

# Stollingsstoornissen: risicofactoren bij bloedige tandheelkundige ingrepen

G. Piersma-Wichers

**Samenvatting.** Aangeboren en door gebruik van coumarinederivaten verworven stollingsstoornissen verhogen het aan bloedige tandheelkundige ingrepen verbonden bleedingsrisico. Voorafgaande aan een bloedige ingreep moet altijd navraag worden gedaan naar een verhoogde bleedingsneiging en het gebruik van medicamenten die de bloedstolling beïnvloeden.

In dit overzicht worden de normale hemostase en bloedstolling besproken, gevolgd door aangeboren en verworven stollingsstoornissen. Maatregelen, te treffen voorafgaande aan een bloedige tandheelkundige ingreep, worden gedifferentieerd naar de verschillende stoornissen en de aard van de ingreep wordt weergegeven.

PIERSMA-WICHERS G. Stollingsstoornissen: risicofactoren bij bloedige tandheelkundige ingrepen. Ned Tijdschr Tandheelkd 1998; 105: 136-138.

Uit de Stichting Trombosedienst Groningen.

Trefwoorden: Stollingsstoornis – Bleedingsrisico – Bloedige ingreep

Datum van acceptatie: 4 februari 1998.

Adres: Mw.dr.s. G. Piersma-Wichers, Stichting Trombosedienst Groningen, Damsterdiep 191, 9713 EC Groningen.

## 1 Inleiding

Indien bloedige tandheelkundige ingrepen moeten plaatsvinden bij patiënten met een verhoogde bleedingsneiging ten gevolge van stoornissen in hemostase of bloedstolling, zijn speciale maatregelen noodzakelijk.

Stoornissen in hemostase of bloedstolling kunnen aangeboren zijn, maar ook verworven, zoals bij gebruik van acetylsalicylzuur (Aspirine®) en coumarinederivaten (Acenocoumarol®, Sintrom mitis®, en Marcoumar®). Zowel acetylsalicylzuur als coumarinederivaten worden toegepast als anti-trombotica. Voor maatregelen die genomen moeten worden bij tandheelkundige hulp in gevallen waar actylsalicylzuur wordt gebruikt, kan verwezen worden naar een eerdere publicatie (Van der Meer, 1995). In dit overzicht worden eerst de normale hemostase en bloedstolling besproken, vervolgens de stoornissen, die hierin kunnen optreden. Aansluitend worden aanbevelingen gedaan hoe te handelen bij stollingsstoornissen in geval van voorgenomen bloedige tandheelkundige ingrepen. Deze aanbevelingen berusten voornamelijk op empirie, daar uit de literatuur nauwelijks gegevens bekend zijn.

## 2 Normale hemostase en bloedstolling

Hemostase, het tot staan komen van een bloeding, en de vorming en de afbraak van een stolsel zijn ingewikkelde processen, waarbij bloedvaatwand, trombocyten, stollings- en fibrinolytische factoren een rol spelen (Hirsh en Brain, 1983; Huijgens, 1996a).

Bij beschadiging van de vaatwand komt subendotheliale collageen bloot en komt uit de beschadigde endotheelcellen adenosinedifosfaat (ADP) vrij. Aan het collageen hechten zich trombocyten, die door het collageen en het ADP worden geactiveerd (adhesie). Hierdoor ontstaat het proces van trombocyt-aggregatie, waarbij stoffen, onder andere tromboxaan A<sub>2</sub>, vrijkomen uit de trombocyt, die passerende trombocyten eveneens activeren om zich te hechten aan de geadhereerde trombocyten. Zo ontstaat een hemostatische plug, waardoor een bloeding tot staan komt, de primaire hemostase. Vervolgens wordt door activering van het stollingsmechanisme een meer definitieve afdichting van het vaatwanddefect bewerkstelligd. Activatie van het stollingsmechanisme leidt via een reeks van interacties tussen stollingsfactoren tot de vorming van trombine, waardoor fibrinogeen wordt omgezet in fibrine. Fibrine stabiliseert de hemostatische plug. De interacties van de stollingsfactoren vinden grotendeels plaats aan het opper-

vlak van geactiveerde trombocyten. Activatie van het fibrinolytisch systeem ten slotte, leidt onder invloed van plasmine tot afbraak van fibrine in fibrine-degradatieproducten (FDP).

## 3 Stoornissen in hemostase en bloedstolling

Defecten in de functie van trombocyten, die de vorming van de hemostatische plug verstoren, blijven buiten beschouwing onder verwijzing naar eerdere publicaties (Van der Meer, 1995; Huijgens, 1996b). Stollingsstoornissen in engere zin, dat wil zeggen een stoornis in de reeks reacties, die uiteindelijk moeten leiden tot de vorming van fibrine kunnen zowel aangeboren als verworven zijn (Huijgens, 1996c).

De belangrijkste aangeboren stollingsstoornissen zijn hemofilie A en B, waarbij een tekort of een functionele afwijking bestaat van respectievelijk stollingsfactor VIII of IX. Deze afwijkingen zijn geslachtsgebonden, recessief erfelijk en manifesteren zich daarom alleen bij mannen. Bij de ziekte van Von Willebrand bestaat een tekort of een functionele afwijking van de Von Willebrand-factor. Deze factor is betrokken bij de adhesie van trombocyten aan de vaatwand. Omdat de factor fungeert als dragereiwit van stollingsfactor VIII kan ook een functioneel tekort aan laatstgenoemde factor bestaan. Hemofiliepatiënten zijn doorgaans op de hoogte van de diagnose. De ziekte van Von Willebrand kan door de grote variatie in uitingvormen en overervingspatroon lange tijd onopgemerkt blijven. Bij de diagnostiek van een verhoogde bleedingsneiging kan deze afwijking alsnog aan het licht komen.

Verworven stollingsstoornissen komen voor bij veel, meestal ernstige, ziektebeelden en bij gebruik van coumarinederivaten in het kader van tromboseprofylaxe of -behandeling. Coumarinederivaten beïnvloeden door een competitief antagonisme met vitamine K in de lever de synthese van de vitmaine K-afhankelijke stollingsfactoren II, VII, IX en X. Er ontstaan kwalitatief afwijkende factoren, die de vorming van trombine en daarmee fibrine remmen.

## 4 Toepassing van coumarinederivaten

Patiënten met trombose worden met behulp van oraal toegevoerde coumarinederivaten behandeld om het ontstaan, de uitbreiding of een recidief van trombose en/of embolie te voorkomen. Het antistollingseffect van deze middelen kan in het laboratorium worden gemeten met een modificatie van de protrombinetijd (PTT) waarbij het Thrombotest-reagens®

wordt gebruikt. Het resultaat, kortweg TT genoemd, wordt uitgedrukt in seconden of procenten stollingsactiviteit. Veel trombosediensten gebruiken de Thrombotest. Er worden echter ook andere reagentia gebruikt, waarbij de antistollingsintensiteit tegenwoordig meestal wordt uitgedrukt in INR (International Normalised Ratio). Ook de TT kan in INR omgezet worden. Het grote voordeel van de INR-schaal is, dat deze reagens- en methode-onafhankelijk en internationaal hanteerbaar is. De Federatie van Nederlandse Trombosediensten hanteert momenteel INR-waarden voor het aanbevolen optimale antistollingsniveau. In het navolgende zal daarom het antistollingsniveau, na eenmalige weergave van vergelijkende TT-waarden in seconden en als percentage, uitsluitend in INR worden uitgedrukt.

De gewenste mate van antistolling, de streefwaarde, is afhankelijk van de indicatie. De uiterste streefwaarden zijn 2,5 INR (TT 95 sec. of 12%) en 4,8 INR (TT 180 sec. of 5%). Voor arteriële indicaties zijn de streefgrenzen bijvoorbeeld 3 tot 4 INR. De onder- en bovengrens worden bepaald door respectievelijk effectiviteit en veiligheid (bloedingsrisico). In dit kader moet worden opgemerkt dat er een tendens bestaat de streefgrenzen te verlagen. Gebleken is dat de ondergrens voor veneuze indicaties verlaagd kan worden naar 2 INR (Hull *et al*, 1982), waardoor bij behoud van gelijke effectiviteit een afname van het bloedingsrisico wordt bereikt.

De dosering van coumarinederivaten varieert intra- en inter-individueel. Bovendien kan het coumarine-effect door vele omstandigheden worden beïnvloed, zoals het gebruik van andere medicamenten. Regelmatige bepaling van de INR en daaraan gekoppeld een nieuw doseringsadvies is derhalve noodzakelijk. Deze controle wordt in Nederland veelal uitgevoerd door de Federatie van (70) Nederlandse Trombosediensten. Coumarinederivaten worden op grote schaal gebruikt. Bij de Trombosedienst Groningen staan ongeveer 10.000 patiënten onder controle. De regio omvat circa 650.000 inwoners. Dit betekent dat 1,5% van de bevolking op deze wijze behandeld wordt.

## 5 Ingrepen bij patiënten met stollingsstoornissen

Vóór het verrichten van een bloedige tandheelkundige ingreep, bijvoorbeeld een extractie, is het belangrijk een gerichte anamnese van de patiënt op te nemen naar het bestaan van een verhoogde bloedingsneiging, teneinde een bloeding na de ingreep te voorkomen. Gevraagd moet worden naar het verloop van eerdere extracties of chirurgische ingrepen, spontane bloedingen of blauwe plekken en het voorkomen van een verhoogde bloedingsneiging in de familie. Ook naar het gebruik van medicamenten, die een stoornis in hemostase of bloedstolling kunnen veroorzaken, dient te worden gevraagd, vooral gebruik van Acenocoumarol, Sintrom mitis of Marcoumar, door patiënten vaak bloedverdunders genoemd. Bij verdenking van een niet verklaarde bloedingsneiging moet altijd eerst nadere diagnostiek worden verricht.

Bloedige tandheelkundige ingrepen bij patiënten met hemofilie A of B en de ziekte van Von Willebrand dienen te geschieden in een centrum met de vereiste expertise en laboratoriumfaciliteiten. Bij patiënten die behandeld worden met coumarinederivaten moet vóór een bloedige ingreep het antistollingsniveau worden aangepast, zodat na de ingreep de hemostase en de bloedstolling toereikend zijn om afdichting van de wond te verkrijgen (Academisch Ziekenhuis Leiden, 1985; Loeliger, 1987; Boering *et al*, 1996; Huijgens, 1996d).

Het geadviseerde antistollingsniveau, waarbij een bepaalde ingreep kan plaatsvinden, is meestal arbitrair en empirisch bepaald. Het spreekt voor zich dat het antistollingsniveau verder verlaagd moet worden naarmate de voorgenomen ingreep

groter is en het bloedingsrisico navenant.

Als richtlijn voor de praktijk kan gelden:

- Bij een antistollingsniveau tussen 2,8 en 2,1 INR kan men veilig 2 éénwortelige of 1 meewortelig element(en) extra-heren.
- Bij een antistollingsniveau tussen 2,1 en 1,8 INR kan men veilig 6 éénwortelige of 3 méérwortelige elementen extra-heren.
- Bij een antistollingsniveau < 1,8 INR kan één kwadrant worden geextraheerd.
- Voor uitgebreide subgingivale en parodontale chirurgie zoals een flap-operatie wordt een antistollingsniveau < 1,6 INR geadviseerd.

Indien men door het onderbreken van de behandeling het antistollingsniveau wil verlagen, moet rekening gehouden worden met de verschillen in halfwaardentijd van de diverse middelen. Voor de kortwerkende anticoagulantia Acenocoumarol en Sintrom mitis bedraagt deze 14 uur. Dit betekent dat 24 uur na staken nog 30% van het anticoagulans circuleert en de synthese van de stollingsfactoren nog aanzienlijk kan worden geremd. Daarom wordt geadviseerd genoemde middelen twee dagen voorafgaande aan een ingreep te staken, bij uitgebreide chirurgie drie dagen te voren.

Marcoumar heeft een halfwaardentijd van 160 uur. Wanneer na het onderbreken van de behandeling de gewenste INR wordt bereikt voor het veilig verrichten van een ingreep is moeilijk voorspelbaar. Bij gebruik van Marcoumar wordt daarom in plaats van staken van de medicatie vitamine K toegediend om het effect van Marcoumar te couperen. Om psychologische reden wordt de dag vóór de ingreep meestal geen Marcoumar gegeven. De dosis vitamine K wordt vastgesteld op geleide van de INR, bepaald op de dag vóór de ingreep. Meestal wordt 5 mg vitamine K toegediend. Normaal is een eerste effect hiervan te verwachten ongeveer 4 uur na inname, het effect is maximaal na 24 uur. Vitamine K kan oraal worden toegediend. Intraveneuze toediening biedt geen voordelen, maar kan wel een allergische reactie uitlokken. Intramusculaire injectie moet gezien het risico van hematoomvorming worden ontraden. Alleen in uiterste nood, bijvoorbeeld bij acute ingrepen, mag protrombinecomplex-concentraat, dat alle vitamine K afhankelijke stollingsfactoren bevat, worden toegediend. Ondanks optimale screening van donoren kan het risico van transmissie van infectieziekten nooit geheel worden uitgesloten. Direct voorafgaande aan grote ingrepen is het raadzaam een INR te laten bepalen.

Na het verrichten van de ingreep moeten lokale maatregelen, waaronder overhechten van de wond, worden getroffen. Daarnaast moeten hemostase en bloedstolling in staat gesteld worden een adequaat stolsel op de wond te vormen.

In dit kader is overweging van een ondersteunende antifibrinolytische behandeling met tranexaminezuur (Cyclopron<sup>®</sup>) vermeldenswaard. Twee recent gepubliceerde onderzoeken suggereren dat bloedige tandheelkundige ingrepen zelfs zonder aanpassing van het antistollingsniveau kunnen plaatsvinden mits rond de ingreep lokale behandeling met tranexaminezuur-mondspoelingen plaatsvindt (Ramström *et al*, 1993; Souto *et al*, 1996). Het effect van deze behandeling lijkt mede ondersteund door het gegeven dat in het speeksel fibrinolytische activatoren aanwezig zijn en fysiologische fibrinolyse-remmers ontbreken. De waarde van deze bevindingen zal vooreerst onder nauwkeurig gecontroleerde omstandigheden moeten blijken.

Indien het risico van uitbreiding of ontstaan van trombose niet toelaat de antistollingsbehandeling kortdurend te onderbreken moet de patiënt tijdelijk worden gehepariniseerd. Voorheen was dit uitsluitend klinisch mogelijk via continu intraveneus toegediende heparine op geleide van de in het

laboratorium bepaalde geactiveerde partiële tromboplasfine tijd (APTT). Met de introductie van subcutaan toe te dienen laag moleculairgewicht-heparine (LMWH) is het mogelijk geworden patiënten tijdelijk poliklinisch te hepariniseren (Koopman *et al.* 1996). De dosis kan op geleide van het lichaamsgewicht worden vastgesteld, dankzij de nagenoeg volledige biologische beschikbaarheid na subcutane toediening. Controle door middel van laboratoriumonderzoek is niet nodig. Hoewel de LMWH's tot op heden voor een beperkt aantal indicaties zijn geregistreerd, wordt tijdelijke poliklinische behandeling met LMWH regionaal reeds protocollair toegepast.

## 6 Organisatie

Toestemming voor tijdelijk onderbreken van de antistollingsbehandeling kan uitsluitend door de behandelend arts worden gegeven. Deze moet derhalve altijd in kennis worden gesteld van een voorgenomen wijziging van het antistollingsniveau ten behoeve van een ingreep. Hoewel er landelijk consensus is bereikt ten aanzien van kortdurende onderbreking van de antistollingsbehandeling (CBO, 1995), waarin overeengekomen dat deze vaak geoorloofd is gedurende enkele dagen, kan het in individuele gevallen nodig zijn hiervan af te wijken.

In de praktijk is het aan te bevelen, zeker bij gebruik van een langwerkend coumarinederivaat (Marcoumar), het overleg via de medisch adviseur van de trombosedienst te laten verlopen. Deze kan, zonodig in overleg met de behandelend arts, de huisarts of de specialist, een behandelingsplan opstellen om het door de tandarts gewenste antistollingsniveau te effectueren. Extra INR-bepalingen kunnen worden geregeld, opdat de patiënt na tijdelijke onderbreking van de antistollingsbehandeling weer zo snel mogelijk adequaat wordt ingesteld. De antistollingsbehandeling met coumarinederivaten kan in principe op de dag van de ingreep worden hervat. Eventuele behandeling met LMW-heparine wordt gecontinueerd, totdat de patiënt een voldoende antistollingsniveau heeft bereikt. Het tijdstip waarop de heparinebehandeling gestaakt mag worden, kan door de arts van de trombosedienst worden aangegeven.

## Dankwoord

Met dank aan dr. J. van der Meer, hematoloog en dr. F.K.L. Spijkervet, kaakchirurg, beiden verbonden aan het Academisch Ziekenhuis Groningen, voor hun kritische beoordeling van het manuscript.

## Literatuur

- ACADEMISCH ZIEKENHUIS LEIDEN. Richttijden Thrombotest ten behoeve van invasieve ingrepen. Tromnibus 1985; 13: nr. 2, pag. 29.
- BOERING G, PIERSMA-WICHERS G. Nabloedingen. In: Handboek tandheelkundige praktijk. Guijt J, red. Houten: Bohn Stafleu Van Lochem, 1996.
- CENTRAAL BEGELEIDINGSORGAAN VOOR DE INTERCOLLEGIALE TOETSING. Consensus anti-trombotische profylaxe van vasculaire gebeurtenissen bij patiënten met manifest atherosclerotisch vaatlijden. Utrecht: CBO, 1995.
- HIRSH J, BRAIN EA. Hemostasis & Thrombosis. New York: Churchill Livingstone inc., 1983.
- HUIJGENS PC. Hematologie en tandheelkunde. Deel I. Fysiologie en hemostase-onderzoek. Ned Tijdschr Tandheelkd 1996a; 103:6-8.
- HUIJGENS PC. Hematologie en tandheelkunde. Deel II. Afwijkingen van vaatwand en bloedplaatjes. Ned Tijdschr Tandheelkd; 1996b; 103: 42-44.
- HUIJGENS PC. Hematologie en tandheelkunde. Deel III. Afwijkingen in de vorming van fibrine. Ned Tijdschr Tandheelkd 1996c; 103: 86-87.
- HUIJGENS PC. Hematologie en tandheelkunde. Deel IV. Trombose en antistolling. Ned Tijdschr Tandheelkd 1996d; 103: 125-126.
- HULL R, HIRSH J, JAY R ET AL. Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal-vein thrombosis. N Engl J Med 1982; 307: 1667-1681.
- KOOPMAN MMW, PRANDONI P, PIOVELLA F, ET AL. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. N Engl J Med 1996; 334: 682-687.
- LOELIGER EA. Behandeling met anticoagulantia bij patiënten die een tandheelkundige ingreep moeten ondergaan. Geneesmiddelenbulletin 1987; 21: nr. 9.
- MEER J VAN DER. Aspirine, een risicofactor bij bloedige tandheelkundige ingrepen. Ned Tijdschr Tandheelkd 1995; 103: 293-295.
- RAMSTRÖM G, SINDET-PEDERSEN S, HALL G, ET AL. Prevention of postsurgical bleeding in oral surgery using tranexamic acid without dose modification of oral anticoagulants. J Oral Maxillofac Surg 1993; 51: 1211-1216.
- SOUTO J C, OLIVER A, ZUAZU-JAUSORO J, ET AL. Oral surgery in anticoagulated patients without reducing the dose of oral anticoagulants. J Oral Maxillofac Surg 1996; 54: 27-32.

## Summary

### COAGULATION DISORDERS: RISK FACTORS FOR BLEEDING AT DENTAL PROCEDURES

Key words: Blood coagulation – Risk of bleeding – Blood loss, dental

Hereditary and acquired coagulation disorders, following the use of cumarins, increase the risk of bleeding associated with dental procedures. To estimate the risk of bleeding after a dental procedure, it is worthwhile to establish a possible bleeding tendency and the use of medicaments, that affect coagulation. In this article normal hemostasis and coagulation are discussed, followed by hereditary and acquired coagulation disorders. The recommended measures, preceding dental procedures are shown, according to the different disorders and the procedure intended.