

ABSTRACT

Håndtering af blødning med tranexamsyre 5 % ved orale antitrombotika og dento-alveolær kirurgi

I takt med at aldersgennemsnittet i befolkningen øges, vil flere patienter være i behandling med antitrombotisk medicin. Kombinationen af den stigende aldring af befolkningen og flere samtidige og ofte kroniske lidelser hos patienterne stiller derfor større krav til tandlægens håndtering af polyfarmaci, herunder antitrombotika, når der skal foretages et kirurgisk indgreb i mundhulen.

Nye potente orale præparater er på markedet til forebyggelse og behandling af hjerte-kar-sygdomme. Manglende indsigt kan medføre en øget blødningsrisiko, hvorfor tandlægen bør have fokus på patientens mediciner og baggrund for denne før et dento-alveolært indgreb. Mundskylning med tranexamsyre 5 % anbefales til forebyggelse og behandling af blødningskomplikationer, da behandlingen er effektiv, sikker, veldokumenteret og nem at administrere.

Opfølgning på Tandlægeforeningens Symposium 2015 "Forholdsregler ved oral antikoagulationsbehandling".



Henvendelse til forfatter:
Elisa Kier-Swiatecka,
e-mail: elisa.ingrid.swiatecki@rsyd.dk

Håndtering af orale antitrombotika i tandlægepraksis

Elisa Kier-Swiatecka, overtandlæge, specialtandlæge i tand-, mund- og kæbekirurgi, Kæbekirurgisk Afdeling, Sydvestjysk Sygehus Esbjerg

Jørgen Jespersen, overlæge, professor, dr.med., Klinisk Biokemisk Afsnit, Sydvestjysk Sygehus Esbjerg, og Enhed for Tromboseforskning, Syddansk Universitet

Accepteret til publikation den 30. august 2016

Warfarin (Marevan®) er det mest anvendte orale antikoagulationspræparat i Danmark (1). I 2008 introduceredes en ny type antitrombotika, non-vitamin-K antagonist orale antikoagulantia (NOAK), bestående af Pradaxa (Dabigatran®), Eliquis (Apixaban®), Xarelto (Rivaroxaban®) og Lixiana (Edoxaban®), med en virkningsprofil forskellig fra vitamin K-antagonisternes (fx Marevan) (2,3). Sammen med to nye og meget potente trombocyt hæmmere, Ticagrelor (Brilique®) og Effient (Prasugrel®), udgør NOAK-præparaterne en udfordring for klinikerne, fordi der ikke findes evidensbaserede retningslinjer for håndtering af blødninger på patienter i NOAK-behandling (3,4). Kun for Pradaxa® findes en nylig lanceret antidot, Praxbind® (5).

Formålet med denne artikel er en praktisk klinisk oversigt over gruppen orale antitrombotika (vitamin-K antagonist (VKA), NOAK samt trombocyt hæmmere) med fokus på fordele og ulemper i forbindelse med "mindre dento-alveolære kirurgiske indgreb" i tandlægepraksis (Faktaboks). Forslag til retningslinjer beskrives.

INR og den relative risiko for komplikationer

Fig.1 beskriver sammenhængen mellem INR-niveau, blødningsrisiko og risikoen for tromboemboli. Heraf fremgår det, at risikoen for blødnings- og trombosekomplikationer er mindst, når INR-værdien ligger mellem 2-3 (4,7,8). Det terapeutiske niveau for dyb venetrombose (DVT), lungeemboli (LE) og atrieflimmer (AF) ligger mellem INR-værdierne 2-3, mens niveauet for de mekaniske hjerteklapper ligger højere med en INR-værdi mellem 2,5-3,5.

EMNEORD

Tranexamic acid;
INR; platelet aggregation inhibitors;
dabigatran; vitamin-K antagonist

Vitamin-K antagonist

Virkningsmekanisme

Warfarin hæmmer virkningen af vitamin-K (Phytomenadion) og både syntese og funk-

Faktaboks

Mindre dento-alveolære kirurgiske indgreb (5,6)

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

tion af koagulationsfaktorerne II, VII, IX og X samt de koagulationshæmmende faktorer (inhibitorer) protein C og dets kofaktor Protein S. Vitamin-K omdannes i leveren til vitamin-K-epoxid, men regenereres under medvirken af en reduktase, som hæmmes af Warfarin. VKA-behandling virker ved at hæmme regenerationen af vitaminet og derved koagulationsprocessen. Effekten af Warfarin kan ophæves ved indgift af vitamin-K (8).

Ulemper

Optimal behandling kræver hyppig kontrol af INR som følge af, at afstanden mellem behandlings- og toksisk niveau er forholdsvist beskeden. Dårlig lever- og nyrefunktion, komorbiditet, dårlig compliance og høj alder kan også reducere behandlings-succesen.

NOAK**Virkningsmekanisme**

NOAK virker ved hæmning af trombin (Pradaxa®) eller aktiveret faktor X (Xarelto®, Lixiana® og Eliquis®) (Tabel 1). Der er færre interaktioner med andre lægemidler, og præparaterne anvendes uden blodprøver til laboratoriekontrol (4,9).

Ulemper

Der findes *ingen* standardiseret måleenhed for behandlingseffekten af NOAK (INR anvendes kun til VKA-behandling) eller særskilte evidensbaserede retningslinjer for håndtering af blødning eller antidot i tilfælde af akut blødning (3,4,11). De hyppigste bivirkninger er blødning og dyspepsi, og risikoen for gastrointestinal blødning er større end for Warfarin.

NOAK udskilles overvejende via nyrerne. En reduceret nyrefunktion (bedømt ved estimeret glomerulær filtrationsrate, eGFR) medfører 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 (3,4).

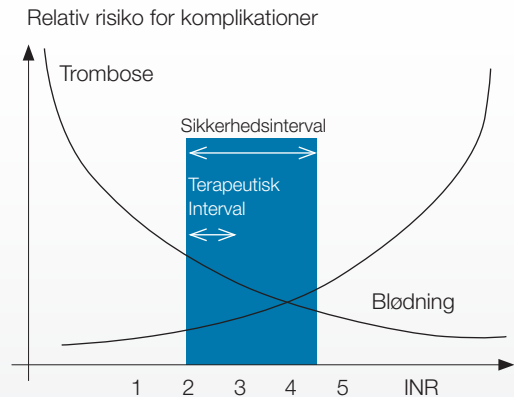
INR og den relative risiko for komplikationer

Fig. 1. Jo højere INR-værdi, jo større er risikoen for blødningskomplikationer. Jo lavere INR-værdi, jo større er risikoen for tromboemboliske komplikationer. Det terapeutiske interval er ved en INR-værdi på 2-3 (modificeret fra Cardio.dk) (4).

Fig. 1. The greater an INR, the greater the risk of bleeding complications. The lower an INR, the greater the risk of thromboembolic complications. The therapeutic range is an INR of 2-3 (modified from Cardio.dk) (4).

Trombocythæmmere**Virkningsmekanisme**

De mest anvendte trombocythæmmere er acetylsalicylsyre (Magnyl®) og ADP-receptorhæmmerne clopidogrel (Plavix®), prasugrel (Efient®) og ticagrelor (Brilique®) (11,12). Præparaterne anvendes hovedsageligt til forebyggelse af *arterielle* tromboemboliske sygdomme (3,4). Brilique® og Efient® er mere potente stoffer end de traditionelle (Magnyl® og Plavix®), men på bekostning af en øget blødningsrisiko (3,4).

Ulemper

Karproteser (stent) behandles postoperativt typisk med tostopantitrombotisk regime i definerede perioder ("karensperioder") (Tabel 2). Ved præmatur seponering kan der være risiko for fatal stenttrombose. I tilfælde af elektiv kirurgi skal indikationen derfor være af vital karakter, og der skal altid konfereres med behandlende cardiolog. I de fleste tilfælde bør evt. indgreb udskydes til efter "karensperioden" for karprotesen (Tabel 2) (4,10).

Diskussion

Forud for kirurgiske indgreb i mundhulen på patienter i antitrombotisk behandling bør der foretages en risikovurdering af

trombose- og blødningsrisikoen. Blødningsrisikoen afhænger bl.a. af det kirurgiske indgrebs størrelse (6). Selv om der ikke findes en entydig definition af ”mindre dento-alveolær kirurgi” (Faktaboks), så anses blødningsrisikoen ved disse indgreb som ”lav” i forhold til andre typer indgreb (4,6,7). Uanset at indgrebet anses for lavrisiko for blødning, så gælder, at anden komorbiditet (e.g. høj alder, nedsat nyrefunktion, anden samtidig medikamentel behandling (gigtbehandling med NSAID, anti-mykotika)) vil forøge risikoen for komplikationer, og individuel

risikovurdering altid må bero på en individuel vurdering evt. i samarbejde med patientens læge.

Uanset typen af antitrombotika kan intra- og postoperativ blødning reduceres ved skånsom kirurgisk teknik, omhyggelig suturering, anvendelse af lokalt hæmostatikum (oxideret cellulose polymer (Surgicel®) eller tørret gelatineskum (Spongostan®) i alveolen samt mundskylning med tranexamsyre 5 % (13).

Tranexamsyre (TXA) har en indirekte antifibrinolytisk effekt, idet den kompetitivt blokerer aminosyren lysin på fibrinets over-

Sammenligning mellem NOAK og vitamin-K antagonist (VKA) - Evidens og kliniske anbefalinger

| | NOAK | | | | AK |
|---|---|---|---|---|---|
| Generisk navn | Dabigatran | Apaxiban | Rivaroxaban | Edoxaban | Warfarin |
| Præparatnavn | Pradaxa® | Eliquis® | Xarelto® | Lixiana® | Marevan® |
| Virkningsmekanisme | Trombinhæmmer faktor IIa | Faktor Xa hæmmer | Faktor Xa hæmmer | Faktor Xa hæmmer | VKA nedsætter koncentrationen af faktor II, VII, IX og X |
| Monitorering | Nej | Nej | Nej | Nej | INR Terapeutisk interval 2-3 |
| Interaktioner | Nej | Nej | Nej | Nej | Ja medicin og fødevarer |
| Mekanisk mitralklap Mekanisk aortaklap | Uegnet | Uegnet | Uegnet | Uegnet | INR 2,5-3,5 INR 2,0-3,0 |
| Udskillelse via nyrerne | 80 % uomodannet | 25 % uomodannet | 33 % uomodannet | 50 % uomodannet | 100 % via galde |
| Pauseringsvarighed | Pauser kun ved nedsat nyrefunktion (eGFR) Konferer med læge | Pauser kun ved nedsat nyrefunktion (eGFR) Konferer med læge | Pauser kun ved nedsat nyrefunktion (eGFR) Konferer med læge | Pauser kun ved nedsat nyrefunktion (eGFR) Konferer med læge | Ingen pausering ved INR 2-3 |
| Antidot | Praxbind® | Nej | Nej | Nej | Vitamin-K |
| Kirurgisk håndtering | | | | | |
| Skånsom kirurgi, lokal hæmostatika (evt. dylppet i *Tranexamsyre 5 %) og suturering | Ja Længst muligt interval mellem operation og næste dosis Pradaxa® | Ja Længst muligt interval mellem operation og næste dosis Eliquis® | Ja Længst muligt interval mellem operation og næste dosis Xarelto® | Ja Længst muligt interval mellem operation og næste dosis Lixiana® | Ja |
| *Tranexamsyre 5 % mundskyl postoperativt | Anbefales Dosis: 10 ml i 2 min x 4 dgl. i 3-5 dage | Anbefales Dosis: 10 ml i 2 min x 4 dgl. i 3-5 dage | Anbefales Dosis: 10 ml i 2 min x 4 dgl. i 3-5 dage | Anbefales Dosis: 10 ml i 2 min x 4 dgl. i 3-5 dage | Dokumenteret effekt Dosis: 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

*For mouthwash dilute one ampule of 5 ml 100 mg/ml tranexamic acid with 5 ml of water

Tabel 1. Sammenligning af de vigtigste fordele og ulemper mellem non-vitamin-K antagonist orale antikoagulantia (NOAK) og vitamin-K antagonist (VKA) med henblik på den kirurgiske planlægning og håndtering. Bemærk, at det kun er VKA, der kan monitoreres med INR, og som har en antidot. De kirurgiske anbefalinger til forebyggelse og behandling af blødning er ens for NOAK og VKA, fordi der endnu ikke findes selvstændige evidensbaserede retningslinjer for NOAK.

Table 1. Comparison of the most important pros and cons between Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant (NOAC) and vitamin K antagonist (VKA) with respect to the surgical planning and surgical procedure. Note that only VKA is monitored by INR and has an antidote. The surgical recommendations for prevention and treatment of bleeding are the same for NOAC and VKA due to lack of independent evidence based guidelines for NOAC.



KLINISK RELEVANS

flade, der er bindingsstedet for plasminogen, således at aktiveringen af plasminogen til plasmin via vævsplasminogenaktivator (t-PA) hæmmes som følge af, at plasminogenets binding til fibrin reduceres (14,15,16). TXA kan administreres både systemisk (peroralt og intravenøst) og lokalt i mundhulen. Selv om studier inden for en bred vifte af kirurgiske specialer inklusive cranio-facial kirurgi har vist, at 1 g TXA intravenøst præoperativt (ca. 14 mg/kg) kan reducere blodtabet med 1/3 uanset kropsvægten og dermed reducere behovet for blodtransfusion, så hersker der stadig tvivl om risikoen for tromboemboliske komplikationer ved systemisk brug af TXA (14,15,17). Yderligere dokumentation afventes derfor, før systemisk anvendelse af TXA kan anbefales som fast procedure ved kirurgiske indgreb (14,15).

Lokalt administreret TXA i mundhulen har kun vist meget ringe systemisk absorption uden kendte bivirkninger. Mundskylning med eller direkte applikation af TXA 5 % vandig opløsning (blanding af 5 ml postevand og 5 ml IV 100 mg/ml TXA) på blødende sår i mundhulen medfører høje terapeutiske salivakoncentrationer (i op til to timer), uden at TXA kan spores i plasmaet (16). Ved systemisk administration af 1 g TXA opnås maksimal plasmakoncentration efter 120 min. og uden påvisning af TXA i saliva (16).

Lokal anti-fibrinolytisk behandling i mundhulen har en dokumenteret effektiv og sikker hæmostatisk effekt ved hæmofili og ved antikoagulansbehandling i forbindelse med et mindre

Ved seponering af vitamin-K antagonistbehandlingen (VKA) er risikoen for tromboemboliske komplikationer væsentlig større end risikoen for ukontrollerbar blødning, hvorfor kirurgi i mundhulen skal foretages inden for terapeutisk INR-niveau. Skånsom kirurgi, lokal hæmostatikum, suturering og evt. supplerende mundskylning med tranexamsyre 5 % anbefales, da tranexamsyre har en dokumenteret antifibrinolytisk effekt i mundhulen ved VKA-behandling. De nye orale antitrombotika har ingen evidensbaserede retningslinjer for håndtering af blødning, hvorfor tandlægen anbefales at følge retningslinjerne for VKA-behandling af mangel på bedre. Mundskylning med 10 ml tranexamsyre 5 % 4 gange dagligt i 3-5 dage anbefales mod blødningskomplikationer til alle orale antitrombotika.

oralt kirurgisk indgreb. Skylning af operationsfeltet inden suturering med TXA 5 % vandig opløsning samt kompres med

Traditionelle og nye trombocythæmmere

| | Traditionelle trombocythæmmere | | Nye trombocythæmmere | |
|---|---|--|----------------------|-----------|
| Generisk navn | ASA | Clopidogrel | Brilique | Prasugrel |
| Præparatnavn | Magnyl® | Plavix® | Ticagrelor® | Efient® |
| Monoterapi | Magnyl® eller Plavix®: Ingen seponering | | | |
| Tostofsterapi To traditionelle præparater | Magnyl® og Plavix®: Ingen seponering | | | |
| | Hvis pt. har fået en ny karprotese (stent) Ingen seponering i: 6 uger ved <i>bare-metal</i> karprotese 12 mdr. ved <i>drug-eluting</i> karprotese pga. risiko for fatal stenttrombose! | | | |
| Tostofsterapi Et traditionelt og et nyt præparat | Ingen seponering | } Magnyl® og Brilique® } Magnyl® og Efient® | | |
| Forslag til kirurgisk håndtering | I tvivlstilfælde konferer altid med læge før evt. seponering Anvend lokal hæmostatika, suturering og Tranexamsyre 5 % mundskyl (Tabel 1) | | | |

Table 2. Oversigt over de traditionelle og nye trombocythæmmere samt deres hyppigste kombinationer. Det er kun de traditionelle trombocythæmmere, der ordineres som monoterapi. De nye trombocythæmmere Brilique og Prasugrel er meget potente og bruges kun som tostofsterapi sammen med ASA (Magnyl®). Generelt anbefales ingen seponering ved mono- eller tostofsbehandling. I tilfælde af koronar karprotese (stent) kan præmatur seponering af trombocythæmmere føre til fatal stenttrombose.

Table 2. Overview of the traditional and new antiplatelet agents, and their most common combinations. Only the traditional antiplatelet agents are used as mono therapy. The new antiplatelet agents Brilique and Prasugrel are very potent, and are only used in dual therapy together with ASA (Magnyl®). In general no discontinuation is recommended for single or dual antiplatelet therapy. In cases of a coronary stent premature discontinuation of antiplatelet agents can lead to fatal stent thrombosis.

TXA-vædet gaze anbefales efterfulgt af mundskylning i 2 min. med 10 ml 4 gange dagligt i ca 3-5 dage (16).

TXA findes som brusetablet (1 g opløst i 20 ml vand giver en 5 % opløsning), men kræver ansøgning til Lægemiddelstyrelsen, da produktet ikke er markedsført i Danmark.

NOAK-præparaterne har ikke dokumenterede evidensbaserede retningslinjer ved blødningskomplikationer, og af mangel på samme sidestilles de med retningslinjerne for VKA-behandling, dvs. fortsætter NOAK-behandlingen uændret med omhyggelig lokal hæmostase som tidligere beskrevet (Tabel 1) (18).

Mindre kirurgiske indgreb på patienter i behandling med trombocyt hæmmere opereres uden pausering (Tabel 2). I relation til de nyere trombocyt hæmmere foreligger der ikke evidensbaserede retningslinjer. I tvivlstilfælde om pausering bør der altid konfereres med egen læge.

Konklusion

Mindre dentoalveolære kirurgiske indgreb kræver ingen regulering af den antitrombotiske behandling, så længe 1) INR er i

terapeutisk niveau ved VKA-behandling, 2) der kun behandles med monoterapi ved NOAK og 3) mono- eller tostopbehandlingen med trombocyt hæmmere.

Ved større indgreb end de beskrevne dentoalveolære kirurgiske indgreb vil blødningsrisikoen være større, og der skal konfereres med patientens læge, når 1) INR er større end 3 (3,5 for mekaniske hjerteklapper) , 2) hvis patienten er i NOAK-behandling og 3) ved tostopbehandling med trombocyt hæmmere.

Mundskylning med tranexamsyre 5 % anbefales som hæmostatikum ved VKA-behandling.

Tak

Mange tak til ph.d.-studerende Jesper Olsen samt sekretærerne Karen Maria Elsted Hansen og Mona Vejers for stor faglig og teknisk bistand.

ABSTRACT (ENGLISH)

Management of oral antithrombotics in the dental surgery

As the average age of the general population increases, more patients seeking dental treatment will be on antithrombotic medication. The combination of an aging population and several concurrent and often chronic illnesses amongst the elderly calls for an increased awareness by the dental practitioners when faced with polypharmacy, including antithrombotic medication, prior to oral surgical procedures.

New potent oral medications are on the market for the management of cardiovascular diseases. Lack of awareness by the dentist can increase the risk of haemorrhage. Current knowledge of the patient's medication and medical history is a must prior to dentoalveolar surgery.

Mouth rinses with 5% tranexamic acid is highly recommended to prevent and manage complications of bleeding as the treatment is safe, well documented, and easy to use.

Litteratur

- HJERTEFORENINGEN. HjerteTal.dk. (Set 2016 august). Tilgængelig fra: URL: <https://www.hjerteforeningen.dk/det-goer-vi/hjertetal/hjertetal.dk/>.
- Husted S, de Caterina R, Andreotti F et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs): No longer new or novel. *Thromb Haemost* 2014;111:781-2.
- SUNDHEDSSTYRELSEN. Institut for Rationel Farmakoterapi. Antitrombotisk behandling ved atriefibrillen. (Set 2016 august). Tilgængelig fra: URL: http://www.irf.dk/dk/publikationer/rationel_farmakoterapi/maanedsbld/2013/antitrombotisk_behandling_ved_atriefibrillen.htm.
- DANSK CARDIOLOGISK SELSKAB. Antikoagulationsbehandling. (Set 2016). Tilgængelig fra: URL: <http://nbv.cardio.dk/ak>.
- Promedicin.dk. Praxbind. (Set 2016 august). Tilgængelig fra: URL: <http://pro.medicin.dk/medicin/Praeparater/7946>.
- Nielsen JD, Lætgaard CA, Schou S et al. Mindre dentoalveolære kirurgi på patienter i antitrombotisk behandling. *Ugeskr Læger* 2009;171:1407-9.
- 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.
- Jespersen J. Den standardiserede protrombintidsbestemmelse – International Normalized Ratio (INR) og terapeutiske intervaller. *Ugeskr Læger* 1988;150:3038-41.
- Davis C, Robertson C, Shivakumar S et al. Implications of Dabigatran, a direct thrombin inhibitor, for oral surgery practice. *J Can Dent Assoc* 2013;79:d74.
- Johnston S. An evidence summary of the management of the care of patients taking novel oral antiplatelet drugs undergoing dental surgery. *J Am Dent Assoc* 2016;147:271-7.
- Becker DE. Antithrombotic drugs: pharmacology and implications for dental practice. *Anesth Prog* 2013;60:72-80.
- Napeñas JJ, Oost FC, DeGroot A et al. Review of postoperative bleeding risk in dental patients on antiplatelet therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2013;115:491-9.
- 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.
- Ker K, Prieto-Merino D, Roberts I. Systematic review, meta-analysis and meta-regression of the effect of tranexamic acid on surgical blood loss. *Br J Surg* 2013;100:1271-9.
- Tengborn L, Blombäck M, Berntorp E. Tranexamic acid – an old drug still going strong and making a revival. *Thromb Res* 2015;135:231-42.
- Sindet-Petersen 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.
- Heitmann M, Sigurd B. Kardiovaskulær sygdom og odontologi. Opdatering om fælleskliniske snitflader. *Tandlægebladet* 2012;116:88-91.

Behandl patienternes bruksisme – ikke kun symptomerne

Måler og reducerer bruksisme



Smart, kompakt
og komfortabel

SUNSTAR
BUTLER
GrindCare

Fordi gode dage starter med gode nætter