

# Hematologie en tandheelkunde

## Deel III. Afwijkingen in de vorming van fibrine

P.C. Huijgens,  
internist-hematoloog

**Samenvatting.** Voor een goede hemostase is na de vorming van een trombocytenuitlop, de vorming van fibrine essentieel voor stabilisatie van de plug. Stoornissen in de vorming van fibrine treden doorgaans op door deficiënties van stollingsfactoren, congenitaal (hemofilie, ziekte van Von Willebrand) of verworven (vitamine K-tekort, gebruik van orale anticoagulantia, leverlijden).

Bij het bekend zijn van congenitale afwijkingen dient in overleg met de behandelend internist-hematoloog de afwijking vóór een bloedige ingreep, ook een verdovingsinjectie, gecorrigeerd te worden. Bij verworven afwijkingen is zo'n correctie soms moeilijk. Voor het verrichten van ingrepen onder antistolling gelden speciale regels, die in deel IV van deze serie ter sprake zullen komen.

HUIJGENS PC. Hematologie en tandheelkunde. Deel III. Afwijkingen in de vorming van fibrine. Ned Tijdschr Tandheelkd 1996; 103: 86-7.

Uit de afdeling Hematologie van het  
Academisch Ziekenhuis van  
de Vrije Universiteit te Amsterdam.

Trefwoorden: Bloedstolling –  
Von Willebrand

Datum van acceptatie: 5 augustus 1995.

Adres: Dr. P.C. Huijgens, AZVU,  
De Boelelaan 1117,  
1081 HV Amsterdam.

### 1 Inleiding

Na het vormen van een bloedplaatjesprop als eerste hemostatische activiteit vormt zich fibrine in en rond die prop. Fibrine wordt uit fibrinogeen gevormd door een complexe interactie van vele stollingseiwitten. Deficiënties van deze eiwitten komen veelvuldig voor. Men onderscheidt:<sup>1,2</sup>

- congenitale vormen: het meest voorkomend zijn hemofilie A, hemofilie B en de ziekte van Von Willebrand;
- verworven vormen: het meest voorkomend zijn de multiple deficiënties, die ontstaan door gebruik van orale anticoagulantia en bij ernstig leverlijden.

### 2 Congenitale afwijkingen in de fibrinevorming

Congenitale afwijkingen zijn selectieve synthesesstoornissen van stollingsfactoren. Van alle stollingsfactoren zijn dergelijke afwijkingen bekend. Zij zijn zeer zeldzaam (één casus per één miljoen personen), behalve deficiënties van factor VIII (één per tienduizend) en factor IX (één per vijftigduizend) en van Von Willebrand-eiwit.<sup>1,2</sup>

#### 2.1 Hemofilie A en B

Deficiënties van factor VIII (hemofilie A) en factor IX (hemofilie B) zijn gebonden aan het mannelijk geslacht en uiten zich afhankelijk van het niveau van productie in meer of minder ernstige gewrichts- en spierbloedingen. Patiënten met een ernstige deficiëntie bloeden sterk bij onbeschermde operaties en andere bloedige ingrepen. Kleine letsels, zoals een hersenschudding en andere op het eerste gezicht onschuldige letsels, kunnen leiden tot ernstige bloedingen. Dat geldt ook voor injecties voor verdoving en dergelijke. Patiënten met hemofilie zijn meestal 'bekend'. Echter, men moet erop bedacht zijn dat zo'n 30% van de hemofilie-patiënten géén positieve familie-anamnese heeft en ontstaan is door een nieuwe genetische mutatie. Bij jeugdigen kan men dus een 'nieuwe, onbekende' patiënt treffen.

De diagnose stelt men door het vinden van een verlengde stollingstijd, de APTT (Activated Partial Thromboplastin Time), en het specifiek bepalen van het betreffende stollingsfactorgehalte.<sup>1,3</sup>

#### 2.2 Ziekte van Von Willebrand

Bij de ziekte van Von Willebrand is er een verminderde productie van Von Willebrand-eiwit of productie van afwijkende

vormen. De ziekte is autosomaal dominant erfelijk. Doordat het Von Willebrand-eiwit ook functioneert als carrier-eiwit van factor VIII-stolactiviteit, is er ook een, meestal milde, deficiëntie van factor VIII-stolactiviteit. Het tekort aan Von Willebrand-eiwit leidt tot een vastplakstoornis van de bloedplaatjes. Daardoor is er een bloedingsneiging die zich vooral uit in huid- en slijmvliesbloedingen en verhevigde menstruaties.

Bij bloedige ingrepen kan een verhoogd bloedverlies optreden. Alleen bij heel ernstige vormen komen ook hemofilieachtige bloedingen voor, door vermindering van het factor VIII-gehalte. Het bloedingspatroon is, in tegenstelling tot dat bij hemofilie-patiënten, sterk wisselend in individuen en families.

De diagnose wordt vermoed bij het bestaan van een verlengde bloedingstijd en een verlengde APTT. Hij wordt gesteld door het vinden van een verlaagd Von Willebrand-eiwit, al dan niet gecombineerd met een verlaagd gehalte aan factor VIII-stolactiviteit.

#### 2.3 Tandheelkundige ingreep

Indien een patiënt met hemofilie of ziekte van Von Willebrand een tandheelkundige ingreep moet ondergaan, dient overleg te worden gepleegd met de behandelend internist-hematoloog. Doorgaans wordt direct voor de ingreep het gehalte aan de ontbrekende factor gebracht op een niveau hoger dan 50% van normaal. Dat kan bij de ziekte van Von Willebrand bijna altijd door toediening van DDAVP (Desmopressine) en bij hemofilie A soms. Bij hemofilie A-patiënten die niet reageren op DDAVP en bij alle hemofilie B-patiënten wordt stollingsfactoren-concentraat gegeven (tab. I). Na een éénmalige verhoging wordt het tijdens de ingreep gevormde stolsel voor lysis behoed door toediening van tranexaminezuur 4-6 dd 15 ml/kg, dit is voor een volwassene 4-6 dd 1000 mg, oraal, gedurende vijf à zeven dagen na de ingreep. Voorts is goede lokale hemostase essentieel (zie tab. II).<sup>1,2</sup>

### 3 Verworven afwijkingen in de fibrinevorming

Verworven stoornissen worden doorgaans gevormd door gecombineerde deficiënties van stollingsfactoren of door het optreden van antilichamen, gericht tegen stollingsfactoren. Meestal is er een duidelijk omschreven onderliggend lijden en zijn de oriënterende stollingstesten APTT en PT (protrombintijd) gestoord (zie deel I van deze serie).

Tabel I. Beleid bij hemofilie en ziekte van Von Willebrand

1. Pleeg overleg met behandeld internist-hematoloog.
2. Plan de ingreep.
3. Het stollingsfactorgehalte wordt direct vóór de ingreep verhoogd tot boven 50% van de normale waarde
  - bij hemofilie A door: DDAVP, 0,3 µg/kg intraveneus als de patiënt daar bekend goed op reageert, en anders door: factor VIII-concentraat;
  - bij hemofilie B door: factor IX-concentraat;
  - bij ziekte van Von Willebrand door: DDAVP.
4. Verricht de ingreep onder goede lokale hemostase-maatregelen en gebruik direct vanaf de ingreep tranexaminezuur (zie tab. II).
5. Controleer wond(en) 24 uur na ingreep.

Tabel II. Lokale hemostase bij gestoorde fibrinevorming

1. Geen middelen toepassen die (lokale) vasodilatatie geven.
2. Goede chirurgische hemostase met gedurende ten minste 30 min. controle op effectiviteit.
3. Toepassen van tranexaminezuur, 4-6 x daags spoelen met én doorslikken van 10 ml van de 10% drank (Cyklokapron®), dit is ± 15 mg/kg, 4-6 x daags.
4. Vermijden van het gebruik van acetylsalicylzuur en andere NSAID's behalve paracetamol.

Vitamine K-deficiëntie of -antagonisme is de meest voorkomende oorzaak van verworven deficiënties van stollingsfactoren. De factoren II (protrombine), VII, IX en X behoeven voor hun laatste synthesestap vitamine K. Vitamine K wordt aangevoerd uit plantaardige voeding en uit de darmflora. De vitamine is voor resorptie afhankelijk van galzuren en wordt voornamelijk in de dunne darm opgenomen. Deze weg van aanbod en opname is duidelijk gevoelig voor stoornissen, zeker omdat de lichaamsvoorraad van vitamine K voor slechts enkele dagen toereikend is. Darmziekten, galweg-afwijkingen, operaties, afwezigheid van voedsel en toediening van antibiotica verstoren de vitamine K-toevoer naar de lever. Bewust wordt vitamine K vaak geantagoniseerd door de toediening van orale anticoagulantia. Een dergelijke therapie, in Nederland met Marcoumar® of Sintrommitis® uitgevoerd, staat onder controle van een trombosedienst.

De diagnose wordt gesteld door het vinden van een verlengde protrombintijd (PT), en in ernstige gevallen ook een verlengde APTT, die normaliseren door toediening van vitamine K.

De therapie bestaat bij vitamine K-deficiëntie uit toediening van extra vitamine K, oraal of per injectie. Na toediening duurt het doorgaans ongeveer twaalf uur voordat de stollings-tijden zijn genormaliseerd. Bij gebruik van orale anticoagulantia moet er een afweging worden gemaakt ten opzichte van de indicatie van antistolling. Zie daarvoor deel IV van deze serie: Trombose en antistolling.

Bij leverlijden dat gepaard gaat met eiwitsynthese-afname zullen de meeste stollingsfactoren in concentratie afnemen. Daarnaast is er vaak een vitamine K-tekort door galstuwning en een trombocytopenie door een vergrote milt. Een dergelijke op meerdere fronten gestoorde hemostase treedt meestal op bij

ernstig, bekend leverlijden, zoals levercirrose door alcoholisme. De defecten zijn moeilijk corrigeerbaar en ingrepen van enige ernst vergen bij ernstig leverlijden doorgaans hospitalisatie.

Andere verworven afwijkingen in de hemostase, zoals diffuse intravasale stolling, komen slechts voor bij ernstig zieke, doorgaans gehospitaliseerde patiënten. Verworven antilichamen tegen stollingsfactoren komen heel zelden voor. Het frequentst komen zij voor gericht tegen factor VIII- en Von Willebrand-eiwit, soms uitgelokt door medicijngebruik of zwangerschap. De patiënt ontwikkelt een bloedingspatroon, passend bij de betreffende factordeficiëntie. De therapie is moeilijk en moet vooral gericht zijn op het onderliggend lijden, dat vaak een auto-immuunziekte of maligniteit is.<sup>1,2</sup>

Een enkele keer zullen patiënten behandeld moeten worden tijdens therapie met heparine of heparine-achtige producten, zoals laagmoleculaire heparines. Dergelijke middelen remmen diverse geactiveerde stollingsfactoren via stimulatie van de antitrombine III-activiteit. In toenemende mate worden zij in de thuissituatie toegepast, bijvoorbeeld voor de preventie van trombose bij zwangeren. Voor deze middelen geldt een speciaal beleid dat beschreven zal worden in deel IV van deze serie: Trombose en antistolling.

## Literatuur

- 1 Bloom AL, Forbes CD, Thomas DP, et al. Haemostasis and thrombosis. 3e druk. Londen: Churchill Livingstone, 1994: hfdst. 34, 35, 38, 41.
- 2 Hoffbrand AV, Pettit JE. Essential haematology. 3e druk. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1994: hfdst. 18.
- 3 Huijgens PC. Hematologie en tandheelkunde. Deel I. Fysiologie van hemostase en hemostase-onderzoek. Ned Tijdschr Tandheelkd 1996; 103: 6-8.

## Summary

### BLEEDING DISORDERS AND DENTAL SURGERY

#### PART III. FIBRIN FORMATION

Key words: Hemostasis - Von Willebrand disease

After the formation of a platelet-plug, generation of fibrin is necessary for its stabilization. Both congenital and acquired deficiencies of clotting factors occur, leading to retarded formation of fibrin. In congenital disorders, preoperative correction is possible and necessary. In acquired deficiencies, the type and feasibility of correction depends on the cause of the deficiency.