

Nederlandse hemofiliepatiënten en hun medische en maatschappelijke situatie

Resultaten landelijk onderzoek

In dit artikel worden de belangrijkste resultaten beschreven van een landelijk onderzoek onder hemofiliepatiënten. Hemofilie is een vrij zeldzame ziekte, waarvan in Nederland ongeveer 1.200 mensen lijden. Bij deze patiënten bestaat een tekort aan één van de stollingsfactoren, hetzij factor VIII (hemofilie A), hetzij factor IX (hemofilie B). Aangezien de afwijking zich bevindt op het X-chromosoom, zijn alle patiënten mannen; vrouwen kunnen de ziekte wel doorgeven – zij zijn dan draagster – maar omdat zij ook nog een gezond X-chromosoom hebben leidt draagsterschap slechts zelden tot klachten. Bij mannen ontstaat een verhoogde bloedingsneiging. Bij ernstige hemofilie, waarbij de stollingsfactor vrijwel volledig ontbreekt, doen zich spontaan bloedingen voor. Het betreft hierbij vooral inwendige bloedingen in spieren en gewrichten. De gevolgen van een dergelijke bloeding zijn op korte termijn hevige pijn en bewegingsbeperking. Op de lange duur leidt het herhaaldelijk optreden van gewrichtsbloedingen tot artropathie en soms tot invaliditeit. Bij de lichtere vormen van hemofilie, waarbij wel enige stollingsactiviteit aanwezig is, treden oledingen op na ongevallen en ingrepen als kiesextracties of operaties. Zowel in overerving als in symptomatologie zijn hemofilie A en B identiek.

HISTORIE

Tot halverwege de jaren zestig was er geen adequate behandeling van hemofilie mogelijk. Veel meer dan bedrust, zwachtels en pijnstilling kon men niet voorschrijven. Weliswaar konden bloed- of plasmatransfusies worden gegeven, maar omdat de stollingsfactoren hierin slechts in een zeer lage concentratie voorkomen, bestond het gevaar van overvulling van het vaatstelsel. De therapieën die werden toegepast waren soms van twijfelachtig allooi: zo zijn er in Nederland patiënten die kunnen vertellen hoe zij iedere dag een pond pinda's tot zich namen ter voorkoming van bloedingen, vanzelfsprekend zonder resultaat, behalve een levenslange afkeer van pinda's. Een aantal patiënten

Werkgroep Hemofilie in Nederland 3

De vooruitgang die de afgelopen twintig jaar is geboekt bij de behandeling van hemofilie is alle moeite meer dan waard geweest. De belangrijkste medische en sociale indicatoren hebben een verbetering te zien gegeven, de levensverwachting van hemofiliepatiënten is vrijwel genormaliseerd en de kwaliteit van leven van patiënten, partners en familie is sterk toegenomen. De werkgroep Hemofilie in Nederland 3 beschrijft resultaten van een landelijk onderzoek onder hemofiliepatiënten. Dit onderzoek omvatte drie enquêtes, respectievelijk in 1972, in 1978 en in 1985. Volgende week meer: over erfelijkheidsadviesing voor hemofilie en over de gezinsbelasting in gezinnen met een kind met hemofilie.

is vóór de puberteit met hormonen behandeld om de groeisput, waarin naar men aannam de bloedingsfrequentie hoog was, te remmen. In Nederland betreft dit een klein aantal patiënten, dat hierdoor aanzienlijk in groei is achtergebleven.

Het is bekend hoe in tsaristisch Rusland de gebedsgenezer Raspoetin grote macht aan het hof verkreeg door zijn vermeende invloed op de hemofilie van de jonge tsarevitch. De gevolgen van hemofilie waren in het verleden dan ook zeer ernstig: voor de tweede wereldoorlog was de levensverwachting van patiënten met ernstige hemofilie niet meer dan 25 jaar. Reeds voor het bereiken van deze leeftijd waren de meeste patiënten zeer ernstig gehandicapt.

In 1965 slaagde de Amerikaanse arts Judith Pool erin stollingsfactor VIII te zuiveren uit menselijk plasma, het zogeheten cryoprecipitaat. Al eerder was het de Fransen Blatrix en Soulier gelukt een fac-

tor IX-produkt te bereiden. Doordat deze produkten een hoge concentratie van stollingsfactoren bevatten, werd het mogelijk een adequate hemostase te bereiken zonder een te hoge volumebelasting. De behandeling van hemofilie bestaat uit intraveneuze toediening van het ontbrekende stollingseiwit en is erop gericht bloedingen in een zo vroeg mogelijk stadium te behandelen of zelfs geheel te voorkomen. Hiervoor gebruikt men bij hemofilie A cryoprecipitaat of het verder gezuiverde factor VIII-concentraat, en bij hemofilie B vierstollingsfactorenconcentraat (PPSB), dat de factoren II, VII, IX en X bevat. Wanneer patiënten vaak last hebben van bloedingen, ontvangen zij enige malen per week profylactische toediening van stollingsprodukten. De behandeling van hemofilie geschiedt gewoonlijk in een ziekenhuis door een internist/hematoloog of een kinderarts. De overgrote meerderheid van de patiënten staat onder behandeling in een academisch ziekenhuis, een groot perifeer ziekenhuis of het landelijk centrum voor hemofiliepatiënten, de Van Creveldkliniek in Bilthoven.

De cijfers van de Centraal Medische Bloedtransfusie Commissie (CMBC) laten zien dat het verbruik van stollingspreparaten in de jaren zeventig enorm is gestegen. Dit heeft tot een drastische verbetering in de levensverwachting en lichamelijk conditie van de hemofiliepatiënten geleid. Belangrijk voor de verbeteringen in de maatschappelijke omstandigheden was daarnaast de introductie van de thuisbehandeling. Een groot deel van de patiënten dient zich nu zelf thuis de transfusies met stollingsprodukten toe, waardoor de mogelijkheden tot werk en een ongestoord gezinsleven sterk zijn toegenomen.

DRIE ENQUÊTES

In 1972 werd vanuit de afdeling Hematologie van het Academisch Ziekenhuis Leiden, in samenwerking met de kort tevoren opgerichte Nederlandse Vereniging van Hemofilie-Patiënten (NVHP), een landelijke enquête onder hemofi-

liepatienten gehouden. Aan dit onderzoek werkten 451 hemofiliepatiënten mee. In 1978 werd weer een enquête uitgevoerd, ditmaal met 560 deelnemers. De meest recente enquête stamt uit 1985. Ditmaal was het een samenwerkingsproject van wederom het Academisch Ziekenhuis Leiden en de patiëntenvereniging NVHP, met de afdeling Medische Sociologie van de Rijksuniversiteit Groningen en de stichting Klinisch Genetisch Centrum Leiden. Doordat medewerking werd verkregen van vrijwel alle Nederlandse ziekenhuizen waar hemofiliepatiënten worden behandeld, konden voor de laatste enquête 1 162 hemofiliepatiënten worden aangeschreven. Van hen stuurden er 935 (81%) de enquête ingevuld retour. Wanneer we deze aantallen vergelijken met prevalentiecijfers voor hemofilie uit het buitenland, kan daaruit worden afgeleid dat we in deze laatste enquête vrijwel alle Nederlandse hemofiliepatiënten hebben bereikt.

De enquêteformulieren van de drie onderzoeken bevatten een groot aantal identieke vragen. Hierdoor was het mogelijk trends in beeld te brengen over een periode van dertien jaar. Daarnaast waren in iedere enquête actuele punten opgenomen, in 1978 was dit de thuisbehandeling, terwijl in de laatste enquête aandacht aan het verworven immuundeficiëntiesyndroom (AIDS) is besteed.

Trends

Van de 935 deelnemers aan het laatste onderzoek in 1985 had 85% hemofilie A en 15% hemofilie B, 60% van hen had ernstige of matig ernstige hemofilie (minder dan 5% stollingsactiviteit) en 40% lichte hemofilie. In de tabel staan voor de patiënten met ernstige en matig ernstige hemofilie de belangrijkste trends aangegeven voor wat betreft de manier van handelen, ziekenhuisopnames en school- en werkverzuim. Een behandeling die is gericht op het voorkómen of in een vroeg stadium behandelen van bloedingen (profylaxe en thuisbehandeling) heeft, zoals uit de tabel blijkt, een gunstige invloed op het functioneren van hemofiliepatiënten. Zo is tussen 1972 en 1985 de gemiddelde opnameduur in een ziekenhuis gedaald van 49 dagen naar 16 dagen per opgenomen patiënt, terwijl bovendien minder patiënten hoefden worden opgenomen. Daarnaast is het schoolverzuim gedaald van 32 naar 9 dagen en het werkverzuim van 29 naar 20 dagen, cijfers die, zoals uit de tabel blijkt, aanzienlijk dicht bij landelijke cijfers op dit gebied zijn komen te liggen.

Tabel Trends in behandeling ziekenhuisopnames en ziekteverzuim

	patiënten met ernstige of matig ernstige hemofilie		
	1972 (n=242)	1978 (n=351)	1985 (n=559)
BEHANDELING			
geen behandeling %	14	10	5
behandeling bij bloedingen (%)	65	57	59
profylactische behandeling (%)	21	33	36
op thuisbehandeling (%)	4	25	53
ZIEKENHUISOPNAMES			
ziekenhuisopname (%)	47	37	23
gemiddelde opnameduur per opgenomen patiënt (dgn/jr)	49 (20)	26 (15)	16 (13)
ZIEKTEVERZUIM			
gem. schoolverzuim (dgn/pat. jr)	36	19	9
gem. werkverzuim (dgn/pat. jr)	32 (18)	34 (18)	20 (15)

(Tussen haakjes landelijke cijfers mannelijke bevolking)

Sterfte

Sterftecijfers werden berekend voor de patiënten die aan de enquêtes van 1972 en 1978 hadden meegedaan, in totaal 717 patiënten. Met de medewerking van de behandelend artsen in de diverse ziekenhuizen en de bevolkingsregisters van de gemeentes werd nagegaan welke patiënten per 1 januari 1986 waren overleden. Op deze wijze was er een cohort van patiënten die gedurende dertien of zeven en een half jaar waren vervolgd (gemiddelde follow-up elf jaar). Alle 717 patiënten konden worden teruggevonden. Er bleken 43 patiënten te zijn overleden. Deze cijfers werden – gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht (uitsluitend mannen) – vergeleken met de sterftecijfers van het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS) voor de algehele Nederlandse bevolking. Op grond van deze sterfzetafels bleek dat de verwachte sterfte 21 personen was, met andere woorden: er waren tweemaal zoveel patiënten overleden als wanneer we een identiek cohort niet-patiënten hadden vervolgd. Hemofilie veroorzaakt dus nog steeds oversterfte, deze is echter vele malen minder dan in het verleden het geval was. Een dergelijke verdubbeling van de sterfte leidt tot een berekende levensverwachting van 66 jaar, in 1979, in het midden van de follow-up-periode, was dit voor de Nederlandse man 74 jaar. Bij 40 van de 43 overleden patiënten kon de doodsoorzaak worden achterhaald. In de helft van de gevallen was de doodsoorzaak een bloeding, zij het in een aantal gevallen veroorzaakt door een ernstig onderliggend lijden (maligniteiten, niern-insufficiëntie). Onder deze bloedingen kwamen hersenbloedingen en bloedingen ten gevolge van trauma frequent voor.

Aangezien het CBS ook sterftecijfers per doodsoorzaak geeft, was het mogelijk per doodsoorzaak de waargenomen en verwachte sterfte te vergelijken. Hierbij bleek dat de sterfte aan maligniteiten onder hemofiliepatiënten aanzienlijk (een factor 2,5) hoger was dan had mogen worden verwacht wanneer het een groep niet-patiënten had betroffen. De sterfte aan ischemische hartziekten bleek daarentegen sterk verminderd (80% reductie). Blijkbaar beschermt hemofilie tegen het ontwikkelen van arteriele trombose. De oorzaak van de verhoogde kankersterfte is voornamelijk onbekend. Een mogelijke oorzaak is een verband met de bloedingsneiging. Daarnaast is bekend dat de intensieve transfusietherapie die hemofiliepatiënten ontvangen het immuunsysteem beïnvloedt, wat mogelijk een rol zou kunnen spelen.

Maatschappelijke aspecten

De moderne hemofiliebehandeling heeft geleid tot een aanzienlijke verbetering in de lichamelijke toestand van de patiënten. Dit heeft ook een positieve invloed gehad op het maatschappelijk functioneren van hemofiliepatiënten. Zoals vermeld, is het ziekteverzuim van school en werk door de jaren heen sterk afgenomen, hetgeen de mogelijkheden voor een goede opleiding verhoogt en daarmee de kans op bevredigend werk. Gezondheid, relaties en werk worden veelal beschouwd als belangrijke factoren voor een plezierig leven. We bekeken het aantal huwelijken onder hemofiliepatiënten als maat voor het aantal mensen met een vaste partner, aangezien gegevens over burgerlijke staat kunnen worden vergeleken met landelijke cijfers. Van de patiënten van 15 jaar en ouder was 49% gehuwd, in de mannelijke bevolking was dit, gecorrigeerd voor leeftijd, 56%. Het bleek dat het aantal gehuwde patiënten in vergelijking met de bevolking het laagst was bij hen met ernstiger vormen van hemofilie. Hier stond tegenover dat onder de jongere patiënten (tot 35 jaar) het percentage gehuwden niet samenhangt met de ernst van de hemofilie. Dit doet vermoeden dat het verschil in het aantal gehuwden met de bevolking wordt veroorzaakt door de oudere patiënten die niet hun gehele leven hebben kunnen profiteren van de moderne behandelingsmogelijkheden. Voor de toekomst mogen we daarom verwachten dat het verschil met de bevolking zal afnemen. Niettemin meende 28% van de patiënten dat hemofilie een belemmering is in het tot stand komen van een relatie, 11% meende dat

vanwege de hemofilie een relatie was verbroken

Bevredigend werk wordt door velen gezien als een belangrijk goed, dit betekent niet alleen dat men werk moet hebben, maar onder meer ook dat dit werk moet passen bij het bereikte opleidingsniveau. Slechts 4% van de patiënten was werkloos (landelijk 9%). Het aantal arbeidsongeschikten was echter hoger dan het landelijk cijfer 22% versus 11%. Het lage werkloosheidscijfer lijkt erop te wijzen dat discriminatie van patiënten door werkgevers geen belangrijke rol speelt. Wat betreft de arbeidsongeschiktheid kunnen we voor de toekomst optimistisch zijn naarmate er meer en meer patiënten komen die van jongsaf adequaat zijn behandeld, zal invaliditeit door gewrichtsschade minder voorkomen en zal werkgelegenheid voor meer mensen bereikbaar worden. Een belangrijk punt hierbij is dat het opleidingsniveau van de hemofiliepatiënten niet is achtergebleven bij dat van de algemene bevolking. Degenen die werk hadden, bleken werk te verrichten op een niveau dat paste bij het opleidingsniveau. Wanneer we het werkniveau vergeleken met de landelijke cijfers, waarbij we gebruik maakten van de indeling 'blue collar workers' en 'white collar workers', dan was er een aanmerkelijk verschil met de Nederlandse populatie: 71% van de werkzame patiënten behoorde tot de 'white collar workers', versus 57% van de bevolking. Hemofiliepatiënten zijn dus over het algemeen goed opgeleid en hebben, indien zij niet arbeidsongeschikt zijn, werk dat bij hun opleiding past.

AIDS

Nadat in 1981 de eerste gevallen van AIDS bij vier homoseksuele mannen waren beschreven, werd in 1982 in Amerika het eerste geval van AIDS bij een patient met hemofilie gemeld. Het bleek dat het virus van een geïnfecteerde donor via bloedtransfusies of bloedprodukten kon worden overgedragen. Vervolgens werd al snel duidelijk dat de groep hemofiliepatiënten zwaar door AIDS was getroffen. Wanneer men de cijfers uit verschillende landen vergelijkt, blijkt het percentage seropositieve hemofiliepatiënten nauw samen te hangen met de herkomst en bereidingswijze van de gebruikte produkten. Het percentage seropositieve hemofiliepatiënten is hoog – van 50% tot 80% – in die landen waar in belangrijke mate uit de Verenigde Staten geïmporteerde bloedprodukten (bereid uit het plasma van betaalde donoren) werden gebruikt, terwijl ook een verband met het

gebruik van in grote pools geproduceerde concentraten duidelijk is.

Uit ons onderzoek bleek, dat in 1985 in Nederland van 217 geteste patiënten 17% seropositief was. Dit percentage was het hoogst voor patiënten met ernstige hemofilie (21%), deze patiënten krijgen het meest frequent bloedprodukten toegediend. Een extrapolatie van de gevonden cijfers naar alle 1 200 Nederlandse hemofiliepatiënten leverde een verwachting op van 13%. Dat wil zeggen ruim 150 Nederlandse seropositieve hemofiliepatiënten, van hen hadden er op 1 maart 1989 zeven daadwerkelijk AIDS ontwikkeld. Over de gehele wereld zijn inmiddels meer dan 1 400 hemofiliepatiënten met AIDS gerapporteerd.

Tussen 1983 en 1985 is bij de bereiding van bloedprodukten een aantal veiligheidsmaatregelen ingevoerd, die toekomstige infecties met het HIV vrijwel onmogelijk maken, de HIV-test bij bloeddonaties en HIV-inactivatiemethoden tijdens de bereiding van stollingsprodukten zijn hiervan de belangrijkste. Hiermee is vanzelfsprekend het probleem niet opgelost voor degenen die al met het humane immuno-deficientievirus zijn besmet. Juist gezien de geboekte vooruitgang op het terrein van de hemofiliebehandeling en de lokkende vooruitzichten van het recombinant factor VIII, is de verslagenheid hierover groot. Een al wat oudere hemofiliepatient drukte dat onlangs als volgt uit: 'Mijn hele leven ben ik met bloedprodukten behandeld. Toen ik jong was zag ik op het laboratorium hoe het plasma uit het menselijk bloed werd gehaald. Dat werd dan in een gaasje gezeeft, zo gewoon in de buitenlucht en dat werd je ingespoten. En toen kreeg je er niks van. En nu hebben ze de modernste apparatuur en nou gebeurt er wel wat mee, krijg ik het AIDS-virus. Dat is toch krankzinnig!'

Naast de bedreiging van de gezondheid door het HIV, levert dit voor hemofiliepatiënten ook ernstige problemen op bij het afsluiten van met name levensverzekeringen. Zo heeft de Nederlandse Vereniging van Levensverzekeraars (NVL) haar leden officieel geadviseerd personen die voor 1 januari 1985 een bloedtransfusie of bloedprodukt hebben ontvangen een HIV-test af te nemen, ook bij verzekeringen met een bedrag van minder dan 200 000 gulden. Een dergelijke stellingname lijkt op gespannen voet te staan met de eerder door de NVL met de KNMG overeengekomen afspraak dat beneden de 200 000 gulden geen test zou worden gevraagd.

TOEKOMST

Patiënten met een chronische ziekte zijn gedurende hun hele leven afhankelijk van een goede gezondheidszorg. De sterk verbeterde behandelingsmogelijkheden in de afgelopen twintig jaar hebben voor hen geleid tot een grote(re) mate van onafhankelijkheid. Toch zullen zij in de toekomst afhankelijk blijven van gespecialiseerde artsen en behandelcentra, alsmede van stollingsprodukten. Voor wat betreft de beschikbaarheid van voldoende *gespecialiseerde artsen en behandelcentra* zal alleen de nodige ervaring kunnen worden verkregen in die ziekenhuizen waar men de zorg heeft over ten minste enige tientallen patiënten, de academische ziekenhuizen en enkele grote regionale ziekenhuizen. Om te vermijden dat de patiënten voor betrekkelijk eenvoudige poliklinische behandelingen grote reizen moeten maken, dient er een samenwerkingsverband te bestaan tussen de centra en de lokale specialist of huisarts. Wat betreft de opbouw en de samenstelling van deze centra kan men kijken naar de voorbeelden uit de Verenigde Staten en Engeland. In deze landen werken 'comprehensive care teams', die onder meer bestaan uit een hematoloog (internist of kinderarts), een orthopedisch chirurg, een fysiotherapeut en een deskundige op sociaal en psychologisch gebied.

Voor wat betreft de beschikbaarheid van voldoende en veilige stollingsprodukten zal veel afhangen van de mate waarin de Nederlandse bloedtransfusiewereld in de eigen nationale behoefte aan uit bloed bereide plasmaprodukten kan voorzien. Deze zelfvoorziening heeft in Nederland relatief tot minder problemen met het HIV onder hemofiliepatiënten geleid. Daarnaast zal een oplossing moeten worden gevonden voor de nu bestaande budgetteringsproblemen, die in een aantal gevallen een ernstige bedreiging lijken te vormen voor de (poli)klinische behandeling van hemofilie.

De komende jaren zal op landelijk niveau moeten worden gewerkt aan plannen voor de behandeling van hemofilie en de financiering daarvan. De resultaten van ons onderzoek geven duidelijk aan, dat de in de afgelopen twintig jaar geboekte vooruitgang de inspanningen meer dan waard is geweest. Dit komt tot uiting in een verbetering van de belangrijkste medische en sociale indicatoren, een vrijwel genormaliseerde levensverwachting en een belangrijke verbetering van de kwali-

teit van het leven van zowel patiënten als hun partners en familieleden. Dit heeft geleid tot minder en kortere ziekenhuisopnames, en tot verminderd school- en werkverzuim. Samen met de niet-geldelijke voordelen, zoals minder pijn en invaliditeit en de verbetering van het leven in psychosociaal opzicht, rechtvaardigt deze vooruitgang de kosten van de moderne substitutietherapie. Hoewel het moeilijk is deze vooruitgang los te zien van de tragische gevolgen van de AIDS-epidemie in deze groep, geven de geschetste resultaten van ons onderzoek aan dat mensen met hemofilie de toekomst met optimisme tegemoet kunnen zien. □

Het hier beschreven onderzoek werd uitgevoerd door *F. R. Rosendaal*, arts op de afdeling Hematologie van het Academisch Ziekenhuis Leiden; *C. Smit*, landelijk coördinator Nederlandse Vereniging van Hemofilie-Patiënten; *I. Varekamp*, sociologe bij de vakgroepen Gezondheidswetenschappen en Sociologie aan de Rijksuniversiteit Groningen.

In de werkgroep hadden verder zitting: *A. Bröcker-Vriends*, klinisch-geneticus bij het Klinisch Genetisch Centrum Leiden; *H. van Dijk*, voorzitter van de Nederlandse Vereniging van Hemofilie-Patiënten; *Dr. T. P. B. M. Suurmeijer*, socioloog bij de vakgroepen Gezondheidswetenschappen en Sociologie aan de Rijksuniversiteit Groningen; en *Dr. E. Briët*, internist op de afdeling Hematologie van het Academisch Ziekenhuis Leiden.

Het onderzoek werd mogelijk gemaakt door subsidies van het Praeventiefonds (nr. 28-1099) en de Stichting Haemophilia.

Literatuur

Briët E, Breederveld C. Consensus Hemofiliebehandeling. *Ned Tijdschr Geneesk* 1987; 131: 1914-16.

Rosendaal FR, Varekamp I, Smit C, Bröcker-Vriends A, Vandenbroucke JP, Hermans J, Van Dijk H, Suurmeijer TPBM, Briët E. Mortality and causes of death in Dutch haemophiliacs, 1973-1986. *Br J Haematol* 1989; 71: 71-6.

Smit C, Rosendaal FR, Varekamp I, Bröcker-Vriends A, Van Dijk H, Suurmeijer TPBM, Briët E. Physical condition, longevity, and social performance of Dutch haemophiliacs, 1972-1985. *Br Med J* 1989; 298: 235-8.

Smit C, Rosendaal FR. Hemofilie en AIDS, een andere werkelijkheid. In: Vuijsje H, Coutinho R (eds). *Dilemma's rondom AIDS* (pp. 47-66). Amsterdam: Swets & Zeitlinger, 1989.

Varekamp I, Smit C, Rosendaal FR, Bröcker-Vriends A, Van Dijk H, Briët E, Suurmeijer TPBM. Employment of individuals with haemophilia in the Netherlands. *Soc Sci & Med* 1989; 28: 261-70.

Voorts zijn van de drie onderzoeken rapporten uitgegeven voor de patiënten en overige belangstellenden. Deze zijn te bestellen bij: Landelijk Infopunt NVHP, kamer E125, Plesmanlaan 125, 1066 CX Amsterdam, tel. 020-175891.