

# Aspirine, een risicofactor bij bloedige tandheelkundige ingrepen

J. van der Meer, hematoloog

**Samenvatting.** Aspirine wordt in toenemende mate toegepast als antithromboticum ter preventie van cardiovasculaire complicaties. Het gebruik van dit geneesmiddel resulteert in een gewoonlijk milde bloedingsneiging. Voorafgaand aan de extractie van gebitselementen of een chirurgische ingreep verhoogt aspirine het aan deze ingrepen verbonden bloedingsrisico. Dit is niet het geval wanneer aspirine postoperatief wordt gegeven. Voorafgaand aan een ingreep dient navraag te worden gedaan naar het gebruik van aspirine en naar een pre-existente bloedingsneiging. Een electieve ingreep wordt bij voorkeur uitgesteld tot één week na het laatste gebruik van aspirine. Bij een spoedeisende ingreep of in geval van een door aspirine veroorzaakte bloeding kan het effect van aspirine worden tegengegaan door een eenmalige transfusie van een trombocytensuspensie. Afhankelijk van de aard van de ingreep of de opgetreden bloeding, komt behandeling met tranexaminezuur als alternatief in aanmerking.

Uit de afdeling Hematologie,  
Sectie Haemostase, Thrombose en  
Rheologie, van het  
Academisch Ziekenhuis te Groningen.

Trefwoorden: Aspirine – Bloed

Datum van acceptatie: 27 mei 1995.

Adres: Dr. J. van der Meer,  
AZ Groningen, postbus 30.001,  
9700 RB Groningen.

MEER J VAN DER. Aspirine, een risicofactor bij bloedige tandheelkundige ingrepen. Ned Tijdschr Tandheelkd 1995; 102: 293-5.

## 1 Inleiding

Aspirine (acetylsalicylzuur) wordt reeds meer dan een eeuw toegepast. Lange tijd was dit geneesmiddel een veel gebruikt analgeticum en antiflogisticum totdat er talloze vergelijkbare geneesmiddelen ter beschikking kwamen. Op grond van een remmend effect op de hemostase, voorheen een belangrijke bijwerking, wordt aspirine momenteel op grote schaal gebruikt als antithromboticum. Daardoor kunnen tandartsen bij extractie van gebitselementen en bij chirurgische ingrepen worden geconfronteerd met nabloedingen, veroorzaakt door aspirine.

In dit overzicht wordt een aantal aspecten van de antitrombotische behandeling met aspirine besproken: de specifieke hemostase-remmende eigenschappen van aspirine, de huidige toepassingen, het bloedingsrisico bij ingrepen tijdens het gebruik van dit geneesmiddel, de waarde van laboratoriumonderzoek ter beoordeling van het bloedingsrisico en de mogelijkheden om bloedingen als gevolg van aspirine te voorkomen of te behandelen.

## 2 Effecten van aspirine op de hemostase

Beschadiging van de bloedvaatwand initieert activatie van de (bloed)plaatjes en het stollingsmechanisme. Door adhesie en aggregatie van plaatjes ontstaat er een hemostatische plug, die vervolgens wordt geconsolideerd door middel van depositie van fibrine. De prostaglandines tromboxaan A<sub>2</sub> en prostacycline spelen hierbij een belangrijke rol.<sup>1</sup> Tromboxaan A<sub>2</sub>, geproduceerd door geactiveerde plaatjes, veroorzaakt plaatjesaggregatie en vasoconstrictie. Prostacycline, afkomstig uit endotheelcellen, heeft tegenovergestelde effecten. Beide prostaglandines ontstaan uit arachidonzuur, in aanwezigheid van cyclo-oxygenase en respectievelijk tromboxaan- en prostacycline-synthetase.

Aspirine remt door irreversibele acetylering van cyclo-oxygenase de productie van zowel tromboxaan A<sub>2</sub> als prostacycline.<sup>1</sup> Kernloze plaatjes zijn daarna niet meer in staat dit enzym opnieuw te maken. Het remmend effect van aspirine op plaatjes verdwijnt derhalve pas nadat er door het beenmerg voldoende nieuwe plaatjes zijn aangemaakt. Dit duurt zeven tot tien dagen. Endotheelcellen daarentegen herstellen zich zodra aspirine niet meer in het bloed aantoonbaar is.

De optimale dosering van aspirine remt de plaatjes en interfereert minimaal met de endotheliale productie van prostacycline. Uit experimenteel onderzoek is gebleken dat dit optimum wordt benaderd door een dagelijkse dosering van 40-80 mg aspirine.<sup>2</sup> De veronderstelde grotere antitrombotische werkzaamheid van een dergelijke lage dosering is, in vergelijking met een hoge dosering (meer dan 1000 mg per dag), overigens door klinisch onderzoek niet bevestigd.<sup>3</sup> Veeleer is gebleken dat de effectiviteit van aspirine onafhankelijk is van de dosering. Een belangrijk voordeel van een lage dosering is de afname van de frequentie van bijwerkingen, zoals gastro-intestinale bloedingen en hersenbloedingen. Op grond van deze bevindingen wordt aan een lage dosering de voorkeur gegeven bij de toepassing van aspirine als antithromboticum.

## 3 Klinische toepassingen van aspirine als antithromboticum

Bij patiënten met een acuut myocardinfarct is aangetoond dat behandeling met 160 mg aspirine per dag, in vergelijking met placebo, het risico van een recidief myocardinfarct reduceert met 50% en de vasculaire sterfte met 20%.<sup>4</sup> Een vergelijkbaar gunstig effect van aspirine, in een dosering van 75-325 mg per dag, is aangetoond bij patiënten met instabiele angina pectoris,<sup>5</sup> terwijl er aanwijzingen zijn dat ook patiënten met stabiele angina pectoris baat hebben bij deze behandeling.<sup>6</sup> Aspirine reduceert eveneens het risico van coronaire complicaties tijdens en in aansluiting op percutane transluminale coronaire angioplastiek.<sup>7</sup> Na een coronaire bypass-operatie is aspirine (50-325 mg per dag) effectief gebleken ter preventie van afsluiting van de aangelegde 'bypasses'.<sup>8</sup> Ten slotte treedt een (cerebrale) embolie bij patiënten met atriumfibrilleren minder frequent op tijdens behandeling met aspirine, alhoewel orale anticoagulantia bij deze patiënten gewoonlijk werkzaam zijn dan aspirine.<sup>9</sup>

In de neurologie wordt aspirine (30-325 mg per dag) toegepast ter preventie van 'transient ischemic attacks' (TIA's) en cerebrale trombose bij patiënten die zich presenteren met TIA's.<sup>10</sup> Bovendien komt bij deze patiënten minder vaak een myocardinfarct voor en is de cardiovasculaire sterfte lager tijdens behandeling met aspirine.<sup>3</sup>

De werkzaamheid van aspirine bij patiënten met claudicatio intermittens en patiënten die een perifere bypass-operatie

hebben ondergaan, is minder goed onderzocht. Ook bij deze categorie zijn er aanwijzingen dat aspirine het risico van een myocardinfarct en de cardiovasculaire sterfte reduceert.<sup>3</sup>

Al deze toepassingen hebben betrekking op patiënten met uiteenlopende manifestaties van atherosclerose. Het op grond hiervan te verwachten voordeel van aspirine bij de primaire preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen is tot nu toe niet met zekerheid vastgesteld.<sup>3</sup> Andere toepassingen van aspirine betreffen de preventie van toxicose bij zwangere vrouwen en de behandeling van erytromelalgie (= symmetrische roodheid en brandende pijn van de uiteinden van de ledematen) bij patiënten met primaire trombocytomie.<sup>11,12</sup> Het zal duidelijk zijn dat momenteel een grote groep patiënten met dit geneesmiddel wordt behandeld. Dit wordt geïllustreerd door een studie waarin ongeveer de helft van het aantal patiënten die een niet-electieve operatie ondergingen, aspirine bleek te hebben gebruikt tijdens de voorafgaande 72 uur.<sup>13</sup>

#### 4 Het bloedingsrisico bij aspirinegebruik

Het gebruik van aspirine kan leiden tot een, gewoonlijk milde, bloedingsneiging. De meest voorkomende verschijnselen hiervan zijn hematomen, tandvleesbloedingen, neusbloedingen en menorrhagie.<sup>14</sup> Gastro-intestinale bloedingen en hematurie komen minder frequent voor. Spier- en gewrichtsbloedingen, evenals viscerale bloedingen zijn zeldzaam, behalve na een trauma. In combinatie met een erfelijke stoornis in de hemostase, zoals de ziekte van Von Willebrand, kan het gebruik van aspirine aanleiding geven tot ernstige bloedingen.<sup>14</sup> Dit is eveneens het geval bij gelijktijdig gebruik van aspirine en anticoagulantia (heparine, Sintrommitis®, Marcoumar®) en wordt verklaard door een potentiëring van hemostaseremmende effecten. Vaak manifesteert het verhoogde bloedingsrisico zich vooral bij extractie van gebitselementen en chirurgische ingrepen. Het bloedingsrisico bij ingrepen blijft verhoogd gedurende zeven dagen na het staken van de behandeling met aspirine. Gewoonlijk begint een dergelijke bloeding reeds tijdens de ingreep. Een bloedingsvrij interval pleit tegen aspirine als (enige) oorzaak van een bloeding. De ernst van de bloeding is afhankelijk van de lokalisatie en de omvang van de ingreep.

Informatie over het bloedingsrisico bij chirurgische ingrepen is vooral gebaseerd op onderzoek bij patiënten die een coronaire bypass-operatie ondergingen. Het resultaat van deze operatie bleek in belangrijke mate afhankelijk te zijn van een vroege, pre- of postoperatieve, start van de behandeling met aspirine.<sup>9</sup> Drie retrospectieve en drie prospectieve studies toonden een toename aan van het bloedverlies door aspirine.<sup>14</sup>

In hoeverre een lagere dosering aspirine geassocieerd is met minder bloedverlies, is niet geëvalueerd door middel van gecontroleerd onderzoek. Een dergelijke afname is echter niet aannemelijk, gelet op het eerder beschreven werkingsmechanisme van aspirine.

#### 5 Laboratoriumonderzoek en bloedingsrisico

Metingen van de plaatjesaggregatie en de bloedingstijd zijn de meest voor de hand liggende, gangbare testen om de effecten van aspirine te beoordelen. Geen van beide methoden is betrouwbaar gebleken om het bloedingsrisico bij ingrepen te voorspellen.<sup>15</sup> De plaatjesaggregatiemeting is nog de meest gevoelige test. Van de talrijke geneesmiddelen die een afwijkend resultaat van deze test veroorzaken, blijkt alleen aspirine geassocieerd te zijn met een verhoogd bloedingsrisico.<sup>14</sup> Het gebruik van aspirine resulteert gewoonlijk in een matige ver-

lenging van de bloedingstijd, echter zelfs een normale bloedingstijd sluit een verhoogd bloedingsrisico niet uit.

Indien de genoemde testen worden uitgevoerd in verband met het gebruik van aspirine, dient men er rekening mee te houden dat afwijkende bevindingen ook het gevolg kunnen zijn van een gelijktijdig aanwezige, pre-existente aandoening, die als zodanig reeds gekenmerkt wordt door een bloedingsneiging.<sup>14</sup> Het betreft erfelijke aandoeningen, zoals de ziekte van Glanzmann en de ziekte van Von Willebrand, of een verworven trombocytopathie, bijvoorbeeld op basis van uremie. Afwijkende bevindingen kunnen eveneens berusten op een trombocytopenie. Gewoonlijk zijn dergelijke aandoeningen reeds bekend. Een zorgvuldige en gerichte anamnese is vaak bijzonder waardevol. Herhaalde ingrepen in het verleden, waarbij geen bloedingscomplicaties zijn opgetreden, sluiten een relevante erfelijke afwijking vrijwel uit. Hematomen en neusbloedingen komen frequent voor bij kleuters, evenals hematomen bij vrouwen, zonder dat er sprake is van een klinisch relevante bloedingsneiging.

Als er aanwijzingen zijn voor progressie van een al langer bestaande bloedingsneiging, dient de mogelijkheid van een bijkomende verworven aandoening te worden overwogen. In geval van twijfel is verder onderzoek raadzaam, uiteraard voordat de voorgenomen ingreep wordt uitgevoerd. Vrijwel elke erfelijke stoornis in de hemostase of bloedstolling is op eenvoudige wijze tijdelijk te corrigeren, mits deze wordt herkend, waardoor een bloedingscomplicatie kan worden voorkomen. Dit geldt in mindere mate voor verworven stoornissen.

Ook indien men wordt geconfronteerd met een nabloeding, terwijl pas dan blijkt dat de patiënt recent aspirine heeft gebruikt, blijft de waarde van laboratoriumonderzoek gewoonlijk beperkt tot het aantonen van een pre-existente bijkomende stoornis in de hemostase of bloedstolling. In deze situatie is anamnestiche informatie vereist om eventuele afwijkende bevindingen te kunnen interpreteren.

#### 6 Ingrepen bij patiënten die aspirine gebruiken

Bij elke ingreep verdient het aanbeveling om vooraf navraag te doen naar een (reeds langer) bestaande bloedingsneiging en naar het gebruik van geneesmiddelen. Een evidente bloedingsneiging of een onvoldoende verklaarde, ernstige bloeding in het verleden, vereist een adequate hemostatische evaluatie, voorafgaand aan de ingreep, en een zorgvuldige behandeling op basis van de klinische gegevens en van de bevindingen bij laboratoriumonderzoek. Gericht dient te worden gevraagd naar het gebruik van aspirine tijdens de afgelopen week, aangezien aspirine door velen niet als een geneesmiddel wordt beschouwd, vooral niet bij incidenteel gebruik. Bij recent gebruik van aspirine kan een electieve ingreep beter worden uitgesteld tot ten minste één week na de laatste dosis. De indicatie voor een onderhoudsbehandeling met aspirine bepaalt in hoeverre het verantwoord is deze gedurende een week te onderbreken. Alhoewel hiertegen meestal geen onoverkomelijke bezwaren zijn aan te voeren, verdient overleg met de behandelend arts aanbeveling.

In geval van een spoedeisende grote ingreep na recent gebruik van aspirine kan een voorafgaande eenmalige transfusie van een trombocytensuspensie worden overwogen. Bij kleine of weinig complexe ingrepen, zoals die meestal in de tandheelkunde plaatsvinden, kan een dergelijke transfusie achterwege blijven, tenzij tijdens of kort na de ingreep blijkt dat er sprake is van overmatig bloedverlies. Als alternatief kan de patiënt worden behandeld met tranexaminezuur (Cyclokapron®). Dit geneesmiddel, een antifibrinolyticum, antago-

neert niet het effect van aspirine, maar remt de afbraak van een reeds gevormd stolsel. Het is een effectief middel om, vooral bij de extractie van gebitselementen, een late nabloeding te voorkomen bij patiënten met een reeds gestoorde hemostase. In deze situatie berust een late nabloeding vaak op stolselafbraak door de natuurlijke fibrinolytische activiteit van speeksel.

Indien een ingreep gecompliceerd wordt door een ernstige bloeding, als gevolg van pas op dat moment vastgesteld recent voorafgaand aspirinegebruik, is een eenmalige transfusie van een trombocytensuspensie de meest rationele benadering. Tranexaminezuur komt in aanmerking indien een transfusie van trombocytensuspensie niet mogelijk is of op grond van de levensovertuiging van de patiënt niet is toegestaan. Men dient zich ervan bewust te blijven dat aspirine niet altijd de (enige) oorzaak is van een bloeding.

In acute situaties kunnen één of twee eenwortelige elementen bij recent aspirinegebruik veilig worden geëxtraheerd, mits de extractiewond nauwkeurig wordt gehecht en de patiënt preventief tranexaminezuur krijgt (twee tot drie gram per dag, gedurende drie tot vijf dagen, gestart ten minste een half uur voor de ingreep). Als er 'onverwacht' een bloeding optreedt, is dezelfde behandeling toe te passen. Als er geen haast is met de extractie, is het verstandig om de behandeling met aspirine tijdelijk te staken in overleg met de behandelend arts, de ingreep een week uit te stellen, het aantal extracties te beperken en postoperatief te hechten. In de praktijk zullen de meeste tandartsen in laatstgenoemde situaties vermoedelijk steeds overleg plegen met de kaakchirurg of het uitvoeren van de extracties in deze omstandigheden zelfs aan hen willen overlaten.

## Literatuur

- 1 Patrignani P, Filabozzi P, Patrono C. Selective cumulative inhibition of platelet thromboxane production by low-dose aspirin in healthy subjects. *J Clin Invest* 1982; 69: 1366-72.
- 2 Weksler BB, Pett SB, Alonso D, et al. Differential inhibition by aspirin

- of vascular and platelet prostaglandin synthesis in atherosclerotic patients. *N Engl J Med* 1983; 308: 800-5.
- 3 Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy-I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Br Med J* 1994; 308: 81-106.
  - 4 ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 18.187 cases of suspected myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; ii: 349-60.
  - 5 Fuster V, Badimon L, Badimon J, Adams PC, Turitto V, Chesebro JH. Drugs interfering with platelet functions: mechanisms and clinical relevance. In: Verstraete M, Vermeylen J, Lijnen R, Arnout J, red. *Thrombosis and haemostasis* 1987. Leuven: Leuven University Press, 1987: 349-418.
  - 6 Juul-Møller S, Edvardsson N, Johnmatz B, Rosén A, Sørensen S, Ömblus R, for Swedisch Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. *Lancet* 1992; 340: 1421-5.
  - 7 Schwartz L, Bourassa MG, Lespérance J, et al. Aspirin and dipyridamole in the prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1988; 318: 1714-9.
  - 8 Meer J van der, Hillege HL, Kootstra GJ, et al. Prevention of one-year vein-graft occlusion after aortacoronary-bypass surgery: a comparison of low-dose aspirin, low-dose aspirin plus dipyridamole, and oral anticoagulants. *Lancet* 1993; 342: 257-64.
  - 9 Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Stroke prevention in atrial fibrillation study (final results). *Circulation* 1991; 84: 527-39.
  - 10 The Dutch TIA Trial Study Group. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *N Engl J Med* 1991; 325: 1261-6.
  - 11 Wallenburg HCS, Dekker GA, Makovitz JW, Rotmans P. Low-dose aspirin prevents pregnancy-induced hypertension and pre-eclampsia in angiotensin-sensitive primigravida. *Lancet* 1986; i: 1-3.
  - 12 Bab RR, Alarcon-Segovia D, Faibairn JF. Erythromelalgia. *Circulation* 1964; 29: 136-41.
  - 13 Ferraris VA, Swanson E. Aspirin usage and perioperative blood loss in patients undergoing unexpected operations. *Surg Gynecol Obstet* 1983; 156: 439-42.
  - 14 George JN, Shattil SJ. The clinical importance of acquired abnormalities of platelet function. *N Engl J Med* 1991; 324: 27-39.
  - 15 Lind SE. The bleeding time does not predict surgical bleeding. *Blood* 1991; 77: 2547-52.

## Summary

### ASPIRIN, A RISK FACTOR FOR BLEEDING AT DENTAL PROCEDURES

Key words: Aspirine – Blood

Aspirin is widely used as an antithrombotic drug in the prevention of cardiovascular events. It causes a usually mild bleeding tendency. When used before dental or surgical procedures, aspirine increases the risk of bleeding, contrary to the postoperative administration of aspirin, which has not been associated with increased risk of bleeding. To estimate the risk of bleeding, a history on bleeding tendency and information on the recent use of aspirin is worthwhile. It is recommended to delay procedures for at least one week after the last ingestion of aspirin, if possible. In case of urgent surgical procedures or in patients who suffer from serious bleeding due to the use of aspirin, a single preoperative transfusion of a suspension of platelets is usually sufficient to antagonize the effects of aspirin. Tranexamic acid can be given alternatively. The preferred policy depends on the type of the procedure to be performed, or the nature of the bleeding.