M.H.A. Selten, F.I. Broekema, J. Zuidema, W. van Oeveren, R.R.M. Bos

Gemodificeerd polyurethaanschuim als lokaal hemostaticum na gebitsextracties

In een split mouth-onderzoek is de toepasbaarheid van polyurethaanschuim als lokaal hemostaticum na gebitsextracties onderzocht. Hiervoor ondergingen 10 gezonde patiënten 2 extracties van een gebitselement in 1 behandelsessie. De 10 patiënten werden vervolgens at random verdeeld in een gelatinegroep en een collageengroep. In de gelatinegroep werd in 1 extractiealveole gelatineschuim geplaatst, terwijl in de andere extractiealveole polyurethaanschuim werd geplaatst. In de collageengroep werd in 1 extractiealveole een collageenpluksel geplaatst en in de andere extractiealveole polyurethaanschuim. Alle hemostatica werden na 2 minuten verwijderd, waarna de mate van coagulatie werd gemeten met een trombine/antitrombinetest en een fibrinogeentest. De resultaten van het onderzoek suggereren dat polyurethaanschuim stolling indiceert. Grootschalig klinisch onderzoek zal deze bevindingen moeten bevestigen en bovendien moeten uitwijzen of deze stollingscapaciteit klinisch relevant is.

Selten MHA, Broekema FI, Zuidema J, Oeveren W van, Bos RRM. Gemodificeerd polyurethaanschuim als lokaal hemostaticum na gebitsextracties
Ned Tijdschr Tandheelkd 2013; 120: 378-382
doi: 10.5177/ntvt.2013.07/08.12216

Wat weten we?

Lokale hemostatica als Novacol© en Willospon© worden bij tandheelkundige behandelingen gebruikt om nabloedingen te stelpen dan wel postoperatief toe te dienen bij risicopatiënten, bijvoorbeeld patiënten die orale anticoagulantia gebruiken. Vanwege de dierlijke oorsprong van deze hemostatica en dus het risico van overdracht van besmettelijke ziekten, zou een volledig synthetisch product de voorkeur genieten.

Wat is nieuw?

Polyurethaanschuim gemodificeerd met 55% polyethyleenglycol gebaseerd op 1,4 bytaandiisocyanaat is een volledig synthetisch coagulerend schuim dat reeds wordt toegepast in de neusholte en epistaxis. Vooralsnog lijkt polyurethaanschuim stolling te indiceren in alveoles van geëxtraheerde gebitselementen.

Praktijktoepassing

Polyurethaanschuim zou, nadat grootschalig klinisch onderzoek de uitkomsten van dit onderzoek heeft bevestigd en heeft uitgewezen dat de stollingscapaciteit klinisch relevant is, een alternatief hemostaticum kunnen zijn voor hemostatica van dierlijke origine.

Inleiding

Door de vergrijzing van de bevolking is het aantal patiënten dat orale anticoagulantia gebruikt de laatste jaren gestegen. Om postoperatieve bloedingen te voorkomen werd voorheen voor het extraheren van gebitselementen bij patiënten die anticoagulantia gebruiken de medicatie vrijwel altijd, in overleg met de behandelend arts, enkele dagen voorafgaand aan de ingreep gestaakt (Bailey en Fordyce, 1983; Devani et al, 1998). Het risico op postoperatieve bloedingen woog echter niet op tegen potentieel levensbedreigende trombo-embolisatie tijdens het staken van de anticoagulantia (Wahl, 2003).

Onlangs is een richtlijn van het Academisch Centrum Tandheelkunde Amsterdam (ACTA) gepubliceerd voor tandheelkundige behandelingen tijdens een antitrombotische behandeling (ACTA, 2012). Deze richtlijn is samengesteld op basis van een systematisch literatuuronderzoek naar evidence-based richtlijnen in Engeland en de Verenigde Staten. In de ACTA-richtlijn wordt het gebruik van 1 trombocytenaggregatieremmer, zoals Ascal®, Persantin®, Plavix® en Asantin®, niet gestaakt voor een invasieve tandheelkundige behandeling. Bij gelijktijdig gebruik van Ascal® en Plavix® dient 1 van beide in overleg met de behandelend specialist tijdelijk te worden gestaakt. Gebruik van anticoagulantia zoals acenocoumarol (Sintrom®) en fenprocoumon (Marcoumar®) behoeft niet routinematig te worden gestaakt voor een tandheelkundige behandeling, mits de INR-waarde niet hoger is dan 3,5 (maximaal 24 uur voor de behandeling bepaald). De wond dient na een zo atraumatisch mogelijke verwijdering van het gebitselement te worden gehecht en de patiënt dient postoperatief gedurende 5 dagen de mond voorzichtig met 10 ml 5% tranexaminezuur te spoelen.

De verhoogde kans op nabloedingen wordt hierdoor echter niet geheel ondervangen. Bij een nabloeding zal een mondziekten-, kaak- en aangezichtschirurg de bloeding proberen te stelpen door het overhechten van de alveole met bij voorkeur niet-resorbeerbare hechtingen, al dan niet in combinatie met een lokaal hemostaticum. Lokale hemostatica worden niet alleen gebruikt in geval van nabloeding, ook kunnen zij direct postoperatief worden gebruikt bij risicopatiënten. In de tandheelkunde zijn reeds verschillende lokale hemostatica verkrijgbaar, zoals Novacol® (bevat collageen; stimuleert trombocytenaggregatie) en Willospon® (bevat gelatine; stimuleert stollingscascade) (tab. 1). Deze hemostatica zijn echter uitsluitend vervaardigd uit dierlijke grondstoffen. Een belangrijk nadeel hiervan is de potentiële overdracht van besmettelijke ziekten als Creutzfeldt-Jakob en boviene spongiforme encefalopathie (BSE) (Tomizawa, 2005). Internationaal en nationaal bestaat een sterke tendens om, waar mogelijk, producten van dierlijke origine te vermijden mede op grond

	Botwax	Cellulose	Gelatine	Collageen
Introductiejaar	1886	1942/1946	1945	1970
Bestandsdelen	Bijenwas, vaseline	Geoxideerde geregenereerde cellulose	Gezuiverde dierlijke gelatine	Gezuiverde runder-collageen
Werking	Mechanisch op trabeculaire vascularisatie van het bot	Mechanische compressie. Zet uit na contact met bloed. Interactie met proteïnen en trombocyten	Bindt gemakkelijk aan weefsel. Zet uit na contact met bloed. Geen direct effect op stollingscascade	Directe stimulatie trombocytenaggregatie. Zet niet uit
Absorptie	Geen	Afhankelijk van de gebruikte hoeveelheid, mate van bloedsaturatie en soort weefsel	4-6 weken in zachte weefsels	Minder dan 84 dagen in onderzoek met proefdieren
Complicaties	Allergie Granulomen Infecties Interferentie Botgenezing	Interferentie Botgenezing Vreemdlichaamreacties Infecties	Interferentie Botgenezing Allergische reacties	Interferentie Botgenezing

Tabel 1. Verschillende lokale hemostatica en hun eigenschappen (Schonauer et al, 2004).

van deze potentieel overdraagbare ziekten. Het gebruik van een volledig synthetisch product zou hierdoor de voorkeur genieten.

Polyurethaanschuim gemodificeerd met 55% polyethyleenglycol gebaseerd op 1,4 butaandiisocyanaat is een volledig synthetisch coagulerend schuim. De biocompatibiliteit, de hemocompatibiliteit en de degradeerbaarheid van polyurethaanschuimen zijn reeds aangetoond (Van Minnen, 2005). Polyurethaanschuim wordt momenteel al toegepast om postoperatieve bloedingen in de neusholte en epistaxis te stelpen. Het is echter niet duidelijk of de stolling wordt geïnitieerd door tamponade of door het op gang brengen van de stollingscascade.

Het doel van dit onderzoek was de hemostatische werking van polyurethaanschuim *in vivo* te onderzoeken na extractie van gebitselementen en deze te vergelijken met de hemostatische werking van collageenvezels en gelatineschuim (afb. 1).



Afb. 1. De in dit onderzoek gebruikte hemostatica.

Materiaal en methoden

Het onderzoek werd opgezet als een split mouth-onderzoek, met goedkeuring van de medische ethische toetsingscommissie van een academisch medisch centrum. Alle patiënten gaven toestemming (informed consent) en waren 18 jaar of ouder. De patiënten werden voor het onderzoek geïncludeerd als minimaal 2 extracties in 2 kaakdelen waren gepland. Immuungecompromitteerde patiënten en patiënten die anticoagulantia gebruikten werden uitgesloten van het onderzoek. Het polyurethaanschuim werd gesteriliseerd met behulp van ethyleenoxidegas en werd gevriesdroogd opgeslagen om de mechanische eigenschappen te behouden (afb. 2). De controlegroep bestond uit patiënten bij wie Novacol®, een pluksel van gereinigde lange en korte collageenvezels, en Willospon®, een gelatineschuim, was voorgeschreven.

De geselecteerde patiënten werden via loting at random over 2 groepen verdeeld. Na extractie van het eerste gebitselement werd 1 ml bloed uit de alveole opgezogen en in een 1,5 ml microbuis met 250 µl 0,2 M ethyleendiaminetetra-azijnzuur geplaatst. Ethyleendiaminetetra-azijnzuur bindt het vrije calcium in het bloed, hetgeen verdere activatie van de stollingscascade voorkomt. Het opgevan-

Intermezzo 1. Werking van de bloedstolling

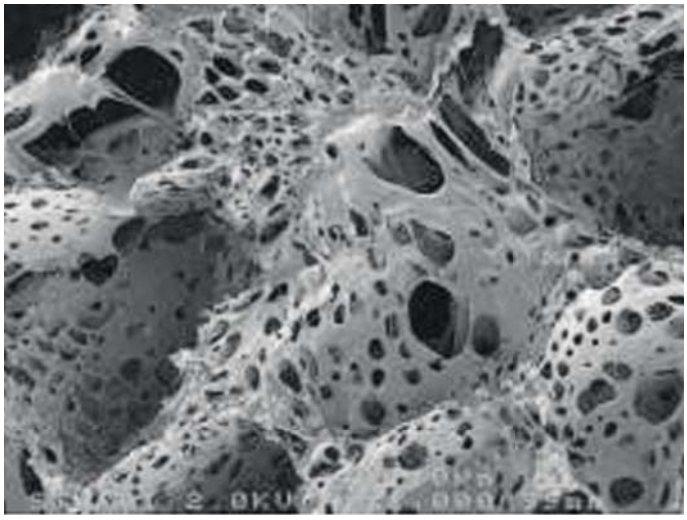
Het proces van bloedstolling kan worden onderverdeeld in primaire hemostase, secundaire hemostase en fibrinolyse. De primaire hemostase is de eerste reactie van het lichaam op een beschadiging in de vaatwand, waarbij trombocyten zich aan de beschadigde vaatwand hechten via de von Willebrandfactor die aanwezig is in het bloed. Hierdoor vindt activatie van de trombocyt plaats, met als gevolg onder andere aggregatie van de trombocyten (Zhu, 2007; Wolberg en Campbell, 2008).

De volgende fase is de vorming van een fibrinestolsel (secundaire hemostase). Dit gebeurt door activatie van stollingsfactoren. De stollingscascade begint zodra de weefselfactor in aanraking komt met stromend bloed. Hierbij worden diverse stollingsfactoren geactiveerd, wat resulteert in de formatie van een protrombineactivator. De protrombineactivator katalyseert de omzetting van protrombine in trombine. Het eindstadium van de bloedstolling is de vorming van het onoplosbare fibrine uit fibrinogeen onder invloed van dit trombine (Gooszen etal, 2006).

Door de waarden van trombine en fibrinogeen in het bloed te bepalen, kan men inzicht krijgen in de stollingscapaciteit van de verschillende hemostatica. Een hoge concentratie trombine en een lage concentratie fibrinogeen betekent een goede stolling.

gen bloed diende als baselinewaarde voor trombine en fibrinogeen in het bloed, te vergelijken met de trombine- en fibrinogeenconcentraties in de verschillende bloedmonsters (intermezzo 1).

Na het verkrijgen van de bloedmonsters voor het bepalen van de baselinewaarden werden de lokale hemostatica gedurende 2 minuten in de alveole geplaatst volgens de volgende procedure: in de gelatinegroep werd (at random) in 1 alveole de gelatinespons geplaatst, terwijl in de andere alveole polyurethaanschuim werd geplaatst. In de collageengroep werd in 1 alveole (at random) het collagene pluksel geplaatst, terwijl in de andere alveole polyurethaanschuim werd geplaatst. Alle hemostatica werden na 2 minuten *in situ in toto* uit de alveole verwijderd en in een 1,5 ml microbuis met 250 µl 0,2 M ethyleendiaminetetra-azijnzuur geplaatst en vervolgens weggezet bij 4 °C (afb. 3 a-c).



Afb. 2. SEM-opname toont onderling verbonden poriënstructuur van het polyurethaanschuim.

Hierna werden de lokale hemostatica en de bloedmonsters gedurende 1 minuut op 13.000 rpm gecentrifugeerd met behulp van een MSE Micro Centaur, waardoor het plasma (minimaal 200 µ) kon worden gepipetteerd. Het plasma werd ingevroren bij -80 °C. Na het verkrijgen van alle plasmamonsters werd een trombine-antitrombinebepaling gedaan, waarna de hoeveelheid gevormde trombine in het stolsel van de verschillende schuimen kon worden vastgesteld. Daarnaast werd de hoeveelheid fibrinogeen in de monsters bepaald. Bij beide bepalingen werd het standaardprotocol gevolgd (Kemen et al, 1991; Boisclair en Lane, 1992; Fihn et al, 1993; Van Oeveren et al, 2002).

Statistische analyse

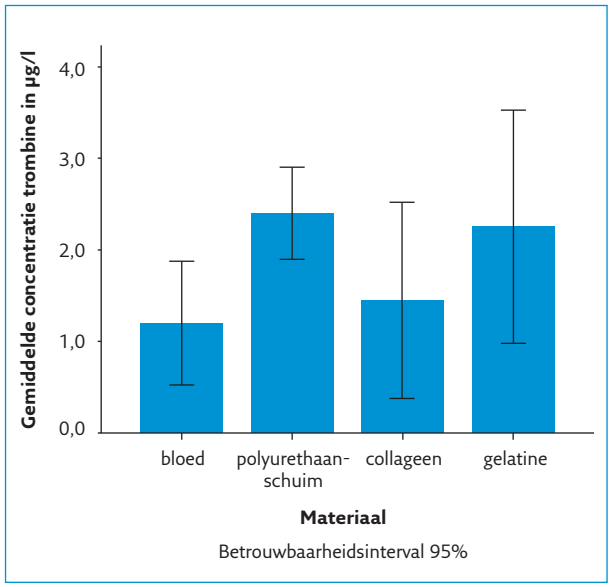
De concentratie trombine en fibrinogeen in het bloed werd vergeleken met de concentratie trombine en fibrinogeen in het polyurethaanschuim. De waarden werden vergeleken met de non-parametrische test van Wilcoxon, met een significantieniveau van $\alpha = 0,05$. De concentraties trombine en fibrinogeen in de 3 geteste hemostatica werden per groep vergeleken met behulp van de Mann-Whitney U-test, met een significantieniveau van $\alpha = 0,05$.

Resultaten

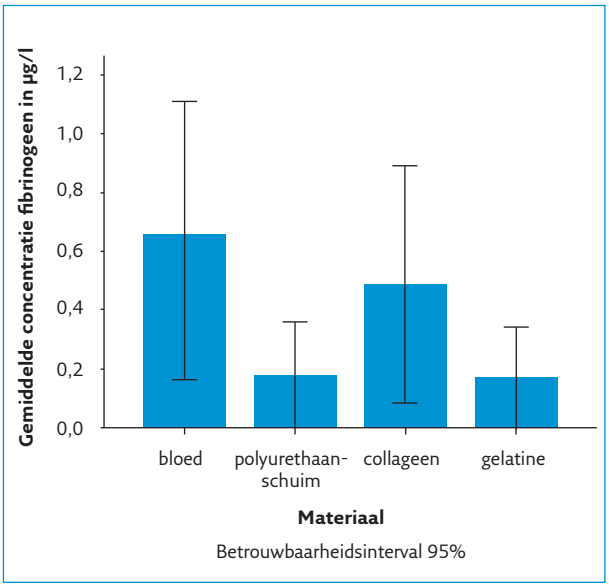
In het onderzoek waren 10 patiënten geïncludeerd, 6 mannen en 4 vrouwen. De verwijderde gebitselementen (20 in



Afb. 3. Na extractie van het eerste gebitselement wordt bloed uit de bloedende alveole opgezogen **(a)**. Hemostaticum 1 wordt in de alveole geplaatst **(b)**. Na 2 minuten *in situ* wordt het eerste hemostaticum verwijderd en in ethyleendiaminetetra-azijnzuur geplaatst **(c)**.



Afb. 4. De gemiddelde concentratie en standaarddeviatie trombine per bloedmonster.



Afb. 5. De gemiddelde concentratie en standaardeviatie fibrinogeen per bloedmonster.

totaal) betroffen alle derde molaren. De voornaamste indicaties voor verwijdering waren impactie, pericoronitis of cariës. De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 23 jaar. Er werden geen complicaties gerapporteerd.

De concentraties trombine en fibrinogeen werden in het bloed bepaald om de baselinewaarden te bepalen. De concentratie trombine in het bloed bedroeg 0,8 ± 0,7 µg/l in de gelatinegroep en 1,6 ± 1,0 µg/l in de collageengroep (gemiddeld 1,1 µg/l over beiden groepen). In het polyurethaanschuim werd significant meer trombine gevormd, namelijk 2,5 ± 1,0 µg/l in de gelatinegroep en 2,3 ± 0,9 µg/l in de collageengroep (gemiddeld 2,5 µg/l over beide groepen). De concentratie fibrinogeen in het bloed bedroeg 0,7 ± 0,8 µg/l in de gelatinegroep en 5,5 ± 3,6 µg/l in de collageengroep. In het polyurethaanschuim was significant minder fibrinogeen aanwezig, namelijk 0,2 ± 0,1 µg/l in de gelatinegroep en 0,2 ± 0,3 µg/l in de collageengroep (afb. 4 en 5).

Zowel in de collageengroep als in de gelatinegroep liet het polyurethaanschuim na 2 minuten de hoogste trombinewaarden zien (2,3 ± 0,9 µg/l respectievelijk 2,5 ± 0,5 µg/l). Een significant verschil werd gevonden tussen de trombinewaarden in polyurethaanschuim en de trombinewaarden in het collageen (1,4 ± 0,9 µg/l). Er werd geen significant verschil gevonden in trombinewaarden tussen polyurethaanschuim en gelatine (2,2 ± 1,0 µg/l).

Zowel in de collageengroep als in de gelatinegroep liet het polyurethaanschuim na 2 minuten de laagste concentratie fibrinogeen zien, namelijk 0,2 ± 0,1 µg/l in de gelatinegroep en 0,2 ± 0,3 µg/l in de collageengroep. Er werd een significant verschil gevonden tussen de fibrinogeenwaarden in polyurethaanschuim vergeleken met de fibrinogeenwaarden in collageen (0,4 ± 0,3 µg/l) en in gelatine (0,2 ± 0,1 µg/l) (tab. 2).

Discussie

Uit de resultaten van het onderzoek blijkt dat collageen een minder coagulerende werking heeft dan gelatine. Literatuuronderzoek heeft echter laten zien dat collageen een efficiënter hemostaticum is dan gelatine (Wagner et al, 1996; Björses en Holst, 2007). De discrepantie in onderzoeksresultaten kan mogelijk worden verklaard door de verschillende werkingsmechanismen van de geteste hemostatica. Gelatine werkt direct op de stollingscascade, zodat er vrijwel direct trombine kan worden gevormd. Collageen werkt niet direct op de stollingscascade, maar verschaft een oppervlak waaraan trombocyten zich kunnen hechten en waardoor trombocytenaggregatie wordt gestimuleerd. In eerste instantie zorgt collageen dus voor de vorming van een bloedprop en niet voor activatie van de stollingscascade. De stollingscascade komt pas later op gang, zodra de trombocyten worden geactiveerd (Schonauer et al, 2004). Mogelijkerwijs is de stollingscascade bij het collageen nog niet of minder op gang gekomen na 2 minu-

	Trombine		Fibrinogeen	
	Collageen	Gelatine	Collageen	Gelatine
Bloed	1,60 ± 1,07	0,78 ± 0,68	0,27 ± 0,18	0,38 ± 0,43
Polyurethaanschuim	2,29 ± 0,92	2,52 ± 0,47	0,11 ± 0,17	0,07 ± 0,06
Gelatine	-	2,26 ± 1,02	-	0,09 ± 0,07
Collageen	1,44 ± 0,86	-	0,24 ± 0,16	-

Tabel 2. Gemiddelde concentraties trombine en fibrinogeen in bloed, met standaarddeviatie (in µg/l).

ten, waardoor een lage concentratie trombine werd gevonden en een hoge concentratie fibrinogeen. Polyurethaanschuim gemodificeerd met 55% polyethyleenglycol heeft een hydrofiel en negatief geladen oppervlak en werkt op beide mechanismen. Wanneer het bloedplasma in aanraking komt met een negatief geladen oppervlak vindt activatie van de stollingscascade plaats. Tevens wordt een oppervlak verschaft waarop trombocyten aggregeren (Levi et al, 2004; Chen et al, 2008).

De resultaten van het onderzoek vertonen grote standaarddeviaties in uitkomsten. Mogelijk wordt dit veroorzaakt door verschil in extractietijd van de gebitselementen. Bij een langer durende extractietijd is de stollingscascade reeds op gang gekomen. Ook zou vasoconstrictor in het gebruikte lokale anestheticum ten grondslag kunnen liggen aan een geringe bloedingsneiging.

Een beperkende factor was de kleine groep patiënten, die bovendien geen hemostaseafwijkingen had. Mede hierdoor was er een geringe bloedingsneiging.

Conclusie

De uitkomsten suggereren dat polyurethaanschuim stolling indiceert. Grootschalig klinisch onderzoek zal deze uitkomsten moeten bevestigen, en zal bovendien moeten uitwijzen of deze stollingscapaciteit klinisch relevant is.

Literatuur

* *Bailey BM, Fordyce AM.* Complications of dental extractions in patients receiving warfarin anticoagulant therapy. A controlled clinical trial. Br Dent J 1983; 155: 308-310.
* *Björses K, Holst J.* Various local hemostatic agents with different modes of action; an *in vivo* comparative randomized vascular surgical experimental study. Eur J Vasc Endovasc Surg 2007; 33, 363-370.
* *Boisclair MD, Lane DA.* A microtitre plate ELISA to measure thrombin-antithrombin complex using pan-specific antibodies. Blood Coagul Fibrinolysis1992; 3: 795-802.
* *Chen H, Hu X, Zhang Y, et al.* Effect of chain density and conformation on protein adsorption at PEG-grafted polyurethane surfaces. Colloids Surf B Biointerfaces 2008; 61: 237-243.
* *Devani P, Lavery KM, Howell CJ.* Dental extractions in patients on warfarin: is alteration of anticoagulant regime necessary. Br J Oral Maxillofac Surg 1998; 36: 107-111.
* *Fihn SD, McDonell M, Martin D, et al.* Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study. Warfarin Optimized Outpatient Follow-up Study Group. Ann Intern Med 1993; 118: 511-520.
* *Gooszen HG, Blankensteijn JD, Borel Rinkes IHM, et al (red.).* Leerboek chirurgie. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 2006.
* *Kemen M, Sperling H, Mumme A, Zumtobel V.* The thrombin-antithrombin III complex ELISA test in diagnosis of surgery-induced blood coagulation activation. Infusionstherapie 1991; 18: 199-201.
* *Levi M, Bijsterveld NR, Keller TT.* Recombinant factor VIIa as an antidote for anticoagulant treatment. Semin Hematol 2004; 41: 65-69.
* *Minnen B van.* Biodegradable polyurethane foams; biological behaviour and applications of dentoalverolar surgery. Groningen: Rijksuniversiteit Groningen, 2005. Academisch proefschrift.
* *Oeveren W van, Haan J, Lagerman P, Schoen P.* Comparison of coagulation activity test *in vitro* for selected biomaterials. Artif Organs 2002; 26: 506-511.
* *Wahl MJ.* Myths of dental surgery in patients receiving anticoagulant therapy. J Am Dent Assoc 2000; 131: 77-81.
* *Schonauer C, Tessitore E, Barbagallo G, Albanese V, Moraci A.* The use of local agents: bone wax, gelatin, collagen, oxidized cellulose. Eur Spine J 2004; 13: 89-96.
* *Tomizawa Y.* Clinical benefits and risk analysis of topical hemostats: a review. J Artif Organs 2005; 8: 137-142.
* *Wagner WR, Pachence JM, Ristich J, Johnson PC.* Comparative *in vitro* analysis of topical hemostatic agents. J Surg Res 1996; 66: 100-108.
* *Wolberg AS, Campbell RA.* Thrombin generation, fibrin clot formation and hemostasis. Transfus Apher Sci 2008; 38: 15-23.
* *Academisch Centrum Tandheelkunde Amsterdam.* ACTA-richtlijn: Beleid bij tandheelkundige ingrepen tijdens antitrombotische behandeling. Amsterdam: ACTA, 2012. Website: www.acta.nl/en/Images/Richtlijn%20%20ACTA%20antistolling%20januari%202012_tcm82-183934_tcm82-279131.pdf
* *Zhu D.* Mathematical modeling of blood coagulation cascade: kinetics of intrinsic and extrinsic pathways in normal and deficient conditions. Blood Coagul Fibrinolysis 2007; 18: 637-646.

Summary

Modified polyurethane foam as a local hemostatic agent after dental extractions

In this split mouth experiment, the feasibility of polyurethane foam as a local hemostatic agent after dental extractions was studied. Ten healthy patients underwent 2 extractions of a dental element in 1 treatment session. The 10 patients were subsequently randomly divided in a gelatin group and a collagen group. In the gelatin group, a polyurethane foam (PU) was applied in 1 extraction socket, while in the other socket a commercially available gelatin foam was applied. In the collagen group, a PU was applied in 1 socket, and a collagen wadding in the other. All hemostats were removed after 2 minutes, after which the degree of coagulation was measured using a thrombin/antithrombin test and a fibrinogen test. This study suggests that polyurethane foam has hemostatic capacity. Large scale clinical research is needed to confirm this finding, and should indicate whether this hemostatic capacity is clinically relevant.

Bron

M.H.A. Selten[1], F.I. Broekema[1], J. Zuidema[2], W. van Oeveren[3], R.R.M. Bos[1]

Uit [1]de afdeling Kaakchirurgie van het Universitair Medisch Centrum Groningen, [2]Polyganixs BV te Groningen en [3]de afdeling Orale Microbiologie van het Centrum voor Tandheelkunde en Mondzorgkunde van het Universitair Medisch Centrum Groningen

Datum van acceptatie: 5 december 2012

Adres: M.H.A. Selten, UMC Groningen, postbus 30.001, 9700 RB Groningen
m.h.a.selten@umcg.nl