

## OORSPRONKELIJKE BIJDRAGEN

### TANDEXTRACTIES BIJ HEMOFILIE\*)

Prof. Dr. S. VAN CREVELD

R. BUCHNER, tandarts

C. M. DE VOS-BONGAARDT, arts

In het verleden is menige hemofiliepatiënt overleden door bloedverlies na tandextractie. Tegenwoordig trachten wij de patiënt of zijn naaste omgeving ervan te doordringen, dat regelmatige controle van het gebit, twee- tot driemaal per jaar, voor lijders aan hemofilie noodzakelijk is. Dit werd voorheen veelal nagelaten omdat de patiënt en zijn naaste omgeving, maar ook de tandarts, bevreesd waren voor bloeding in aansluiting op de behandeling. Vele lijders aan hemofilie A en B hebben dan ook een sterk verwaarloosd gebit.

Bij regelmatige controle van het gebit zullen bij vele lijders extracties tot een minimum beperkt kunnen worden, maar bovendien verzekeren wij de lijders dat, indien extractie van één of meer elementen beslist noodzakelijk is, dit tegenwoordig zonder groot risico kan geschieden, indien hierbij een adequate therapie wordt toegepast.

Toen omstreeks 1936 door één onzer met Bendien werd gevonden (Bendien en Van Creveld, 1936), dat in normaal plasma een stollingsbevorderende factor aanwezig is die bij klassieke hemofilie (hemofilie A) ontbreekt of deficiënt is (dit produkt werd stollingsglobuline genoemd; thans is het meer bekend onder de naam van anti-hemofiliefactor, AHF, of factor VIII), is destijds getracht deze factor lokaal als hemostipticum na tandextracties toe te passen. Uitgangspunt was echter niet vers menselijk plasma, maar runderplasma, waarvan intussen was gebleken, dat dit vele keren meer de bij klassieke hemofilie deficiënte stollingsbevorderende factor bevat dan menselijk plasma. Dit stollingsglobuline uit runderplasma, door de N.V. Organon in poedervorm voor ons bereid, heeft een onzer (v. C.) met Hamer lokaal na tandextracties met succes toegepast (Van Creveld en Hamer, 1940). Het succes was echter voor een belangrijk deel afhankelijk van het feit, of de patiënt met

---

\*) Uit de Hemofilie-kliniek te Huizen (N.-H.). Met technische medewerking van Mw. D. Frese-Vorstelman.

zijn tong van de met stollingsglobuline en gaas getamponneerde extractiewond kon afblijven. Tegenwoordig worden nog verschillende, zeer uiteenlopende lokale maatregelen aanbevolen om na de extractie ernstige bloedingen te voorkómen. Energieke lokale maatregelen belemmeren echter de wondgenezing en zijn overbodig indien men er zorg voor draagt, dat direct vóór en gedurende enige dagen na de extractie in het plasma een adequate spiegel van de deficiënte stollingsfactor bestaat.

Vandaar dat bij ons en bij de meeste andere onderzoekers bij het voorkómen dezer bloedingen het zwaartepunt valt op dit bevorderen der hemostase door het verhogen van de concentratie van de deficiënte stollingsfactor in het plasma, totdat de wondgenezing voldoende is voortgeschreden. Bij hemofilie A gaven wij hiertoe aanvankelijk transfusies van vers plasma of vers bevroren plasma, daarna van twee-donor-fibrinogeen in combinatie met plasma. In de laatste tijd maken wij bijna uitsluitend gebruik van een concentraat van de anti-hemofiliefactor, het zgn. cryoprecipitaat.

Met het twee-donor-fibrinogeen hebben wij bij alle mogelijke lokalisaties van bloedingen bij hemofilie A ruime ervaring opgedaan (Van Creveld, Mochtar, Koppe en Lopes Cardozo, 1963, 1964). Het is een zgn. fractie I van Cohn, telkens bereid uit 500 ml vers plasma, afkomstig van slechts twee donors (ten einde het gevaar van serumhepatitis zo gering mogelijk te doen zijn) en lyofiel gedroogd. Vóór het gebruik wordt dit gedroogde produkt opgelost in 140 ml water en dan intraveneus ingespoten. Het is dus een ongeveer drie keer geconcentreerd produkt. Bij extracties worden doorgaans in de eerste dagen dagelijks 2-3 transfusies van dit twee-donor-fibrinogeen gegeven, al dan niet gecombineerd met plasma (bij kinderen meestal de helft van deze dosis).

Het door ons gebruikte cryoprecipitaat bij lijders aan hemofilie A, oorspronkelijk aangegeven door Pool c.s. (1964), is voor zover niet door ons zelf bereid, vervaardigd op het Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst van het Nederlandsche Roode Kruis en is een „freeze-dried” produkt. Elk produkt is bereid uit 1000 ml plasma, afkomstig van vier donors, en wordt vóór het gebruik opgelost in 50 ml water. Het gehalte van één „freeze-dried” cryoprecipitaat aan anti-hemofiliefactor (bepaald met de methode van Hardisty, 1965), schommelt doorgaans tussen 30 en 50% van de hoeveelheid, aanwezig in 1000 ml vers plasma. Dit wisselende AHF-gehalte van het cryoprecipitaat vormt een bezwaar. Wij zijn er ons van bewust, dat hierdoor met de

door ons gebruikte dosering van het cryoprecipitaat bij kinderen en volwassenen niet zelden méér AHF wordt toegediend dan ter voorkóming van bloedingen noodzakelijk is; dit is spijtig, omdat de voorraad van het „freeze-dried” produkt vaak beperkt is en het preparaat vrij duur is. Met de gebruikte dosering (zie aanstonds) blijven wij echter, zelfs bij het laagste AHF-gehalte van het toegediende cryoprecipitaat, doorgaans nog aan de veilige kant, nog afgezien van het feit, dat al naar gelang de plaats van de extractie, de anatomie van de elementen en het aantal extracties, het wondoppervlak vaak zeer verschillend is. (Er zijn in de laatste jaren ook meer geconcentreerde en meer gezuiverde factor VIII-concentraten bereid (Johnson c.s., 1966; Brinkhous c.s., 1968). Bij hun bereiding gaat veel AHF uit het plasma verloren en bij sommigen is na gebruik vaker hepatitis opgetreden dan met cryoprecipitaat is waargenomen.)

Het hemostatische niveau moet minstens gedurende enige dagen na de extractie worden gehandhaafd, omdat het gevaar voor bloeding niet direct na de extractie(s) het grootst is, maar – om redenen die nog niet geheel zijn opgelost – vaak pas na 24–48 uur of later.

Bij extracties bij hemofilie B (Christmas ziekte) gebruikten wij tot voor kort alleen vers plasma, of vers bevroren plasma, waaruit AHF door cryoprecipitatie was verwijderd. In de laatste tijd maken wij ook bij extracties bij hemofilie B gebruik van een concentraat van de hierbij deficiënte stollingsfactor, het PPSB. Dit is een plasma-produkt, het eerst door Soulier c.s. (1964) in Parijs bereid en gebruikt, dat vier stollingsfactoren bevat, waaraan de naam ontleend is: **P**rotrombine, **P**roconvertine, **S**tuart-Prowerfactor en de bij hemofilie **B** deficiënte factor IX.

Er zijn hier te lande en elders klinische ervaringen medegedeeld met op verschillende wijzen bereide concentraten van de Christmasfactor (factor IX), die ook de stollingsfactoren II (protrombine), VII (proconvertine) en X (Stuart-Prowerfactor) bevatten (Bidwell c.s., 1967; Tullis, 1965, Breen en Tullis, 1969, Gilchrist c.s., 1969, Haanen c.s., 1969; Hoag c.s., 1969; Loeliger c.s., 1964, 1967)

Het door ons gebruikte PPSB is bereid op het Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst van het Nederlandsche Rode Kruis. Eén ampul PPSB van 10 ml komt overeen met 200–250 ml vers plasma. Wanneer wij als eenheid van factor IX definiëren de hoeveelheid aanwezig in 1 ml vers normaal plasma met een gehalte van 100% factor IX, dan komt 1 ampul overeen met 200–250 eenheden factor IX.

De ontwikkeling in de laatste jaren van deze en andere concentraten van de bij klassieke hemofilie en Christmasziekte deficiënte stollingsfactoren heeft het mogelijk gemaakt, alle kleinere en grotere chirurgische ingrepen, indien absoluut noodzakelijk, bij hemofiliepatiënten te verrichten, met behoud van een goede hemostase. Gevaar van overlading der circulatie en acuut longoedeem, zoals bestaat wanneer transfusie van grote hoeveelheden plasma noodzakelijk is, is bij gebruik van deze concentraten niet te duchten.

Al naar gelang de aard van de ingreep is veelal de vereiste hoeveelheid van plasma of concentraat verschillend. Dit hangt samen met een verschil in verbruik van de toegediende hoeveelheid AHF (factor VIII) of Christmas factor (factor IX). Met plasma alleen is maximaal een spiegel van 20 tot 25% te bereiken, doch hiervoor zijn grote hoeveelheden vereist. Zulk een niveau kan in sommige gevallen nog volkomen ontoereikend zijn voor een goede hemostase, vooral bij bloedingen in of nabij de luchtwegen en in het centrale zenuwstelsel. Een ander bezwaar van plasma is, dat het vaak te frequent moet worden gegeven. Na tandextracties kan in het algemeen een goede hemostase worden verkregen wanneer in het plasma een AHF-spiegel van 10 tot 15% wordt gehandhaafd.

In de Hemofilie-kliniek worden de extracties telkens door een onzer (B) verricht. Tot 1966 geschiedde dit door tandarts D. P. van Wijk. Bij de extractie wordt voorzichtig lokale anesthesie toegepast, nadat hoogstens een uur tevoren de eerste transfusie van plasma of concentraat is gegeven. Op deze wijze wordt het optreden van een hematoom in tandvles of mondbodem, naar onze mening en ervaring, steeds voorkómen.

Teneinde van een therapeutisch niveau van AHF of Christmasfactor verzekerd te zijn, zouden wij telkens het plasma-volume van de patiënt moeten berekenen en het gehalte van plasma of concentraat aan de deficiënte stollingsfactor. Dit hebben wij bij onze hemofilie A-patiënten enkele keren gedaan en bij de hemofilie B-patiënten iedere keer, dat wij van het concentraat PPSB gebruik hebben gemaakt, aangezien de ervaring hiermede bij tandextracties nog zeer gering was.

Bij de extracties werd plaatselijke verdoving verkregen met xylocaine 2% + adrenaline 1: 80.000. Hiervan wordt 1.8 of  $2 \times 1.8$  ml gebruikt.

Enige tijd voor de extractie wordt een afdruk van de te extraheren elementen en van de omgeving gemaakt, teneinde hiernaar een plaatje te vervaardigen, dat na de extractie de extractiewond en de omgeving

hiervan zoveel mogelijk afsluit. Het wondafdekplaatje is te vergelijken met een immediaatprothese (partieel), met dien verstande, dat geen elementen zijn aangebracht en het basismateriaal een „clear” kunsthars is. De te verwijderen elementen worden op het model weggefreest. Men behoort zorg te dragen, dat de wond(en) goed door het betreffende plaatje wordt afgedekt, zonder dat te veel druk wordt uitgeoefend. Voor fixatie worden één of meer staalankers aan het plaatje aangebracht, welke aan het eind van een knop zijn voorzien, teneinde beschadiging van gingiva of mucosa te voorkomen. Direct na de extractie wordt dit plaatje op de extractiewond geplaatst. Vanaf de derde dag na de extractie wordt het plaatje dagelijks even verwijderd en schoongemaakt. Zonder verhoging van de spiegel van de deficiënte stollingsfactor tot een hemostatisch niveau ware het tijdelijk verwijderen van het plaatje vanaf de derde dag na de extractie natuurlijk niet toelaatbaar geweest, te meer daar, gelijk reeds opgemerkt, secundaire bloedingen niet zelden tussen de tweede en vijfde dag na de extractie optreedt.

De extractie geschiedt 's morgens vroeg. Dit heeft het voordeel, dat de patiënt na de extractie gedurende vele uren goed geobserveerd kan worden; dit met het oog op mogelijke bloeding op de eerste dag na de extractie. Gedurende minstens een week na de extractie krijgt de patiënt koude en vloeibare voeding.

Aangezien de halfwaarde-tijd van de bij hemofilie B deficiënte stollingsfactor, factor IX, langer is dan die van de bij de klassieke hemofilie deficiënte factor VIII, kan men bij extracties bij hemofilie B doorgaans met twee transfusies per 24 uur volstaan.

Bij al onze hemofiliepatiënten wordt regelmatig onderzocht of zich bij hen wellicht een circulerend anticoagulans heeft ontwikkeld. Transfusies van plasma of van een concentraat in de gebruikelijke hoeveelheden hebben dan geen invloed op AHF-spiegel of op die van factor IX in het plasma. Tandextracties mogen dan niet worden verricht. Bij ongeveer 3% van al onze hemofiliepatiënten was dit tot dusver het geval, echter bij geen der patiënten die tandextracties moesten ondergaan.

Onaangename reacties na transfusies van plasma of van de gebruikte concentraten, werden voorts niet waargenomen, met name ook geen ontwikkeling van serumhepatitis.

Totaal aantal extracties verricht tussen 17-3-1965 en 1-6-1969

|                | aantal patiënten | aantal extracties |
|----------------|------------------|-------------------|
| hemofilie A    | 23               | 62                |
| subhemofilie A | 7                | 58                |
| hemofilie B    | 9                | 24                |
| subhemofilie B | 2                | 4                 |
| <b>totaal</b>  | <b>41</b>        | <b>148</b>        |

Van deze extracties betroffen 29 het melkgebit en 119 het blijvende gebit. De extracties van het melkgebit gaven in het algemeen belangrijk minder aanleiding tot bloeding direct na extractie of later, dan die van het blijvende gebit.

De resultaten die wij bij *hemofilie A* verkregen, waren, wat betreft het optreden van bloedingen direct na de extractie en in de daarop volgende dagen, bij gebruik van plasma of twee-donor-fibrinogeen alleen of in combinatie, in het algemeen gunstig. Plasma alleen in een dosering van 5 ml per kilogram lichaamsgewicht (bij de eerste transfusie 10 ml per kg), werd door ons aanvankelijk gegeven bij patiënten met subhemofilie A; bij ernstige hemofilie A werd aanvankelijk plasma gecombineerd met twee-donor-fibrinogeen gebruikt. De eerste transfusie werd steeds direct vóór de extractie gegeven. De eerste dagen werden drie transfusies om de acht uur gegeven (een enkele keer om de zes uur), daarna tweemaal daags tot de zesde dag. Dan werd het plaatje definitief verwijderd en de transfusies nog hoogstens twee dagen voortgezet. Slechts enkele keren trad direct na de extractie of in de volgende dagen een nabloeding van betekenis op. Het AHF-gehalte van het plasma bleek in de hierop onderzochte gevallen met deze wijze van behandeling echter steeds lager dan tien procent.

Op grond van de latere ervaringen zijn wij bij extracties bij hemofilie en subhemofilie A – voor zover dit beschikbaar was – steeds meer gebruik gaan maken van het cryoprecipitaat. Hiermee waren de uit-

komsten wat betreft bloedingen direct na de extractie en later veel gunstiger. De dosering cryoprecipitaat, die wij thans toepassen en waarmee na de eerste transfusie het AHF-gehalte boven tien procent komt, is:

eerste dag volwassene om de 8 uur 2 cryo's (de eerste 2 cryo's vóór de extractie);

eerste dag kind om de 8 uur 1 cryo;

tweede dag om de 8 uur 2 cryo's;

derde dag idem of verminderen tot 3 x 1 cryo (kinderen de helft);

vierde dag 3 x 1 cryo;

vijfde dag 3 x 1 cryo;

zesde dag 2 x 1 cryo;

zevende dag 1 cryo.

Het maximaal in één zitting verwijderde aantal elementen bedroeg bij ernstige hemofilie bij herhaling vier en bij subhemofilie A een keer elf. Deze laatste patiënt kreeg alleen transfusies van cryoprecipitaat gedurende vier dagen. Nabloeding trad niet op.

Met cryoprecipitaat kan in een veel kleiner volume dan met plasma een grote hoeveelheid AHF worden ingespoten en dus sneller een hogere spiegel van AHF in het bloed worden bereikt. Daarbij dient bedacht te worden, dat direct na de transfusie van AHF na een snelle stijging, een snelle daling in de bereikte AHF-spiegel van het plasma optreedt, die enige uren aanhoudt en doorgaans verklaard wordt door diffusie naar de weefsels. Daarna volgt een meer geleidelijke daling door verbruik. Hetzelfde neemt men waar wanneer men de afnemings van AHF in plasma *in vitro* vervolgt (Stibbe, 1967).

Onze ervaring en die van anderen is, dat patiënten met een even sterke graad van hemofilie in hun neiging tot het optreden van ernstige bloedingen niet zelden sterk wisselen. Dit komt ook bij tandextracties tot uiting. Het is daarom het meest veilig om na operaties en dus ook na tandextracties te doen alsof men altijd te maken heeft met een ernstig defect. Dat betekent dat wij bij hemofilie A en ook bij subhemofilie A steeds moeten streven naar een AHF-niveau van minstens 10–15%, teneinde een goede hemostase te verkrijgen.

Bij in totaal acht van de dertig patiënten met hemofilie A, die uiteenlopende transfusies kregen, heeft de hemostase nog wel moeilijkheden geboden.

*Enkele voorbeelden van patiënten met hemofilie A, behandeld met transfusies van plasma, twee-donor-fibrinogeen of cryoprecipitaat.*

I. *Patiënt A*: geb. 21-9-1953, lichaamsgewicht 44,5 kg.

2-11-1966: extractie 3 kiezen in onderkaak.

|      |                             |  |
|------|-----------------------------|--|
| I    | 2 x TDF                     | bloedde flink bij extractie,<br>300 cc packed cells,<br>200 cc plasma extra. |
| II   | 1 x TDF + 250 cc plasma     | bloedt nog.  |
| III  | 1 x TDF + 2 x 220 cc plasma | Hb 10,4; 300 cc packed cells.  |
| IV   | 2 x TDF                     | bloeding wordt minder.   |
| V    | 3 x TDF                     | bloedt nog steeds iets.  |
| VI   | 1 x TDF; 195 cc plasma      | plaatje er uit gehaald en weer geplaatst; 4 x 250 mgr penbritin dd.          |
| VII  | 3 x TDF + 3 x plasma        | (per blijvend infuus) want bloeding weer erger.                              |
| VIII | 2 x TDF + 1 x plasma        | bloedt niet meer.  |
| IX   | 2 x TDF + 1 x 150 cc plasma |  |
| X    | 1 x 150 cc plasma + 1 x TDF | penbritin gestopt.   |
| XI   | —                           |  |
| XII  | —                           |  |
| XIII | —                           |  |
| XIV  | plaatje verwijderd.         |  |

Hier is dus blijkbaar het AHF-gehalte van het plasma van het begin af aan niet hoog genoeg gekomen, waardoor mede de bloedingen te verklaren zijn.

II. *Patiënt B*: geb. 23-1-1948, hemofilie A, lichaamsgewicht 50 kg.

22-2-1967: extractie 2 kiezen in onderkaak.

|    |                            |   |
|----|----------------------------|---|
| I  | 300 cc plasma + 1 cryo     | gering bloedverlies. Hb 10,6.                       |
| II | 2 x 300 cc plasma + 1 cryo | 300 cc packed cells; geringe bloeding uit één wond. |



|  |  |  |
|--|--|--|
| III  | 1 cryo + 300 cc plasma   | Hb 9,8; niet gebloed.  |
| IV   | 2 x 200 cc plasma  | 300 cc packed cells.   |
| V  | 1 x 200 cc plasma + 2 x 1 cryo   | 300 cc packed cells, Hb 8,7; iets gebloed.   |
| VI   | 2 x 1 cryo   | 300 cc packed cells; <i>niet</i> gebloed.  |
| VII  | 1 x 300 cc plasma  | 300 cc packed cells, Hb 10,5.  |
| X  | plaatje verwijderd<br>(bloedde iets onder plaatje!)<br>granulatieweefsel heeft nog drie dagen daarna iets gebloed. |  |
| 8-3-1967: extractie 2 kiezen in bovenkaak. |  |  |
| I  | 4 x 1 cryo   | 300 cc packed cells; Hb 10,3; begon om 16.00 uur te bloeden; plaatje paste niet; door tandarts iets verbogen, paste toen goed, bloeding gestopt. |
| II   | 3 x 1 cryo   | 300 cc packed cells; Hb 11,1; iets gebloed.  |
| III  | 3 x 1 cryo   | bloedt <i>niet</i> meer; Hb 12,7.  |
| IV   | 2 x 1 cryo   |  |
| V  | 2 x 1 cryo   |  |
| VI   | 2 x 1 cryo   | plaatje verwijderd.  |

Bij de extracties op 22-2-1967 is blijkbaar te weinig AHF gegeven en niet regelmatig om de acht uur. Na 8-3-1967 is het met regelmatig om de acht uur een cryo in de eerste dagen veel beter gegaan.

III. *Patiënt C*: geb. 14-12-1956, hemofilie A, lichaamsgewicht 34 kg.  
28-2-1967: extractie 2 kiezen, resp. in onder- en bovenkaak.

|     |            |
|-----|------------|
| I   | 3 x 1 cryo |
| II  | 3 x 1 cryo |
| III | 3 x 1 cryo |

|     |                       |  |
|-----|-----------------------|--|
| IV  | 1 cryo; 150 cc plasma | 's nachts flinke bloeding.   |
| V   | 2 x 150 cc plasma     | 300 cc packed cells;<br>'s nachts weer bloeding,<br>maar minder erg. |
| VI  | 2 x 150 cc plasma     | 300 cc packed cells;<br>niet meer gebloed.                           |
| VII | 2 x 150 cc plasma     | daarna pas plaatje ver-<br>wijderd.                                  |

Na 3 dagen 's nachts nog weer iets gebloed. Dichtgedrukt met Spong-Topost.

Hier moest vanaf de vierde dag na de extractie wegens tekort aan cryo plasma bijgegeven worden en de hoeveelheid hiervan had stellig groter moeten zijn.

IV. *Patiënt D*: geb. 2-10-1944, hemofilie A, lichaamsgewicht 76 kg.  
12-8-1968: extractie 4 kiezen, drie in onderkaak en één in boven-  
kaak, waarvan twee verstandskiezen.

|      |              |   |
|------|--------------|---|
| I    | 3 x 2 cryo's |   |
| II   | 3 x 1 cryo   |   |
| III  | 3 x 1 cryo   |   |
| IV   | 3 x 1 cryo   | bloedt iets uit tandvlees,<br>waar plaatje drukt. |
| V    | 3 x 1 cryo   |   |
| VI   | 2 x 1 cryo   | plaatje verwijderd.                               |
| VII  | 2 x 1 cryo   |   |
| VIII | 1 x 1 cryo   |   |

Verschillende kiezen, waaronder tegelijk twee derde molaren bij volwassene geëxtraheerd en transfusies alleen van cryo's met uitstekend resultaat.

V. *Patiënt E*: geb. 24-11-1959, hemofilie A, lichaamsgewicht 23 kg.  
30-3-1967: extractie 4 melkkiezen.

|     |            |                  |
|-----|------------|------------------|
| I   | 3 x 1 cryo |                  |
| II  | 3 x 1 cryo |                  |
| III | 2 x 1 cryo | geen nabloeding. |

|            |                            |                         |
|------------|----------------------------|-------------------------|
| IV         | 2 x 1 cryo                 |                         |
| V          | 2 x 1 cryo                 | plaatje verwijderd.     |
| 19-4-1967: | extractie twee premolaren. |                         |
| I          | 3 x 1 cryo                 | plaatje sluit moeilijk. |
| II         | 2 x 1 cryo                 |                         |
| III        | 2 x 1 cryo                 | iets gebloed.           |
| IV         | 1 x 1 cryo                 |                         |
| V          | 1 cryo                     | plaatje verwijderd.     |
| VI         | 1 cryo                     |                         |
| VII        | 1 cryo                     |                         |

Hoewel het hier extractie van verschillende melkkiezen betreft, waarna in het algemeen minder bloeding optreedt, is het resultaat hier opvallend goed.

VI. *Patiënt F*: geb. 10-2-1945, subhemofilie A, lichaamsgewicht 48 kg.  
 12-7-1967: extractie 1 kies, rechts onder.

|      |            |  |
|------|------------|--|
| I    | 4 x 1 cryo | 1 meer dan afgesproken was, want 's middags nabloeding.                                  |
| II   | 3 x 1 cryo | 1 dolviran.  |
| III  | 2 x 1 cryo |  |
| IV   | 3 x 1 cryo | 1 cryo extra, want 's nachts gebloed.  |
| V    | 2 x 1 cryo | 1 dolviran.  |
| VI   | 2 x 1 cryo | 's morgens en 's nachts gebloed;   |
|      |            | 1 dolviran.  |
| VII  | 1 x 1 cryo | stolsel liet los, nabloeding, plaatje er uit, tampon met spongostan er in en gaastampon; |
|      |            | 1 dolviran.  |
| VIII | 2 x 1 cryo | gebloed; 50 mgr pethidine.   |
| IX   | 2 x 1 cryo | tampon liet los; 50 mgr pethidine.   |

|      |                            |   |
|------|----------------------------|---|
| X    | 1 x 1 cryo                 | opnieuw tampon ingebracht, lichte bloeding; 50 mgr pethidine. |
| XI   | naar huis                  |   |
| XII  |                            |   |
| XIII |                            |   |
| XIV  | 1 x 1 cryo<br>1 x 2 cryo's | heropname wegens bloeding.                                    |
| XV   | 1 x 2 cryo's<br>1 x 1 cryo | Hb 9,1.   |
| XVI  | 1 x 1 cryo                 | 300 cc packed cells; oude tampon er uit gehaald.              |

N.B. Bijna elke dag „iets” tegen pijn. Tot VIIe dolviran, daarna pethidine.

Dit betreft een patiënt, die verslaafd was aan analgetica. Heeft dolviran hier de bloeding bevorderd? Het is niet zeker of patiënt ook niet de extractiewond te veel met zijn tong „bewerkte”.

VII. Bij een patiënt met subhemofilie A, oud 40 jaar en AHF-gehalte van het plasma 15%, zijn in twee zittingen een groot aantal gebitsellemen geëxtraheerd en in een derde zitting nog een wortelrest.

Het verloop van de extracties (verschillende elementen tegelijkertijd) was aldus:

1. *Patiënt G*: geb. 5-11-1926, lichaamsgewicht 72,1 kg.

9-8-1967: extractie van 7 elementen, resp. in onder- en bovenkaak.

|     |  |  |
|-----|--|--|
| I   | 1 uur voor extractie 2 cryo's<br>8 uur na extractie 1 cryo<br>16 uur na extractie 1 cryo |  |
| II  | 3 x 1 cryo   |  |
| III | 3 x 1 cryo   | bij extractie weinig bloeding, overigens niet meer gebloed na extractie. |
| IV  | 2 x 1 cryo   |  |

V                    2 x 1 cryo                    plaatje definitief verwijderd.  
 Kreeg alleen dag van extracties 2 x 75 mgr pethidine tegen pijn.

2. Bij dezelfde patiënt G.

6-11-1967: extractie van 11 elementen, resp. in boven- en onderfront.  
 I                    3 x 2 cryo's                    geen noemenswaardige bloeding.  
 II                    1 x 2 cryo's                    )  
                       2 x 1 cryo                    )                    niet meer gebloed.  
 III                   1 x 2 cryo's                    )  
 IV                   1 x 1 cryo                    )

3. Bij dezelfde patiënt G.

21-5-1968: extractie van wortelrest in rechter onderkaak.  
 I                    3 x 1 cryo                    )  
 II                    3 x 1 cryo                    )                    geen bloeding.  
 III                    1 cryo                    )

Tot voor enkele jaren, toen nog geen concentraten bij tandextracties werden gebruikt, waren daar waar transfusies van plasma werden gegeven, de benodigde hoeveelheden hiervan bij ons en ook elders vaak zeer groot. Desondanks traden nog vaak ernstige en langdurige bloedingen op. Vooral bloedingen na extracties van verstandskiezen bij hemofilie waren berucht.

VIII. Van alle patiënten, bij wie extracties zijn verricht, heeft slechts één, door ernst en duur der bloedingen, ons grote zorgen bereid. Dit was een volwassen patiënt met ernstige hemofilie A, waarbij na extractie van vijf elementen in boven- en onderkaak, één wortel was blijven zitten. Tijdens de extractie verloor de patiënt veel bloed, daarna vooral vanaf de zesde dag na de extracties. Met vele transfusies van plasma, twee-donor-fibrinogeen en, in verband met een nabloeding, enige keren een bloedtransfusie en vele transfusies van „packed cells”, is het tenslotte gelukt de bloeding tot stilstand te brengen. Zonder twijfel zou hier een geconcentreerd preparaat ons grote diensten hebben kunnen bewijzen.

*Extracties bij patiënten met hemofilie B*

Van de elf patiënten met hemofilie B of subhemofilie B zijn er bij zeven extracties verricht met transfusies van plasma. Hiervan werd doorgaans tweemaal daags 5 ml per kilogram lichaamsgewicht gegeven; een enkele keer op de eerste dag of gedurende de eerste twee dagen, drie keer daags. Bij twee kinderen was transfusie gedurende twee dagen voldoende; bij de volwassenen moesten de transfusies gedurende vijf tot zeven dagen worden voortgezet. Uit de aard der zaak betekende dit het gebruik van grote hoeveelheden plasma, terwijl het bereikte niveau van factor IX in het plasma onder 10% bleef. Toch waren de hemorragische verschijnselen, voor zover deze optraden, gering of bleven uit. Bij de laatste vier patiënten met hemofilie B zijn alleen transfusies van het concentraat gegeven, waarbij slechts een klein volume behoefde te worden ingespoten, aangezien één ampul van het concentraat van 10 ml overeenkomt met 200–250 ml plasma.

Uitslagen van transfusies van PPSB bij 5 patiënten met hemofilie B

| Factor IX                          | vóór<br>transfusie | 30 min ná     | 1 u. ná | 2 u. ná | 3 u. ná     | 8 u. ná     | 24 u. ná | 48 u. ná |
|------------------------------------|--------------------|---------------|---------|---------|-------------|-------------|----------|----------|
| Patiënt H. F.<br>60 kg;<br>1 amp.  |                    |               |         |         |             |             |          |          |
|                                    | < 1%               |               | 1,3%    | 1,7%    | < 1%        | 1%          | < 1%     | < 1%     |
| Patiënt J. V.<br>62 kg;<br>2 amp.  |                    |               |         |         |             |             |          |          |
|                                    | < 1%               |               | 1,7%    |         | 1,5%        | < 1%        | < 1%     | < 1%     |
| Patiënt V. E.<br>63 kg;<br>3 amp.  |                    |               |         |         |             |             |          |          |
|                                    | < 1%               | 8%            |         | 7%      | 7%          | 6%          | 3%       | 1,4%     |
| Patiënt J. F.<br>64 kg;<br>6 amp.  |                    |               |         |         |             |             |          |          |
|                                    | < 1%               | 5 min<br>11%  | 8%      |         | 7,5%        | 6%          | 2,2%     | 1%       |
| Patiënt J. F.<br>64 kg;<br>12 amp. |                    |               |         |         |             |             |          |          |
|                                    | < 1%               | 30 min<br>21% | 21%     | 18%     | 4 u.<br>18% | 6 u.<br>14% | 7%       | 2,4%     |

(1 amp. = 10 ml)

Alvorens het factor IX-concentraat bij extracties bij hemofilie B te gebruiken – waarover nog slechts weinig ervaring bestaat – hebben wij bij een aantal volwassen, niet-bloedende lijdende aan hemofilie B het effect van één transfusie van wisselende hoeveelheden van het concentraat op de factor IX-spiegel van het plasma nagegaan (zie tabel I). Uit de tabel blijkt, dat met één injectie van zes ampullen, die in verloop van ongeveer 16 minuten plaats vond, bij een lichaamsgewicht van 60–70 kg., in vivo een spiegel boven 10% werd bereikt. Dit was veel lager dan verwacht mocht worden op grond van de in zes ampullen in vitro gevonden hoeveelheid factor IX, een verschijnsel dat ook door anderen is vastgesteld. Ten dele is dit verlies te verklaren door diffusie naar de weefsels en door afbraak. De vraag, hoeveel van het concentraat bij extractie(s) na de eerste transfusie verder moest worden ingespoten, diende nog door ons in enige gevallen te worden onderzocht. Daarbij moest ook bij hemofilie B rekening worden gehouden met het gevaar van een secundaire bloeding tussen de tweede en vijfde dag na de extractie.

De eerste extracties met gebruik van het factor IX-concentraat zijn verricht bij twee broers. Bij ieder van hen werden drie kiezen geëxtraheerd, waarvan één een verstandskies.

I. Patiënt H. F., 26 jaar, lichaamsgewicht 65,3 kg. Op grond van de in tabel I medegedeelde ervaringen omtrent het effect van het concentraat op de spiegel van factor IX in het plasma, kreeg patiënt telkens tweemaal daags een transfusie van 6 ampullen gedurende drie dagen en daarna geleidelijk minder. De uitkomsten van de bepalingen van factor IX in het plasma zijn vermeld in fig. 1. Duidelijk blijkt, dat er met deze dosering een cumulatieve werking optrad, die tot uiting kwam in een verdere stijging van factor IX in het plasma, die aanhield tot de dosering verminderd werd. *Patiënt heeft echter gedurende de gehele week na de extractie, nòch direct na de extractie, nòch in de volgende dagen zelfs maar een druppel bloed uit de extractiewond verloren.*

De concentraties van factor IX, in vivo bereid, bleven in de eerste dagen sterk achter bij die, welke volgens een berekening in vitro te verwachten waren. Een volledige verklaring hiervan is thans nog niet te geven.

De bepalingen van factor IX konden niet alle op dezelfde dag worden verricht. Pas toen de hoge waarden (boven 40%) bekend waren, hebben wij de dosering van PPSB verminderd.

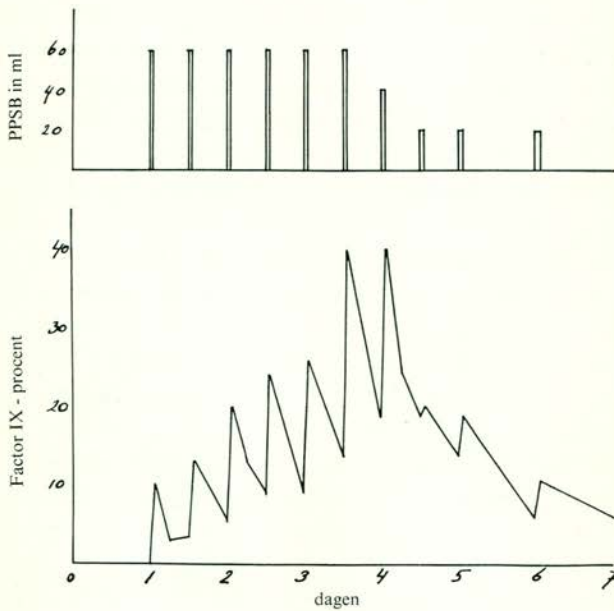


Fig. 1. Verloop behandeling patiënt H. F. (gewicht 65,3 kg).  
 Extractie van M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>is en M<sub>3</sub>id.

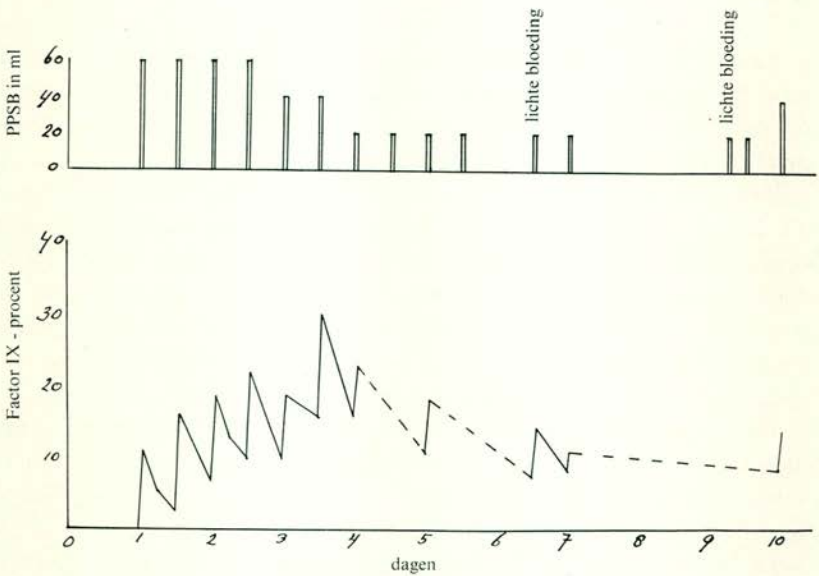


Fig. 2. Verloop behandeling patiënt J. F. (gewicht 68 kg).  
 Extractie van M<sub>3</sub>sd, M<sub>2</sub>id en P<sub>2</sub>is.



II. Bij de andere patiënt J. (de broer van patiënt H.), 30 jaar, gewicht 68 kg, ging de extractie, eveneens van drie kiezen, waaronder een verstandskies, minder gemakkelijk, doch op grond van de uitkomsten bij patiënt H meenden wij hier reeds na twee dagen de dosering geleidelijk te kunnen verminderen. Wij gaven twee dagen 2 x daags 6 ampullen, vervolgens twee dagen telkens 4 ampullen dd., daarna twee dagen telkens 2 ampullen, daarna twee dagen 1 x twee ampullen. Het verloop van de bepalingen van factor IX in het plasma is in fig. 2 afgebeeld.

Vanaf de derde dag werd het plaatje telkens korte tijd verwijderd, maar telkens bloedde de wond daarna weinig, om tenslotte direct op te houden toen wij nog één keer 4 ampullen tegelijk gaven. Blijkbaar is de beschadiging der weke delen in dit geval toch zodanig geweest, dat voor een goede hemostase een hogere factor IX-spiegel diende te worden bereikt en gehandhaafd. De daling in de getransfundeerde hoeveelheid PPSB was dus, vergeleken met die bij patiënt H, waarschijnlijk in dit geval te snel geweest.

III. Bij een derde patiënt C. de J. met hemofilie B, 34 jaar, gewicht 82 kg, bij wie alleen een verstandskies werd geëxtraheerd, hebben wij wederom de dosering PPSB als bij patiënt H toegepast. (Zie I.)

- I 2 x 6 ampullen
- II 2 x 6 ampullen
- III 2 x 6 ampullen
- IV 2 x 4 ampullen
- V 2 x 4 ampullen
- VI 2 x 2 ampullen
- VII 2 x 2 ampullen

*Er trad geen spoor van bloeding op.* Het verloop van factor IX in het plasma was als aangegeven in fig. 3.

IV. Bij een vierde patiënt W. met hemofilie B, 12 jaar (gewicht 35 kg) werden twee kiezen in de onderkaak geëxtraheerd (8 a.m.). Het was een zware extractie. In aanmerking genomen het lichaamsgewicht gaven wij ruim een uur vóór de extractie een transfusie van 3 ampullen PPSB en meenden hiermede een hemostatisch niveau te hebben bereikt. In de ampullen PPSB vonden wij bij bepaling per ampul van 10 ml (overeenkomende met 200 ml vers plasma)  $\pm$  200 eenheden factor IX.

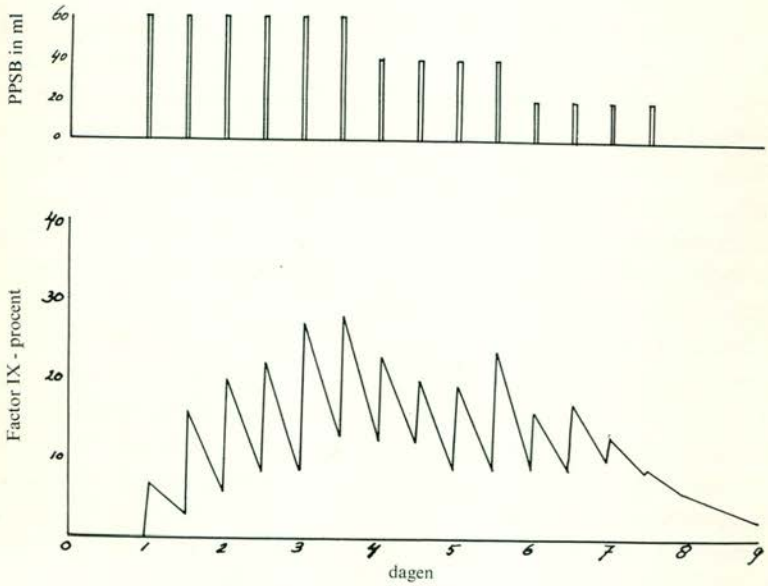


Fig. 3. Verloop behandeling patiënt C. de J. (gewicht 82 kg).  
Extractie van  $M_{3is}$ .

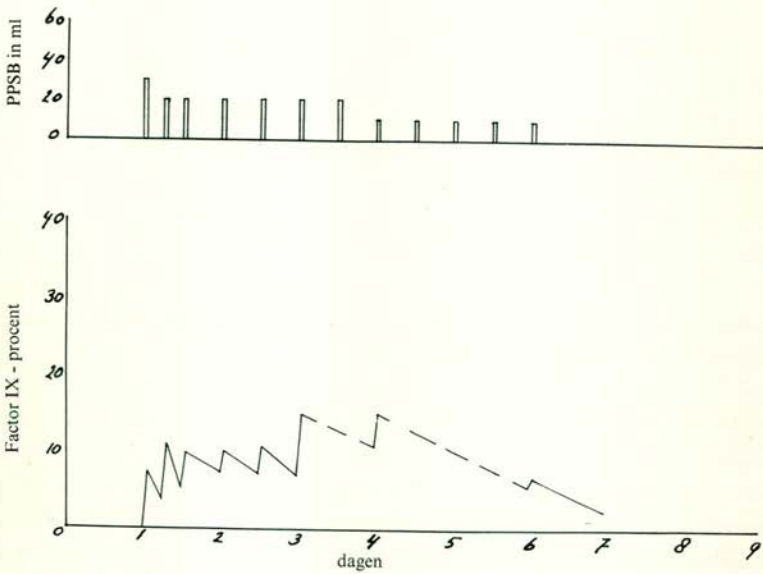


Fig. 4. Verloop behandeling patiënt K. W. (gewicht 35 kg).  
Extractie van  $M_{1is}$  en  $M_{1id}$ .

Vijf minuten na de transfusie was echter in het bloedplasma, gelijk later bleek, 7,5% factor IX. Er trad na de extractie een ernstige bloeding op. Daarom gaven wij om 14.30 u. nog twee ampullen. De bloeding stopte toen direct. Vóór deze aanvullende transfusie was factor IX in het plasma gedaald tot 3,9%; 5 minuten na de transfusie bedroeg de waarde 11,5% (fig. 4).

's Avonds kreeg patiënt nog eens twee ampullen concentraat. Vóór deze transfusie was de factor IX-spiegel in het plasma 5,4% en 5 minuten na de transfusie 9,7%. De verdere dosering van het concentraat bij deze patiënt en de bereikte factor IX-spiegels in het plasma zijn aangegeven in fig. 4; van bloeding is na de eerste dag geen sprake meer geweest.

*Bespreking der ervaringen met het factor IX-concentraat bij extracties bij patiënten met hemofilie B*

Bij de eerste patiënt, behandeld met het concentraat, is de factor IX-activiteit van het plasma van begin af aan boven 10% gehandhaafd. De hemostase was uitstekend. Een spiegel van 10% werd bereikt na de eerste transfusie van 60 ml concentraat, overeenkomend met  $6 \times (200-250)$  eenheden factor IX (zie bladz. 713). Om een stijging van 1% te bereiken is dus per kg lichaamsgewicht gegeven:

$$\frac{6 \times (200-250)}{65,3 \times 10} = 2 \text{ eenheden per kg.}$$

Bij de tweede patiënt – lichaamsgewicht 68 kg. – is blijkens figuur 2 na de eerste transfusie van 60 ml concentraat een factor IX-spiegel bereikt van 11%. Om een stijging van 1% per kg te bereiken was dus vereist

$$\frac{6 \times (200-250)}{68 \times 11} = 1,8 \text{ eenheden.}$$

Voor een goede hemostase direct na de extractie was het bereikte factor IX-niveau voldoende; maar – gelijk ook vaak na andere operatieve ingrepen – voor een goede hemostase enkele dagen daarna, was dit niveau te laag.

Bij de derde patiënt – lichaamsgewicht 82 kg – is dezelfde dosering als bij patiënt 1 gevolgd. De spiegel van factor IX na de eerste transfusie bedroeg 7,4. Teneinde een stijging van 1% per kg lichaamsgewicht te verkrijgen was dus vereist:

$$\frac{6 \times (200-250)}{82 \times 7,4} = 2,2 \text{ eenheden.}$$

Bij de vierde patiënt – lichaamsgewicht 35 kg – werd na de eerste transfusie van 30 ml concentraat een factor IX-spiegel van 7,5 bereikt, blijkbaar te laag, want er trad kort na de extractie een ernstige bloeding op. Er had dus meer van het concentraat gegeven moeten worden, en wel

$$\frac{10}{7,5} \times 3 \text{ ampullen} = 4 \text{ ampullen} = 40 \text{ ml concentraat. Voor het be-}$$

reiken van een stijging van factor IX van 1% per kg lichaamsgewicht was in dit geval echter vereist:

$$\frac{3 \times (200-250)}{35 \times 7,5} = 2,6 \text{ eenheden.}$$

Op de basis van de uitkomsten van deze waarnemingen menen wij dus te mogen besluiten, dat *met een transfusie van ongeveer twee eenheden van het gebruikte factor IX-concentraat per kg lichaamsgewicht een stijging van factor IX in het plasma van 1% wordt bereikt.*

Deze uitkomst stemt overeen met die bij gebruik van een ander factor IX-concentraat, onlangs door Gilchrist c.s. meegedeeld.

Een stijging tot 10% van de factor IX-spiegel – waarvoor dus ongeveer 20 eenheden per kg vereist is – blijkt voorts voldoende voor een goede hemostase direct na de extractie, echter niet altijd voor die in een latere fase.

Onder de patiënten bij wie extracties zijn verricht, was voorts één patiënte van 40 jaar met een lichaamsgewicht van 70 kg, die leed aan de *ziekte van Von Willebrand*. Dit is een hereditaire, familiale hemorragische diathese, die bij beide geslachten voorkomt. Zij is gekenmerkt door een matig tekort in het plasma aan de anti-hemofiliefactor (soms een tekort aan Christmas-factor) en doorgaans een verlengde bloedingstijd. Bij de betreffende patiënte bedroeg het gehalte aan AHF in het plasma 42%, dus een zeer matig tekort.

Extractie werd bij de betreffende patiënte verricht van M<sub>2</sub>is en P<sub>2</sub>is. Door transfusies van vers plasma en van cryo kunnen bij deze ziekte het tekort aan AHF en de verlengde bloedingstijd verbeterd worden. Het effect op de bloedingstijd is voorbijgaand, dat op het AHF-gehalte treedt langzaam op met een maximum 6–12 uur na de transfusie. Het is daarom verstandig indien bij een dergelijke patiënt extractie nood-

zakelijk is, al een dag tevoren met de transfusies te beginnen. Onze patiënte kreeg transfusies van plasma en cryo gedurende 5 dagen en heeft in het geheel niet gebloed.

*Samenvatting:*

Deze mededeling is gebaseerd op de ervaringen bij een groot aantal extracties van gebitselementen bij volwassen en jeugdige lijdens aan hemofilie A en B en bij één patiënt met de ziekte van Von Willebrand.

Aanvankelijk werden hierbij transfusies gegeven: bij hemofilie A van plasma en/of twee-donor-bifrinogeen, en bij hemofilie B alleen van plasma.

De resultaten waren, wat betreft het optreden van bloedingen, vrij gunstig. Nog beter werden deze resultaten toen bij extracties bij hemofilie A bijna uitsluitend gebruik werd gemaakt van cryoprecipitaat en bij hemofilie B van een concentraat van vier stollingsfactoren, waaronder de bij hemofilie B deficiënte factor IX. Bij gebruik van dit laatste concentraat bleek, dat gemiddeld 2 factor IX-eenheden per kg lichaamsgewicht een stijging van de factor IX-spiegel in het plasma van 1% teweegbracht. Een niveau van 10% was voldoende voor een goede hemostase in de initiale fase na de extractie. In de secundaire fase kon, ter verkrijging van een goede hemostase, een hoger niveau noodzakelijk zijn.

De transfusietherapie werd ondersteund door lokaal een plaatje op de extractiewond aan te brengen, dat echter reeds vanaf de derde dag dagelijks voor schoonmaken tijdelijk verwijderd werd.

De patiënte met de ziekte van Von Willebrand kreeg transfusies van plasma en van cryoprecipitaat en heeft na de extractie in het geheel niet gebloed.

*Summary:*

This article is based on the experience acquired by the extraction of a great many teeth from adult and young patients with hemophilia A and B and from one patient with Von Willebrand's disease.

Initially transfusions were given: in cases of hemophilia A transfusions of plasma and/or two-donor fibrinogen, in cases of hemophilia B of plasma only.

As far as avoiding hemorrhages after the extractions was concerned the results were quite favourable. But, these results became much better when in cases of hemophilia A almost exclusive use was made of cryoprecipitate, and in cases of hemophilia B of a four-clottingfactors concentrate among which factor IX, deficient in hemophilia B. When using this latter concentrate it became evident that an average of 2 units of factor IX per kilogramme body weight would cause a rise in the factor IX level of the plasma of 1%. A level of 10% was sufficient to ensure good hemostasis during the initial phase after extraction. In the secondary phase a higher level might be necessary in order to obtain good hemostasis.

The transfusion therapy was supported locally by a small plate put into position over the extraction wound. However, from the third day after the extraction this was removed each day for cleaning and then replaced.

The patient with Von Willebrand's disease was given transfusions of plasma and of cryoprecipitate. She did not bleed at all after the extraction.

## Literatuur:

1. *Bendien, W. M., Creveld, S. van* (1936): Onderzoekingen over haemophilie I. Maandschr. Kindergeneesk. 5: 179.
2. *Bidwell, E., Booth, J. M., Dike, G. W. C., Denson, K. W. E.* (1967): Preparation for therapeutic use of concentrate of factor IX containing also factors II, VII and X. Brit. J. Haemat. 13: 568.
3. *Breen, F. A., Tullis, J. L.* (1969): Prothrombin concentrates in treatment of Christmas disease and allied disorders. J.A.M.A. 208: 1848.
4. *Brinkhous, K. M., Shanbrom, E., Roberts, H. R., Webster, W. P., Fekete, L., Wagner, R. H.* (1968): A new antihemophilic factor (AHF) concentrate. J.A.M.A. 205: 613.
5. *Creveld, S. van, Hamer, R.* (1940): Stollingsglobuline bij bloedingen na tand-extracties; speciaal bij lijdende aan haemophilie. Tijdschr. v. Tandheelkunde. 47: afl. 1.
6. *Creveld, S. van, Mochtar, I. A., Koppe, J. G., Lopes Cardozo, E. B.* (1963, 1964): Nederl. Tijdschr. v. Geneesk. 107: 1696, 1703; 108: 842.
7. *Gilchrist, G. S., Ekert, H., Shanbrom, E., Hammond, D.* (1969): Evaluation of a new concentrate for the treatment of factor IX deficiency. N. Engl. J. Med. 280: 291.
8. *Haanen, C., McShine, R. L., Kunst A.* (1969): Preparation and clinical use of factor IX concentrate. Vox sang. 16: 398-411.
9. *Hardisty, R. M., Ingram, G. I. C.* (1965): Bleeding disorders, investigation and management. Blackwell Scientific Publications, Oxford.
10. *Hoag, M. S., Johnson, F. F., Robinson, J. A., Aggeler, P. M.* (1969): Treatment of hemophilia B with a new clotting-factor concentrate. N. Engl. J. Med. 280: 581.
11. *Johnson, A. J., Newman, J., Howell, M. B., Puszkun, S.* (1966): Two large-scale procedures for purification of human antihemophilic factor (AHF). Blood 28: 1011.
12. *Koppe, J. G.* (1964): Hemofilie. Ervaringen over de bereiding en klinische toepassing van het twee-donor fibrinogeen. Proefschr. A'dam.
13. *Loeliger, E. A., Hensen, A.* (1964): Substitution therapy in haemophilia B. Thromb. Diath. Haem. 6: 391.
14. *Loeliger, E. A., Hensen, A., Mattern, M. J., Veltkamp, J. J., Bruning, R. F., Hemker, H. C.* (1967): Treatment of haemophilia B with purified factor IX (PPSB). Fol. Med. Neerl. 10: 112.
15. *Pool, J. G., Hershegold, E. J., Pappenhager, A. R.* (1964): High-potency antihemophilic factor concentrate prepared from cryoglobulin precipitate. Nature 203: 312.
16. *Stibbe J.* (1967): De inactivatie van factor VIII in vitro. Proefschr. A'dam.
17. *Soulier, J. P., Blatrix, C., Steinbach, M.* (1964): Fractions „coagulantes” contenant les facteurs de coagulation adsorbables par le phosphate tricalcique. Presse méd. 72: 1223.
18. *Tullis, J. L., Melin, M., Jurigian, P.* (1965): Clinical use of human prothrombin complexes. New Engl. Journ. Med. 273: 667.