

## OPERATIEVE TANDHEELKUNDIGE INGREPEN BIJ MET ANTICOAGULANTIA BEHANDELDE PATIËNTEN\*)

DR. E. A. LOELIGER

Het thema is niet – zoals men uit de titel zou kunnen opmaken – de tandheelkundige operatieve ingreep zelf; hierover zou ik als internist geen verstandig woord kunnen zeggen. Ik heb mij veeleer tot taak gesteld te bespreken wat een tandheelkundige operatie voor de met anticoagulantia behandelde patiënt impliceert. Een dergelijke patiënt lijdt immers aan een verworven hemorrhagische diathese. En men weet maar al te goed hoe dramatisch de afloop van een kiesextractie bij de meest bekende aangeboren hemorrhagische diathese, de bloederziekte, hemofilie genaamd, kan verlopen: Het bloedverlies naar buiten leidt snel tot shock, een bloeding naar binnen tussen de weke delen van de pharynx veroorzaakt belemmering van de ademhaling; de patiënt wordt door verstikkingsdood bedreigd. Daarenboven worden inwendige bloedingen gemakkelijk door foudroyant verlopende infecties, eventueel septicemie – bloedvergiftiging –, gecompliceerd.

Anderzijds hebben wij te maken met lijders, die een verhoogd thrombose-risico lopen. Een tijdelijke onderbreking van de antistollingsbehandeling betekent voor hen een groot gevaar: het thrombose-recidief met dodelijke afloop. Ik denk hierbij aan longembolie, hartinfarct en apoplexie.

Het probleem lijkt op het eerste gezicht moeilijk oplosbaar. Men zal moeten trachten om tussen de Scylla van de bloeding en de Charybdis van de thromboembolie veilig door te zeilen.

Gaarne zou ik, om U een beter begrip van de situatie te geven, in eerste instantie iets over de grondslagen van het probleem willen vertellen, namelijk over de aard en frequentie van thrombotische aandoeningen, over de ontstaanswijze van thrombose en over de werking van anticoagulantia op bloedstolling en bloedstelping.

---

\*) Voordracht gehouden ter gelegenheid van de najaarsvergadering van de Nederlandse Vereniging van Tandartsen, Utrecht 17 november 1961.

### *Indicatie tot antistollingsbehandeling*

De veneuze thrombose en haar meest ernstige complicatie, de long-embolie, wordt reeds sinds meer dan twintig jaar succesvol behandeld met anticoagulantia. Na genezing van de locale afwijking kan de therapie worden gestaakt.

Pas gedurende de laatste jaren is gebleken dat ook bij arteriële thrombotische vaatafsluiting de enige zeker werkzame profylaxe bestaat in het toedienen van anticoagulantia. Het aantal patiënten met een arteriële thrombotische afsluiting is legio. Ik noem b.v. een angina pectoris, hartinfarct, hersenthrombose en arteriële thrombose van de benen. Aangezien bij de arteriële thrombose, in tegenstelling tot de veneuze, het uitgangspunt van de thrombose: de atherosclerotische vaatwand, nimmer geneest, moet de antistollingstherapie hierbij levenslang worden voortgezet.

Dit schept organisatorische problemen. De antistollingsbehandeling vergt immers bijzondere voorzorgsmaatregelen, met name een regelmatige en doeltreffende controle van de bloedstolling. Daarvoor zijn speciale voorzieningen noodzakelijk.

### *Controle-organisatie: de thrombosedienst*

Hier te lande is de toepassing van levenslange antistollingsbehandeling dankzij de organisatie van de thrombosediensten – die in 1949 door Prof. JORDAN te Utrecht in het leven is geroepen – reeds sinds jaren op grote schaal mogelijk. De thrombosedienst stelt de behandelende huisarts en specialist buiten het ziekenhuis in de gelegenheid zijn patiënten aan huis met anticoagulantia te behandelen. De dienst stelt hem n.l. een verpleegster ter beschikking als tussenpersoon tussen zijn patiënt en het laboratorium waar de stolling wordt gecontroleerd. Deze verpleegster bezoekt nu de patiënt op geregelde tijden aan huis en neemt een bloedmonster af, waarvan zij in het laboratorium de bloedstollingsactiviteit bepaalt. Door de leider van de thrombosedienst, meestal een op stollingsgebied ervaren internist, wordt dan in overleg met de behandelende arts de hoeveelheid anticoagulans bepaald die de patiënt voor een thrombose-profylaxe nodig heeft.

Niet alleen patiënten in hun eigen omgeving, maar ook ziekenhuispatiënten en bovendien al degenen die hun normale werkzaamheden verrichten, maar wegens arteriële thrombose levenslang behandeld moeten worden, profiteren tegenwoordig van deze organisatie.

Dank zij de medewerking van het Nederlandsche Roode Kruis, maar



voornamelijk als gevolg van de gunstige ervaringen met ambulante anti-stollingsbehandeling is de organisatie van de thrombosediensten een succes geworden. In de afgelopen twaalf jaar zijn in vrijwel alle Nederlandse steden met meer dan 60.000 inwoners thrombosediensten opgericht.

Het aantal patiënten dat door de diensten gezamenlijk wordt behandeld is aanzienlijk en groeit nog steeds. Alleen in Leiden komen er jaarlijks ongeveer 300 nieuwe patiënten bij. Wij hebben op grond van de ontwikkeling in de afgelopen jaren een schatting gemaakt van het aantal patiënten dat in 1965 in Nederland met anticoagulantia behandeld zal worden: 36.000, waarvan ruim de helft levenslang onder behandeling zal moeten blijven.

Bij deze 36.000 patiënten zal het aantal noodzakelijke operatieve tandheelkundige ingrepen ongetwijfeld van dusdanige omvang zijn, dat veel tandartsen niet zelden met ons probleem geconfronteerd zullen worden.

### *Bloedstolling en thrombogenese*

Na de verschillende types en de frequentie van thrombotische aandoeningen te hebben besproken, moge thans in het kort het mechanisme van de bloedstolling (fig. 1) en van de thrombusvorming (fig. 2) worden uiteengezet.

Bloedstolling *in vivo* is identiek met thrombusvorming, thrombogenese. Onder normale omstandigheden, d.w.z. bij voldoende circulatie en bij een gave vaatwand, blijft het bloed vloeibaar dank zij de stollingwerende eigenschappen die vaatwand en bloed bezitten. Op plaatsen met vaatwandbeschadiging echter – arteriëel zijn dat de atherosclerotisch gedegeneerde plekken, veneus in eerste instantie geledgeerde kleppen en cardiaal dikwijls rheumatische ontstekingshaarden – kan het bloedstollingsmechanisme in gang worden gezet, in het bijzonder wanneer er tevens een vertraagde bloedstroming in het spel is. De gangmakers zijn cellulaire, anders gezegd weefselfactoren, die ter plaatse van vaatwandbeschadigingen vrij met het bloed in aanraking komen. Omdat deze weefselstoffen niet van het bloed zelf maar van daarbuiten afkomstig zijn, spreekt men van extrinsieke stolling of extrinsieke thrombogenese. Het mechanisme verloopt ongeveer als volgt: De weefselfactor activeert met grote snelheid enkele enzymatisch werkzame stollingsacceleratoren (de factoren V, VII en X), zodat het inactieve stollingsenzym prothrombine omgezet wordt in thrombine, hetgeen op zijn beurt het stollingseiwit fibrinogeen omzet in gestold fibrine. Samen met fibrine worden bloedplaatjes in grote getale

neergeslagen en er blijven erythrocyten in de mazen van het fibrine-netwerk hangen.

De op deze wijze gevormde thrombus dekt de vaatwand-lesie af; men spreekt van een wandstandige thrombus. De verdere groei van de thrombus geschiedt nu veel trager langs de zogenaamde intrinsieke weg van de bloedstolling, waarbij alleen bloedeigen stollingsfactoren betrokken zijn (de factoren I, II, V, VIII, IX, X en XI).

STOLLINGSMECHANISME

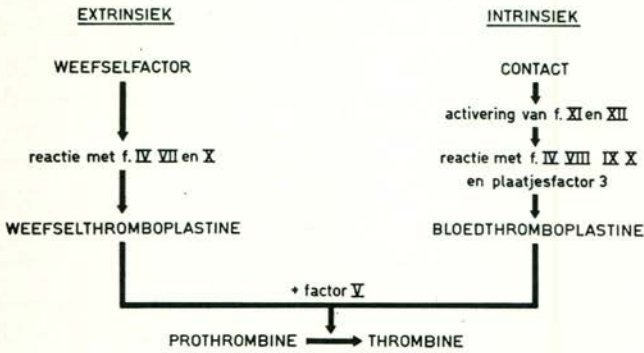


fig. 1

SCHEMA VAN DE THROMBOGENESE

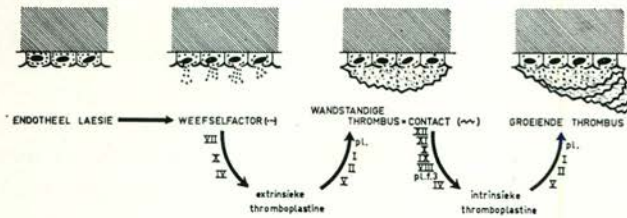


fig. 2

Het spreekt vanzelf dat iedere vermindering van stollingsfactoren een vertraging van de thrombusvorming veroorzaakt, met andere woorden tegen thrombose beschermt.

*Anticoagulantia*

Anticoagulantia zijn stoffen die op deze wijze de thrombusvorming tegengaan. Het meest gebruikt worden tegenwoordig dicumarol en analoge

stoffen, alle 4-hydroxy-coumarine-derivaten, kortweg coumarines genaamd (handelspreparaten: Dicumol, Dicumoxane, Marcoumar, Sintrom, Tintorane, Tromexan, enz.).

Dicumarol is meer dan twintig jaar geleden uit bedorven zoete klaverhooi kristallijn geïsoleerd; men wist toen reeds enige jaren dat dit hooi de oorzaak was van een ernstige bloederziekte bij koeien, de zogenaamde „spoilt sweat clover disease”. Het bloed van de koeien die dit bedorven zoete klaverhooi aten bleek soms onstolbaar te zijn geworden. Met de ontdekking en korte tijd later de synthetische bereiding van Dicumarol begon een era van succesvolle bestrijding van de thrombose. Dicumarol en zijn analoga ontplooiën hun werking langs dezelfde weg. Zij worden gemakkelijk door de darmwand geresorbeerd, komen via de bloedbaan in de levercel terecht en verdringen daar de vitamine K<sub>1</sub> competitief uit diens zetel.

Een competitie tussen coumarine en vitamine K<sub>1</sub> lijkt voor de hand liggend wanneer men de chemische structuurformule van deze twee stoffen naast elkaar ziet (fig. 3).

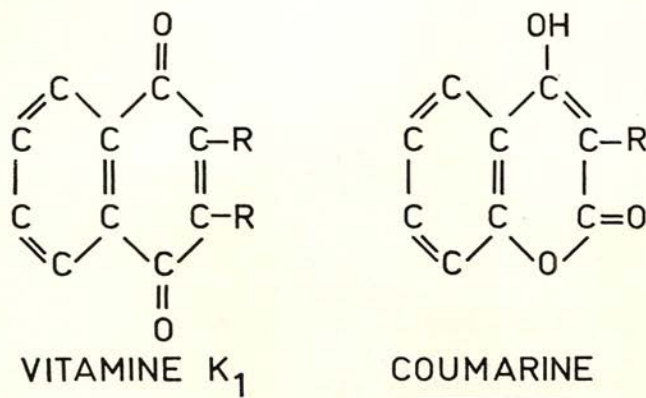


fig. 3

Aangezien vitamine K<sub>1</sub> bij de synthese van drie stollingsacceleratoren en prothrombine onmisbaar is, zal de aanmaak van deze vier stollingsfactoren door coumarine geremd of geheel gestopt worden. Bij stopgezette productie verdwijnt wat er van de vier stollingsfactoren in het bloed aanwezig is, binnen enkele dagen uit de circulatie ten gevolge van verbruik in de periferie. Gezien het feit, dat de vier factoren zowel bij de extrinsieke als de intrinsieke stolling onmisbaar zijn, ontstaat bij langdurige blokkering van vitamine K<sub>1</sub> onstolbaarheid van het bloed met



alle gevolgen van dien (hemorrhagische diathese!). Therapeutisch is dit niet noodzakelijk. Het doel van de behandeling met anticoagulantia, het voorkomen van thrombusvorming en thrombusgroei, wordt reeds door een matige vermindering van de stolbaarheid van het bloed bereikt, een vermindering waarbij in het dagelijkse leven van de patiënt geen gevaarlijke bloedingscomplicaties zijn te vrezen. De kunst is gelegen in een zodanige dosering van het coumarine, dat de productie van de vier onderhavige stollingsfactoren juist voldoende, d.w.z. tot op 10-20% van normaal, verminderd wordt. Dit geschiedt op geleide van een nauwkeurige stollingscontrole (b.v. bepaling van de prothrombinetijd). De benodigde hoeveelheid coumarine verschilt namelijk van individu tot individu aanmerkelijk. De onderhoudsdosis bij een en dezelfde persoon blijkt ook nog al eens aan schommelingen onderhevig te zijn.

Overdosering kan gemakkelijk worden gecompenseerd door toediening van vitamine K<sub>1</sub>.

#### *Hemostase tijdens de antistollingsbehandeling*

Om nu de uitwerking op de bloedstelping van een door coumarine verminderde stolbaarheid van het bloed beter te begrijpen, is kennis van het normale bloedstelpingsmechanisme noodzakelijk.

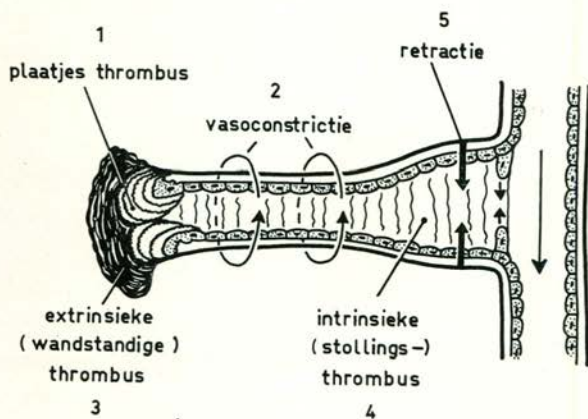


fig. 4

De stollingsafwijking heeft op de stelping van capillaire bloedingen, bij kleine oppervlakkige wondjes b.v., nauwelijks invloed. De capillaire bloedstelping geschiedt immers doeltreffend door het samenspel van bloed-

plaatjes en constrictie van de haarvaten; de bloedplaatjes hechten zich namelijk ogenblikkelijk aan de geledgeerde vaatwand en vormen binnen enkele seconden een plug, waarna de capillair zich samentrekt.

Anders is dit op arterieel niveau (fig. 4). Voor de afdichting van een doorgesneden of b.v. bij kiesextractie doorgescheurde kleine arterie werken de plaatjesplug en de vaatconstrictie slechts afdoende gedurende een beperkte tijd. Voor een efficiënte afsluiting van de arterie is tevens het stollingsmechanisme van groot belang.

Het extrinsieke mechanisme geeft normaliter aanleiding tot stolling van het in de omgevende weefsels uitstromende bloed, waardoor de thrombocytenplug verstevigd wordt; het intrinsieke stollingsmechanisme treedt ook in actie en er ontstaat tijdens de constrictie-fase van het vat proximaal van de lesie een stevig intravasculair stolsel dat zich samentrekt zodat een blijvende vernauwing van het vaatlumen ontstaat. Hierdoor wordt na opheffing van de vaatconstrictie voldoende weerstand geboden tegen de arteriële bloeddruk; de wond gaat niet opnieuw bloeden.

De vertraging van de extrinsieke en intrinsieke stolling van het bloed door coumarine leidt uit de aard der zaak tot een vertraagde afsluiting van het vat. Met de opheffing van de vaatconstrictie een paar uur na de lesie, gaat het vat – bij een operatie de wond dus – opnieuw bloeden. Het z.g. „vrije interval” tussen lesie en begin van de bloedingscomplicatie is kenmerkend ook voor congenitale stollingsafwijkingen. De stollingsactiviteit moet echter minder dan 25% van normaal bedragen wil er een dergelijke stoornis van de postoperatieve of post-traumatische bloedstelping optreden.

#### *Intensiteit van de hemorrhagische diathese bij patiënten behandeld met anticoagulantia*

„Spontane” bloedingen treden pas op wanneer de stollingsactiviteit beneden 10% daalt. Aangezien bij een doeltreffende antistollingsbehandeling de stollingsactiviteit tussen 10 en 20% hoort te liggen, treden slechts zelden spontane, zij het onherroepelijk accidentele bloedingscomplicaties op.

#### *Operaties tijdens antistollingsbehandeling*

Enkele jaren geleden is een Deense chirurg ertoe overgegaan om bij patiënten met sterke thrombose-predispositie long- en hartoperaties zonder onderbreking van een preoperatief ingestelde antistollingsbehandeling



uit te voeren. Het bloedverlies tijdens en na deze operaties was niet buitengewoon. Thrombo-embolische complicaties, daarentegen, konden tot een minimum worden beperkt. Hiermee was voor het eerst bewezen, dat het mogelijk is veilig tussen de Scylla en Charybdis door te zeilen.

Steunend op deze ervaring is men ook bij ons ertoe overgegaan om in bijzonder gepredisponerde gevallen, onder „bescherming” met coumarine te opereren. Reeds tientallen longresecties en valvulotomieën bij hartklepgebreken zijn zonder onderbreking van de antistollingsbehandeling uitgevoerd. Bij handhaving van een stollingsactiviteit van 20–30% van normaal zijn geen ernstige postoperatieve bloedingen opgetreden. Gedurende de laatste tijd zijn er ook operaties elders in het lichaam tijdens anticoagulantia-behandeling met goed succes uitgevoerd.

### *Tandheelkundige ingrepen*

Om nu tenslotte tot het praktische gedeelte van mijn inleiding te komen:

De wond, veroorzaakt door een operatieve tandheelkundige ingreep bij patiënten behandeld met anticoagulantia, bloedt beslist even gemakkelijk als de wond die door het scherpe mes ontstaat. De intensiteit van nabloedingen na kiesextracties is voor ons zelfs een der gevoeligste graadmeters voor de ernst van een bloedingsneiging. De ervaring bij antistollingspatiënten, die zich gedachteloos een of meer tanden en kiezen hebben laten trekken – waarbij dus de intensiteit van de antistollingstherapie onverminderd op therapeutisch niveau werd gehandhaafd – heeft geleerd dat er, zeker bij extractie van meerdere elementen tegelijk, inderdaad regelmatig ernstige nabloedingen optreden.

Ons materiaal van weloverwogen extracties bij langdurig met anticoagulantia behandelde omvat thans enige honderden patiënten. Wij volgen sinds jaren dezelfde gedragslijn:

Verwijdering van liefst niet meer dan één, hooguit drie elementen. Een etmaal vóór de extractie vindt een controle op de stolling plaats. Bij zeer intensieve coumarine-werking (stollingsactiviteit beneden 10%) of bij een hoge onderhoudsdosis coumarine krijgt de patiënt direct na de stollingscontrole van de zuster van de thrombosedienst 10 mg vitamine K<sub>1</sub> per os. Is de stollingsactiviteit niet ver beneden 20% of betreft het een patiënt die slechts weinig coumarine nodig heeft, dan volstaan wij met 5 mg vitamine K<sub>1</sub>. Onder invloed van de vitamine K<sub>1</sub> stijgt de stollingsactiviteit binnen 24 uur voldoende, zodat de extractie zonder verdere



controle de volgende dag kan plaats vinden. Bij onverminderde dosering van coumarine houdt de werking van vitamine K<sub>1</sub> slechts enkele dagen aan; de therapeutisch gewenste stollingsactiviteit wordt binnen drie à vijf dagen na de extractie weer bereikt. Intussen heeft de hemostase normaal kunnen plaats vinden, zodat ook de wondgenezing ongestoord verloopt.

Door deze gedragslijn te volgen hebben wij tot op heden geen thrombotische complicaties waargenomen; wel eens een nabloeding, echter niet van ernstige aard.

In hoeverre het tamponeren en overhechten van de wondholte of het aanbrengen van afsluitplaten en eventueel antibiotische bescherming de kans op nabloedingen verminderen durven wij niet te zeggen. Onze indruk is wel dat dergelijke voorzorgsmaatregelen weinig nut hebben. Interne behandeling met vitamine C, Rutin of oestrogenen geeft evenmin resultaat.

#### *Samenvatting:*

Bij patiënten die onder antistollingsbehandeling staan zijn operatieve tandheelkundige ingrepen zonder gevaar uitvoerbaar, op voorwaarde dat de patiënt met kleine doses vitamine K<sub>1</sub> wordt voorbereid en er niet meer dan drie elementen in dezelfde zitting worden getrokken.

#### *Conclusions*

Special dental surgery can, according to the author's experience, be safely performed in patients treated with coumarin derivatives, certain precautionary measures provided.

Twenty-four hours before surgery the patient's prothrombin time (p.t.) has to be controlled. If the p.t. is three times the normal value and the daily dose of coumarin is high, the patient is given 10 mg of vitamin K<sub>1</sub> orally; 5 mg of vitamin K<sub>1</sub> orally is sufficient in patients with only a twice prolonged p.t. and a relatively low maintenance dose of coumarin. Administration of the anticoagulant is not interrupted.

Further control has been proved unnecessary. Serious bleeding complications are not to be feared if not more than three teeth are extracted at a time. In several hundreds of cases the author has never seen a recurrence of the thrombo-embolic process.