

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

en kommercielt tilgængelig gentest til identifikation af genvarianterne. Foreløbige undersøgelser tyder på, at en sådan farmakogenetisk målrettet dosisalgorithm for warfarin medfører en mere stabil dosering under antikoagulationsbehandling sammenlignet med almindelig praksis, men resultater mht. blødninger og andre kliniske endepunkter afventes [10].

Konklusion

Man kan i dag rutinemæssigt generere en individuel genetisk profil af hundredetusinder af funktionelle polymorfier, der potentielt kan inddrages ved udvikling af individuel skræddersyet farmakologisk terapi. Mens den kliniske betydning af genetiske forskelle i metabolismen af medicin længe har været kendt, er der inden for kardiovaskulær farmakogenetik i de seneste år kommet en række andre spændende resultater, og målrettet farmakogenetisk screening nærmer sig hastigt klinikken i relation til behandling med betablokkere, statiner og warfarin. Kardiovaskulære sygdomme er dog overordentlig komplekse fænotyper, og integrering af farmakogenetisk information i den fremtidige behandlingsstrategi rummer spændende nye udfordringer.

Korrespondance: *Peter Riis Hansen*, Kardiologisk Afdeling P, Gentofte Hospital, DK-2900 Hellerup. E-mail: prh@dadlnet.dk

Antaget: 4. december 2008
Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Cambien F, Tiret L. Genetics of cardiovascular disease: From single mutations to the whole genome. *Circulation* 2007;116:1714-24.
2. McCarthy MI, Abecasis GR, Cardon LR et al. Genome-wide association studies for complex traits: consensus, uncertainty and challenges. *Nat Rev Genet* 2008;9:356-69.
3. Lanfear DE, Jones PG, Marsh S et al. β_2 -adrenergic receptor genotype and survival among patients receiving β -blocker therapy after an acute coronary syndrome. *JAMA* 2005;294:1526-33.
4. Liggett SB, Miale-Perez J, Thaneemit-Chen S et al. A polymorphism within a conserved β_1 -adrenergic receptor motif alters cardiac function and beta-blocker response in human heart failure. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:11288-93.
5. Liggett SB, Cresi S, Kelly RJ et al. A GRK5 polymorphism that inhibits β -adrenergic receptor signalling is protective in heart failure. *Nature Med* 2008;14:510-7.
6. Schmitz G, Schmitz-Madry A, Ugoasai P. Pharmacogenetics and pharmacogenomics of cholesterol-lowering therapy. *Curr Opin Lipidol* 2007;18:164-73.
7. Krauss RM, Mangravite LM, Smith JD et al. Variation in the 3-hydroxy-3-methylglutaryl Coenzyme A reductase gene is associated with racial differences in low-density lipoprotein cholesterol response to simvastatin. *Circulation* 2008;117:1537-44.
8. The SEARCH Collaborative Group. SLC01B1 variants and statin-induced myopathy – a genome-wide study. *New Engl J Med* 2008;359:789-99.
9. Waldelius W, Pirmohamed M. Pharmacogenetics of warfarin: Current status and future challenges. *Pharmacogenomics J* 2007;7:99-111.
10. Anderson JL, Horne BD, Stevens SM et al. Randomised trial of genotype-guided versus standard warfarin dosing in patients initiating oral anticoagulation. *Circulation* 2007;116:2563-70.

Mindre dentoalveolær kirurgi på patienter i antitrombotisk behandling

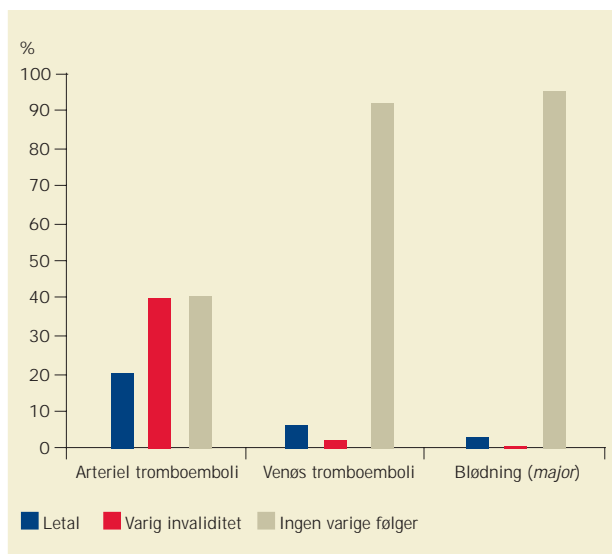
Overlæge Jørn Dalsgaard Nielsen,
tandlæge Camilla Amtoft Lætgaard,
specialtandlæge Søren Schou &
overtandlæge Simon Storgård Jensen

Rigshospitalet, Finsencentret, Hæmatologisk Klinik 4,
Aarhus Universitet, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet,
Odontologisk Institut, Afdeling for Kæbekirurgi og
Oral Patologi, og
Glostrup Hospital, Kæbekirurgisk Afdeling

I Danmark er forbruget af antitrombotiske midler gennem de årrække steget med ca. 10% årligt. I dag får knapt en halv million danskere eller ca. 9% af befolkningen antitrombotiske midler. Ca. 80.000 får vitamin K-antagonister (VKA) og andre antikoagulantia, mens resten får trombocytæmmende midler, hvoraf ca. 370.000 behandles med acetylsalicylsyre (ASA). Antitrombotisk behandling udgør et problem ved invasive procedurer, idet opretholdelse af behandlingen i nogle situa-

tioner kan medføre blødningskomplikationer, mens pausering af behandlingen er forbundet med øget risiko for tromboemboliske komplikationer. Dette dilemma giver jævnligt anledning til diskussion mellem lægen, som har ordineret behandlingen for at forebygge tromboser, og den, som skal udføre indgrebet og står med risikoen for blødningskomplikationer. Blødningskomplikationer giver langt sjældnere end tromboemboliske komplikationer anledning til invaliderende eller letale følger (**Figur 1**) [1]. Ved kirurgiske indgreb på patienter i antitrombotisk behandling bør man derfor acceptere en lidt højere blødningsrisiko ved indgrebet snarere end at risikere en tromboembolisk komplikation ved pausering af behandlingen.

Formålet med nærværende artikel er at vurdere behovet for pausering af antitrombotisk behandling i forbindelse med mindre dentoalveolære kirurgiske indgreb (MDK). Ved MDK forstås i denne sammenhæng kirurgisk parodontalbehandling af 1-6 tænder, ekstraktion af 1-3 tænder, kirurgisk fjernelse af retineret rod eller tand, denudering af retineret tand, kirurgisk



Figur 1. Skøn over hyppighed af invaliditet og død ved tromboemboliske og hæmoragiske komplikationer, modificeret efter *Keaton & Hirsh* [1].

endodonti svarende til 1-2 tænder, indsættelse af enkelttandsimplantat uden sinusløftprocedure eller anden form for knoglegenopbygning, kirurgisk påsættelse af abutment på implantat, samt biopsitagning og fjernelse af mindre patologiske forandringer svarende til mundslimhinden.

Denne statusartikel er baseret på en systematisk litteratursøgning i to elektroniske databaser (Medline/PubMed og Embase) ved anvendelse af følgende søgeord: *Anticoagulation, warfarin, phenprocoumon, dental extraction, oral surgery, postoperative bleeding, INR values, thromboembolism, contraindications, complications, ASA, dipyridamol, clopidogrel, review, hemostatic agents, mouthwashes, tranexamic acid, sealants* og *antithrombotic agents/treatment*. Litteraturgennemgangen er desuden anvendt til udarbejdelse af en oversigtsartikel i Tandlægebladet [2].

Antikoagulantia

Vitamin K-antagonister

Der har tidligere været tradition for at pause VKA-behandling i nogle dage før MDK. En række undersøgelser har imidlertid vist, at VKA-behandling i terapeutisk niveau sjældent medfører behandlingskrævende blødning. *Blinder et al* undersøgte således hyppigheden af blødningskomplikationer hos 249 VKA-behandlede patienter, der fik ekstraheret 543 tænder, og fandt ingen korrelation mellem incidensen af blødningskomplikationer og International Normaliseret Ratio (INR) ved INR-værdier op til 4,0 [3]. *Al-Mubarak et al* fandt efter tandekstraktion på 168 VKA-behandlede patienter hyppigere blødning hos patienter, der havde en INR-værdi på mere end 3,0 sammenlignet med patienter med INR-værdier på henholdsvis 2,0-3,0 og 1,0-2,0 (53%, 19% og 13%) [4]. I en oversigtsartikel af *Wahl* anbefales, at oral kirurgi på patienter i VKA-behandling udføres med INR i terapeutisk niveau, idet

pausering af behandlingen hos 526 patienter medførte fem tromboemboliske komplikationer, hvoraf de fire var letale [5].

Det er vigtigt at være opmærksom på, at VKA-behandlingen i dagene før og efter MDK kan blive dysreguleret på grund af interaktion med anden medicin. Smertestillende midler og mange antibiotika medfører stigende INR, og ekstra kontrol af INR kan derfor være påkrævet.

Andre antikoagulantia

Lavmolekylære hepariner (LMH) bruges som alternativ til VKA til gravide og til patienter med ustabil VKA-behandling, f.eks. mange cancerpatienter. Der findes ingen opgørelser over blødningsrisikoen ved MDK på patienter i LMH-behandling. Det anbefales derfor, at retningslinjerne ved andre former for kirurgi følges. Dette betyder, at indgreb tidligst bør udføres 12 timer efter ≥ 4.000 internationale enheder (IE) LMH indgivet subkutant (s.c.), men kan udføres umiddelbart efter lave profylaksedoser. Efter indgrebet genoptages LMH-behandlingen med profylaksedosis 9-12 timer postoperativt. Terapeutisk dosis af LMH bør først gives 1-2 døgn postoperativt [6].

Nye orale, syntetiske trombinhæmmere og faktor Xa-hæmmere (f.eks. dabigatran og rivaroxaban) forventes at blive vigtige alternativer til VKA-behandling i de kommende år. Blødningsrisikoen ved anvendelse af disse midler i forbindelse med MDK er endnu ukendt.

Trombocythæmmende midler

Acetylsalicylsyre

Behandling med ASA medfører forlænget blødningstid hos 20-25% af patienterne, men der ses sjældent behandlingskræ-

Faktaboks

Pausering af antitrombotisk behandling medfører en øget risiko for tromboemboliske komplikationer.

Blødningskomplikationer efter kirurgiske indgreb giver langt sjældnere end tromboemboliske komplikationer anledning til invaliderende eller letale følger.

Ved mindre indgreb, såsom mindre dentoalveolær kirurgi, bør man derfor generelt undgå at pause antitrombotisk behandling.

Mindre dentoalveolære kirurgiske indgreb kan dog være komplekse, og det er derfor vigtigt, at der foretages en individuel vurdering af behovet for justering/seponering af den antitrombotiske behandling.

Til forebyggelse af blødning anbefales såkaldt skånsom kirurgi, anvendelse af resorberbare hæmostatika og mundskylning med tranexamsyre.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

vende blødningskomplikationer ved MDK [7]. Det anbefales derfor, at patienter, som får ASA som tromboseprofylakse, undlader at pausere behandlingen i forbindelse med MDK, da behandlingspause vil medføre en ikke ubetydelig risiko for tromboembolisk sygdom [8]. Patienter, der tager ASA som analgetikum, kan i stedet anvende paracetamol tre dage før indgrebet for at minimere blødningsrisikoen.

Clopidogrel

Clopidogrel har en kraftigere trombocytthæmmende virkning end ASA og kan i nogle tilfælde medføre væsentligt øget per- og postoperativ blødning [9]. Behandlingen gives typisk til patienter med høj trombooserisiko, og eventuel pausering af behandlingen bør derfor konfereres med lægen eller afdelingen, der har ordineret behandlingen.

Dipyridamol

Dipyridamol har primært vasodilaterende effekt, mens virkningen på trombocytfunktionen er begrænset [7]. Dipyridamol øger ikke risikoen for blødning under eller efter en operation.

Metoder til sikring af optimal hæmostase

Såkaldt skånsom kirurgisk teknik er indlysende vigtig ved MDK. Anvendelse af resorberbare hæmostatika som spongostan, surgigel og kollagenprodukter er ofte indiceret til sikring af hæmostase.

Det antifibrinolytiske middel tranexamsyre har vist sig at kunne stabilisere koageldannelsen effektivt ved mundskylning med en 5% opløsning [10]. Munden skylles i 2-3 minutter

– forsigtigt, så dannede koagler ikke løsnes – enten med en blanding af 5 ml inj. tranexamsyre 100 mg/ml og 5 ml vand eller en brusetablet tranexamsyre 1g opløst i et snapseglas med vand 4-6 gange daglig i 2-3 dage.

Korrespondance: *Jørn Dalsgaard Nielsen*, Hæmatologisk Klinik 4, Rigshospitalet, Finsencentret, DK-2100 København Ø. E-mail: jdn@dadlnet.dk

Antaget: 18. december 2008

Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Kearon C, Hirsh J. Management of anticoagulation before and after elective surgery. *N Engl J Med* 1997;336:1506-11.
2. Lætgaard CA, Schou, S, Jensen SS et al. Mindre dentoalveolær kirurgi på patienter i antitrombotisk behandling. *Tandlægebladet* 2009 (i trykken).
3. 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.
4. Al-Mubarak S, Rass MA, Alsuwyed A et al. Thromboembolic risk and bleeding in patients maintaining or stopping oral anticoagulant therapy during dental extraction. *J Thromb Haemost* 2006;4:689-91.
5. Wahl M. Myths of dental surgery in patients receiving anticoagulant therapy. *J Am Dent Assoc* 2000;131:77-81.
6. Bloomer CR. Excessive hemorrhage after dental extractions using low-molecular-weight heparin (Lovenox) anticoagulation therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62:101-3.
7. Pototski M, Amenábar JM. Dental management of patients receiving anti-coagulation or antiplatelet treatment. *J Oral Sci* 2007;49:253-8.
8. Burger W, Chemnitz JM, Kneissl GD et al. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention – cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation – review and meta-analysis. *J Intern Med* 2005;257:399-414.
9. Elad S, Chackartchi T, Shapira L et al. A critically severe gingival bleeding following non-surgical periodontal treatment in patients medicated with antiplatelet. *J Clin Periodontol* 2008;35:342-5.
10. Patatian E, Fugate SE. Hemostatic mouthwashes in anticoagulated patients undergoing dental extraction. *Ann Pharmacother* 2006;40:2205-10.

Mange overvægtige børn i Sønderjylland

Sundhedsfremmekonsulent Lea Kølby,
økonomichef Thomas Maschoreck &
kursusreservelæge Vibeke Brix Christensen

Sønderjyllands Amt, Sundhedsforvaltningen, og
Rigshospitalet, Juliane Marie Centeret, Pædiatrisk Klinik

Resume

Introduktion: Overvægt hos børn og unge påvirker sundhedstilstanden negativt. I undersøgelsen blev prævalensen af overvægt eller svær overvægt blandt skolebørn i Sønderjyllands Amt bestemt.

Materiale og metoder: Skolebørn (5-8-årige og 13-17-årige, n = 4.894) i Sønderjyllands Amt blev undersøgt for overvægt i skoleåret 2004/2005. Undersøgelsen omfattede 73,9% af de børn, som var omfattet af den kommunale sundhedstjenestes ind- og udskolingsundersøgelser. Data er klassificeret ud fra den internationale standard for *body mass index* (BMI) for børn.

Resultater: Blandt de 5-8-årige var andelen af overvægtige eller svært overvægtige 13,7%. Andelen af overvægtige eller svært overvægtige var højere blandt piger (16,5%) end drenge (11,0%) ($Z = -4,02$). Andelen af svært overvægtige var højere blandt piger (4,4%) end drenge (2,6%) ($Z = -2,47$). I gruppen af 13-17-årige var 19,6% overvægtige eller svært overvægtige. Der var ikke statistisk signifikant forskel på andelen af overvægtige eller svært overvægtige piger (19,9%) og drenge (19,3%) eller andelen af svært overvægtige piger (2,8%) og drenge (4,8%).

Konklusion: Undersøgelsen afspejler et behov for en forebyggende indsats til at bryde prævalensen af overvægt eller svær overvægt blandt skolebørn. En national monitorering af overvægt samt strategier kan formodentlig bidrage væsentligt til en skærpet indsats over for overvægt blandt børn.

En tilsyneladende voldsom stigning i antallet af overvægtige børn inden for de senere år vækker bekymring, fordi et liv