

Antistolling en de tandheelkundige praktijk

1 Inleiding

Vele patiënten worden behandeld met antistollingstherapie. De tandarts zal daarom regelmatig geconfronteerd worden met patiënten met een 'verworven' stollingsstoornis. Onderstaand zullen enkele algemene aspecten van de antistollingsbehandeling besproken worden, evenals richtlijnen hoe te handelen bij bloedige ingrepen.

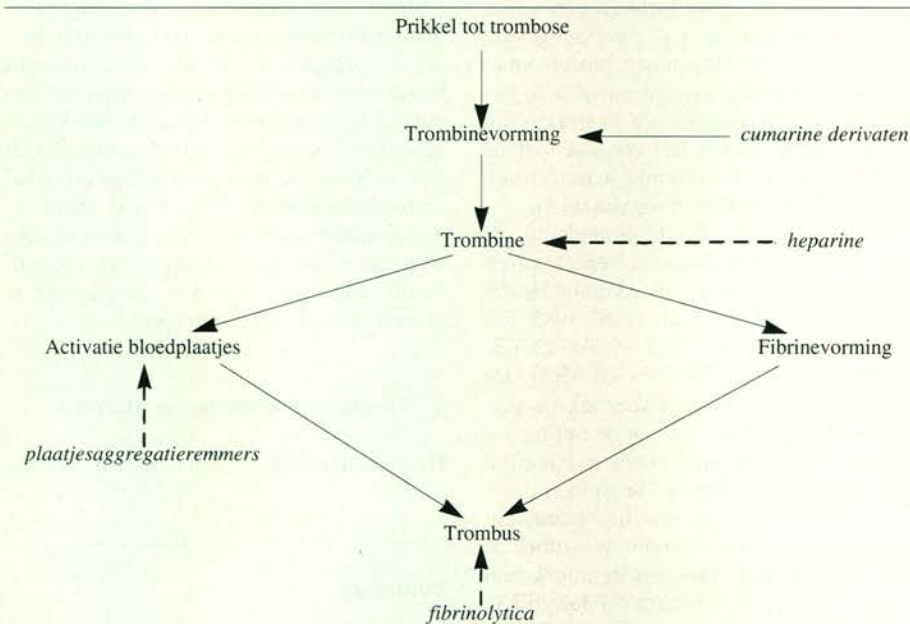
Antistolling wordt toegepast om door middel van beïnvloeding van de stolling trombo-embolische processen en de gevolgen hiervan in de veneuze en arteriële circulatie te voorkomen. De behandeling valt in twee grote groepen uiteen: 1. middelen ter voorkoming van vorming en verdere aangroei van thrombi en 2. middelen om reeds aanwezige thrombi op te lossen. Tot de eerste groep behoren: heparine, cumarinederivaten (Sintrom(mitis)[®], Marcoumar[®]), trombocytenaggregatieremmers (acetylsalicylzuur) en dextranen. Streptokinase en urokinase zijn voorbeelden van fibrinolytica, middelen om thrombi op te lossen. De diverse middelen grijpen in op een verschillend punt in de stolling. Dit is schematisch weergegeven in afbeelding 1.

2 Middelen ter voorkoming van thrombi

2.1 Heparine

Heparine is een natuurlijk polysaccharide versterd met zwavelzuur. Toediening moet intraveneus of subcutaan gebeuren. Na intraveneuze toediening treedt de werking direct in, maar houdt slechts kort aan (gemiddeld twee uur). Heparine versterkt de werking van het antitrombine III dat geactiveerde stollingsfactoren, met name factor X en trombine, inactieveert. Heparine wordt gebruikt wanneer snel intredende antistolling gewenst is, zoals bij een diepe veneuze trombose of longembolie ter voorkoming van aangroei van het bloedstolsel. Bij voorkeur wordt heparine per continue infuus toegediend. Controle van de behandeling kan gebeuren met de APTT (geactiveerde partiële tromboplastine tijd) of met bepaling van de heparinespiegel in het bloed.

Subcutaan heparine wordt toegepast ter preventie van per- en postoperatieve trombo-embolische processen. Hiermee wordt begonnen enkele uren voor de operatie en



Afb. 1. Schematische weergave van de aangrijpingspunten van de diverse antistollingsbehandelingen.

voortgezet tot vijf dagen na de operatie of totdat de patiënt voldoende gemobiliseerd is. Indien de mobilisatie van de patiënt langer dan vijf dagen zal duren wordt overgegaan op cumarinederivaten.

Indien een bloeding optreedt tijdens de heparinebehandeling is het meestal voldoende de heparine te stoppen gezien de korte halfwaardetijd. In ernstige gevallen kan protamine toegediend worden.

2.2 Cumarinederivaten

De cumarinederivaten remmen in de lever de synthese van de vitamine K afhankelijke stollingsfactoren II, VII, IX en X. Cumarinederivaten zijn structureel verwant aan vitamine K en remmen de aanmaak competitief. De werking van cumarinederivaten treedt pas na enkele dagen op, wanneer de nog aanwezige stollingsfactoren verbruikt zijn. Cumarinederivaten worden gebruikt indien langdurige antistolling gewenst wordt. Wanneer de behandeling begonnen wordt met intraveneus heparine, worden vanaf het begin tevens cumarinederivaten gegeven. De heparine kan gestaakt worden zodra de cumarinederivaten de antistolling voldoende waarborgen. Dit is meestal na ongeveer vijf dagen. De indicaties voor cumarinederivaten en de behandelings-

duur zoals die momenteel gebruikelijk zijn staan in tabel I.¹

Voor een aantal indicaties geeft de literatuur geen eensluidende adviezen, zoals bijvoorbeeld boezemfibrilleren zonder klepafwijkingen en vaatprothesen. De voor- en nadelen van een langdurige antistollingsbehandeling moeten altijd voor de individuele patiënt afgewogen worden. Als contraïndicaties voor langdurige antistolling gelden die situaties waarin een verhoogde kans op bloedingen bestaat. Voorbeelden hiervan zijn: ernstige hypertensie, verhoogde kans op bloedverlies uit de tractus digestivus zoals bij een ulcus, stollingsstoornissen, trombopenie, ernstige vaataandoeningen (bijv. cerebrale arteriosclerose en vasculitis), ernstige nierfunctiestoornis, het veelvuldig gebruik van salicylaten.² Bovendien moet de patiënt voldoende coöperatief zijn. Omdat bovenstaande risicofactoren vaker op oudere leeftijd voorkomen, is langdurige antistolling in het algemeen bij ouderen minder gewenst.

De controle van de juiste antistolling vindt in Nederland plaats met de Trombo Test (TT). De streefwaarde is 5-10%, dit komt overeen met de 'International Normalized Ratio' van 4,8-2,8.³ Bij bloedingen kan toediening van vitamine K de stolling herstellen. De werkzaamheid kan enkele uren op zich laten wachten.

2.3 Trombocytenaggregatieremming

Om de vorming van een thrombus te waarborgen zijn voldoende en goed functionerende bloedplaatjes nodig. Bij verhoogde stollingsneiging wordt hier gebruik van gemaakt door de aggregatie van trombocyten te remmen. Acetylsalicylzuur (bijv. Ascal[®], Sinaspril[®]) wordt hiervoor meestal gebruikt. Dit veroorzaakt een irreversibele remming van het enzym cyclo-oxygenase. De bloedingstijd wordt hierdoor verlengd. De bloedingstijd wordt gemeten door op een gestandaardiseerde manier een wondje in de huid te maken en te bepalen na hoeveel tijd het wondje niet meer bloedt. Hiervoor is dus een intacte bloedplaatjesfunctie vereist. De stollingstijd daarentegen, wordt in het laboratorium bepaald en meet de functie van de stollingsfactoren. De mate waarin verlenging van de bloedingstijd optreedt ten gevolge van trombocytenaggregatieremmers is individueel verschillend. Deze verlengde bloedingstijd houdt aan totdat de bloedplaatjes in de circulatie vervangen zijn door nieuwe. Naast acetylsalicylzuur wordt ook dipyridamol (bijv. Persantin[®]) gebruikt. Het nut hiervan bij de mens staat nog niet onomstotelijk vast. De antistolling die met trombocytenaggregatieremmers bereikt wordt, is veel geringer dan met de cumarinederivaten. Trombocytenaggregatieremmers worden het meest frequent toegepast ter preventie van cerebrale en retinale TIA's (Transient Ischaemic Attack).

NSAID's (Niet-Steroidale Anti-inflammatoire middelen zoals bijv. Indocid[®], Brufen[®], Naprosyne[®]) worden veel voorgeschreven bij al dan niet reumatische pijnen. Ook deze middelen remmen de trombocytenaggregatie. Deze remming is in tegenstelling tot die bij acetylsalicylzuur reversibel. Als het NSAID uit de circulatie verdwenen is, is het effect op de bloedstolling eveneens weg.

Acetylsalicylzuur en waarschijnlijk ook NSAID's hebben een direct beschadigende werking op het slijmvlies van het bovenste deel van de tractus digestivus. Samen met de verhoogde bloedingsneiging kunnen hierdoor maag- en darmbloedingen en maagperforaties ontstaan.

3 Middelen om thrombi op te lossen

3.1 Dextranen

Dextranen (bijv. Macrodex[®]) zijn polymeren van D-glucose die waarschijnlijk een invloed op de plaatjesactiviteit hebben en de thrombus makkelijker oplosbaar maken door de eigen fibrinolytische activiteit. Zij worden intraveneus gegeven als peroperatieve antistolling in plaats van subcutane heparine. Dextranen worden veel minder gebruikt dan heparine.

3.2 Fibrinolytica

Fibrinolytica worden in de acute fase na afsluiting door een verse thrombus toegepast. Voorbeelden van fibrinolytica zijn streptokinase, urokinase en weefselplasminogeenactivator (t-PA). Deze middelen breken de aanwezige thrombus af. Een voorwaarde is dat snel begonnen dient te worden met de behandeling. De belangrijkste indicatie is het acute myocardinfarct. De therapie moet dan binnen zes uur (liever binnen twee uur) na het ontstaan van de klachten begonnen zijn. Zowel de mortaliteit als de morbiditeit van het acute myocardinfarct kan hiermee verminderd worden. Andere indicaties zijn uitgebreide diepe veneuze trombose (phlegmasia alba dolens), vooral bij jonge patiënten. De plaats van fibrinolytica ten opzichte van de 'klassieke' anticoagulantia bij de behandeling van longembolie, arteriële trombose etcetera is nog onvoldoende onderzocht.

De halfwaardetijd van de verschillende middelen varieert van vier tot 112 minuten. De toediening is intraveneus en moet onder strenge controle gebeuren in verband met het risico op bloedingen (met name hersenbloedingen).

4 Antistolling in de tandartspraktijk

Om het beleid te bepalen bij een patiënt met antistollingsmiddelen is de indicatie voor deze therapie van belang. Deze informatie kan verkregen worden bij de voorschrijvend specialist of de arts van de trombosedienst. In overleg met een van beiden kan tevens het te voeren beleid bepaald worden. Indien het een electieve ingreep betreft bij een patiënt die slechts enkele maanden met antistolling behandeld zal worden, is uitstel van de tandheelkundige ingreep het meest voor de hand liggend. Onder een tandheelkundige ingreep vallen alle handelingen die met bloeding gepaard gaan: onder andere tand- en kiesextracties of uitgebreide tandsteenverwijdering.

De richtlijnen van de Federatie van Nederlandse Trombosediensten (Vademecum) luiden: 'Heelkundige en tandheelkundige ingrepen kunnen in het algemeen bij een Trombotest-activiteit tussen 15 en 25% (overeenkomend met 2,1 en 1,6 INR) worden uitgevoerd. Wanneer de indicatie voor antistolling stringent is (bijv. synthetische hartklepprothesen) is een Trombotest-activiteit tussen 10 en 15% (overeenkomend met 2,8 en 2,1 INR) aan te beve-

Tabel 1. Indicaties voor behandelingsduur en behandeling met cumarinederivaten.

Indicatie	Behandelingsduur
* diep veneuze trombose	3 (-6) maanden
* recidiverende trombose	afhankelijk van predisponerende moment: 3 maanden tot levenslang
* longembolie	3 (-6) maanden
* idiopathische recidiverende longembolieën	jaren tot levenslang
* antithrombine III-, proteïne C- of proteïne S-tekort	- zonder voorafgaande trombo-embolie: profyactisch in risico-omstandigheden - na een trombo-embolie levenslang per- en postoperatief tot volledige mobilisatie
* profylaxe van veneuze trombose	
* boezemfibrilleren	2-3 weken voor, tot 6 weken na herstel
- bij cardioversie	sinusritme
- bij vergroot linker atrium	levenslang
- chronisch, zonder vergroot li. atrium	geen eensluitend standpunt
* hartklepgebreken, mn. mitralisstenose	jaren tot levenslang
* hartklepprothesen	
- mechanische prothese	levenslang
- bioprothese	3 maanden of levenslang indien risicofactoren voor arteriële trombo-embolie aanwezig zijn in de acute fase
* myocardinfarct	geen eensluitend standpunt
- myocardinfarct na de acute fase	geen eensluitend standpunt
* angina pectoris en coronaire bypass	geen eensluitend standpunt
* aneurysma cordis	jaren tot levenslang
* cardiomyopathie	levenslang
* perife arteriële afsluiting	in onderzoek
* kunststof vaatprothese	geen eensluitend standpunt
* ischemisch herseninfarct	
- cardiogene embolie	zie bij desbetreffende hartaandoening
- alle andere oorzaken	geen eensluitend standpunt

len. Hierbij is echter een zeer intensieve laboratoriumcontrole noodzakelijk. Overleg met de arts van de trombosedienst is dan gewenst. In het algemeen verdient het aanbeveling gedurende de eerste drie maanden van een trombo-embolische ziekte geen electieve bloedige ingrepen uit te voeren.'

In een speciale aflevering van het geneesmiddelenbulletin heeft Loeliger et al naar aanleiding van deze algemene richtlijnen drie mogelijke beleidslijnen aangegeven, die hieronder samengevat zijn:⁴

1. Gedurende één tot meerdere dagen vóór en de dag van de ingreep de antistollingsbehandeling onderbreken. Vervolgens kunnen de richtlijnen van de Federatie van Nederlandse Trombosediensten gevolgd worden.
2. De dag vóór de ingreep de TT bepalen en vervolgens afhankelijk van deze uitslag en de indicatie voor de antistolling zodanig vitamine K₁ per os te geven. De volgende dag kan de ingreep uitgevoerd worden. De antistollingsbehandeling gaat dan gewoon door. Het voordeel van deze methode is dat de antistolling kortere tijd verminderd is en dat minder frequent controle nodig is. Praktische richtlijnen, ongeacht het type anticoagulans:

*TT <6,5% (>3,9 INR) – 10 mg (druppels à 1 mg) vitamine K₁

*TT 6,5-15% (3,9-2,1 INR) – 5 mg (druppels à 1 mg) vitamine K₁

*TT >15% (<2,1 INR) - geen vitamine K₁

Bij patiënten met stringente indicatie voor antistolling wordt een kleinere hoeveelheid vitamine K₁ toegediend. Hierbij wordt getracht de TT niet boven de 15% uit te laten komen. Bij een TT tussen de 10 en 20% wordt een extractie van vier tot zes eenwortelige of drie tot vier meerwortelige elementen veilig geacht, mits de wondranden worden gehecht, liefst met atraumatisch hechtmateriaal.

De maximale werking van vitamine K₁ is na 24-48 uur en houdt nog enkele dagen aan. Daarom is een controle van de TT op de dag van de ingreep dus niet nodig. Na ongeveer een week is het oude niveau van de antistolling weer bereikt.

3. De laatste methode is ontleend aan een scriptie van Lohr en Lok.⁵ Hierbij wordt de antistolling gecontinueerd en wordt géén vitamine K₁ gegeven. De TT is de leidraad voor het aantal elementen dat geëxtraheerd kan worden. De wondranden worden hierbij altijd gehecht, maar volledige sluiting is niet nodig.

*TT 17-29% – negen tot 15 éénwortelige of zes tot acht meerwortelige elementen

*TT 11-17% – vijf tot negen éénwortelige of drie tot vijf meerwortelige elementen

*TT 5-11 maximaal vijf eenwortelige of drie meerwortelige elementen

*TT <5% geen extracties; eerst dient de patiënt goed gereguleerd te worden.

Bovenstaand beleid geeft over het algemeen geen problemen, noch wat betreft nabloedingen, noch wat betreft tromboëmbolische complicaties. Een 'rebound-fenomeen' na kortdurende onderbreking van antistollingsbehandeling komt niet voor. Wanneer een nabloeding optreedt na enkele dagen, wordt geadviseerd eerst lokale

maatregelen te treffen. Dit kan eventueel ondersteund worden met tranexaminezuur (lokale antifibrinolytische therapie). Zonodig kan de bloeding beëindigd worden met gelfoam of gelatinespons.⁶ Indien de TT onder de 15% is gedaald kan vitamine K₁ toegediend worden. Het effect hiervan laat wel enkele uren op zich wachten.

5 Conclusies

Om het beleid te bepalen bij een patiënt die antistollingsmiddelen gebruikt, dient de tandarts te allen tijde te overleggen met de voorschrijvend specialist of de arts van de trombosedienst.

Vele geneesmiddelen interfereren met de antistollingsbehandeling. Bij het voorschrijven van medicamenten aan patiënten die behandeld worden met cumarinederivaten moet altijd goed gelet worden op eventuele interacties. Ter bestrijding van pijn kan veilig paracetamol voorgeschreven worden.

Dr. D.M.F.M. van der Heijde

Uit de afdeling Reumatologie van het St. Radboud Ziekenhuis te Nijmegen.

Adres: Mw. Dr. D.M.F.M. van der Heijde, postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.

Trefwoorden: **Geneeskunde** - Antistolling

Literatuur

- ¹BROEKMANS AW, VERMEIJ P, LOELIGER EA. Antithrombotica. Ned Tijdschr Geneesk 1988; 132: 2396-400.
- ²O.R.V. DEN OTTENLANDER GJH. Interne geneeskunde. Bohn, Scheltema & Holkema, Utrecht 1978.
- ³VAN DEN BESSELAAR AMHP, BROEKMANS AW, LOELIGER EA. INR: Een internationaal geaccepteerde maatstaf voor de controle van antistollingsbehandeling. Ned Tijdschr Geneesk 1986; 130: 1975-6.
- ⁴LOELIGER EA, BOERING G, BROEKMANS AW, GERRITS-DRABBE CW, ZAADNOORDIJK RW. Behandeling met anticoagulantia bij patiënten die een tandheelkundige ingreep moeten ondergaan. Geneesmiddelenbulletin 1987; 21: 49-50.
- ⁵LOHR HJ, LOK PSH. Extractie van gebitselementen en anticoagulantia-medicatie. Groningen: rijksuniversiteit afd. Mond- en kaakchirurgie. Scriptie.
- ⁶ABRAHAM-INPIJN L. Inwendige geneeskunde voor de tandheelkunde. Bohn, Scheltema & Holkema: Utrecht 1986; 96-114.