker lavdose acetylsalisylsyre (11), eller hos dem som står på warfarin med INR ≤ 3 (3) så lenge lokale tiltak utføres for å oppnå bedre hemostase. En svensk studie beskriver tannekstraksjoner uten justering av warfarin og med umiddelbart påfølgende tiltak for å bedre den lokale hemostasen (12). Her må man ta med i betraktningen at internasjonalt vil denne pasientgruppen ofte bli behandlet av spesialist eller sykehusbaserte tannleger med erfaring i å takle blødningskomplikasjoner.

### Kan man stole på INR-verdien?

INR erstattet Thrombotest-systemet (TT) i 1999, blant annet for å få en bedre og internasjonal måleenhet for koagulasjonsintensitet. Likevel må man være klar over at det fortsatt er variasjoner mellom laboratoriene for hvordan selve undersøkelsen utføres, slik at INR-nivået kan variere noe. INR-målinger utføres både på sykehuslaboratorier, andre eksterne laboratorier, i primærhelsetjenesten og hjemme. Nivået er forholdsvis ensartet mellom sykehuslaboratoriene i Norge på grunn av ens kalibrering (2). Testmetodene i primærhelsetjenesten og i hjemmet kan derimot gi ulikt INR-nivå. Enkelte testmetoder i primærhelsetjenesten samsvarer godt med sykehuslaboratoriene, mens andre har vist seg å kunne ha til dels store avvik på 0,4–0,8 INR-enheter i terapeutisk område, og hvor enkeltprøver kan avvike mer enn dette (13). Det er derfor anbefalt at INR-måling skjer hos enheter som deltar i kvalitetssikringsprogrammer i primærhelsetjenesten (13). Det må imidlertid opplyses om at det nå er utviklet flere metoder for egenmåling/hjemmemåling. Ifølge Den norske Lægeforenings veileder (warfarinbehandling i praksis – Tryggere antikoagulasjon) kan egenmåling gi lengre tid i riktig INR-nivå enn når kontrollen gjøres i vanlig praksis. Det er altså ikke likegyldig hvor målingen er foretatt, og man kan ikke stole blindt på INR-verdien.

### Er blødning etter tannekstraksjon eller tannkirurgi et problem hos pasienter på antitrombotisk behandling?

Mistanke om legemiddelbivirkning skal innrapporteres til Regionalt legemiddel- informasjonssenter (RELIS) i din tilhørende helse-region (14). Det finnes ikke innrapporterte meldinger fra tannleger på blødninger, uavhengig av preparat, og heller ingen meldinger som gjelder blødninger i forbindelse med tannekstraksjon eller tannkirurgi ved søk i den norske bivirkningsdatabasen ved Statens legemiddelverk (Bergman J., personlig meddelelse 2007). Selv om det kan være underrapportering, er det ikke registrert håndfaste bevis på at blødning etter tannekstraksjon eller tannkirurgi er et problem i Norge hos disse pasientene.

### Anbefalingene

I allmennpraksis anbefales det som hovedregel å ikke seponere platehemmere ved mindre oralkirurgiske inngrep som er forbundet med god hemostase. Videre tilrådes det at INR-verdien bør ligge la-

**Tabell 2. Anbefaling – tiltak for å redusere faren for komplikasjon med postoperativ blødning**

- Lokalt hemostatikum, som oksidert cellulose, Surgicel® i alveolen (kan eventuelt fuktes med ufortynnet Cyklokapron®), og vurder behov for tett suturering
- Bitekompress fuktet med ufortynnet Cyklokapron® injeksjonsløsning (100mg/ml) like postoperativt for å stanse pågående blødning og munnskylling med Cyklokapron® 2–3 dager postoperativt ved behov
- Nøye postoperativ informasjon til pasienten med råd og forholdsregler
- Unngå analgetika innen acetylsalisylsyre- og NSAIDs (Non-Steroid-Antiinflammatory-Drugs) gruppene.
- Utlevert skriftlig informasjon om hvor pasienten kan henvende seg (med telefonnummer) dersom problem skulle oppstå postoperativt

vere enn 3 ved mindre oralkirurgiske inngrep som er forbundet med god hemostase, forutsatt at påfølgende lokalbehandling utføres og at det gis grundig postoperativ informasjon (Tabell 2). I tillegg må man være oppmerksom på at man ikke kan stole blindt på INR-verdien, og at annen potensiell risiko alltid må tas med i vurderingen av postoperativ blødningstendens. INR-målingen bør være tatt nylig, helst samme dag om det lar seg gjøre, siden en del av disse pasientene er vanskelige å regulere i forhold til koagulasjonsintensiteten, og mange faktorer kan påvirke balansen.

Hva er så mindre oralkirurgiske inngrep som er forbundet med god hemostase? Dette blir alltid en vurderingssak basert på inngrepets art, omfang og potensiell risiko for komplikasjon. En enkel ekstraksjon av en tann med minimalt traume gir generelt mindre blødningstendens enn en kirurgisk ekstraksjon med oppklapping og beinfjerning. Multiple ekstraksjoner, spesielt av molarer, kan øke blødningsrisiko. Sårflatens størrelse og tilgjengelighet for kompresjon har også betydning, eksempelvis vil en gingivektomi med åpen sårflate over et område gi større risiko for blødning enn en alveole som kan tamponeres.

Annen potensiell individuell risiko må alltid vurderes sammen med platehemmere og antikoagulantia. Er det kombinasjoner av flere platehemmere og/eller antikoagulantia, øker risikoen betraktelig, men også andre legemidler og naturpreparater kan påvirke koagulasjonen. Faktorer som forhøyet blodtrykk, metabolsk sykdom, leversykdom og/eller alkoholisme, nyresvikt, etc. må også regnes med i risikovurderingen.

Operatøren må alltid vurdere behov for og eventuelt kunne utføre tiltak som reduserer faren for komplikasjon med postoperativ blødning (Tabell 2) (12, 15). Enkle lokale tiltak er å legge på lokal oksidert cellulose (Surgicel®), eventuelt fuktet med ufortynnet Cyklokapron® (tranexamsyre, 100mg/ml) tett sutur, og/eller bitekompress fuktet med Cyklokapron® (Tabell 2). Fibrinolysehemmeren Cyklokapron® virker ved å kompetitivt hemme aktivering av plasminogen fra plasmin, og den er i tillegg en svak nonkompetitiv hemmer av plasmin (4). Dersom operatørens vurdering er at inngrepet er mer omfattende og/eller det foreligger annen risiko slik at blødningsfaren øker, må man konferere med pasientens lege med

hensyn på reduksjon eller seponering av antitrombotisk behandling. Generelt bør man vurdere å henvise pasienter til spesialist eller sykehusbasert tannlege for behandling dersom INR>3, annen risiko for øket blødning foreligger, og/eller hvis det kirurgiske inngrepet er mer omfattende.

#### *Vi vil gjerne høre fra dere kolleger i allmennpraksis*

Vi vil gjerne at tannleger som opplever komplikasjoner hos disse pasientene, det være seg blødningsproblemer eller trombose, gir informasjon om dette til oss. Grunnen er at vi ønsker å følge opp eventuelle konsekvenser av anbefalingen. Tilbakemelding vil således kunne hjelpe fagmiljøene til å komme med nye oppdaterte anbefalinger senere. Eventuelle komplikasjoner eller observasjoner kan rapporteres til Evelyn Neppelberg i brev eller på E-post (se korrespondanse). Vær oppmerksom på at man uansett skal melde alvorlige, nye og uventede bivirkninger til RELIS (14).

#### **Takk**

til Anne Stavelin ved Norsk kvalitetsforbedring av laboratorievirkosomhet utenfor sykehus (NOKLUS) for innspill og informasjon om laboratorievariasjon i forhold til INR-testen. Takk også til Jenny Bergman, cand. pharm., rådgiver ved RELIS Vest, Haukeland universitetssjukehus for innspill og søketjeneste i den norske bivirkningsdatabasen ved Statens legemiddelverk.

#### **English summary**

*Neppelberg E, Herlofson BB.*

#### **Anticoagulant drugs and platelet inhibitors in dental practice**

Nor Tannlegeforen Tid 2008; 118: 656–9.

Platelet inhibitors and anticoagulant drugs are relatively commonly used in the population, causing an increased risk for complications with bleeding when performing oral surgical procedures in these patients. At the Departments of Oral Surgery and Oral Medicine at the Universities in Bergen and Oslo, we have recommended for years that the International Normalised Ratio (INR) value should be lower than 2.0–2.5 when performing minor oral surgery procedures in general dental practice. Interruption of platelet inhibitors has not been recommended at the Department in Bergen, in contrast to Oslo that recommended a short interruption (4 days). Disagreements within this topic are also reflected in recent Norwegian literature. In accordance with new national and international guidelines, we recommend that interruption of anticoagulant therapy should only be done in cooperation with the patient's physician. Minor oral surgery procedures can be performed in patients with INR<3, supported by local haemostasis administration and postoperative information. The surgical procedures can usually be performed without interruption of treatment with platelet inhibitors. However, other potential risk factors for increased bleeding must be taken into consideration as well and may dictate an alternative approach.

## Referanser

1. Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt. <http://www.reseptregisteret.no> (lest 06.12.2007).
2. Trydal T, Bolann B, Brosstad F, Sandberg S, Sandset PM, Stavelin A, et al. Analyse av protrombintid i primærhelsetjenesten. Tidsskr Nor Lægeforen 2005; 125: 2048–9.
3. Al-Mubarak S, Al-Ali N, Abou Rass M, Al-Sohail A, Robert A, Al-Zoman K, et al. Evaluation of dental extractions, suturing and INR on postoperative bleeding of patients maintained on oral anticoagulant therapy. Br Dent J 2007; 203: E15.
4. Felleskatalogen: <http://www.felleskatalogen.no/> (lest 05.12.07)
5. Dahl JE. Risikopasienter – hva gjør vi? Referat fra NTF-kurs ved Tore Bjørnland og Unni Toftegaard. Nor Tannlegeforen Tid 2003; 113: 858–9.
6. Sandset PM. Marevanbehandling – en veileder i praktisk gjennomføring. Nycomed, 4. utgave; 2004.
7. Brosstad F. Legens råd til pasienter som behandles med Marevan. Nycomed, 5. utgave. <http://www.nycomed.no/no/Menu/Helsepersonell/Bestill+brosjyrer/> (lest 05.10.2007).
8. Løkken P, Skjelbred P. Bør antitrombotisk behandling seponeres før tannekstraksjoner? Nor Tannlegeforen Tid 2005; 115: 770–3.
9. Løkken P, Skjelbred P. Bør warfarin og acetylsalisylsyre seponeres før tannekstraksjon? Tidsskr Nor Lægeforen 2005; 125: 2498–9.
10. Brosstad F. Marevan og blodplatehemmere ved kirurgi. Nycomed, utgave nr. 1, juni 2007. <http://www.nycomed.no/no/Menu/Helsepersonell/> (lest 05.10.2007).
11. 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.
12. Blomgren J, Eriksson H, Sjöberg WA. Är det medicinsk motiverat att justera Warandosen inför extraktion? Tandläkartidningen 2003; 14: 38–44.
13. Sandberg S. Analyse av protrombintid i primærhelsetjenesten. Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 3435–6.
14. Regionale legemiddelinformasjonssentre RELIS. <http://www.relis.no/> (lest 17.10.07).
15. Bågenholm T, Hellem S, Tornes K. Akutte skader og komplikasjoner ved behandlingsprosedyrer i munnhulen. Nor Tannlegeforen Tid 2005; 115: 38–47.

*Adresse: Evelyn Neppelberg, fagområdet oral kirurgi og oral medisin, Det medisinsk-odontologiske fakultet, Årstadveien 17, N-5009 Bergen.  
E-post: [evelyn.neppelberg@odont.uib.no](mailto:evelyn.neppelberg@odont.uib.no).*