Klinische praktijkrichtlijn

Bloedige ingrepen in de mondzorg, bij patiënten die antitrombotica gebruiken

Kennisinstituut Mondzorg

Juni 2025

Copyright

Het KIMO is een geregistreerde handelsnaam en een geregistreerd beeldmerk van Stichting Kennisinstituut Mondzorg. Stichting Kennisinstituut Mondzorg is houder van de auteurs- en databankrechten op alle onderdelen van deze site, zoals teksten, illustraties, lay-out, data en techniek. Zonder de voorafgaande schriftelijke toestemming van Stichting Kennisinstituut Mondzorg is verveelvoudigen, openbaar maken, opvragen en/of hergebruiken, anders dan voor eigen gebruik overeenkomstig de gebruiksvoorwaarden van Stichting Kennisinstituut Mondzorg, niet toegestaan.

© Stichting Kennisinstituut Mondzorg, juni 2025

Bezoekadres

Orteliuslaan 750, 2de etage 3528 BB UTRECHT

Postadres

Postbus 4141

3502 HC Utrecht

030 60 76 350

info@hetkimo.nl www.hetkimo.nl

INHOUD

Overzicht van de aanbevelingen per uitgangsvraag 5

Inleiding 8

Voor wie is de richtlijn bedoeld? 8

Hoe is de richtlijn tot stand gekomen? 8

Aanleiding voor het maken van de richtlijn 8

Toelichting op het onderwerp van de richtlijn 9

Definities en begrippen 9

Afkortingenlijst 10

Verantwoording 11

Geldigheid 11

Doel 11

Doelgroep 11

Initiatief 11

Financiering 11

Samenstelling van de Richtlijn Ontwikkel Commissie (ROC) 12

Belangenverklaring 12

Methode ontwikkeling 12

Werkwijze 12

Patiëntenperspectief 19

Juridische betekenis van richtlijnen 19

Uitgangsvraag 1: Inschatten bloedingsrisico 20

Aanbevelingen 20

Overwegingen 21

Onderbouwing 22

Uitgangsvraag 2: Lokale maatregelen 35

Aanbevelingen 35

Overwegingen 35

Onderbouwing 35

Uitgangsvraag 3: Patiënten informeren 39

Aanbevelingen 39

Overwegingen 39

Uitgangsvraag 4: Taakverdeling in de keten (samenwerking tussen diverse zorgverleners) 40

Aanbevelingen 40

Overwegingen 41

Onderbouwing 42

Uitgangsvraag 5: NSAID-beleid bij gebruik antitrombotica 43
Aanbevelingen 43
Overwegingen 43
Onderbouwing 43
Bijlage 1. Literatuursearch 45
Bijlage 2. Tabellen met studiekarakteristieken 56
Bijlage 3. GRADE Evidence profielen 57
Bijlage 4. Implementatieplan 62
Bijlage 5. Kennislacunes 65
Bijlage 6. Patiënteninformatie 66
Bijlage 7. Stof- en handelsnamen van voor de mondzorg relevante in Nederland beschikbare antitrombotica 68
Bijlage 8. Referenties 70

Overzicht van de aanbevelingen per uitgangsvraag

Inschatten bloedingsrisico

Medicatie → **Ingrepen ↓**	**TAR** (trombocyten-aggregatie-remmers)	**DOAC** (direct werkende orale anticoagulantia)	**Regulier gebruik LMWH** (laag moleculair gewicht heparines)	**VKA** (vitamine K-antagonisten)	**Combinaties (inclusief combinaties van TAR)**
• **Extractie gebitselement(en)** • **Parodontale ingreep** • **Plaatsen implantaat** • **Biopteren** • **Chirurgische verwijdering gebitselement(en)** • **Apexresectie** • **Sinusbodemelevatie** • **Peri-implantaire chirurgie**	**Niet staken, maar**: 1. **Overweeg** aanvullende maatregelen (bijvoorbeeld wondoppervlak verkleinen, faseren behandeling, inhechten resorbeerbare wondverbanden) bij aanwezigheid van meerdere factoren die het bloedingsrisico vergroten (zie **kader 1**) 2. **Overleg** met voorschrijver en/of trombosedienst/expertisecentrum als wordt ingeschat dat maatregelen onder **"1"** niet afdoende zullen zijn			• **Niet staken bij INR ≤3,5 van max. 24 uur oud, maar** 1. **Overweeg** aanvullende maatregelen (bijvoorbeeld wondoppervlak verkleinen, faseren behandeling, inhechten resorbeerbare wondverbanden) bij aanwezigheid van meerdere factoren die het bloedingsrisico vergroten (zie kader 1) 2. **Overleg** met trombosedienst/expertisecentrum als wordt ingeschat dat maatregelen onder **"1"** niet afdoende zullen zijn • **Bij INR >3,5 of INR-bepaling >24 uur oud: overleg** trombosedienst/expertisecentrum	• **Bij combinaties met VKA of LMWH: overleg** met trombosedienst/expertisecentrum • **Bij overige combinaties: overleg** met voorschrijver of het veilig is om de medicatie kortdurend aan te passen
Abcesincisie	**Overleg** bij twijfel met MKA-chirurg				
Geleidingsanesthesie	**Niet staken**				

Kader 1. Factoren die het bloedingsrisico vergroten

Bij absentie van gedegen bewijs blijft een klinische inschatting van het bloedingsrisico van ingrepen in de mond van belang.
Combinaties van factoren die het **bloedingsrisico vergroten** zijn bijvoorbeeld:

- een te verwachten gecompliceerd uit te voeren behandeling
- een groot wondoppervlak
- geen mogelijkheid om de wond primair te sluiten
- een geïnfecteerd wondgebied
- geen mogelijkheid tot wondcompressie
- een kwetsbare patiënt

Lokale maatregelen

Bij patiënten die antitrombotica gebruiken wordt hechten na een ingreep in de mond aanbevolen, onafhankelijk van de soort antitrombotica en het al dan niet tijdelijk staken daarvan.

Daarnaast wordt bij patiënten die antitrombotica gebruiken aangeraden ná de ingreep de wond walsend te spoelen met, dan wel te bijten op een gaasje gedrenkt in, tranexaminezuur 5%. Uitzondering op dit advies vormt de groep patiënten die een enkele trombocytenaggregatieremmer ('mono-TAR') gebruikt; bij hen kan tranexaminezuur achterwege gelaten worden. In verband met mogelijk wegspoelen van het bloedstolsel, wordt het aangeraden de mond niet te spoelen (ook niet met desinfecterende vloeistoffen) in de periode dat tranexaminezuur wordt gebruikt.

Het wordt niet aanbevolen routinematig aanvullende lokale maatregelen te nemen, zoals het aanbrengen van resorbeerbare wondverbanden. Dit is wel te overwegen wanneer er sprake is van risico verhogende factoren zoals beschreven in *kader 1 in de aanbeveling van uitgangsvraag 1* en bij continueren van antitrombotica afwijkend van de stopadviezen van uitgangsvraag 1.

Patiënten informeren

De mondzorgverlener dient de patiënten te informeren over de risico's van continueren dan wel tijdelijk staken van antitrombotica bij het ondergaan van een bloedige ingreep in de mondzorg. Bij het geven van een tijdelijk stakingsadvies (volgens uitgangsvraag 1) hoort ook een advies voor het herstarten van de antitrombotica, eventueel in overleg met de voorschrijver dan wel trombosedienst/expertisecentrum.

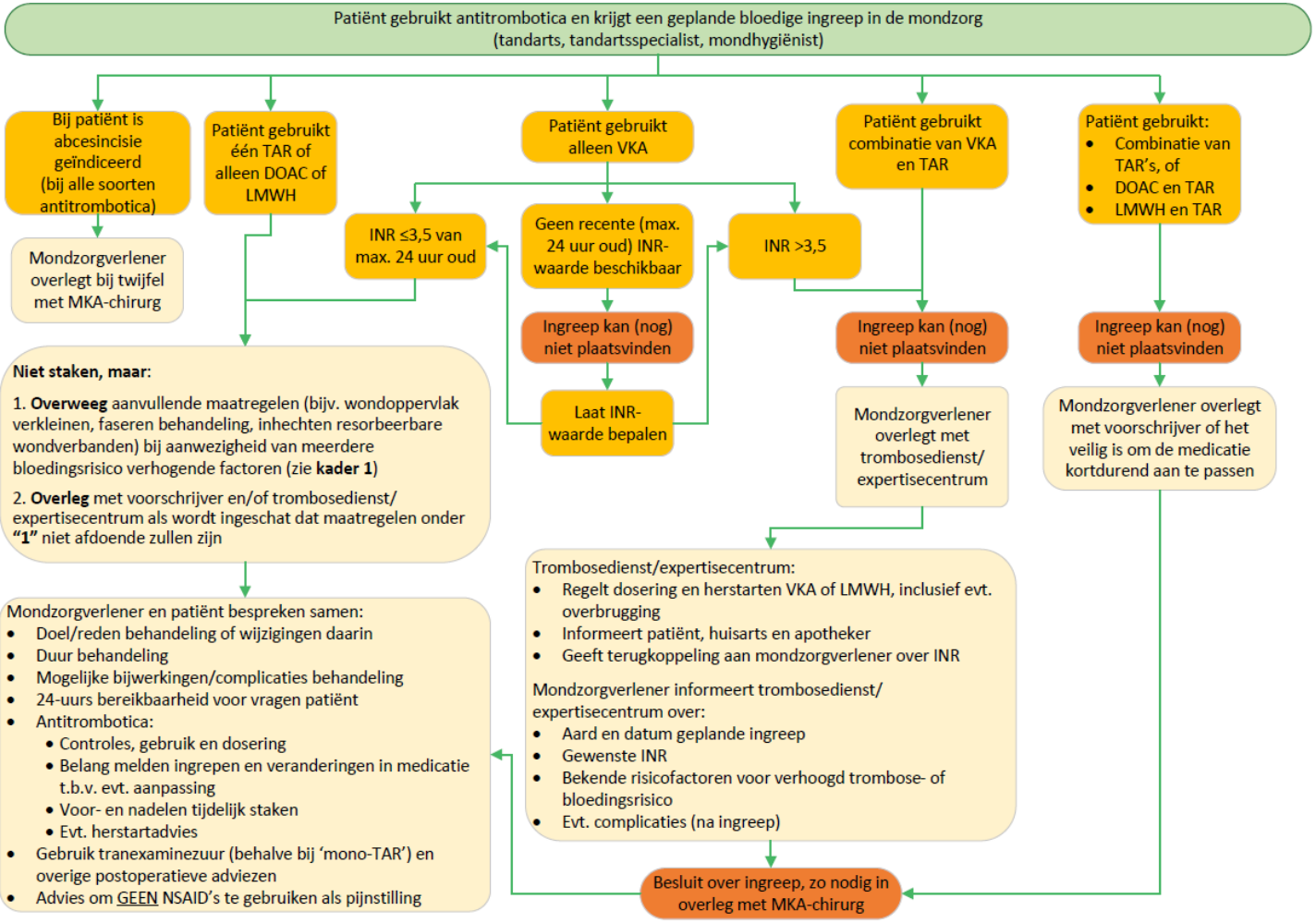
Daarbij is het van belang om na te gaan of de patiënt de informatie heeft begrepen.

NSAID-beleid bij gebruik antitrombotica

Het verdient aanbeveling bij patiënten die antitrombotica gebruiken (onafhankelijk van het al dan niet staken voor de ingreep) en die een bloedige ingreep in de mondzorg ondergaan **geen** NSAID's als pijnstilling voor te schrijven, vanwege het additioneel verhoogde risico op nabloedingen en de beschikbaarheid van alternatieve pijnstillende maatregelen.

De mondzorgverlener dient de patiënt ook **het gebruik van** vrij verkrijgbare NSAID's (OTC) af te raden.

Taakverdeling in de keten



Afkortingen:
DOAC: direct werkende orale anticoagulantia
INR: International Normalized Ratio
LMWH: laag moleculair gewicht heparines
TAR: trombocytenaggregatieremmer
VKA: vitamine K antagonist

Inleiding

Deze klinische praktijkrichtlijn behandelt het aanbevolen beleid bij bloedige ingrepen in de eerste-, tweede- en derdelijns mondzorg, bij patiënten die antitrombotica gebruiken. In deze richtlijn wordt de verzamelnaam **antitrombotica** gebruikt. Dit zijn zowel anticoagulantia (antistollingsmiddelen: VKA, DOAC, LMWH, zie afkortingenlijst) als trombocytenaggregatieremmers.

Antitrombotica worden gebruikt in het kader van behandeling of preventie van arteriële of veneuze trombo-embolieën. Een trombo-embolisch event kan ernstige gevolgen hebben. Patiënten die antitrombotica gebruiken, lopen een verhoogd risico op bloedingen. Bij bloedige ingrepen bij deze patiënten is er derhalve ook een verhoogd risico op nabloedingen. Tijdelijk staken van antitrombotica doet het nabloedingsrisico afnemen, maar verhoogt het risico op een trombo-embolisch event.

De beslissing antitrombotica te staken, om het risico op een nabloeding te beperken, dient daarom niet lichtvaardig te worden genomen. Deze klinische praktijkrichtlijn helpt bij het maken van deze beslissing.

De volgende onderwerpen/uitgangsvragen komen in deze KPR aan de orde:

- Wat is het bloedingsrisico van bloedige ingrepen in de mondzorg bij patiënten die antitrombotica gebruiken en wat is het aanbevolen beleid met betrekking tot het staken daarbij?
- Is het gebruik van lokale maatregelen ter voorkoming van ernstige nabloedingen geïndiceerd bij patiënten die antitrombotica gebruiken (die wel/niet wordt gestaakt voorafgaand aan de ingreep) en een bloedige ingreep in de mondzorg ondergaan?
- Welke informatie heeft de patiënt in de eerste-, tweede- en derdelijns mondzorg die een ingreep ondergaat die gepaard gaat met een bepaald risico op een nabloeding en die antitrombotica gebruikt, nodig om mee te kunnen beslissen over het al dan niet aanpassen van de antitrombotica voor die ingreep en de afweging van een trombo-embolisch event tegen het risico op een ernstige nabloeding?
- Taakverdeling in de keten (samenwerking tussen diverse zorgverleners)
- Is het postoperatief voorschrijven van NSAID's als pijnstilling verantwoord bij patiënten die antitrombotica gebruiken en die een bloedige ingreep in de mondzorg hebben ondergaan?

Voor wie is de richtlijn bedoeld?

Deze KPR is bedoeld voor tandartsen, tandartsspecialisten en mondhygiënisten, verder te noemen mondzorgverleners. Ook andere (mond)zorgverleners kunnen hun voordeel doen met deze KPR.

Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

Zie werkwijze.

Aanleiding voor het maken van de richtlijn

De richtlijn voor antistolling in de mondzorg (ACTA, 2012) voldoet niet meer aan de huidige praktijk, vanwege het gebruik van nieuwe antitrombotica zoals de DOAC's. Daarnaast zijn er in de ACTA-richtlijn omissies geïdentificeerd waarvoor geen oplossingen aanwezig waren. Deze twee punten zijn de directe aanleiding voor de ontwikkeling van deze klinische praktijkrichtlijn. Tevens biedt dit de mogelijkheid om te synchroniseren met de herziening van de landelijke multidisciplinaire richtlijn Antitrombotisch beleid voor huisartsen en medisch specialisten (in herziening) en de Landelijke Standaard Keten Antistolling (in ontwikkeling).

Op 30 oktober 2017 is een *Invitational Conference* georganiseerd met als doel knelpunten te inventariseren en te prioriteren omtrent de mondzorg voor patiënten die antitrombotica gebruiken.

De resultaten van deze bijeenkomst zijn besproken in de Richtlijn Advies Commissie (RAC) van het KIMO, die vervolgens besloten heeft tot het instellen van een Richtlijn Ontwikkel Commissie

(ROC). In januari 2018 heeft deze ROC de werkopdracht ontvangen van de RAC en is aan de slag gegaan.

In 2019 is de klinische praktijkrichtlijn *Bloedige ingrepen in de mondzorg, bij patiënten die antitrombotica gebruiken* door het Kennisinstituut Mondzorg (KIMO) gepubliceerd. In 2024 heeft het KIMO onderzoek uitgevoerd naar de noodzaak tot herziening. Op basis van de uitkomsten is vastgesteld dat de richtlijn Antitrombotica nog eens 5 jaar van kracht kan zijn (tenzij er onverwachte ontwikkelingen zijn die eerdere herziening noodzakelijk maken). De tweede versie van de richtlijn is op een kleine wijziging na in het stroomdiagram verder ongewijzigd gebleven en gepubliceerd in juni 2025.

Toelichting op het onderwerp van de richtlijn

Bloedingen na een ingreep in de mond komen frequent voor. In een systematisch literatuuronderzoek over de incidentie van bloedingen na extractie van de derde molaar werd een incidentie gepubliceerd van 0-1%, en de door de patiënt zelf gerapporteerde incidentie varieerde van 4 tot 61%.(1) Voorlopige resultaten van een Nederlands cohortonderzoek onder dezelfde doelgroep rapporteren een incidentie van door de patiënt gerapporteerde nabloedingen van 38%, waarvan bijna 2% ernstig. Dit betrof patiënten die geen antitrombotica gebruikten.(1) Oudere onderzoeken lieten zien dat, eveneens bij mensen die geen antitrombotica gebruiken, het bloedingsrisico na extractie van de derde molaar stijgt met de leeftijd.(2, 3)

Antitrombotica verhogen het risico op een bloeding die aanvullende behandeling behoeft.

De richtlijn antitrombotisch beleid van de Federatie van Medisch Specialisten (in herziening) maakt onderscheid tussen ingrepen met een laag, intermediair en hoog bloedingsrisico. Alle in de onderhavige richtlijn beschreven ingrepen in de mond worden beschouwd als hebbende een laag bloedingsrisico.

Definities en begrippen

Een nabloeding is door de ROC gedefinieerd als een bloeding naar aanleiding van een ingreep waarvoor een interventie in tweede instantie door een zorgverlener noodzakelijk wordt geacht.

Onder ingrepen in de mondzorg met een risico op nabloedingen vallen in deze richtlijn: extractie van tand of kies, parodontale ingreep, plaatsen implantaat, biopteren, chirurgische verwijdering gebitselement(en), apexresectie, sinusbodemelevatie, peri-implantaire chirurgie, abcesincisie, en geleidingsanesthesie.

Onder parodontale ingrepen in het kader van deze richtlijn worden subgingivale reiniging van het worteloppervlak (*scaling*, *rootplaning* en curettage), gingivectomie, en parodontale chirurgie verstaan. Derhalve vallen solitaire pocketmetingen en het afnemen van een parodontiumstatus niet onder de richtlijn (zie Overwegingen uitgangsvraag 1).

Onder peri-implantaire chirurgie wordt verstaan het aanbrengen van mucosatransplantaten en augmentaties met behulp van (lokaal verkregen) bot of botsubstituten.

Antitrombotica zijn alle middelen die trombose (= bloedstolling in een intact bloedvat) voorkomen.(4) Deze kunnen zowel bij het voorkomen als het behandelen van trombose worden ingezet en zijn als volgt onder te verdelen:

Antitrombotica, relevant voor de mondzorg

Trombocytenaggregatieremmers (TAR), namelijk:

- Acetylsalicylzuur
- Carbasalaatcalcium
- Clopidogrel
- Dipyridamol
- Prasugrel
- Ticagrelor

Anticoagulantia (antistollingsmiddelen), namelijk:

- Vitamine-K-antagonisten (VKA), namelijk acenocoumarol en fenprocoumon
- Direct werkende anticoagulantia (DOAC), namelijk apixaban, dabigatran, edoxaban en rivaroxaban
- Laag moleculair gewicht heparines (LMWH)

Bij de bloedstolling spelen trombocyten en stollingseiwitten een essentiële rol. Trombocytenaggregatieremmers (TAR's) remmen de werking van trombocyten en daarmee de vorming van een goede trombocytenplug en anticoagulantia (antistollingsmiddelen) remmen de werking van de stollingseiwitten en daarmee de vorming van fibrinedraden.

Fibrinolytica, die uitsluitend bij opgenomen patiënten worden voorgeschreven, vallen buiten het bestek van deze richtlijn.
Zie ook *bijlage 7* voor een overzicht van de in Nederland gebruikte antitrombotica (stof- en handelsnamen).

Afkortingenlijst

95%BI	95% betrouwbaarheidsinterval
ACTA	Academisch Centrum Tandheelkunde Amsterdam
AGREE	Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation
CCT	controlled clinical trial
DOAC	direct werkende orale anticoagulantia
EBRO	evidence-based richtlijnontwikkeling
GRADE	Grading of Recommendations, Development and Evaluation
INR	International Normalized Ratio (maat voor stollingstijd)
KIMO	Kennisinstituut Mondzorg
KPR	Klinische praktijkrichtlijn
LMWH	laag moleculair gewicht heparines (low molecular weight heparin)
LSKA	Landelijke Standaard Ketenzorg Antistolling
MESH	Medical Subject Headings
NHG	Nederlands Huisartsen Genootschap
NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drugs
OTC	over the counter (zonder recept verkrijgbaar)
PICO	Patiënt/Populatie, Interventie, Controle, uitkomst (Outcome)
RAC	Richtlijn Advies Commissie
RAR	Richtlijn Autorisatie Raad
RCT	randomised clinical trial
ROC	Richtlijn Ontwikkel Commissie
SD	standaarddeviatie
TAR	trombocytenaggregatieremmer
VKA	vitamine K-antagonist

Verantwoording

Geldigheid

Het Kennisinstituut Mondzorg (KIMO) is als houder van deze praktijkrichtlijn de eerstverantwoordelijke voor het actualiseren ervan. De aan deze praktijkrichtlijn deelnemende wetenschappelijke verenigingen of gebruikers ervan delen de verantwoordelijkheid en informeren de eerstverantwoordelijke over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied. Deze ontwikkelingen kunnen aanleiding zijn om delen van de praktijkrichtlijn of de gehele praktijkrichtlijn te herzien voor de geldigheidsdatum.

In 2019 is de klinische praktijkrichtlijn *Bloedige ingrepen in de mondzorg, bij patiënten die antitrombotica gebruiken* door het Kennisinstituut Mondzorg (KIMO) gepubliceerd. In 2024 heeft het KIMO onderzoek uitgevoerd naar de noodzaak tot herziening. Op basis van de uitkomsten is vastgesteld dat de richtlijn Antitrombotica nog eens 5 jaar van kracht kan zijn (tenzij er onverwachte ontwikkelingen zijn die eerdere herziening noodzakelijk maken). Uiterlijk in juni 2029 bepaalt het bestuur van KIMO, mede op advies van de RAC, of deze praktijkrichtlijn nog actueel is. Wanneer nieuwe ontwikkelingen daartoe aanleiding geven, gebeurt dit eerder. Als de richtlijn geheel of gedeeltelijk moet worden herzien, dan wordt daarvoor een herzieningstraject gestart, met het instellen van een nieuwe ROC.

Doel

De klinische praktijkrichtlijn ‘Bloedige ingrepen in de mondzorg, bij patiënten die antitrombotica gebruiken’ heeft als doel het uitbrengen van uniforme, zoveel mogelijk wetenschappelijk en professioneel-praktisch onderbouwde aanbevelingen met betrekking tot het handelen door tandartsen, tandarts-specialisten en mondhygiënisten bij patiënten die antitrombotica gebruiken bij wie een bloedige ingreep in de mond is voorgenomen. Het doel hiervan is dat tandartsen, tandarts-specialisten en mondhygiënisten aanbevelingen krijgen om veilig patiënten te kunnen behandelen die antitrombotica gebruiken. Voor patiënten die antitrombotica gebruiken is het belangrijk dat zij geïnformeerd mee kunnen beslissen over het al dan niet tijdelijk staken van antitrombotica.

Ook wordt met deze richtlijn het beleid binnen de mondzorg afgestemd met dat van huisartsen en medisch specialisten, middels afstemming met de richtlijn antitrombotisch beleid van de Federatie Medisch Specialisten en het Nederlands Huisartsen Genootschap, die op dit moment in herziening is, en de Landelijke Transmurale Afspraak Antistolling, die op dit moment ontwikkeld wordt.

Doelgroep

De richtlijn is van toepassing op alle patiënten die antitrombotica gebruiken bij wie een bloedige ingreep in de mondzorg is voorgenomen. De richtlijn is bedoeld voor tandartsen, tandarts-specialisten en mondhygiënisten. Ook andere (mond)zorgverleners kunnen hun voordeel doen met deze KPR.

Initiatief

Op initiatief van het Kennisinstituut Mondzorg (KIMO) is in augustus 2017 gestart met de voorbereiding van de ontwikkeling van deze praktijkrichtlijn. Het onderzoek tot noodzaak van herziening van deze praktijkrichtlijn in 2024 staat in de meerjarenagenda en de meerjarenbegroting van KIMO.

Financiering

De ontwikkeling van de richtlijn ‘Bloedige ingrepen in de mondzorg, bij patiënten die antitrombotica gebruiken’ is gefinancierd vanuit het meerjarenprogramma voor klinische praktijkrichtlijnen van KIMO.

Samenstelling van de Richtlijn Ontwikkel Commissie (ROC)

Deze klinische praktijkrichtlijn is ontwikkeld door een door het KIMO benoemde commissie, bestaande uit de volgende personen:

- Prof.dr. F.R. Rozema, hoogleraar orale geneeskunde ACTA/Amsterdam UMC, loc. AMC, MKA-chirurg, Amsterdam (voorzitter ROC)
- Drs. M.K. Tuut, epidemioloog/richtlijnmethodoloog, PROVA, Varsseveld (secretaris ROC)
- Drs. A.M.H.J. Auwerda, beleidsadviseur Harteraad, Den Haag, namens Harteraad, vanaf 1 juli 2019
- Dr. D.E. van Diermen, arts-docent ACTA, Amsterdam, namens de Vereniging Medisch Tandheelkundige Interactie
- Dr. P.A.A.M. van der Geld MSc psych, tandarts-praktijkeigenaar, Vught, namens de Koninklijke Nederlandse Maatschappij tot bevordering der Tandheelkunde
- J.E.M. Graswinckel, MSc, tandarts-parodontoloog, Rotterdam, namens de Nederlandse Vereniging voor Parodontologie
- Dr. W.J. Klüter, tandarts-geriatrie, Nijmegen, namens de Nederlandse Vereniging voor Gerodontologie
- A.M. Kors-Walraven, MSc BA, beleidsadviseur Harteraad, Den Haag, namens Harteraad, tot 1 juli 2019
- Dr. M.J.H.A. Kruip, internist-hematoloog, Erasmus MC, Rotterdam, namens de Nederlandse Internisten Vereniging
- Dr. B. van Minnen, MKA-chirurg, UMCG, Groningen, namens de Nederlandse Vereniging voor Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie
- Drs. G. Piersma-Wichers, internist, directeur trombosedienst, Certe, Groningen, namens de Federatie Nederlandse Trombosediensten

Mariska Tuut heeft het literatuuronderzoek verricht en concepten voor de richtlijnteksten geschreven, met raadpleging van Fred Rozema, Denise van Diermen, Pieter van der Geld, Julie Graswinckel, Wim Klüter, Anne Kors-Walraven, Marieke Kruip en Baucke van Minnen en Margriet Piersma-Wichers als zogenoemde inhoudelijk betrokken experts (zie paragraaf Uitgangsvragen en uitkomstmaten).

Redactie van de concept richtlijnteksten heeft plaatsgevonden door Fred Rozema en Mariska Tuut, aan de hand van commentaren ingebracht door de leden van de ROC. Mariska Tuut heeft de ROC-vergaderingen genotuleerd. Anne Kors-Walraven, in de laatste fase van de ontwikkeling van de richtlijn opgevolgd door Annemarie Auwerda, heeft in alle fasen van de ontwikkeling van de richtlijn het patiëntenperspectief ingebracht.

Alle ROC-leden zijn verantwoordelijk voor en stemmen in met de volledige tekst van deze richtlijn.

Belangenverklaring

De leden van de ROC hebben schriftelijk verklaard of ze in de laatste vijf jaar een (financieel ondersteunde) betrekking onderhielden met commerciële bedrijven, organisaties of instellingen die in verband staan met het onderwerp van de richtlijn. Hierbij is geen belemmering voor participatie in de ROC geconstateerd. De belangenverklaringen zijn op te vragen bij het KIMO.

Methode ontwikkeling

Evidence-based.

Werkwijze

De ontwikkeling van de richtlijn ‘Bloedige ingrepen in de mondzorg, bij patiënten die antitrombotica gebruiken’ is uitgevoerd volgens de criteria, die zijn beschreven in het AGREE-II instrument.

Dit is een internationaal gevalideerd en geaccepteerd handvat voor de ontwikkeling van evidence-based richtlijnen.(5) Daarnaast is gebruik gemaakt van de adviezen van Leidraad voor Kwaliteitsstandaarden, zoals beschreven door de Adviesgroep Kwaliteitsstandaarden van het Zorginstituut Nederland.(6) Ook is het Toetsingskader kwaliteitsstandaarden, informatiestandaarden & meetinstrumenten 2015, versie 2.1 d.d. 18 juni 2018, geraadpleegd.

De kracht van het wetenschappelijke bewijs is beoordeeld volgens de principes van de GRADE methodiek. De GRADE evidence profielen zijn gemaakt met de guidelinedevelopment tool (http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/). GRADE staat voor 'Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation' (www.gradeworkinggroup.org).

Alle leden van de ROC hebben ten minste geparticipeerd in een eendaagse EBRO-training, verzorgd door het KIMO, of zijn geschoold in het ontwikkelen van EBRO-richtlijnen.

Knelpuntenanalyse

Op 30 oktober 2017 is een *Invitational Conference* georganiseerd met als doel knelpunten te inventariseren en te prioriteren omtrent de mondzorg voor patiënten die antitrombotica gebruiken. Voor deze invitational conference waren de volgende partijen uitgenodigd. De deelnemers zijn met een * aangegeven:

- Associatie Nederlandse Tandartsen (ANT) (in 2021 opgegaan in de KNMT)
- Federatie van Nederlandse Trombosediensten (FNT) *
- Federatie Tandheelkundige Wetenschappelijke Verenigingen (FTWV) *
- Harteraad*
- Inspectie voor de Gezondheidszorg en Jeugd
- Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP) *
- Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Tandheelkunde (KNMT) *
- Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) *
- Nederlandse Internisten Vereniging (NIV) *
- Nederlandse Vereniging voor Gerodontologie (NVGd) *
- Nederlandse Vereniging van Mondhygiënisten (NVM-mondhygiënisten) *
- Nederlandse Vereniging van Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie (NVMKA) *
- Nederlandse Vereniging voor Orale Implantologie (NVOI) *
- Nederlandse Wetenschappelijke Vereniging van Tandartsen (NWVT) *
- Organisatie van Nederlandse Tandprothetici (ONT)
- Patiëntenfederatie Nederland (PN)*
- Richtlijn Advies Commissie KIMO (RAC) *
- Vereniging Medisch Tandheelkundige Interactie (VMTI) *
- Zorginstituut Nederland (ZIN)
- Zorgverzekeraars Nederland (ZN)

Een lijst met mogelijke knelpunten is aan de deelnemers van de invitational conference voorgelegd en bediscussieerd. Ook zijn eventuele aanvullende knelpunten geïnventariseerd. Het resultaat van de invitational conference is besproken in de RAC van KIMO en de ROC, waarna de knelpunten en uitgangsvragen zijn vastgesteld. De ROC is in januari 2018 van start gegaan.

Uitgangsvragen en uitkomstmaten

De ROC heeft in de eerste vergadering de uitgangsvragen vastgesteld en verder uitgewerkt in PICO's (Patiënten/Populatie, Interventie, Controle, Uitkomst (Outcome)). De PICO's zijn uitgewerkt door de bij de ROC betrokken richtlijnmethodoloog, daarbij bijgestaan door inhoudelijk betrokken leden van de ROC per uitgangsvraag, de zogenoemde inhoudelijk betrokken experts per

uitgangsvraag. De volgende uitgangsvragen, inclusief PICO's, uitkomstmaten en wijze van uitwerking zijn vastgesteld:

1. **Inschatten bloedingsrisico en beleid bij ingrepen, met inachtneming van het trombose- en bloedingsrisico**
   Uitgangsvraag: Wat is het bloedingsrisico van bloedige ingrepen in de mondzorg bij patiënten die antitrombotica gebruiken en wat is het aanbevolen beleid t.a.v. met betrekking tot het staken daarbij?
   Uitwerking in PICO's:
   P: Patiënten in de eerste-, tweede- en derdelijns mondzorg die anticoagulantia en/of trombocytenaggregatieremmers (TAR, VKA, DOAC, LMWH, combinatie) gebruiken
   I: Verschillende ingrepen (extractie gebitselement(en), parodontale ingrepen, (peri-) implantologische ingrepen, biopteren, abcesincisie, geleidingsanesthesie, chirurgische verwijdering gebitselement(en), apexresectie, sinusbodemelevatie)
   C: -
   O: Bloedingsrisico
   Wijze van uitwerking: systematisch literatuuronderzoek (evidence-based).
   Inhoudelijk betrokken experts: Denise van Diermen, Marieke Kruip

2. **Beleid ten aanzien van lokale maatregelen**
   Uitgangsvraag: Is het gebruik van lokale maatregelen ter voorkoming van ernstige nabloedingen geïndiceerd bij patiënten die antitrombotica gebruiken (die wel/niet wordt gestaakt voorafgaand aan de ingreep) en een bloedige ingreep in de mondzorg ondergaan?
   Uitwerking in PICO:
   P: Patiënten in de eerste-, tweede- en derdelijns mondzorg die anticoagulantia en/of trombocytenaggregatieremmers (TAR, VKA, DOAC, LMWH, combinatie) gebruiken en die een bloedige ingreep in de mondzorg ondergaan
   I: Lokale maatregelen (bijvoorbeeld tranexaminezuur, hechten)
   C: Geen lokale maatregelen
   O: Kans op nabloedingen
   Wijze van uitwerking: systematisch literatuuronderzoek (evidence-based).
   Inhoudelijk betrokken expert: Baucke van Minnen

3. **Patiënten informeren**
   Uitgangsvraag: Welke informatie heeft de patiënt in de eerste-, tweede- en derdelijns mondzorg die een ingreep ondergaat die gepaard gaat met een bepaald risico op een nabloeding en die antitrombotica gebruikt, nodig om mee te kunnen beslissen over het al dan niet aanpassen van de antitrombotica voor die ingreep en de afweging van een trombo-embolisch event tegen het risico op een ernstige nabloeding?
   Wijze van uitwerking: consensus-based, discussie in de werkgroep
   Inhoudelijk betrokken experts: Anne Kors-Walraven, Wim Klüter

4. **Taakverdeling in de keten (samenwerking tussen diverse zorgverleners)**
   Het gaat hierbij om organisatorische aspecten rondom verantwoordelijkheden, verwijzing en dossiervorming van zorgverleners met betrekking tot het antitrombotica beleid.
   Wijze van uitwerking: Aansluiten bij LSKA, Landelijke Standaard Ketenzorg Antistolling en Landelijke Transmurale Afspraak
   Inhoudelijk betrokken experts: Pieter van der Geld, Fred Rozema, Margriet Piersma-Wichers, Marieke Kruip

5. NSAID-beleid bij gebruik antitrombotica

Het gaat hierbij met name om de veiligheid bij het gebruik van NSAID's (met een bloedingsrisico verhogend effect) door mensen die antitrombotica gebruiken en die een ingreep hebben ondergaan

Uitgangsvraag: Is het postoperatief voorschrijven van NSAID's als pijnstilling verantwoord bij patiënten die antitrombotica gebruiken en die een bloedige ingreep in de mondzorg hebben ondergaan?

Uitwerking in PICO's

P: Patiënten in de eerste-, tweede- en derdelijns mondzorg die anticoagulantia en/of trombocytenaggregatieremmers (TAR, VKA, DOAC, LMWH, combinatie) gebruiken en die een ingreep ondergaan

I: Gebruik NSAID's (direct na de ingreep en tot 14 dagen daarna)

C: Geen gebruik NSAID's

O: Toegevoegde bloedingsrisico

Wijze van uitwerking: systematisch literatuuronderzoek (evidence-based).

Inhoudelijk betrokken experts: Margriet Piersma-Wichers, Marieke Kruip

Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur

De uitgangsvragen 1, 2 en 5 zijn uitgewerkt met behulp van systematisch literatuuronderzoek. Er bleken geen recente buitenlandse richtlijnen beschikbaar dit deze vragen konden beantwoorden. Daarom is naar evidence gezocht op 22 februari 2018 met een literatuursearch in Medline. De volledige zoekstrategie is opgenomen in bijlage 1. Er is gezocht met een combinatie van MESH-termen en vrije tekstwoorden naar artikelen die de uitgangsvragen zouden kunnen beantwoorden gepubliceerd in het Engels, Duits, Frans en Nederlands.

Bij vraag 1 (inschatten bloedingsrisico) is gezocht naar prognostisch en dwarsdoorsnede onderzoek, gepubliceerd vanaf 2000. Deze grens is gekozen omdat pas na 2000 de focus is verlegd van bloedingsrisico naar tromboserisico; prospectief continueren van antitrombotica is volgens de ROC voordien niet onderzocht. Bij vraag 2 (beleid lokale maatregelen) is gezocht naar experimenteel onderzoek en bij vraag 5 (NSAID's) is gezocht naar literatuur verschenen vanaf 1990. De gevonden literatuur is vervolgens geselecteerd in nauwe samenwerking tussen de methodoloog en de inhoudelijk experts. Hierbij is eerst op basis van titel en abstract geselecteerd op studiedesign (ten minste systematisch opgezet onderzoek bij mensen, voldoen aan de eerder gestelde criteria) en inhoud (sluit het artikel aan bij de uitgangsvraag?). Bij de uitgangsvragen 1 en 2 is vervolgens nader geselecteerd, om de opbrengst te beperken tot artikelen van potentieel hoge kwaliteit. Bij uitgangsvraag 1 is daarom per mondzorginterventie en per klasse antitrombotica gekeken naar de beschikbaarheid van systematische reviews van recente datum. De opbrengst hiervan is aangevuld met literatuur die na de inclusiedatum van de verschillende systematische reviews is verschenen en met vergelijkend onderzoek voor de interventies en klassen antitrombotica waarvoor geen systematische review beschikbaar was.

De opbrengst van de literatuursearch, en de daaruit volgende selectie is als volgt:

	Vraag	Opbrengst literatuur-search	Opbrengst na 1e litera-tuurselectie	Opbrengst na 2e literatuurselectie
1	Inschatten bloedings-risico	398	109	Zie onderstaande tabel
2	Lokale maatregelen	158	38	17
5	NSAID's	145	13	

Tweede literatuurselectie risicoschatting bloedingen mondzorgingrepen (vet: systematische review)

Medicatie → Ingrepen ↓	TAR	VKA	DOAC	LMWH	Combinaties
Algemeen	**Van Diermen, 2013** Doganay, 2018	**Van Diermen, 2013**		**Van Diermen, 2013**	Doganay, 2018
Extractie gebitsele-ment(en)	**Zhao, 2015 (inclusie septem-ber 2014)** Doganay, 2018 Yanamoto, 2017 Rojanaworarit, 2017 Eapen, 2017 Dinkova, 2017 Caliskan, 2017 Sahasivam, 2016 Lu, 2016 Sui, 2015 Bajkin, 2015 (Br J Oral Maxillofac Surg) Girotra, 2014 Darawade, 2014 Broekema, 2014	**Shi, 2017 (inclusie de-cember 2016)** **Yang, 2016 (inclusie maart 2016)** Suresh, 2017 Caliskan, 2017 Biedermann, 2017 Shaer, 2016 Febbo, 2016	**Lusk, 2017 (inclusie ja-nuari 2017)** Miclotte, 2017 Caliskan, 2017	Hong, 2010 Bajkin, 2009	Doganay, 2018 Yanamoto, 2017 Buhatem Medeiros, 2017 Sahasivam, 2016 Sadeghi-Ghahrody, 2016 Lu, 2016 Olmos-Carrasco, 2015 Bajkin, 2015 (Br J Oral Maxillofac Surg) Girotra, 2014 Morimoto, 2011 Lillis, 2011
Parodontale ingreep	Rojanaworarit, 2017	Biedermann, 2017 Shaer, 2016			
Plaatsen implantaat	Clemm, 2016 Broekema, 2014	**Shi, 2017 (inclusie de-cember 2016)** Biedermann, 2017 Clemm, 2016	**Shi, 2017 (inclusie de-cember 2016)** **Lusk, 2017 (inclusie ja-nuari 2017)**	Clemm, 2016	
Biopteren	Girotra, 2014	Bajkin, 2015 (J Am Dent Assoc)			Girotra, 2014
Abcesincisie		Biedermann, 2017			
Geleidingsanesthesie					
Chirurgische verwij-dering gebitsele-ment(en)	**Zhao, 2015 (inclusie septem-ber 2014)** Rojanaworarit, 2017 Girotra, 2014	**Kämmerer, 2015 (inclusie 1994-juli 2014)** Bajkin, 2015 (J Am Dent Assoc)	Hanken, 2016		Olmos-Carrasco, 2015 Girotra, 2014
Apexresectie		**Shi, 2017**	**Lusk, 2017**		

		(inclusie december 2016)	**(inclusie januari 2017)**		
Sinusbodemelevatie	Clemm, 2016	Clemm, 2016	Clemm, 2016	Clemm, 2016	
Peri-implantaire chirurgie	Rojanaworarit, 2017 Clemm, 2016 Girotra, 2014	**Kämmerer, 2015 (inclusie 1994-juli 2014)** Clemm, 2016	Clemm, 2016	Clemm, 2016	Girotra, 2014

Beoordeling van de literatuur

Alle geselecteerde literatuur is, in fulltekst, beoordeeld op kwaliteit en inhoud door de aan de ROC verbonden richtlijnmethodoloog. De bevindingen hieruit zijn samengevat in tabellen met studiekarakteristieken (zie bijlage 2) en bovendien kort beschreven bij de uitwerking van de uitgangsvragen in de hoofdtekst. Alle bevindingen zijn beoordeeld door inhoudelijk betrokken experts uit de ROC.

De kracht van het wetenschappelijke bewijs is beoordeeld volgens de principes van de GRADE methodiek.(7-13). GRADE evidence profielen, gemaakt met de *guidelinedevelopment tool* (http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/) per uitgangsvraag zijn weergegeven in bijlage 3. Op basis van de evidence zijn conclusies geformuleerd, voorzien van een gradering volgens de GRADE methodiek. De betekenis van deze gradering is als volgt:

GRADE	Symbool	Definitie
Hoog	⊕⊕⊕⊕	• Er is **veel vertrouwen** dat het werkelijke effect dicht in de buurt ligt van de schatting van het effect • Het is zeer onwaarschijnlijk dat de conclusie verandert als er verder onderzoek wordt gedaan
Matig	⊕⊕⊕O	• Er is **matig vertrouwen** in de schatting van het effect: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij de schatting van het effect, maar er is een mogelijkheid dat het hier substantieel van afwijkt • Het is mogelijk dat de conclusie verandert als er verder onderzoek wordt gedaan
Laag	⊕⊕OO	• Er is **beperkt vertrouwen** in de schatting van het effect: het werkelijke effect kan substantieel verschillend zijn van de schatting van het effect • Het is waarschijnlijk dat de conclusie verandert als er verder onderzoek wordt gedaan
Zeer laag	⊕OOO	• Er is **weinig vertrouwen** in de schatting van het effect: het werkelijke effect wijkt waarschijnlijk substantieel af van de schatting van het effect • De conclusie is zeer onzeker

Meta-analyses voor deze richtlijn zijn gemaakt met RevMan 5.3.

Van evidence naar aanbevelingen

In de klinische besluitvorming zijn naast (de kwaliteit van) het wetenschappelijk bewijs ook andere aspecten van belang. Dit betreft onder meer waarden en voorkeuren van patiënten, kosten, balans tussen gewenste en ongewenste effecten van interventies en organisatorische aspecten.(7, 8). Op basis van de evidence en de overige overwegingen zijn vervolgens door de ROC aanbevelingen geformuleerd.

Op het gebied van (staken van) antitrombotica bij bloedige ingrepen in de mondzorg is nauwelijks literatuur van adequate wetenschappelijke kwaliteit beschikbaar. De kwaliteit van het gevonden bewijs is bij veel conclusies dan ook laag tot zeer laag.

Dat heeft tot gevolg dat bij het formuleren van de aanbevelingen gebruikgemaakt moest worden van de kennis en de ervaring van de leden van de ROC.

Dat de beschikbare wetenschappelijke literatuur slechts beperkt antwoord geeft op de uitgangsvragen, betekent niet dat de geformuleerde aanbevelingen amper waarde hebben. Bij de al dan niet strikte formulering van de aanbevelingen is door de ROC rekening gehouden met de beschikbare evidence, kennis en praktijkervaring.

Over de overwegingen en de aanbevelingen is in bijeenkomsten van de ROC consensus bereikt op basis van klinische expertise, *Good Clinical Practice* en farmacokinetische principes (NSAID's). Daarnaast zijn teksten verder aangescherpt middels schriftelijke rondes binnen de ROC.

Indicatorontwikkeling

Deze voorgestelde indicatoren zijn uitdrukkelijk bedoeld voor interne kwaliteitsborging en -verbetering (met minimale registratielast):

- percentage nabloeding waarvoor aanvullende behandeling postoperatief noodzakelijk is bij patiënten die regulier antitrombotica gebruiken.
- percentage patiënten aan wie de mondzorgverlener adequate informatie heeft gegeven.
- percentage patiënten dat tranexaminezuur voorgeschreven krijgt.
- percentage patiënten bij wie de mondzorgverlener gemotiveerd afwijkt van de richtlijn

Klankbordgroep

Organisaties en/of verenigingen die geen deel uitmaken van de ROC, maar wel specifieke expertise bezitten met betrekking tot dit richtlijnonderwerp, zijn aan het begin van het ontwikkeltraject uitgenodigd om zitting te nemen in de klankbordgroep. De taak van de klankbordgroep is om feedback/advies te geven op voorstellen en concepten die de ROC formuleert. Afhankelijk van de aard van de voorgelegde vragen is bekeken of de klankbordleden hun reactie schriftelijk geven of uitgenodigd worden voor een bijeenkomst waarin de vragen worden besproken.

De klankbordgroep is gedurende het ontwikkeltraject van de richtlijn, in januari 2019, schriftelijk benaderd om een reactie op de conceptversie van de KPR te geven.

De leden van de klankbordgroep waren:

- Dr. R.J.J. van Es, MKA-chirurg, namens de Nederlandse Wetenschappelijke Vereniging van Tandartsen
- Drs. P.M. de Groot, tandarts/algemeen practicus met specifieke expertise
- A. Horikx, Geneesmiddelen Informatiecentrum (GIC), namens de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter Bevordering der Pharmacie
- S.C.C. Kuijpers, MKA-chirurg, namens de Nederlandse Vereniging voor Orale Implantologie
- S.M. Labots-Vogelesang, huisarts, namens het Nederlands Huisartsen Genootschap
- Drs. J.H. Weijmar, adviserend tandarts Zorgverzekeraars Nederland
- M.J. Ruwe, mondhygiënist, namens Nederlandse Vereniging van mondhygiënisten

Het commentaar van de leden van de klankbordgroep is besproken binnen de ROC en er is consensus verkregen over nieuwe conceptteksten.

Commentaar- en autorisatiefase

Daarna is de conceptrichtlijn in april 2019 in een brede commentaarronde voorgelegd aan de volgende betrokken wetenschappelijke en beroepsverenigingen, evenals aan andere bij het onderwerp betrokken organisaties:

- ANT
- KNMT
- FTWV, en in het bijzonder NVGd, NVGPT, NVMKA, NVOI, NVvE, NVvP, NVVvRT, NWVT, VBTGG, VMTI, VTvT/OVAP

- Federatie Nederlandse Trombosediensten
- Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
- KNMP
- NHG
- NIV
- NVM-mondhygiënisten
- ONT
- Opleidingen Tandheelkunde en Mondzorgkunde ACTA, UMCG en RadboudUMC
- Patiëntenfederatie Nederland
- Zorginstituut Nederland
- Zorgverzekeraars Nederland

De commentaren zijn daarna verzameld en in de ROC besproken. Hieruit is de definitieve conceptrichtlijn ontstaan, die door de ROC aan het bestuur van het KIMO is aangeboden.
Het bestuur van het KIMO heeft de KPR ter autorisatie aan de Richtlijn Autorisatie Raad (RAR) voorgelegd, die in oktober 2019 het adviesrapport heeft uitgebracht. Vervolgens is de KPR ter vaststelling voorgelegd aan de Algemene Ledenvergadering van KIMO.

Implementatie

De ontwikkeling van een nieuwe richtlijn is niet los te zien van de invoering ervan. Bij alle fasen van de ontwikkeling van de richtlijn wordt daarom rekening gehouden met de implementatie. Zo zijn bijvoorbeeld bij de invitational conference knelpunten uit de praktijk geïnventariseerd, waarvan het veld graag wil dat ze opgelost worden. Ook bij het formuleren van aanbevelingen wordt rekening gehouden met de implementeerbaarheid daarvan. In het implementatieplan, behorend bij de richtlijn, worden belemmerende en bevorderende factoren voor invoering van de richtlijn besproken. Het inpassen van een richtlijn in de dagelijkse praktijk betekent voor veel gebruikers immers een verandering van routine. Zo stopt het proces niet bij de ontwikkeling en publicatie van de richtlijn, maar is de implementatie ervan een logisch proces in nauwe samenwerking met de leden van het KIMO, de ANT, de FTWV en de KNMT en NVM-mondhygiënisten.

Een implementatieplan van deze klinische praktijkrichtlijn is opgenomen in bijlage 4.

Een bijlage met vastgestelde kennislacunes – derhalve aanbevelingen voor nader wetenschappelijk onderzoek – is opgenomen in bijlage 5.

Patiëntenperspectief

Het patiëntenperspectief in deze richtlijn is gewaarborgd door deelname van de Patiëntenfederatie Nederland aan de *Invitational* Conference, vooral door participatie van een gemandateerde vertegenwoordiger van Harteraad in de ROC en door deelname van Harteraad aan de brede commentaarronde.

Bovendien is één van de uitgangsvragen volledig gericht op de informatiebehoefte van patiënten om geïnformeerd besluiten te kunnen nemen. Tot slot is informatie voor patiënten over deze richtlijn opgenomen in bijlage 6.

Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar op ‘evidence' gebaseerde inzichten en aanbevelingen waaraan (mond)zorgverleners moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Na autorisatie van de richtlijn door een beroepsvereniging, wordt de richtlijn gezien als deel van de ‘professionele standaard'. Aangezien de aanbevelingen hoofdzakelijk gebaseerd zijn op de ‘gemiddelde patiënt', kunnen (mond)zorgverleners op basis van hun professionele autonomie waar nodig afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen kan in bepaalde situaties zelfs noodzakelijk zijn. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd en gedocumenteerd te worden.

Uitgangsvraag 1: Inschatten bloedingsrisico

Uitgangsvraag: Wat is het bloedingsrisico van bloedige ingrepen in de mondzorg bij patiënten die antitrombotica gebruiken en wat is het aanbevolen beleid met betrekking tot het staken daarbij?

Aanbevelingen

Medicatie → **Ingrepen ↓**	**TAR** (trombocyten-aggregatie-remmers)	**DOAC** (direct werkende orale anticoagulantia)	**Regulier gebruik LMWH** (laag moleculair gewicht heparines)	**VKA** (vitamine K-antagonisten)	**Combinaties** **(inclusief combinaties van TAR)**
• **Extractie gebitselement(en)** • **Parodontale ingreep** • **Plaatsen implantaat** • **Biopteren** • **Chirurgische verwijdering gebitselement(en)** • **Apexresectie** • **Sinusbodemelevatie** • **Peri-implantaire chirurgie**	**Niet staken, maar**: **1. Overweeg** aanvullende maatregelen (bijvoorbeeld wondoppervlak verkleinen, faseren behandeling, inhechten resorbeerbare wondverbanden) bij aanwezigheid van meerdere factoren die het bloedingsrisico vergroten (zie **kader 1**) **2. Overleg** met voorschrijver en/of trombosedienst/expertisecentrum als wordt ingeschat dat maatregelen onder **"1"** niet afdoende zullen zijn			• **Niet staken bij INR ≤3,5 van max. 24 uur oud, maar** **1. Overweeg** aanvullende maatregelen (bijvoorbeeld wondoppervlak verkleinen, faseren behandeling, inhechten resorbeerbare wondverbanden) bij aanwezigheid van meerdere factoren die het bloedingsrisico vergroten (zie kader 1) **2. Overleg** met trombosedienst/expertisecentrum als wordt ingeschat dat maatregelen onder **"1"** niet afdoende zullen zijn • **Bij INR >3,5 of INR-bepaling >24 uur oud: overleg** trombosedienst/expertisecentrum	• **Bij combinaties met VKA of LMWH: overleg** met trombosedienst/expertisecentrum • **Bij overige combinaties: overleg** met voorschrijver of het veilig is om de medicatie kortdurend aan te passen
Abcesincisie	**Overleg** bij twijfel met MKA-chirurg				
Geleidingsanesthesie	**Niet staken**				

Kader 1. Factoren die het bloedingsrisico vergroten

Bij absentie van gedegen bewijs blijft een klinische inschatting van het bloedingsrisico van ingrepen in de mond van belang.
Combinaties van factoren die het **bloedingsrisico vergroten** zijn bijvoorbeeld:

- een te verwachten gecompliceerd uit te voeren behandeling
- een groot wondoppervlak
- geen mogelijkheid om de wond primair te sluiten
- een geïnfecteerd wondgebied
- geen mogelijkheid tot wondcompressie
- een kwetsbare patiënt

Overwegingen

De kwaliteit van het bewijs is over het algemeen zeer laag. Dat wil zeggen dat er weinig houvast is om een goed advies te geven omtrent het bloedingsrisico na bloedige ingrepen in de mondzorg bij patiënten die antitrombotica gebruiken.

De voor- en nadelen van het al dan niet staken van antitrombotica voor bloedige ingrepen in de mondzorg moeten worden afgewogen, in het bijzonder ten aanzien van het tromboserisico. Het bloedingsrisico moet bij bloedige ingrepen in de mondzorg altijd als laag beschouwd worden, behoudens de benoemde risico verhogende factoren (zie *kader 1*).

Er zijn vanuit de literatuur en de kliniek geen aanwijzingen dat het aantal te extraheren gebitselementen of te plaatsen implantaten het bloedingsrisico substantieel beïnvloeden, behoudens de benoemde risico verhogende factoren (zie kader 1).

Pocketmeting(en) worden beoordeeld als diagnostische handeling(en) zonder verhoogd bloedingsrisico. Dat laat onverlet dat bij bloedingen tijdens het pocket meten bezien moet worden of aanvullende metingen op dat moment verantwoord zijn en/of dat aanvullende maatregelen moeten worden genomen.

Bij patiënten die vitamine K-antagonisten gebruiken is bepaling van de INR van belang. Tegenwoordig geldt dat de therapeutische instelling doorgaans 2,0 tot 3,0 bedraagt.(14) Echter wordt in de literatuur een INR tot en met 3,5 veilig geacht voor het uitvoeren van bloedige ingrepen in de mondzorg (zie Onderbouwing VKA).

Onafhankelijk van de vraag of antitrombotica al dan niet gebruikt worden, gaat de ROC ervan uit dat de algemene principes van goede mondzorg (zoals een adequate medische anamnese, *gentle tissue handling*, hechten en wondcompressie) gehanteerd worden. Ook gaat de ROC ervan uit dat in overleg met de patiënt het antitromboticabeleid wordt bepaald. Daarnaast dienen goede postoperatieve instructies aan de patiënt te worden gegeven.

Bij absentie van gedegen bewijs blijft een klinische inschatting van het bloedingsrisico van ingrepen in de mond van belang. **Combinaties van factoren** die het bloedingsrisico vergroten zijn bijvoorbeeld:

- een te verwachten gecompliceerd uit te voeren behandeling
- een groot wondoppervlak
- geen mogelijkheid om de wond primair te sluiten
- een geïnfecteerd wondgebied
- geen mogelijkheid tot wondcompressie
- een kwetsbare patiënt

De Richtlijn Ontwikkel Commissie heeft op basis van het beschikbare bewijs en bovenstaande factoren op basis van professionele expertise aanbevelingen geformuleerd per ingreep, per geneesmiddelsoort.

De ROC heeft gemeend de abcesincisie apart te benoemen, omdat een abces in omvang erg kan variëren en daarmee de consequenties van een abcesincisie erg kan beïnvloeden. Derhalve wordt geadviseerd bij twijfel te overleggen met de MKA-chirurg.

Er zijn een aantal niet-benoemde ingrepen in deze richtlijn, zoals verwijderen van exostosen, frenulumextirpatie, plaatsen botankers, vrijleggen geretineerde gebitselementen, etc. Deze ingrepen worden qua bloedingsrisico door de ROC gezien als gelijkgesteld aan of minder invasief dan de in deze uitgangsvraag omschreven ingrepen.

Aanvullende maatregelen (bijvoorbeeld wondoppervlak verkleinen, faseren behandeling, inhechten resorbeerbare wondverbanden) kunnen het nabloedingsrisico verlagen.

Onderbouwing

Literatuursearch en -selectie

Voor deze uitgangsvraag is op 22 februari 2018 in Medline naar bewijs uit de literatuur gezocht (zie bijlage 1 voor de zoekverantwoording). Daarbij is gezocht naar prognostisch en dwarsdoorsnedeonderzoek, verschenen vanaf 2000, waarbij een combinatie van zoektermen en *MeSH-headings* is gebruikt op het gebied van de verschillende typen antitrombotica en de verschillende ingrepen in de mondzorg. Het doel was daarbij om het bloedingsrisico in te kunnen schatten van de combinaties van middelen en ingrepen, zoals weergegeven in onderstaande matrix. De verschillende cellen van deze matrix worden achtereenvolgens in dit hoofdstuk besproken.

Medicatie → Ingrepen ↓	TAR	VKA	DOAC	LMWH	Combinaties
Extractie gebitselement(en)					
Parodontale ingreep					
Plaatsen implantaat					
Biopteren					
Abcesincisie					
Geleidingsanesthesie					
Chirurgische verwijdering gebitselement(en)					
Apexresectie					
Sinusbodemelevatie					
Peri-implantaire chirurgie					

De literatuursearch resulteerde in 398 hits. De abstracts hiervan zijn geselecteerd op kwaliteit (systematische reviews, prospectief en retrospectief cohortonderzoek, ten minste systematisch opgezet onderzoek) en inhoud (sluit het artikel aan bij de uitgangsvraag? (ingrepen in de mondzorg, gebruik versus staken van antitrombotica, uitkomstmaten bloedingsrisico)). Hierna bleven 109 artikelen over. Daarna is per cel in bovenstaande matrix gekeken of er systematische reviews beschikbaar waren. Als dat het geval was, zijn studies ouder dan de inclusiedatum van de betreffende review(s) niet geselecteerd. Hierbij is het resultaat van de literatuurselectie gereduceerd tot 32 artikelen, die fulltekst geanalyseerd zijn.(15-47) Een tabel met studiekarakteristieken van deze studies is opgenomen in bijlage 2. Vervolgens is de body of evidence per cel in bovenstaande matrix geanalyseerd en onderstaand beschreven. GRADE *Evidence profiles* hiervan zijn weergegeven in bijlage 3. Vanuit de ROC werden nog twee artikelen m.b.t. DOAC's en een artikel over warfarine naar voren gebracht, die waren verschenen nà de literatuursearch. Deze gaven geen aanvullende informatie m.b.t. deze uitgangsvraag.(48-50) Op 9 november 2018 is gezocht naar aanvullende studies over peri-implantaire chirurgie (zie bijlage 1 voor zoekverantwoording). Na selectie op basis van abstracts, bleek dat dit geen extra evidence opleverde.

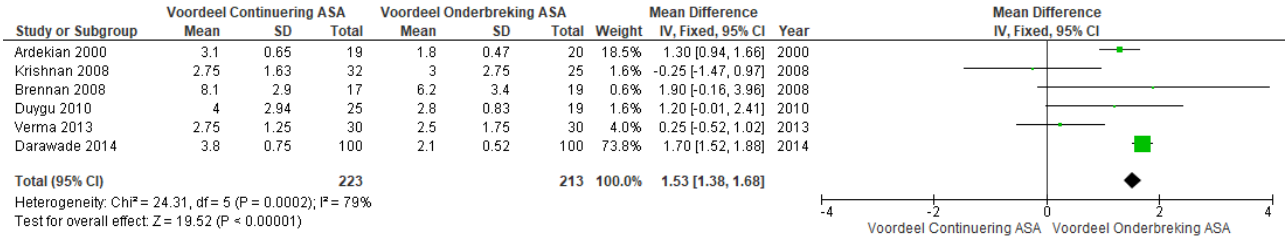
Extractie gebitselement(en)

TAR (trombocytenaggregatieremmers)

Voor deze deelvraag waren 16 artikelen beschikbaar, waaronder de systematische review van Zhao et al. uit 2015.(16, 19, 21, 23, 24, 26, 28, 32, 36, 38, 40, 43, 45, 46) Vanwege de beschikbaarheid van deze systematische review,(46) is vervolgens alleen onderzoek verschenen na de studie van Zhao et al. aan de body of evidence toegevoegd.(23) Voor de uitkomstmaten bloeding 30 minuten na de ingreep en nabloedingstijd waren data beschikbaar. De in de systematische review geïncludeerde studies varieerden qua ingrepen tussen extractie van één of meerdere gebitselementen en tussen eenvoudige en chirurgische extractie. Ook de dosis TAR varieerde.

De kwaliteit van bewijs was zeer laag vanwege forse potentiële risk of bias (bijvoorbeeld door gebrek aan randomisering), de beschikbaarheid van indirect bewijs (alleen bewijs beschikbaar voor acetylsalicylzuur, en niet voor overige TAR) en de onnauwkeurigheid van de resultaten (zeer beperkt aantal bloedingen in studieresultaat en nabloedingstijd was klinisch niet relevant).

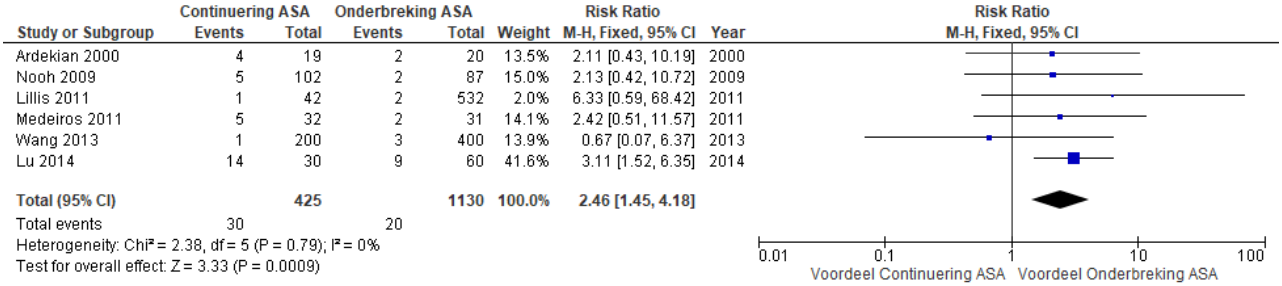
De meta-analyses van beide uitkomstmaten zijn onderstaand vermeld.



Study or Subgroup	Voordeel Continuering ASA Mean	SD	Total	Voordeel Onderbreking ASA Mean	SD	Total	Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI	Year
Ardekian 2000	3.1	0.65	19	1.8	0.47	20	18.5%	1.30 [0.94, 1.66]	2000
Krishnan 2008	2.75	1.63	32	3	2.75	25	1.6%	-0.25 [-1.47, 0.97]	2008
Brennan 2008	8.1	2.9	17	6.2	3.4	19	0.6%	1.90 [-0.16, 3.96]	2008
Duygu 2010	4	2.94	25	2.8	0.83	19	1.6%	1.20 [-0.01, 2.41]	2010
Verma 2013	2.75	1.25	30	2.5	1.75	30	4.0%	0.25 [-0.52, 1.02]	2013
Darawade 2014	3.8	0.75	100	2.1	0.52	100	73.8%	1.70 [1.52, 1.88]	2014
Total (95% CI)			**223**			**213**	**100.0%**	**1.53 [1.38, 1.68]**	

Heterogeneity: Chi² = 24.31, df = 5 (P = 0.0002); I² = 79%
Test for overall effect: Z = 19.52 (P < 0.00001)

Figuur. Verschil in nabloedingstijd (in minuten) na extractie gebitselement(en) bij gebruik van acetylsalicylzuur – continuering versus onderbreking



Study or Subgroup	Continuering ASA Events	Total	Onderbreking ASA Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
Ardekian 2000	4	19	2	20	13.5%	2.11 [0.43, 10.19]	2000
Nooh 2009	5	102	2	87	15.0%	2.13 [0.42, 10.72]	2009
Lillis 2011	1	42	2	532	2.0%	6.33 [0.59, 68.42]	2011
Medeiros 2011	5	32	2	31	14.1%	2.42 [0.51, 11.57]	2011
Wang 2013	1	200	3	400	13.9%	0.67 [0.07, 6.37]	2013
Lu 2014	14	30	9	60	41.6%	3.11 [1.52, 6.35]	2014
Total (95% CI)		**425**		**1130**	**100.0%**	**2.46 [1.45, 4.18]**	
Total events	30		20				

Heterogeneity: Chi² = 2.38, df = 5 (P = 0.79); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 3.33 (P = 0.0009)

Figuur. Relatief risico op bloeding 30 minuten na extractie gebitselement(en) bij gebruik van acetylsalicylzuur – continuering versus onderbreking

Conclusies

ZEER LAAG	*Er zijn aanwijzingen dat de nabloedingstijd bij extractie van één of meerdere gebitselementen bij patiënten die een trombocytenaggregatieremmer gebruiken enigszins verlengd is wanneer zij deze medicatie continueren in vergelijking met het onderbreken van deze medicatie rond de tijd van de ingreep. Deze mogelijk verlengde nabloedingstijd van <2 minuten wordt echter niet klinisch relevant geacht.* *Zhao, 2015; Darawade, 2014(23, 46)*

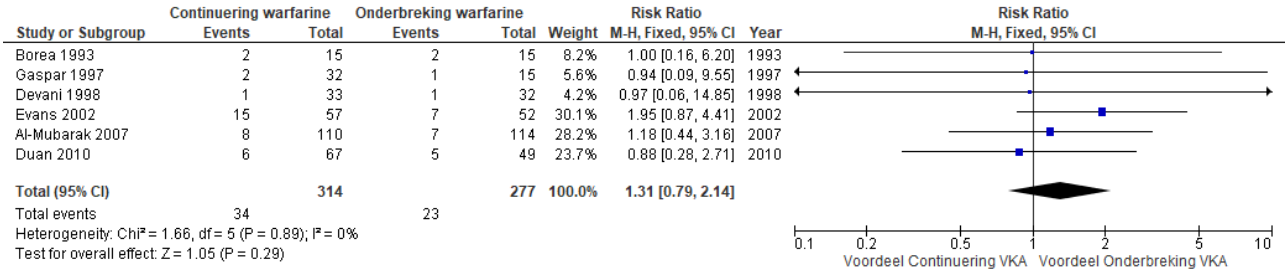
ZEER LAAG	*Er zijn aanwijzingen dat het risico op een bloeding 30 minuten na extractie van één of meerdere gebitselementen bij patiënten die trombocytenaggregatieremmers gebruiken enigszins verhoogd is wanneer zij deze medicatie continueren in vergelijking met het onderbreken van deze medicatie rond de tijd van de ingreep. Om één bloeding 30 minuten na extractie te vermijden zou bij 19 patiënten de trombocytenaggregatieremmer vóór de ingreep gestaakt moeten worden.* *Zhao, 2015(46)*

VKA

Voor deze deelvraag waren 9 artikelen beschikbaar, waaronder de systematische reviews van Shi et al. uit 2017 en Yang et al. uit 2016.(17, 18, 21, 27, 36, 41, 42, 44, 47) In de beide reviews was sprake van samenvatting van bewijs uit onder meer experimenteel onderzoek (RCT's en CCT's).(42, 47) De literatuurselectie bevatte geen experimenteel onderzoek gepubliceerd nà de studies van Shi et al. en Yang et al. De review van Yang et al. was gebaseerd op RCT's en CCT's en die van Shi et al. op observationeel onderzoek. Daarom zijn de resultaten van de review van Yang et al. als basis genomen (INR bij alle geïncludeerde studies <3,0).(47) In de groepen waarbij de VKA waren onderbroken lijkt geen sprake te zijn van overbrugging met laag moleculair gewicht heparines (LMWH).

De kwaliteit van bewijs was zeer laag vanwege forse potentiële risk of bias (bijvoorbeeld door gebrek aan randomisering), de beschikbaarheid van indirect bewijs (alleen bewijs beschikbaar voor warfarine, en niet voor overige VKA) en de onnauwkeurigheid van de resultaten (beperkt aantal bloedingen in studieresultaat).

De meta-analyse met betrekking tot de uitkomstmaat bloedingen na de ingreep staat onderstaand vermeld.



Figuur. Relatief risico op bloeding na extractie van gebitselement(en) bij gebruik van VKA - continuering versus onderbreking

Conclusie

ZEER LAAG	*Het is niet bekend of er bij patiënten die vitamine K-antagonisten gebruiken een klinisch relevant verhoogd bloedingsrisico is (t.o.v. onderbreken van vitamine K-antagonisten) bij een extractie van één of meer gebitselementen.* *Yang, 2016(47)*

DOAC

Voor beantwoording van deze deelvraag waren 3 artikelen beschikbaar.(21, 34, 35) Het artikel van Lusk et al. betrof een systematische review van observationeel onderzoek zonder meta-analyse.(34) De review van Lusk et al. includeerde drie cohortonderzoeken en twee case series met in totaal 247 patiënten. De beide andere studies waren prospectief observationeel onderzoek onder 84 en 26 patiënten.(21, 35)

De kwaliteit van bewijs is zeer laag, vanwege het observationele en deels ongecontroleerde karakter van de geïncludeerde studies. Er zijn geen studies gevonden die continuering van DOAC's vergelijken met onderbreking van DOAC's in de dagen rondom de extractie van gebitselement(en).

Een kwantitatieve inhoudelijke samenvatting van de evidence is op basis van de resultaten van de onderzoeken niet te geven. Uit de geïncludeerde studies blijkt dat extractie van gebitselementen bij patiënten die een DOAC gebruiken soms gepaard gaat met bloedingen in de dagen na de extractie, maar dit geldt ook voor patiënten die geen antitrombotica gebruiken. Er is geen statistisch significant verschil aangetoond. Het merendeel van de optredende bloedingen na extracties in de geïncludeerde studies betrof geen ernstige bloedingen.

Conclusie

ZEER LAAG	*Het is niet bekend of er bij patiënten die een DOAC gebruiken een klinisch relevant verhoogd bloedingsrisico is (t.o.v. onderbreken van DOAC) bij een extractie van één of meerdere gebitselementen.* *Lusk, 2018; Caliskan, 2017; Miclotte, 2017(21, 34, 35)*

LMWH

Voor beantwoording van deze deelvraag was slechts één artikel beschikbaar.(30) Dit was een retrospectief niet-vergelijkend onderzoek, waarin bij 41 patiënten die LMWH gebruikten (met name enoxaparine) werd gekeken naar bloedingen na onder meer extractie van gebitselement(en). Bij 7% van de patiënten bleek een bloeding na 24 uur te zijn opgetreden.

De kwaliteit van het bewijs was hierbij zeer laag, vanwege het niet vergelijkende en retrospectieve karakter van de studie en het beperkte aantal patiënten.

Conclusie

ZEER LAAG	*Het is niet bekend of er bij patiënten die behandeld worden met LMWH een klinisch relevant verhoogd bloedingsrisico is (t.o.v. onderbreken van LMWH) bij een extractie van één of meerdere gebitselementen .* *Hong, 2010(30)*

Combinatie van antitrombotica

Voor beantwoording van deze deelvraag waren 11 artikelen beschikbaar die fulltekst zijn geanalyseerd.(16, 20, 25, 28, 32, 36, 37, 39, 40, 45) Eén studie gaf geen informatie over de soort antitrombotica die gebruikt werd; deze is derhalve alsnog geëxcludeerd.(40) De overige artikelen beschreven observationeel onderzoek.

De kwaliteit van bewijs was zeer laag, vanwege het observationele karakter van de studies, het beperkte aantal events (bloedingen) in de studiepopulaties en het gegeven dat in de studiepopulaties over het algemeen geen controlegroep was opgenomen bij wie de antitrombotica was gestaakt rondom de extractie van gebitselement(en).

Kwantitatieve pooling van de data uit de verschillende studies was niet mogelijk vanwege de heterogeniteit de toegepaste uitkomstmaten. In het observationele onderzoek van Bajkin et al. onder 43 patiënten met combinatie van acetylsalicylzuur met clopidogrel, ticlopidine of prasugrel had 1 patiënt na de extractie van gebitselement(en) een bloeding na 30 minuten.(16) Buhatem-Medeiros et al. vonden in hun case-control studie onder 73 patiënten dat het bloedverlies tijdens de extractie groter was bij patiënten die acetylsalicylzuur gecombineerd met clopidogrel gebruikten in vergelijking met controles zonder antitrombotica (16 vs 6 ml; p=0,002). Bij geen van deze patiënten traden bloedingscomplicaties op.(20) Doganay et al. vonden in een retrospectief onderzoek (222 patiënten) waarin patiënten met een TAR werden vergeleken met patiënten die acetylsalicylzuur in combinatie met clopidogrel gebruikten, geen verschil in bloedingen na een extractie. Bij geen van de patiënten traden complicaties op.(25) Girotra et al. vonden in een prospectief onderzoek waarin 97 patiënten met een TAR werden vergeleken met 139 patiënten met een combinatie van een TAR en acetylsalicylzuur vaker een verlengde nabloedingstijd bij gebruik van de combinatie, maar na 24 uur was er geen verschil.(28) Lillis et al. vonden bij 33 patiënten die een combinatie van acetylsalicylzuur met clopidogrel gebruikten een verhoogd risico op bloeding 30 minuten na extractie van één of meerdere gebitselementen in vergelijking met 532 controles zonder antitrombotica (RR: 177; 95%BI: 44-722). Ook wanneer werd vergeleken met gebruik van acetylsalicylzuur of clopidogrel alleen was het risico op een bloeding na 30 minuten verhoogd. Er was echter sprake van onvergelijkbare groepen. Er waren geen verschillen in bloedingen na 12 uur.(32) In de studie van Lu et al. onder 183 patiënten werd geen verhoogd risico op bloedingen gevonden na extractie van gebitselement(en) bij patiënten die een combinatie van antitrombotica gebruikten in vergelijking met monotherapie dan wel controles zonder antitrombotica. Het aantal patiënten met een combinatie van middelen was in deze studie echter zeer klein (n=16).(33) Morimoto et al. vergeleken het risico op een bloeding na extractie van één of meerdere gebitselementen tussen patiënten die alleen een VKA (n=188), alleen een TAR (n=128) of een combinatie van een VKA en een TAR (n=66) gebruikten. Bij 8% van de patiënten met

combinatiemedicatie trad een bloeding op, in vergelijking met 4% van de patiënten met alleen VKA en 1% van de patiënten met alleen TAR. Geen van deze bloedingen was ernstig.(36) Olmos-Carrasco et al. vonden bij 8% van 181 patiënten die een combinatie van acetylsalicylzuur met clopidogrel gebruikten een bloeding 30 minuten na extractie van één of meerdere gebitselementen. Bij 2% ontstonden binnen 24 uur bloedingen waarvoor compressie nodig was.(37) In het onderzoek van Sadeghi-Ghahrody et al. onder 64 patiënten met stents waarin patiënten met acetylsalicylzuur in combinatie met clopidogrel vergeleken werden met gezonde patiënten zonder stents en antitrombotica, werd geen verschil in bloedingen 10 en 30 minuten na extractie gevonden.(39) Yanamoto et al. ten slotte vonden in een onderzoek onder 264 patiënten geen verschil in bloedingsrisico tussen patiënten die een TAR alleen of een combinatie van twee TAR's gebruikten wanneer gekeken werd naar bloedingen waarvoor gaascompressie of hechten nodig was. Bij geen van de patiënten traden bloedingen op waarvoor systemische behandeling nodig was.(45)

Conclusie

ZEER LAAG	*Het bloedingsrisico is bij patiënten die een combinatie van twee verschillende trombocytenaggregatieremmers (DAPT) gebruiken bij een extractie van één of meerdere gebitselementen mogelijk verhoogd (t.o.v. onderbreken van de medicatie). De resultaten uit de verschillende onderzoeken zijn echter tegenstrijdig.* *Het is niet bekend wat het bloedingsrisico is bij toepassing van triple therapie of de combinatie van VKA en TAR of de combinatie van DOAC en TAR.* *Bajkin, 2015; Buhatem-Medeiros, 2017; Doganay, 2018; Girotra, 2014; Lillis, 2011; Morimoto, 2011; Olmos-Carrasco, 2015; Sadeghi-Ghahrody, 2016; Yanamoto, 2017 (16, 20, 25, 28, 32, 33, 36, 37, 39, 45)*

Parodontale ingrepen

TAR

Voor beantwoording van deze deelvraag was slechts één artikel beschikbaar.(38) Dit betrof een retrospectief onderzoek onder 335 patiënten met diabetes of cardiovasculaire aandoeningen die dagelijks acetylsalicylzuur gebruikten en 2577 controles zonder antitrombotica. Bij een beperkt aantal van deze patiënten werden parodontale ingrepen uitgevoerd (*scaling,* alveolotomie en *rootplaning*).

De kwaliteit van bewijs was zeer laag vanwege het observationele karakter van de studie met beperkingen in de studieopzet, vanwege het zeer beperkte aantal bloedingen en het gegeven dat alleen naar acetylsalicylzuur is gekeken.

Er was geen statistisch significant verschil tussen de groepen met en zonder acetylsalicylzuur voor wat betreft het optreden van bloedingen 30 minuten na een parodontale ingreep.

Conclusie

ZEER LAAG	*Het is niet bekend of het risico op een klinisch relevante bloeding verhoogd is bij patiënten die TAR's gebruiken die een parodontale ingreep ondergaan in vergelijking met patiënten die geen antitrombotica gebruiken.* *Rojanaworarit, 2017(38)*

VKA

Voor deze deelvraag waren 2 artikelen geselecteerd.(18, 41) Het artikel van Shaer et al. viel echter bij bestudering van de fulltekst af omdat hierbij onvoldoende informatie over de patiënten en de interventies werd gegeven.(41) Biedermann et al. beschreven de resultaten van een observationeel onderzoek waarin werd gekeken naar het bloedingsrisico bij verschillende interventies bij patiënten die VKA gebruiken.(18) Ingrepen werden hierbij verdeeld in laag-risico- en hoog-risico-ingrepen. Parodontale ingrepen vielen onder de laag-risico-ingrepen, maar het bloedingsrisico van

deze specifieke ingrepen werd niet separaat besproken. Parodontale ingrepen maakten maar een beperkt deel uit van alle laag-risico-ingrepen, zodat over het bloedingsrisico bij parodontale ingrepen op basis van deze studie eigenlijk geen conclusies kunnen worden getrokken.

Conclusie

	Het is niet bekend of het bloedingsrisico verhoogd is van een parodontale ingreep bij patiënten die een vitamine K-antagonist gebruiken (t.o.v. onderbreken van vitamine K-antagonisten).

DOAC

Voor beantwoording van deze deelvraag was geen evidence beschikbaar.

Conclusie

	Het is niet bekend of het bloedingsrisico verhoogd is van een parodontale ingreep bij patiënten die een DOAC gebruiken (t.o.v. onderbreken van de DOAC).

LMWH

Voor beantwoording van deze deelvraag was geen evidence beschikbaar.

Conclusie

	Het is niet bekend of het bloedingsrisico verhoogd is van een parodontale ingreep bij patiënten die met een LMWH worden behandeld (t.o.v. onderbreken van de LMWH).

Combinatie van antitrombotica

Voor beantwoording van deze deelvraag was geen evidence beschikbaar.

Conclusie

	Het is niet bekend of het bloedingsrisico verhoogd is van een parodontale ingreep bij patiënten die een combinatie van antitrombotica gebruiken (t.o.v. onderbreken van de medicatie).

Plaatsen implantaat

TAR

Voor beantwoording van deze deelvraag waren 2 artikelen beschikbaar.(19, 22) Bij het onderzoek van Broekema et al. ondergingen 15 patiënten een implantologische ingreep.(19) Hierbij kon echter geen onderscheid gemaakt worden tussen patiënten die een TAR en patiënten die een VKA gebruikten. Derhalve kunnen de resultaten van dit onderzoek niet meegenomen worden in deze evidence review. Clemm et al. onderzochten in een prospectief observationeel onderzoek onder 564 patiënten (van wie er 117 antitrombotica gebruiken, van wie er 61 TAR gebruikten) de relatie tussen gebruik van antitrombotica en het optreden van bloedingen na implantologische ingrepen.(22)

De kwaliteit van het bewijs is zeer laag, omdat maar één studie beschikbaar was met een observationeel karakter. Ook werd niet vergeleken met een controlegroep waarin TAR gestaakt werd.

Het percentage hevige intraoperatieve bloedingen was hoger bij gebruik van TAR in vergelijking met de groep zonder antitrombotica (11,1% versus 3,2%), maar dit was niet statistisch significant. Datzelfde geldt voor vergelijking van het aantal postoperatieve bloedingen (1,6% versus 0,7%); de meeste daarvan vonden <24 uur na de ingreep plaats.

Conclusie

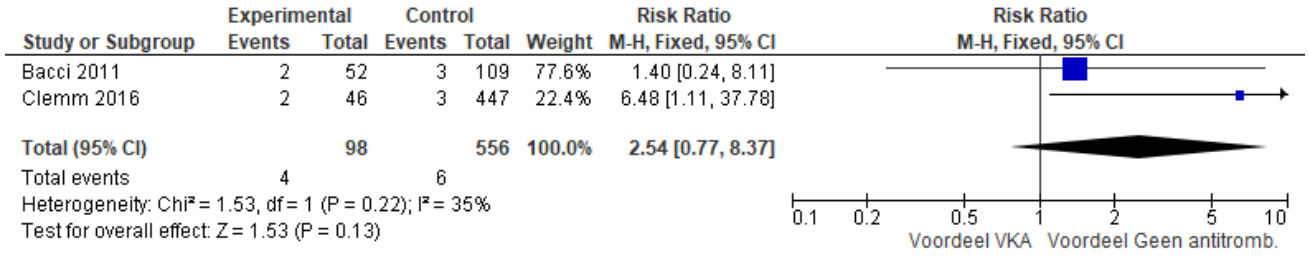
ZEER LAAG	*Het is niet bekend of het bloedingsrisico tijdens en na plaatsen van een implantaat verhoogd is bij patiënten die een TAR gebruiken (t.o.v. onderbreken van TAR).* *Clemm, 2015(22)*

VKA

Voor beantwoording van deze deelvraag waren 3 artikelen beschikbaar.(18, 22, 42) Een van de studies was een systematische review van observationele studies.(42) Hierin was de observationele studie van Clemm et al. opgenomen, dus deze is derhalve niet separaat geanalyseerd voor deze deelvraag.(22) In het eerder beschreven artikel van Biedermann et al. werden implantologische ingrepen niet separaat geanalyseerd, zodat aan de resultaten van deze studie voor deze deelvraag geen waarde kan worden gehecht.(18) In de studies wordt geen melding gemaakt van overbrugging met heparine.

De kwaliteit van het bewijs was zeer laag, vanwege het observationele karakter van de studie en het gegeven dat er niet is vergeleken met een controlegroep waarin de VKA was onderbroken.

De resultaten van de meta-analyse van de beide in de systematische review geïncludeerde studies over implantologische ingrepen bij gebruikers van VKA staan in onderstaande figuur.



Figuur. Relatief risico op een postoperatieve bloeding na implantologische ingrepen bij gebruikers van VKA versus geen gebruik van antitrombotica.

Conclusie

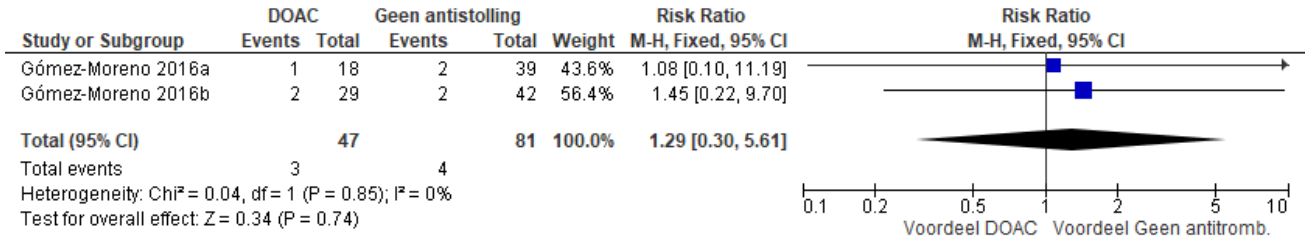
ZEER LAAG	*Het is niet goed bekend of het bloedingsrisico tijdens en na implantologische ingrepen verhoogd is bij patiënten die een VKA gebruiken (t.o.v. onderbreken van de VKA).* *Shi, 2017(42)*

DOAC

Voor beantwoording van deze deelvraag waren 2 systematische reviews beschikbaar.(34, 42) In beide systematische reviews zijn dezelfde twee observationele studies geïncludeerd die handelen over patiënten met DOAC's die een implantologische ingreep ondergaan. Omdat de methoden en resultaten in de review van Shi et al. duidelijker zijn omschreven, is deze review gebruikt voor deze evidence samenvating.(42)

De kwaliteit van bewijs is zeer laag, vanwege het observationele karakter van de beide geïncludeerde studies, omdat er niet vergeleken is met een controlegroep waarbij de DOAC-behandeling tijdelijk was gestopt en omdat er sprake is van zeer weinig nabloedingen.

De resultaten van de meta-analyse van de beide in de systematische review geïncludeerde studies over implantologische ingrepen bij gebruikers van DOAC's staan in onderstaande figuur.



Figuur. Relatief risico op een postoperatieve bloeding na implantologische ingrepen bij gebruikers van DOAC's versus geen gebruik van antitrombotica.

Conclusie

ZEER LAAG	*Het is niet bekend of het bloedingsrisico tijdens en na plaatsen van een implantaat verhoogd is bij patiënten die een DOAC gebruiken (t.o.v. onderbreken van de DOAC).* *Shi, 2017(42)*

LMWH

Voor beantwoording van deze deelvraag was 1 artikel beschikbaar. Deze studie bleek echter bij bestudering van de fulltekst geen patiënten met LMWH te hebben geïncludeerd.(22)

Conclusie

	Het is niet bekend of het bloedingsrisico na plaatsen van een implantaat verhoogd is bij patiënten die een LMWH gebruiken (t.o.v. onderbreken van de LMWH).

Combinatie van antitrombotica

Voor beantwoording van deze deelvraag was geen evidence beschikbaar.

Conclusie

	Het is niet bekend of het bloedingsrisico na plaatsen van een implantaat verhoogd is bij patiënten die combinaties van antitrombotica gebruiken (t.o.v. onderbreken van de medicatie).

Biopteren

TAR

Voor beantwoording van deze deelvraag was 1 artikel beschikbaar.(28) Bij een beperkt aantal patiënten in deze studie werd een biopsie uitgevoerd. Het aantal bloedingen in de totale studie (waarin met name extracties werden gedaan) was beperkt, maar is niet opgesplitst per soort ingreep. Daarom kunnen op basis van dit onderzoek geen uitspraken gedaan worden over het bloedingsrisico van biopteren bij gebruikers van een TAR.

Conclusie

	Het is niet bekend of het bloedingsrisico na biopteren verhoogd is bij patiënten die een TAR gebruiken (t.o.v. onderbreken van de TAR).

VKA

Voor beantwoording van deze deelvraag waren 2 artikelen beschikbaar, die bij bestudering van de fulltekst niet geschikt bleken om de uitgangsvraag te beantwoorden, omdat in deze studie nauwelijks tot geen patiënten waren opgenomen die een biopsie hadden ondergaan, en het bloedingsrisico van deze ingreep daarom niet bepaald kon worden.(17, 18)

Conclusie

	Het is niet bekend of het bloedingsrisico na biopsieën verhoogd is bij patiënten die een VKA gebruiken (t.o.v. onderbreken van de VKA).

DOAC

Voor beantwoording van deze deelvraag was geen evidence beschikbaar.

Conclusie

	Het is niet bekend of het bloedingsrisico na biopsieën verhoogd is bij patiënten die een DOAC gebruiken (t.o.v. onderbreken van de DOAC).

LMWH

Voor beantwoording van deze deelvraag was geen evidence beschikbaar.

Conclusie

Het is niet bekend of het bloedingsrisico na biopsieën verhoogd is bij patiënten die een LMWH gebruiken (t.o.v. onderbreken van de LMWH).

Combinatie van antitrombotica

Voor beantwoording van deze deelvraag was 1 artikel beschikbaar.(28) Bij een beperkt aantal patiënten in deze studie werd een biopsie uitgevoerd. Het aantal bloedingen in de totale studie (waarin met name extracties werden gedaan) was beperkt, maar is niet opgesplitst per soort ingreep. Daarom kunnen op basis van dit onderzoek geen uitspraken gedaan worden over het bloedingsrisico van biopteren bij gebruikers van combinaties van antitrombotica.

Conclusie

Het is niet bekend of het bloedingsrisico na biopteren verhoogd is bij patiënten die combinaties van antitrombotica gebruiken (t.o.v. onderbreken van de medicatie).

Abcesincisie

TAR, VKA, DOAC's, LMWH, combinatie van antitrombotica

Er is geen literatuur gevonden die het bloedingsrisico beschrijft bij patiënten die incisie van een abces ondergaan en die antitrombotica gebruiken.

Conclusie

Het is niet bekend of het bloedingsrisico na abcesincisie verhoogd is bij patiënten die TAR, VKA, DOAC's, LMWH of combinaties van antitrombotica gebruiken (t.o.v. onderbreken van de medicatie).

Geleidingsanesthesie

TAR, VKA, DOAC's, LMWH, combinatie van antitrombotica

Er is geen literatuur gevonden die het bloedingsrisico beschrijft bij patiënten bij wie geleidingsanesthesie wordt uitgevoerd en die antitrombotica gebruiken.

Conclusie

Het is niet bekend of het bloedingsrisico na geleidingsanesthesie verhoogd is bij patiënten die TAR, VKA, DOAC's, LMWH of combinaties van antitrombotica gebruiken (t.o.v. onderbreken van de medicatie).

Chirurgische verwijdering gebitselement(en)

TAR

Voor beantwoording van deze deelvraag waren 3 artikelen beschikbaar.(28, 38, 46) In de systematische review van Zhao et al. waren patiënten met simpele en chirurgische extractie van één of meerdere gebitselementen opgenomen. De chirurgische extracties zijn echter niet als subgroep geanalyseerd.(46) Ook bij de studie van Girotra et al., waarin meerdere interventies zijn bestudeerd, is geen subgroepanalyse gedaan van patiënten met een chirurgische extractie.(28) Rojanaworarit et al. beschreven de resultaten van een retrospectief onderzoek waarin zij het optreden van bloedingen analyseerden na diverse interventies, en waarbij zij patiënten met en zonder gebruik van acetylsalicylzuur met elkaar vergeleken. In dit onderzoek zijn 335 patiënten met diabetes of cardiovasculaire aandoeningen geïncludeerd die acetylsalicylzuur gebruikten, en 2577 controles zonder gebruik van acetylsalicylzuur.(38)

De kwaliteit van bewijs is zeer laag, vanwege het observationele karakter van de studie, het gegeven dat er geen controlegroep is geïncludeerd van wie acetylsalicylzuur gestaakt is en het zeer beperkte aantal nabloedingen in de onderzoeksgroep.

In de groep patiënten die met acetylsalicylzuur behandeld werd, was het aantal bloedingen 30 minuten na chirurgische verwijdering hoger dan bij de patiënten die niet met acetylsalicylzuur werd behandeld (RR: 6,20; 95%BI: 2,70-14,25).

Om één bloeding 30 minuten na verwijdering te voorkomen, zou bij 10 patiënten de acetylsalicylzuur voor de ingreep moeten worden gestaakt. Alle in deze studie optredende bloedingen waren goed te verhelpen met lokale hemostasemaatregelen. Er traden geen bloedingen op na ontslag.

Conclusie

ZEER LAAG	*Er zijn aanwijzingen dat het risico op bloeding 30 minuten na chirurgische extractie van één of meerdere gebitselementen bij patiënten die TAR's gebruiken verhoogd is wanneer zij deze middelen continueren in vergelijking met het onderbreken van deze medicatie rond de tijd van de ingreep. Wanneer bij 10 patiënten de antitrombotica vóór de ingreep gestaakt wordt, zou één nabloeding worden vermeden.* *Rojanaworarit, 2017(38)*

VKA

Voor beantwoording van deze deelvraag waren 2 artikelen beschikbaar.(17, 31) Kämmerer et al. beschreven in een systematische review het bloedingsrisico van patiënten na verschillende interventies, waarbij zij VKA-gebruikers vergeleken met patiënten zonder antitrombotica. In de meerderheid van de geïncludeerde studies werden extracties uitgevoerd. Hierbij is echter niet vermeld of het simpele dan wel chirurgische extracties betrof. De resultaten van deze studie kunnen daarom niet worden geïnterpreteerd voor deze deelvraag.(31) Bajkin et al. beschreven in een retrospectief onderzoek het aantal bloedingen dat optrad na verschillende interventies die optraden bij patiënten die al dan niet VKA gebruikten. Ook uit deze studie zijn geen gegevens te analyseren waarbij het eventueel toegenomen bloedingsrisico na chirurgische extractie bij gebruikers van VKA kon worden bepaald.(17)

Conclusie

	Het is niet bekend of het bloedingsrisico na chirurgische extractie van één of meerdere gebitselementen verhoogd is bij patiënten die een VKA gebruiken (t.o.v. onderbreken van de VKA).

DOAC

Voor beantwoording van deze uitgangsvraag was 1 artikel beschikbaar.(29) Dit betrof een retrospectief onderzoek waarin bloedingen na alveolotomie voor extractie van gebitselementen werden beschreven en waarin patiënten met en zonder gebruik van DOAC's werden vergeleken. De 'cases' in dit onderzoek zijn de ingrepen die zijn uitgevoerd, niet de patiënten; sommige patiënten ondergingen meerdere ingrepen. Het aantal patiënten in dit onderzoek is niet beschreven; in totaal zijn 327 alveolotomieën uitgevoerd.

De kwaliteit van bewijs was zeer laag, vanwege het observationele karakter van de studie en het gegeven dat het gaat om voorlopige resultaten. Ook is geen sprake van vergelijking met patiënten bij wie de DOAC tijdelijk is gestaakt en is het aantal gerapporteerde bloedingen erg beperkt.

Bij patiënten die met een DOAC werden behandeld traden in dit onderzoek na chirurgische extractie vaker bloedingen op in de dagen na de ingreep dan in de groep patiënten die geen antitrombotica gebruikte (RR 4,0; 95%BI: 1,0-23,4). Om één nabloeding te voorkomen bij deze groep patiënten zou bij 9 patiënten de DOAC gestaakt moeten worden. Deze resultaten zijn echter erg onzeker. Eén van de patiënten met een nabloeding werd opgenomen in het ziekenhuis.

Conclusie

ZEER LAAG	*Er zijn aanwijzingen dat het bloedingsrisico na chirurgische verwijdering van één of meerdere gebitselementen mogelijk verhoogd is bij patiënten die een DOAC gebruiken (t.o.v. onderbreken van de DOAC).* *Hanken, 2016(29)*

LMWH

Voor beantwoording van deze deelvraag was geen evidence beschikbaar.

Conclusie

	Het is niet bekend of het bloedingsrisico na chirurgische verwijdering van één of meerdere gebitselementen verhoogd is bij patiënten die een LMWH gebruiken (t.o.v. onderbreken van de LMWH).

Combinatie van antitrombotica

Voor beantwoording van deze deelvraag waren 2 artikelen beschikbaar.(28, 37) Bij de studie van Girotra et al., waarin meerdere interventies zijn bestudeerd, is geen subgroepanalyse gedaan van patiënten met een chirurgische verwijdering.(28) Olmos-Carrasco et al. beschreven de bloedingscomplicaties die optraden na chirurgische verwijdering van één of meerdere gebitselementen bij gebruikers van een combinatie van acetylsalicylzuur en clopidogrel.(37) Dit onderzoek betrof de beschrijving van een patiëntenserie van 181 patiënten, zonder dat vergeleken werd met patiënten bij wie de antitrombotica werd gestaakt of patiënten die geen antitrombotica gebruikten.

De kwaliteit van het bewijs is zeer laag, vanwege het niet vergelijkbare karakter van de studie en het beperkte aantal nabloedingen dat optrad.

Bij 8% van de patiënten waarbij chirurgische verwijderingen werden uitgevoerd (inclusief elevatie van mucoperiosteum, alveolotomie, decapitatie) trad een bloeding op na 30 minuten. Bij vergelijking met ongecompliceerde extractie bleek er geen verschil in het optreden van bloedingen na de ingreep.

Conclusie

ZEER LAAG	*Er zijn aanwijzingen dat het bloedingsrisico na chirurgische verwijdering van één of meerdere gebitselementen mogelijk verhoogd is bij patiënten die een combinatie van TAR's gebruiken (t.o.v. onderbreken van de medicatie).* *Het is niet bekend wat het bloedingsrisico is na chirurgische verwijdering bij patienten met overige combinaties van antitrombotica.* *Olmos-Carrasco, 2015(37)*

Apexresectie

TAR, VKA, DOAC's, LMWH, combinatie van antitrombotica

Er is geen literatuur gevonden die het bloedingsrisico beschrijft bij patiënten bij wie een apexresectie wordt uitgevoerd en die antitrombotica gebruiken. De twee systematische reviews van Lusk et al. en Shi et al. die oorspronkelijk gevonden waren als evidence bij patiënten die VKA respectievelijk DOAC's gebruiken, bleken bij fulltekst analyse geen subgroep analyse te hebben gedaan voor patiënten met een apexresectie. Deze gegevens waren ook niet uit de verstrekte data af te leiden.(34, 42)

Conclusie

	Het is niet bekend of het bloedingsrisico na een apexresectie verhoogd is bij patienten die een TAR, een VKA, een DOAC, een LMWH of een combinatie gebruiken (t.o.v. onderbreken van de medicatie).

Sinusbodemelevatie

TAR, VKA, DOAC, LMWH, combinatie van antitrombotica

Er is geen literatuur gevonden die het bloedingsrisico beschrijft bij patiënten bij wie sinusbodemelevatie wordt uitgevoerd en die antitrombotica gebruiken. Het artikel van Clemm et al. dat oorspronkelijk was gevonden om deze deelvraag te beantwoorden, bleek bij bestuderen van de fulltekst hiervoor toch niet geschikt. In dit artikel worden verschillende interventies, waaronder sinusbodemelevatie, beschreven. Het aantal bloedingen bij de groep patiënten met een sinusbodemelevatie is echter niet separaat geanalyseerd.(22)

	Het is niet bekend of het bloedingsrisico na een sinusbodemelevatie verhoogd is bij patiënten die een TAR, een VKA, een DOAC, een LMWH of een combinatie gebruiken (t.o.v. onderbreken van de medicatie).

Peri-implantaire chirurgie

TAR

Voor beantwoording van deze deelvraag waren 3 artikelen beschikbaar.(22, 28, 38) De onderzoeken van Clemm et al. en Girotra et al. echter bleken geen bloedingsrisico specifiek voor de groep patiënten die peri-implantaire ingrepen onderging te beschrijven.(22, 28) Rojanaworarit et al. beschreven de resultaten van een retrospectief onderzoek waarin zij het optreden van bloedingen analyseerden na diverse interventies, en waarbij zij patiënten met en zonder gebruik van acetylsalicylzuur met elkaar vergeleken. In dit onderzoek zijn 335 patiënten met diabetes of cardiovasculaire aandoeningen geïncludeerd die acetylsalicylzuur gebruikten, en 2577 controles zonder gebruik van acetylsalicylzuur.(38)

De kwaliteit van bewijs is zeer laag, vanwege het observationele karakter van de studie, het gegeven dat er geen controlegroep is geïncludeerd van wie de TAR gestaakt is en het zeer beperkte aantal nabloedingen in de onderzoeksgroep.

Er kon geen verschil worden aangetoond tussen patiënten die wel en niet met acetylsalicylzuur werden behandeld in het aantal bloedingen dat optrad 30 minuten na peri-implantaire ingreep (RR: 8,67; 95%BI: 0,39-194,23). Alle in deze studie optredende bloedingen waren goed te verhelpen met lokale hemostasemaatregelen. Er traden geen late bloedingen (terugkeer naar ziekenhuis vanwege bloeding) op.

Conclusie

ZEER LAAG	*Er lijken geen aanwijzingen dat het risico op bloeding 30 minuten na peri-implantaire chirurgie bij patiënten die TAR's gebruiken verhoogd is wanneer zij deze middelen continueren in vergelijking met het onderbreken van deze medicatie rond de tijd van de ingreep.* *Rojanaworarit, 2017(38)*

VKA

Voor beantwoording van deze deelvraag waren 2 artikelen beschikbaar.(22, 31) Voor beide artikelen geldt echter dat deze bij bestudering van de fulltekst toch niet geschikt bleken, omdat patienten die met peri-implantaire chirurgie behandeld werden niet separaat zijn geanalyseerd, zodat eventueel verhoogde bloedingsrisico bij gebruik van VKA en het ondergaan van deze ingrepen niet bepaald kon worden.

Conclusie

	Het is niet bekend of het bloedingsrisico na peri-implantaire chirurgie verhoogd is bij patiënten die een VKA gebruiken (t.o.v. onderbreken van de VKA).

DOAC

Voor beantwoording van deze deelvraag was 1 artikel beschikbaar, dat bij bestudering van de fulltekst niet geschikt bleek, omdat patiënten die met peri-implantaire chirurgie behandeld werden, niet separaat zijn geanalyseerd.(22)

Conclusie

	Het is niet bekend of het bloedingsrisico na peri-implantaire chirurgie verhoogd is bij patiënten die een DOAC gebruiken (t.o.v. onderbreken van de DOAC).

LMWH

Voor beantwoording van deze deelvraag was 1 artikel beschikbaar, dat bij bestudering van de fulltekst niet geschikt bleek, omdat patiënten die met peri-implantaire chirurgie behandeld werden, niet separaat zijn geanalyseerd.(22)

Conclusie

	Het is niet bekend of het bloedingsrisico na peri-implantaire chirurgie verhoogd is bij patiënten die een LMWH gebruiken (t.o.v. onderbreken van de LMWH).

Combinatie van antitrombotica

Voor beantwoording van deze deelvraag was 1 artikel beschikbaar, dat bij bestudering van de fulltekst niet geschikt bleek, omdat patiënten die met peri-implantaire chirurgie behandeld werden, niet separaat zijn geanalyseerd.(28)

Conclusie

	Het is niet bekend of het bloedingsrisico na peri-implantaire chirurgie verhoogd is bij patiënten die een combinatie van antitrombotica gebruiken (t.o.v. onderbreken van de medicatie).

Uitgangsvraag 2: Lokale maatregelen

Uitgangsvraag: Is het gebruik van lokale maatregelen ter voorkoming van ernstige nabloedingen geïndiceerd bij patiënten die antitrombotica gebruiken (die wel/niet wordt gestaakt voorafgaand aan de ingreep) en een bloedige ingreep in de mondzorg ondergaan?

Aanbevelingen

Bij patiënten die antitrombotica gebruiken wordt hechten na een ingreep in de mond aanbevolen, onafhankelijk van de soort antitrombotica en het al dan niet tijdelijk staken daarvan.

Daarnaast wordt bij patiënten die antitrombotica gebruiken aangeraden ná de ingreep de wond walsend te spoelen met, dan wel te bijten op een gaasje gedrenkt in, tranexaminezuur 5%. Uitzondering op dit advies vormt de groep patiënten die een enkele trombocytenaggregatieremmer (‘mono-TAR’) gebruikt; bij hen kan tranexaminezuur achterwege gelaten worden. In verband met mogelijk wegspoelen van het bloedstolsel, wordt het aangeraden de mond niet te spoelen (ook niet met desinfecterende vloeistoffen) in de periode dat tranexaminezuur wordt gebruikt.

Het wordt niet aanbevolen routinematig aanvullende lokale maatregelen te nemen, zoals het aanbrengen van resorbeerbare wondverbanden. Dit is wel te overwegen wanneer er sprake is van risicoverhogende factoren zoals beschreven in *kader 1 in de aanbeveling van uitgangsvraag 1* en bij continueren van antitrombotica afwijkend van de stopadviezen van uitgangsvraag 1.

Overwegingen

In de literatuur is geen overtuigend bewijs gevonden voor het effect van hechten op bloedingen na een ingreep in de mondzorg. Echter, de dagelijkse praktijk laat zien dat hechten een zeer veel toegepaste en zeer geaccepteerde techniek is met als doel het risico op een nabloeding te beperken. De ROC is van mening dat dit voor mensen die regulier antitrombotica gebruiken nog meer van belang is dan voor mensen zonder deze medicatie. Verder zijn in de kliniek goede ervaringen bereikt met geweven wondverband van cellulose.

Het bewijs voor de effectiviteit van tranexaminezuur is afkomstig uit onderzoeken waarbij naar vitamine K-antagonisten is gekeken. De ROC is van mening dat dit resultaat op basis van fysiologische argumenten te extrapoleren is naar patiënten die andere typen anticoagulantia, combinaties van anticoagulantia of een combinatie van anticoagulantia en een trombocytenaggregatieremmer gebruiken.

Een recept voor tranexaminezuur 5% mondspoeling kan aan de patiënt worden meegegeven tijdens het consult voorafgaand aan de daadwerkelijke ingreep, zodat de patiënt tijdig over het middel beschikt. Het niet tijdig beschikbaar zijn van tranexaminezuur kan worden gezien als een factor die het bloedingsrisico vergroot. Gebruik: 4 dd 2 minuten 10 ml walsend spoelen gedurende 2-5 dagen zolang de wond bloedt; óf bijten op een gaasje gedrenkt in tranexaminezuur. Bij patienten die slechts één TAR gebruiken kan tranexaminezuur achterwege gelaten worden (‘mono-TAR’).

Onderbouwing

Literatuursearch en -selectie

Voor deze uitgangsvraag is op 22 februari 2018 in Medline naar bewijs uit de literatuur gezocht (zie bijlage 1 voor de zoekverantwoording). Daarbij is gezocht naar clinical trials (zo mogelijk gerandomiseerd en geblindeerd) en cohortonderzoek, waarbij een combinatie van zoektermen en *MeSH-headings* is gebruikt op het gebied van de verschillende lokale hemostasemaatregelen in de mondzorg.

De literatuursearch resulteerde in 158 hits. De abstracts hiervan zijn geselecteerd op kwaliteit (exclusie niet systematisch onderzoek en *animal studies*) en inhoud (sluit het artikel aan bij de

uitgangsvraag?). Dit resulteerde in beperking van het aantal potentieel geschikte artikelen tot 38. Een tweede selectieronde, waarbij uitsluitend vergelijkend onderzoek werd geïncludeerd reduceerde de body of evidence tot 17 artikelen.(18, 51-66) Deze artikelen zijn fulltekst geanalyseerd.

Om ook andere vormen van lokale maatregelen buiten tranexaminezuur (de uitgangsvraag had in eerste instantie een wat beperktere scope) te onderzoeken, is op 21 juni 2018 aanvullend gezocht naar evidence (zie voor de zoekverantwoording bijlage 1) Deze search resulteerde in 44 hits, die volgens de initiële selectiecriteria zijn geselecteerd. Selectie van de abstracts resulteerde in beperking van het aantal geschikte artikelen tot drie uit de additionele search.(67-69) Deze artikelen zijn fulltekst geanalyseerd.

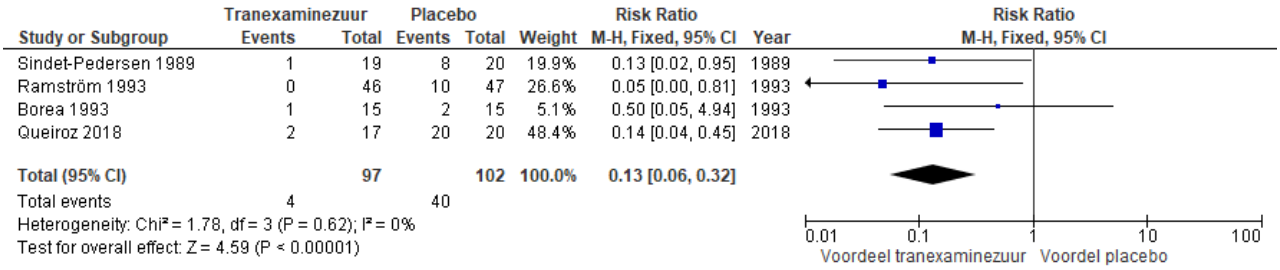
Een tabel met studiekarakteristieken van alle studies voor deze uitgangsvraag is opgenomen in bijlage 2. De GRADE *Evidence profiles* behorende bij deze uitgangsvraag zijn opgenomen in bijlage 3. De primaire uitkomstmaat van deze uitgangsvraag is het bloedingsrisico, dat op verschillende wijze geoperationaliseerd kan zijn.

Tranexaminezuur

Eén van de opbrengsten van de literatuurselectie was het artikel van Abreu de Vasconcellos et al. uit 2017.(57) Dit betrof een systematische review van RCT's inclusief meta-analyse, waarin tranexaminezuur werd vergeleken met placebo, fibrinelijm of epsilon-aminocaproïnezuur. Veel van de overige gevonden studies waren geïncludeerd in deze review, of beschreven onderzoek met een hogere kans op vertekening; deze artikelen zijn daarom niet nader geanalyseerd voor deze evidence review.(18, 52-56, 59, 61, 63, 65, 66) Na de inclusiedatum van de systematische review van Abreu de Vasconcellos et al. verschenen nog 2 RCT's.(60, 64) Het onderzoek van Soares et al. had geen controle-arm waarin patiënten zonder lokale maatregelen of placebo waren geïncludeerd.(64) Data van de andere RCT zijn aan de meta-analyse van Abreu de Vasconcellos toegevoegd.(60) In de review van Abreu de Vasconcellos et al. werden drie RCT's waarin tranexaminezuur werd vergeleken met placebo geïncludeerd.(53, 61, 63) In het onderzoek van Borea et al. werden 30 patiënten geïncludeerd bij wie de antitrombotica voor extractie niet werd onderbroken. In dit placebogecontroleerde gerandomiseerde onderzoek werd aan 15 patiënten 5% tranexaminezuur als mondspoeling gegeven en aan 15 patiënten placebo mondspoeling (10 ml 2 minuten 4 dd gedurende 7 dagen).(53) Ramström et al. includeerden 89 patiënten bij wie de antitrombotica niet werd onderbroken voor orale chirurgie (extractie, chirurgische verwijdering, endodontische chirurgie) in hun placebogecontroleerde gerandomiseerde onderzoek. Aan patiënten in de interventiegroep werd de wond geïrrigeerd met 10 ml 4,8% tranexaminezuur en patiënten werden geïnstrueerd 4 dd 7 dagen te spoelen met 10 ml 4,8% tranexaminezuur.(61) Sindet-Pedersen et al. includeerden 39 patiënten bij wie de antitrombotica niet werd onderbroken voor extractie. Patienten in de interventiegroep kregen direct na extractie 10 ml 4,8% tranexaminezuur op de wond (irrigatie) en werden daarna geïnstrueerd om 4 dd gedurende 7 dagen te spoelen met 10 ml 4,8% tranexaminezuur. Patiënten in de controlegroep kregen placebo.(63) In de later toegevoegde studie van Querioz et al. werden 40 patiënten geïncludeerd bij wie de antitrombotica niet werd onderbroken voor extractie van ten minste één gebitselement. In deze studie werd toepassing van gazen met tranexaminezuur vergeleken met placebogazen direct na extractie.(60)

De kwaliteit van bewijs was laag, vanwege beperkingen in de randomisatie en blindering van de geïncludeerde studies, de verschillende applicatiemethodes, en het beperkte aantal in de studies optredende nabloedingen.

De resultaten van de meta-analyse staan in de volgende figuur.



Figuur. Relatief risico op bloedingen in de eerste week na tandheelkundige ingrepen bij vergelijking van tranexaminezuur met placebo.

Hieruit blijkt dat 3 patiënten met tranexaminezuur moeten worden behandeld om één nabloeding te voorkomen.

Een na de literatuursearch verschenen retrospectieve studie onder 542 patiënten naar het effect van tranexaminezuur bevestigt bovenstaande bevindingen.(70)

Conclusie

LAAG	*Tranexaminezuur reduceert waarschijnlijk de kans op het optreden van een bloeding na een bloedige tandheelkundige ingreep bij patiënten waarbij de antitrombotica wordt gecontinueerd.* *Abreu de Vasconcellos, 2017; Queiroz, 2018(57, 60)*

Hechten

Eén artikel bestudeerde het effect van hechten op bloedingen na extractie van één of meerdere gebitselementen. In dit onderzoek werden 214 patiënten die warfarine (niet leverbaar in Nederland, werking conform in Nederland verkrijgbare VKA's) gebruikten gerandomiseerd in vier onderzoeksgroepen: continuering van warfarine met hechten na extractie, continuering van warfarine zonder hechten na extractie, onderbreking van warfarine met hechten na extractie, en onderbreking van warfarine zonder hechten na extractie. Voor deze analyse is gekeken naar de groepen waarin warfarine werd gecontinueerd. De kwaliteit van bewijs was zeer laag, vanwege het gebrek aan blindering, het beperkte aantal events en het gegeven dat alleen warfarine en alleen extracties waren onderzocht. Er was geen statistisch significant verschil tussen met en zonder hechten voor wat betreft nabloeding 1, 3 en 7 dagen na extractie van één of meerdere gebitselementen voor patiënten die gebruik van warfarine continueerden.

Conclusie

ZEER LAAG	*Het is niet bekend of hechten de kans op een ernstige nabloeding na ingrepen in de mondzorg vermindert bij patiënten die hun antitrombotica continueren.* *Al-Mubarak, 2007(67)*

Chitosan (cave: niet gebruiken bij schaaldierenallergie)

Twee studies bestudeerden het effect van chitosan op de nabloedingstijd bij extractie van een gebitselement.(58, 69) Het eerste betrof een onderzoek onder 17 patiënten, bij wie meerdere gebitselementen verwijderd moesten worden en waarbij gerandomiseerd werd tussen al dan niet toepassen van chitosan. Hierbij werd geen onderscheid gemaakt tussen patiënten die al dan niet antitrombotica gebruikten.(58) Het tweede onderzoek betrof een 'split mouth' RCT onder 30 patiënten, die ten minste twee ingrepen in de mond moesten ondergaan en antitrombotica gebruikten. De aard van de medicatie is niet bekend. Bij deze patiënten werd bij de ene ingreep in de mond chitosan onder pressie toegepast, en bij de andere ingreep bijten op een steriel gaasje.(69)

De kwaliteit van de evidence is zeer laag, vanwege beperkingen in patiënteninclusie, randomisatie en blindering, het zeer beperkte aantal nabloedingen en restrictie van de tandheelkundige interventie tot extractie.

In de studie van Malmquist et al. was de nabloedingstijd in alle gevallen bij toepassing van chitosan- ook wanneer de patiënt antitrombotica gebruikte – minder dan 1 minuut. Bij extracties waarbij geen chitosan werd gebruikt was de nabloedingstijd bijna 10 minuten. Dit verschil was statistisch significant.(58) Ook in de studie van Kumar et al. was de nabloedingstijd bij toepassing van chitosan korter dan wanneer steriele gazen werden gebruikt: 4,1 minuten versus 1,5 minuten; ook dit verschil was statistisch significant.(69)

Conclusie

ZEER LAAG	*Er zijn aanwijzingen dat de nabloedingstijd bij extractie van een gebitselement gereduceerd wordt wanneer chitosan wordt toegepast. Het is echter niet bekend of dit tot minder nabloedingen leidt in de uren en dagen na de ingreep.* *Kumar, 2016; Malmquist, 2008(58, 69)*

Calciumsulfaat

Eén artikel beschreef het effect van calciumsulfaat op bloedingen optredend na extractie van een gebitselement bij patiënten die warfarine gebruikten.(62) De methoden en resultaten in deze studie zijn echter zo beperkt vermeld dat aan de resultaten van deze studie geen waarde kan worden gehecht.

Conclusie

	Het is niet bekend of calciumsulfaat de kans op bloeding na een extractie vermindert bij patiënten die hun antitrombotica continueren.

Cyanoacrylaatlijm

Voor beantwoording van deze deelvraag was 1 artikel beschikbaar.(51) Deze studie bestudeerde het effect van cyanoacrylaatlijm in laagjes in vergelijking met cyanoacrylaatlijm in combinatie met hechting. Deze studie beschrijft echter geen kwantitatieve data voor wat betreft bloedingen na de ingreep.

Conclusie

	Het is niet bekend of cyanoacrylaatlijm de kans op bloeding na een extractie vermindert bij patiënten die hun antitrombotica continueren.

Overige maatregelen

Voor overige lokale maatregelen waarvoor literatuur gezocht is (verbandmateriaal, gelatine spons) is geen bewijs van effectiviteit gevonden.

Uitgangsvraag 3: Patiënten informeren

Uitgangsvraag: Welke informatie heeft de patiënt in de eerste-, tweede- en derdelijns mondzorg die een ingreep ondergaat die gepaard gaat met een bepaald risico op een nabloeding en die antitrombotica gebruikt, nodig om mee te kunnen beslissen over het al dan niet aanpassen van de antitrombotica voor die ingreep en de afweging van een trombo-embolisch event tegen het risico op een ernstige nabloeding?

Aanbevelingen

De mondzorgverlener dient de patiënten te informeren over de risico's van continueren dan wel tijdelijk staken van antitrombotica bij het ondergaan van een bloedige ingreep in de mondzorg. Bij het geven van een tijdelijk stakingsadvies (volgens uitgangsvraag 1) hoort ook een advies voor het herstarten van de antitrombotica, eventueel in overleg met de voorschrijver dan wel trombosedienst/expertisecentrum.

Daarbij is het van belang om na te gaan of de patiënt de informatie heeft begrepen.

Overwegingen

Patiënten kunnen alleen zinvol meebeslissen over hun behandeling en de stappen die daarin genomen worden wanneer zij goed geïnformeerd zijn. Voor deze richtlijn is het van belang dat de voor- en nadelen van tijdelijk staken ten opzichte van elkaar gewogen worden. Daarbij gaat het om het verhoogde risico van een (ernstige) bloeding bij continueren van antitrombotica versus het verhoogde risico van een (ernstige) trombo-embolie bij tijdelijk staken van deze medicatie.

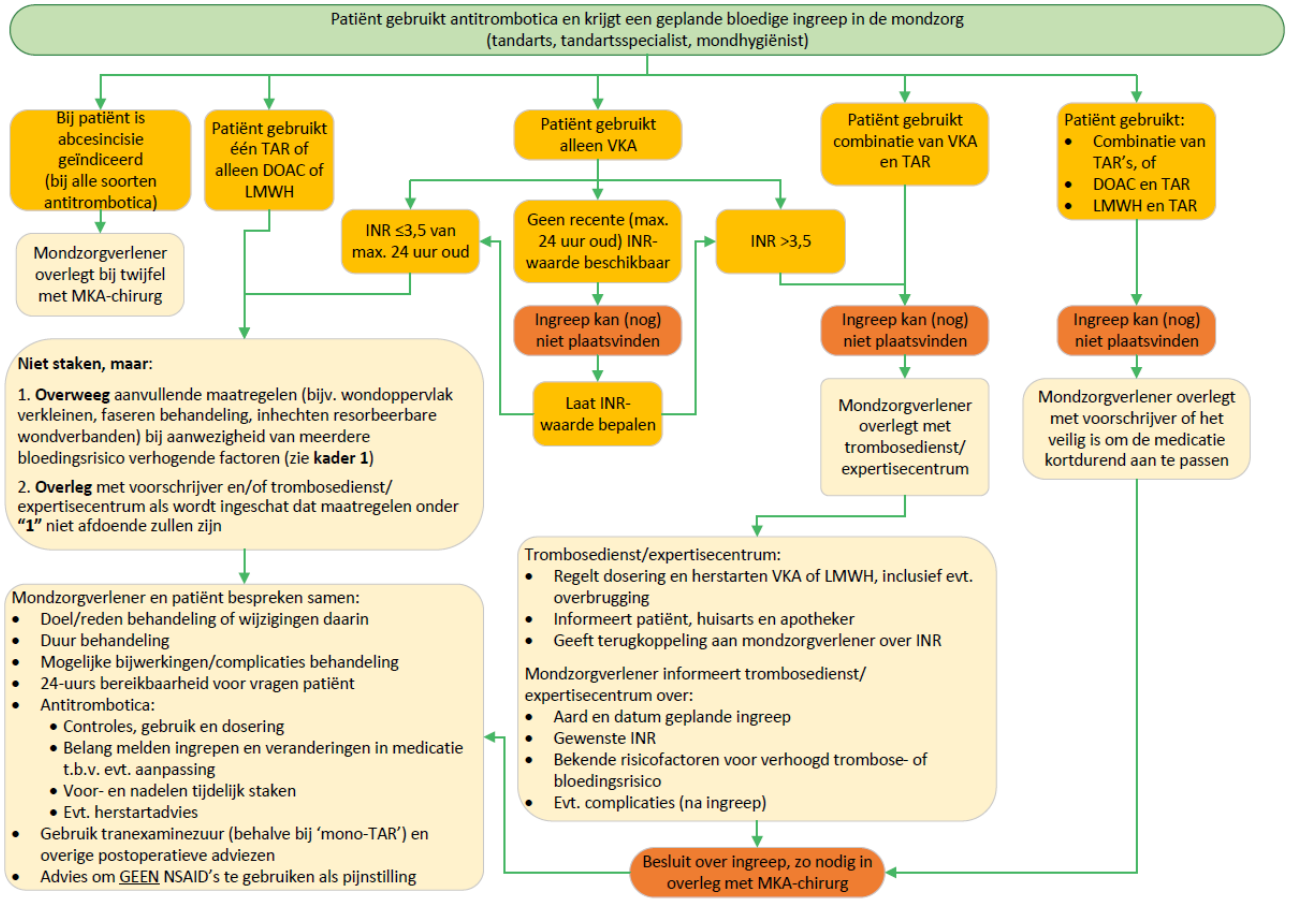
De mondzorgverlener kan de patiënt informeren over de grootte van het risico op een (ernstige) bloeding bij continueren van de antitrombotica. Om het risico op een (ernstige) trombo-embolie in te kunnen schatten kan het nodig zijn om te overleggen met de voorschrijver van de antitrombotica dan wel de trombosedienst/expertisecentrum.

De beslissing omtrent stoppen en continueren van antitrombotica dient in samenspraak genomen te worden tussen mondzorgverlener en patiënt. Het is de ervaring dat niet alle patiënten zelf een beslissing willen nemen. Het is belangrijk om te realiseren dat voor de patiënt in het algemeen een trombose veel bedreigender is dan een ernstige bloeding.

Uitgangsvraag 4: Taakverdeling in de keten (samenwerking tussen diverse zorgverleners)

Het gaat hierbij om organisatorische aspecten rondom verantwoordelijkheden, verwijzing en dossiervorming.

Aanbevelingen



Afkortingen:
DOAC: direct werkende orale anticoagulantia
INR: International Normalized Ratio
LMWH: laag moleculair gewicht heparinen
TAR: trombocytenaggregatieremmer
VKA: vitamine K-antagonist

Overwegingen

Taakverdeling in de keten (samenwerking tussen diverse zorgverleners) (71, 72)

Bij de mondzorgverlener zijn twee momenten kritisch voor het verlenen van veilige zorg voor de patiënt die antitrombotica gebruikt:

1. De identificatie van de patiënt die antitrombotica gebruikt;
2. De patiënt die antitrombotica gebruikt krijgt een interventie.

Deze paragraaf geeft weer hoe de mondzorgverlener handelt in genoemde situaties en hoe hij/zij dit communiceert en afstemt in de keten.

Alle handelingen en momenten van afstemming dienen gevolgd te worden om te komen tot veilige zorg.

Communicatie met de patiënt

In het gesprek met de patiënt door mondzorgverlener komen in ieder geval aan bod:

- Doel/reden van de behandeling of wijzigingen van eerder behandelplan;
- Duur van de behandeling;
- Uitleg over de werking van de antitrombotica, controles, gebruik en dosering en de relatie met de geplande interventie;
- Mogelijke bijwerkingen en complicaties van de behandeling;
- 24 uurs bereikbaarheid voor vragen van de patiënt (bij wie, voor wat en hoe bereikbaar);
- Het belang van melden van ingrepen en veranderingen van medicatie voor eventuele aanpassing van de antitrombotica.

1. Patiënt gebruikt antitrombotica

Taken/verantwoordelijkheden van de mondzorgverlener:

- Vraagt naar medicatiegebruik van de patiënt;
- Registreert informatie over antitrombotica in de status van de patiënt.

2. Patiënt die antitrombotica gebruikt krijgt een interventie

Taken/verantwoordelijkheden van de mondzorgverlener:

- Stelt diagnose en spreekt een ingreep af;
- Geeft patiënt een recept voor een tranexaminezuur mondspoeling (tenzij de patiënt een enkele trombocytenaggregatieremmer (‘mono-TAR’) gebruikt), en instrueer de patiënt dit tijdig, voorafgaand aan de ingreep, bij de apotheek af te geven gezien de bereidingstijd;
- Geeft patiënt een patiëntenfolder mee die de processen rondom de ingreep beschrijven en/of verwijst naar een website met betrouwbare informatie;
- Maakt een inschatting van de noodzakelijkheid van de ingreep en inventariseert het risico op een bloeding bij de patiënt conform de adviezen in uitgangsvraag 1 van deze klinische praktijkrichtlijn;
- Werkt status van patiënt volledig bij wat betreft afspraken over antitrombotica.

Bij patiënten die een VKA gebruiken, al dan niet in combinatie met een TAR, en die een bloedige ingreep moeten ondergaan

De uitvoerder van de ingreep

- Overlegt bij een INR >3,5 of bij anderszins verhoogd bloedingsrisico (zie uitgangsvraag 1, kader 1) met trombosedienst/expertisecentrum of met de voorschrijver over eventuele aanpassing van de medicatie;
- Bespreekt met de patiënt om de INR maximaal 24 uur voor de ingreep te laten controleren;
- Informeert trombosedienst/expertisecentrum uiterlijk een week voor de ingreep over datum en type ingreep;

- Informeert trombosedienst/expertisecentrum na de ingreep over eventuele complicaties (met name nabloedingen).

De trombosedienst/het expertisecentrum:

- Geeft terugkoppeling aan de uitvoerder over de INR die maximaal 24 uur voor de ingreep is bepaald;
- Regelt dosering (of eventueel 'bridging' met LMWH) van de VKA en communiceert dit met patiënt en met de uitvoerder.

Onderbouwing

Deze paragraaf is gebaseerd op de Landelijke Standaard Ketenzorg Antistolling voor de eerste- en tweedelijnszorg, in de overwegingen aangepast voor de mondzorg.(72)

Uitgangsvraag 5: NSAID-beleid bij gebruik antitrombotica

Uitgangsvraag: Is het postoperatief voorschrijven van NSAID's als pijnstilling verantwoord bij patiënten die antitrombotica gebruiken en die een bloedige ingreep in de mondzorg hebben ondergaan?

Aanbevelingen

Het verdient aanbeveling bij patiënten die antitrombotica gebruiken (onafhankelijk van het al dan niet staken voor de ingreep) en die een bloedige ingreep in de mondzorg ondergaan **geen** NSAID's als pijnstilling voor te schrijven, vanwege het additioneel verhoogde risico op nabloedingen en de beschikbaarheid van alternatieve pijnstillende maatregelen.

De mondzorgverlener dient de patiënt ook **het gebruik van** vrij verkrijgbare NSAID's (OTC) af te raden.

Overwegingen

Bij ontbreken van goed systematisch opgezet onderzoek is er geen adequaat bewijs voor de vraag of het gebruik van NSAID's naast het gebruik van antitrombotica verantwoord of onverantwoord is bij patiënten die een bloedige ingreep in de mondzorg hebben ondergaan.

Observationeel onderzoek laat zien, dat er meer bloedingen optraden bij patiënten die NSAID's gebruikten naast VKA en een bloedige tandheelkundige ingreep ondergingen, met name in geval van een ingreep met een high bleeding risk (17%, vs 5%, p=0,008). (18) Op grond hiervan zou het gebruik van NSAID als pijnstiller naast het gebruik van VKA vermeden moeten worden.

Bij gebruik van een NSAID als pijnstiller naast antitrombotica is bovendien op farmacodynamische gronden een toename van het bloedingsrisico te verwachten. Dit omdat een NSAID tevens de trombocytenaggregatie remt. Ook kan er sprake zijn van interactie tussen VKA en NSAID op grond van genetische eigenschappen van de VKA gebruiker (CYP 2C9).(73, 74)

Daarnaast bestaan er aanwijzingen op grond van observationele studies dat patiënten die een NSAID als pijnstilling naast een VKA gebruiken een verhoogd bloedingsrisico hebben.(75, 76) Er zijn derhalve aanwijzingen dat het gebruik van NSAID als pijnstiller naast anticoagulantia (VKA of DOAC), kan leiden tot toename van het bloedingsrisico na een ingreep. Feitelijk is bij deze patiënten dan sprake van dubbele werking.

Voor pijnstilling na bloedige ingrepen in de mondzorg zijn alternatieve middelen beschikbaar (bijvoorbeeld hooggedoseerde en voldoende op tijd begonnen paracetamol). Hierbij kunnen de aanbevelingen uit de NHG-Standaard Pijn gebruikt worden, waarin een stapsgewijze aanpak wordt aanbevolen. De stap waarin behandeling met NSAID's wordt aanbevolen, kan bij deze patiëntengroep dan worden overgeslagen (https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/pijn#Medicamenteuzebehandeling).

Opgemerkt moet worden dat NSAID's voor de patiënt vrij verkrijgbaar zijn (OTC).

Onderbouwing

Literatuursearch en -selectie

Voor deze uitgangsvraag is op 22 februari 2018 in Medline naar bewijs uit de literatuur gezocht (zie bijlage 1 voor de zoekverantwoording). Daarbij is gezocht naar vergelijkend onderzoek waarin bij patiënten na een tandheelkundige ingreep het effect van NSAID's op nabloedingen bestudeerd werd, gepubliceerd vanaf 1990. Daarbij is een combinatie van zoektermen en MeSH-headings gebruikt.

De literatuursearch resulteerde in 145 hits. De abstracts hiervan zijn geselecteerd op kwaliteit (geen case series en dierstudies) en inhoud (sluit het artikel aan bij de uitgangsvraag?).

Dit resulteerde in beperking van het aantal potentieel geschikte artikelen tot 13.(16, 28, 32, 46, 77-85) Deze artikelen zijn fulltekst geanalyseerd. Een tabel met studiekarakteristieken van deze studies is opgenomen in bijlage 2. De primaire uitkomstmaat van deze uitgangsvraag is het bloedingsrisico, dat op verschillende wijze geoperationaliseerd kan zijn.

Beoordeling van de literatuur

Bij bestudering van de fulltekst van de artikelen bleek dat in veel studies geen NSAID's als pijnstilling zijn gebruikt. Deze studies zijn daarom alsnog geëxcludeerd.(16, 28, 32, 46, 77, 79-83) Aanvullend is een aantal artikelen vervallen, omdat dit geen systematisch opgezet onderzoek betrof.(78, 84, 85) Er bleven uiteindelijk geen artikelen over die deze uitgangsvraag konden beantwoorden. Een aanvullend ingebracht observationeel onderzoek geeft wel aanwijzingen over een toegenomen risico op bloedingen, waarbij bij patiënten die NSAID's gebruikten naast VKA meer bloedingen optraden dan bij patiënten die dit niet deden, vooral bij ingrepen met een hoog risico, (17%, vs 5%, p=0,008).(18)

Conclusie

ZEER LAAG	*Er is geen direct bewijs voor de vraag of NSAID's veilig als pijnstilling gebruikt kunnen worden door patiënten die antitrombotica gebruiken en die een ingreep in de mondzorg hebben ondergaan. Er zijn geen directe gegevens bekend over het eventueel toegenomen bloedingsrisico.* *Uit observationeel onderzoek blijkt wel een associatie tussen gebruik van NSAID's en bloedingen na een tandheelkundige ingreep.* *Biedermann, 2017(18)*

Bijlage 1. Literatuursearch

Initiële search

Database: Medline
Zoekdatum: 22 februari 2018
Zoekstrategie:

1	exp Anticoagulants/ (200602)
2	Aspirin/ (42037)
3	exp Coumarins/ (47014)
4	exp Warfarin/ (17515)
5	Ticlopidine/ (9496)
6	exp Heparin/ (61521)
7	Dabigatran/ (2292)
8	Rivaroxaban/ (2000)
9	Prasugrel Hydrochloride/ (1066)
10	exp Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal/ (182832)
11	exp Platelet Aggregation Inhibitors/ (100318)
12	exp Dipyridamole/ (7521)
13	Phenindione/ (870)
14	(apixaban* or dabigatran* or edoxaban* or rivaroxaban* or prasugrel* or acetylsalicylic or (vitamin? adj k adj antagonist*) or nsaid? or diclofenac or ibuprofen? or naproxen? or anti?platelet* or dipyridamol*).tw. (87074)
15	(apixaban* or dabigatran* or edoxaban* or rivaroxaban* or prasugrel* or acetylsalicylic or (vitamin? adj k adj antagonist*) or nsaid? or diclofenac or ibuprofen? or naproxen? or anti?platelet* or dipyridamol*).kf. (7432)
16	(anti?coagulan* or aspirin* or coumadin* or coumarin* or warfarin* or clopidogrel* or ticlopidin* or noac? or doac? or heparin?or lmwh?).tw. (124104)
17	(anti?coagulan* or aspirin* or coumadin* or coumarin* or warfarin* or clopidogrel* or ticlopidin* or noac? or doac? or heparin?or lmwh?).kf. (13235)
18	(fenprocoumon* or (platelet? adj aggregation adj2 inhibit*)).tw. (7222)
19	(fenprocoumon* or (platelet? adj aggregation adj2 inhibit*)).kf. (203)
20	(acenocoumarol* or fluindion* or prasugrel* or ticagrelor*).tw. (3498)
21	(acenocoumarol* or fluindion* or prasugrel* or ticagrelor*).kf. (757)
22	anti-inflammatory agents/ or anti-inflammatory agents, non-steroidal/ or diclofenac/ or ibuprofen/ or naproxen/ (137459)
23	exp Drug Interactions/ (151860)
24	**or/1-22 (575766)=P**
25	exp Oral Surgical Procedures/ (60420)
26	anesthesia, dental/ or dental pins/ or exp dentistry, operative/ or exp endodontics/ or exp oral surgical procedures/ or exp periodontics/ or exp prosthodontics/ or exp surgery, oral/ or exp tooth preparation/ (199956)
27	exp Dentition/su [Surgery] (12974)
28	(dento adj alveolar*).tw. (429)
29	(dento adj alveolar*).kf. (15)
30	dento?alveolar.tw. (1834)
31	dento?alveolar.kf. (59)
32	(surg* or intervent* or treat*).tw. (6169078)
33	su.fs. (1809478)
34	32 or 33 (6919016)
35	or/28-31 (2274)
36	34 and 35 (1701)
37	((tooth or teeth or dental or dento?alveolar* or oral or peridontal) adj3 (biop* or treatment or surg* or extract* or scaling or implant* or procedure*)).tw. (86067)
38	(local adj3 an??sthes* adj3 (tooth or teeth or dentis* or dental or dento?alveolar* or oral or peridontal)).tw. (641)
39	((tooth or teeth or dental or dento?alveolar* or oral or peridontal) adj3 (biop* or treatment or surg* or extract* or scaling or implant* or procedure*)).kf. (5492)

40 (local adj3 an??sthes* adj3 (tooth or teeth or dentis* or dental or dento?alveolar* or oral or peridontal)).kf. (7)
41 exp Periodontal Diseases/su, th [Surgery, Therapy] (21486)
42 Maxillary Sinus/su [Surgery] (3216)
43 (sinus adj3 elevat*).tw. (1064)
44 (sinus adj3 elevat*).kf. (119)
45 25 or 26 or 27 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 (266651)=I
46 24 and 45 (7101)
47 prognosis/ or probability/ or proportional hazards models/ or uncertainty/ or likelihood functions/ or logistic models/ or proportional hazards models/ (670383)
48 ((risk adj prediction) or (predictor adj variabl??) or (increas* adj risk)).tw. (210237)
49 ((risk adj prediction) or (predictor adj variabl??) or (increas* adj risk)).kf. (815)
50 ((risk adj assessement?) or (predict* adj risk?) or (risk adj factor?) or (validat* or predict* or rule*)).tw. (2127475)
51 ((risk adj assessement?) or (predict* adj risk?) or (risk adj factor?) or (validat* or predict* or rule*)).kf. (46199)
52 ((predict* and (outcome* or risk* or model*)) or ((history or variable* or criteria or scor* or characteristic* or finding* or factor*) and (predict* or model* or decision* or identi* or prognos*)) or (decision* and (model* or clinical* or (logistic adj3 models)))).tw. (2932104)
53 ((predict* and (outcome* or risk* or model*)) or ((history or variable* or criteria or scor* or characteristic* or finding* or factor*) and (predict* or model* or decision* or identi* or prognos*)) or (decision* and (model* or clinical* or (logistic adj3 models)))).kf. (20774)
54 or/47-53 (4291749)
55 46 and 54 (1110)
56 (dutch or english or french or german).la. (25127110)
57 55 and 56 (1048)
58 hemorrhage/ or blood loss, surgical/ or exp oral hemorrhage/ or exp postoperative hemorrhage/ (93648)
59 exp Hemostasis/ (107420)
60 exp Oral Surgical Procedures/co (183)
61 co.fs. (1815603)
62 (bleeding or (blood adj3 loss) or rebleeding or hemorrhage* or h?emostasis or complicat*).tw. (1182058)
63 (bleeding or (blood adj3 loss) or rebleeding or hemorrhage* or h?emostasis or complicat*).kf. (120010)
64 or/58-63 (2868812)
65 54 or 64 (6577416)=O
66 57 and 65 (1048)
67 24 and 45 and 56 and 65 (2516)
68 67 (2516)
69 limit 68 to yr="2000 -Current" (1828)
70 "filter systematic reviews".ti. (0)
71 meta analysis.pt. (84941)
72 (meta-anal$ or metaanal$).af. (150995)
73 (quantitativ$ adj10 (review$ or overview$)).tw. (7250)
74 (systematic$ adj10 (review$ or overview$)).tw. (130514)
75 (methodologic$ adj10 (review$ or overview$)).tw. (9520)
76 (quantitativ$ adj10 (review$ or overview$)).kf. (36)
77 (systematic$ adj10 (review$ or overview$)).kf. (10201)
78 (methodologic$ adj10 (review$ or overview$)).kf. (46)
79 medline.tw. and review.pt. (67609)
80 (pooled adj3 analy*).tw. (14549)
81 (pooled adj3 analy*).kf. (153)
82 "cochrane$".fc_jour. (13440)
83 or/71-82 (271392)=SR
84 69 and 83 (135)
85 ((tooth or teeth or dental or dento?alveolar* or oral or peridontal) adj3 (biop* or treatment or surg* or extract* or scaling or implant* or procedure*)).ti. (27870)
86 (local adj3 an??sthes* adj3 (tooth or teeth or dentis* or dental or dento?alveolar* or oral or peridontal)).ti. (310)

87 exp *Periodontal Diseases/su, th (12729)
88 *Maxillary Sinus/su (1860)
89 39 or 40 or 85 or 86 or 87 or 88 (45730)=P focus
90 84 and 89 (33)=vr1 SR vanaf 2000
91 "filter observational studies Medline".ti. (0)
92 epidemiologic studies/ (7604)
93 exp case-control studies/ (896615)
94 exp cohort studies/ (1711433)
95 cross-sectional studies/ (257442)
96 (case adj3 control).af. (285468)
97 (cohort adj5 (study or studies or analy$)).af. (342777)
98 (follow-up adj5 (study or studies)).af. (625826)
99 (longitudinal or retrospective or prospective or (cross adj5 sectional)).af. (1934364)
100 (observational adj5 (study or studies)).af. (129826)
101 or/92-100 (2693152)=observat
102 "filter obs Medline".ti. (0)
103 24 and 45 and 56 and 65 and 89 and 101 (218)
104 103 (218)
105 limit 104 to yr="2000 -Current" (188)
106 105 not 83 (182)=vr1 observat vanaf 2000
107 "broekema$".fc_auts. and "bleeding after dentoalveolar".fc_titl. and "2014".fc_pubyr. (1)
108 "brennan$".fc_auts. and "aspirin use".fc_titl. and "2008".fc_pubyr. and "740".fc_pg. (1)
109 "bajkin$".fc_auts. and "oral surgery".fc_titl. and "2015".fc_pubyr. and "375".fc_pg. (1)
110 107 or 108 or 109 (3)
111 "sensitief filter voor RCT's van Cochrane".ti. (0)
112 randomized controlled trial.pt. (454052)
113 controlled clinical trial.pt. (92169)
114 (randomized or randomised).ab. (482847)
115 placebo.ab. (186634)
116 drug therapy.fs. (1994232)
117 randomly.ab. (285560)
118 trial.ab. (419152)
119 groups.ab. (1766758)
120 or/112-119 (4158112)
121 120 not (exp animals/ not humans/) (3593906)=rct
122 24 and 45 and 56 and 65 and 89 and 121 (311)
123 122 (311)
124 limit 123 to yr="2000 -Current" (242)
125 124 not (83 or 101) (108)=vr1 rct vanaf 2000
126 from 90 keep 1-33 (33)
127 from 105 keep 1-188 (188)
128 from 106 keep 1-182 (182)
129 from 125 keep 1-108 (108)
130 "lokale maatregelen".ti. (0)
131 Tranexamic Acid/ (2711)
132 Aminocaproic Acid/ (1627)
133 Antifibrinolytic Agents/ (7151)
134 exp Hemostatics/ (127158)
135 exp Hemostatic Techniques/ (60003)
136 ((tranexamic adj2 acid?) or (amino?caproic adj2 acid) or (amino adj caproic adj2 acid) or antifibrinolytic* or cyklokapron or (h??mostatic adj2 (agent? or technique?))).tw. (9170)
137 ((tranexamic adj2 acid?) or (amino?caproic adj2 acid) or (amino adj caproic adj2 acid) or antifibrinolytic* or cyklokapron or (h??mostatic adj2 (agent? or technique?))).kf. (1009)
138 or/131-137 (187743)
139 24 and 45 and 56 and 65 and 89 and 138 (158) vraag 3
140 "queiroz$".fc_auts. and "local".fc_titl. and "2018".fc_pubyr. (1)
141 "soares$".fc_auts. and "2015".fc_pubyr. and "209".fc_pg. (1)
142 "souto$".fc_auts. and "1996".fc_pubyr. and "27".fc_pg. (1)
143 140 or 141 or 142 (3)
144 139 and 143 (3)

145 from 139 keep 1-158 (158)
146 "groep NSAID etc".ti. (0)
147 exp Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal/ad, ae, ag, ai, pd [Administration & Dosage, Adverse Effects, Agonists, Antagonists & Inhibitors, Pharmacology] (108805)
148 exp Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal/ (182832)
149 exp Cytochrome P-450 Enzyme System/ (78159)
150 exp Polymorphism, Genetic/ (243287)
151 exp polypharmacy/ (3783)
152 exp Drug Interactions/ (151860)
153 exp Drug Interactions/ (151860)
154 (nsaid? or (((non adj steroidal) or non?steroidal) adj (anti?inflammatory adj (agent? or drug?)))).tw. (24922)
155 (((non adj steroidal) or non?steroidal) adj (anti adj inflammatory adj (agent? or drug?))).tw. (27322)
156 (nsaid? or (((non adj steroidal) or non?steroidal) adj (anti?inflammatory adj (agent? or drug?)))).kf. (1268)
157 (((non adj steroidal) or non?steroidal) adj (anti adj inflammatory adj (agent? or drug?))).kf. (1076)
158 (diclofenac or ibuprofen? or naproxen?).tw. (24080)
159 (diclofenac or ibuprofen? or naproxen?).kf. (1564)
160 CYP2C9.tw. (3854)
161 CYP2C9.kf. (201)
162 ((genetic adj3 polymorphis*) or polypharmacy or (drug adj3 interact*)).tw. (61295)
163 ((genetic adj3 polymorphis*) or polypharmacy or (drug adj3 interact*)).kf. (4905)
164 or/147-163 (683378)
165 24 and 45 and 56 and 65 and 89 and 164 (160)
166 165 (160)
167 **limit 166 to yr="1990 -Current" (145)vraag 6 vanaf 1990**

Aanvullende zoekactie t.a.v. lokale maatregelen

Database: Medline
Zoekdatum: 21 juni 2018
Zoekstrategie:

1 exp Anticoagulants/ (202611)
2 Aspirin/ (42386)
3 exp Coumarins/ (47592)
4 exp Warfarin/ (17776)
5 Ticlopidine/ (9673)
6 exp Heparin/ (61923)
7 Dabigatran/ (2394)
8 Rivaroxaban/ (2150)
9 Prasugrel Hydrochloride/ (1113)
10 exp Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal/ (184785)
11 exp Platelet Aggregation Inhibitors/ (101202)
12 exp Dipyridamole/ (7536)
13 Phenindione/ (872)
14 (apixaban* or dabigatran* or edoxaban* or rivaroxaban* or prasugrel* or acetylsalicylic or (vitamin? adj k adj antagonist*) or nsaid? or diclofenac or ibuprofen? or naproxen? or anti?platelet* or dipyridamol*).tw. (88934)
15 (apixaban* or dabigatran* or edoxaban* or rivaroxaban* or prasugrel* or acetylsalicylic or (vitamin? adj k adj antagonist*) or nsaid? or diclofenac or ibuprofen? or naproxen? or anti?platelet* or dipyridamol*).kf. (7966)
16 (anti?coagulan* or aspirin* or coumadin* or coumarin* or warfarin* or clopidogrel* or ticlopidin* or noac? or doac? or heparin?or lmwh?).tw. (126257)
17 (anti?coagulan* or aspirin* or coumadin* or coumarin* or warfarin* or clopidogrel* or ticlopidin* or noac? or doac? or heparin?or lmwh?).kf. (13934)
18 (fenprocoumon* or (platelet? adj aggregation adj2 inhibit*)).tw. (7262)
19 (fenprocoumon* or (platelet? adj aggregation adj2 inhibit*)).kf. (218)
20 (acenocoumarol* or fluindion* or prasugrel* or ticagrelor*).tw. (3644)
21 (acenocoumarol* or fluindion* or prasugrel* or ticagrelor*).kf. (811)

22 anti-inflammatory agents/ or anti-inflammatory agents, non-steroidal/ or diclofenac/ or ibuprofen/ or naproxen/ (139622)
23 exp Drug Interactions/ (153064)
24 or/1-22 (582926)
25 exp Oral Surgical Procedures/ (61540)
26 anesthesia, dental/ or dental pins/ or exp dentistry, operative/ or exp endodontics/ or exp oral surgical procedures/ or exp periodontics/ or exp prosthodontics/ or exp surgery, oral/ or exp tooth preparation/ (202640)
27 exp Dentition/su [Surgery] (13185)
28 (dento adj alveolar*).tw. (440)
29 (dento adj alveolar*).kf. (16)
30 dento?alveolar.tw. (1868)
31 dento?alveolar.kf. (65)
32 (surg* or intervent* or treat*).tw. (6290473)
33 su.fs. (1831585)
34 32 or 33 (7045835)
35 or/28-31 (2321)
36 34 and 35 (1735)
37 ((tooth or teeth or dental or dento?alveolar* or oral or peridontal) adj3 (biop* or treatment or surg* or extract* or scaling or implant* or procedure*)).tw. (87717)
38 (local adj3 an??sthes* adj3 (tooth or teeth or dentis* or dental or dento?alveolar* or oral or peridontal)).tw. (652)
39 ((tooth or teeth or dental or dento?alveolar* or oral or peridontal) adj3 (biop* or treatment or surg* or extract* or scaling or implant* or procedure*)).kf. (5782)
40 (local adj3 an??sthes* adj3 (tooth or teeth or dentis* or dental or dento?alveolar* or oral or peridontal)).kf. (7)
41 exp Periodontal Diseases/su, th [Surgery, Therapy] (21733)
42 Maxillary Sinus/su [Surgery] (3265)
43 (sinus adj3 elevat*).tw. (1090)
44 (sinus adj3 elevat*).kf. (126)
45 25 or 26 or 27 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 (270386)
46 24 and 45 (7219)
47 prognosis/ or probability/ or proportional hazards models/ or uncertainty/ or likelihood functions/ or logistic models/ or proportional hazards models/ (683740)
48 ((risk adj prediction) or (predictor adj variabl??) or (increas* adj risk)).tw. (215824)
49 ((risk adj prediction) or (predictor adj variabl??) or (increas* adj risk)).kf. (882)
50 ((risk adj assessement?) or (predict* adj risk?) or (risk adj factor?) or (validat* or predict* or rule*)).tw. (2181872)
51 ((risk adj assessement?) or (predict* adj risk?) or (risk adj factor?) or (validat* or predict* or rule*)).kf. (50063)
52 ((predict* and (outcome* or risk* or model*)) or ((history or variable* or criteria or scor* or characteristic* or finding* or factor*) and (predict* or model* or decision* or identi* or prognos*)) or (decision* and (model* or clinical* or (logistic adj3 models)))).tw. (3009445)
53 ((predict* and (outcome* or risk* or model*)) or ((history or variable* or criteria or scor* or characteristic* or finding* or factor*) and (predict* or model* or decision* or identi* or prognos*)) or (decision* and (model* or clinical* or (logistic adj3 models)))).kf. (22283)
54 or/47-53 (4396682)
55 46 and 54 (1135)
56 (dutch or english or french or german).la. (25536449)
57 55 and 56 (1072)
58 hemorrhage/ or blood loss, surgical/ or exp oral hemorrhage/ or exp postoperative hemorrhage/ (95036)
59 exp Hemostasis/ (108271)
60 exp Oral Surgical Procedures/co (183)
61 co.fs. (1836459)
62 (bleeding or (blood adj3 loss) or rebleeding or hemorrhage* or h?emostasis or complicat*).tw. (1205112)
63 (bleeding or (blood adj3 loss) or rebleeding or hemorrhage* or h?emostasis or complicat*).kf. (122752)
64 or/58-63 (2909865)
65 54 or 64 (6708806)

66 57 and 65 (1072)
67 24 and 45 and 56 and 65 (2576)
68 67 (2576)
69 limit 68 to yr="2000 -Current" (1888)
70 "filter systematic reviews".ti. (0)
71 meta analysis.pt. (89270)
72 (meta-anal$ or metaanal$).af. (157554)
73 (quantitativ$ adj10 (review$ or overview$)).tw. (7527)
74 (systematic$ adj10 (review$ or overview$)).tw. (137407)
75 (methodologic$ adj10 (review$ or overview$)).tw. (9798)
76 (quantitativ$ adj10 (review$ or overview$)).kf. (43)
77 (systematic$ adj10 (review$ or overview$)).kf. (11212)
78 (methodologic$ adj10 (review$ or overview$)).kf. (52)
79 medline.tw. and review.pt. (70512)
80 (pooled adj3 analy*).tw. (15176)
81 (pooled adj3 analy*).kf. (165)
82 "cochrane$".fc_jour. (13647)
83 or/71-82 (282336)
84 69 and 83 (140)
85 ((tooth or teeth or dental or dento?alveolar* or oral or peridontal) adj3 (biop* or treatment or surg* or extract* or scaling or implant* or procedure*)).ti. (28315)
86 (local adj3 an??sthes* adj3 (tooth or teeth or dentis* or dental or dento?alveolar* or oral or peridontal)).ti. (312)
87 exp *Periodontal Diseases/su, th (12908)
88 *Maxillary Sinus/su (1890)
89 39 or 40 or 85 or 86 or 87 or 88 (46550)
90 84 and 89 (34)
91 "filter observational studies Medline".ti. (0)
92 epidemiologic studies/ (7705)
93 exp case-control studies/ (921330)
94 exp cohort studies/ (1749889)
95 cross-sectional studies/ (267434)
96 (case adj3 control).af. (291984)
97 (cohort adj5 (study or studies or analy$)).af. (354438)
98 (follow-up adj5 (study or studies)).af. (634489)
99 (longitudinal or retrospective or prospective or (cross adj5 sectional)).af. (1985057)
100 (observational adj5 (study or studies)).af. (136899)
101 or/92-100 (2757006)
102 "filter obs Medline".ti. (0)
103 24 and 45 and 56 and 65 and 89 and 101 (226)
104 103 (226)
105 limit 104 to yr="2000 -Current" (196)
106 105 not 83 (189)
107 "broekema$".fc_auts. and "bleeding after dentoalveolar".fc_titl. and "2014".fc_pubyr. (1)
108 "brennan$".fc_auts. and "aspirin use".fc_titl. and "2008".fc_pubyr. and "740".fc_pg. (1)
109 "bajkin$".fc_auts. and "oral surgery".fc_titl. and "2015".fc_pubyr. and "375".fc_pg. (1)
110 107 or 108 or 109 (3)
111 "sensitief filter voor RCT's van Cochrane".ti. (0)
112 randomized controlled trial.pt. (462371)
113 controlled clinical trial.pt. (92449)
114 (randomized or randomised).ab. (494795)
115 placebo.ab. (189528)
116 drug therapy.fs. (2023790)
117 randomly.ab. (291931)
118 trial.ab. (430159)
119 groups.ab. (1803670)
120 or/112-119 (4233426)
121 120 not (exp animals/ not humans/) (3660711)
122 24 and 45 and 56 and 65 and 89 and 121 (321)
123 122 (321)

124 limit 123 to yr="2000 -Current" (252)
125 124 not (83 or 101) (115)
126 from 90 keep 1-33 (33)
127 from 105 keep 1-188 (188)
128 from 106 keep 1-182 (182)
129 from 125 keep 1-108 (108)
130 "lokale maatregelen".ti. (0)
131 Tranexamic Acid/ (2813)
132 Aminocaproic Acid/ (1637)
133 Antifibrinolytic Agents/ (7246)
134 exp Hemostatics/ (128693)
135 exp Hemostatic Techniques/ (60921)
136 ((tranexamic adj2 acid?) or (amino?caproic adj2 acid) or (amino adj caproic adj2 acid) or antifibrinolytic* or cyklokapron or (h??mostatic adj2 (agent? or technique?))).tw. (9363)
137 ((tranexamic adj2 acid?) or (amino?caproic adj2 acid) or (amino adj caproic adj2 acid) or antifibrinolytic* or cyklokapron or (h??mostatic adj2 (agent? or technique?))).kf. (1075)
138 or/131-137 (190228)
139 24 and 45 and 56 and 65 and 89 and 138 (162)
140 "queiroz$".fc_auts. and "local".fc_titl. and "2018".fc_pubyr. (1)
141 "soares$".fc_auts. and "2015".fc_pubyr. and "209".fc_pg. (1)
142 "souto$".fc_auts. and "1996".fc_pubyr. and "27".fc_pg. (1)
143 140 or 141 or 142 (3)
144 139 and 143 (3)
145 from 139 keep 1-158 (158)
146 "groep NSAID etc".ti. (0)
147 exp Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal/ad, ae, ag, ai, pd [Administration & Dosage, Adverse Effects, Agonists, Antagonists & Inhibitors, Pharmacology] (109942)
148 exp Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal/ (184785)
149 exp Cytochrome P-450 Enzyme System/ (78925)
150 exp Polymorphism, Genetic/ (247227)
151 exp polypharmacy/ (3955)
152 exp Drug Interactions/ (153064)
153 exp Drug Interactions/ (153064)
154 (nsaid? or (((non adj steroidal) or non?steroidal) adj (anti?inflammatory adj (agent? or drug?)))).tw. (25307)
155 (((non adj steroidal) or non?steroidal) adj (anti adj inflammatory adj (agent? or drug?))).tw. (27779)
156 (nsaid? or (((non adj steroidal) or non?steroidal) adj (anti?inflammatory adj (agent? or drug?)))).kf. (1355)
157 (((non adj steroidal) or non?steroidal) adj (anti adj inflammatory adj (agent? or drug?))).kf. (1138)
158 (diclofenac or ibuprofen? or naproxen?).tw. (24519)
159 (diclofenac or ibuprofen? or naproxen?).kf. (1668)
160 CYP2C9.tw. (3951)
161 CYP2C9.kf. (232)
162 ((genetic adj3 polymorphis*) or polypharmacy or (drug adj3 interact*)).tw. (62515)
163 ((genetic adj3 polymorphis*) or polypharmacy or (drug adj3 interact*)).kf. (5346)
164 or/147-163 (692192)
165 24 and 45 and 56 and 65 and 89 and 164 (168)
166 165 (168)
167 limit 166 to yr="1990 -Current" (153)
168 wound closure techniques/ or suture techniques/ (41469)
169 surgical mesh/ or surgical sponges/ or gelatin sponge, absorbable/ (15546)
170 Cellulose, Oxidized/ (803)
171 Fibrin Foam/ (189)
172 Chitosan/ (15709)
173 (mesh* or spong* or cellulos* or oxycel or oxycellulos* or gelatin* or collagen* or fibrin* or chitosan*).tw. (453747)
174 (mesh* or spong* or cellulos* or oxycel or oxycellulos* or gelatin* or collagen* or fibrin* or chitosan*).kf. (35113)
175 (stitch* or sutur* or spongostan or poliglusam).tw. (73292)
176 (stitch* or sutur* or spongostan or poliglusam).kf. (3814)

177 or/168-176 (553067)
178 (24 and 45 and 56 and 65 and 89 and 177) not 139 (44)

Aanvullende zoekactie t.a.v. peri-implantaire chirurgie

Database: Medline
Zoekdatum: 9 november2018
Zoekstrategie:

1 exp Anticoagulants/ (205433)
2 Aspirin/ (42816)
3 exp Coumarins/ (48434)
4 exp Warfarin/ (18129)
5 Ticlopidine/ (9883)
6 exp Heparin/ (62474)
7 Dabigatran/ (2536)
8 Rivaroxaban/ (2345)
9 Prasugrel Hydrochloride/ (1161)
10 exp Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal/ (187453)
11 exp Platelet Aggregation Inhibitors/ (102313)
12 exp Dipyridamole/ (7560)
13 Phenindione/ (876)
14 (apixaban* or dabigatran* or edoxaban* or rivaroxaban* or prasugrel* or acetylsalicylic or (vitamin? adj k adj antagonist*) or nsaid? or diclofenac or ibuprofen? or naproxen? or anti?platelet* or dipyridamol*).tw. (91194)
15 (apixaban* or dabigatran* or edoxaban* or rivaroxaban* or prasugrel* or acetylsalicylic or (vitamin? adj k adj antagonist*) or nsaid? or diclofenac or ibuprofen? or naproxen? or anti?platelet* or dipyridamol*).kf. (8591)
16 (anti?coagulan* or aspirin* or coumadin* or coumarin* or warfarin* or clopidogrel* or ticlopidin* or noac? or doac? or heparin?or lmwh?).tw. (128755)
17 (anti?coagulan* or aspirin* or coumadin* or coumarin* or warfarin* or clopidogrel* or ticlopidin* or noac? or doac? or heparin?or lmwh?).kf. (14715)
18 (fenprocoumon* or (platelet? adj aggregation adj2 inhibit*)).tw. (7325)
19 (fenprocoumon* or (platelet? adj aggregation adj2 inhibit*)).kf. (234)
20 (acenocoumarol* or fluindion* or prasugrel* or ticagrelor*).tw. (3785)
21 (acenocoumarol* or fluindion* or prasugrel* or ticagrelor*).kf. (862)
22 anti-inflammatory agents/ or anti-inflammatory agents, non-steroidal/ or diclofenac/ or ibuprofen/ or naproxen/ (142810)
23 exp Drug Interactions/ (154514)
24 or/1-22 (592480)=P
25 exp Oral Surgical Procedures/ (62744)
26 anesthesia, dental/ or dental pins/ or exp dentistry, operative/ or exp endodontics/ or exp oral surgical procedures/ or exp periodontics/ or exp prosthodontics/ or exp surgery, oral/ or exp tooth preparation/ (205530)
27 exp Dentition/su [Surgery] (13475)
28 (dento adj alveolar*).tw. (443)
29 (dento adj alveolar*).kf. (17)
30 dento?alveolar.tw. (1907)
31 dento?alveolar.kf. (70)
32 (surg* or intervent* or treat*).tw. (6436915)
33 su.fs. (1861853)
34 32 or 33 (7201244)
35 or/28-31 (2365)
36 34 and 35 (1769)
37 ((tooth or teeth or dental or dento?alveolar* or oral or peridontal) adj3 (biop* or treatment or surg* or extract* or scaling or implant* or procedure*)).tw. (89628)
38 (local adj3 an??sthes* adj3 (tooth or teeth or dentis* or dental or dento?alveolar* or oral or peridontal)).tw. (678)
39 ((tooth or teeth or dental or dento?alveolar* or oral or peridontal) adj3 (biop* or treatment or surg* or extract* or scaling or implant* or procedure*)).kf. (6164)

40 (local adj3 an??sthes* adj3 (tooth or teeth or dentis* or dental or dento?alveolar* or oral or peri-dontal)).kf. (7)
41 exp Periodontal Diseases/su, th [Surgery, Therapy] (22081)
42 Maxillary Sinus/su [Surgery] (3325)
43 (sinus adj3 elevat*).tw. (1120)
44 (sinus adj3 elevat*).kf. (135)
45 25 or 26 or 27 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 (274622)= I febr 2018
46 24 and 45 (7374)
47 prognosis/ or probability/ or proportional hazards models/ or uncertainty/ or likelihood functions/ or logistic models/ or proportional hazards models/ (699529)
48 ((risk adj prediction) or (predictor adj variabl??) or (increas* adj risk)).tw. (222474)
49 ((risk adj prediction) or (predictor adj variabl??) or (increas* adj risk)).kf. (959)
50 ((risk adj assessement?) or (predict* adj risk?) or (risk adj factor?) or (validat* or predict* or rule*)).tw. (2249713)
51 ((risk adj assessement?) or (predict* adj risk?) or (risk adj factor?) or (validat* or predict* or rule*)).kf. (54647)
52 ((predict* and (outcome* or risk* or model*)) or ((history or variable* or criteria or scor* or character-istic* or finding* or factor*) and (predict* or model* or decision* or identi* or prognos*)) or (decision* and (model* or clinical* or (logistic adj3 models)))).tw. (3106601)
53 ((predict* and (outcome* or risk* or model*)) or ((history or variable* or criteria or scor* or character-istic* or finding* or factor*) and (predict* or model* or decision* or identi* or prognos*)) or (decision* and (model* or clinical* or (logistic adj3 models)))).kf. (24039)
54 or/47-53 (4527984)
55 46 and 54 (1182)
56 (dutch or english or french or german).la. (25990513)
57 55 and 56 (1118)
58 hemorrhage/ or blood loss, surgical/ or exp oral hemorrhage/ or exp postoperative hemorrhage/ (96781)
59 exp Hemostasis/ (109243)
60 exp Oral Surgical Procedures/co (183)
61 co.fs. (1863054)
62 (bleeding or (blood adj3 loss) or rebleeding or hemorrhage* or h?emostasis or complicat*).tw. (1232934)
63 (bleeding or (blood adj3 loss) or rebleeding or hemorrhage* or h?emostasis or complicat*).kf. (126017)
64 or/58-63 (2960566)
65 **54 or 64 (6873608)=O**
66 57 and 65 (1118)
67 24 and 45 and 56 and 65 (2661)
68 67 (2661)
69 limit 68 to yr="2000 -Current" (1973)
70 "filter systematic reviews".ti. (0)
71 meta analysis.pt. (93974)
72 (meta-anal$ or metaanal$).af. (165809)
73 (quantitativ$ adj10 (review$ or overview$)).tw. (7828)
74 (systematic$ adj10 (review$ or overview$)).tw. (146221)
75 (methodologic$ adj10 (review$ or overview$)).tw. (10161)
76 (quantitativ$ adj10 (review$ or overview$)).kf. (46)
77 (systematic$ adj10 (review$ or overview$)).kf. (12470)
78 (methodologic$ adj10 (review$ or overview$)).kf. (56)
79 medline.tw. and review.pt. (73784)
80 (pooled adj3 analy*).tw. (15925)
81 (pooled adj3 analy*).kf. (178)
82 "cochrane$".fc_jour. (13899)
83 or/71-82 (296165)
84 69 and 83 (153)
85 ((tooth or teeth or dental or dento?alveolar* or oral or peridontal) adj3 (biop* or treatment or surg* or extract* or scaling or implant* or procedure*)).ti. (28787)
86 (local adj3 an??sthes* adj3 (tooth or teeth or dentis* or dental or dento?alveolar* or oral or peri-dontal)).ti. (321)
87 exp *Periodontal Diseases/su, th (13164)

88 *Maxillary Sinus/su (1921)
89 39 or 40 or 85 or 86 or 87 or 88 (47549)= P focus
90 84 and 89 (42)
91 "filter observational studies Medline".ti. (0)
92 epidemiologic studies/ (7802)
93 exp case-control studies/ (952063)
94 exp cohort studies/ (1795096)
95 cross-sectional studies/ (278344)
96 (case adj3 control).af. (299853)
97 (cohort adj5 (study or studies or analy$)).af. (368389)
98 (follow-up adj5 (study or studies)).af. (645142)
99 (longitudinal or retrospective or prospective or (cross adj5 sectional)).af. (2048761)
100 (observational adj5 (study or studies)).af. (145708)
101 or/92-100 (2836491)
102 "filter obs Medline".ti. (0)
103 24 and 45 and 56 and 65 and 89 and 101 (237)
104 103 (237)
105 limit 104 to yr="2000 -Current" (207)
106 105 not 83 (199)
107 "broekema$".fc_auts. and "bleeding after dentoalveolar".fc_titl. and "2014".fc_pubyr. (1)
108 "brennan$".fc_auts. and "aspirin use".fc_titl. and "2008".fc_pubyr. and "740".fc_pg. (1)
109 "bajkin$".fc_auts. and "oral surgery".fc_titl. and "2015".fc_pubyr. and "375".fc_pg. (1)
110 107 or 108 or 109 (3)
111 "sensitief filter voor RCT's van Cochrane".ti. (0)
112 randomized controlled trial.pt. (471052)
113 controlled clinical trial.pt. (92742)
114 (randomized or randomised).ab. (509394)
115 placebo.ab. (192990)
116 drug therapy.fs. (2060714)
117 randomly.ab. (299878)
118 trial.ab. (443820)
119 groups.ab. (1848593)
120 or/112-119 (4326506)
121 120 not (exp animals/ not humans/) (3741589)
122 24 and 45 and 56 and 65 and 89 and 121 (341)
123 122 (341)
124 limit 123 to yr="2000 -Current" (272)
125 124 not (83 or 101) (121)
126 from 90 keep 1-33 (33)
127 from 105 keep 1-188 (188)
128 from 106 keep 1-182 (182)
129 from 125 keep 1-108 (108)
130 "lokale maatregelen".ti. (0)
131 Tranexamic Acid/ (2929)
132 Aminocaproic Acid/ (1650)
133 Antifibrinolytic Agents/ (7378)
134 exp Hemostatics/ (130912)
135 exp Hemostatic Techniques/ (62183)
136 ((tranexamic adj2 acid?) or (amino?caproic adj2 acid) or (amino adj caproic adj2 acid) or antifibrinolytic* or cyklokapron or (h??mostatic adj2 (agent? or technique?))).tw. (9608)
137 ((tranexamic adj2 acid?) or (amino?caproic adj2 acid) or (amino adj caproic adj2 acid) or antifibrinolytic* or cyklokapron or (h??mostatic adj2 (agent? or technique?))).kf. (1147)
138 or/131-137 (193742)
139 24 and 45 and 56 and 65 and 89 and 138 (165)
140 "queiroz$".fc_auts. and "local".fc_titl. and "2018".fc_pubyr. (1)
141 "soares$".fc_auts. and "2015".fc_pubyr. and "209".fc_pg. (1)
142 "souto$".fc_auts. and "1996".fc_pubyr. and "27".fc_pg. (1)
143 140 or 141 or 142 (3)
144 139 and 143 (3)
145 from 139 keep 1-158 (158)

146 "groep NSAID etc".ti. (0)
147 exp Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal/ad, ae, ag, ai, pd [Administration & Dosage, Adverse Effects, Agonists, Antagonists & Inhibitors, Pharmacology] (111490)
148 exp Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal/ (187453)
149 exp Cytochrome P-450 Enzyme System/ (80040)
150 exp Polymorphism, Genetic/ (251937)
151 exp polypharmacy/ (4167)
152 exp Drug Interactions/ (154514)
153 exp Drug Interactions/ (154514)
154 (nsaid? or (((non adj steroidal) or non?steroidal) adj (anti?inflammatory adj (agent? or drug?)))).tw. (25796)
155 (((non adj steroidal) or non?steroidal) adj (anti adj inflammatory adj (agent? or drug?))).tw. (28358)
156 (nsaid? or (((non adj steroidal) or non?steroidal) adj (anti?inflammatory adj (agent? or drug?)))).kf. (1475)
157 (((non adj steroidal) or non?steroidal) adj (anti adj inflammatory adj (agent? or drug?))).kf. (1236)
158 (diclofenac or ibuprofen? or naproxen?).tw. (25072)
159 (diclofenac or ibuprofen? or naproxen?).kf. (1821)
160 CYP2C9.tw. (4044)
161 CYP2C9.kf. (248)
162 ((genetic adj3 polymorphis*) or polypharmacy or (drug adj3 interact*)).tw. (63953)
163 ((genetic adj3 polymorphis*) or polypharmacy or (drug adj3 interact*)).kf. (5828)
164 or/147-163 (702941)
165 24 and 45 and 56 and 65 and 89 and 164 (175)
166 165 (175)
167 limit 166 to yr="1990 -Current" (160)
168 ((tooth or teeth or dental or dento?alveolar* or oral or peridontal) adj3 (biop* or treatment or surg* or extract* or scaling or implant* or graft* or procedure*)).tw. (90238)
169 ((tooth or teeth or dental or dento?alveolar* or oral or peridontal) adj3 (biop* or treatment or surg* or extract* or scaling or implant* or graft* or procedure*)).kf. (6184)
170 ((tooth or teeth or dental or dento?alveolar* or oral or peridontal) adj3 (biop* or treatment or surg* or extract* or scaling or implant* or graft* or procedure*)).ti. (29080)
171 ((bone adj3 graft*) or (block adj3 graft*)).tw. (28774)
172 ((bone adj3 graft*) or (block adj3 graft*)).ti. (9177)
173 ((bone adj3 graft*) or (block adj3 graft*)).kf. (1619)
174 45 or 168 or 169 or 170 or 171 or 172 or 173 (299092)= aangepaste I
175 24 and 174 and 56 and 65 (2710)
176 175 (2710)
177 limit 176 to yr="1990 -Current" (2436)
178 177 and 83 (167)
179 178 and 89 (44)= vr 1 SR
180 (177 and 101 and 89) not 83 (222)= vr1 observat
181 (177 and 121 and 89) not (83 or 101) (150)= vr1 rct
182 24 and 174 and 56 and 65 and 89 and 138 (165)= vr3
183 24 and 174 and 56 and 65 and 89 and 164 (175)
184 183 (175)
185 limit 184 to yr="1990 -Current" (160)= vr 6 na 1990

Bijlage 2. Tabellen met studiekarakteristieken

Te vinden in het bijlagenoverzicht van de richtlijnendatabase.

https://www.hetkimo.nl/wp-content/uploads/2024/10/Antitrombotica-bijlage-2.pdf

Bijlage 3. GRADE Evidence profielen

Uitgangsvraag 1. Inschatten bloedingsrisico

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Continuering anti-trombotica	Onderbreking anti-trombotica	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Extractie gebitselement(en) bij gebruik TAR - bloeding 30 min na ingreep												
6	gerandomiseerde trials [a]	zeer ernstig [b]	niet ernstig	ernstig [c]	ernstig [d]	niet gevonden	30/425 (7.1%)	20/1130 (1.8%)	**RR 1.53** (1.38 tot 1.68)	**9 meer per 1.000** (from 7 meer tot 12 meer)	⨁◯◯◯ ZEER LAAG	
Extractie gebitselement(en) bij gebruik TAR - nabloedingstijd												
6	gerandomiseerde trials [a]	zeer ernstig [b]	niet ernstig	ernstig [c]	ernstig [e]	niet gevonden	223	213	-	MD **1.53 min hoger** (1.38 hoger tot 1.68 hoger)	⨁◯◯◯ ZEER LAAG	
Extractie gebitselement(en) bij gebruik TAR - postoperatieve bloeding												
6	gerandomiseerde trials [a]	ernstig [f]	niet ernstig	ernstig [g]	ernstig [d]	niet gevonden	34/314 (10.8%)	23/277 (8.3%)	**RR 1.31** (0.79 tot 2.14)	**26 meer per 1.000** (from 17 min-der tot 95 meer)	⨁◯◯◯ ZEER LAAG	
Extractie gebitselement(en) bij gebruik DOAC – postoperatieve bloeding												
5	observationele studies [h]	zeer ernstig [i]	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden		-	-	-	⨁◯◯◯ ZEER LAAG	
Extractie gebitselement(en) bij gebruik LMWH - postoperatieve bloeding												
1	observationele studies	ernstig [j]	niet ernstig [k]	niet ernstig	zeer ernstig [d]	niet gevonden	3/42 (7.1%)	-	-	-	⨁◯◯◯ ZEER LAAG	
Extractie gebitselement(en) bij gebruik combinatie van verschillende antitrombotica - bloeding na ingreep												
10	observationele studies	niet ernstig	niet ernstig	ernstig [l]	ernstig [d]	niet gevonden			Niet te berekenen		⨁◯◯◯ ZEER LAAG	
Parodontale ingrepen bij gebruik TAR - bloeding 30 min na ingreep												

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Continuering anti-trombotica	Onderbreking anti-trombotica	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
1	observationele studies	ernstig [m]	niet ernstig [k]	ernstig [c]	zeer ernstig [d]	niet gevonden	2/205 (1.0%)	1/2501 (0.0%)	**RR 24.40** (2.22 tot 267.95)	**9 meer per 1.000** (from 0 minder tot 107 meer)	⨁◯◯◯ ZEER LAAG	
Plaatsen implantaat bij gebruik TAR - Ernstige intraoperatieve bloeding												
1	observationele studies	niet ernstig	niet ernstig [k]	ernstig [n]	zeer ernstig [d]	niet gevonden	7/63 (11.1%)	10/311 (3.2%)	**RR 3.46** (1.37 tot 8.73)	**79 meer per 1.000** (from 12 meer tot 249 meer)	⨁◯◯◯ ZEER LAAG	
Plaatsen implantaat bij gebruik TAR - Postoperatieve bloeding												
1	observationele studies	niet ernstig	niet ernstig [k]	ernstig [n]	zeer ernstig [d]	niet gevonden	1/63 (1.6%)	3/447 (0.7%)	**RR 2.37** (0.25 tot 22.39)	**9 meer per 1.000** (from 5 minder tot 144 meer)	⨁◯◯◯ ZEER LAAG	
Plaatsen implantaat bij gebruik VKA - Postoperatieve bloeding												
2	observationele studies	niet ernstig	niet ernstig	ernstig [n]	zeer ernstig [d]	niet gevonden	4/98 (4.1%)	6/556 (1.1%)	**RR 2.54** (0.77 tot 8.37)	**17 meer per 1.000** (from 2 minder tot 80 meer)	⨁◯◯◯ ZEER LAAG	
Plaatsen implantaat bij gebruik DOAC - Postoperatieve bloeding												
2	observationele studies	niet ernstig	niet ernstig	ernstig [n]	zeer ernstig [d]	niet gevonden	3/47 (6.4%)	4/81 (4.9%)	**RR 1.29** (0.30 tot 5.61)	**14 meer per 1.000** (from 35 minder tot 228 meer)	⨁◯◯◯ ZEER LAAG	
Chirurgische verwijdering gebitselement(en) bij gebruik van TAR - bloeding na 30 min												
1	observationele studies	niet ernstig	niet ernstig [k]	ernstig [c,n]	ernstig [d]	niet gevonden	9/79 (11.4%)	12/653 (1.8%)	**RR 6.20** (2.70 tot 14.25)	**96 meer per 1.000** (from 31 meer tot 243 meer)	⨁◯◯◯ ZEER LAAG	
Chirurgische verwijdering gebitselement(en) bij gebruik van DOAC - bloeding na 1 tot 6 dagen												

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Continuering anti-trombotica	Onderbreking anti-trombotica	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
1	observationele studies	ernstig [o]	niet ernstig [k]	ernstig [n]	ernstig [d]	niet gevonden	6/52 (11.5%)	2/285 (0.7%)	**RR 4.03** (1.03 tot 23.40)	**21 meer per 1.000** (from 0 minder tot 157 meer)	⨁◯◯◯ ZEER LAAG	
Chirurgische verwijdering gebitselement(en) bij gebruik combinatie van verschillende antitrombotica - bloeding 30 min na ingreep												
1	observationele studies	ernstig [j]	niet ernstig [k]	niet ernstig	zeer ernstig [d]	niet gevonden	1/12 (8.3%)	-	-	-	⨁◯◯◯ ZEER LAAG	
Peri-implantaire chirurgie bij gebruik van TAR - bloeding na 30 min												
1	observationele studies	niet ernstig	niet ernstig [k]	ernstig [c,n]	zeer ernstig [d]	niet gevonden	1/8 (12.5%)	0/25 (0.0%)	**RR 8.67** (0.39 tot 194.23)	**0 minder per 1.000** (from 0 minder tot 0 minder)	⨁◯◯◯ ZEER LAAG	

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **MD:** Mean difference

Explanations:

a. Combinatie van RCT's en CCT's
b. In systematische review Zhao geen beoordeling kwaliteit individuele studies, methode van randomisatie niet beschreven in de RCT's, geen blindering
c. Geïncludeerde studies zijn alleen gericht op acetylsalicylzuur en niet op andere trombocytenaggregatieremmers. In de evidence review is wél geëxtrapoleerd
d. Beperkt aantal events
e. Verschil in nabloedingstijd binnen grenzen van klinische relevantie
f. Beperkingen in randomisatie en geen blindering
g. Geïncludeerde studies zijn alleen gericht op warfarine en niet op andere vitamine K-antagonisten. In de evidence review is wél geëxtrapoleerd
h. Verschil in opzet van studies: case-controlestudies en case series
i. Studies in systematische review hebben zeer beperkte beschrijving van methodologie. Controlegroepen verschillen in meer dan alleen de antitrombotica
j. Geen vergelijkend onderzoek
k. Niet te bepalen, omdat er maar één studie beschikbaar was
l. In de studies is veelal geen controlegroep opgenomen bij wie de antitrombotica gestaakt werd rondom de ingreep.
m. Verschil in behandelgroepen, anders dan alleen het verschil in antitrombotica
n. Geen vergelijking met onderbreking antitrombotica, alleen met patiënten die geen antitrombotica gebruiken
o. Geen gecontroleerde opzet, preliminary results

Uitgangsvraag 3. Lokale maatregelen

Tranexaminezuur

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurig-heid	Andere factoren	tranexaminezuur	geen tranexamine-zuur	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Bloeding binnen een week												
4	gerandomi-seerde trials	ernstig [a]	niet ernstig	niet ernstig	ernstig [b]	niet gevonden	4/40 (10.0%)	40/102 (39.2%)	**RR 0.13** (0.06 tot 0.32)	**341 minder per 1.000** (from 267 min-der tot 369 min-der)	⨁⨁◯◯ LAAG	

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

Explanations

a. Onvolkomenheden in randomisatie en blindering
b. Beperkt aantal bloedingen

Hechten

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurig-heid	Andere factoren	hechten	niet hechten	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Nabloeding na extractie (follow up: range 1 dagen tot 1 dagen; vastgesteld met: Nabloeding 1 dag postoperatief)												
1	gerandomi-seerde trials	ernstig [a]	niet ernstig	zeer ernstig [b]	zeer ernstig [c]	niet gevonden	15/52 (28.8%)	13/58 (22.4%)	**RR 1.24** (0.66 tot 2.36)	**54 meer per 1.000** (from 76 min-der tot 305 meer)	⨁◯◯◯ ZEER LAAG	CRUCIAAL

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

a. Geen blindering
b. Alleen warfarine onderzocht, geen andere antitrombotica; alleen extractie onderzocht, geen andere ingrepen in de mondzorg
c. Kleine groepen, weinig events

Chitosan

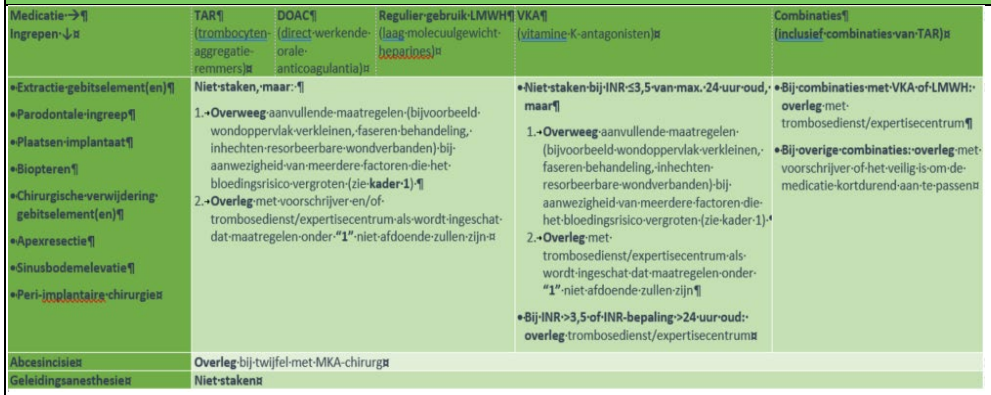
Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurig-heid	Andere factoren	chitosan	geen chitosan	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Bloedingstijd												
2	gerandomi-seerde trials	zeer ernstig [a]	niet ernstig	zeer ernstig [b]	zeer ernstig [c]	niet gevonden			-	**0** (0 tot 0)	⨁◯◯◯ ZEER LAAG	

CI: Confidence interval

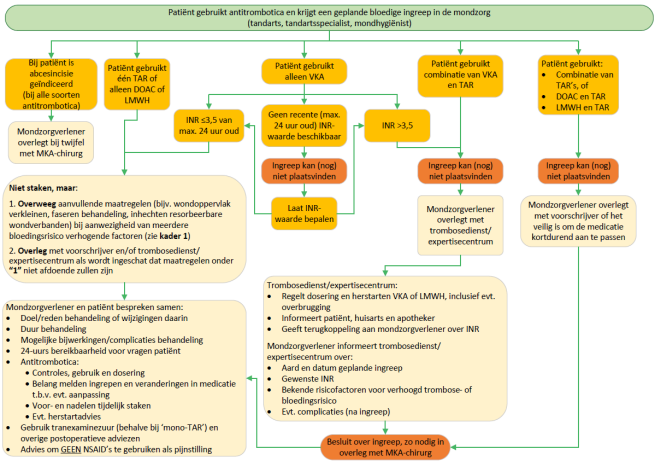
Explanations

a. Onduidelijke patiëntenselectie, randomisatie en blindering
b. Niet alleen patiënten die antitrombotica gebruiken, alleen simpele extracties
c. Beperkt aantal events

Bijlage 4. Implementatieplan

Onderwerp / aanbeveling	Knelpunt bij implementatie	Mogelijke oplossingsrichting	Verantwoordelijke partij(en)
 Kader 1. Factoren die het bloedingsrisico vergroten Bij absentie van gedegen bewijs blijft een klinische inschatting van het bloedingsrisico van ingrepen in de mond van belang. **Combinaties van factoren** die het **bloedingsrisico vergroten** zijn bijvoorbeeld: • een te verwachten gecompliceerd uit te voeren behandeling • een groot wondoppervlak • geen mogelijkheid om de wond primair te sluiten • een geïnfecteerd wondgebied • geen mogelijkheid tot wondcompressie • een kwetsbare patiënt	• Onvoldoende kennis bij mondzorgverlener omtrent werking en nut van antitrombotica en risico's bij staken van antitrombotica • Eenzijdige focus van mondzorgverlener op voorkómen van nabloedingen • Onzekerheid bij mondzorgverlener bij het inschatten van het bloedingsrisico van een ingreep bij gebruik van antitrombotica	Deskundigheidsbevordering door: • publicatie over de richtlijn in Nederlandse en internationale tijdschriften • nascholing mondzorgverleners • inbedding richtlijn in reguliere opleidingen Patiëntenvoorlichting over voor- en nadelen tijdelijk onderbreken antitrombotica m.b.v. bij de richtlijn behorende patiënteninformatie	• ANT • FNT • Harteraad • KNMT • NVM • NVMKA • NVvP • Opleidingen tandheelkunde en mondzorgkunde
Bij patiënten die antitrombotica gebruiken wordt hechten na een ingreep in de mond aanbevolen, onafhankelijk van de soort antitrombotica en het al dan niet tijdelijk staken daarvan. Daarnaast wordt bij patiënten die antitrombotica gebruiken aangeraden ná de ingreep de wond walsend te spoelen met, dan wel te bijten op een gaasje gedrenkt in, tranexaminezuur 5%. Uitzondering op dit advies vormt de groep patiënten die een enkele trombocytenaggregatieremmer ('mono-TAR') gebruikt; bij hen kan tranexaminezuur achterwege gelaten worden. In verband met mogelijk wegspoelen van het bloedstolsel, wordt het aangeraden de mond niet te spoelen (ook niet met desinfecterende vloeistoffen) in de periode dat tranexaminezuur wordt gebruikt.	• Onvoldoende kennis bij mondzorgverlener over nut en werking tranexaminezuur bij gebruik van antitrombotica • Onvoldoende tijdige beschikbaarheid tranexaminezuur • Gewoonte van patiënten om te spoelen met water en andere middelen	Deskundigheidsbevordering door: • publicatie over de richtlijn in Nederlandse en internationale tijdschriften • nascholing mondzorgverleners • inbedding richtlijn in reguliere opleiding	• ANT • Harteraad • KNMP • KNMT • NVM • NVMKA • NVvP • Opleidingen tandheelkunde en mondzorgkunde

Onderwerp / aanbeveling	Knelpunt bij implementatie	Mogelijke oplossingsrichting	Verantwoordelijke partij(en)
Het wordt niet aanbevolen routinematig aanvullende lokale maatregelen te nemen, zoals het aanbrengen van resorbeerbare wondverbanden. Dit is wel te overwegen wanneer er sprake is van risico verhogende factoren zoals beschreven in *kader 1 in de aanbeveling van uitgangsvraag 1* en bij continueren van antitrombotica afwijkend van de stopadviezen van uitgangsvraag 1.		Afspraken met apotheek over beschikbaarheid tranexaminezuur door: • tijdig uitschrijven van recepten • regionale afspraken over beschikbaarheid Patiëntenvoorlichting	
De mondzorgverlener dient de patiënten te informeren over de risico's van continueren dan wel tijdelijk staken van antitrombotica bij het ondergaan van een bloedige ingreep in de mondzorg. Bij het geven van een tijdelijk stakingsadvies (volgens uitgangsvraag 1) hoort ook een advies voor het herstarten van de antitrombotica, eventueel in overleg met de voorschrijver dan wel trombosedienst/expertisecentrum. Daarbij is het van belang om na te gaan of de patiënt de informatie heeft begrepen.	Inhoudelijke knelpunten: zie overige aanbevelingen in dit implementatieplan. Knelpunten t.a.v. communicatie met patiënten.	Deskundigheidsbevordering door: • publicatie over de richtlijn in Nederlandse en internationale tijdschriften • nascholing mondzorgverleners • inbedding richtlijn in reguliere opleiding	• ANT • KNMT • NVM • NVMKA • NVvP • Opleidingen tandheelkunde en mondzorgkunde

Onderwerp / aanbeveling	Knelpunt bij implementatie	Mogelijke oplossingsrichting	Verantwoordelijke partij(en)
	Inhoudelijke knelpunten: zie overige aanbevelingen in dit implementatieplan. T.a.v. communicatie met trombosedienst/trombose expertisecentrum: • Onbekendheid mondzorgverlener en trombosedienst/ trombose expertisecentrum van elkaars verantwoordelijkheden en taken	• Deskundigheidsbevordering mondzorgverleners m.b.v. nascholing • Standaard communicatie formulier voor overleg met trombosedienst /trombose expertisecentra	• ANT • FNT • KNMT • NVM • NVMKA • Opleidingen tandheelkunde en mondzorgkunde
Het verdient aanbeveling bij patiënten die antitrombotica gebruiken (onafhankelijk van het al dan niet staken voor de ingreep) en die een bloedige ingreep in de mondzorg ondergaan geen NSAID's als pijnstilling voor te schrijven, vanwege het additioneel verhoogde risico op nabloedingen en de beschikbaarheid van alternatieve pijnstillende maatregelen. De mondzorgverlener dient de patiënt ook het gebruik van vrij verkrijgbare NSAID's (OTC) af te raden.	• Onvoldoende kennis bij mondzorgverlener over risico's van NSAID's • Onvoldoende kennis bij mondzorgverleners over adequate pijnstillingsmaatregelen, zonder NSAID-gebruik • Gewoonte patiënten om NSAID's (vrij verkrijgbaar) te gebruiken	Deskundigheidsbevordering mondzorverleners door: • publicatie over de richtlijn in Nederlandse en internationale tijdschriften • nascholing mondzorgverleners a.d.h.v. de richtlijn en casuïstiek • inbedding richtlijn in reguliere opleiding Voorlichting patiënten over risico's NSAID's m.b.v. bij deze richtlijn behorende patiëntenin-formatie	• ANT • Harteraad • KNMT • NVM • NVMKA • Opleidingen tandheelkunde en mondzorgkunde

Bijlage 5. Kennislacunes

- Het is niet goed bekend wat het verhoogde bloedingsrisico is bij de verschillende bloedige ingrepen in de mondzorg voor mensen die hun antitrombotica tijdelijk staken in vergelijking met mensen die hun antitrombotica niet tijdelijk staken.
- Er is geen goed bewijs beschikbaar voor de effectiviteit van lokale maatregelen (i.c. calciumsulfaat, cyanoacrylaatlijm, verbandmateriaal, gelatine spons) bij patiënten die antitrombotica gebruiken en die een bloedige ingreep in de mondzorg ondergaan.
- Het is niet goed bekend wat het toegenomen bloedingsrisico is van NSAID's bij patiënten die antitrombotica gebruiken en die een bloedige ingreep in de mondzorg ondergaan.

Bijlage 6. Patiënteninformatie

Ingrepen in de mond bij mensen die bloedverdunners gebruiken

1. Waarom deze informatie?

Uw mondzorgverlener (tandarts, kaakchirurg of mondhygiënist) heeft een ingreep voorgesteld waarbij er een kans is op een nabloeding (bijvoorbeeld kiezen trekken of een implantaat plaatsen). En, u gebruikt 'bloedverdunners' (ook wel antitrombotica genoemd). Antitrombotica zijn medicijnen die de stolling van het bloed verminderen of vertragen. Soms is het raadzaam tijdelijk te stoppen met uw bloedverdunners. Deze informatie helpt u om samen met uw (mond)zorgverlener een besluit hierover te nemen.

2. Wat is het geval?

Het gebruik van bloedverdunners geeft een groter risico op (na)bloedingen. Maar, stoppen of verminderen van de medicijnen verhoogt de kans op bloedstolsels die een bloedvat kunnen afsluiten. Zo kan een hersen- of hartinfarct ontstaan.

Meestal is het niet nodig om uw medicijnen aan te passen bij een ingreep in de mond. Maar, bij sommige ingrepen én bij sommige medicijnen, is er een grotere kans op een nabloeding. Dan is het verstandig om uw medicijnen óf de uitvoering van de ingreep wat aan te passen. Maar, dit moet wel verantwoord zijn. Daarom overlegt uw mondzorgverlener in sommige gevallen met trombosedienst/trombose expertisecentrum en/of uw arts die de bloedverdunners heeft voorgeschreven. Uw zorgverleners willen de kans op nabloedingen in de mond, maar ook de kans op verstoppingen van een bloedvat in uw lichaam zo klein mogelijk maken.

3. Wat gebeurt er?

Wanneer u een ingreep moet ondergaan waarbij het risico op een nabloeding vergroot is, vraagt uw mondzorgverlener of u bloedverdunners gebruikt.

De mondzorgverlener informeert u over mogelijke risico's van de behandeling. U besluit samen met uw mondzorgverlener of het door blijven gebruiken van uw bloedverdunners verantwoord is, of dat dit tijdelijk aangepast moet worden.

Uw mondzorgverlener neemt na de ingreep maatregelen om de kans op een nabloeding zo klein mogelijk te maken, zoals hechten van de wond.

U krijgt bovendien in de meeste gevallen een recept voor tranexaminezuur vloeistof (om de mond voorzichtig mee te spoelen of om op een gaasje te schenken waarna u hierop kunt dichtbijten). Dit zorgt ervoor dat er een bloedstolsel op de wond in de mond kan komen.

Uw mondzorgverlener geeft u advies over pijnstilling na de ingreep. Gebruik geen NSAID's (ibuprofen, diclofenac, naproxen) als pijnstiller omdat deze middelen het risico op een nabloeding verhogen.

Indien u tijdelijk bent gestopt met uw bloedverdunners vanwege de ingreep, vertelt uw (mond)zorgverlener of de trombosedienst u wanneer u uw bloedverdunners weer moet gaan gebruiken.

4. Wat kunt u zelf doen?

Het is belangrijk dat uw mondzorgverlener op de hoogte is van uw medische situatie en de medicijnen die u op dat moment gebruikt. Houd uw mondzorgverlener daarom hiervan op de hoogte. U kunt een actueel medicatieoverzicht opvragen bij uw huisarts of apotheek.

5. Wat moet u niet doen?

Het is belangrijk om niet op eigen houtje met uw bloedverdunners te stoppen.

Na de ingreep moet u geen NSAID's, zoals ibuprofen, diclofenac of naproxen) als pijnstiller gebruiken. Deze medicijnen vergroten het risico op een nabloeding. Let op: ibuprofen, diclofenac of naproxen zit in veel pijnstillers die u bij de drogist of supermarkt kunt kopen (bijvoorbeeld Advil®, Aleve®, Diclofenac, Flurbiprofen®, Ibuprofen, Naproxen, Nurofen®, Sarixell®, Spidifen®, Strepfen®, Voltaren®). U vindt op de verpakking of in de bijsluiter bij de 'Samenstelling' of deze stoffen erin zitten.

Uw mondzorgverlener informeert u over het gebruik van andere pijnstillers, zoals paracetamol.

Als u tranexaminezuur (spoeling of gaasjes) gebruikt, moet u uw mond niet met andere middelen spoelen, ook niet met water. Anders bestaat de kans dat het bloedstolsel op de wond weer wegspoelt en blijft het langer bloeden

6. Wanneer moet u contact opnemen met uw mondzorgverlener?

De eerste uren na de ingreep en ook na enkele dagen kan de wond nog een beetje bloeden. Ook het speeksel kan de eerste dag nog wat rood zijn. Dit gaat gewoonlijk vanzelf over. Als het blijft bloeden moet u contact opnemen met uw dienstdoende mondzorgverlener (ook als dat buiten kantooruren is).

7. Wilt u naast deze informatie meer weten?

Op de volgende website vindt u meer informatie, zoals antwoorden op veel gestelde vragen, patiëntenfolders en informatie over preventie:

https://www.fnt.nl/patienten/patientenvoorlichting.

Bijlage 7. Stof- en handelsnamen van voor de mondzorg relevante in Nederland beschikbare antitrombotica

Overzicht beschikbaarheid d.d. 25-08-2019, bron: Farmacotherapeutisch Kompas

Geneesmiddelengroep	Stofnaam	Handelsnaam
Trombocytenaggregatieremmers		
Mono-TAR	Acetylsalicylzuur	Acetylsalicylzuur Cardio
		Acetylsalicylzuur Neuro
		Aspirine Protect®
	Carbasalaatcalcium	Ascal '38'®
		Ascal Cardio (Neuro)®
		Carbasalaatcalcium Cardio
	Clopidogrel	Clopidogrel
		Grepid®
		Iscover®
		Plavix®
	Dipyridamol	Dipyridamol
		Persantin®
	Prasugrel	Efient®
		Prasugrel®
	Ticagrelor	Brilique®
Combi-TAR	Clopidogrel/acetylsalicylzuur	Duoplavin®
	Dipyridamol/acetylsalicylzuur	Asasantin®
		Dipyridamol/acetylsalicyl-zuur
Anticoagulantia		
DOAC	Apixaban	Eliquis®
	Dabigatran	Pradaxa®
	Edoxaban	Lixiana®
	Rivaroxaban	Xarelto®
LMWH	Dalteparine	Fragmin®
	Enoxaparine	Clexane®
		Enoxaparine Becat
		Inhixa®
	Nadroparine	Fraxiparine®
		Fraxodi®
	Tinzaparine	Innohep®
VKA	Acenocoumarol	Acenocoumarol
	Fenprocoumon	Fenprocoumon
		Marcoumar®

Handelsnaam	Stofnaam	Geneesmiddelen-groep
Acenocoumarol	Acenocoumarol	VKA
Acetylsalicylzuur Cardio	Acetylsalicylzuur	Mono-TAR
Acetylsalicylzuur Neuro	Acetylsalicylzuur	Mono-TAR
Asasantin®	Dipyridamol/acetylsalicylzuur	Combi-TAR
Ascal '38'®	Carbasalaatcalcium	Mono-TAR

Ascal Cardio (Neuro)®	Carbasalaatcalcium	Mono-TAR
Aspirine Protect®	Acetylsalicylzuur	Mono-TAR
Brilique®	Ticagrelor	Mono-TAR
Carbasalaatcalcium Cardio	Carbasalaatcalcium	Mono-TAR
Clexane®	Enoxaparine	LMWH
Clopidogrel	Clopidogrel	Mono-TAR
Dipyridamol	Dipyridamol	Mono-TAR
Dipyridamol/acetyl-salicylzuur	Dipyridamol/acetylsalicylzuur	Combi-TAR
Duoplavin®	Clopidogrel/acetylsalicylzuur	Combi-TAR
Efient®	Prasugrel	Mono-TAR
Eliquis®	Apixaban	DOAC
Enoxaparine Becat	Enoxaparine	LMWH
Fenprocoumon	Fenprocoumon	VKA
Fragmin®	Dalteparine	LMWH
Fraxiparine®	Nadroparine	LMWH
Fraxodi®	Nadroparine	LMWH
Grepid®	Clopidogrel	Mono-TAR
Inhixa®	Enoxaparine	LMWH
Innohep®	Tinzaparine	LMWH
Iscover®	Clopidogrel	Mono-TAR
Lixiana®	Edoxaban	DOAC
Marcoumar®	Fenprocoumon	VKA
Persantin®	Dipyridamol	Mono-TAR
Plavix®	Clopidogrel	Mono-TAR
Pradaxa®	Dabigatran	DOAC
Prasugrel®	Prasugrel	Mono-TAR
Xarelto®	Rivaroxaban	DOAC

Disclaimer: Dit is een overzicht van de beschikbare middelen op 25-8-2019.

Bijlage 8. Referenties

1. Broekman MW. Oral Haemorrhage, after third molar removal, in healthy patients. Amsterdam: University of Amsterdam; 2017.

2. Chiapasco M, Crescentini M, Romanoni G. Germectomy or delayed removal of mandibular impacted third molars: the relationship between age and incidence of complications. J Oral Maxillofac Surg. 1995;53(4):418-22; discussion 22-3.

3. de Boer MP, Raghoebar GM, Stegenga B, Schoen PJ, Boering G. Complications after mandibular third molar extraction. Quintessence Int. 1995;26(11):779-84.

4. Kluin-Nelemans JC, Tanadale-Huisman EA. Hematologie: Bohn Stafleu van Loghum; 2013.

5. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting, and evaluation in health care. Prev Med. 2010;51(5):421-4.

6. (AQUA). A-eeK. Leidraad voor kwaliteitsstandaarden. Diemen: Zorginstituut Nederland; 2017.

7. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. Bmj. 2016;353:i2089.

8. Alonso-Coello P, Schunemann HJ, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. Bmj. 2016;353:i2016.

9. Brozek JL, Akl EA, Alonso-Coello P, Lang D, Jaeschke R, Williams JW, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines. Part 1 of 3. An overview of the GRADE approach and grading quality of evidence about interventions. Allergy. 2009;64(5):669-77.

10. Brozek JL, Akl EA, Jaeschke R, Lang DM, Bossuyt P, Glasziou P, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines: Part 2 of 3. The GRADE approach to grading quality of evidence about diagnostic tests and strategies. Allergy. 2009;64(8):1109-16.

11. Iorio A, Spencer FA, Falavigna M, Alba C, Lang E, Burnand B, et al. Use of GRADE for assessment of evidence about prognosis: rating confidence in estimates of event rates in broad categories of patients. Bmj. 2015;350:h870.

12. Kunz R, Burnand B, Schunemann HJ, Grading of Recommendations AD, Evaluation Working G. [The GRADE System. An international approach to standardize the graduation of evidence and recommendations in guidelines]. Internist (Berl). 2008;49(6):673-80.

13. Beer JJAd, T. K. Toepassen GRADE in Nederland. GRADE_NL; 2012.

14. Atriumfibrilleren. N-w. NHG-Standaard Atriumfibrilleren. Utrecht: NHG; 2017 [Available from: https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-atriumfibrilleren-tweede-partiele-herziening.

15. Bajkin BV, Popovic SL, Selakovic SD. Randomized, prospective trial comparing bridging therapy using low-molecular-weight heparin with maintenance of oral anticoagulation during extraction of teeth. J Oral Maxillofac Surg. 2009;67(5):990-5.

16. Bajkin BV, Urosevic IM, Stankov KM, Petrovic BB, Bajkin IA. Dental extractions and risk of bleeding in patients taking single and dual antiplatelet treatment. Br J Oral Maxillofac Surg. 2015;53(1):39-43.

17. Bajkin BV, Vujkov SB, Milekic BR, Vuckovic BA. Risk factors for bleeding after oral surgery in patients who continued using oral anticoagulant therapy. J Am Dent Assoc. 2015;146(6):375-81.

18. Biedermann JS, Rademacher WMH, Hazendonk H, van Diermen DE, Leebeek FWG, Rozema FR, et al. Predictors of oral cavity bleeding and clinical outcome after dental procedures in patients on vitamin K antagonists. A cohort study. Thromb Haemost. 2017;117(7):1432-9.

19. Broekema FI, van Minnen B, Jansma J, Bos RR. Risk of bleeding after dentoalveolar surgery in patients taking anticoagulants. Br J Oral Maxillofac Surg. 2014;52(3):e15-9.

20. Buhatem Medeiros F, Pepe Medeiros de Rezende N, Bertoldi Franco J, Porrio de Andrade AC, Timerman L, Gallottini M, et al. Quantification of bleeding during dental extraction in patients on dual antiplatelet therapy. Int J Oral Maxillofac Surg. 2017;46(9):1151-7.

21. Caliskan M, Tukel HC, Benlidayi ME, Deniz A. Is it necessary to alter anticoagulation therapy for tooth extraction in patients taking direct oral anticoagulants? Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2017;22(6):e767-e73.

22. Clemm R, Neukam FW, Rusche B, Bauersachs A, Musazada S, Schmitt CM. Management of anticoagulated patients in implant therapy: a clinical comparative study. Clin Oral Implants Res. 2016;27(10):1274-82.

23. Darawade DA, Kumar S, Desai K, Hasan B, Mansata AV. Influence of aspirin on post-extraction bleeding - A clinical study. J. 2014;4(Suppl 1):S63-7.

24. Dinkova AS, Atanasov DT, Vladimirova-Kitova LG. Discontinuation of Oral Antiplatelet Agents before Dental Extraction - Necessity or Myth? Folia Med (Plovdiv). 2017;59(3):336-43.

25. Doganay O, Atalay B, Karadag E, Aga U, Tugrul M. Bleeding frequency of patients taking ticagrelor, aspirin, clopidogrel, and dual antiplatelet therapy after tooth extraction and minor oral surgery. J Am Dent Assoc. 2018;149(2):132-8.

26. Eapen BV, Baig MF, Avinash S. An Assessment of the Incidence of Prolonged Postoperative Bleeding After Dental Extraction Among Patients on Uninterrupted Low Dose Aspirin Therapy and to Evaluate the Need to Stop Such Medication Prior to Dental Extractions. J. 2017;16(1):48-52.

27. Febbo A, Cheng A, Stein B, Goss A, Sambrook P. Postoperative Bleeding Following Dental Extractions in Patients Anticoagulated With Warfarin. J Oral Maxillofac Surg. 2016;74(8):1518-23.

28. Girotra C, Padhye M, Mandlik G, Dabir A, Gite M, Dhonnar R, et al. Assessment of the risk of haemorrhage and its control following minor oral surgical procedures in patients on anti-platelet therapy: a prospective study. Int J Oral Maxillofac Surg. 2014;43(1):99-106.

29. Hanken H, Grobe A, Heiland M, Smeets R, Kluwe L, Wikner J, et al. Postoperative bleeding risk for oral surgery under continued rivaroxaban anticoagulant therapy. Clin Oral Investig. 2016;20(6):1279-82.

30. Hong CH, Napenas JJ, Brennan MT, Furney SL, Lockhart PB. Frequency of bleeding following invasive dental procedures in patients on low-molecular-weight heparin therapy. J Oral Maxillofac Surg. 2010;68(5):975-9.

31. Kammerer PW, Frerich B, Liese J, Schiegnitz E, Al-Nawas B. Oral surgery during therapy with anticoagulants-a systematic review. Clin Oral Investig. 2015;19(2):171-80.

32. Lillis T, Ziakas A, Koskinas K, Tsirlis A, Giannoglou G. Safety of dental extractions during uninterrupted single or dual antiplatelet treatment. Am J Cardiol. 2011;108(7):964-7.

33. Lu SY, Tsai CY, Lin LH, Lu SN. Dental extraction without stopping single or dual antiplatelet therapy: results of a retrospective cohort study. Int J Oral Maxillofac Surg. 2016;45(10):1293-8.

34. Lusk KA, Snoga JL, Benitez RM, Sarbacker GB. Management of Direct-Acting Oral Anticoagulants Surrounding Dental Procedures With Low-to-Moderate Risk of Bleeding. J Pharm Pract. 2017:897190017707126.

35. Miclotte I, Vanhaverbeke M, Agbaje JO, Legrand P, Vanassche T, Verhamme P, et al. Pragmatic approach to manage new oral anticoagulants in patients undergoing dental extractions: a prospective case-control study. Clin Oral Investig. 2017;21(7):2183-8.

36. Morimoto Y, Niwa H, Minematsu K. Risk factors affecting postoperative hemorrhage after tooth extraction in patients receiving oral antithrombotic therapy. J Oral Maxillofac Surg. 2011;69(6):1550-6.

37. Olmos-Carrasco O, Pastor-Ramos V, Espinilla-Blanco R, Ortiz-Zarate A, Garcia-Avila I, Rodriguez-Alonso E, et al. Hemorrhagic complications of dental extractions in 181 patients undergoing double antiplatelet therapy. J Oral Maxillofac Surg. 2015;73(2):203-10.

38. Rojanaworarit C, Limsawan S. Risk of Hemorrhage Attributed to Underlying Chronic Diseases and Uninterrupted Aspirin Therapy of Patients Undergoing Minor Oral Surgical Procedures: A Retrospective Cohort Study. J Prev Med Pub Health. 2017;50(3):165-76.

39. Sadeghi-Ghahrody M, Yousefi-Malekshah SH, Karimi-Sari H, Yazdanpanah H, Rezaee-Zavareh MS, Yavarahmadi M. Bleeding after tooth extraction in patients taking aspirin and clopidogrel (Plavix) compared with healthy controls. Br J Oral Maxillofac Surg. 2016;54(5):568-72.

40. Sadhasivam G, Bhushan S, Chiang KC, Agarwal N, Vasundhar PL. Clinical Trial Evaluating the Risk of Thromboembolic Events During Dental Extractions. J. 2016;15(4):506-11.

41. Shaer FE, Raslan I, Osaimi NA, Bawazeer G, Alayobi F, Alhogbani T, et al. Documentation of various approaches and outcomes in patients on warfarin undergoing dental procedures: a review article. Am J Cardiovasc Dis. 2016;6(3):109-17.

42. Shi Q, Xu J, Zhang T, Zhang B, Liu H. Post-operative Bleeding Risk in Dental Surgery for Patients on Oral Anticoagulant Therapy: A Meta-analysis of Observational Studies. Front Pharmacol. 2017;8:58.

43. Sui J, Devoize L, Gonnu-Levallois S, Mulliez A, Baudet-Pommel M, Barthelemy I, et al. [Retrospective study on bleeding and thromboembolic complications related to tooth extraction, in 93 patients usually treated by antithrombotic therapy]. Rev Stomatol Chir Maxillofac Chir Orale. 2015;116(1):5-11.

44. Suresh V, Bishawi M, Manning MW, Patel C, Rogers J, Milano C, et al. Management of Patients With Left Ventricular Assist Devices Requiring Teeth Extraction: Is Halting Anticoagulation Appropriate? J Oral Maxillofac Surg. 2017;31:31.

45. Yanamoto S, Hasegawa T, Rokutanda S, Komori S, Tachibana A, Kojima Y, et al. Multicenter Retrospective Study of the Risk Factors of Hemorrhage After Tooth Extraction in Patients Receiving Antiplatelet Therapy. J Oral Maxillofac Surg. 2017;75(7):1338-43.

46. Zhao B, Wang P, Dong Y, Zhu Y, Zhao H. Should aspirin be stopped before tooth extraction? A meta-analysis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2015;119(5):522-30.

47. Yang S, Shi Q, Liu J, Li J, Xu J. Should oral anticoagulant therapy be continued during dental extraction? A meta-analysis. BMC Oral Health. 2016;16(1):81.

48. Bensi C, Belli S, Paradiso D, Lomurno G. Postoperative bleeding risk of direct oral anticoagulants after oral surgery procedures: a systematic review and meta-analysis. Int J Oral Maxillofac Surg. 2018;47(7):923-32.

49. Lababidi E, Breik O, Savage J, Engelbrecht H, Kumar R, Crossley CW. Assessing an oral surgery specific protocol for patients on direct oral anticoagulants: a retrospective controlled cohort study. Int J Oral Maxillofac Surg. 2018;47(7):940-6.

50. Lu SY, Lin LH, Hsue SS. Management of dental extractions in patients on warfarin and antiplatelet therapy. J Formos Med Assoc. 2018;117(11):979-86.

51. Al-Belasy FA, Amer MZ. Hemostatic effect of n-butyl-2-cyanoacrylate (histoacryl) glue in warfarin-treated patients undergoing oral surgery. J Oral Maxillofac Surg. 2003;61(12):1405-9.

52. Blinder D, Manor Y, Martinowitz U, Taicher S, Hashomer T. Dental extractions in patients maintained on continued oral anticoagulant: comparison of local hemostatic modalities. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1999;88(2):137-40.

53. Borea G, Montebugnoli L, Capuzzi P, Magelli C. Tranexamic acid as a mouthwash in anticoagulant-treated patients undergoing oral surgery. An alternative method to discontinuing anticoagulant therapy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1993;75(1):29-31.

54. Carter G, Goss A. Tranexamic acid mouthwash--a prospective randomized study of a 2-day regimen vs 5-day regimen to prevent postoperative bleeding in anticoagulated patients requiring dental extractions. Int J Oral Maxillofac Surg. 2003;32(5):504-7.

55. Carter G, Goss A, Lloyd J, Tocchetti R. Tranexamic acid mouthwash versus autologous fibrin glue in patients taking warfarin undergoing dental extractions: a randomized prospective clinical study. J Oral Maxillofac Surg. 2003;61(12):1432-5.

56. Costa FW, Rodrigues RR, Sousa LH, Carvalho FS, Chaves FN, Fernandes CP, et al. Local hemostatic measures in anticoagulated patients undergoing oral surgery: a systematized literature review. Acta cir. 2013;28(1):78-83.

57. de Vasconcellos SJ, de Santana Santos T, Reinheimer DM, Faria ESAL, de Melo MF, Martins-Filho PR. Topical application of tranexamic acid in anticoagulated patients undergoing minor oral surgery: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. J Craniomaxillofac Surg. 2017;45(1):20-6.

58. Malmquist JP, Clemens SC, Oien HJ, Wilson SL. Hemostasis of oral surgery wounds with the HemCon Dental Dressing. J Oral Maxillofac Surg. 2008;66(6):1177-83.

59. Patatanian E, Fugate SE. Hemostatic mouthwashes in anticoagulated patients undergoing dental extraction. Ann Pharmacother. 2006;40(12):2205-10.

60. Queiroz S, Silvestre VD, Soares RM, Campos GBP, Germano AR, da Silva JSP. Tranexamic acid as a local hemostasis method after dental extraction in patients on warfarin: a randomized controlled clinical study. Clin Oral Investig. 2018;26:26.

61. Ramstrom G, Sindet-Pedersen S, Hall G, Blomback M, Alander U. Prevention of postsurgical bleeding in oral surgery using tranexamic acid without dose modification of oral anticoagulants. J Oral Maxillofac Surg. 1993;51(11):1211-6.

62. Scarano A, Sinjari B, Murmura G, Mijiritsky E, Iaculli F, Mortellaro C, et al. Hemostasis control in dental extractions in patients receiving oral anticoagulant therapy: an approach with calcium sulfate. J Craniofac Surg. 2014;25(3):843-6.

63. Sindet-Pedersen S, Ramstrom G, Bernvil S, Blomback M. Hemostatic effect of tranexamic acid mouthwash in anticoagulant-treated patients undergoing oral surgery. N Engl J Med. 1989;320(13):840-3.

64. Soares EC, Costa FW, Bezerra TP, Nogueira CB, de Barros Silva PG, Batista SH, et al. Postoperative hemostatic efficacy of gauze soaked in tranexamic acid, fibrin sponge, and dry gauze compression following dental extractions in anticoagulated patients with cardiovascular disease: a prospective, randomized study. Oral Maxillofac Surg. 2015;19(2):209-16.

65. 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(1):27-32; discussion 323.

66. Weltman NJ, Al-Attar Y, Cheung J, Duncan DP, Katchky A, Azarpazhooh A, et al. Management of Dental Extractions in Patients Taking Warfarin as Anticoagulant Treatment: A Systematic Review. J Can Dent Assoc. 2015;81:f20.

67. Al-Mubarak S, Al-Ali N, Abou-Rass M, Al-Sohail A, Robert A, Al-Zoman K, et al. Evaluation of dental extractions, suturing and INR on postoperative bleeding of patients maintained on oral anticoagulant therapy. Br Dent J. 2007;203(7):E15; discussion 410-1.

68. Carter G, Goss AN, Lloyd J, Tocchetti R. Current concepts of the management of dental extractions for patients taking warfarin. Aust Dent J. 2003;48(2):89-96; quiz 138.

69. Kumar KR, Kumar J, Sarvagna J, Gadde P, Chikkaboriah S. Hemostasis and Post-operative Care of Oral Surgical Wounds by Hemcon Dental Dressing in Patients on Oral Anticoagulant Therapy: A Split Mouth Randomized Controlled Clinical Trial. J Clin Diagn Res. 2016;10(9):ZC37-ZC40.

70. Zirk M, Zinser M, Buller J, Bilinsky V, Dreiseidler T, Zoller JE, et al. Supportive topical tranexamic acid application for hemostasis in oral bleeding events - Retrospective cohort study of 542 patients. J Craniomaxillofac Surg. 2018;46(6):932-6.

71. Leung P, Kalisker A, Bell TD. Variation in theophylline clearance rate with time in chronic childhood asthma. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 1977;59(6):440-4.

72. Antistollingsbehandeling. LSK. Landelijke Standaard Ketenzorg Antistolling voor de eerste- en tweedelijnszorg. Versie 2. 2014.

73. Beinema MJ, de Jong PH, Salden HJ, van Wijnen M, van der Meer J, Brouwers JR. The influence of NSAIDs on coumarin sensitivity in patients with CYP2C9 polymorphism after total hip replacement surgery. Mol Diagn Ther. 2007;11(2):123-8.

74. Visser LE, van Schaik RH, van Vliet M, Trienekens PH, De Smet PA, Vulto AG, et al. Allelic variants of cytochrome P450 2C9 modify the interaction between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and coumarin anticoagulants. Clin Pharmacol Ther. 2005;77(6):479-85.

75. Davidson BL, Verheijen S, Lensing AW, Gebel M, Brighton TA, Lyons RM, et al. Bleeding risk of patients with acute venous thromboembolism taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs or aspirin. JAMA Intern Med. 2014;174(6):947-53.

76. Lamberts M, Lip GY, Hansen ML, Lindhardsen J, Olesen JB, Raunso J, et al. Relation of nonsteroidal anti-inflammatory drugs to serious bleeding and thromboembolism risk in patients with atrial fibrillation receiving antithrombotic therapy: a nationwide cohort study. Ann Intern Med. 2014;161(10):690-8.

77. Bajkin BV, Bajkin IA, Petrovic BB. The effects of combined oral anticoagulant-aspirin therapy in patients undergoing tooth extractions: a prospective study. J Am Dent Assoc. 2012;143(7):771-6.

78. Brooks AS. Delayed complications of tooth extraction in patients taking warfarin, antibiotics, and other medications. J Oral Maxillofac Surg. 2011;69(4):977-9.

79. Hasegawa T, Yanamoto S, Tachibana A, Kojima Y, Koyama Y, Maeda M, et al. The risk factors associated with postoperative hemorrhage after tooth extraction: a multi-center retrospective study of patients receiving oral antithrombotic therapy. Oral Maxillofac Surg. 2017;21(4):397-404.

80. Madan GA, Madan SG, Madan G, Madan AD. Minor oral surgery without stopping daily low-dose aspirin therapy: a study of 51 patients. J Oral Maxillofac Surg. 2005;63(9):1262-5.

81. Medeiros FB, de Andrade AC, Angelis GA, Conrado VC, Timerman L, Farsky P, et al. Bleeding evaluation during single tooth extraction in patients with coronary artery disease and acetylsalicylic acid therapy suspension: a prospective, double-blinded, and randomized study. J Oral Maxillofac Surg. 2011;69(12):2949-55.

82. Partridge CG, Campbell JH, Alvarado F. The effect of platelet-altering medications on bleeding from minor oral surgery procedures. J Oral Maxillofac Surg. 2008;66(1):93-7.

83. Shiloah J, Bland PS, Scarbecz M, Patters MR, Stein SH, Tipton DA. The effect of long-term aspirin intake on the outcome of non-surgical periodontal therapy in smokers: a double-blind, randomized pilot study. J Periodontal Res. 2014;49(1):102-9.

84. van der Meer J. [Aspirin, a risk factor for bleeding at dental procedures]. Ned Tijdschr Tandheelkd. 1995;102(8):293-5.

85. Piersma-Wichers G. [Coagulation disorders: risk factors for bleeding at dental procedures]. Ned Tijdschr Tandheelkd. 1998;105(4):136-8.