

Aanwinsten bij de behandeling van hemofilie

DOOR E. A. LOELIGER EN DR A. HENSEN*

De meeste huisartsen zullen met het probleem van de hemofilie zelden in aanraking komen, aangezien de ziekte slechts ongeveer eenmaal per 20.000 inwoners voorkomt. Als het probleem zich echter voordoet, is het goed de aard ervan te kennen en van de behandelingsmogelijkheden op de hoogte te zijn. Dat geldt te meer, omdat de hemofiel zelf dikwijls de nieuwste op zijn ziekte betrekking hebbende aanwinsten, vernomen uit het een of andere semi-wetenschappelijke tijdschrift dan wel via radio of televisie, ter beoordeling aan zijn huisarts wil voorleggen en hem hieromtrent raad zal vragen.

Hemofilie is een aangeboren bloedingssevel, dat zich vaak uit door „spontane” huid-, spier- en gewrichtsbloedingen of bloedingen in tractus digestivus en tractus urogenitalis, echter altijd door ernstige posttraumatische en postoperatieve bloedingscomplicaties. De ziekte is erfelijk, wordt door schijnbaar gezonde vrouwen overgedragen en komt vrijwel uitsluitend voor bij mannen. Het overervings-type wordt schematisch gedemonstreerd door *figuur 1*:

Uit de Talmud blijkt, dat men de ziekte en het erfelijke optreden ervan reeds lang kent en op de hoogte was van het gevaar van bloedingscomplicaties bij operatieve ingrepen (zoals circumcisie). Ook de geschiedenis van de Spaanse koningen en Russi-

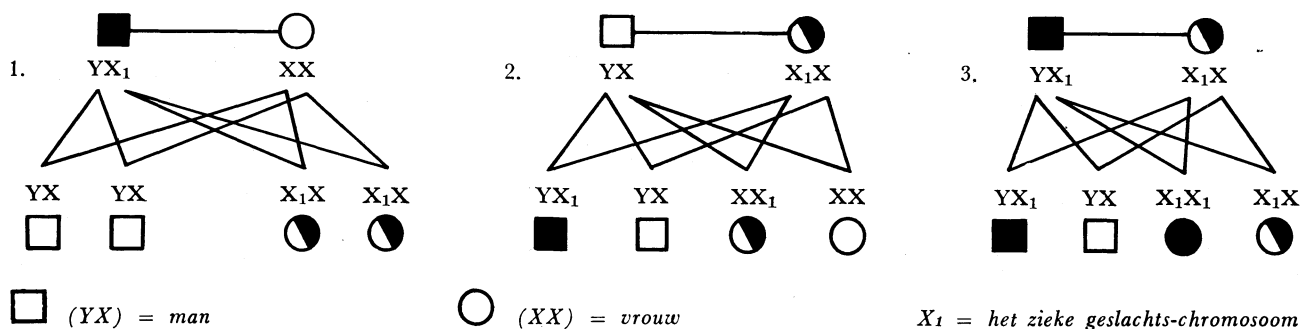
sche tsaren getuigt van de fatale gevolgen van hemofilie, waartegen vroeger — behalve de hypnotische krachten van een Rasputin — geen remedie bestond. De schrijver Ernst Zahn heeft voornamelijk de zware psychische druk, waarmee de vrouwelijke leden van een hemofilie-familie zijn belast, boeiend beschreven in zijn roman „Die Frauen von Tannó”.

De bloedstolling van de hemofilie-patiënt is gestoord door een defect in het stollingsmechanisme. Sinds 1947 weten wij dat de oorzaak van dit stollingsdefect niet altijd dezelfde is. Type A (tekort aan antihemofiele factor A, klassieke hemofilie) werd onderscheiden van type B (tekort aan antihemofiele factor B, Christmas disease). De symptomatologie van beide typen is echter dezelfde en hangt in eerste instantie af van de mate van het defect. Bij de meest ernstige vorm blijkt de betrokken stollingsfactor in het bloed van de patiënt vrijwel geheel te ontbreken, terwijl bij de minder ernstige vormen tot 20 procent aanwezig is van hetgeen normaliter aan antihemofiele factor in het bloed circuleert.

De gemiddelde levensverwachting van de hemofiel is met het veelvuldig toepassen van bloedtransfusies sterk gestegen en bedraagt thans vermoedelijk reeds meer dan veertig jaar. Tengevolge van de sterke verbetering van de prognose quoad vitam en het feit dat vele hemofielen en talrijke draagsters niet van nakomelingschap afzien, en mede doordat er regelmatig zogenaamde spontane gevallen van hemofilie optreden, neemt het aantal levende hemofielen nog steeds toe. Daarmee stijgen ook de problemen, welke de bloederziekte met zich meebrengt.

* Uit het Departement Hematologie van de Afd. Inwendige Geneeskunde (Directeur: Prof. Dr J. Mulder), Academisch Ziekenhuis, Leiden.

Figuur 1



1 Alle zoons uit het huwelijk van een hemofiele patiënt (■) met een gezonde vrouw zijn gezond, alle dochters zijn draagsters (⊖).
 2 De helft van de zoons uit een huwelijk tussen een gezonde man en een draagster (⊖) is ziek (■), de helft van de dochters is draagster (⊖).

3 Trouwt een hemofiel (■) toevallig met een draagster (⊖) (zeer zeldzaam), dan is de helft van zowel de zoons als de dochters hemofiel (■, ●). De andere helft van de zoons is gezond; de tweede helft van de dochters daarentegen is draagster (⊖).

4 De vierde mogelijke combinatie, namelijk een huwelijk tussen een hemofiele man en een hemofiele vrouw, is tot heden toe niet bekend geworden. Uit een dergelijk huwelijk zouden alle kinderen hemofiel zijn.

Deze problemen zijn voor de omgeving van de patiënt dikwijls nog erger dan voor de patiënt zelf. De patiënt zal namelijk vaak zijn ouders en naaste familieleden tiranniseren. Niet zelden raakt hij verslaafd aan morfinepreparaten en eindigt dan of in de gevangenis of in een psychiatrische inrichting. Andere hemofielen worden tengevolge van ondeskundige behandeling van de recidiverende gewrichtsbloedingen vroegtijdig kreupel en kunnen zich dan nauwelijks meer voortbewegen. Gemiddeld is de ernstige hemofiel enkele maanden per jaar wegens bloedingen gehospitaliseerd of thuis aan het bed gekluisterd. Hierdoor komt niet alleen de school- en beroepsopleiding ernstig in het gedrang, maar is zelfstandige beroepsuitoefening in het algemeen slechts voor de intelligente hemofiel mogelijk. In vele gevallen, speciaal bij de minder begaafden, is de patiënt een last voor de staat.

Wanneer de arts echter met behulp van de moderne sociale voorzieningen de hemofiel vanaf de geboorte juist behandelt en een aangepaste opleiding kan doen geven, is het lot van zijn patiënt niet hopeloos. Prof. van Creveld heeft met de stichting van een hemofieliekliniek te Bussum een goed begin gemaakt met een doelmatige lichamelijke en geestelijke verzorging van hemofielen. Te Leiden kan het revalidatiecentrum te Katwijk in samenwerking met onze intern-hematologische afdeling eveneens in alle behoeften van de hemofilie-patiënt voorzien. En zo zal op den duur iedere streek van Nederland over een centrum moeten beschikken, waar de hemofielijder zo dicht mogelijk bij huis de medisch, psychologisch en sociologisch juiste hulp kan verkrijgen.

* * *

Tot zover iets over de algemene problemen van de bloederziekte. Er zijn nu nog twee belangrijke aanwinsten bij de behandeling van hemofilie te bespreken, namelijk de mogelijkheid tot opsporing van het draagsterschap en de mogelijkheid tot het uitvoeren van operaties zonder groot bloedingsrisico.

Dankzij intensieve studies, voornamelijk van Zweedse onderzoekers (*Nilsson*), is komen vast te staan, dat met behulp van een goed gestandaardiseerde bepalingstechniek het defect in de bloedstolling ook valt aan te tonen bij de vrouwen die de ziekte overbrengen, dus de draagsters. Bij draagsters van de hemofilie A is dit moeilijker dan bij draagsters van de hemofilie B, aangezien de antihemofiele factor A reeds normaliter aan vrij grote schommelingen in activiteit onderhevig is. Wij zelf hebben tot dusverre slechts bij draagsters van de hemofilie B een systematisch onderzoek doorgevoerd; alle vijftien zekere draagsters toonden een significante verlaging van de activiteit van de antihemofiele factor B, gemiddeld tot 51 procent van normaal. Hiermee doet zich dus de mogelijkheid van gerichte profylaxe voor. De draagster zal, zeker in geval van ernstige hemofilie, dezelfde verantwoordelijkheid ten aanzien van eventueel nageslacht dragen als de hemofiel zelf. Wanneer zij de ellendige le-

vensomstandigheden van een bloeder van nabij heeft meegemaakt, zal zij vermoedelijk uit vrije wil van progenituur afzien. Anderzijds kunnen vele vrouwen uit een familie, waarin ernstige hemofilie voorkomt, van hun grote angst worden verlost wanneer laboratoriumonderzoek van hun bloed een normaal gehalte aan antihemofiele factor uitwijst. Wij raden de vrouwelijke leden uit een hemofiliefamilie daarom altijd een onderzoek naar draagsterschap aan.*

Maar ook wanneer alle bekende hemofielen en draagsters vrijwillig van nakomelingschap zouden afzien, bijvoorbeeld door zich te laten steriliseren, zou de ziekte vermoedelijk niet uitsterven, aangezien er door mutatie regelmatig nieuwe gevallen schijnen op te treden. Ongeveer 25 procent van alle hemofielen heeft een negatieve familie-anamnese. Men mag hierbij echter niet vergeten dat de ziekte zich soms gedurende vijf generaties niet hoeft te manifesteren.

* * *

Wat de tweede aanwinst betreft, de mogelijkheid tot veilige operatieve ingrepen bij hemofielen, deze is in Nederland eigenlijk nog pas in voorbereiding. Het is gebleken, dat bij hemofielen met transfusie van vers bloed en plasma alleen en zelfs met wisseltransfusies de voor een goede hemostase noodzakelijke bloedspiegel aan antihemofiele factoren (minimaal 25 procent van normaal) niet kan worden bereikt. De oorzaak hiervan ligt in het feit, dat het verbruik van de getransfundeerde antihemofiele factoren zeer intensief is, dusdanig dat voor een volwassen lijder aan hemofilie A 4-10 liter en voor de lijder aan hemofilie B 1-2,5 liter vers plasma per dag zou moeten worden toegediend om de noodzakelijke spiegel te bereiken respectievelijk te handhaven. Het spreekt vanzelf dat transfusie van dergelijke hoeveelheden vers plasma niet zou worden verdragen. De toelaatbare dagdosis is slechts ruim één liter. Geeft men meer, dan treedt al gauw hypertensie, albuminurie, longoedeem en tenslotte eclampsie op. De beperkende factor is het eiwitgehalte van plasma. Om een afdoende substitutiedosis te kunnen toedienen is men dus genoodzaakt de antihemofiele factoren uit het plasma te zuiveren. Men heeft, met andere woorden, eiwitarme plasmafracties nodig waarin de antihemofiele factor in geconcentreerde vorm voorkomt.

De bij hemofilie A ontbrekende stollingsfactor is aanwezig in de plasmafractie I volgens Cohn. Deze wordt verkregen door plasma bij -4°C met ethylalcohol te behandelen. De fractie I volgens Cohn bevat naast antihemofiele factor A (gemiddelde opbrengst ruim 50 procent van normaal) nog fibrinogeen (stollingseiwit) en evenveel andere eiwitten, tezamen echter niet meer dan 10 procent van de in het plasma totaal aanwezige hoeveelheid eiwit. Het

* Voor een bindend oordeel is het noodzakelijk dat de draagster op tenminste vier verschillende dagen wordt onderzocht, aangezien de standaarddeviatie van de uitkomst ruim 20 procent van de gevonden waarde bedraagt.

Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst van het Nederlandsche Rode Kruis te Amsterdam is sinds enige tijd bezig met het vervaardigen van Cohn's fractie I en zal deze waarschijnlijk in de nabije toekomst in de handel brengen. Met behulp van deze fractie kan ruim vijfmaal meer antihemofiele factor A worden toegediend dan met vers plasma mogelijk is.

Ook hiermede is dus nog niet altijd voldoende substitutie mogelijk. Dit is dan ook de reden dat men een verdere zuivering van de antihemofiele factor A heeft nagestreefd. Het was ook hier weer de Zweedse groep, die er in is geslaagd een aanzienlijk verder gezuiverd preparaat te produceren, namelijk Cohn's fractie I-O, waarmee uitstekende resultaten zijn verkregen bij de substitutie tijdens grote operaties bij ernstige lijdens aan hemofiele type A. Helaas is het niet mogelijk de fractie I-O in Zweden te kopen, aangezien men daar nauwelijks in de eigen behoeften kan voorzien. Gezien de gunstige ervaringen zijn wij in Leiden in samenwerking met de Bloedbank begonnen de fractie I-O zelf te produceren.

In geval van nood grijpen wij echter op het ogenblik nog gaarne naar de Engelse dierlijke preparaten,* die de antihemofiele factor A in hoge concentraties bevatten, ruim voldoende voor een zeer goede substitutie tijdens grote operatieve ingrepen. Maar deze preparaten hebben toxische bijwerkingen en zij zijn antigeen; één preparaat is niet langer dan ongeveer één week werkzaam. Gebruik van preparaten afkomstig van twee verschillende diersoorten (bijvoorbeeld bovine en porcine) maakt echter een veertiendaagse substitutie mogelijk.

Voor de kortstondige behandeling van hemofilie B brengt het „Centre National de Transfusion San-

* S. Maw Son & Sons Ltd., Barnet (Herts), England; Crookes Laboratories Ltd., London NW 10, England.

guine" te Parijs een geconcentreerde antihemofiele factor B in de handel, vervaardigd uit menselijk plasma of serum. De factor B is in dit preparaat gemiddeld tienmaal geconcentreerd; met behulp hiervan zijn dus operatieve ingrepen bij lijdens aan hemofilie B mogelijk. Maar ook het „Centre National de Transfusion Sanguine" kan nauwelijks in de behoefte van Frankrijk voorzien. Ook voor de hemofilie B-lijdens zullen wij dus zelf tot produktie van een geconcentreerd preparaat moeten besluiten.

Een profylaxe op den langen duur bestaat helaas nog niet. Het „haemostypticum Hecht" is nutteloos gebleken en zowel rauwe pinda's als epsilon-amino-capronzuur hebben, zo al enige, dan toch slechts een zeer beperkte werking.

Samenvatting. De problemen van de hemofilie zijn slechts op te lossen door een hechte samenwerking van de patiënt en diens familie met de huisarts, waarbij telkens de hulp van specialisten en regelmatig ook van de staat noodzakelijk zal zijn. Draagsters van de ziekte zijn tegenwoordig met vrij grote zekerheid op te sporen; in het bijzonder de mogelijkheid tot uitsluiting van draagsterschap is van groot belang gebleken. Grote operatieve ingrepen kunnen bij hemofielen slechts veilig worden uitgevoerd onder bescherming met bloedpreparaten, die de antihemofiele factoren in geconcentreerde vorm bevatten.

Summary. The problems of haemophilia can only be solved through close cooperation of the patient and his family with the general practitioner, added to which every now and then the aid of specialists and regularly that of the state too will be necessary. Female carriers of the illness can nowadays be traced down with fair certainty; especially the possibility of excluding female carriership has proved to be of great importance. Large operative interferences can only be carried out safely on haemophilic patients under protection with blood preparations which contain antihemophilic factors in concentrated form.

Loeliger, E. A. en A. Hensen (1961) *Thromb. diath. haem.* 6, 391.

Nilsson, I. M. e.a. (1962) *Acta med. scand.* 171, 223.

Nilsson, I. M. e.a. (1962) *Acta med. scand.* 171; suppl. 379, 61.