

exacerbated by reading the scientific pharmacological, and medical literature. One finds a growing litany of indictments of 'unhealthy' life activity. From sex to food, from aspirins to clothes, from driving your car to riding the surf, it seems that under certain conditions, or in combination with certain other substances or activities, or if done too much or too little, virtually anything can lead to certain medical problems. In short, every aspect of our daily life has in it elements of risk.

Living has become injurious to health!

All of these phenomena bring the general population increasingly under the purview of medicine. For medicine is the exclusive purveyor and primary judge of what is and is not disease, and what one should or should not do to prevent, relieve, or eliminate its presence. The more paramount a value "good health" becomes, the more medicine may well set the very terms in which people think and act to live the "good life".

De profylactische behandeling van twee hemofiliepatiëntjes door de huisarts

DOOR D. POST, HUISARTS TE WEZEP

Het probleem van de hemofilie is al zeer oud. Iedereen heeft bij de geschiedenislessen geleerd dat de Engelse en Russische koningsfamilies aan deze ziekte leden, maar hemofilie komt niet alleen in koningsfamilies voor. Tegenwoordig wordt deze ziekte in toenemende mate aangetroffen in alle lagen van de bevolking. In Nederland schat men het aantal lijdens aan hemofilie op 2 000 (*Loeliger en Veltkamp; Veltkamp*), van wie ongeveer de helft aan een ernstige vorm ervan. Vroeger was de gemiddelde leeftijd van een hemofiliepatiënt achttien jaar, thans kan de hemofilielijder door de vooruitgang in de behandelingswijze waarschijnlijk de normale gemiddelde leeftijd bereiken. Het aantal hemofiliepatiënten zal hierdoor dus ook kunnen toenemen.

Bij de hemofilie worden twee vormen onderscheiden: hemofilie A en B. Ongeveer viervijfde van de lijdens heeft de A-vorm en een vijfde de B-vorm. *Van Creveld* heeft de stoot gegeven tot een intensief spuurwerk op dit gebied. In 1936 ontdekte hij dat een antihemofiliefactor bestond. Hij constateerde dat bij hemofilie A factor VIII in het bloed ontbrak, terwijl bij hemofilie B factor IX niet aanwezig was. Later ontdekte hij dat deze factoren in verschillende hoeveelheden in het bloed aanwezig konden zijn. Er werd vervolgens een onderscheid gemaakt tussen de ernstige vormen van hemofilie, waarbij minder dan 1 procent van de antihemofiliefactor (A.H.F.) in het bloed aanwezig is en de minder ernstige vormen, waarbij dit percentage hoger is. De normale hoeveelheid kan schommelen tussen 50 en 150 procent.

Brinkhous en medewerkers (1966) vonden dat bij een A.H.F.-gehalte van meer dan 5 procent geen spontane bloedingen meer optreden, maar dat dan de bloedingen ontstaan tengevolge van een trauma. Aanvankelijk werden bij ernstige bloedingen ter

Samenvatting. Hemofilie is een probleem waarmee tot voor kort de huisarts voor wat betreft de behandeling slechts zijdelings te maken kreeg. Sinds enkele jaren wordt een profylaxe toegepast in de vorm van het regelmatig geven van de ontbrekende stollingsfactoren. In dit artikel wordt aan de hand van de behandeling van twee hemofiliepatiëntjes de aandacht gevestigd op het feit, dat de huisarts een groot aandeel kan hebben in de behandeling van hemofilie.

substitutering van de ontbrekende factor bloedtransfusies gegeven. Men streefde er echter naar een zodanig concentraat van de A.H.F. te vinden, dat zo weinig mogelijk andere stoffen uit het bloed erin aanwezig waren, om diverse bijverschijnselen te voorkomen. Eerst vond men, dat in plaats van bloed beter vers plasma kon worden gegeven. Ook dat gaf echter teveel bijverschijnselen, zodat naar een nog zuiverder preparaat werd gezocht.

In 1965 verkregen *Webster en medewerkers* een meer gezuiverd preparaat: het zogenaamde glycineprecipitaat, dat echter in ons land niet veel toepassing vond. De grote uitvinding werd echter gedaan door *Pool en Shannon*. Zij bevroren plasma en lieten het weer ontdooien bij een temperatuur vlak boven het vriespunt. Daarna werd het gecentrifugeerd bij 4 graden Celsius. Op deze wijze werd het koudeonoplosbare precipitaat verkregen: het zogenaamde cryoprecipitaat. Hierin wordt een zeer hoog percentage A.H.F. gevonden.

Brinkhous en medewerkers (1968) verkregen een nog geconcentreerder preparaat, bereid uit gepoold cryoprecipitaat. Dit evenwel wordt in ons land niet gebruikt, omdat het geen verbetering is van het

door *Pool en Shannon* gevonden cryoprecipitaat. Men experimenteerde nog met diverse andere soorten geconcentreerd A.H.F. (*Rosenthal*), maar uiteindelijk is het cryoprecipitaat toch het meest efficiënt gebleken. Genoemd preparaat werd uitgebreid in de praktijk beoefend en verscheidene onderzoekers bleken zeer goede resultaten ermee te verkrijgen (*Meyer en medewerkers; Loeliger en Veltkamp; Van Creveld 1970b*).

Het factor VIII-gehalte in cryo is dertienmaal hoger dan in vers plasma. Helaas verdwijnt het cryoprecipitaat weer zeer snel uit het bloed. 24 uur na het geven ervan is het gehalte aan A.H.F. weer kleiner dan 5 procent (*Brinkhous en medewerkers, 1968*). *Meyer en medewerkers* zagen dat de A.H.F. in de eerste vierentwintig uur sneller uit het bloed verdwijnt dan de volgende vierentwintig uur. Dit zou te maken hebben met het in evenwicht brengen van de intra- en extravasculaire ruimte en ook met biologische factoren. Aanvankelijk probeerde men factor VIII intramusculair toe te dienen, maar dit bleek weinig effectief te zijn; bovendien ontstonden ernstige hematomen, die zeer grote en bovendien gevaarlijke vormen kunnen aannemen (*Van Creveld 1970; Van Creveld cum suis 1970*) en ook tot het vormen van cysten aanleiding kunnen geven (*Heydenrijk en Vreeken*). Invaliditeit kan zelfs het gevolg zijn. Omdat deze bij de hemofiliepatiënt meestal ontstaat door gewrichtsbloedingen, moet juist daaraan veel aandacht worden besteed.

Van Creveld (1968) wees op het nut van een zeer snelle herkenning van de bloeding, hij propageerde het geven van cryoprecipitaat zodra de patiënt maar iets ervan merkt. *Kingma en Van Creveld en Van Creveld en medewerkers (1971)* toonden aan dat, zelfs ondanks een zeer snel ingestelde therapie, toch nog afwijkingen in de gewrichten ontstonden. Ook bij spierbloedingen moet direct een transfusie met cryoprecipitaat plaatsvinden om uitbreiding van de bloeding te voorkomen (*Van Creveld 1970; Van Creveld cum suis 1970*).

Toch blijft het voorkómen van de arthropathia haemophilica de belangrijkste zaak in de behandeling van de hemofiliepatiënt (*Van Creveld 1968*). Men heeft daarom de laatste jaren experimenten gedaan om te onderzoeken of dit kon geschieden door het regelmatig toedienen van cryoprecipitaat, zonder dat een bloeding aanwezig is (*Robinson en medewerkers; Webster cum suis; Van Crefeld 1968*). *Robinson en medewerkers* gaven aanvankelijk profylactisch tweemaal daags cryoprecipitaat en daarna eenmaal per dag. De bloedspiegels bleven in het eerste geval op ongeveer 10 procent, in het tweede geval op ongeveer 4 procent. *Van Creveld* heeft de laatste jaren over verscheidene patiënten gepubliceerd, bij wie hij de profylac-

tische behandeling toepaste. De resultaten waren over het algemeen zeer gunstig. Aanvankelijk was men bang, dat de kans op een zich ontwikkelend anticoagulans groter werd door herhaalde toediening. *Van Crefeld (1968)* vond dat dit maar bij 3 procent van de patiënten plaatsvond. Ook het antigeen schijnt, althans tot nu toe, geen probleem te vormen. *Robinson en medewerkers* stelden dat voor het profylactisch toedienen van cryoprecipitaat de volgende factoren aanwezig moeten zijn:

- 1 De patiënt moet een ernstige factor VIII-deficiëntie hebben.
- 2 De patiënt moet goede bloedvaten hebben.
- 3 Er moet een arts zijn, die de tijd heeft om de behandeling te geven.
- 4 Er moet cryoprecipitaat aanwezig zijn.

Deze factoren waren aanwezig bij de volgende twee patiëntjes, bij wie de gunstige resultaten van een profylaxe met cryoprecipitaat zullen worden geïllustreerd.

Ziektegeschiedenissen. Peter (twaalf jaar) en Ferdie (elf jaar) zijn twee broertjes uit een gezin van drie kinderen. Het derde kind is het tweelingzusje van Ferdie. Hemofilie komt niet in de familie voor en aanvankelijk werd bij Peter niet eraan gedacht, hoewel in zijn eerste levensjaar herhaalde malen uitgebreide hematomen ontstonden. Op de leeftijd van dertien maanden viel het jongetje en bezeerde hij zijn mond. De bloeding kon niet worden gestopt en het patiëntje werd opgenomen. De diagnose werd toen gesteld: een ernstige graad van hemofilie A. De moeder was inmiddels weer gravida, een gemelligraviditeit. Er werden een jongen en een meisje geboren. Het jongetje vertoonde een vergrote bloedingsneiging, bij hem werd al direct de diagnose hemofilie A gesteld. Het werd een lijdensweg, omdat de jongens zeer veelvuldig gewrichtsbloedingen hadden en meer in het ziekenhuis lagen dan thuis verbleven. Aanvankelijk bestond de behandeling uit bedrust en bloedtransfusies. Op vijf- en zesjarige leeftijd werden de beide jongens voor het eerst opgenomen in de hemofiliekliniek te Huizen, omdat ernstige afwijkingen aan hun kniegewrichten waren geconstateerd. Daarna zijn zij vele malen opgenomen geweest of poliklinisch behandeld (met plasma of cryoprecipitaat). Om de gewrichten van de onderste extremiteiten te ontlasten werden de jongens beugels aangemeten, welke zij continu moesten dragen. De mobiliteit van de jongens werd op deze manier zeer beperkt. In 1967 werd Peter in het Wilhelmina Gasthuis te Amsterdam behandeld wegens een hersenbloeding, ontstaan na een klein trauma (*Van Creveld 1968*).

Omdat beide patiëntjes zeker meer dan de helft van het jaar in de kliniek verbleven en hierdoor een ernstige gezinscrisis ontstond, werd besloten te proberen het preparaat thuis te geven en wel zo snel mogelijk na het begin van een bloeding. Er werd geconstateerd dat, des te sneller de bloeding werd bestreden, des te sneller ook de patiënt weer kon worden gemobiliseerd. Er kwamen echter nog wel erg veel bloedingen voor. Na overleg met *Van Creveld* werd toen besloten om profylactisch te gaan behandelen. Om de optimale hoeveelheid cryoprecipitaat te vinden die nodig was ter voorkoming van bloedingen, werd vanaf midden 1970 geëxperimenteerd. Na een aantal maanden kon worden vastgesteld dat ter voorkoming van de bloedingen Peter driemaal per week cryoprecipitaat nodig had en Ferdie driemaal per

veertien dagen. Hoewel de ernst van de hemofilie bij beide patiëntjes gelijk is, is het verschil in benodigde hoeveelheid cryoprecipitaat niet te verklaren.

De resultaten van de profylactische behandeling zijn verbluffend. Er komen praktisch geen bloedingen meer voor, zo nu en dan kan slechts een lichte bloeding worden vastgesteld. Hiervoor is echter zelden een extra transfusie noodzakelijk. Na een half jaar profylactische behandeling kon een duidelijke verbetering van de gewrichtsfuncties worden vastgesteld, vooral de kniegewrichten, die reeds zeer ernstig waren misvormd, kregen klinisch een normaal aspect. Een jaar na het begin van de profylactische behandeling liepen de beide jongens weer normaal, zodat de beugels konden worden afgedaan.

Het schoolverzuim is praktisch tot nul gereduceerd. De jongens spelen gewoon op straat en doen tegenwoordig bijna alles wat normale kinderen doen. Ook psychisch heeft het profylactisch geven van cryoprecipitaat een goede invloed op de jongens gehad. In 1968 vertoonde Peter het beeld van een depressie, waarvoor psychiatrische hulp nodig was. Dit beeld is pas weer verdwenen toen het aantal bloedingen minder werd. De belangrijkste verbetering die kon worden geconstateerd, is dat de gezinssituatie werd genormaliseerd: het gezin ging beter functioneren. Men hoeft niet steeds meer rekening te houden met het ontstaan van bloedingen bij de kinderen, zodat afspraken die vroeger altijd met een bepaalde reserve konden worden gemaakt, nu steeds op normale wijze kunnen worden nagekomen. Ook de relatie van de ouders met de beide jongens werd een normale vader/moeder-kind relatie. Aanvankelijk werd opgemerkt dat de beide kinderen door het herhaald opnemen in de kliniek vroeg „rijp” werden. Dit manifesteerde zich ook duidelijk in de relatie tot de ouders: de kinderen onderhielden met hen hetzelfde contact als met de verpleegsters. Geleidelijk aan is hier een verandering ten gunste opgetreden.

Uit de beschrijving van deze twee hemofilie-patiëntjes komt wel duidelijk naar voren hoe de vooruitzichten van dergelijke patiënten zijn veranderd (*Brinkhous*). De behandeling is echter geen eenvoudige zaak, deze vergt veel tijd en kost veel geld. De huisarts, die de tijd en het geduld hiervoor kan opbrengen en zich in de problematiek wil verdiepen, is naar mijn mening de enige die deze patiënten integraal en op adequate manier kan behandelen. Door de intensieve contacten met de patiënten kan hij tevens grote ervaring verkrijgen bij het vaststellen van een beginnende bloeding en deze direct gaan behandelen, zodat langdurige bedrust kan worden voorkomen.

Postscriptum. Na het tot stand komen van dit artikel openbaarde zich bij Peter een andere ernstige en ook niet te genezen ziekte. Het patiëntje kwam met verschijnselen over vermagering en erge dorst. De urine vertoonde een positieve reductie. Peter is toen opgenomen, er werd diabetes mellitus vastgesteld. Hij is toen ingesteld op insuline. Wij hebben ons

afgevraagd of er verband zou kunnen bestaan tussen de hemofilie en de diabetes. In de literatuur is echter geen enkele patiënt beschreven met de combinatie van deze twee ziekten. Ook werd gezocht naar een verband tussen de veelvuldige toediening van cryoprecipitaat en diabetes. Hierover bestaan in de literatuur ook geen mededelingen. Op theoretische gronden lijkt een dergelijk verband ook niet aannemelijk. Aangenomen moet worden dat wij hier hebben te maken met twee op zichzelf staande ziekten.

Summary. *Prophylactic treatment of two haemophilic patients by the family doctor.* Haemophilia is a problem with which until recently the general practitioner was rarely confronted so far as its treatment is concerned. In the past few years, however, prophylactic treatment is being given by regular administration of the deficient clotting factors. On the basis of the treatment of two young haemophilic patients, this paper focuses attention on the fact that the general practitioner can make a major contribution to the treatment of haemophilia.

Een op het onderwerp betrekking hebbende literatuurlijst is op aanvraag bij de auteur verkrijgbaar (Zuiderzeestraatweg 504, Wezep). Hieronder volgen slechts de in de tekst aangehaalde auteurs.

- Brinkhous, K. M., M. C. Swansa, W. P. Webster en H. R. Roberts. Proc Symposium on Haemophilia in Sydney, Australia; The Haemophilia Society of New South Wales, 1966.
- Brinkhous, K. M. (1970) *Children* 17, 222.
- Creveld, S. van. (1968) *Maandschr. Kindergeneesk.* 36, 253.
- Creveld, S. van, I. A. Mochtar en H. van Donk. (1970) *Ned. T. Geneesk.* 114, 719.
- Creveld, S. van (1970) *Maandschr. Kindergeneesk.* 38, 342.
- Creveld, S. van. Rapport over het zesde congres van de World Federation te Baden. Kon. Ned. Acad. v. Wetenschappen, 1970b.
- Creveld, S. van, P. J. Hoedemaker, M. J. Kingma en C. A. Wagenvoort (1971). *J. Bone Surg.* 53, 296.
- Heydenrijk, P. A. en J. Vreeken (1968) *Ned. T. Geneesk.* 112, 90.
- Kingma, M. J. en S. van Creveld (1971) *Arch. Chir. Neerl.* 23, 149.
- Loeliger, E. A. en J. J. Veltkamp (1968) *Ned. T. Geneesk.* 112, 1593.
- Meyer, K., J. G. Eernisse, J. J. Veltkamp, H. C. Hemker en E. A. Loeliger (1967) *Folia Med. Neerl.* 10, 49.
- Pool, J. G. en A. E. Shannon (1965). *New Engl. J. Med.* 273, 1443.
- Robinson, D. M., P. T. S. Tittley en R. K. Smiley (1967). *Canadian med. Ass. J.*, 97, 559.
- Rosenthal, M. C. *Management of hemophilia*, 1967.
- Veltkamp, J. J. (1968) *Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttly)* 19, 279.
- Webster, W. P., R. H. Wagner, H. R. Roberts en K. M. Brinkhous. (1965) *Blood* 26, 891.