

Gebruik en misbruik van protrombine-complexconcentraten

J. J. VELTKAMP, D. R. SIEWERTZ VAN REESEMA EN M. J. BOEKHOUT-MUSSERT, TE LEIDEN

In de laatste 5 jaar is de beschikbaarheid van concentraten van het protrombine-complex (in Nederland: het zogenaamde vierfactorenconcentraat; Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst, Amsterdam) enorm toegenomen. Deze concentraten van de stollingsfactoren II, VII, IX en X zijn in eerste instantie ontwikkeld voor de behandeling van congenitale stollingsfactordeficiënties. De deficiënties van de factoren II, VII en X zijn zeldzaam, maar hemofilie B (factor IX-deficiënties) komt voor bij 1 : 50.000 mannen en vormt hiermede 20% van het totale aantal patiënten met geslachtsgebonden hemofilie. Enkele jaren na de verbeterde behandelingsmethode van hemofilie A met cryoprecipitaat (POOL e.a. 1964), kon dank zij het vierfactorenconcentraat ook de behandeling en voorkoming van bloedingen bij hemofilie B succesvol worden geregeld.

Al spoedig bleken een aantal bezwaren aan de infusie met protrombine-complexconcentraat te kleven, zoals trombogeniciteit (KASPER 1973) en het toegenomen hepatitis B-risico. Dit laatste is inherent aan de bereiding van het concentraat uit gepooled plasma (KUNST e.a. 1978). De nadelen zijn echter voor de hemofilie B-behandeling acceptabel. In internationaal verband werden aanbevelingen gedaan om sommige bezwaren te ondervangen, zoals het toevoegen van sporen heparine om trombogene effecten, die ook aanleiding zouden kunnen geven tot diffuse intravasculaire stolling, te neutraliseren (Subcommittee on Factor IX Concentrates, Factor IX and IXa of the International Committee on Thrombosis and Haemostasis). Overigens is van het Nederlandse vierfactorenconcentraat nog nooit beschreven dat het trombogeen zou zijn. Wellicht is dit te danken aan de bereidingswijze van en de kwaliteitscontrole op het vierfactorenconcentraat, waarbij gelet wordt op de aanwezigheid van geactiveerde stollingsfactoren (trombine en Xa) in het produkt.

Was er een tekort blijven bestaan aan protrombine-complexconcentraten, zoals in de jaren zestig toen het in zeer beperkte hoeveelheden uit Frankrijk kon worden geïmporteerd (PPSB van het Centre National de Transfusion Sanguine, Parijs), dan zou het concentraat voornamelijk voor de behandeling van de congenitale deficiënties gebruikt worden. Door de discrepantie in aantallen hemofilie A- en B-patiënten (4 : 1) en doordat het concentraat vervaardigd wordt uit het restplasma na de bereiding van cryoprecipitaat

(hemofilie A-behandeling) is er, zeker internationaal gezien, een surplus aan protrombine-complexconcentraat ontstaan. Vooral door de industrie werden toen andere indicaties voor toediening van protrombine-complexconcentraat gepropageerd. Deze indicaties zijn het substitueren van met coumarine behandelde patiënten en patiënten met een leverinsufficiëntie. In beide groepen patiënten kunnen zich situaties voordoen waarin het toedienen van protrombine-complexconcentraten geïndiceerd is. Wanneer bij een patiënt met orale antistollingsbehandeling een levenbedreigende toestand ontstaan is, bijvoorbeeld door een ernstig ongeval, bloeding complicaties op neurologisch of gastro-intestinaal gebied, een ingeklemde breuk of een appendicitis, waardoor een acute chirurgische ingreep noodzakelijk wordt, kan het wachten op het effect van vitamine K₁ (ten minste 6 uur latente tijd) onnodig risico met zich meebrengen. In deze situatie kan het vierfactorenconcentraat, dat exact dezelfde stollingsfactoren bevat als die welke onder invloed van coumarine worden verlaagd, levenreddend zijn zodat de ongewenste effecten op de koop toe worden genomen. Wil men echter een electieve chirurgische ingreep uitvoeren bij een patiënt met orale antistolling, dan kan deze onzes inziens beter 2 dagen worden uitgesteld, bijvoorbeeld als men vergeten heeft tijdig vitamine K₁ toe te dienen, dan dat men de patiënt het risico van hepatitis laat lopen.

Een probleem is de toediening van protrombine-complexconcentraten aan pasgeborenen. Hoewel niet in de literatuur beschreven, is het bekend dat de toediening trombo-embolische complicaties heeft gegeven. Veelal betreft het prematuren en voldragen pasgeborenen van moeders met orale antistollingsbehandeling. Voor deze groep zijn de problemen meestal te voorkomen door tijdig de orale antistolling (d.w.z. 4 weken voor de verwachte partus) te vervangen door heparinetherapie.

Voor patiënten met leverinsufficiëntie dient in de eerste plaats een onderscheid gemaakt te worden tussen acute en chronische. Het spreekt haast vanzelf dat bij een chronische leverinsufficiëntie, waarbij de stollingsfactorenspiegels voortdurend onder de veilige hemostatische grens liggen, substitutietherapie onzinnig is. De acute leverinsufficiëntie daarentegen is te beschouwen als een zeer levenbedreigende toestand (sterfte ten minste 80%) die, eenmaal overwonnen,

een redelijke prognose heeft. Bovendien wordt de sterfte voor een deel bepaald door het ontstaan van bloedingen.

De vraag is dan hoe dit verbloedingsrisico zo klein mogelijk is te maken. Is het protrombine-complexcontraat het ideale middel? Het antwoord hierop is negatief. Het ontbreekt de patiënt aan alle stollingsfactoren behalve factor VIII en dus dekt men met het protrombine-complex maar een deel van het tekort. Hierbij dient ook in beschouwing genomen te worden het tekort aan anti-trombine III (AIII: het belangrijkste fysiologische anticoagulans) dat eveneens in de lever gesynthetiseerd wordt. Wellicht draagt dit tekort aan AIII bij tot het ontstaan van een lichte graad van diffuse intravasculaire stolling (DIS), die zo vaak gezien wordt bij acute leverinsufficiëntie (RAKE e.a. 1970). Door toediening van het protrombine-complex kan DIS erger worden. Het zou hier te ver voeren om het transfusiebeleid bij een dergelijke patiënt uitvoerig te bespreken. Kort gezegd: substitueer met vers plasma en vul eventueel aan met protrombine-complexcontraat bij dreigende overvulling van de circulatie.

Deze mededeling is bedoeld om te pleiten voor een rationeel gebruik van het vierfactorencontraat, waarbij wij als misbruik zouden willen aanmerken het toedienen van het concentraat voor electieve diagnostische en therapeutische bloedige ingrepen bij patiënten onder antistollingsbehandeling, in plaats van voor dat doel gebruik te maken van de corrigerende werking van vitamine K₁.

LITERATUUR

- KASPER, C. K. (1973) *New Engl. J. Med.* 289, 160.
KUNST, V. A. J. M., P. GEERDINK en C. HAANEN (1978) *Chronische Hepatitis bei Haemophilikern*. Deutsche Gesellschaft für Bluttransfusion, Symposium 1977, Bad Nauheim. Wordt gepubliceerd.
POOL, J. G., E. J. HERSHGOLD en A. R. PAPPENHAGEN (1964) *Nature (Lond.)* 203, 312.
RAKE, M. O., P. T. FLUTE, G. PANNELL e.a. (1970) *Lancet I*, 533.

December 1977

De verwekker van legionairsziekte

DR. J. BORST

Met belangstelling heb ik de artikelen van de collegae MEENHORST e.a. (1978) en VAN FURTH (1978) over legionairsziekte gelezen. Het RIV heeft half maart 2 stammen van de verwekker ontvangen uit het Center for Disease Control Atlanta (CDC). Wij doen er thans ervaring mee op onder bijzondere veiligheidsvoorwaarden: alle bewerkingen geschieden in een downflow entkast met 10% aanzuiging van buiten. Ook is het RIV voorlopig gehouden de stammen niet uit handen te geven.

Onze bevindingen komen overeen met de Amerikaanse (CHANDLER e.a. 1977). Wij hebben echter de volgende verschijnselen gezien die door de Amerikanen niet worden genoemd. Hoewel door het CDC als groeitemperatuur 35°C (95°F) wordt opgegeven, groeien beide stammen duidelijk sneller bij 37°C (98,6°F). In de Amerikaanse bacteriologische literatuur in het algemeen wordt uitsluitend 35°C of 95°F opgegeven. Het verschil van slechts 2°C is van belang, omdat het microscopische beeld van de bacterie bij de optimale temperatuur anders is. De gepubliceerde beschrijving van een cultuur bij zowel 25°, 35° als 42°C is: matig grote Gramnegatieve staafjes met puntige einden, soms een draad (MCDADE e.a. 1977). Na groei bij 37°C zien wij echter massa's Gramnegatieve harige draden zonder septa, behalve ter plaatse van kleine

vertakkingen, die vaak een vorm hebben als twee smalle rechthoekige bloemblaadjes aan weerszijden van een draad; zeer weinig losse bacteriën. Het beeld doet wat denken aan *Toxothrix* en *Microscilla*, draderige waterbacteriën die leven in ijzerhoudende poeltjes.

Als uit de zeer rijke voedingsbodem de 1% hemoglobine wordt weggelaten, tonen beide stammen sterke behoefte aan X-factor en geven hetzelfde beeld als een *Haemophilus influenzae* die als controle diende. Het lijkt mij toe dat deze naar de maatstaven die daarvoor aangelegd worden op grond van deze X-behoefte tot het geslacht *Haemophilus* gerekend zouden moeten worden. *Haemophilus philadelphiae* zou dan een passende naam kunnen zijn.

De reagentia voor serologisch onderzoek van (gepaarde!) patiëntensera zijn nog niet gearriveerd. Zodra wij het onderzoek kunnen doen, zullen wij bekend maken dat wij sera kunnen accepteren.

Het direct kweken van de verwekker uit sputum is theoretisch mogelijk, maar is nog nergens gelukt. De praktische moeilijkheden zijn: de patiënt geeft weinig sputum op, elke verontreiniging groeit veel sneller dan de verwekker, de verwekker groeit alleen redelijk (in 3 dagen) indien dik geënt; losse kolonies komen meestal niet tot ontwikkeling. Alleen indien goed sputum na snel vervoer, gewassen en geënt kan worden in het RIV is er een kans op succes.

Rijks Instituut voor de Volksgezondheid, Bilthoven.