

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Arc-, Állcsont- és Szájsebészeti Tanszék*
 Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ I. sz. Belgyógyászati Klinika**
 Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Gyermekek- és Ifjúsági Fogászati Tanszék***

Magas inhibitor titerű B-haemophiliás beteg fogorvosi-szájsebészeti ellátása

Esetismertetés

DR. VAJTA LÁSZLÓ*, DR. NAGY ÁGNES**, DR. KÁLOVICS JUDIT***, DR. SZALMA JÓZSEF*

Jelenleg 1000-nél is több haemophiliás férfibeteget tartanak számon hazánkban. Ezen betegek relatíve kis része úgynevezett inhibitoros haemophiliában szenved. A haemophiliás betegek fogorvosi-szájsebészeti ellátása haematológiai kooperációt igénylő feladat, mely során a biztonságos kezelés kizárólag a többlépcsős, vérzéscsillapítási elveket betartva végezhető. Szerzők esetismertetésük során egy magas inhibitor titerű B-haemophiliás beteg haematológiai együttműködést igénylő, fogorvosi-szájsebészeti ellátását mutatják be, majd részletezik az irodalomban található lokális vérzéscsillapító módszereket.

Kulcsszavak: vérzékenység, haemophilia, faktorpótlás, vérzéscsillapítás, desmopressin, tranexámsav

Bevezetés

Pácienseink, akik valamilyen vérzékenységgel járó betegségben szenvednek, fogászati és különösen szájsebészeti szempontból kockázatot jelentenek a fogorvosok számára. A súlyos, beavatkozás közbeni és posztoperatív vérzés esélyét, illetve az idősebb betegeknél esetlegesen fennálló vírusos májgyulladást (vagy más eredetű májkárosodást) is figyelembe kell venni a beavatkozások megtervezésénél, kivitelezésénél. Sajnálatos módon a haemophiliás betegek fogászati prevenciója Magyarországon nem megoldott, ellátásuk nem rutinszerű, legfőképp alapellátási körülmények között. Jelenleg Magyarországon 1000-nél is több haemophiliás férfibeteget tartanak számon, akik közül 80% „A” típusú, míg 20% „B” típusú haemophiliában szenved. A haemophilia „A” a VIII-as véralvadási faktor (FVIII) X kromoszómára lokalizálódó génjében bekövetkező mutáció következtében létrejövő veleszületett vérzékenység. A IX-es faktor (FIX) génje ugyancsak az X kromoszómán helyezkedik el, mutációi okozzák az úgynevezett „B” típusú haemophiliát. Haemophilia „A” (VIII-as faktor hiány) esetén az esetek nagyságrendileg harmadában, míg haemophilia „B” (IX-es faktorhiány) esetén az esetek 3-5%-ában áll fent inhibitoros (gátlóteszt) hemophilia. Invazív (vérzéssel járó) beavatkozások kivitelezésekor különösen veszélyeztetettek az inhibitoros haemophiliások, hiszen a korábbi faktorpótlás során képződött, vérben keringő antitestek miatt a rutinszerű szubsztitúcióval szemben rezisztensek, továbbá súlyos anaphylaxiás szövődmény is kialakulhat [1, 3, 9].

Esetismertetés

Ismert, súlyos, korábban magas inhibitor titerű (64 Bethesda egység) B-haemophiliás 28 éves beteg (F. IX.-aktivitás < 1%) jelentkezett egyetemünk haematológiai osztályán (PTE KK I. sz. Bel. Klinika) korábban már többször előforduló ínnyvérzéssel, továbbá a jobb alsó állcsonti quadránsban jelentkező kisugárzó fájdalommal. Anamnézisében többszöri nagyizületi, illetve végtagokon jelentkező bevérzés, többszöri epitaxis, jobb és bal oldali térdizületi synovectómia, nephrolithiasis okozta macroscopos haematuria, korábbi F. IX. készítmény beadását követő anaphylaxia szerepelt. Haematológus kolléganő (Dr. Nagy Ágnes) dentoalveoláris konzíliumot kezdeményezett. Ennek során fizikális- és röntgenvizsgálattal a jobb alsó bölcsességfog impaktált (beékelődött) helyzetét, következményes lágyszöveti gyulladást és a második moláris fog disztális felszínének szuvasodását állapítottuk meg, köszönhetően a bölcsességfog rendellenes helyzetéből adódó lepedékretenciónak (1. ábra). A nem kielégítő szájhigiénéből fakadóan ínnygyulladást és kezdődő fogágybetegséget találtunk (gingivitis és parodontitis chronica).

Haematológus kollégával történt megbeszélést követően az eset megoldására alapos supra- és subgingivális fogkö-eltávolítást (kiegészítve szájhigiénés instruírással és motiválással), a 4.8-as beékelődött bölcsességfog preventív műtéti eltávolítását és a 4.7-es fog disztális felszínén lévő szuvasodásának konzerváló fogászati ellátását indikáltuk. Tekintettel az előző beavatkozások során esetlegesen fellépő vérzésszerű



1. ábra: A páciens panoráma röntgenfelvételén láthatjuk, hogy a fogazat megtartott, restaurált. A 4.8-as fog (bölcességfog) mezoanguláris helyzetben impaktált és a 4.7-es második őrlőfog disztális felszínének dől, tisztíthatatlan fogfelszíneket létrehozva.



2. ábra: NovoSeven® készítmény intravénás adása a beavatkozás megkezdése előtt 20 perccel

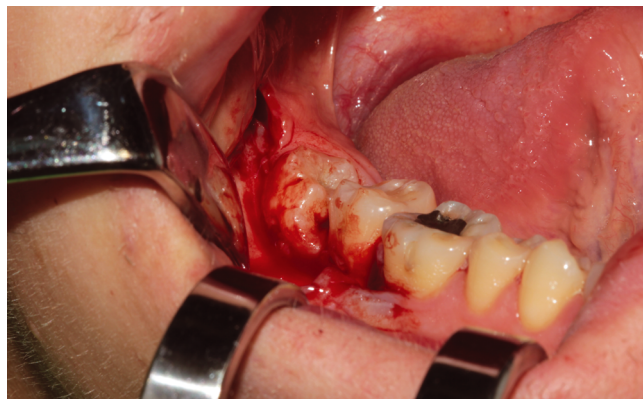
vődményre, valamint az F. IX. adását követően várható anamnesztikus válaszra (magas inhibitor titer és anaphylaxia), aktivált, rekombináns VII-es faktor (rFVIIa, NovoSeven®; Novo Nordisk, Bagsvard) adása mellett végeztük a parodontológiai, szájsebészeti beavatkozásokat (2. ábra).

Első lépésben alapos fogkő-eltávolítást végeztünk ultrahangos depurátor segítségével, melyet polírozás követett. Ezen beavatkozást követően az ínysejél mentén szivárgó vérzés jelentkezett (3. ábra).

Közvetlenül a dentálhigiéniai kezelés után, vezetéssel és infiltrációs helyi érzéstelenítés mellett (LIDOCAIN-ADRENALIN 20 mg/ml, 0,01 mg/ml oldatos injekció, Egis)

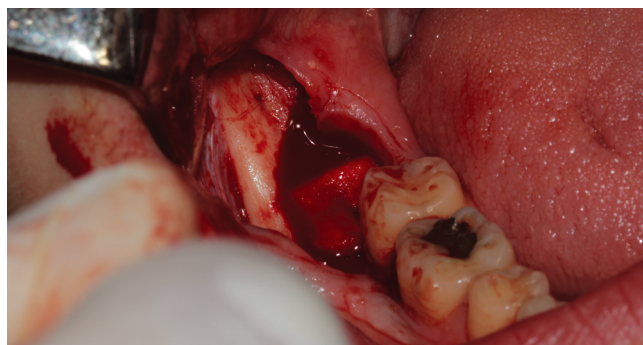


3. ábra: Fogkő-eltávolítást követően jelentkező diffúz, ínysejeli vérzés

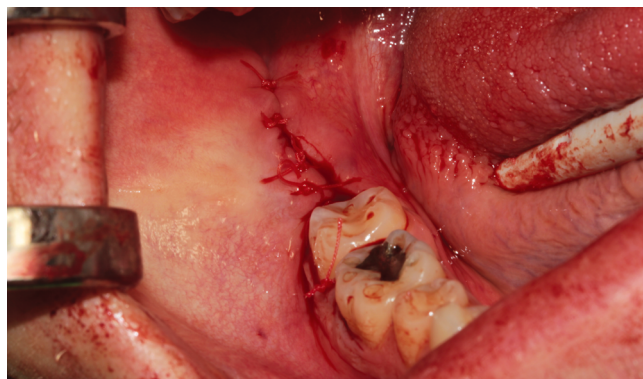


4. ábra: A bölcességfog eltávolítása, szukuláris, mukoperioszteális lebenyalakítást követően

sebészi feltárásból elvégeztük az impaktált bölcességfog szekcionált eltávolítását (4. ábra). Ezt követően az alveolusból diffúz vérzés jelentkezett, melyet kollagénszivaccsal (Spongostan™, Ethicon, Johnson & Johnson) és felszívódó varróanyaggal (Coated Vicryl®, Ethicon, Johnson & Johnson) történő sebzárással csillapítottunk (5., 6. ábrák). A fogakat és a műteti területet parodontális pakolással PeriPac (GC America Inc.) fedtük 3 napig, ami meggátolta az ínysejélből és a műteti területből szivárgó vérzést. Készenlétben állt fibrinragasztó (Tissucol Kit®, Baxter), használatára azonban



5. ábra: Az eltávolított bölcességfog alveolusának feltöltése kollagén szivaccsal



6. ábra: A műteti terület per primam, résmentes sebzárása felszívódó varróanyaggal, egyszerű csomós öltésekkel

nem volt szükség. 30 perces vérzéskontrollt követően, a megbeszéltek szerint, a beteget visszairányítottuk a haematológiára obszerváció céljából.

Az intravénásan adott NovoSeven® injekciót 90 µg/ttkg dózisban alkalmaztuk (dózisintervallum: 2 óra az első 48 órában, 3 óra a 3., 4., 5. és 6. postoperatív napon, 4 óra a 7., 8. és 9. postoperatív napon). Összesen 62 alkalommal kapott NovoSeven® (összdózis: 501 mg).

Beavatkozások után az infekciós szövődmények elkerülésére egy hétig per os antibiotikum terápiát (Tabl. Augmentin Duo, 1000 mg, 2 × 1; GlaxoSmithKline), analgetikumként per os paracetamolt (Tabl. Panadol, 500 mg, 3 × 1; GlaxoSmithKline) és klórhexidines öblögetést (napi 4 × Corsodyl, 2%; GlaxoSmithKline), antifibrinolitikumként per os tranexamsavat (Tabl. Exacyl, 500 mg; Sanofi-Aventis) és napi 4-5-szöri, hígított tranexámsavas (Inj. Exacyl 500 mg, 5 ml fiziológiás sóoldattal 10 ml-re hígítva, 2 percig a szájüregben tartva) öblögetést indítottunk a postoperatív vérzés elkerülése érdekében. Továbbá a beteget elláttuk steril gézlapokkal és fiziológiás sóoldattal (Inj. Salsol, 10 ml; Teva Gyógyszergyár) a szükség szerinti kompressziós vérzéscsillapításhoz. A beavatkozásokat követő 5. napon nagyméretű, instabil véralvadákkal jelentkezett szájszűrésünkön, melyet fiziológiás sóoldattal átitatott gézlapokkal óvatosan eltávolítottunk, majd az áthajlásba lokális vérzéscsillapítás gyanánt 2 ml tonogénes lidocain (LIDOCAIN-ADRENALIN 20 mg/ml, 0,01 mg/ml oldatos injekció, Egis) és 2 ml etamsylate (Inj. Dicynone, 125 mg/ml; Teva Gyógyszergyár) elegyét infiltráltuk. Ezután a szivárgó vérzés megszűnt. 10 napos obszerváció során a beteg transzfúziót nem igényelt, hemoszubsztitúcióra nem szorult, kardiálisan mindvégig stabil volt, tromboembóliás szövődményt nem észleltünk. Panaszmentes állapotban otthonába bocsátottuk, az esetleges postoperatív vérzés elhárítása végett 80 mg NovoSeven® készítménnyel elláttuk (javasolt adagolás: 8 mg, 2 × 1). A 3.7-es fogorvosi ellátására 1 hónappal a műtétet követően – elkerülve az esetleges haematomaképződést okozó vezetékes érzéstelenítést intraligamentális, artikain tartalmú érzéstelenítő szerrel (Inj. Ubistesine forte 4%, 3M Espe) – került sor.

Megbeszélés

Haemophiliás betegek fogászati-szájszűrészi ellátása kizárólag a fogorvos és a haematológus szakorvos szoros együttműködésével valósítható meg. Részletes – a tervezett invazivitás fokát, a kezelés időtartamát is tartalmazó – fogorvosi szakvéleményt követően a haematológus a haemophilia súlyossági fokának megfelelően előkészíti a beteget a tervezett beavatkozásokhoz, hiszen már enyhe haemophiliában (faktorszint: 5–40%) is bekövetkezhet súlyos vérzés a műtét területén. Különös körülményekkel kell eljárni közepes súlyosságú haemophiliában (faktorszint: 1–5%), illetve súlyos haemophiliában (faktorszint: 1% alatt). Míg előbbi esetén súlyos vérzés

csak traumánál és műtéti beavatkozásnál alakulhat ki, utóbbinál a spontán jelentkező izületi és izomközi vérzések következtében adekvát profilaxis nélkül hosszú távon kialakul a jellemző mozgáskorlátozottság a nagyizületek haemophiliás arthropathiájával, tengelyeltérésekkel, perifériás neuropathiával és izomatófiával. Súlyos haemophiliában szenvedő betegeknél már egy egyszerű, vezetékes érzéstelenítés és az altatást megelőző intubáció is nagyméretű – akár a felső légutakat komprimáló – haematoma-képződéssel és vérzéssel járhat megfelelő szubsztitúció nélkül [1, 3, 7, 9, 13, 18].

A haemophilia kezelésének alapja a *hiányzó véralvadási fehérje pótlása* (szubsztitúció, faktorpótlás), ami jelenleg kizárólag intravénás úton történhet. A vérzések kezelésére, illetve prophylaxis céljából plasma eredetű és rekombináns készítmények használhatók. Inhibitor képződéssel járó haemophiliában a korábban alkalmazott VIII-as és IX-es faktor hatástalan, ilyen esetben csak bypass készítmények (például: rFVIIa, Novoseven®) adhatók. Az rFVIIa magas koncentrációban kötődik az aktivált thrombocyták sejtmembránjához, a X-faktort Xa-faktorrá alakítja át, aktivált FIX- és FVIII-hiányban is. Az aktivált vérlemezke felszínén képződött Xa-faktor elegendő trombinképződést biztosít a szöveti faktor és az FVIIa kapcsolódásának helyén. Továbbá az esetleges infekciós szövődmény kialakulása is minimálisra csökken [4, 9, 11, 12, 14, 15].

Enyhe és közepes súlyosságú haemophiliában alternatív lehetőségként felmerülhet a költséges szubsztitúciós terápia helyett szintetikus antidiuretikus hormon, *Desmopressin* (DDAVP, 1-deamino-8-D-arginine, vasopressin) intravénás, per os vagy transznazális alkalmazása. A DDAVP emelve a VIII-as és a von Willebrand-faktorszintet (az alapszint 2–8 szorosára) hatékonyan bizonyul haemophiliás betegek ellátása során [1, 7, 9, 13].

Antifibrinolitikus terápia is nagymértékben hozzájárul a hatékony vérzéscsillapításhoz. Tranexamsav meggátolva a plazminogén-plazmin aktivációját manapság első körben alkalmazandó szer a koaguláció stabilizálásában. Szisztémás adagolás esetén használható intravénásan (Inj. Exacyl, Sanofi-Aventis), tablettá formájában (Tabl. Exacyl, Sanofi-Aventis) vagy lokálisan, oldat formájában (5%-os tranexamsav 2 percig a szájban tartva napi 4 alkalommal, 3–7 napig). Elérhető továbbá amino-kapronsav (ε-amino-kapronsav, 6-amino-kapronsav) tartalmú készítmények is (Gran. Acepramin®, PannonPharma) [1, 2, 4, 6, 9, 18].

Nemcsak a vérzés csillapításában és a költségek csökkentésében, hanem a sebgyógyulásban is segítségünkre lehet *fibrinragasztó* (Tissucol Kit, Baxter) használata. A Tissucol egy kétkomponensű szövetragasztó. A komponensek (Tissucol por – Aprotinin oldószer, Trombin por – Kalcium-klorid oldószer) gyártó utasítása szerinti összekeverését követően kiválóan használható vérzéscsillapításra, szövetlezárássra vagy -ragasztásra és sebek gyógyulásának elősegítésére [17].

A RICE mozaikszó (rest, ice, compression, and elevation) érthetően leírja az egyéb *lokális vérzéscsilla-*

pítási módszereket, melyek hatékonyan alkalmazhatók haemophiliás betegek ellátása során. A beteget otthonában vagy a haematológiai osztályon nyugalomba kell helyezni (Rest), a műteti területet és környékét jegelni kell (Ice), a műteti területet fiziológiás sóoldattal, illetve műanyag, kivehető lemezekkel komprimálni kell (Compression), valamint a fejet emelt pozícióba kell helyezni (Elevation). Célszerű továbbá az éles csontszélek gömbfrézéssel történő elsimítása, a műteti területre önmagában vagy trombin porral (Thrombostat[®], Pfizer) bevont, esetleg trombin oldattal (Topostasine[®], Roche) átitatott kollagénszivacs vagy háló helyezése, felszívódó atraumatikus varróanyaggal per primam sebzáras és lehetőség szerint parodontális pakolás használata. Esetről függően szóba jöhet továbbá kompressziós, műanyaglemezek használata is. Mindezek csökkentik a beavatkozás utáni vérzés és haematoma kialakulásának kockázatát [1, 4, 9, 13, 18].

Fájdalomcsillapításra nem ajánlott a rutinszerűen adott nonsteroid adagolása. Ezen gyógyszerek egy része a COX-1 enzim gátlásán keresztül beavatkozhat a véralvadás folyamatába. Az antitrombotikus hatással nem rendelkező *paracetamol/acetaminophen és codein* alkalmazása biztonságos és hatékony alternatív megoldást jelent. Fentiekre adott allergiás reakció esetén a szelektív COX-2 gátlók adása is szóba jöhet [5, 8, 9, 10, 16].

Köszönetnyilvánítás

Ezúton köszönöm Szabó Mártának (Novo Nordisk Hungária Kft.) a publikáció elkészítésében nyújtott segítségét.

Irodalom

- ANDERSON JA, BREWER A, CREAGH D, HOOK S, MAINWARING J, MCKERMAN A és MTSAI: Guidance on the dental management of patients with haemophilia and congenital bleeding disorders. *Br Dent J* 2013; 215: 497–504.
- CARTER G, GOSS A: Tranexamic acid mouthwash – a prospective randomized study of a 2-day regimen vs 5 day regimen to prevent postoperative bleeding in anticoagulated patients requiring dental extractions. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2003; 32: 504–507.
- GIANGRANDE PLF: Management of haemophilia. *Pediatr Child Health* 2011; 21: 344–347.
- HEILAND M, WEBER M, SCHMELZLE R: Life-threatening bleeding after dental extraction in a hemophilia A patient with inhibitors to factor VIII: a case report. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1350–1353.
- JOÓB FÁ, BARABÁS JB, HORVÁTH CS, KALMÁR G, KOPPÁNY F: Véralvadásgátló gyógyszerek alkalmazásának aktuális kérdései a fogorvosi és szájsebészeti kezelések során. *Fogorv Szle* 2008; 101: 147–153.
- KACHELMAN S, LÖRINCZ Á, JOÓB FÁ: Antikoaguláns kezelésben részesülő betegek szájsebészeti ellátásának klinikai vizsgálata. *Fogorv Szle* 2012; 105: 53–58.
- KATZ JO, TEREZHALMY GT: Dental management of the patient with hemophilia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988; 66: 139–144.
- LOCKHART PB, GIBSON J, POND SH, LEITCH J: Dental management considerations for the patient with an acquired coagulopathy. Part 2: Coagulopathies from drugs. *Br Dent J* 2003; 195: 495–501.
- Magyar Transzfúziológiai és Hematológiai Szakmai Kollégium és Tudományos Társaság: NEFMI szakmai irányelv – a hematológiai betegségek korszerű kezelése. *Egészségügyi Közlöny* 2011; 18: 1–69.
- Magyar Thrombosis és Haemostasis Társaság; Transzfúziológiai és Hematológiai Szakmai Kollégium: A thromboembólia kockázatának csökkentése és kezelése. *Orv Hetil* 2009; 150: 2335–2404.
- MISKOLCZI SZ, VASZILY M, PAPP CS, PÉTERFFY Á: Tapasztalataink a rekombináns faktor VIIa-val (NovoSeven[®]) a magas kockázatú szívűtettek vérzéses szövödményeinek kezelésében. *Magy Seb* 2008; 61(Suppl.): 45–47.
- MORAVCSIK B, NEMES L, ZSIROS L: Rekombinánt aktivált VII-faktor alkalmazása veleszületett XI-es faktorhiányban szenvedő két nőbeteg vérzéses szövödményének kezelésében, megelőzésében, ortopéd sebészeti, ill. traumatológiai beavatkozás során. Esetismertetések. *Orv Hetil* 2008; 149: 1565–1568.
- MORIMOTO Y, YOSHIOKA A, IMAI Y: Haemostatic Management of multiple tooth extraction in patients with haemophilia. *Asian J Oral Maxillofac Surg* 2008; 20: 184–188.
- MORIMOTO Y, YOSHIOKA A, SHIMA M, KIRITA T: Intraoral hemostasis using a recombinant activated factor VII preparation in a hemophilia a patient with inhibitor. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1095–1097.
- SATOH K, OKAMOTO M, TORIMURA A, TAGUCHI R: Successful Hemostasis after Dental Extraction with the Use of Recombinant Activated Factor in a Factor Deficient Patient. *Oral Sci Int* 2006; 3: 10–12.
- SCULLY C, WOLFF A: Oral surgery in patients on anticoagulant therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 94: 57–64.
- SUWANNURAKS M, CHUANSUMRIT A, SRIUDOMPORN N: The use of fibrin glue as an operative sealant in dental extraction in bleeding disorder patients. *Haemophilia* 1999; 5: 106–108.
- VINCKIER F, VERMYLEN J: Dental extractions in hemophilia: reflections on 10 years experience. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985; 59: 6–9.

VAJTA L, NAGY Á, KÁLOVICS J, SZALMA J

Dental and oral surgical treatment of a B haemophilic patient with high inhibitor level

Case report

More than 1000 hemophilic male patients are registered in Hungary, from which only a trace number suffers from factor IX inhibitory hemophilia. For correct dental and oral surgical treatment of these patients mandatory cooperation is required among medical specialties, exerting multi-staged haemostatic principles. Authors represent in this case report the dental and oral surgical treatment of a B hemophilic patient with high inhibitor level and describe possible local haemostatic measures.

Keywords: bleeding disorders, hemophilia, haemostatic management, desmopressin, tranexamic acid, clotting factor substitution