

#### MIKKO SALONIEMI

*HLT, suu- ja leukakirurgiaan erikoistuva hammaslääkäri  
Helsingin yliopisto  
HUS*

#### HANNA THOREN

*Dosentti, LT, leukakirurgian erikoislääkäri  
Suu- ja leukasairauksien osasto, Helsingin yliopisto  
Suu- ja leukasairauksien klinikka, HUS*

#### RIITTA LASSILA

*Professori, osastonylilääkäri, sisätautien erikoislääkäri  
Helsingin yliopisto  
Hyytymishäiriöyksikkö, hematologia, Syöpäkeskus, HUS*

# Hammastoimenpiteet SUORIA ANTIKOAGULANTTEJA käyttävällä potilaalla

Antitromboottisten lääkkeiden joukko on kasvanut viime vuosien aikana. Hoitosuositusta hammaslääketieteellisten toimenpiteiden aikaisesta DOAC-hoidosta ei kuitenkaan ole. Useimmiten perustoimenpiteet voidaan suorittaa lääkitykseen puuttumatta, mutta on tärkeä tietää, milloin preoperatiivinen konsultaatio on tarpeen.

Suomessa käytetyin suun kautta annosteltava antitrombootti on yhä varfariini. Viiden viime vuoden aikana markkinoille on tullut systeemisen embolisatation estoon ei-läppäperäisessä eteisvärinäessä myös suoria antikoagulantteja (novel oral anticoagulants, NOAC; nyttemmin direct oral anticoagulants, DOAC). Näitä ovat dabigatraani, rivoksabaani ja apiksabaani. Suorien antikoagulanttien toinen yhteinen indikaatio on syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian hoito, kolmas polven tai lonkan tekonivelkirurgian postoperatiivinen tromboosiprofylaksia. Uusin DOAC, edoksabaani, on saanut myyntiluvan Euroopassa tämän vuoden heinäkuussa.

Suorien antikoagulanttien yleistynyt käyttö edellyttää, että jokainen lääkäri ja hammaslääkäri osaa ohjeistaa potilaitaan valmisteiden käytöstä hammaslääketieteellisten toimenpiteiden yhteydessä. Toisaalta on

tarpeen ymmärtää, milloin tarvitaan spesialistin konsultaatiota. Tutkimuksia suorien antikoagulanttien ja suutoimenpiteiden osalta on rajoitetusti, ja hoitopäätöksissä on osin nojattava muita antikoagulantteja koskevaan tutkimustietoon.

### Suorilla antikoagulanteilla on spesifi vaikutuskohta hyytymisjärjestelmässä

Hyytymisjärjestelmän toiminta ja siihen vaikuttavien lääkkeiden merkitys korostuu verenvuotoa aiheuttavien toimenpiteiden yhteydessä, erityisesti kun käsitellään tulehtunutta kudosta. Hammaslääketieteessä kyse on yleensä suukirurgiasta ja laajemmista parodontologisista toimenpiteistä. Yksittäisen hampaan poisto tai muu verisuonivamman aiheuttava kudosvaurio laukaisee vuotoa tyrehtyttävän kaskadin, joka sisältää verisuonten



©ISTOCK/LORADO

## *Hemostaasin tilaa voidaan kartoittaa avosektorilla huolellisella anamneesilla ja helposti saatavilla olevin kokein.*

konstriktion, verihituleväälitteisen primaarihemostaasin sekä hyytymistekijäpainotteisen hyytymän lujittumisen fibriniillä. Samanaikaisesti käynnistyy myös hyytymää hajottava fibrinolyttinen, hyytymistä tasapainottava järjestelmä.

Lääkeaineista primaarihemostaasiin vaikuttavat trombosyyttiestäjien (asetyyylisalisyylihappo, klopidogreeli, prasugreeli ja tikagrelori) ohella muun muassa tulehduskipulääkkeet. Hyytymisjärjestelmään suoraan vaikuttavia lääkkeitä ovat varfariini, hepariinit sekä suorat antikoagulantit.

Rivaroksabaani ja apiksabaani estävät aktivoitunutta hyytymistekijää X (FXa), joka aktivoi protrombiinista (FII) trombiinia (FIIa) – jota puolestaan dabigatraani suoraan estää. Kaikkien suorien antikoagulanttien huippupitoisuus saavutetaan jo noin 3 tunnin kuluessa ensimmäisen

lääkkeen oton jälkeen. Nopeahkon puoliintumisaajan takia merkittävin antikoagulaatiivinen vaikutus yleensä väistyy myös pian lääkkeen annon lopettamisesta (normaalilla munuaistoiminnalla n. 10 tunnin kuluessa).

Suora vasta-aine vaikutuksen kumoamiseksi on hiljattain kehitetty dabigatraanille (idarusitsumabi) ja on kehitteillä FXa-estäjille, joskin idarusitsumabin käyttö vasta etsii muotoaan. Uudet antidootit on suunnattu hätätiloihin (kiireellinen leikkaus, vakava vuoto tai trauma), ja niiden hinta on korkea.

### **Antikoagulaatioon DOAC-hoidon aikana vaikuttavat monet potilaskohtaiset seikat**

DOAC-hoitoa saavan potilaan hemostaasin tilan määrittämiseen ei perusterveydenhuollossa ole yksittäistä laboratoriotestiä, joka auttaisi hammaslääkärinä ennakoimaan

## Tärkein DOAC-pitoisuuteen ja antikoagulaatiotasoon vaikuttava tekijä on munuaisfunktio.

verenvuotoriskiä. Tyypilliset hyytymisjärjestelmän seulontakokeet TT ja APTT voivat lähinnä viitata suorien antikoagulanttien vaikeaan kumulaatioon. Esimerkiksi tavanomaista hampaanpoistoa varten hemostaasin tilaa voidaan kuitenkin yleensä kartoittaa riittävästi huolellisella anamneesilla ja kokeilla, jotka ovat helposti saatavilla myös avosektorilla. Käytännössä näitä ovat perusverenkuva ja kreatiini.

Lääkkeiden eliminaatioprofiilin takia tärkein DOAC-pitoisuuteen ja antikoagulaatiotasoon vaikuttava tekijä on munuaisfunktio. Muita merkittäviä tekijöitä ovat korkea ikä, sukupuoli ja paino. Myös lääkeaineinteraktiot voivat nostaa DOAC-pitoisuuksia. Tätä esiintyy käytettäessä CYP3A4-inhibiittoreita, kuten erytromysiiniä, sienilääkkeitä, sydänlääkkeistä amiodaronia ja verapamiilia sekä joitakin viruslääkkeitä. Farmakodynaamiset lääkeaineinteraktiot SSRI- tai SNRI-masennuslääkkeiden, hammaslääketieteessä yleisesti kivunhoidossa käytettävien tulehduskipulääkkeiden, kortisonivalmisteiden tai suuriannoksisten omega-3-tuotteiden kanssa eivät vaikuta DOAC-pitoisuuteen, mutta ne voivat muutoin lisätä verenvuotoriskiä.

Tulehduskipulääkkeiden ja suorien antikoagulanttien yhteiskäyttö karkeasti laskettuna tuplaa potilaan toimenpiteisiin liittyvän vuotoriskin. Myös tramadolien käyttö voi lisätä vuoto-ongelmia. Suotavin särkylääke DOAC-hoidon aikana on parasetamoli. Lisätehoa saa tarvittaessa kodeiinilla.

### Jos harkitset suoran antikoagulantin tauottamista, konsultoi ensin!

Siistillä toimenpidetekniikalla ja hyvällä haavanhoidolla hammaslääketieteellisiin toimenpiteisiin liittyvät vuodot saadaan pääsääntöisesti hyvin hallittua. Terävät luusärmit tasoitetaan, ja kudusraja- ja pinnat suljetaan tarvittaessa ompelutekniikoin. Poistokuoppaan voidaan asettaa hyytymistä tukevaa valmistetta. Harsokompressi voidaan kostuttaa traneksaamihapolla (TXA) tai adrenaliinipitoisella puudukkeella.

Pari vuorokautta toimenpiteen jälkeen jatkettulla 4,8-prosenttisten TXA-purskutteen käytöllä on osoitettu olevan hyvä näytönaste häiritsevän postoperatiivisen vuodon hallinnassa. Käytännössä tämä voidaan toteuttaa liuottamalla yksi tai kaksi 500 milligramman tablettia noin 10 millilitraan haaleaa vettä. Varovaista huljuttelua voi tehdä 4–6 kertaa vuorokaudessa. Liuosta ei niellä. Jokainen DOAC-potilas ei kuitenkaan tarvitse TXA:ta, vaan käyttö suunnitellaan tapauskohtaisesti tarpeen mukaan.

Näillä toimilla vuoto harvoin etenee ongelmalliseksi. Mikäli näin kuitenkin käy, vuoto saadaan useimmiten hallintaan tauottamalla suora antikoagulantti valvotuissa oloissa. Avosektorilla emme kuitenkaan suosittele tauottamaan lääkettä ilman asianmukaista spesialistikonsultaatiota. Yleinen mielipide on, ettei antitrombootin aiheuttaman pitkittyneen jälkivuodon riskin vuoksi kannata ottaa tromboemolisen komplikaation riskiä, joka tauottamisesta aiheutuisi. Mikäli DOAC-hoito on tasapainossa eikä potilaalla ole muita verenvuodolle altistavia tekijöitä, voidaan tavanomainen hampaanpoisto tai vuotoriskiltään vastaava tarvittava toimenpide suorittaa DOAC-hoitoon puuttumatta (**taulukko 1**). Toimenpiteen ajoituksessa kannattaa tällöin välttää huippupitoisuutta (n. 3 tuntia lääkkeen otosta) ja suosia esimerkiksi ilta- ja aamuvuoroja.

**Taulukko 1.** Huomioitavaa, kun suunnitellaan toimenpidettä DOAC-potilaalle.

Mikäli suunniteltu toimenpide on
1) ilman merkittävää verenvuotoriskiä, kuten hampaan paikkaus → DOAC jatkuu normaalisti
2) verenvuotoa aiheuttava, kuten tavanomainen hampaan poisto tai hammaskiven poisto → DOAC jatkuu normaalisti, mikäli kohtien A, B, ja C kriteerit täyttyvät
3) verenvuotoa aiheuttava, mutta kohtien A, B ja C kriteerit eivät täyty → ole yhteydessä toimipaikkasi mukaisesti suu- ja leukakirurgian specialistiin
A) Potilaskohtaiset kriteerit
<ul style="list-style-type: none"><li>• ikä &lt; 75 v, paino &gt; 50 kg</li><li>• ei munuaisten vajaatoimintaa (eGFR &gt; 50 ml/min)</li><li>• ei anemiaa (B-Hb &gt; 100 g/l)</li><li>• ei trombosytopeniaa (B-Trom &gt; 100 E9/l)</li><li>• ei muuta hyytymiseen vaikuttavaa lääkitystä samanaikaisesti käytössä</li></ul>
B) DOAC-kohtaiset kriteerit
<ul style="list-style-type: none"><li>• indikaatio on tavanomainen (eteisvärinä, syvä laskimotukos tai keuhkoembolia, polven tai lonkan tekonivelkirurgia)</li><li>• annos on tavanomainen</li><li>• DOACia käytetään ohjeistetusti (komplianssi)</li><li>• DOAC-hoidon suunniteltu kesto on tiedossa</li><li>• dabigatraani<ul style="list-style-type: none"><li>• samanaikaisesti ei ole käytössä: amiodaroni, verapamiili, kinidiini, ketokonatsoli, klaritromysiini</li><li>• annos on 110 mg x 2 (iäkäs, munuaisten vajaatoimintapotilas) tai 150 mg x 2</li></ul></li><li>• apiksabaani<ul style="list-style-type: none"><li>• samanaikaisesti ei ole käytössä: ketokonatsoli, itrakonatsoli, vorakonatsoli tai posakonatsoli, sakinaviiri, indinaviiri, ritonaviiri, lopinaviiri, fosamprenaviiri, atatsanaviiri, tipranaviiri, darunaviiri, telapreviiri tai bosepreviiri</li><li>• annos on 2,5 mg x 2 (iäkäs munuaisten vajaatoimintapotilas) tai 5 mg x 2</li></ul></li><li>• rivaroksabaani<ul style="list-style-type: none"><li>• samanaikaisesti ei ole käytössä: ketokonatsoli, itrakonatsoli, vorakonatsoli tai posakonatsoli, sakinaviiri, indinaviiri, ritonaviiri, lopinaviiri, fosamprenaviiri, atatsanaviiri, tipranaviiri, darunaviiri, telapreviiri tai bosepreviiri</li><li>• annos on 15 mg x 1 (iäkäs munuaisten vajaatoimintapotilas) tai 20 mg x 1</li></ul></li></ul>
C) Toimenpidekohtaiset kriteerit
<ul style="list-style-type: none"><li>• mielekäs suorittaa DOAC-hoidon aikana eikä sen jälkeen</li><li>• hallittava vuotoriski</li><li>• ajankohta mahdollisuuksien mukaan siten, että edellisestä DOAC-annoksesta 8–10 tuntia (dabigatraani ja apiksabaani) tai 20 tuntia (rivaroksabaani)</li><li>• kirurgiseen hemostaasiin ja mahdollisimman atraumaattiseen toimenpidetekniikkaan kiinnitetään erityishuomiota</li><li>• särkylääkkeenä suositetaan parasetamolia tarvittaessa kodeiiniin yhdistettynä, mikäli tälle ei ole estettä; informoi potilasta muiden, käsikaupassakin saatavilla olevien särkylääkkeiden riskeistä, vaikkeet niitä itse määräisikään</li></ul>

## Avosektorilla suoraa antikoagulanttia ei kannata tauottaa ilman spesialistin konsultaatiota.

### Yksinkertaiset hammastoimenpiteet eivät edellytä tautusta

Kun pohditaan antitromboottien tauttamista hammaslääketieteellisen toimenpiteen vuoksi, vastakkain ovat toimenpiteen aikaisten ja jälkeisten vuoto-ongelmien riski sekä tromboembolisten komplikaatioiden riskin kohoneminen. Kansallista Käypä hoito -suositusta hammaslääketieteellisten toimenpiteiden aikaisesta DOAC-hoidosta ei ole. Myös kansainvälistä, laatukriteerit täyttävää kirjallisuutta aiheesta on vain rajoitetusti.

Tämänhetkinen käsitys kuitenkin on, että apiksabaania, rivaroksabaania tai dabigatraania ei tule tauottaa yksinkertaisten hammastoimenpiteiden yhteydessä. Tällaisia toimenpiteitä ovat 1–3 hampaan tavanomainen poisto, 1–3 implantin asennus, parodontologinen depuraatio, ientaskujen tutkiminen, flap-leikkaukset, alveoplastia ja juurenpään resektio. Tarvittaessa kynnyksen konsultaatiolle tulee kuitenkin olla matala. Toimipiste-kohtaisten käytäntöjen mukaisesti tukea saa niin spesialistikollegoilta kuin tarvittaessa erikoissairaanhoidotasoltakin.

Koska tutkittu tieto lisääntyy jatkuvasti, jokaisen lääkärin ja hammaslääkärin on myös syytä pitää silmällä hoitosuosituksen päivittymistä. ■

### Kirjallisuutta

Davidson BL, ym. Bleeding risk of patients with acute venous thromboembolism taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs or aspirin. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 947–53.

van Diermen DE, ym. 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.

Hellwig T, Gulseth M. Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions with new oral anticoagulants: what do they mean for patients with atrial fibrillation? *Ann Pharmacother* 2013; 47: 1478–87.

van Ryn J, ym. Dabigatran etexilate – a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010; 103: 1116–27.