



R.H.B. Allard¹
J.A. Baart¹
P.C. Huijgens²
J.P.R. van Merkesteyn³

Antitrombosemiddelen en bloedige tandheelkundige ingrepen

Samenvatting

Trefwoorden:

- Antistolling
- Bloedingsrisico

Uit 'de afdeling Mondziekten en Kaakchirurgie en 'de afdeling Hematologie van het VU medisch centrum/ ACTA in Amsterdam en 'de afdeling Mondziekten en Kaakchirurgie van het Leids Universitair Medisch Centrum in Leiden.

Datum van acceptatie:

11 augustus 2004.

Adres:

Dr. mr. R.H.B. Allard
VUmc
Postbus 7057
1007 MB Amsterdam
rhb.allard@vumc.nl

De voordelen van stoppen of aanpassen van de antitrombotische therapie ten behoeve van chirurgische ingrepen moeten opwegen tegen het verhoogde risico van trombo-embolische complicaties. In een meta-analyse waarbij allerlei vormen van chirurgie waren betrokken, werden geen gegevens gevonden die aantonen dat acetylsalicylzuur in lage dosering klinisch belangrijke peri- en postoperatieve bloedingen veroorzaakt. In twee gerandomiseerde onderzoeken naar het effect van het al dan niet stoppen met het gebruik van acetylsalicylzuur bij bepaalde dentoalveolaire ingrepen werden geen hemostaseproblemen gemeld. Op basis van deze onderzoeken lijkt het bij vrijwel alle eenvoudige tandheelkundig chirurgische ingrepen, zoals enkelvoudige extracties, subgingivaal reinigen en abcesincisie, niet nodig het gebruik van acetylsalicylzuur te stoppen. Bij twijfel, en in alle gevallen van gebruik van coumarinederivaten, blijft overleg met de behandelend specialist aangewezen.

ALLARD RHB, BAART JA, HUIJGENS PC, MERKESTEIJN JPR VAN. Antitrombosemiddelen en bloedige tandheelkundige ingrepen. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 2004; 111: 482-485.

Inleiding

Verscheidene Nederlandstalige handboeken geven het advies om het gebruik van acetylsalicylzuur (Aspirine[®], Ascal[®] en andere merken) zeven tot tien dagen vóór een tandheelkundig chirurgische ingreep te staken (Baart *et al*, 1998; Stegenga *et al*, 2000). Vooral een artikel in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* over het al dan niet staken van acetylsalicylzuur voorafgaande aan een chirurgische ingreep, heeft de vraag opgeworpen of dit advies nog stand kan houden (Fijnheer *et al*, 2003). Ook de andere antitrombosemiddelen zijn door dit artikel opnieuw in de belangstelling komen te staan.

Soorten antitrombosemiddelen

Er zijn twee groepen antitrombosemiddelen: de curatieve middelen ter oplossing van aanwezige thrombi en de preventieve middelen ter voorkoming van de vorming van thrombi of uitbreiding van bestaande thrombi. Tot de eerste groep behoren de fibrinolytica, zoals streptokinase, urokinase en de dextranen. Deze middelen worden alleen tijdens een verblijf in het ziekenhuis toegediend en worden daarom hier niet besproken. Tot de tweede groep behoren heparine, heparine-afgeleiden (laagmoleculair-gewichtheparine), coumarinederivaten (= vitamine K-antagonisten: het kortwerkende acenocoumarol, zoals Sintrommitis[®], en het langwerkende fenprocoumon, zoals Marcoumar[®]) en trombocytenaggregatiemmers (o.a. acetylsalicylzuur en clopidogrel).

Heparine en heparine-afgeleiden

Heparine wordt voornamelijk per infuus in het ziekenhuis toegepast bij de behandeling van trombose. Voor eenvoudige tandheelkundig chirurgische ingrepen, zoals extractie van een of twee gebitselementen, is het

niet nodig de heparinisatie te staken (Scully en Wolff, 2002). Bij uitgebreidere ingrepen dient, in overleg met de behandelend arts, de toediening van heparine te worden gestaakt.

Laagmoleculaire heparinen (LMWH's) worden meestal een- of tweemaal per dag subcutaan toegediend in wisselende doseringen (Johnson-Leong en Rada, 2002). Eenvoudige ingrepen kunnen het best direct vóór een volgende injectie worden gepland, dat is twaalf uur na een twaalfuurlijkse en 24 uur na een 24-uurlijkse gift van LMWH (Beutler *et al*, 2001).

Coumarinederivaten

Voorafgaand aan bloedige tandheelkundig chirurgische ingrepen bij patiënten die coumarinederivaten gebruiken, moet overleg worden gevoerd met de behandelend specialist of de trombosedienst (Huijgens, 1996). Hierna zal het gebruik ofwel worden gestaakt (Sintrommitis[®] twee dagen tevoren, Marcoumar[®] één week tevoren), ofwel zal het niveau van de antistolling worden aangepast aan de omvang van de ingreep. Voorafgaand aan de ingreep wordt bij coumarinegebruikers de protrombinetijd bepaald. Dat is een routinestollingstijd die een tekort aan factor II, V, VII en IX, de aanwezigheid van antitrombine en zeer lage spiegels fibrinogeen meet. De uitslag wordt weergegeven als INR (International Normalized Ratio), zijnde de verhouding van de protrombinetijd van de patiënt en de normale waarde van de protrombinetijd. In de literatuur worden 'veilige' waarden van < 1,6 voor uitgebreide parodontale chirurgie tot < 2,8 voor eenvoudige extracties aangegeven (Stegenga *et al*, 2000).

In een meta-analyse vond Wahl (2000) dat van 950 patiënten die gezamenlijk meer dan 2.400 tandheelkundig chirurgische ingrepen ondergingen (extracties, dentoalveolaire en parodontale chirurgie) en bij wie de antistolling niet was gestaakt, er 12 (< 1,3%) een meer uitge-

breide behandeling nodig hadden om een nabloeding onder controle te krijgen. Een meer recent onderzoek meldt 12 behandelde nabloedingen (0,6%) na 2014 tandheelkundig chirurgische ingrepen ('minor outpatient oral surgery procedures')(Dunn en Turpie, 2003). Ook ander onderzoek toont aan dat er bij kleine chirurgische ingrepen, waaronder extracties, dentoalveolaire chirurgie en 'kleine' wekedelenchirurgie (zoals biopsie en frenulectomie), klinisch geen verschil in postoperatieve bloeding is tussen patiënten die de antistolling wel en patiënten die de antistolling niet stakten (Campbell *et al.*, 2000).

Het literatuuronderzoek van Wahl (2000) leverde 526 patiënten op bij wie de antistolling 575 keer gestaakt was. Hiervan kregen 5 patiënten (0,95%) ernstige trombo-embolische complicaties. Vier van deze 5 patiënten overleden. Alhoewel niet wordt beschreven onder welke omstandigheden werd gestopt en er daarom geen harde conclusie getrokken kan worden, dient de uitkomst voor tandartsen aanleiding te zijn om zich te realiseren dat anticoagulantia meestal levensreddende medicijnen zijn en dat nabloedingen na tandheelkundig chirurgische ingrepen zelden levensbedreigend zijn. Dodson berekende echter de kans op trombo-embolische complicaties aanmerkelijk lager, circa 1 op 3.800 (Dodson, 2002a en 2002b). Het risico van een trombo-embolische complicatie hangt natuurlijk af van het onderliggende lijden. Zo is het risico bij een mitralisklep hoog en bij de chronische behandeling na een myocardinfarct laag. Daarom moet het advies van de behandelaar wel of niet te stoppen bij hoge-risicopatiënten goed worden ingeschat ten opzichte van de tandheelkundige behandeling die moet worden ondergaan.

Stoppen of verminderen van de antistolling verhoogt het risico van trombo-embolie. Daarom dient steeds goed te worden nagegaan of aanpassen van de antistolling in relatie tot de aard van de ingreep wel is geïndiceerd. Medisch specialisten en trombosediensten hebben soms onvoldoende inzicht in de (beperkt bloederige) aard van tandheelkundig chirurgische ingrepen. Men realiseert zich dan niet dat het gaat om een relatief beperkt wondoppervlak dat goed overhecht kan worden (ook de botdefecten in de mondholte zijn meestal goed te sluiten). En dat is vaak de belangrijkste reden dat de antistolling wordt gestaakt of aangepast. Een afweging tussen de voor- en de nadelen wordt daarbij niet gemaakt. Bij patiënten met een INR minder dan 2,8 zonder andere risicofactoren als aspirinegebruik, antibioticagebruik, alcoholgebruik of ernstige gingivitis, kunnen – altijd na overleg met de behandelend specialist of trombosedienst – in beginsel eenvoudige tandheelkundig chirurgische ingrepen, zoals enkelvoudige extracties, subgingivaal reinigen, abcesincisies en dergelijke worden uitgevoerd zonder de antistolling te staken of aan te passen (Benoliel *et al.*, 1986; Souto *et al.*, 1996; Devani, 1998; Wahl, 1998; Garfunkel *et al.*, 1999; Scully en Wolff, 2002). Weliswaar is er meer bloeding dan bij gezonde patiënten, maar dit is klinisch niet relevant (Declerck *et al.*, 1992). Goed overhechten, het gebruik van gelfoam-sponsjes en/of gedurende twee dagen twee- tot driemaal daags spoelen met tranexaminezuur (Cyklokapron[®], 100 mg/ml)

Gedeelte van de richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Mondziekten en Kaakchirurgie voor postoperatieve instructie na dentoalveolaire chirurgie.

Eten en drinken:

De eerste zes uur na de ingreep moet u geen zeer warme of zeer koude dranken gebruiken. De eerste dagen na de ingreep kunt u beter geen (erg) hard voedsel gebruiken om de wond te ontzien. U kunt beter de eerste dag niet roken en geen alcohol drinken. Beide zijn slecht voor de genezing van de wond.

Nabloeding:

Gedurende de eerste dagen kunnen bloedstolsels het speeksel rood kleuren, waardoor de indruk kan ontstaan dat er sprake is van een nabloeding. Dit is echter zelden het geval. Bij een nabloeding is er meer bloed dan speeksel in de mond. In dat geval dient u gedurende een half uur stevig dicht te bijten op een dubbel gevouwen verbandgas of zakdoek. Bloedt de wond aan de zijkant, dan kunt u daar een gaasje of zakdoek aanbrengen en dit met de duim gedurende een half uur aandrukken. U mag geen watten gebruiken of tussendoor kijken of het bloeden al gestopt is. Stopt het bloeden hierna niet, herhaal dan de procedure. Helpt dat weer niet, neem dan contact op met de afdeling.

kan daarbij worden overwogen (Souto *et al.*, 1996; Devani *et al.*, 1998). Daarbij hoort uiteraard een goede postoperatieve instructie. De Nederlandse Vereniging voor Mondziekten en Kaakchirurgie heeft hiervoor een richtlijn opgesteld (zie kader).

Trombocytenaggregatiemmers

Acetylsalicylzuur behoort tot de prostaglandinesynthaseremmers en heeft pijnstillende, koortswerende en ontstekingsremmende eigenschappen. Ook blokkeert deze stof de tromboxaansynthese en remt de plaatjesfunctie. Deze remming is irreversibel en blijft de gehele levensduur van de trombocyt bestaan, dat wil zeggen zeven tot tien dagen. Voor het antitrombotisch effect zijn lage doseringen van 30 tot 300 mg per dag in gebruik.

In een meta-analyse, waarbij allerlei vormen van chirurgie (waaronder 39 extracties) werden betrokken, werden geen gegevens gevonden die aantonen dat acetylsalicylzuur klinisch belangrijke peri- en postoperatieve bloedingen veroorzaakt (Fijnheer *et al.*, 2003). Wel werd meer, maar klinisch niet belangrijk bloedverlies gemeld.

Bij uitgebreidere ingrepen dienen er tussen de 50 en 100.10⁹/l functionerende bloedplaatjes te zijn. Bij normale bloedplaatjesaantallen wordt dat niveau na drie tot vijf dagen aspirinevrij gehaald.

Er is in de literatuur geen meta-analyse gevonden naar de relatie tussen postoperatieve bloedingen en het gebruik van adenosinedifosfaat-receptorantagonisten, zoals clopidogrel (Plavix[®]) (Daniel *et al.*, 2002). Voor deze stof kan echter, bij een dosering tot 75 mg per dag, hetzelfde worden gezegd als voor acetylsalicylzuur (Wynn en Bergman, 2001).

De behandeling van een nabloeding

Patiënten met een nabloeding dienen allereerst te worden gerustgesteld. Kleine hoeveelheden bloed kunnen

Casus

Een 73-jarige patiënt bezocht de tandarts met pijn aan gebitselement 14. Enige tijd daarvoor had een tandarts-parodontoloog al voorgesteld een aantal gebitselementen te extraheren, waaronder de 14 en 15. Na overleg met een collega-tandarts werd besloten gebitselement 14 te extraheren. De tandarts was bekend met het feit dat de patiënt Marcoumar® gebruikte. Gebitselement 14 werd verwijderd, evenals de hypermobile 15. De wond werd met drie hechtingen overhecht en er werd gecontroleerd of het bloeden was gestopt. De patiënt krijgt een nabloeding, maar wendde zich niet tot de tandarts. In de daaropvolgende nacht werd de patiënt onwel. De huisarts stelde een lage bloeddruk vast en, later op de dag, verschijnselen van shock. De patiënt werd in een ziekenhuis opgenomen en overleed nog dezelfde dag. De conclusie van de obductie luidde: hartfalen door mogelijk een nieuw hartinfarct ten gevolge van massaal bloedverlies na een kiesextractie bij een patiënt met slechte hartfunctie. De tandarts verweert zich voor het Regionaal Tuchtcollege (2001) met de stelling dat een enkele extractie bij een ontstolde patiënt naar de stand der wetenschap mogelijk is en dat verstoring van de antistolling ingrijpend kan zijn. Het Tuchtcollege is daarentegen van oordeel dat de tandarts vooraf had moeten overleggen met de behandelend arts of met de trombosedienst. Bovendien wordt de tandarts verweten dat, nu is gebleken dat de tandarts niets wist van de slechte hartfunctie, er onvoldoende aandacht aan de anamnese is besteed en dat hiervan geen aantekeningen zijn gemaakt in het patiëntendossier. Het Tuchtcollege legt de maatregel van waarschuwing op.

grote hoeveelheden speeksel rood kleuren, waardoor er al gauw – ten onrechte – de indruk kan ontstaan dat het om een zeer ernstige situatie gaat. Nadat de patiënt de mond goed heeft gespoeld, wordt deze vervolgens goed droog gezogen en wordt vastgesteld waar de bloeding vandaan komt. Bijna altijd zal dat uit de weke delen zijn. Botbloedingen zijn zeldzaam. Hierna wordt lokale anesthesie gegeven en wordt overhecht met een atraumatische zelfoplossende draad (bijvoorbeeld Safil Quick® of Vicryl rapide®). Vervolgens wordt de patiënt gevraagd goed op een verbandgaasje dicht te bijten en gedurende twintig minuten in de wachtkamer te wachten, waarna opnieuw inspectie plaatsvindt. Als de bloeding is gestopt, wordt de patiënt opnieuw geïnstrueerd de eerste zes uur geen hele koude of warme dranken te drinken en vooral de mond niet te spoelen omdat daarvoor de afsluitende stolsels kunnen worden weggespoeld. Mocht na 20 minuten de bloeding niet gestopt zijn, dan dient contact met een kaakchirurg te worden opgenomen.

Juridische aspecten

Wie is verantwoordelijk voor de afweging ‘staken of niet’? In geval van laaggedoseerd aspirinegebruik, kan bij eenvoudige ingrepen de tandarts zelf beslissen de medicatie niet te staken. Bij coumarinederivaten ligt dat anders, omdat hierbij zowel de aard van de onderliggende stoornis als de mate van ontstolling van belang is. Ook de (tucht)rechter is van oordeel dat het niet aan tandartsen is om de afweging trombo-embolische complicaties versus nabloeding te maken (zie casus in tekstkader). Op dit soort uitspraken is veel (hooggeleerde) kritiek geweest (Egyedi, 2001). De kritiek richtte zich enerzijds op het feit dat als tandartsen advies aan de trombosedienst vragen onder vermelding dat het om een zeer eenvoudige ingreep gaat, deze

bij de afweging van de risico's van staken bij een patiënt met een slechte hartfunctie versus de kans op een ernstige nabloeding na een eenvoudige extractie ongetwijfeld met de gevolgde gang van zaken akkoord gaan. Anderzijds kunnen niet-tandartsen bij de geringste twijfel over de aard van de tandheelkundige ingreep geneigd zijn klakkeloos de medicatie maar te staken of aan te passen. Kortom, bij gebruik van coumarinederivaten altijd overleg met de behandelend arts of trombosedienst.

Conclusie

In geval van routinematige tandheelkundig chirurgische ingrepen dient, altijd in overleg met de behandelend arts of trombosedienst, goed te worden overwogen of de voordelen van het staken c.q. verminderen van het coumarinegebruik, te weten een klinisch niet-relevant verhoogd bloedverlies, opwegen tegen de nadelen, te weten een verhoogd risico op ernstige trombo-embolische complicaties.

In vrijwel alle gevallen van eenvoudige tandheelkundig chirurgische ingrepen, zoals enkelvoudige extracties, subgingivaal reinigen, abcesincisie en dergelijke, is het niet nodig het gebruik van acetylsalicylzuur te stoppen. Dit geldt vaak ook voor coumarinederivaten. Daarover is echter dan wel overleg met de behandelend arts of trombosedienst aangewezen. Bij uitgebreidere ingrepen en bij patiënten met een onderliggende stoornis in de hemostase en bij ingrepen waarbij een geringe bloeding ernstige gevolgen kan hebben (bijvoorbeeld neurochirurgie), is het geïndiceerd om het gebruik van een antitrombosemiddel tijdelijk te staken of aan te passen in overleg met de behandelend arts of trombosedienst. Bij een gecombineerd gebruik van antitrombosemiddelen, bijvoorbeeld acetylsalicylzuur én clopidogrel of acetylsalicylzuur én een coumarin derivaat, dient in ieder geval met één van beide middelen volledig te zijn gestaakt.

Samengevat: acetylsalicylzuurgebruik hoeft bij eenvoudige ingrepen niet te worden gestaakt. Bij twijfel en in alle gevallen van het gebruik van coumarinederivaten blijft overleg met de behandelend specialist aangewezen.

Literatuur

- BAART JA, REENEN GJ VAN, WAAL I VAN DER. Kaakchirurgie. Houten/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum, 1998.
- BENOLIEL R, LEVINER E, KATZ J, TZUKERT A. Dental treatment for the patient on anticoagulant therapy: prothrombin time value - what difference does it make? Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1986; 62: 149-151.
- BEUTLER E, LICHTMAN M, COLLIER BS, KIPPS TJ, SELIGSOHN U. Williams hematology. New York: McGraw-Hill, 2001.
- CAMPBELL JH, ALVARADO F, MURRAY RA. Anticoagulation and minor oral surgery: should the anticoagulation regimen be altered? J Oral Maxillofac Surg 2000; 58: 131-136.
- DANIEL NG, GOULET J, BERGERON M, PAQUIN R, LANDRY PE. Antiplatelet drugs: is there a surgical risk? J Can Dent Assoc 2002; 68: 683-687.
- DECLERCK D, VINCKIER F, VERMYLEN J. Influence of anticoagulation on blood loss following dental extractions. J Dent Res 1992; 71: 387-390.

- DEVANI P, LAVERY K, HOWELL C. Dental extractions in patients on warfarin: is alteration of anticoagulant regime necessary? *Br J Oral Maxillofac Surg* 1998; 36: 107-111.
- DODSON TB. Managing anticoagulated patients requiring dental extractions. *Evid Based Dent* 2002a; 3: 23-26.
- DODSON TB. No need to routinely discontinue anticoagulants before dental extractions. *Evid Based Dent* 2002b; 3: 100-101.
- DUNN AS, TURPIE AG. Perioperative management of patients receiving oral anticoagulants: a systematic review. *Arch Intern Med* 2003; 163: 901-908.
- EGYEDI P. Hete brij. *Ned Tandartsenbl* 2001; 56(04): 452-453.
- FIJNHEER R, URBANUS RT, NIEUWENHUIS HK. Staken van gebruik van acetylsalicylzuur voor een operatie meestal niet nodig. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003; 147: 21-25.
- GARFUNKEL AA, GALILI D, FINDLER M, LUBLINER J, ELDOR A. Bleeding tendency: a practical approach in dentistry. *Compend Contin Educ Dent* 1999; 20: 836-844.
- HUIJGENS PC. Hematologie en tandheelkunde. Deel IV. Trombose en antistolling. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 1996; 103: 125-126.
- JOHNSON-LEONG C, RADA RE. The use of low-molecular-weight heparins in outpatient oral surgery for patients receiving anticoagulation therapy. *J Am Dent Assoc* 2002; 133: 1083-1087.
- REGIONAAL TUCHT COLLEGE AMSTERDAM. Beslissing d.d. 28 dec. 1999. *Ned Tandartsenbl* 2001; 56: 162-165.
- SCULLY C, WOLFF A. Oral surgery in patients on anticoagulant therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod* 2002; 94: 57-64.
- SOUTO JC, OLIVER A, ZUAZU-JAUSORO I, VIVES A, FONTCUBERTA J. Oral surgery in anticoagulated patients without reducing the dose of oral anticoagulant: a prospective randomized study. *J Oral Maxillofac Surg* 1996; 54: 27-33.
- STEGENGA B, VISSINK A, BONT LGM DE. *Mondziekten en kaakchirurgie*. Assen: Van Gorcum, 2000.
- WAHL MJ. Dental surgery in anticoagulated patients. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1610-1616.
- WAHL MJ. Myths of dental surgery in patients receiving anticoagulant therapy. *J Am Dent Assoc* 2000; 131: 77-81.
- WYNN RL, BERGMAN SA. Clopidogrel (Plavix): dental considerations of an antiplatelet drug. *Gen Dent* 2001; 49: 564-568.

Antithrombotic therapy and dental surgery

The advantages of stopping or reducing antithrombotic therapy should always be weighed out against the disadvantage of the enlarged risk of thrombo-embolic complications.

A review of the available literature showed that, in general, it is not necessary to stop the use of aspirin or clopidogrel in case of normal dental surgery. If in doubt and in all cases of other antithrombotic therapy the medical specialist should be consulted.

The treatment of postoperative hemorrhage is described and the medical legal aspects are discussed.

Summary

Key words:

- Anticoagulation
- Risk of bleeding