

Legemidler i praksis

Bør warfarin og acetylsalisylsyre seponeres før tannekstraksjon?

Warfarin og acetylsalisylsyre er de to vanligste midler for langtids tromboseprofylakse. I 2004 tilsvarte salgsvolumet av disse dosemengden til 315 000 daglige brukere i Norge. Tannekstraksjoner er det oralkirurgiske inngrep som oftest gir blødningsproblemer. Ifølge nyere undersøkelser bør vanligvis warfarin og acetylsalisylsyre ikke seponeres før oralkirurgiske inngrep. Risikoen for emboliske komplikasjoner ved seponering, inklusive død, er større enn risikoen for blødningskomplikasjoner.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Se også kunnskapssprøve på www.tidsskriftet.no/quiz

Per Løkken

perl@odont.uio.no
Seksjon for odontologisk farmakologi og farmakoterapi
Universitetet i Oslo
Postboks 1057 Blindern
0316 Oslo

Per Skjeltbred

Ullevål universitetssykehus

Nestor innen norsk antikoagulasjonsbehandling, professor Paul A. Owren beskrev antikoagulasjonsbehandling som en seilas mellom Skylla og Kharybdis, dvs. mellom blødning og trombose. Han påpekte at en kursendring i retning blødning er langt mindre farlig enn uforsiktig seilas på tromboesiden. 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 blødningskonsekvensene kan være katastrofale ved for eksempel nevrokirurgi, er blødninger etter oralkirurgiske inngrep sjelden noe stort problem. Risikoen

for emboliske komplikasjoner vil imidlertid være den samme uansett seponeringsårsak. Når konsekvensene av blødning er mindre er det grunn til å bibeholde mer aggressiv farmakologisk tromboseprofylakse (2).

Ifølge statistikken til Nasjonalt folkehelseinstitutt for 2004 tilsvarete salgsvolumet av warfarin og acetylsalisylsyre (som anti-trombotisk middel) dosemengden til henholdsvis ca. 45 000 og ca. 270 000 daglige brukere.

Warfarin

Det har lenge vært kontroversielt om warfarin bør seponeres før inngrep som tannekstraksjoner (3–8). En spørreundersøkelse i USA i 1995 viste at over 70 % av legene avbrøt kontinuerlig antikoagulasjonsbehandling før odontologiske prosedyrer. De fleste seponerte 2–3 dager før og gjenopptok behandlingen kort tid etter inngrepet. Noen seponerte warfarin før alle typer tannbehandling.

Blodpropp/blødninger – risikøkning ved seponering

I en litteraturoversikt fra 2000 ble forekomsten av alvorlige blødningsproblemer ved 2 400 kirurgiske inngrep i munnhulen på 950 pasienter som ikke seponerte warfarin, beskrevet (3). På mange pasienter ble det utført relativt store oralkirurgiske inngrep, selv ved $INR > 4$. 12 pasienter fikk blødninger som ikke stoppet med lokale tiltak i munnhulen. Bare tre av disse hadde $INR \leq 4$. Ingen av de 12 som trengte systemisk behandling, fikk alvorlig skade. Også resultater fra 575 seponeringer av warfarin hos 526 pasienter før oralkirurgi ble presentert. Fem pasienter fikk alvorlige tromboemboliske komplikasjoner, og fire av dem døde. Det ble konkludert med at ved $INR \leq 4$ bør warfarin vanligvis ikke seponeres før oralkirurgi.

I en oversikt fra 2003 over perioperativ håndtering av warfarinbehandling ved forskjellige typer kirurgi, ble resultater hos 1 868 pasienter beskrevet (4). Det ble konkludert med at seponering kan øke slaghyppigheten betydelig, og at de fleste ikke behøver å forandre warfarinregimet før oralkirurgi eller prosedyrer som leddaspirasjon, kataraktkirurgi og diagnostisk endoskopi (4).

I en studie med 543 tannekstraksjoner på 249 pasienter ble pasientene delt i fem grupper etter INR -verdi. Gjennomsnittsverdiene var henholdsvis 1,7; 2,3; 2,6; 3,3 og 3,8 (5). Det var ingen signifikant forskjell i postope-

rativ blødning mellom de fem gruppene. Det ble konkludert med at tannekstraksjoner kan utføres uten å seponere warfarin, når postoperativ blødning forebygges med lokale tiltak i munnhulen.

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 (4–6, 8–10), selv om det fortsatt er usikkert hvor stor risikøkningen egentlig er. Det kan diskuteres hvor høyt grensen bør settes. Ved nesten all behandling i dag skal INR være i området 2,0–3,0 med unntak av pasienter med høyrisiko mekaniske hjerteventiler (INR 2,5–3,5). Det anbefales derfor at norske tannleger i vanlig praksis, i hvert fall foreløpig, ikke utfører oralkirurgiske inngrep ved $INR \geq 3$.

Acetylsalisylsyre

Acetylsalisylsyre hemmer blodplatens evne til å aggregere, ved å acetylere enzymet cyklooksxygenase-1. De kjerneløse blodplattene har ikke apparat for ny syntese av enzymet, slik at effekten varer hele blodplattens levetid.

Ved tromboseprofylakse seponeres acetylsalisylsyre ofte opptil ti dager før elektiv kirurgi for å redusere risikoen for blødningskomplikasjoner (6–8, 10). Acetylsalisylsyre er imidlertid blitt brukt mot tannpine i over 100 år uten at dette har ført til spesielle forsiktighetsregler ved ekstraksjoner.

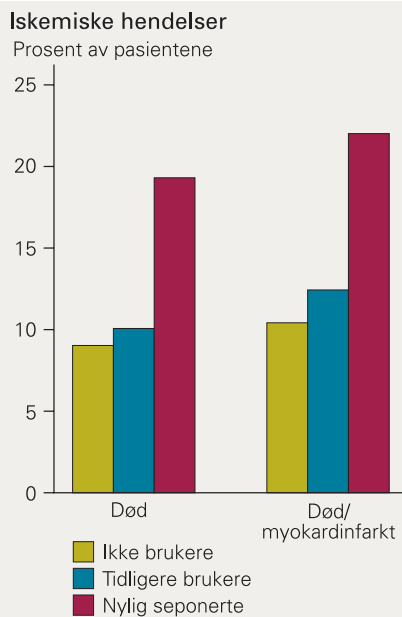
Blodpropp/blødninger – risikøkning ved seponering

I en prospektiv studie med 39 pasienter som fikk 100 mg acetylsalisylsyre daglig som tromboseprofylakse, fortsatte 19 med slik profylakse, mens 20 stoppet sju dager før tannekstraksjoner eller oral kirurgi (6). Måling av blødningsstider en time før inngrepe-

Hovedbudskap

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

Figur 1



Hyppigheten av død og død/infarkt 30 dager etter sykehusinnleggelse for hjerteinfarkt i forhold til tidligere bruk av platehemmere. Mellom ikke-brukere og pasienter som nylig seponerte behandlingen var forskjellen signifikant ($p < 0,02$ ved khikvadrattest med Bonferronis korreksjon). Det var ingen statistisk signifikant forskjell mellom ikke-brukere og tidligere brukere. Modifisert etter Collet og medarbeidere (10)

ne viste lenger blødningstid hos dem som fortsatte med acetylsalisylsyre (3,1 minutter mot 1,8 minutter, $p < 0,01$). For begge gruppene var det likevel tilstrekkelig med vanlige lokale hemostasemetoder og ingen episoder med ukontrollert intra- eller postoperativ blødning. Det ble konkludert med at det ikke er nødvendig å avbryte behandling med acetylsalisylsyre før oral kirurgi.

I en retrospektiv analyse av 475 pasienter

Ramme 1

Eksempler på sykdommer og behandling som kan hemme blodkoagulasjonen

- 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
- Behandling med cytostatika

med stabil koronar hjertesykdom, hospitalisert med myokardinfarkt, hadde 11 pasienter (2,3 %) avsluttet profylakse med acetylsalisylsyre i løpet av de siste 15 dagene før innleggelsen (9). Ni av dem sluttet på grunn av planlagte kirurgiske prosedyrer, derav oral kirurgi hos én. Denne pasienten, som hadde vært stabil og symptomfri i ti profylakseår, fikk hjerteinfarkt ti dager etter seponering. I en oppfølgingsstudie med 1 358 pasienter, hospitalisert med mistanke om akutt koronart syndrom (10), hadde 930 pasienter ikke brukt platehemmere, 355 hadde brukt platehemmere tidligere, mens 73 hadde seponert platehemmere nylig (70 pasienter acetylsalisylsyre og tre tiklopidin). 47 seponeringer ble gjort på grunn av planlagt kirurgi. Til tross for liknende kardiovaskulær risikoprofil, var det dobbelt så høy hyppighet av myokardinfarkt og død hos dem som nylig hadde seponert, sammenliknet med tidligere brukere (fig 1) (10). Forfatterne karakteriserer infarktøkningen 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 reboundeffekt etter seponering av acetylsalisylsyre kan resultere i akutt koronartrombose, i noen tilfeller utløst av kirurgisk stress (10).

Seponere eller ikke seponere før tannekstraksjoner?

I en oversiktsartikkel i den amerikanske tannlegeforenings tidsskrift i 2003 ble det konkludert med at rutinemessig seponering av antikoagulasjonsbehandling før tannbehandling ikke finner støtte i den vitenskapelige litteratur. Pasientene utsettes derved for unødig medisinsk risiko (7). Dette angis som godt dokumentert for warfarin. Det ble tilføyd at resultatene fra noen undersøkelser med platehemmere stemmer bra med konklusjonen for warfarin. En studie av Collet og medarbeidere fra 2004 gir sterk støtte for at heller ikke acetylsalisylsyre bør seponeres før inngrep i munnhulen (10).

Hvordan kan blødningsrisikoen best håndteres?

90 % av blødningene etter tannekstraksjoner skyldes andre årsaker enn blodfortynnende midler (8). 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 i forbindelse med andre årsaker til blødning.

Selv om warfarin og acetylsalisylsyre har forskjellige virkningsmekanismer og primært ulike indikasjoner, gjelder liknende overveielser for perioperativ bruk. Pasientgruppen er imidlertid heterogen med ulik risikoprofil for tromboembolisme og blødningskomplikasjoner. Med utgangspunkt i den enkelte pasients anamnese og risikofaktorer må pasientens lege bestemme eventuell seponering.

Warfarin

Før tannekstraksjoner eller andre oralkirurgiske inngrep 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.

I rapporter er legemiddelinteraksjoner en vanlig medvirkende årsak til blødningsproblemer ved oralkirurgiske inngrep hos warfarinbehandlede pasienter (3, 8). Den vanligste årsaken til at blødningsrisikoen øker, er hemmet metabolisme av warfarin. Fordi infeksjoner kan indusere fibrinolyse, bør infeksjoner helst behandles før elektiv kirurgi på pasienter med blødningsrisiko (8).

Når bør tannlege henvise pasienter som får tromboseprofylakse?

Tannleger i vanlig praksis kan utføre ekstraksjoner og andre oralkirurgiske inngrep på de fleste av disse pasientene, når de har etablerte rutiner for lokal blodstilling i munnhulen. De bør imidlertid ikke utføre slike inngrep ved $INR \geq 3$. Unntaket må være dersom pasientens 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 (ramme 1). Når slike pasienter får profylakse mot blodpropp bør de henvises til spesialist eller til en sykehusbasert tannlege.

Manuskriptet ble godkjent 6.7.2005.

Litteratur

1. Owren PA. Antikoagulasjonsbehandling. *Nor Tannlegeforen Tid* 1959; 69: 45–67.
2. Sandset PM, Abilgaard U. Perioperative management of oral anticoagulant therapy. *Thromb Res* 2003; 108: 1–2.
3. Wahl MJ. Dental surgery in anticoagulated patients. *Arch Intern Med* 1998, 158: 1610–6.
4. Dunn AS, Turpie GG. Perioperative management of patients receiving oral anticoagulants: a systematic review. *Arch Intern Med* 2003; 163: 901–8.
5. Blinder D, Manor Y, Martinowitz U et al. 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.
6. Ardekian L, Gaspar R, Peled M et al. Does low-dose aspirin therapy complicate oral surgical procedures? *J Am Dent Assoc* 2000; 131: 331–5.
7. 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.
8. Scully C, Wolff A. Oral surgery in patients on anticoagulant therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 94: 57–64.
9. Collet JP, Himbet F, Steg PG. Myocardial infarction after aspirin cessation in stable coronary artery disease patients. *Int J Cardiol* 2000; 76: 257–8.
10. Collet JP, Montalescot G, Blanchet B et al. Impact of prior use or recent withdrawal of oral antiplatelet agents on acute coronary syndromes. *Circulation* 2004; 110: 2361–7.