

# Ny generation av blodförtunnande läkemedel – så påverkar de tandvården

**SAMMANFATTAT** En ny generation av perorala antikoagulantia har lanserats. Dessa koagulationshämmare är godkända i Sverige som skydd emot stroke vid förmaksflimmer. Det finns i dag inga kliniska studier på hur denna nya generation läkemedel påverkar blödning vid odontologiska ingrepp. I väntan på sådana studier vill vi rekommendera ett försiktigt tillvägagångssätt vid omhändertagandet av dessa patienter.

*Referentgranskad* Accepterad för publicering 16 februari 2014

**B**ehandling med antikoagulantium är en central del i många sjukdomstillstånd. I över 60 års tid har warfarin varit det enda allmänt tillgängliga perorala antikoagulerande läkemedlet. Läkemedel som acetylsalicylsyra (till exempel Trombyl®) och clopidogrel (till exempel Plavix®) påverkar hemostasen genom att hämma trombocytfunktion och räknas således till läkemedelsgruppen trombocythämmare. Trombocythämmare används i likhet med antikoagulerande läkemedel för att hämma blodproppsbildning, men har en mildare effekt på hemostasen och kommer inte att beskrivas närmare i denna artikel. Antikoagulerande läkemedel som injiceras (parenterala läkemedel), som exempelvis heparin, kommer heller inte att beröras i denna artikel då dessa läkemedel sällan används för långtidsbehandling. För en översiktlig beskrivning av primära och sekundära hemostasen (koagulationen): se respektive faktarutor.

Warfarin har många negativa sidor vad gäller läkemedelsinteraktioner, biverkningar samt ett smalt terapeutiskt fönster, inom vilket det kan vara svårt att kontrollera patienten. Vidare är vissa patienter mycket svåra att hålla inom korrekt INR (PK)-värde, vilket kräver täta kontroller. Således finns det ett stort intresse för att utveckla läkemedelsalternativ med mer fördelaktiga egenskaper. Under de senaste åren har två nya grupper av antikoagulantia godkänts för användning i Nordamerika (USA och Kanada), Japan och inom Europeiska Unionen. Till skillnad från warfarin, som indirekt via hämning av vitamin K hämmar koagulationsfaktorerna II, VII, IX och X samt protein S och protein C, verkar den nya generationen antikoagulationsläkemedel genom att, direkt och specifikt, hämma koagulationskaskaden. Denna hämning sker via trombin eller faktor Xa (figur 1) [1]. Dessa nya läkemedel kan delas in i två läkemedelsgrupper; direkta trombinhämmare bestående av dabigatran (Pradaxa®)

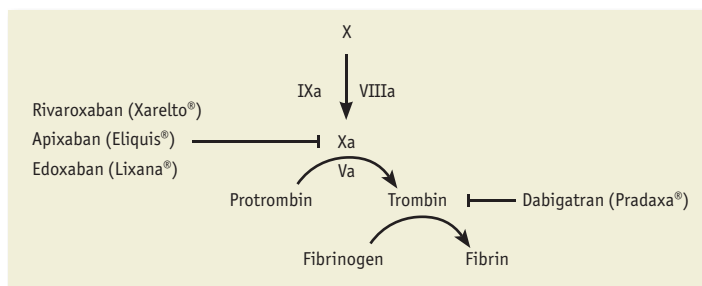
**Oscar Hammarfjord**  
tdl, med dr, National Maxillofacial Unit, St James's Hospital, James's Street, Dublin, Ireland

**E-post:** oscar.hammarfjord@gmail.com

**Bodil Lund**  
ötdl, med dr, docent, Avd för orofacial diagnostik och kirurgi, Enheten för käkkirurgi, Inst för odontologi, Karolinska institutet; Käkkirurgiska kliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge

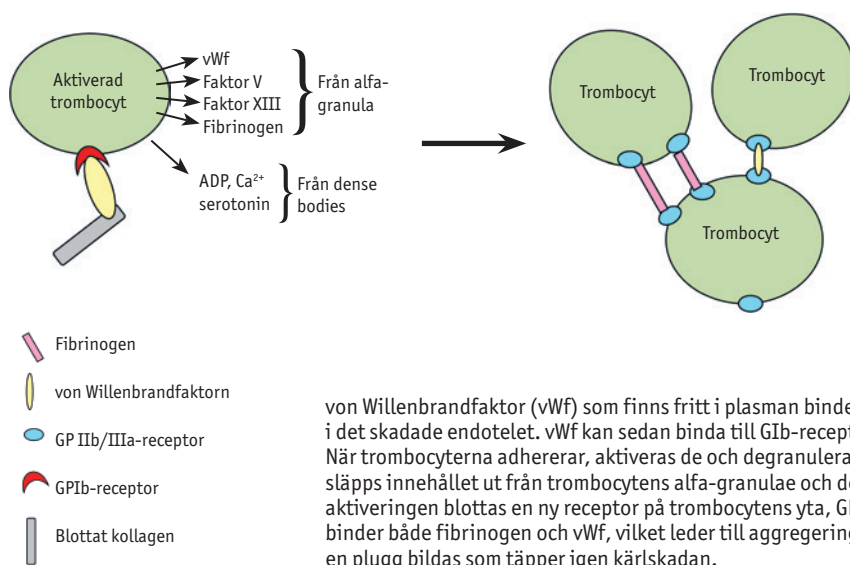
**Göran Gyntner**  
ötdl, med dr, docent, verksamhetschef, Käkkirurgiska kliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge och Solna

**Carina Krüger-Weiner**  
ötdl, med dr, universitetsadjunkt, Avd för orofacial diagnostik och kirurgi, Enheten för käkkirurgi, Inst för odontologi, Karolinska institutet; Käkkirurgiska kliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge

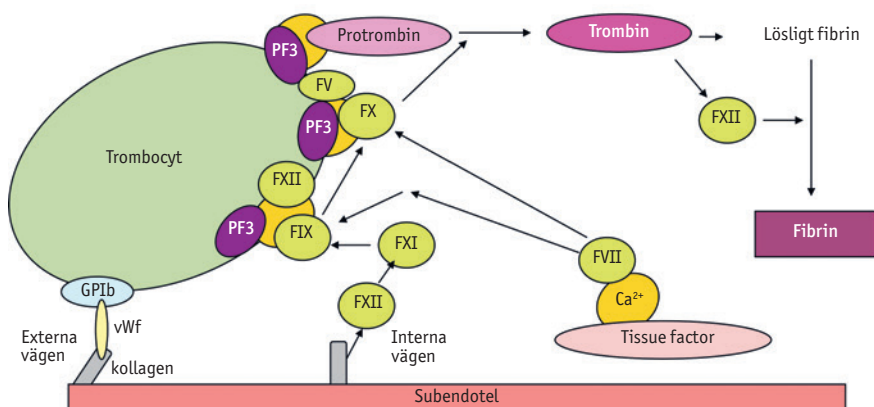


**Figur 1. Koagulationskaskaden och måltavlorna för den nya generationen läkemedel för antikoagulantibehandling.**

## FAKTA 1. PRIMÄR HEMOSTAS



## FAKTA 2. SEKUNDÄR HEMOSTAS



Sekundär hemostas, eller koagulation, innebär att trombocytpluggen från den primära hemostasen förstärks med fibrin. På trombocytens yta sker bindning och aktivering av koagulationsfaktorer, vilka förekommer som spårämnen i plasman. Aktiveringen kan ske genom den externa vägen (faktor VII binder till tissue factor, som exponeras i blodet vid vävnadsskada) eller den interna vägen (faktor XII binder till blottlagt kollagen i kärlskadan).

**TABELL 1.** Egenskaper hos de perorala läkemedlen för antikoagulantibehandling [4, 5, 18].

	Warfarin	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
<b>Verkningsmekanism</b>	Inhibering av syntetisering av faktor II, VII, IX och X	Direkt trombin-inhibering	Direkt faktor Xa-inhibering	Direkt faktor Xa-inhibering
<b>Biotillgänglighet</b>	> 95 %	6 %	66–100 %	> 50 %
<b>Halveringstid</b>	35–45 h	12–17 h	5–13 h	8–15 h
<b>Eliminering</b>	100 % lever	80 % njure 20 % lever	33 % njure 66 % lever	25 % njure 75 % lever
<b>Kontrollering av effekt</b>	Ja (INR-värde)	Nej	Nej	Nej
<b>Antidot (reverserare)</b>	Ja	Nej	Nej	Nej

och direkta faktor Xa-hämmare såsom rivaroxaban (Xarelto®), apixaban (Eliquis®) samt edoxaban (Lixiana®). Sedan 2012 är de tre först nämnda läkemedlen medtagna i European Society of Cardiology's riktlinjer, som även stöds av Svenska Cardiology-föreningen. Indikationen är att förebygga komplikationer på grund av trombosor, så som ischemisk stroke orsakad av icke-valvulärt förmaksflimmer, vilket är en av de vanligaste orsakerna till antikoagulantibehandling [2]. Det första läkemedlet som introducerades var dabigatran och snart därefter introducerades även rivaroxaban och apixaban [3–5]. Edoxaban är hittills endast licensierad i Japan och kommer således inte att beskrivas i denna artikel. Dabigatran, rivaroxaban och apixaban är alla godkända i Sverige, och täcks inom högkostnadsskyddet för prevention av ischemisk stroke orsakad av systemisk emboli vid förmaksflimmer.

Icke-valvulärt förmaksflimmer är den vanligast förekommande hjärtarytm och prevention av ischemisk stroke orsakad av systemisk emboli är en central del i behandlingen av dessa patienter [6]. Tidigare i år visade en svensk screeningstudie att av 1 326 individer, vid en ålder av 75–76 år, hade så många som 13,9 procent denna typ av förmaksflimmer. För samtliga dessa patienter är det indicerat med antikoagulantibehandling, undantaget när specifik kontraindikation föreligger [7]. Dabigatran, rivaroxaban och apixaban uppvisar många fördelaktiga egenskaper gentemot warfarin: exempelvis kräver dessa

inte kontinuerliga INR (PK)-värden, risken för intrakraniell blödning är lägre och de uppvisar betydligt färre läkemedelsinteraktioner. Nackdelarna innefattar, förutom en betydligt högre kostnad, att blödningsbenägenheten inte går att undersöka lika säkert som med warfarin (INR-värde) samt att inga specifika reverserande läkemedel finns att tillgå vid omfattande blödning. Warfarin kan vid behov effektivt reverseras genom administrering av protrombinkomplexkoncentrat [8]. Några av dessa nya läkemedels egenskaper beskrivs i relation till warfarin i tabell 1. Nedan beskrivs dabigatran, rivaroxaban och apixaban individuellt i korthet.

#### **DIREKT TROMBINHÄMMARE Dabigatran (Pradaxa®)**

I oktober 2010 godkändes dabigatran av det amerikanska läkemedelsverket (FDA) för vuxna som har förmaksflimmer och anses ha en förhöjd risk att drabbas av ischemisk stroke. Dabigatran är även godkänt för profylax av venös tromboembolisk sjukdom hos patienter som genomgått protesoperation i höft- eller knäled. Den antikoagulantiska effekten uppnås genom att aktivering av trombin hämmas och genom detta även omvandlingen av fibrinogen till fibrin [9]. På detta sätt hämmas blodkoagelformation. Dabigatran administreras som en pro-drog (dabigatran etilate) som aktiveras i levern till dabigatran och senare elimineras via njurarna [10]. Således justeras dosen för patienter med nedsatt njurfunktion för att undvika icke önskade bieffekter i form av blödning. Eliminering av dabigatran via njurarna sker via ett specifikt utsöndringssystem varpå läkemedel som interfererar eller konkurrerar med detta system kan ge upphov till läkemedelsinteraktioner [11]. Exempel på läkemedel som interagerar med dabigatran på detta sätt är klaritromycin, karbamazepin och systemiska antibiotika, så kallade azoler, till exempel

**»Dabigatran, rivaroxaban och apixaban uppvisar många fördelaktiga egenskaper gentemot warfarin: Exempelvis kräver dessa inte kontinuerliga INR (PK)-värden, risken för intrakraniell blödning är lägre och de uppvisar betydligt färre läkemedelsinteraktioner ...«**

ketoconazol [12]. Jämfört med warfarin uppvisar dock dabigatran få läkemedelsinteraktioner och har en betydligt mer förutsägbar effektivitet. I dag finns dock ingen motsvarighet till warfarins INR-test för dabigatran, vilket gör det svårt att exakt veta blödningsbenägenheten hos en patient vid ett specifikt tillfälle. Inte heller finns något specifikt reverserande läkemedel att tillgå vid omfattande blödning [12].

#### **DIREKTA FAKTOR Xa-HÄMMARE Rivaroxaban (Xarelto®)**

Rivaroxaban var det första läkemedlet i gruppen direkt faktor Xa-hämmare att bli godkänt och introducerat på marknaden. Utöver att vara godkänt för indikationerna nämnda för dabigatran är rivaroxaban i Sverige även godkänt för behandling av djup ventrombos och förebyggande av återkommande djup ventrombos och lungemboli. Rivaroxaban metaboliseras främst av CYP-systemet i levern, i synnerhet av CYP3A4, vilket gör den något mer utsatt för potentiella läkemedelsinteraktioner än dabigatran. Dock har man sett att även om klaritromycin, som är en potent CYP3A4-inhibitor, signifikant ökar plasmakoncentrationen av rivaroxaban, bedöms detta inte ha någon klinisk betydelse [13]. Eliminering av rivaroxaban sker även via njurarna genom samma mekanism som för dabigatran, vilket gör att läkemedelsdosen måste reduceras hos patienter som har signifikant nedsatt njurfunktion [14]. Rivaroxaban uppvisar liknande interaktionsprofil som dabigatran. I likhet med dabigatran finns ingen motsvarighet till warfarins INR-test för rivaroxaban, och det finns heller inget specifikt reverserande läkemedel att sätta in vid okontrollerad blödning [12, 15].

#### **Apixaban (Eliquis®)**

Apixaban delar många likheter med rivaroxaban vad gäller egenskaper samt indikationer. Dock är apixaban inte godkänt för behandling av djup ventrombos.

Metabolism och eliminering sker i likhet med rivaroxaban via levern, CYP-systemberoende samt icke-CYP-systemberoende, och via njurarna [12, 16]. Läkemedelsinteraktioner delas sannolikt till stor del med rivaroxaban, men då apixaban har använts kortare tid finns det färre kliniska data att tillgå [16]. I likhet med dabigatran och rivaroxaban finns ingen monitoreringsmöjlighet för apixaban och det finns inget specifikt reverserande läkemedel.

#### **HÄNSYNTAGANDEN TILL DEN NYA GENERATIONEN ANTIKOAGULANTIA I TANDVÅRDEN**

Det finns i dag inga kliniska studier på hur denna nya generation läkemedel påverkar blödning vid odontologiska ingrepp. I dagsläget finns heller inga riktlinjer, vare sig i Europa eller i Nordamerika, för hur odontologiska ingrepp ska genom-

**»... Nackdelarna innefattar, förutom en betydligt högre kostnad, att blödningsbenägenheten inte går att undersökas lika säkert som med warfarin (INR-värde) samt att inga specifika reverserande läkemedel finns att tillgå vid omfattande blödning.«**

föras när patienten står på något av dessa läkemedel. Litteraturen inom området är än så länge begränsad till enstaka översiktsartiklar [17]. På grund av avsaknad av studier i ämnet är det svårt att veta hur patienter som använder något av dessa läkemedel och som är i behov av dentala extraktioner eller oralkirurgiska ingrepp bör behandlas. I väntan på kliniska studier anser vi det rimligt att rekommendera ett något försiktigt tillvägagångssätt vid omhändertagandet av dessa patienter. Klart är att avsaknaden av specifika reverserande läkemedel samt monitoreringsmöjligheter försvårar beslutfattandet vid behandlingsplaneringen. Grundat på tillgänglig information samt rekommendationer från Svenska Sällskapet för Trombos och Hemostas föreslår vi att följande tillvägagångssätt är lämpligt inför behandling [19]:

- Omsorgsfullt upptag av anamnes för att utreda om det föreligger ytterligare faktorer som kan påverka patientens blödningstendens eller det aktuella läkemedlets effekt.
- Vid depuration eller okomplicerad extraktion behålls dabigatran, rivaroxaban eller apixaban. Efter ingreppet bör området komprimeras med en kompress fuktad med tranexamsyra (till exempel Cyklokapron®) under en timme. Lämplig lösning erhålles om en brustablett Cyklokapron® löses upp i 10 ml vatten. Under det närmaste dygnet ska varm dryck undvikas. Det är också olämpligt att låta patienten skölja med Cyklokapron® då det kan spola bort ett eventuellt koagel [19].
- Vid operativ extraktion/dentoalvolär kirurgi och normal njurfunktion sätts dabigatran, rivaroxaban eller apixaban ut dagen före operation och återinsätts dagen efter. Ingen ersätande antikoagulantia behövs. Har patienten nedsatt njurfunktion behöver dabigatran, rivaroxaban eller apixaban sättas ut tidigare [19]. Läkare bör konsulteras före ingreppet. Använd atraumatisk teknik, tillsatt lokalt verkande hemostatikum som exempelvis Surgicel® eller Tissue-Fleece® samt antifibrinolytikum som tranexamsyra (till exempel Cyklokapron®) enligt ovan beskrivning. Vidare är suturering att rekommendera.
- Vid postoperativ blödning: Behandla som vid postoperativ blödning för patient som står på warfarin. Kontakta sjukhus om blödningen är omfattande och hemostas inte uppnås.
- NSAID-preparat bör förskrivas med försiktighet till patienter som står på dabigatran eller

»Vår erfarenhet av dessa läkemedel är dock att dentala extraktioner går att genomföra utan att läkemedelsbehandlingen behöver modifieras eller sättas ut.«

rivaroxaban på grund av en ökad risk för gastrointestinal blödning eller intrakraniell blödning [15].

- Vid blödningskomplikation är det viktigt att rapportera detta som en läkemedelsbiverkan för att öka kunskapen kring denna risk.

Vår erfarenhet av dessa läkemedel är dock att dentala extraktioner går att genomföra utan att läkemedelsbehandlingen behöver modifieras eller sättas ut. Extra försiktighet bör tas om patienten har nedsatt njurfunktion eller av någon annan anledning har en ökad blödningstendens. Interaktionsproblematiken samt den individuella inställningen av dessa nya preparat är betydligt mindre än med warfarin. Trots det är det viktigt att ta dessa läkemedel i beaktande vid behandlingsplanering, i synnerhet om käkkirurgiska ingrepp ska utföras.

REFERENSER

1. Levy JH, Key NS, Azran MS. Novel oral anticoagulants: Implications in the perioperative setting. *Anesthesiology* 2010; 113(3): 726–45. Epub 2010/08/12.
2. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation –developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology: Journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2012; 14(10): 1385–413. Epub 2012/08/28.
3. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L. Newly identified events in the RE-LY trial. *The New England journal of medicine*. 2010; 363(19): 1875–6. Epub 2010/11/05.
4. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2011; 365(10): 883–91. Epub 2011/08/13.
5. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2011; 365(11): 981–92. Epub 2011/08/30.
6. Lip GY, Bongiorni MG, Dobreaanu D, Lewalter T, Hastedrup Svendsen J, Blomstrom-Lundqvist C. Novel oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: results of the European Heart Rhythm Association survey. *Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology: journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2013; 15(10): 1526–32. Epub 2013/09/28.
7. Friberg L, Engdahl J, Frykman V, Svennberg E, Levin LA, Rosenqvist M. Population screening of 75- and 76-year-old men and women for silent atrial fibrillation (STROKESTOP). *Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology: journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2013; 15(1): 135–40. Epub 2012/07/14.
8. Hickey M, Gatiem M, Taljaard M, Aujnarain A, Giulivi A, Perry JJ. Outcomes of urgent warfarin reversal with frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in the emergency department. *Circulation*. 2013; 128(4): 360–4. Epub 2013/06/19.
9. Wiene W, Stassen JM, Priepe H, Ries UJ, Huel N. In-vitro profile and ex-vivo anticoagulant activity of the direct thrombin inhibitor dabigatran and its orally active prodrug, dabigatran etexilate. *Thrombosis and haemostasis*. 2007; 98(1): 155–62. Epub 2007/06/29.
10. Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clinical pharmacokinetics*. 2008; 47(5): 285–95. Epub 2008/04/11.
11. Walenga JM, Adiguzel C. Drug and dietary interactions of the new and emerging oral anticoagulants. *International journal of clinical practice*. 2010; 64(7): 956–67. Epub 2010/06/30.
12. Shamoun FE, Martin EN, Money SR. The novel anticoagulants: the surgeons' perspective. *Surgery*. 2013; 153(3): 303–7. Epub 2012/12/12.
13. Gnoth MJ, Buethorn U, Muenster U, Schwarz T, Sandmann S. In vitro and in vivo P-glycoprotein transport characteristics of rivaroxaban. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2011; 338(1): 372–80. Epub 2011/04/26.
14. Piccini JP, Patel MR, Mahaffey KW, Fox KA, Califf RM. Rivaroxaban, an oral direct factor Xa inhibitor. Expert opinion on investigational drugs. 2008; 17(6): 925–37. Epub 2008/05/22.
15. Abraham NS, Castillo DL. Novel anticoagulants: bleeding risk and management strategies. *Current opinion in gastroenterology*. 2013; 29(6): 676–83. Epub 2013/10/09.
16. Nutescu E, Chuatrisorn I, Hellenbart E. Drug and dietary interactions of warfarin and novel oral anticoagulants: an update. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2011; 31(3): 326–43. Epub 2011/03/02.
17. Firriolo FJ, Hupp WS. Beyond warfarin: the new generation of oral anticoagulants and their implications for the management of dental patients. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*. 2012; 113(4): 431–41. Epub 2012/06/07.
18. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*. 2009; 361(12): 1139–51. Epub 2009/09/01.
19. www.ssth.se

Söker du en vetenskaplig artikel ur Tandläkartidningen?

Den finns på [www.tandlakartidningen.se](http://www.tandlakartidningen.se)



**TANDLÄKARTIDNINGEN**