

Richtlijn

Diagnostiek en behandeling van hemofilie en aanverwante hemostasestoornissen

Colofon

Richtlijn Diagnostiek en behandeling van hemofilie en aanverwante hemostasestoornissen

ISBN: 978-90-8523-195-0

© 2009

Nederlandse Vereniging van Hemofiliebehandelaars (NVHB)

Secretariaat: dr. E.P. Mauser-Bunschoten

p/a Universitair Medisch centrum Utrecht

Postbus 85500

3508 GA Utrecht

Telefoon 088-7558450

Fax 088-7555438

Uitgever



Van Zuiden Communications B.V.

Postbus 2122, 2400 CC Alphen aan den Rijn

E-mailadres: zuiden@zuidencom.nl

www.vanzuidencommunications.nl

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever.

Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen.

Adres en e-mailadres: zie boven.

Deze uitgave en andere richtlijnen zijn te bestellen via: www.vanzuidencommunications.nl.

De Nederlandse Vereniging van Hemofiliebehandelaars (NVHB) is een subvereniging van de Nederlandse Vereniging voor Haematologie (NVvH) en heeft tot doel de kwaliteit van de zorg voor patiënten met een bloedingsneiging te bevorderen.

Uitgave van deze richtlijn is mogelijk gemaakt door financiële ondersteuning van Stichting Haemophilia.

Richtlijn

Diagnostiek en behandeling van hemofilie en aanverwante hemostasestoornissen

Inhoudsopgave

Samenstelling van de werkgroep	7
Inleiding	9
1. Laboratoriumdiagnostiek van hemofilie-A, -B en de ziekte van von Willebrand	13
2. Behandeling van hemofilie-A en -B	25
3. Draagsters van hemofilie: bloedingsneiging, prenatale diagnostiek, zwangerschap en bevalling	39
4. Pediatrische aspecten van hemofilie-A en -B	51
5. Profylactische behandeling en thuisbehandeling van hemofilie	67
6. Behandeling van patiënten met remmers bij hemofilie-A en -B en de ziekte van von Willebrand	73
7. Orthopedische behandeling en revalidatie bij problemen van het houdings- en bewegingsapparaat bij hemofiliepatiënten	91
8. De ouder wordende hemofiliepatiënt en comorbiditeit	101
9. Behandeling van de ziekte van von Willebrand	115
10. Verworven hemofilie-A en de ziekte van von Willebrand	127
11. Overige congenitale stollingsfactordeficiënties en congenitale trombocytopathie	135
12. Organisatie van de hemofiliebehandeling in Nederland	155
13. Organisatie, kwaliteit en veiligheid van de hemofiliebehandeling vanuit de patiënt gezien: visie van de Nederlandse Vereniging van Hemofilie-Patiënten	165

Bijlagen	171
1 Desmopressine	171
2 Stollingsfactorconcentraten	177
3 Belangrijke adressen en websites	181

Samenstelling van de werkgroep

Redactie

- Dr. F.W.G. Leebeek, internist-hematoloog, voorzitter NVHB, Erasmus MC, Rotterdam
- Dr. E.P. Mauser-Bunschoten, arts, secretaris NVHB, Universitair Medisch Centrum, Utrecht

Auteurs

- Drs. P.C. ter Avest, arts, Universitair Medisch Centrum, Utrecht
- Dr. H.M. van den Berg, kinderarts, Universitair Medisch Centrum, Utrecht
- F.M. Dekker, Nederlandse Vereniging van Hemofilie-Patiënten, Badhoevedorp
- Dr. H.C.J. Eikenboom, internist-hematoloog, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- Dr. K. Fijnvandraat, kinderarts, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- Dr. K. Fischer, kinderarts-epidemioloog, Universitair Medisch Centrum, Utrecht
- Drs. A. de Goede-Bolder, kinderarts, Erasmus MC, Rotterdam
- Prof. dr. Ph.G. de Groot, biochemicus, Universitair Medisch Centrum, Utrecht
- Dr. K. Hamulyák, internist-hematoloog, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht
- Dr. L. Heijnen, revalidatiearts, Universitair Medisch Centrum, Utrecht
- Dhr. P. de Kleijn, fysiotherapeut, Universitair Medisch Centrum, Utrecht
- Dr. M.J.H.A. Kruip, internist-hematoloog, Erasmus MC, Rotterdam
- Dr. F.W.G. Leebeek, internist-hematoloog, voorzitter NVHB, Erasmus MC, Rotterdam
- Dr. P.W.G. van der Linden, internist-hematoloog, Kennemer Gasthuis, Haarlem
- Dr. E.P. Mauser-Bunschoten, arts, secretaris NVHB, Universitair Medisch Centrum, Utrecht
- Dr. F.J.M. van der Meer, internist, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- Prof. dr. J. van der Meer, internist-hematoloog, lid NVHB-bestuur, Universitair Medisch Centrum, Groningen†
- Prof. dr. J.C.M. Meijers, biochemicus, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- Dr. J.A. van Mourik, biochemicus, Sanquin, Amsterdam
- Dr. I. Nováková, internist-hematoloog, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen
- Dr. G.C.M.L. Page-Christiaens, gynaecoloog, Universitair Medisch Centrum, Utrecht
- Dr. M. Peters, kinderarts, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- Dr. A.C. van Rinsum, orthopedisch chirurg, Universitair Medisch Centrum, Utrecht
- Dr. G. Roosendaal, arts, Universitair Medisch Centrum, Utrecht
- Dr. E.M.G.J. Schipper-Reintjes, internist-hematoloog, Nederlandse Vereniging van Hemofilie-Patiënten, Badhoevedorp
- Dr. R.E.G. Schutgens, internist-hematoloog, Universitair Medisch Centrum, Utrecht
- Dr. A.H.J.T. Vriends, klinisch geneticus, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Inleiding

F.W.G. Leebeek, E.P. Mauser-Bunschoten

In 1987 werd de eerste consensusbijeenkomst gehouden over de behandeling van hemofilie in Nederland. Hierin werd getracht landelijke overeenstemming te bereiken over de behandeling van hemofilie, om zo voorwaarden te creëren voor een optimale behandeling van hemofiliepatiënten. Ook werd hiermee getracht te komen tot een goed en veilig gebruik van stollingsfactoren. Er werd een document opgesteld waarin aan de hand van stellingen de overeenstemming tussen de behandelaars werd verduidelijkt.¹

In 1996 volgde de tweede consensus hemofiliebehandeling,² waarin de nieuwe ontwikkelingen werden samengevat en de behandeling door een voorbereidingswerkgroep onder voorzitterschap van prof. dr. E. Briët verder werd beschreven. Dit werd destijds begeleid door het Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO.

De afgelopen jaren zijn er veel ontwikkelingen geweest in de hemofiliebehandeling en zijn er ook nieuwe inzichten in de behandeling van complicaties. De belangrijkste verandering in de afgelopen jaren in de hemofiliezorg betreft de aanwijzing van hemofiliebehandelcentra in 2000, zoals vastgelegd in de beleidsvisie *Hemofilie en aanverwante stoornissen* van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport.³ Hierdoor is de organisatie van de zorg geconcentreerd en de logistiek gewijzigd. Het doel van de concentratie van zorg is te komen tot verbetering van de behandeling van hemofiliepatiënten en patiënten met andere stollingsstoornissen. Wetenschappelijk gezien is er veel vooruitgang geboekt. De behandeling van hemofilie met stollingsfactorproducten is sterk verbeterd, doordat meer en albuminevrije recombinantfactor-VIII- en factor-IX-producten op de markt zijn gekomen. De plasma-producten zijn veiliger geworden en nieuwe besmettingen met door bloed overdraagbare virussen of andere ziekteverwekkers zijn niet meer gemeld. In de afgelopen jaren zijn de eerste goed gecontroleerde onderzoeken uitgevoerd naar de waarde van profylaxe van hemofilie-A-patiënten met stollingsfactorconcentraten.⁴ Ook zijn er nieuwe inzichten verkregen in de pathogenese van het ontstaan van antistoffen (remmers) tegen factor VIII en factor IX door grote internationale samenwerkingsverbanden.

In de afgelopen twee jaar hebben de hemofiliebehandelaars, verenigd in de Nederlandse Vereniging van Hemofiliebehandelaars (NVHB), in samenwerking met andere medisch specialisten die betrokken zijn bij de behandeling van hemofiliepatiënten een nieuwe richtlijn opgesteld. Dit is gebeurd met medewerking van vertegenwoordigers van de Nederlandse Vereniging van Hemofilie-Patiënten (NVHP). De hoofdstukken zijn geschreven door enkele hemofiliebehandelaars en andere specialisten, waarna ze zijn gelezen door alle NVHB-leden en besproken in consensusvergaderingen. Na aanpassing van de teksten door de auteurs zijn de hoofdstukken in een vergadering geaccordeerd door de NVHB-leden. De redactie is gevoerd door twee redactieleden. De auteurs staan vermeld op pagina 7.

Bij het opstellen van de richtlijn is gebruikgemaakt van onderzoeken en literatuurzoekstrategieën. De literatuur werd ingedeeld naar de mate van bewijskracht (zie *tabel 1*). Hierbij werd de gradering aangehouden die ook in eerdere hemoflierichtlijnen in de Verenigde Staten en Groot-Brittannië werd gebruikt en die is gebaseerd op de *US Agency for Health Care Policy and Research*. Indien dit mogelijk was, werden de aanbevelingen gebaseerd op het bewijs dat de aanbeveling ondersteunt.^{5,6}

Tabel 1 Indeling van de literatuur naar mate van bewijskracht

Bewijskracht	Soort bewijs
Graad 1	Bewijs verkregen van meta-analyse van gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken (1a) of ten minste één gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek (1b)
Graad 2	Bewijs verkregen uit ten minste één goed gedefinieerd gecontroleerd onderzoek, zonder randomisatie (2a) of een cohort- of patiëntcontroleonderzoek van goede kwaliteit (2b)
Graad 3	Bewijs verkregen uit goed gedefinieerde, niet-experimentele beschrijvende onderzoeken, zoals vergelijkende onderzoeken, correlatieonderzoeken of patiëntcontroleonderzoek van slechte kwaliteit
Graad 4	Bewijs verkregen van expertpanels of opinies van deskundigen

Op basis van de beschikbare literatuur werd een aanbeveling geformuleerd. Het niveau van aanbeveling werd gekoppeld aan de gradering van het bewijs (*tabel 2*).

Tabel 2 Niveau van aanbeveling

Niveau	Soort bewijs
A	Een onderzoek van graad 1a of graad 1b
B	Ten minste twee onderzoeken van graad 2a, 2b of graad 3
C	Berustend op bewijs van graad 4

Helaas zijn er nog weinig gerandomiseerde onderzoeken uitgevoerd in het onderzoeksveld van hemofilie en aanverwante bloedingsziekten en is het niveau van aanbeveling meestal B of C berustend op bewijs van graad 3 of 4.

De onderhavige publicatie omvat de nieuwe richtlijn voor hemofoliebehandeling 2009. De NVHB hoopt met deze richtlijn de kwaliteit van de zorg voor patiënten met hemofilie en aanverwante stoornissen te optimaliseren.

Literatuur

1. Nederlandse vereniging van hemofiliebehandelaren i.o. CBO. Consensus bijeenkomst. Behandeling van Hemofilie. 1987. ISBN 90-6910-040-1.
2. NVHP/CBO/NVHB, Syllabus Consensus Hemofilie: behandeling en verantwoordelijkheid. 1996. ISBN 90-6919-191-2.
3. Borst-Eijlers E. Beleidsvisie hemofilie (Nr.CSZ/ZT-9820982). Staatscourant. 1999, 161:8. www.minvws.nl.
4. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med.* 2007;357:535-44.
5. Lee CA, Chi C, Pavord SR, et al. The obstetric and gynaecological management of women with inherited bleeding disorders-review guidelines produced by a taskforce of UK Haemophilia Centre Doctors' organization. *Haemophilia.* 2006;12:301-36.
6. Bolton-Maggs PHB, Stobart K, Smyth RL. Evidence-based treatment of haemophilia. *Haemophilia.* 2004;10(suppl 4): 20-4.

Hoofdstuk 1

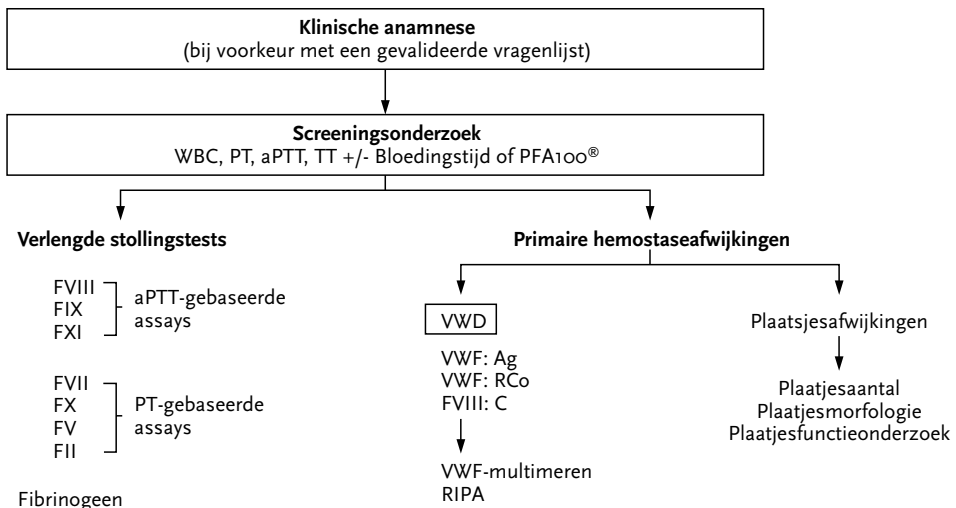
Laboratoriumdiagnostiek van hemofilie-A, -B en de ziekte van von Willebrand

J.C.M. Meijers, Ph.G. de Groot, J.A. van Mourik

Inleiding

Het belangrijkste aspect bij de diagnostiek van patiënten met een bloedingsneiging is een goede anamnese van de patiënt en zijn/haar familie. Dit geeft niet alleen uitsluitel over een aangeboren of verworven afwijking, maar de anamnese kan ook informatie geven over de vraag of de oorzaak van de bloedingsneiging in de primaire of secundaire hemostase moet worden gezocht. Bij een positieve anamnese dient laboratoriumonderzoek te worden uitgevoerd. Eerst wordt oriënterend onderzoek uitgevoerd en indien nodig wordt dit gevolgd door specifieke analyses (figuur 1.1). Voor het stellen van een betrouwbare diagnose zijn minimaal twee onafhankelijke bloedafnamen en bepalingen noodzakelijk, tenzij de desbetreffende afwijking al binnen een familie bekend is. In de praktijk betekent dit dat na een eerste bevinding de patiënt in een later stadium opnieuw moet worden onderzocht.

Figuur 1.1 Diagnostisch algoritme voor een patiënt met een bloedingsneiging



WBC = whole blood cell count; PT = protrombinetijd; aPTT = geactiveerde partiële tromboplastinetijd; TT = trombinetijd; PFA = platelet function analyzer; VWD = von Willebrand disease; VWF = vonwillebrandfactor; Ag = antigeen; RCo = ristocetinecofactor-activiteit; C = stolactiviteit; RIPA = ristocetinegeïnduceerde bloedplaatjesagglutinatie.

Voor het laboratoriumonderzoek van bloedstolling is een goed afgenomen monster noodzakelijk. Hiervoor wordt citraatbloed (negen delen bloed met één deel citraat, 3,2% of 0,109 M) 15 minuten gecentrifugeerd bij 2500 g. Citraat is een zwakke calciumionchelator, zodat na toevoeging van extra calciumionen aan het plasma de stolling weer op gang kan worden gebracht. De meeste stolltests zijn op dit principe gebaseerd: gemeten wordt de tijd nodig voor fibrinevorming na toevoeging van calciumionen. Ook kan de activiteit van het gevormde trombine worden bepaald. Mogelijke foutenbronnen bij bloedafname voor stollingsonderzoek zijn onder andere de volgende:

1. Contaminatie met weefselvocht bij bloedafname. Weefselvocht bevat *tissue-* weefselfactor, waardoor al in de afnamebuis het stollingsproces op gang wordt gebracht. Een venapunctie dient door een ervaren persoon te worden uitgevoerd. De eerste 2 ml bloed dient niet voor stollingsonderzoek te worden gebruikt. Ook bij afname uit katheters dient rekening te worden gehouden met contaminatie met heparine, wondvocht of infusievloeistoffen.
2. Om praktische redenen vindt bloedafname plaats door middel van een gesloten systeem met vacuüm. Voor de meeste bepalingen is dit acceptabel. Echter, aangezien bij het gebruik van een vacuümsysteem de bloedplaatjes kunnen worden geactiveerd, verdient het de voorkeur bij bloedplaatjesafwijkingen een afname te doen zonder vacuüm. Het gebruik van een vacuümsysteem kan ook ernstige hematoomvorming bij de patiënt met een bloedingstoornis veroorzaken.
3. Een niet goed gevulde afnamebuis. Bij minder dan 90% vulling van een 2,7 ml-afnamebuis of 80% vulling van een 5 ml-afnamebuis is de verhouding citraat ten opzichte van plasma te hoog. Dit leidt tot verlenging van stollingstijden. Niet goed gevulde buizen dienen niet voor stollingsonderzoeken te worden gebruikt.
4. Afwijkingen van de hematocriet. Bij een te hoge (> 55%) of een te lage (< 20%) hematocriet is de verhouding tussen citraat en plasma niet goed. Hierdoor worden de stollingstests gestoord. Als dit zich voordoet, dient het citraatvolume in de afnamebuis te worden aangepast.
5. Contact met glas, waardoor activatie van stollingssysteem optreedt. Afname voor stollingsonderzoek dient daarom te gebeuren in buizen van plastic of gesiliconeerd glas.
6. Contaminatie met bloedcellen bij de bereiding van plasma.
7. Plasma te lang bij kamertemperatuur laten staan. Na centrifugatie dient plasma te worden bewaard op smeltend ijs, omdat vooral factor V en VIII instabiel zijn en denatureren. Analyse dient zo snel mogelijk na afname te worden uitgevoerd. Indien dit niet mogelijk is, kan het monster worden ingevroren bij -20 of -70 °C. Echter, in het geval van factor VIII kan dit leiden tot een reductie van 10 tot 20% van de activiteit. Diagnose van patiënten met een laag factor VIII dienen dan ook te worden bevestigd met vers materiaal.

Hemofilie-A

Hemofilie-A is het gevolg van de afwezigheid of een afwijking van stollingsfactor VIII. Bij de aangeboren vorm komt dit door een defect in het factor-VIII-gen. Factor VIII is een glycoproteïne met een lage plasmaconcentratie van ongeveer 0,2 µg/ml. De synthese vindt

grotendeels plaats in de lever, vooral in de sinusoidale endotheelcellen. In bloed komt factor VIII in een complex voor met vonwillebrandfactor (VWF). Factor VIII draagt samen met fosfolipiden, calcium en geactiveerd factor IX zorg voor de omzetting van factor X in factor Xa. Om biologisch actief te kunnen zijn moet factor VIII eerst worden geactiveerd door trombine of factor Xa. De geactiveerde factor VIII werkt zelf niet als proteolytisch enzym, maar versterkt de werking van factor IXa. Voor de regulatie van de activiteit van factor VIII is de inactivering van factor VIIIa door geactiveerd proteïne C van belang.

Het factor-VIII-gen, waarvan de volledige basevolgorde (maar liefst 186.000 basen) is vastgesteld, ligt op de lange arm van het X-chromosoom. Het gen is verdeeld over 26 exonen met daartussen 25 intronen. Het cDNA is circa 9 kilobasen lang en codeert voor 2351 aminozuren. De eerste 19 aminozuren vormen de signaalsequentie die van belang is voor de secretie van de factor VIII. Dit *leader*-peptide wordt tijdens het transport in het golgi-apparaat van de factor VIII geknipt. Het factor-VIII-eiwit is opgebouwd uit een zestal domeinen. Allereerst zijn er drie zogenoemde A-domeinen te herkennen (aminozuur 1-329, 380-711 en 1649-2019). Deze drie A-domeinen zijn voor ongeveer 30% identiek wat betreft de aminozuursamenstelling en volgorde. Tussen het tweede en derde A-domein ligt het zogenoemde B-domein van 983 aminozuren. Volgend op het derde A-domein liggen twee C-domeinen met ongeveer 40% onderlinge overeenkomst in aminozuurvolgorde. Het factor-VIII-eiwit heeft dus als globale structuur A1-A2-B-A3-C1-C2. A-domeinen zijn ook kenmerkend voor andere bloedeiwitten, zoals ceruloplasmine en stollingsfactor V. Dit laatstgenoemde eiwit is in opbouw vrijwel identiek aan factor VIII en bezit, behalve drie A-domeinen en een B-domein, ook twee C-domeinen. Het B-domein van factor VIII wordt gecodeerd door een ongewoon groot exon van 3106 nucleotiden. Dit domein kent geen overeenkomsten met segmenten van andere eiwitten en lijkt uniek voor de factor VIII.

Diagnostiek

Primaire diagnostiek

Patiënten met hemofilie-A hebben een verlengde geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT, cefalinetijd), terwijl de protrombinetijd normaal is. Bij een factor-VIII-concentratie van 30% (0,3 eenheden (IE)/ml) en hoger kan de aPTT ook een normale stoltijd geven. Verder hebben patiënten met hemofilie-A een normale of soms licht verlengde bloedingstijd. De concentratie van VWF in plasma is normaal. De uiteindelijke diagnose hemofilie-A wordt gesteld aan de hand van de factor-VIII-stolactiviteit gemeten in een 1-stapsstollingstest. Daarnaast bestaat ook de mogelijkheid om de activiteit van factor VIII te bepalen met chromogene reagentia. Het verdient echter de voorkeur gebruik te maken van een zo fysiologisch mogelijk systeem, en daardoor is de stollingstest de eerste keuze. Behalve de 1-staps- is er ook een 2-stapsstollingstest. Deze wordt minder gebruikt omdat die gecompliceerder is en moeilijker te automatiseren. Echter, in ongeveer eenderde van de gevallen van milde hemofilie-A wordt de concentratie van factor VIII in de 1-stapstest overschat ten opzichte van de 2-stapstest (of een chromogene test met langere incubatietijden). In deze gevallen lijkt de 2-stapstest beter

overeen te komen met de bloedingsneiging. Dit wordt onder meer veroorzaakt door de langere incubatietijd in de 2-stapstest, waardoor deze gevoeliger is voor labiele vormen van factor VIII.

Afhankelijk van de ernst van de hemofilie zal een factor-VIII-concentratie worden gevonden van < 1% (0,01 IE/ml) (ernstige hemofilie), tussen 1 en 5% (0,01-0,05 IE/ml) (matig ernstig) en > 5% (0,05 IE/ml) (mild). Het verdient aanbeveling de diagnose en de ernst van de afwijking niet vast te stellen op basis van een eenmalige factorbepaling, maar het onderzoek te herhalen met opeenvolgende plasmamonsters. Vergelijking van de uitslag met de uitslag van andere hemofiliepatiënten uit dezelfde familie kan behulpzaam zijn. De diagnose kan eventueel worden bevestigd met behulp van DNA-diagnostiek.

Soms wordt een verlaagd factor VIII veroorzaakt door mutaties in vonwillebrandfactor (VWF), zoals wordt gevonden bij de ziekte van von Willebrand type 2N. Het gevolg van deze mutaties is dat factor VIII niet kan binden aan VWF, waardoor de klaring van factor VIII sterk wordt verhoogd en daardoor de plasmaspiegels laag zijn. In tegenstelling tot de klassieke vorm van hemofilie is deze vorm van hemofilie niet X-chromosoom gebonden.

Factor-VIII-antigeen

Het is mogelijk met behulp van antilichamen het factor-VIII-antigeen te bepalen. Bij het merendeel van de patiënten komt het factor-VIII-antigeen overeen met de factor-VIII-stolactiviteit. Soms is het factor-VIII-antigeengehalte hoger dan de stolactiviteit (ook wel *cross reactive material* (CRM)-positief genoemd). Dit wijst op de aanwezigheid van een afwijkende vorm van factor VIII met afwezigheid of geringe stolactiviteit.

DNA-diagnostiek

DNA-analyse is een belangrijk hulpmiddel bij de diagnostiek en behandeling van hemofilie-A. Het voordeel van kennis van de specifieke mutatie bij een bepaalde patiënt en zijn familie is dat *genetic counseling* wordt vereenvoudigd. Onderzoek naar mutaties in het factor-VIII-gen is op gang gekomen met het in zwang raken van de *polymerase chain reaction* (PCR, polymerasekettingreactie). Daarnaast speelt de introductie van globale screeningstechnieken voor het opsporen van mutaties een belangrijke rol. Kenmerkend voor deze methoden is dat ze op een snelle manier mutaties kunnen aantonen in een PCR-fragment. Van de afwijkende fragmenten kunnen vervolgens de basenvolgorde worden bepaald om de precieze mutatie te weten te komen. Ongeveer de helft van alle ernstige vormen van hemofilie-A wordt veroorzaakt door één bepaald type mutatie, een inversie van een gedeelte van het X-chromosoom (intron-22-inversie). In alle andere gevallen is er sprake van zeer verschillende defecten, zoals vele puntmutaties, diverse korte deleties en inserties, en ook grote deleties. Door de mogelijkheid van een inversie is de diagnostiek bij ongeveer 50% van de patiënten met ernstige hemofilie-A aanzienlijk vereenvoudigd. Daarom wordt bij ernstige hemofilie-A eerst naar deze inversie gezocht. De mutaties die zijn gevonden in het factor-VIII-gen, worden verzameld en gepubliceerd in een internationale database (HAMSTeRS database: <http://europium.csc.mrc.ac.uk>).

Factor-VIII-remmerbepaling

Remmers, dat wil zeggen antilichamen die de factor-VIII-functie remmen, kunnen ontstaan bij hemofiliepatiënten, maar ook bij personen die zelf geen hemofilie hebben. De kinetiek van de remmer kan bij deze twee groepen patiënten verschillend zijn. Bij patiënten zonder hemofilie wordt factor-VIII-activiteit in het bloed vaak niet volledig geneutraliseerd. Dit kan ook het geval zijn bij een remmer die zich vormt bij een patiënt met lichte hemofilie. Bij een routinematig stollingsonderzoek zal aanwezigheid van een remmer van factor VIII de aPTT verlengen, terwijl de protrombinetijd normaal is. De aanwezigheid van een remmer kan in eerste instantie worden bevestigd door gelijke delen normaal- en patiëntenplasma twee uur te incuberen bij 37 °C en vervolgens de aPTT te bepalen. Als controle dient een mengsel van normaal plasma met hemofiel plasma zonder remmer. Een verlengde stollingstijd in het mengsel van patiënt en normaal plasma is een aanwijzing voor de aanwezigheid van een remmer. Aangezien remmers tegen alle intrinsieke stollingsfactoren hetzelfde beeld geven, en ook de aanwezigheid van een lupus anticoagulans een verlengde stollingstijd kan geven, dient een specifieke bepaling voor een remmer gericht tegen factor VIII te worden uitgevoerd. Hierin wordt het patiëntenplasma in oplopende verdunning gemengd met normaal plasma en wordt vervolgens de factor-VIII-concentratie in het mengsel gemeten. Een aantal punten is belangrijk voor de juiste uitvoering van deze bepaling. Patiënten- en controleplasma dienen twee uur te worden geïncubeerd, omdat bij sommige patiënten langzaam reagerende antistoffen aanwezig zijn. Daarnaast is het belangrijk ervoor te zorgen dat tijdens deze twee uur incubatie het mengsel wordt gebufferd op pH 7,4. Het verlopen van de pH van de buffer maakt de assay onnauwkeurig voor de bepaling van lagetiterremmers. Bovendien wordt het aanbevolen eventueel aanwezige restfactor-VIII-activiteit in het patiëntenplasma eerst te inactiveren door een incubatie bij 56 °C. Deze restactiviteit kan de uitslag van de bepaling beïnvloeden.

De concentratie van de remmer wordt uitgedrukt in Bethesda-eenheden. Deze eenheid is gedefinieerd als de verdunning van het patiëntenplasma die na twee uur incubatie met het verdunde plasma bij 37 °C 50% van de factor-VIII-activiteit in normaal plasma inactieveert.

Hemofilie-B

Hemofilie-B is het gevolg van de afwezigheid of een afwijking van factor IX. Factor IX is een vitamine-K-afhankelijk eiwit dat wordt gemaakt in de hepatocyt. De concentratie in plasma is ongeveer 4 µg/ml. Factor IX is een glycoproteïne dat uit één keten bestaat met een molecuulgewicht van 56.000. In het N-terminale gedeelte van het molecuul bevindt zich een aantal glutaminezuurresiduen die door een carboxylase in de aanwezigheid van vitamine K worden omgezet in γ -carboxyglutaminezuren. Via deze γ -carboxyglutaminezuren bindt het eiwit in een calciumionspecifieke conformatie aan negatief geladen fosfolipidenoppervlakken. Factor IX wordt geactiveerd door factor XIa in aanwezigheid van calcium of door factor VIIa en *tissue factor*. Geactiveerd factor IX

bestaat uit een lichte keten met een molecuulgewicht van 17.000 en een zware keten met een molecuulgewicht van 28.000. Beide ketens worden bij elkaar gehouden door een disulfidebrug. De lichte keten bevat de γ -carboxyglutaminezuurresiduen, de zware keten het actieve centrum van het katalytische domein. Factor IXa zet factor X om in factor Xa.

Het factor-IX-gen ligt op de lange arm van het X-chromosoom in band q27. Het gen bevat acht exonen. Exon 1 en een gedeelte van exon 2 coderen voor het pre- en propeptide. Het restant van exon 2 en exon 3 coderen voor het GLA-domein dat 12 γ -carboxyglutamylresiduen bevat. Exon 4 en 5 coderen elk voor een EGF-domein. Exon 6 codeert voor het gedeelte van factor IX dat niet alleen het activeringspeptide omvat, maar ook de aminoterminus van het katalytische domein. Het activeringspeptide komt vrij wanneer twee knippen worden gegeven door factor XIa of factor VIIa. Exonen 8 en 9, ten slotte, coderen voor het katalytische domein.

Diagnostiek

Primaire diagnostiek

Patiënten met hemofilie-B hebben een verlengde aPTT. De verlenging van de aPTT hangt af van het factor-IX-gehalte. Patiënten met lichte hemofilie-B en factor-IX-gehalten > 30% (0,3 IE/ml) kunnen een normale aPTT hebben. Patiënten met hemofilie-B hebben een normale bloedingstijd. De protrombinetijd is over het algemeen normaal. De uiteindelijke diagnose 'hemofilie-B' zal moeten worden gesteld aan de hand van een specifieke activiteitsbepaling van factor IX.

Aangezien factor IX een vitamine-K-afhankelijke factor is, kan er geen accurate analyse van factor IX worden gedaan bij vitamine-K-deficiëntie of het gebruik van vitamine-K-antagonisten.

Patiënten met ernstige hemofilie-B hebben factor-IX-activiteitsniveaus < 1% (0,01 IE/ml), de matig ernstige vorm wordt gekenmerkt door concentraties tussen 1 en 5% (0,01-0,05 IE/ml), terwijl we van milde hemofilie-B spreken wanneer de factor-IX-activiteit groter is dan 5% (0,05 IE/ml).

Factor-IX-antigeen

Het is mogelijk met behulp van antilichamen het factor-IX-antigeen te bepalen. Bij ongeveer eenderde van de gevallen is er sprake van normale factor-IX-antigeenconcentraties en variabele concentraties van factor-IX-activiteit (zogenoemd CRM-positief). Dit wijst op de aanwezigheid van een disfunctionerend factor IX.

DNA-diagnostiek

Na de introductie van de PCR-techniek is een groot aantal mutaties in het factor-IX-gen opgehelderd. De mutaties die zijn gevonden in het factor-IX-gen worden verzameld en gepubliceerd in een internationale database (<http://www.kcl.ac.uk/ip/petergreen/haemBdatabase.html>). De mutaties liggen verspreid over alle domeinen en regulatoire delen van het factor-IX-gen met uitzondering van het poly(A)signaal. Verschillende mutaties zijn gevonden in de

promotor van het factor-IX- gen, die vrijwel allemaal verantwoordelijk zijn voor hemofilie-B-Leyden. Bij deze bijzondere vorm van hemofilie hebben de patiënten een meer of minder ernstige bloedingsneiging tot het moment dat de puberteit zich aandient. Vanaf dat moment verschijnt er spontaan steeds meer factor IX in het bloed en neemt de bloedingsneiging af.

Factor-IX-remmerbepaling

Een remmer van factor IX komt bij 2-4% van de hemofilie-B-patiënten voor. De bepaling geschiedt op gelijke wijze als bij factor VIII, waarbij ter vaststelling van een factor-IX-remmer een specifieke factor-IX-bepaling wordt uitgevoerd.

Ziekte van von Willebrand

De ziekte van von Willebrand is het gevolg van een verlaagd of abnormaal functionerend VWF. Zowel de klinische symptomen als de laboratoriumuitslagen kunnen zeer hetero-geen zijn.

VWF is een glycoproteïne met een molecuulgewicht van 270.000 (monomeer). Twee van deze bouwstenen van het rijpe VWF vormen dimeren, die op hun beurt polymeriseren tot hoogmoleculaire multimeren. Het eiwitsplitsende enzym ADAMTS₁₃, het enzym dat ontbreekt bij trombotische trombocytopenische purpura, is verantwoordelijk voor de proteolytische afbraak van de hoogmoleculaire multimeren. De uiteinde-lijke grootte van de multimeren ligt niet vast, en multimeren met molecuulgewichten variërend tussen 1,5 en 15 miljoen worden in plasma aangetroffen. Het gen dat codeert voor VWF, ligt op de korte arm van chromosoom 12 (12p12-ter) en beslaat ongeveer 180 kilobasen. De coderende sequentie is verdeeld over niet minder dan 52 exonen. Op chromosoom 22q11-13 ligt een partieel pseudogen dat voor ongeveer 97% identiek is aan het corresponderende gedeelte van het actieve VWF-gen. VWF wordt gesynthetiseerd door endotheel en megakaryocyten. Afgifte aan het bloed vindt constitutief plaats door het endotheel. Daarnaast bestaat er een gereguleerde secretie vanuit de weibel-palade-lichaampjes van het endotheel en de α -granula van de bloedplaatjes. Evenals factor VIII heeft VWF een typische domeinstructuur. Deze wordt aangeduid als: D1-D2-D'-D3-A1-A2-A3-D4-B-C1-C2-Ck.

VWF speelt een belangrijke rol in de bloedstelping als adhesie-eiwit door eerst zelf aan een beschadigde vaatwand of het onderliggende bindweefsel te hechten. Door de hechting ondergaat VWF een conformatieverandering, waardoor het in staat is een interactie aan te gaan met glycoproteïne Ib van het bloedplaatje. Deze laatste interactie kan worden nagebootst met het (obsolete) antibioticum ristocetine of met het slangengif botrocetine. Bij incubatie van plaatjesrijk plasma met ristocetine bindt VWF aan het glycoproteïne Ib van de bloedplaatjes en treedt agglutinatie van bloedplaatjes op. Deze eigenschap is de basis voor de ristocetinecofactor-activiteitbepaling van VWF. Naast deze rol bij de adhesie van bloedplaatjes functioneert VWF in de hemostase doordat het een belangrijke rol speelt in de bloedplaatjes-bloedplaatjesinteractie. Daarnaast is VWF het dragereiwit van factor VIII. Deze interactie is noodzakelijk voor een normale overlevingsduur van factor VIII in de circulatie.

Diagnostiek

Primaire diagnostiek

Voor de diagnose van de ziekte van von Willebrand zijn de volgende bepalingen belangrijk: bloedingstijd of PFA100® (*Platelet Function Analyzer*), VWF-antigeen (VWF:Ag), ristocetinefactor-activiteit (VWF:RCo), factor VIII, VWF-multimerenpatroon in plasma en plaatjesagglutinatie van bloedplaatjes in plaatjesrijk plasma met verschillende concentraties ristocetine (RIPA), bepaling van bloedplaatjesaantal en -grootte en de bloedgroep. Bij de interpretatie van de uitslagen moet worden betrokken dat bij bloedgroep O de normaalwaarden voor VWF:Ag, factor VIII en VWF:RCo lager zijn dan bij de andere bloedgroepen. Niet elke (milde) verlaging van de VWF-spiegel heeft een verhoogde bloedingsneiging tot gevolg.

Tijdens inspanning, infecties en zwangerschap worden hogere concentraties dan normaal gevonden, behalve bij de ziekte van von Willebrand type 2B. Ook in de tijd kunnen de concentraties variëren. Herhaald onderzoek is dan ook meestal nodig. Een valkuil bij de diagnostiek kan ook hypothyreoïdie zijn. Hierbij worden soms verlaagde VWF-gehalten gevonden. Bij aandoeningen zoals lymfoproliferatieve ziekten en SLE moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van een verworven ziekte van von Willebrand (autoantistoffen tegen VWF).

Kwantitatieve VWF-defecten worden verdeeld in een gedeeltelijk tekort (type 1) en een vrijwel volledig tekort (type 3). Kwalitatieve VWF-defecten (type 2) worden onderverdeeld in vier subgroepen: type 2A, 2B, 2M en 2N (*tabel 1.1*).

Bij de klassieke vorm van de ziekte van von Willebrand (type 1), een autosomaal dominant overervende aandoening, kan de bloedingstijd verlengd zijn en is er een verlaagde VWF:Ag-, VWF:RCo- en factor-VIII-spiegel. In principe is het VWF-multimerenpatroon normaal. De diagnose 'ziekte van von Willebrand type 1' is in de praktijk op grond van laboratoriumonderzoek en de anamnese vaak moeilijk te stellen. Er is een brede overlap met de normale populatie, zowel wat betreft VWF-parameters als wat betreft de bloedingsymptomen. Een laag VWF kan ook worden opgevat als een risicofactor voor een bloeding en rechtvaardigt niet altijd de diagnose ziekte van von Willebrand type 1.

Bij de autosomaal recessieve vorm, type 3, is de bloedingstijd verlengd en is er vrijwel geen VWF aantoonbaar in plasma en plaatjes. Ook factor VIII is, door het ontbreken van het dragereiwit VWF, sterk verlaagd. Bloedplaatjesaantal en -grootte zijn normaal.

Kenmerkend voor alle typen 2 (behalve type 2N) is dat de VWF:RCo sterker verlaagd is dan VWF:Ag. Wanneer VWF:RCo minder dan 70% is dan VWF:Ag, moet worden gedacht aan type 2. De variaties in de VWF:RCo-bepaling zijn echter zodanig dat bij lage concentraties VWF deze regel alleen als indicatie voor verder onderzoek kan worden gebruikt.

Bij type 2A is de bloedingstijd verlengd en VWF:RCo sterk verlaagd, terwijl VWF:Ag en factor VIII licht verlaagd zijn. Bij deze combinatie van uitslagen moet het VWF-multimerenpatroon worden vastgesteld, hetgeen bij type 2A een vermindering van de intermediaire en hoge multimeren laat zien. Een alternatief is het meten van de collageenbindingsactiviteit van VWF. De lage multimeren van VWF hebben een verminderde bindingscapaciteit aan collageen.

Ook bij de ziekte van von Willebrand type 2B is de bloedingstijd verlengd en is VWF:RCo variabel maar meestal verminderd en zijn VWF:Ag, factor VIII en plaatjes-aantal in het algemeen licht verlaagd. Patiënten met ziekte van von Willebrand type 2B worden gediagnosticeerd door middel van een verhoogde neiging van hun bloedplaatjes om te agglutineren met lagere concentraties ristocetine. Wanneer agglutinatie optreedt bij concentraties ristocetine kleiner dan of gelijk aan 0,6 mg/ml (normaal is groter dan of gelijk aan 1,0 mg/ml), heeft de patiënt type 2B. Het multimerenpatroon in plasma laat meestal een vermindering van de hoge multimeren zien. Bij stress of na toediening van DDAVP kan er een verdere daling optreden van de hoge multimeren. Regelmatig is er een trombocytopenie met soms vergrote bloedplaatjes. Het type 2B moet worden onderscheiden van het *platelet-type* van de ziekte van von Willebrand. Bij type 2B gaat het om een afwijkend VWF-molecuul dat een verhoogde neiging tot binding aan bloedplaatjes heeft; bij het *platelet-type* gaat het om afwijkende GPIb op de bloedplaatjes, waardoor GPIb een verhoogde neiging heeft tot binding van normaal VWF.

De subgroep type 2M wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van alle multimeren, maar een sterk verlaagde ristocetine- en/of botrocetinesfactor-activiteit ten opzichte van de hoeveelheid antigeen. Deze mutaties resulteren in het verlies van affiniteit van VWF voor GPIb.

Bij type 2N verhindert een mutatie in VWF de binding van factor VIII, maar is er geen stoornis in de adhesiefunctie. De bloedingstijd is daarom normaal, terwijl factor VIII verlaagd is. Deze autosomaal recessieve variant moet worden overwogen bij de differentiaaldiagnostiek van een lichte of matig ernstige hemofilie-A.

Tabel 1.1 Kenmerken van typen van de ziekte van von Willebrand

	Type					Platelet-type	
	1	2A	2B	2M	2N	3	
Kenmerk							
VWF:Ag	↓	N/↓	N/↓	N/↓	N	↓↓↓	N/↓
VWF:RCo	↓	↓↓	↓	↓↓	N	↓↓↓	↓
Factor VIII	↓	N/↓	n/↓	n/↓	↓↓	↓↓	N/↓
Bloedings-tijd	N/↑	↑	↑	↑	N	↑↑	↑
RIPA	N/↓	↓↓	↑	↓↓	N	Afwezig	↑
Multimeren	N	HMW↓↓	HMW↓	N	N	Afwezig	HMW↓
Erfelijkheid	AD	AD	AD	AD	AR	AR	AD
Respons op DDAVP	Goed	Matig	Contra-indicatie trombocytopenie	Matig	Slecht	Slecht	Contra-indicatie trombocytopenie

VWF:RCo = VWF-ristocetinesfactor-activiteit; RIPA = ristocetinegeïnduceerde bloedplaatjesagglutinatie; HMW = hoog moleculair gewicht; AD = autosomaal dominant; AR = autosomaal recessief; N = normaal.

Type 2M is uit de tabel weggelaten omdat dit een heterogene groep van vrij zeldzame subtypen betreft.

DNA-diagnostiek

Het aantal in het VWF-gen gevonden mutaties is aanzienlijk. Er is een duidelijk verband tussen het type van de ziekte van Willebrand en de mutatie. In type 3 zijn er homozygote of dubbele heterozygote mutaties die aanleiding geven tot nul-allelen, dat wil zeggen allelen die zodanig gemuteerd zijn dat ze geen VWF meer kunnen produceren. De meest voor de hand liggende mogelijkheden zijn gehele of gedeeltelijke gendeleties of het ontstaan van stopcodons. Overigens zijn heterozygote dragers van zulke allelen merendeels asymptomatisch.

De mutaties verantwoordelijk voor de ziekte van von Willebrand type 2A zijn voornamelijk gelegen in het A₂-domein van het VWF, maar er zijn ook mutaties gevonden in het D₂-, D₃- en C₂-domein. De mutaties in type 2B en de 2M concentreren zich juist in het A₁-domein. Voor deze vormen van vonwillebrandziekte kan voor een juiste classificatie of voor de differentiatie van platelet-type-vonwillebrandziekte aanvullend DNA-onderzoek worden verricht. De type-2N-mutaties zijn geconcentreerd in D'D₃, het factor-VIII-bindende domein van VWF. De clustering van mutaties bij de verschillende type-2-varianten van de ziekte van von Willebrand, behalve in type 2A, maakt het relatief eenvoudig bij deze patiënten door middel van DNA onderzoek de diagnose te onderbouwen.

Enigszins mysterieus blijft het dominant overervende type 1 van de ziekte van von Willebrand. In ieder geval blijft deze groep niet beperkt tot symptomatische heterozygote dragers van type-3-mutaties. Resultaten van recent onderzoek wijzen erop dat de dominante type-1-groep samenhangt met mutaties van cysteïneresiduen in het D₃-domein. Wellicht hebben deze mutaties bij heterozygote dragers een dominant negatief effect doordat mutante VWF-monomeren inactieve dimeren of multimeren kunnen vormen met monomeren afkomstig van het niet-gemuteerde allel. Dit kan leiden tot een scherp gedaalde plasmaconcentratie van VWF (tot 25% van normaal bij heterozygotie). Er zijn verschillende mechanismen beschreven waardoor de concentratie van VWF in plasma is verlaagd bij type 1, zoals verminderde secretie, verhoogde klaring en verhoogde gevoeligheid voor afbraak.

De mutaties die gevonden zijn in het VWF-gen, worden verzameld en gepubliceerd in een internationale database (ISTH SSC VWF database: <http://www.sheffield.ac.uk/vwf/>).

Standaardisatie en kwaliteitscontrole

Voor het stellen van de diagnose hemofilie-A, -B of de ziekte van von Willebrand is het noodzakelijk dat het laboratorium referentiewaarden vaststelt. Hiervoor dienen monsters van gezonde individuen te worden bepaald met dezelfde methode, reagentia en apparatuur als waarmee de monsters van de patiënten worden bepaald. Het 95%-interval van de uitslagen van de gezonde individuen (bij een normale verdeling is dat het gemiddelde ± 2 SD) wordt gebruikt als referentiewaarden. Voor het vaststellen van referentiewaarden dienen minimaal 40 personen te worden gebruikt met een evenwichtige verdeling in leeftijd en geslacht. Vanwege ethische redenen zitten er nooit kinderen in deze populatie en dienen referentiewaarden voor deze groep op een andere manier te worden verkregen,

bijvoorbeeld uit de literatuur. Hierbij dient dan wel te worden opgemerkt dat de dan gebruikte referentiewaarden niet noodzakelijkerwijs toepasbaar zijn op de uitslagen van het laboratoriumonderzoek.

Bij het uitvoeren van de metingen zijn standaarden en controles nodig. De standaard wordt gebruikt voor het maken van een verdunningsreeks waarop het onbekende monster kan worden afgelezen. De standaard (een commercieel verkrijgbaar plasma of een in het laboratorium zelf bereide pool van plasma's) kan worden gekalibreerd met internationale standaarden, zodat vergelijking van uitslagen met andere laboratoria mogelijk is. Overigens is dit niet noodzakelijk voor het stellen van de diagnose indien het laboratorium zijn eigen referentiewaarden had vastgesteld. Internationale standaarden voor factor VIII, factor IX en vonwillebrandfactor zijn verkrijgbaar van de WHO (<http://www.nibsc.ac.uk>).

Voor het verkrijgen van betrouwbare uitslagen is het noodzakelijk dat het stollingslaboratorium interne en externe kwaliteitscontrole uitvoert. Voor interne kwaliteitscontroles zijn diverse commerciële plasma's beschikbaar. Ook is het mogelijk daarvoor een eigen plasmapool te gebruiken. Bij iedere analyse, of serie van analyses, dienen controles te worden gebruikt voor interne kwaliteitscontrole. Het wordt aanbevolen dit minimaal met twee plasma's te doen, bijvoorbeeld met uitslagen van 20-40% en van 70-120%.

Rondzending van controleplasma's in het kader van externe kwaliteitsprogramma's wordt uitgevoerd door de Sectie Stolling van de SKML i.o. (p/a postbus 9101, 6500 HB Nijmegen). Ook internationale kwaliteitsprogramma's zijn beschikbaar, zoals die van de ECAT (<http://www.ecat.nl>) en de NEQAS (<http://www.ukneqas.org.uk>).

Literatuur

- Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, et al. (eds). Hemostasis and thrombosis. Philadelphia: J.B. Lippincott, 2001, 4th Edition; Chapters 7, 8, 14, 50, 51.
- Rodgers SE, Duncan EM, Barbulescu DM, et al. In vitro kinetics of factor VIII activity in patients with mild haemophilia A and a discrepancy between one-stage and two-stage factor VIII results. *Br J Haemat.* 2007;136:138-45.
- Sadler JE, Budde N, Eikenboom J.C., et al for the Working Party on von. Willebrand Disease Classification. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease. *J Thromb Haemost.* 2006;4:2103-14.
- Groot PhG de, Meijers JCM. Fysiologie en diagnostiek van hemostase. In: Lowenberg B, Ossenkoppele GJ, Witte T de, et al. (red.). *Handboek hematologie*. Utrecht: De Tijdstroom, 2008. ISBN 978 90 5898 132 5.
- Fijnheer R, Berg HM van den. Erfelijke en verworven bloedingsneiging. In: Lowenberg B, Ossenkoppele GJ, Witte T de, et al. (reds). *Handboek hematologie*. Utrecht: De Tijdstroom, 2008. ISBN 978 90 5898 132 5.
- Kasper C, Pool JG. Measurement of mild factor VIII inhibitors in Bethesda units. *Thromb Diathes Haemorrh.* 1975;34:875-6.
- Verbruggen B, Novakova I, Wessels H, et al. The Nijmegen modification of the Bethesda assay for factor-VIII:c inhibitors: improved specificity and reliability. *Thromb Haemostas.* 1995;73:247-51.

Hoofdstuk 2

Behandeling van hemofilie-A en -B

M.J.H.A. Kruij, F.W.G. Leebeek

Inleiding

Hemofilie is een zeldzame, erfelijke vorm van bloedingsziekte met een geslachtsgebonden overervingspatroon. Bij ongeveer 90% van de patiënten wordt de bloedingsneiging veroorzaakt door een tekort aan werkzaam stollingsfactor VIII (hemofilie-A), bij de overigen berust dit op een tekort aan stollingsfactor IX (hemofilie-B). De afwijking berust op mutaties in het factor-VIII- respectievelijk factor-IX-gen. In een derde tot de helft van de gevallen betreft het een nieuwe mutatie en is de familieanamnese dus negatief. Hemofilie komt voor in verschillende vormen, van mild, matig-ernstig tot ernstig. De ernst wordt bepaald door de hoeveelheid factor VIII of factor IX die in de circulatie aanwezig is.

De behandeling bestaat uit substitutie met de ontbrekende stollingsfactor of, in geval van milde hemofilie-A, toediening van desmopressine (1-deamino-8-D-arginine-vasopressine oftewel DDAVP) en berust vooral op theoretische berekeningen en klinische ervaring. Er zijn geen goed opgezette onderzoeken voorhanden om de optimale dosis en de duur van de behandeling voor één bepaalde situatie vast te stellen. Voor de aanbevelingen die in dit hoofdstuk worden gedaan, is dan ook gebruikgemaakt van niet-vergelijkend onderzoek en de mening van deskundigen.¹⁻⁴

In het eerste deel van dit hoofdstuk wordt de substitutietherapie met stollingsfactorproducten besproken, waarna in het laatste deel andere behandelingsmogelijkheden aan de orde komen.

Keuze van stollingsfactorproduct

De keuze voor een bepaald stollingsfactorproduct hangt af van veiligheid, effectiviteit, beschikbaarheid en kosten van het product en daarnaast van medische en psychologische factoren. In Nederland staan er voor de behandeling van hemofilie twee soorten producten ter beschikking: stollingsfactorproducten die bereid zijn uit menselijk bloedplasma (plasmaproducten) en producten die met recombinant-DNA-technieken zijn vervaardigd (recombinantfactor-VIII en -IX). De nieuwste generatie recombinantstollingsfactorproducten wordt geproduceerd zonder gebruik te maken van menselijke of dierlijke eiwitten, waardoor de kans op mogelijke overdracht van infectieuze agentia, zoals virussen en prionen, wordt geminimaliseerd. Om deze reden verdienen deze mogelijk de voorkeur, hoewel de langetermijneffecten van deze producten nog niet bekend zijn.^{2,5} Uit plasma bereide stollingsfactorproducten hebben alle één of meer

virusinactiverende behandelingen ondergaan, waarbij virussen met een lipidenenvelop, zoals hepatitis-C en hiv, worden geïnactiveerd. Producten die alleen *solvent-detergent* zijn behandeld, kunnen echter wel virussen zonder lipidenenveloppen overdragen.

Beide producten (plasma- en recombinantproducten) zijn vergelijkbaar met betrekking tot veiligheid en effectiviteit. De patiënt en zijn ouders (bij kinderen) dienen te worden geïnformeerd over de aard en de voor- en nadelen van beide typen stollingsfactorproducten, waarna samen met de behandelaar een keuze kan worden gemaakt voor een type product.

Substitutiebehandeling algemeen

Farmacokinetiek van stollingsfactorproducten

Afhankelijk van de situatie (bloeding of operatieve ingreep) worden de minimaal noodzakelijke hemostatische spiegels en de duur van de behandeling vastgesteld.

Voor het berekenen van de dosering die nodig is om de gewenste stollingsfactor plasmaconcentratie bij de patiënt te bereiken, moet rekening worden gehouden met de farmacokinetische parameters van deze eiwitten, zoals de halfwaardetijd en de opbrengst (*recovery*) in vivo, die afhangt van het verdelingsvolume in de intra- en extravasculaire ruimten. De halfwaardetijd van factor VIII bedraagt 8 tot 15 uur, van factor IX 18 tot 24 uur. De farmacokinetische parameters van een stollingsfactorproduct kunnen bij de individuele patiënt worden bepaald met als doel het verkrijgen van inzicht en aanpassing van het beleid, zoals bij een patiënt met (verdenking op) een remmer. Om farmacokinetische parameters te kunnen bepalen en berekenen zijn meerdere bloedafnamen nodig op de volgende tijdstippen: voor de infusie, 10 minuten na infusie (50 IE/kg factor VIII of 100 IE/kg factor-IX), na 30 minuten, 1, 3, 6, 9, 24 uur, en vervolgens bij hemofilie-A ook na 28, 32 en eventueel 48 uur en bij hemofilie-B ook na 48, 60 en eventueel 72 uur.⁶

Het grote verschil in opbrengst in vivo tussen stollingsproducten met factor VIII of factor IX heeft een aantal mogelijke oorzaken, waarvan binding van factor IX aan collageen IV fibrillen in het vaatstelsel het belangrijkste lijkt. Voor factor VIII speelt ook de hoeveelheid vonwillebrandfactor een belangrijke rol. De halfwaardetijd van factor VIII en factor IX is bij één patiënt vrij constant, maar tussen patiënten onderling bestaan grote verschillen.^{7,8} Op grond van deze gegevens kunnen de volgende algemene richtlijnen worden gegeven voor de substitutiebehandeling met factor VIII of factor-IX. Het is uiteraard belangrijk voor de individuele patiënt het effect van de toediening te controleren door het bepalen van dal- en/of topspiegels van factor VIII of factor IX en de dosering zo nodig aan te passen.

Hemofilie-A

De toediening van één eenheid (IE) factor-VIII/kg geeft een toename van factor VIII van circa 0,02 IE/ml in het plasma van de patiënt.

Een rekenvoorbeeld:

Indien een plasmaconcentratie van 0,5 IE/ml is gewenst bij een patiënt met ernstige hemofilie-A van 70 kg, moet dus $70 \times 0,5/0,02 = 1750$ IE worden geïnfundeed. Daar de halfwaardetijd van factor VIII ongeveer 12 uur is, dient elke 12 uur de helft van de oplaaddosis te worden toegediend (875 IE) om de plasmafactor-VIII-concentratie te handhaven boven de 0,25 IE/ml (dalspiegel).

Hemofilie-B

Bij hemofilie-B zal toediening van één eenheid factor-IX/kg een toename geven van factor IX van circa 0,01 IE/ml in het plasma.

Een rekenvoorbeeld:

Indien een plasmaconcentratie van 0,5 IE/ml gewenst is bij een patiënt van 70 kg met ernstige hemofilie-B moet $70 \times 0,5/0,01 = 3500$ IE worden geïnfundeed. De halfwaardetijd van factor IX bedraagt ongeveer 24 uur, zodat toediening van de halve oplaaddosis eenmaal per dag (1750 IE) voldoende is om de factor-IX-spiegel tussen 0,25 en 0,50 IE/ml te handhaven.

Aanbeveling

Er zijn meerdere factoren die na toediening van een stollingsfactorconcentraat de stijging van de stollingsfactor bepalen; farmacokinetische parameters kunnen worden bepaald (niveau C, graad 4).

Dosering van stollingsfactorproducten

Algemeen

Met nadruk zij erop gewezen dat het hier globale richtlijnen betreft, gezien de interindividuele variatie in de reactie op de toediening van stollingsfactoren en de specifieke eigenschappen van de verschillende producten. De dosering van een stollingsfactorproduct dient altijd te worden afgerond op een hoeveelheid die kan worden samengesteld vanuit één of meer ampullen.

Omdat zowel bij hemofilie-A als bij hemofilie-B het effect van de substitutie sterk kan variëren, is het noodzakelijk bij ernstige bloedingen en bij operaties frequent de stollingsfactoractiviteit te controleren door bepaling van de factor-VIII- c.q. factor-IX-plasmaconcentratie. Bepaling van alleen de aPTT is onvoldoende. De dosering wordt aangepast aan de hand van dalspiegels. Tevens dient er rekening te worden gehouden met de pre-existente of basale stollingsfactorconcentratie bij patiënten met een milde hemofilie-A of -B. Bij de berekening van de gewenste dosis moet de gewenste stijging worden uitgerekend:

gewenste stijging = streef-plasmaspiegel – pre-existente stollingsfactorconcentratie

De behandeling van bloedingen bestaat uit het toedienen van een initiële of oplaaddosis eventueel gevolgd door een onderhoudsdosering. Ditzelfde geldt voor operaties of tandheelkundige ingrepen.

Oplaaddosis

De hoeveelheid toe te dienen stollingsfactor is afhankelijk van de ernst van de hemofilie (milde, matig-ernstige of ernstige vorm) en daarmee de pre-existente stollingsfactorconcentratie en van de ernst van de bloeding of de aard van de ingreep.

Onderhoudsdosering

Er worden twee methoden van onderhoudsbehandeling toegepast. Van oudsher vindt toediening van stollingsfactorproducten intermitterend plaats, terwijl continue toediening van deze producten van meer recente datum is.

Er zijn geen gerandomiseerde onderzoeken voorhanden die continue infusie vergelijken met intermitterende toediening. De gepubliceerde onderzoeken zijn vrijwel altijd met historische controlepersonen en bestaan meestal uit een beperkt aantal patiënten. Er is een aantal onderzoeken gedaan waarbij het gebruik van continue infusie werd vergeleken met intermitterende toediening.⁹⁻¹¹ Naar aanleiding van de onderzoeken zijn er geen aanwijzingen dat er tussen beide toedieningsvormen verschil is in veiligheid of effectiviteit in het voorkomen of behandelen van bloedingen. Waarschijnlijk is de hoeveelheid benodigde stollingsfactoren rondom een procedure minder met continue infusie dan met intermitterende toediening.

Continue infusie van stollingsfactoren heeft als doel stabiele hemostatische bloedspiegels van de ontbrekende stollingsfactor te bereiken. Hierdoor worden tijdelijke en mogelijk gevaarlijke episoden van lage bloedspiegels vermeden. Tevens lijkt continue infusie meer kosteneffectief dan intermitterende toediening. Hoewel er dus geen gerandomiseerde onderzoeken voorhanden zijn die continue infusie van stollingsfactorconcentraat vergelijken met intermitterende toediening, verdient continue infusie de voorkeur indien de substitutieduur naar verwachting ≥ 3 dagen zal bedragen.¹²⁻¹⁴

Uit plasma bereide en recombinantstollingsfactorproducten hebben een verschillende farmacokinetiek. Zo is de klaring van recombinantfactor-VIII-producten waarschijnlijk minder dan die van uit plasma bereide stollingsfactorproducten.^{7,8,12} De klaring van recombinantfactor-IX is daarentegen veel sterker dan die van plasmaproducten.⁷ Op basis van de klaring gemeten bij controlepersonen kan zowel voor plasma- als recombinantstollingsfactorproducten op de eerste dag van continue infusie een geschatte klaring van 4 ml/kg/uur worden gebruikt voor de berekening van de dosis voor een volwassen patiënt met hemofilie-A of -B (bij kinderen is de geschatte klaring groter en bedraagt deze 5 ml/kg/uur).

De startdosering kan worden berekend volgens de volgende formule voor de klaring tijdens een stabiele klinische toestand:

$$\text{infusiesnelheid (IE/kg/uur)} = \text{klaring (ml/kg/uur)} \times \text{streefwaarde spiegel (IE/ml)}$$

Dagelijkse aanpassing van de infusiesnelheid vindt plaats op basis van de gemeten stollingsfactorgehalte. Om tromboflebitis ter plaatse van de insteekplaats van de infuusnaald te voorkomen kan via een zij-infuus tevens continue toediening van lage dosering heparine (1000 IE in 500 ml NaCl 0,9%/24 uur) plaatsvinden. Hoewel de kans op heparinegeïnduceerde trombocytopenie zeer gering is, is het raadzaam hierop bedacht te zijn en eventueel enkele malen gedurende de eerste twee weken het trombocytenaantal te controleren.

Duur van de behandeling

De duur wordt bepaald door de ernst van de hemofilie, de ernst van de bloeding en de aard van de ingreep en is onafhankelijk van de toedieningswijze (intermitterende toediening of continue infusie).

Aanbevelingen

- Na een bolusinjectie kan voor de onderhoudsbehandeling zowel gebruik worden gemaakt van intermitterende toedieningen als van continue infusie van stollingsfactorproducenten (niveau B, graad 3).
- De dosering van een stollingsfactorproduct dient te worden afgerond op een hoeveelheid die kan worden samengesteld vanuit een of meer ampullen (niveau C, graad 4).

Behandeling van bloedingen met stollingsfactorproduct

Zo spoedig mogelijk na het ontstaan van een bloeding dient met de behandeling ervan te worden aangevangen. Bij verdenking op een bloeding dient substitutie met stollingsfactoren vooraf te gaan aan eventuele verdere diagnostiek.

Behandeling bij lichte bloedingen

Onder lichte bloedingen worden verstaan bijvoorbeeld beginnende haemarthros, neusen tandvleesbloedingen en hematurie.

Bij de milde vorm van hemofilie-A verschilt de behandeling van een lichte bloeding van die bij de matig-ernstige en ernstige vormen van hemofilie-A. Lichte bloedingen en kleinere ingrepen waarbij geen langdurige verhoging van de factor-VIII-spiegels noodzakelijk is, worden bij personen met milde hemofilie-A en een factor VIII van > 0,10 IE/ml bij voorkeur behandeld met DDAVP (zie verder). Het wordt aanbevolen de effectiviteit van DDAVP bij eerdere toediening vast te stellen (DDAVP-test), omdat het reactiepatroon tussen patiënten onderling sterk kan verschillen (zie ook *bijlage 1* over desmopressine/DDAVP). In alle andere gevallen en bij aanwezigheid van een contra-indicatie voor DDAVP of bij onvoldoende effect van DDAVP wordt stollingsfactorconcentraat toegediend tot een streefplasma Spiegel van > 0,30 IE/ml. In de meeste gevallen kan met

één toediening worden volstaan. Bij hemofilie-B wordt altijd een stollingsfactorconcentraat gegeven met een streefplasma-spiegel van $> 0,30$ IE/ml. In de meeste gevallen kan met één toediening worden volstaan.

Behandeling bij ernstige of levensbedreigende bloedingen

De behandeling bestaat uit een oplaaddosis die hetzelfde is voor intermitterende toediening en continue infusie, gevolgd door een onderhoudsbehandeling.

Oplaaddosis

1. *Ernstige bloedingen*. Dit zijn bijvoorbeeld voortgeschreden of ernstige gewrichtsbloedingen met bewegingsbeperking, spierbloedingen in boven- en onderarmen, kuit en musculus iliopsoas en ernstig trauma zonder manifeste bloeding. De behandeling bestaat uit een oplaaddosis waarbij de plasmafactor-VIII- of -IX-concentratie stijgt tot $> 0,5$ IE/ml.
2. *Levensbedreigende bloedingen*. Hieronder worden gerekend bijvoorbeeld schedeltrauma, bloeding van de tractus digestivus, buiktrauma, bloeding met bedreiging van de luchtweg. Er wordt een oplaaddosis toegediend waarmee de plasmafactor-VIII- of -IX-concentratie stijgt tot circa $1,0$ IE/ml.

Tabel 2.1 Substitutie met factor VIII en factor IX bij hemofilie-A en -B (oplaaddosis en onderhoudsdosering bij intermitterende (IT) en continue toediening (CI))

Ernst van de bloeding	Initiële dosis (IE/kg, bolusinjectie)		Initiële streefplasma-spiegel (IE/ml)	Onderhoudsdosis tijdens IT (IE/kg)		Streefplasma-dalspiegel tijdens IT (IE/ml)	Streefplasma-spiegel tijdens CI (IE/ml)
	factor-VIII	factor-IX		factor-VIII (2 dd)	factor-IX (1 dd)		
Licht	15	30	0,3	-	-	-	
Ernstig	25	50	0,5	12,5	25	$> 0,25$	$> 0,40$
Levensbedreigend	50	100	1,0	25	50	$> 0,50$	$> 0,80$

Onderhoudsbehandeling (tabel 2.1)

In geval van een lichte bloeding is in de meeste gevallen geen onderhoudsbehandeling geïndiceerd. Bij een ernstige of levensbedreigende bloeding wordt direct na toediening van de oplaaddosis (bolusinjectie) gestart met de onderhoudsbehandeling via een intermitterend of continu toedieningsschema.

Intermitterende toediening

1. *Ernstige bloedingen*. Tijdens de onderhoudsbehandeling wordt gestreefd naar een plas-madalstollingsfactorconcentratie van $> 0,25$ IE/ml.
2. *Levensbedreigende bloedingen*. Tijdens de onderhoudsdosering wordt gestreefd naar een plas-madalstollingsfactorconcentratie van $> 0,5$ IE/ml.

Continue toediening

De streefwaarde voor de plasmastollingsfactorniveaus staan beschreven in *tabel 2.1*. Op grond van de gemeten niveaus vindt dagelijks aanpassing van de infusiesnelheid plaats (zie ook de paragraaf 'Dosering van stollingsfactorproducten, algemeen', eerder in dit hoofdstuk).

Duur van de behandeling

De duur van de substitutie is afhankelijk van de ernst en het beloop van de bloeding en dient ten minste enkele dagen tot enkele weken te worden voortgezet.

Aanbevelingen

- Zo spoedig mogelijk na het ontstaan van een bloeding dient met de behandeling ervan te worden aangevangen (niveau C, graad 4).
- Bij verdenking op een bloeding dient substitutie met een stollingsfactorproduct vooraf te gaan aan eventuele verdere diagnostiek (niveau C, graad 4).

Behandeling van bloedingen in specifieke situaties

Haemarthros

Gewrichtsbloedingen komen met name voor in enkels, knieën en ellebogen. Het is van groot belang zo snel mogelijk na het ontstaan van klachten te starten met behandeling. Hiermee blijft de bloeding beperkt en is in het algemeen een eenmalige toediening van stollingsfactoren voldoende effectief. De streefplasma Spiegel bedraagt > 0,30 IE/ml bij beginnende haemarthros en bij voortgeschreden bloeding > 0,50 IE/ml. In geval van acute haemarthros gepaard gaande met ernstige zwelling, bewegingsbeperking en pijn moet de substitutie worden herhaald tot de zwelling is verdwenen of duidelijk afgenomen en de functie is verbeterd. Hetzelfde geldt voor een bloeding in het heupgewricht, waarbij de behandeling initieel veelal klinisch plaatsvindt in samenspraak met orthopeed en fysiotherapeut. Artrocentese is niet zonder risico en wordt over het algemeen niet verricht, maar kan soms nodig zijn bij extreme pijn. Bij een bloeding in het heupgewricht dient decompressie-artrocentese echter wel te worden overwogen om mogelijke schade door belemmering van de bloedvoorziening van het caput femoris te voorkomen. Naast substitutie kunnen immobilisatie en analgetica gevolgd door oefen-therapie aangewezen zijn.

Arteriële gewrichtsbloeding

Sommige patiënten hebben een specifiek gewricht met een hogere bloedingsfrequentie, resulterend in ernstige gewrichtsschade, schade aan kraakbeen en veranderingen van het synovium. Echter, er kunnen ook arteriële abnormaliteiten ontstaan. Een arteriële bloeding kenmerkt zich door een snel begin van de bloeding, binnen een uur resulterend

in een volledig verlies van de functie, intense pijn en forse zwelling. Deze bloedingen reageren vaak maar matig of niet op stollingsfactorsuppletie. Selectieve katheterisatie met angiografische embolisatie van de aangedane bloedvaten kan een effectieve methode zijn om de bloedingen te stoppen bij patiënten met excessieve bloedingen in ernstig beschadigde gewrichten die niet reageren op stollingsfactorsuppletie.¹⁵

Aanbeveling

Indien stollingsfactorsuppletie onvoldoende resultaat geeft bij een arteriële gewrichtsbloeding, dient selectieve katheterisatie met angiografische embolisatie te worden overwogen (niveau B, graad 3).

Spierbloeding

Spierbloedingen kunnen vaak ernstige schade veroorzaken en gepaard gaan met een daling van het hemoglobinegehalte. Ze moeten snel en adequaat worden behandeld (streefplasmaspiegel > 0,50 IE/ml). Door destructie van spieren en druk op zenuwen en bloedvaten kunnen ernstige functiestoornissen optreden, zoals bij bloedingen in onder- en bovenarm (bedreiging functie van de hand), bloeding in de kuit (kans op spitsvoet) of in de m. iliopsoas (n. femoralis-uitval met parese van de m. quadriceps). Een iliopsoasbloeding dient te worden onderscheiden van bijvoorbeeld een bloeding in het heupgewricht en van problematiek in de buik. In geval van een ernstige spierbloeding is gecontroleerde, intensieve substitutiebehandeling aangewezen en dient klinische behandeling te worden overwogen in samenspraak met de fysiotherapeut. De duur van de behandeling is meestal langer dan drie dagen.

Hematurie

Hematurie komt veelvuldig voor, ook zonder anatomische afwijking aan de urinewegen. Om obstruerende stolsels en kolieken te voorkomen dient ruime vochtinname plaats te vinden. Fibrinolyseremmers en DDAVP moeten worden vermeden. Indien de hematurie gedurende meerdere dagen aanhoudt of als er kolieken optreden, is substitutie geïndiceerd. Eén enkele dosis met een streefplasmaspiegel van > 0,30 IE/ml is in de meeste gevallen voldoende. In geval van recidiverende hematurie is nader urologisch onderzoek geïndiceerd.

Hoofdtrauma

Een hoofdtrauma is altijd reden voor onderzoek in het ziekenhuis. Zo spoedig mogelijk moet worden gestart met stollingsfactorsubstitutie gevolgd door neurologisch onderzoek (tabel 2.2). Ook bij de lichte vormen van hemofilie moet worden gestreefd naar een plasmaspiegel van 1,00 IE/ml. De substitutie wordt één of meer dagen voortgezet afhankelijk van het klinische beeld (tabel 2.2). Indien het trauma triviaal was, kan de patiënt

naar huis. In alle andere gevallen is klinische observatie geïndiceerd. DDAVP is gecontra-indiceerd bij een matig-ernstig trauma, commotio of contusio cerebri in verband met vochtretentie en grotere kans op oedeem in de hersenen.

Tabel 2.2 Substitutie met factor VIII en factor IX bij hoofdtrauma¹⁵

Ernst/aard van de bloeding	Initiële dosis (IE/kg, bolus)		Initiële streefplasma-spiegel (IE/ml)	Onderhoudsdosis tijdens IT (IE/kg)		Streef-plasma-dalspiegel tijdens IT (IE/ml)	Streef-plasma-spiegel tijdens CI (IE/ml)
	factor-VIII	factor-IX		factor-VIII (2 dd)	factor-IX (1 dd)		
Licht schedel-trauma (val van < 50 cm hoogte; lichte klap tegen hoofd)	50	100	1,0	-	-	-	-
Matig-ernstig schedel-trauma (val van > 50 cm hoogte/trap; forse klap tegen hoofd)	50	100	1,0	25	50	0,5-1,0 (2-3 dagen)	> 0,5 (2-3 dagen)
Ernstig schedel-trauma (commotio of contusio cerebri)	50	100	1,0	25	50	0,5-1,0 (3-10 dagen)	> 0,5 (3-10 dagen)
Intracraniale bloeding	50	100	1,0	25	50	0,5-1,0 (≥ 10 dagen)	> 0,8 (≥ 10 dagen)

IT = intermitterende toediening; CI = continue infusie.

Oogletsels

Het is van groot belang reeds bij de geringste verdenking op bloeding substitutie met stollingsfactor te starten. In deze gevallen mag geen DDAVP worden toegediend, ook niet aan personen met een lichte vorm van hemofilie-A vanwege de kans op het optreden van door DDAVP veroorzaakte vasodilatatie.

Substitutiebehandeling met stollingsfactoren bij ingrepen

Algemeen

Bij electieve chirurgische ingrepen (waaronder ook kiesextracties) dient tevoren, ook bij patiënten met matig-ernstige en lichte hemofilie, de aanwezigheid van een remmer te worden uitgesloten met behulp van de Nijmegenmodificatie van de Bethesda-assay.¹⁶

Hierbij moet men zich realiseren dat een eerdere negatieve testuitkomst de vorming van een remmer niet uitsluit, in het bijzonder bij langdurig onbehandelde patiënten. Electieve ingrepen dienen bij voorkeur aan het begin van de week te worden geprogrammeerd in overleg met chirurg, hemofiliebehandelaar, hemofilieverpleegkundige en het laboratorium. Schriftelijke instructie voor verpleegkundige en medische verzorging volgens een standaardziekenhuisprotocol dient op de afdeling aanwezig te zijn. Invasieve ingrepen, zoals intramusculaire injecties en arteriepuncties en het gebruik van acetylsalicylzuur en NSAID's (*non-steroidal anti-inflammatory drugs*), moeten worden vermeden bij niet volledig gesubstitueerde patiënten. Toegestaan zijn paracetamol en opioïde analgetica. Eventueel is het gebruik van een selectieve COX-2-remmer te overwegen (zie *hoofdstuk 7*, paragraaf 'Chronische pijn').¹⁷

Er zijn geen onderzoeken over de gewenste stollingsfactorspiegel voor neuraxisblokkade of voor verwijdering van een katheter. Analoog aan de zwangere draagsters van hemofilie bij wie een stollingsfactorspiegel > 0,5 IE/ml voldoende wordt verondersteld voor neuraxisblokkade (zie in *hoofdstuk 3* de paragraaf 'Beleid rondom de partus'), kan bij hemofiliepatiënten dezelfde grens worden gehanteerd.

Oplaaddosis (zie ook tabel 2.2)

Zowel bij intermitterende toediening als bij continue infusie is de oplaaddosis gelijk. Preoperatief wordt een oplaaddosis (bolusinjectie) met factor-VIII- of factor-IX-stollingsfactorproduct gegeven die voldoende is om de stollingsfactoractiviteit tot circa 1,0 IE/ml te doen stijgen. In geval van matig/ernstige en ernstige hemofilie zal hiervoor in het algemeen een dosis van 50 IE/kg factor VIII of 100 IE/kg factor IX benodigd zijn. De opbrengst in vivo wordt vervolgens met spoed bepaald en de uitslag moet bekend zijn alvorens met de ingreep kan worden aangevangen. Bij een te lage opbrengst wordt een aanvullende dosis stollingsfactor toegediend en wordt eventueel onderzoek naar remmende antistoffen verricht.

Onderhoudsdosering

Direct na toediening van de oplaaddosis (bolusinjectie) wordt gestart met de onderhoudsdosering via continue toediening of wordt na 12 uur (hemofilie-A) of 24 uur (hemofilie-B) de tweede behandeling gegeven.

Intermitterende toediening

Na toediening van de oplaaddosis wordt overgegaan op intermitterende toediening van bolusinjecties op geleide van stollingsfactor dalspiegels. Streefwaarden zijn vermeld in *tabel 2.3*. In geval van matig/ernstige en ernstige hemofilie zal hiervoor in het algemeen een dosis van 25 IE/kg factor VIII 2 dd of 50 IE/kg factor IX 1 dd nodig zijn.

Continue infusie

Continue toediening van factor VIII of factor IX vindt plaats volgens de formule op pagina 28. Streefwaardespiegels zijn vermeld in *tabel 2.3*. Teneinde een daling van de stollingsfactorspiegel ten gevolge van een onverwachte snelle klaring te vermijden

dient enkele uren (drie uur) na aanvang van continue infusie de factor-VIII- of factor-IX-spiegel te worden gecontroleerd. Zo nodig wordt een aanvullende bolusinjectie met stollingsfactor gegeven en/of de infusiesnelheid verhoogd. Stollingsfactoriespiegels worden vervolgens dagelijks gemeten, aan de hand waarvan de infusiesnelheid kan worden aangepast. Vanwege de na enkele dagen optredende vermindering van de klaring, kan de infusiesnelheid meestal na ongeveer drie dagen worden verlaagd.

Tabel 2.3 Streefwaarde(dal)spiegels van factor VIII en factor IX in de postoperatieve periode

Tijd (dagen postoperatief)	Streefplasma-spiegel (IE/ml)
Dag 1	0,8-1,0
Dag 2-5	0,5-0,8
Dag > 6	0,3-0,5

Duur van de substitutie

De duur van de substitutie hangt af van de aard van de ingreep: bij een kleine, ongecompliceerde ingreep gedurende zeven tot tien dagen substitueren, bij grote ingrepen wordt de substitutieduur verlengd tot twee à drie weken, bij darm- of heupoperaties kan de substitutie langer dan drie weken duren.

Substitutie in specifieke situaties

Kiesextracties

De avond vóór de ingreep starten met tranexaminezuur 3-4 dd 1 gram per os (kinderen per 24 uur 50 mg/kg, verdeeld over drie giften) en gedurende zeven tot tien dagen voortzetten. Direct vóór de ingreep stollingsfactor toedienen met een streef-plasma-spiegel van > 0,5 IE/ml. Overhechting van de wond is een belangrijke aanvullende maatregel om nabloeding te voorkomen. Ook kan lokaal een antifibrinolyticum worden toegepast. In geval van multiële of gecompliceerde extracties kan de substitutie worden herhaald.

Kleine ingrepen

Bij kleine ingrepen, zoals artroscopie, lensextractie wegens cataract en lumbaalpunctie, kan worden volstaan met eenmalige toediening met een streef-plasma-spiegel van circa 1,0 IE/ml voorafgaande aan de ingreep. In alle gevallen dient de aanwezigheid van een remmer tevoren te zijn uitgesloten.

Vaccinaties

Vaccinaties mogen alleen langs de subcutane toedieningsweg plaatsvinden vanwege de kans op spierbloedingen bij intramusculaire injectie. Indien intramusculaire toediening toch noodzakelijk is, dient substitutie plaats te vinden met een streefplasma-spiegel van > 0,5 IE/ml.

Aanbeveling

Bij ernstige bloedingen en operatieve ingrepen dient de stollingsfactoractiviteit frequent te worden gecontroleerd aan de hand van factor-VIII- c.q. factor-IX-plasmaconcentratiebepalingen (niveau B, graad 3).

Andere behandelingsmogelijkheden van hemofilie

Algemeen

Naast substitutie met stollingsfactorconcentraat of behandeling met DDAVP dienen aanvullende (lokale) maatregelen te worden genomen om de bloeding te stelpen.

Tranexaminezuur

In situaties waarbij de fibrinolytische activiteit is toegenomen, zoals bij neus- en tandvlesbloedingen, punctie of operatie van de prostaat, na kiesextracties of na slijmvliesgerelateerde ingrepen, wordt aanbevolen tranexaminezuur aan het beleid toe te voegen in een dosering van 3-4 dd 1 gram (kinderen per 24 uur 50 mg/kg, verdeeld over drie giften) gedurende zeven tot tien dagen, aan te vangen de avond vóór de ingreep. Ook bij andere procedures, zoals een gewrichtsvervangende operatie, kan tranexaminezuur worden overwogen. Tranexaminezuur mag niet worden gebruikt bij hematurie vanwege de mogelijkheid van stolselvorming in de urinewegen, hetgeen aanleiding tot koliekpijnen kan geven.

Desmopressine (1-deamino-8-D-arginine-vasopressine, DDAVP)

Personen met een lichte vorm van hemofilie-A met een factor VIII van > 0,10 IE/ml kunnen mogelijk worden behandeld met DDAVP in plaats van met stollingsfactorconcentraat. Dit betreft vooral lichte bloedingen en kleinere ingrepen zoals kiesextracties. Een voorwaarde voor deze behandeling is vooraf aangetoonde effectiviteit van DDAVP door middel van een proefbehandeling vanwege het wisselende reactiepatroon tussen individuen onderling. Bij een zelfde persoon is het effect van DDAVP echter consistent in de tijd.¹⁸ Voordelen van het gebruik van DDAVP zijn dat hierbij geen gevaar bestaat voor virale besmetting, gezien de synthetische productiemethode en dat toediening via neusspray mogelijk is.

Voor de indicaties, contra-indicaties en behandeladviezen van DDAVP wordt verwezen naar *bijlage 1* over desmopressine.

Overige aandachtspunten

Trombosepreventie bij operatieve ingrepen

Antistollingsmedicatie in enige vorm (intraveneus, subcutaan, oraal), zowel in profylactische als in therapeutische dosering, is in principe bij iedere patiënt met ernstige hemofilie-A of -B ongewenst, maar kan bij goede indicatie tijdens substitutie wel worden gegeven. Vooral bij orthopedische ingrepen en buikchirurgie is trombosepreventie van groot belang. De trombose preventie dient pas te starten ná aanvang van de stollingsfactoriesuppletie. Zo spoedig mogelijk dient met actieve mobilisatie te worden aangevangen, waarna de tromboseprofylaxe kan worden gestaakt. Het gebruik van elastische kousen ter preventie van trombose is in alle gevallen aan te bevelen.

Stollingsfactorproducten en virale infecties

Het is aanbevelingswaardig een patiënt met hemofilie tegen hepatitis-B te vaccineren, hetgeen meestal al op kinderleeftijd gebeurt. Een patiënt met hemofilie heeft een verhoogd risico op transfusie met bloed en bloedproducten, vooral nu er weinig belemmeringen voor hemofiliepatiënten zijn om naar het buitenland te reizen. Na de primo-hepatitis-B-vaccinatie wordt deze herhaald na één en zes maanden. De effectiviteit van deze vaccinaties wordt na de laatste toediening gecontroleerd door bepaling van de hepatitis-B-antistoffen. Bij een titer > 100 IU/l wordt immuniteit voor het leven aangenomen. Bij een titer ≤ 10 IU/l wordt een vierde hepatitis-B-vaccinatie gegeven. Bij circa 5% van de patiënten wordt uiteindelijk geen titertoename na hepatitis-B-vaccinatie verkregen. Hepatitis-B-vaccinatie zal mogelijk in de nabije toekomst in het Rijksvaccinatieprogramma worden opgenomen.

Na 1991 zijn alle stollingsfactorconcentraten in Nederland veilig voor hepatitis-C. Chronische hepatitis-C-infectie komt daardoor niet meer voor op de kinderleeftijd, maar helaas wel nog bij volwassenen. Men moet wel bedacht zijn op het voorkomen van virale infecties bij patiënten die na 1991 buiten West-Europa of de Verenigde Staten zijn behandeld met stollingsproducten. Hemofiliepatiënten met een chronische hepatitis-C-infectie kunnen worden behandeld volgens de huidige behandelprotocollen. In het verleden is ongeveer 16% van de Nederlandse hemofiliepatiënten die werden behandeld met stollingsfactorconcentraten, besmet met het humaan immunodeficiëntievirus (hiv). Na 1985 zijn de plasmaproducten veilig voor hiv. Hemofiliepatiënten met hiv kunnen worden behandeld met de standaard antivirale therapie.

Literatuur

1. UKHCDO. Guidelines on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. *Haemophilia*. 2003;9:1-23.
2. Gringeri A, Mannucci PM; Italian association of haemophilia centers. Italian guidelines for the diagnosis and treatment of patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia*. 2005;11:611-9.
3. Key NS, Negrier C. Coagulation factor concentrates: past, present and future. *Lancet*. 2007;370:439-48.

4. Escobar MA. Treatment on demand – in vivo dose finding studies. *Haemophilia*. 2003;9:360-7.
5. Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, Berg HM van den. Product choice and haemophilia treatment in the Netherlands. *Haemophilia*. 2001;7:96-8.
6. Lee M, Morfini M, Negrier C, et al. The pharmacokinetics of coagulation factors. *Haemophilia*. 2006;12(Suppl 3):1-7.
7. Bjorkman S, Berntorp E. Pharmacokinetics of coagulation factors: clinical relevance for patients with haemophilia. *Clin Pharmacokin*. 2001;40:815-32.
8. Björkman S. Prophylactic dosing of factor VIII and factor IX from a clinical pharmacokinetic perspective. *Haemophilia*. 2003;9(Suppl 1):101-10.
9. Martinowitz U, Schulman S, Gitel S, et al. Adjusted dose continuous infusion of factor VIII in patients with haemophilia A. *Br J Haematol*. 1992;82(4):729-34.
10. Batorova A, Martinowitz U. Intermittent injections vs. continuous infusion of factor VIII in haemophilia patients undergoing major surgery. *Br J Haematol*. 2000;110(3):715-20.
11. Schulman S, Wallensten R, White B, et al. Efficacy of a high purity, chemically treated and nanofiltered factor IX concentrate for continuous infusion in haemophilia patients undergoing surgery. *Haemophilia*. 1999;5(2):96-100.
12. Batorova A, Martinowitz U. Continuous infusion of coagulation factors: current opinion. *Curr Opin Hematol*. 2006;13:308-15.
13. Varon D, Martinowitz U. Continuous infusion therapy in haemophilia. *Haemophilia*. 1998;4:431-5.
14. Schulman S. Continuous infusion. *Haemophilia*. 2003;9:368-75.
15. Mauser-Bunschoten EP, Zijl JAC, Mali W, et al. Successful treatment of severe bleeding in hemophilic target joints by selective angiographic embolisation. *Blood*. 2005;105:2654-57.
16. Verbruggen B, Novakova I, Wessels H, et al. The Nijmegen modification of the Bethesda assay for factor VIII:C inhibitors: improved specificity and reliability. *Thromb Haemost*. 1995;73:247-51.
17. Tsoukas, C, Eyster ME, Shingo S, et al. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib in the treatment of hemophilic arthropathy. *Blood*. 2006;107:1785-90.
18. Rodeghiero F, Castaman G, Di Bona E, et al. Consistency of responses to repeated DDAVP infusions in patients with von Willebrand's disease and hemophilia A. *Blood*. 1989;74:1997-2000.

Hoofdstuk 3

Draagsters van hemofilie: bloedingsneiging, prenatale diagnostiek, zwangerschap en bevalling

F.W.G. Leebeek, G.C.M.L. Page-Christiaens, A.H.J.T. Vriends, E.P. Mauser-Bunschoten

Inleiding

De afgelopen jaren is er een toenemende belangstelling voor bloedingsproblemen bij vrouwen, waaronder draagsters van hemofilie. Dit heeft geleid tot veel nieuwe inzichten en richtlijnen.¹ In dit hoofdstuk wordt ingegaan op de verhoogde bloedingsneiging, gynaecologische problemen en het beleid rondom zwangerschap en bevalling bij draagsters van hemofilie-A en -B.

Er worden twee soorten draagsters van hemofilie onderscheiden: obligate draagsters en mogelijke draagsters. Obligate draagsters zijn vrouwen die zeker draagster van een mutatie in het factor-VIII- of factor-IX-gen zijn: dochters van een patiënt met hemofilie, een moeder van twee of meer zonen met hemofilie, vrouwen met een zoon met hemofilie én een broer of ander familielid aan maternale zijde met hemofilie. Potentiële of mogelijke draagsters zijn moeders van een geïsoleerde hemofiliepatiënt, dochters van draagsters, zusjes van hemofiliepatiënten en vrouwen bij wie aan moederszijde hemofilie voorkomt.

De meeste draagsters van hemofilie hebben een factor-VIII- of factor-IX-gehalte binnen de normaalgrens. In een recent onderzoek onder draagsters in het kader van het vijfde Hemofilie in Nederland (HIN-5)-onderzoek was het gemiddelde factor-VIII- of factor-IX-gehalte 0,60 IE/ml, met een spreiding van 0,05-2,19 IE/ml.² In de literatuur zijn ook draagsters beschreven met sterk verlaagde waarden van factor VIII of factor-IX.^{3,4} Deze spreiding is het gevolg van lyonisatie van het X-chromosoom vroeg in de embryonale ontwikkeling.⁵ De hoogte van factor VIII of factor IX bij draagsters van hemofilie kan om die reden binnen een familie sterk wisselen en is niet afhankelijk van de verantwoordelijke mutatie. Het klinische beeld bij draagsters wisselt en is onder meer afhankelijk van de hoogte van het factor-VIII- of -IX-gehalte.⁶

Aanbeveling

Bij het diagnosticeren van hemofilie wordt geadviseerd familieonderzoek te laten verrichten om potentiële draagsters van hemofilie op te sporen (niveau C, graad 4).

Symptomatologie

Er zijn slechts enkele onderzoeken verricht naar de bloedings symptomen bij draagsters van hemofilie. De bloedingsneiging is sterk afhankelijk van de plasmaspiegels van factor VIII en factor IX.^{2,6} Zoals te verwachten is, hebben draagsters met normale factor-VIII-en factor-IX-spiegels geen verhoogde bloedingsneiging in vergelijking met gezonde controlepersonen.⁶ Draagsters met een verlaagd factor VIII of factor IX ($< 0,50$ IE/ml) hebben in het dagelijks leven meestal geen bloedingen, maar bij tandheelkundige ingrepen en operaties kunnen ernstige nabloedingen optreden. Het klinische beeld komt overeen met mannen met een lichte vorm van hemofilie, met het grote verschil dat deze vrouwen klachten kunnen hebben van een versterkte menstruatie en van bloedingen rondom de partus. De meest voorkomende klachten zijn bloedingen na operaties, zoals na een adenotonsillectomie. Ook zijn er vaak bloedingen na kiesextracties, spontane hematomen, lang bloeden na een verwonding en na bevallingen.⁶ Menorragie wordt bij 57% van de draagsters gezien in vergelijking met ongeveer 30% in de algemene populatie.^{1,7} De incidentie van menorragie is ook afhankelijk van de hoogte van de factor VIII of factor IX.² In uitzonderlijke gevallen kan het factor-VIII- of factor-IX-gehalte zodanig verlaagd zijn, $< 0,05$ IE/ml, dat er sprake is van ernstige of matig-ernstige hemofilie met de daarbij passende verhoogde bloedingsneiging.

Diagnostiek

Indien hemofilie-A of -B in de familie voorkomt en een meisje of vrouw op basis van de familiestamboom kans heeft op draagsterschap, kan dit met genetisch onderzoek worden vastgesteld of uitgesloten. Het wordt aanbevolen dit pas te doen als deze mogelijke draagsters (jong)volwassen zijn, omdat het voor die tijd geen consequenties heeft. Genetisch onderzoek wordt niet alleen verricht bij potentiële draagsters om aan te tonen of uit te sluiten dat zij draagster zijn, maar ook bij obligate draagsters om de oorzakelijke mutatie vast te stellen als voorbereiding op eventuele prenatale diagnostiek of pre-implantatie genetische diagnostiek. Het is van belang bij alle obligate en potentiële draagsters het factor-VIII- of factor-IX-gehalte te bepalen om een goed beleid rondom een eventuele ingreep te kunnen afspreken. Dit is zeker noodzakelijk voor een operatie. Geadviseerd wordt bij obligate en mogelijke draagsters op de kinderleeftijd in ieder geval eenmaal een factor VIII of factor IX te bepalen om een verhoogd bloedingsrisico aan te tonen of uit te sluiten. Indien het stollingsfactorgehalte normaal is, sluit dit de diagnose 'draagster van hemofilie' overigens niet uit, maar zal alsnog (te zijner tijd) genetisch onderzoek moeten worden verricht om dit aan te tonen of uit te sluiten. Het factor-IX-gehalte kan overigens ook worden verhoogd door gebruik van orale anticonceptiva, wat de onbetrouwbaarheid van een diagnose op basis van spiegels onderstreept.⁸

Aanbevelingen

- Bij alle (mogelijke) draagsters van hemofilie dient op de kinderleeftijd factor VIII of factor IX te worden bepaald (niveau C, graad 4).

- Genetisch onderzoek naar draagsterschap dient bij voorkeur pas vanaf de leeftijd van 16 jaar plaats te vinden (niveau C, graad 4).

Behandeling

Menorragie bij draagsters kan in eerste instantie worden behandeld met tranexaminezuur. Indien dit onvoldoende helpt, kunnen orale anticonceptiva worden overwogen. Hiermee wordt bij de meeste draagsters een vermindering van het bloedverlies gezien.^{1,9} Eventueel kan worden behandeld met continue progestagenen oraal of een progestageenhoudend spiraal (Mirena®). Indien deze behandelingen onvoldoende succes hebben, kan stollingsfactorconcentraat of bij hemofilie-A-draagsters DDAVP worden toegediend op de eerste dag van de menstruatie.

Als er sprake is van een factor VIII of factor IX onder de 0,50 IE/ml, dan is bij operaties of tandheelkundige ingrepen behandeling vooraf noodzakelijk. Indien langdurige correctie van de stolling noodzakelijk is, dient factor-VIII- of factor-IX-concentraat te worden toegediend (zie hiervoor *hoofdstuk 2*). Draagsters van hemofilie-A met een factor VIII > 0,1 IE/ml kunnen echter in de meeste gevallen worden behandeld met desmopressine (DDAVP). Intraveneus toegediend DDAVP kan de plasmaspiegel van factor VIII twee- tot zesvoudig verhogen.¹⁰ Het verdient aanbeveling om alvorens DDAVP toe te dienen bij een ingreep, eerst een proefdosering te geven om het therapeutisch effect van DDAVP vast te stellen. Bij zwangere vrouwen wordt geadviseerd geen DDAVP te geven, hoewel dit door sommigen wel wordt toegepast.¹¹ DDAVP kan leiden tot hyponatriëmie, hypotensie, premature partus en intra-uteriene groeivertraging.^{11,12} Voor verdere richtlijnen voor het gebruik van DDAVP zie *bijlage 1*.

In de zeldzame gevallen dat de factor VIII lager is dan 0,10 IE/ml, heeft toediening van DDAVP meestal onvoldoende resultaat en dient stollingsfactorconcentraat te worden toegediend. Ook bij grote operaties, waarbij langdurige verhoging van factor VIII noodzakelijk is, of bij draagsters van hemofilie-A met een contra-indicatie voor DDAVP, zal stollingsfactorconcentraat moeten worden toegediend. Draagsters van hemofilie-B met factor-IX-spiegels beneden de 0,50 IE/ml dienen te worden behandeld met factor-IX-concentraat, omdat DDAVP niet leidt tot een stijging van de factor IX. De dosering van factor-VIII-of factor-IX-concentraat is afhankelijk van de aard van de ingreep en het stollingsfactorgehalte (zie hiervoor *hoofdstuk 2*).

Aanbevelingen

- Draagsters van hemofilie-A met een verlaagd factor VIII (0,10-0,50 IE/ml) kunnen in geval van bloedingen of operaties meestal goed worden behandeld met DDAVP (niveau C, graad 4).
- Draagsters van hemofilie-B of draagsters van hemofilie-A bij wie DDAVP niet werkzaam is of gecontra-indiceerd is, dienen te worden behandeld met stollingsfactorconcentraat (niveau C, graad 4).

Begeleiding van draagsters in een hemofiliebehandelcentrum

Voor draagsters met een factor-VIII- of factor-IX-gehalte beneden 0,50 IE/ml, die daardoor afhankelijk kunnen zijn van DDAVP en/of stollingsfactorconcentraten, is het advies om zich te laten registreren en behandelen in een hemofiliebehandelcentrum, conform de beleidsvisie 'Hemofilie' van het ministerie van VWS.¹³ Ook voor de begeleiding rondom operaties is dit noodzakelijk. In de hemofiliebehandelcentra is een multidisciplinair behandelteam aanwezig, wat noodzakelijk is voor een goede begeleiding van deze kwetsbare patiëntengroep. Voor *alle* draagsters van hemofilie is begeleiding rondom zwangerschap en bevalling door een hemofiliebehandelcentrum noodzakelijk. Draagsters met een factor-VIII- of factor-IX-gehalte < 0,50 IE/ml dienen geregeld in een hemofiliebehandelcentrum te worden gecontroleerd (conform de richtlijn voor behandeling van mannelijke patiënten met hemofilie).

Aanbeveling

Draagsters van hemofilie met een factor-VIII- of factor-IX-gehalte < 0,50 IE/ml dienen te worden begeleid in een hemofiliebehandelcentrum (niveau C, graad 4).

Draagsters van hemofilie en zwangerschap

Bij een zwangerschap van een draagster van hemofilie dient een optimale begeleiding plaats te vinden. Dat is van belang voor de veiligheid van de draagster zelf, met name tijdens en na de bevalling, maar ook voor het kind, dat mogelijk hemofilie heeft. Bloedingen na de bevalling treden bij ongeveer 20% van de draagsters van hemofilie op, in vergelijking tot 6% bij gezonde vrouwen.^{4,7} De begeleiding van draagsters start al ruim voor de conceptie met een goed erfelijkheidsadvies door een klinisch geneticus of hemofiliebehandelaar.

Erfelijkheidsadvies

Het dient duidelijk te zijn welk type hemofilie in de familie voorkomt en wat de mate van ernst is. Ook is belangrijk welke mutatie in de familie de hemofilie veroorzaakt. Een belangrijk gegeven is dat de ernst van de hemofilie binnen een familie hetzelfde is. Vaststelling van draagsterschap vindt bij voorkeur plaats voordat de (potentiële) draagster zwanger is. Hiervoor dient DNA-onderzoek naar de in de familie voorkomende mutatie plaats te vinden om met zekerheid de aan- of afwezigheid van de mutatie bij de potentiële draagster vast te stellen. Daarnaast is het van belang het factor-VIII-of factor-IX-gehalte te meten. Vervolgens dient aan de draagster en haar partner alle informatie te worden gegeven die nodig is om weloverwogen keuzen te kunnen maken. Aan de ouders dient het risico op een zoon met hemofilie te worden uitgelegd, de te verwachten ernst van de aandoening, de huidige behandelingsmogelijkheden en -beperkingen alsmede de mogelijkheid, en de voor- en nadelen, van zowel pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD) als prenatale diagnostiek door middel van een vlokkentest (PD). Ook kan het beleid tijdens zwangerschap en bevalling voor moeder en kind worden besproken.

Voor matig-ernstige en milde hemofilie wordt zelden prenatale diagnostiek verricht. Het is belangrijk dat toekomstige ouders van de hemofiliebehandelaar informatie krijgen over de huidige behandelingsmogelijkheden, met name omdat deze de afgelopen decennia sterk zijn verbeterd. Daarnaast kan het zinvol zijn om via lotgenotencontact aanvullende informatie over het ziektebeeld en het leven met hemofilie te verkrijgen.

Aanbevelingen

- Genetisch advies dient te worden gegeven aan (mogelijke) draagsters van hemofilie, bij voorkeur vóór een eventuele zwangerschap (niveau C, graad 4).
- Het is van groot belang dat toekomstige ouders door de hemofiliebehandelaar worden geïnformeerd over de huidige behandelingsmogelijkheden (niveau C, graad 4).
- Zwangerschap bij draagsters van hemofilie dient in een hemofiliebehandelcentrum te worden begeleid door een multidisciplinair team van hematoloog (hemofiliebehandelaar), gynaecoloog, klinisch geneticus en kinderarts (niveau C, graad 4).

Prenatale diagnostiek

Indien de draagster zwanger is en de geboorte van een kind met hemofilie wil voorkomen, kan invasieve prenatale diagnostiek plaatsvinden. Men gaat ervan uit dat prenatale diagnostiek alleen wordt verricht indien de ouders overwegen de zwangerschap af te breken bij een jongen met hemofilie. Uiteraard zijn de ouders vrij om na bekend worden van de uitslag alsnog te besluiten de zwangerschap te behouden. Prenatale diagnostiek is mogelijk indien de oorzakelijke mutatie in de familie bekend is. Indien er geen mutatie bekend is (in minder dan 5% van de gevallen), kan meestal DNA-diagnostiek worden verricht op basis van factor-VIII- of factor-IX-gekoppelde markers. Het voorbereidende DNA-onderzoek dient bij voorkeur vóór een eventuele zwangerschap plaats te vinden.

Het foetale geslacht kan vanaf zeven weken betrouwbaar in maternaal plasma worden vastgesteld met een Y-chromosoomspecifieke PCR (Y-PCR), en bij negatieve Y-PCR, controle voor aanwezigheid van polymorfe paternale of niet-maternale markers. Indien de Y-PCR negatief is en de paternale of niet-maternale markers positief, dan is er sprake van een vrouwelijke foetus. Als er in het beschikbare panel geen informatieve markers aanwezig zijn, kan het een enkele keer (< 5%) voorkomen dat er geen conclusieve uitslag is. De betrouwbaarheid van deze geslachtsbepaling in maternaal plasma benadert de 100% in de series uitgevoerd door Sanquin in Amsterdam en in ervaren buitenlandse centra.¹⁴⁻¹⁶ Hiermee kan in geval van een meisje een invasieve procedure, en daarmee een iatrogeen risico op een abortus, worden voorkomen. De Y-PCR-techniek wordt nog niet in ieder hemofiliebehandelcentrum aangeboden.

In het geval van een mannelijke foetus of niet-conclusieve uitslag van Y-PCR of indien dit onderzoek niet is uitgevoerd, kan in de 11^e-12^e week van de zwangerschap een echo-geleide afname van chorionvilli (vlokkentest) worden aangeboden of tussen de 16^e en

17^e week een vruchtwaterpunctie. Indien het geslacht nog niet bekend is, wordt eerst onderzoek naar het geslacht verricht. Daarna wordt in het geval van een mannelijke foetus onderzoek ingezet naar de desbetreffende mutatie in het factor-VIII- of factor-IX-gen of naar gekoppelde markers als de mutatie niet bekend is.

Het nadeel is dat invasieve diagnostiek een klein risico (0,3%) op iatrogeen verlies van zwangerschap met zich meebrengt. Het voordeel is dat de geboorte van een zoon met (ernstige) hemofilie kan worden voorkomen, terwijl de mogelijkheid om een gezonde zoon te krijgen blijft bestaan.

Indien de moeder een verlaagd stollingsfactorgehalte heeft (< 0,50 IE/ml), is behandeling met stollingsfactorconcentraat voor een chorionvillibiopsie of vruchtwaterpunctie nodig. Hierbij dient het factor-VIII- of factor-IX-gehalte te worden gebracht tot 1,0 IE/ml direct voor de procedure. DDAVP is in de vroege zwangerschap ook gegeven, maar heeft potentieel bijwerkingen.^{1,11}

In het geval dat de zwangerschap wordt voldragen, vindt verdere begeleiding plaats zoals hieronder beschreven. Indien er geen prenatale diagnostiek plaatsvindt, dient rond de 20^e-24^e week van de zwangerschap geslachtsbepaling door middel van echografie te worden verricht om in geval van een jongen een optimale begeleiding rondom de partus te garanderen. De betrouwbaarheid van echografie voor geslachtsbepaling is hoog en nadert de 100% bij 20-24 weken.¹⁷ Bij een jongetje kan daarna ten behoeve van het obstetrisch beleid in het derde trimester invasieve diagnostiek in het vruchtwater worden overwogen. Hierbij moet wel rekening worden gehouden met een kweekperiode van het vruchtwater en DNA-analysetijd van in totaal ongeveer drie tot vier weken (*figuur 3.1*).

Pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD)

Het is eveneens mogelijk om door middel van in-vitrofertilisatie (ivf) en pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD) in het embryo het geslacht te bepalen en slechts vrouwelijke embryo's terug te plaatsen. In het buitenland en op afzienbare tijd ook in Nederland is het daarnaast mogelijk voor bepaalde families ook te onderzoeken of, in het geval van een mannelijk embryo, het een embryo met of zonder hemofilie betreft. Deze tests moeten echter per individu worden opgezet en gaan gepaard met een lange wacht- en voorbereidingstijd. In Nederland bestaat de mogelijkheid tot PGD in het academisch ziekenhuis te Maastricht (AZM), of via een transportconstructie in het UMC Utrecht in samenwerking met het AZM.¹⁸

Nadelen van PGD zijn dat dit een onnatuurlijke bevruchting betreft en een lichamelijk en psychisch zware procedure met zich meebrengt. Daarbij is de kans op een doorgaande zwangerschap slechts 20-25%. Verder zullen hierbij alleen dochters worden geboren. Het voordeel is dat er geen iatrogeen verlies van de zwangerschap is. Ook wordt voorkomen dat bij een aangedane foetus een abortus moet worden verricht. De keuze voor wel of geen kinderen, wel of geen PGD of PD, wordt uiteraard mede bepaald door de ernst van de hemofilie en ethische en morele overwegingen.

Aanbeveling

De mogelijkheid van en de eventuele voor- en nadelen van prenatale diagnostiek en pre-implantatie genetische diagnostiek dient met de ouders te worden besproken (niveau C, graad 4).

Begeleiding zwangerschap

De begeleiding van zwangere draagsters van hemofilie dient altijd plaats te vinden in een ziekenhuis waar een hemofoliebehandelcentrum aan is verbonden. Hier wordt het beleid rondom de partus besproken in een multidisciplinair overleg tussen hemofoliebehandelaar, gynaecoloog, klinisch geneticus en kinderarts. Het is belangrijk dat de gynaecoloog kennis heeft van stollingsproblematiek. Het definitieve beleid rondom de partus kan pas worden vastgesteld indien het factor-VIII- of factor-IX-gehalte van de moeder in het derde trimester van de zwangerschap bekend is. De adviezen zijn zowel afhankelijk van de factor-VIII- of factor-IX-spiegels bij de moeder, als van het geslacht van het kind. Tijdens de zwangerschap treedt bij de zwangere vrouwen een fysiologische stijging van factor VIII op. Het gehalte kan twee- tot drievoudig stijgen.¹⁹ Daarom is het van groot belang de factor VIII in de 32^e-34^e week van de zwangerschap te herhalen. Factor-IX-spiegels stijgen daarentegen niet of nauwelijks.²⁰ Indien prenatale diagnostiek is verricht en het blijkt te gaan om een jongen met hemofilie, of bij een echografisch vastgesteld mannelijk geslacht, worden ook voor het kind voorzorgsmaatregelen rondom de partus genomen.

Aanbevelingen

- Voor een goede begeleiding van de zwangerschap en bevalling is het noodzakelijk het geslacht van het kind te weten (niveau C, graad 4).
- Het is noodzakelijk bij draagsters van hemofilie in de 32^e-34^e week van de zwangerschap factor-VIII- of factor-IX-spiegels te controleren voor een goede begeleiding van de bevalling (niveau C, graad 4).

Beleid rondom de partus

Moeder

De maatregelen die voor de moeder dienen te worden genomen, zijn afhankelijk van het factor-VIII- of factor-IX-gehalte en onafhankelijk van het geslacht van het kind. Indien het factor-VIII- of factor-IX-gehalte bij de draagster boven de 0,50 IE/ml is, is een behandeling van de draagster rondom de partus niet noodzakelijk.¹ Ook kan, indien nodig, veilig een epidurale katheter worden ingebracht voor pijnbestrijding. Een zo atraumatisch mogelijke bevalling wordt aanbevolen. Dit betekent dat de voorkeur uitgaat naar een normale vaginale bevalling.^{1,21} Indien het factorgehalte < 0,50 IE/ml bedraagt, is de kans op bloedingen toegenomen, met name als zich een complicatie voordoet, bijvoorbeeld bij een episiotomie, ruptuur of manuele placentaverwijdering.⁶ De aanbeveling is om voor de partus stollings-

factorconcentraat toe te dienen en dit gedurende enkele dagen te continueren op geleide van het klinisch beloop.¹ Indien geen stollingsfactorconcentraat is toegediend, moet tijdens de bevalling DDAVP of stollingsfactorconcentraat in nabijheid van de verloskamer aanwezig zijn om dit in het geval van calamiteit direct te kunnen toedienen. Er wordt aanbevolen geen DDAVP aan de moeder toe te dienen totdat de navelklem is geplaatst. De reden hiervoor is dat er mogelijk schadelijke gevolgen van DDAVP zijn voor het kind. Ook in geval van zwangerschapstoxicose is DDAVP gecontra-indiceerd vanwege het mogelijk ontstaan van hypotriëmie en vochtretentie. Indien een sectio caesarea of andere chirurgische interventie wordt verricht bij vrouwen met een factor-VIII- of factor-IX-gehalte $< 0,50$ IE/ml, dient dit te worden opgehoogd tot $1,0$ IE/ml door infusie van stollingsfactorconcentraat. Dit wordt gedurende enkele dagen gecontinueerd op geleide van het stollingsfactorgehalte, conform de richtlijnen die hiervoor in het *hoofdstuk 2* zijn genoemd. Tijdens de zwangerschap verdient het aanbeveling gebruik te maken van recombinantstollingsfactorconcentraat.^{22,23}

Zodra het kind is geboren en de navelstreng is afgeklemd, bestaat er geen contra-indicatie meer om DDAVP aan de moeder toe te dienen indien hiervoor een indicatie bestaat. Er is geen uitscheiding van DDAVP in de moedermelk.

Aanbevelingen

- Voor de bevalling dient er een behandelplan te zijn, waarin het beleid voor moeder en kind is vastgelegd (niveau C, graad 4).
- Bij de bevalling van draagsters van hemofilie en een verlaagd stollingsfactorgehalte $< 0,50$ IE/ml in de 34^e week van de zwangerschap dient de stolling voorafgaand aan de partus te worden gecorrigeerd (niveau C, graad 4).
- Draagsters met een factor VIII of factor IX $< 0,50$ IE/ml dienen bij ingrepen te worden behandeld met stollingsfactorconcentraat, of in geval van hemofilie-A-draagsterschap met DDAVP (niveau C, graad 4).
- De partus van draagsters die zwanger zijn van een jongen (met hemofilie), dient plaats te vinden in een ziekenhuis waar een hemofiliebehandelcentrum aan verbonden is (niveau C, graad 4).

Kind

Uiteraard dient de kinderarts op de hoogte te zijn van de aanstaande geboorte van een kind met (mogelijk) hemofilie. Indien prenataal onderzoek is verricht en het betreft een meisje, dan hoeven er geen specifieke maatregelen voor het kind te worden afgesproken. De kans dat het meisje een sterk verlaagd stollingsfactorgehalte heeft, is zo klein dat daar in de praktijk bij de partus geen rekening mee wordt gehouden.

Indien het een jongen betreft van wie niet bekend is of hij hemofilie heeft (bijvoorbeeld indien alleen echografisch onderzoek is verricht), wordt ervan uitgegaan dat de jongen hemofilie heeft en worden dezelfde maatregelen geadviseerd als bij een prenataal vastgestelde hemofilie: geen microbloedonderzoek (MBO), geen schedelelektrode plaatsen, en een zo atraumatisch mogelijke partus. Er bestaat een lage drempel voor een sectio caesarea. Een vaginale kunstverlossing, zoals een vacuümextractie of forceps, is gecontra-

indiceerd, evenals een vaginale bevalling bij stuitligging. In situatie van foetale nood kan het echter toch noodzakelijk zijn de baring te beëindigen door middel van een vaginale kunstverlossing. Post partum dient dan wel direct diagnostiek naar hemofilie plaats te vinden. Indien er sprake is van hemofilie, wordt in deze situatie profylactisch stollingsfactorconcentraat aan het kind toegediend.

Bij de geboorte van een jongen bedraagt de kans op hemofilie 50% en kan direct na de geboorte het factor-VIII- of factor-IX-gehalte worden bepaald in navelstrengbloed. Helaas leidt dit bloedonderzoek niet altijd tot een betrouwbare diagnose. Daarom heeft het de voorkeur bij het kind zelf door middel van een technisch fraaie venapunctie bloed af te nemen. Zo lang het stollingsfactorgehalte niet bekend is, of in geval van hemofilie, dienen geen intramusculaire injecties te worden gegeven. Bij een meisje dat mogelijk draagster van hemofilie is, is het verrichten van bloedonderzoek direct post partum alleen geïndiceerd indien onmiddellijk medisch ingrijpen noodzakelijk is, of bij een bloeding. Zie voor de verdere begeleiding en behandeling van het kind *hoofdstuk 4*.

Aanbevelingen

- Bij zwangere draagsters gaat de voorkeur uit naar een zo atraumatisch mogelijke partus (niveau C, graad 4).
- Bij onbekend geslacht of bij een jongen met (mogelijk) hemofilie dient geen microbloedonderzoek te worden verricht of schedelelektrode te worden geplaatst (niveau C, graad 4).

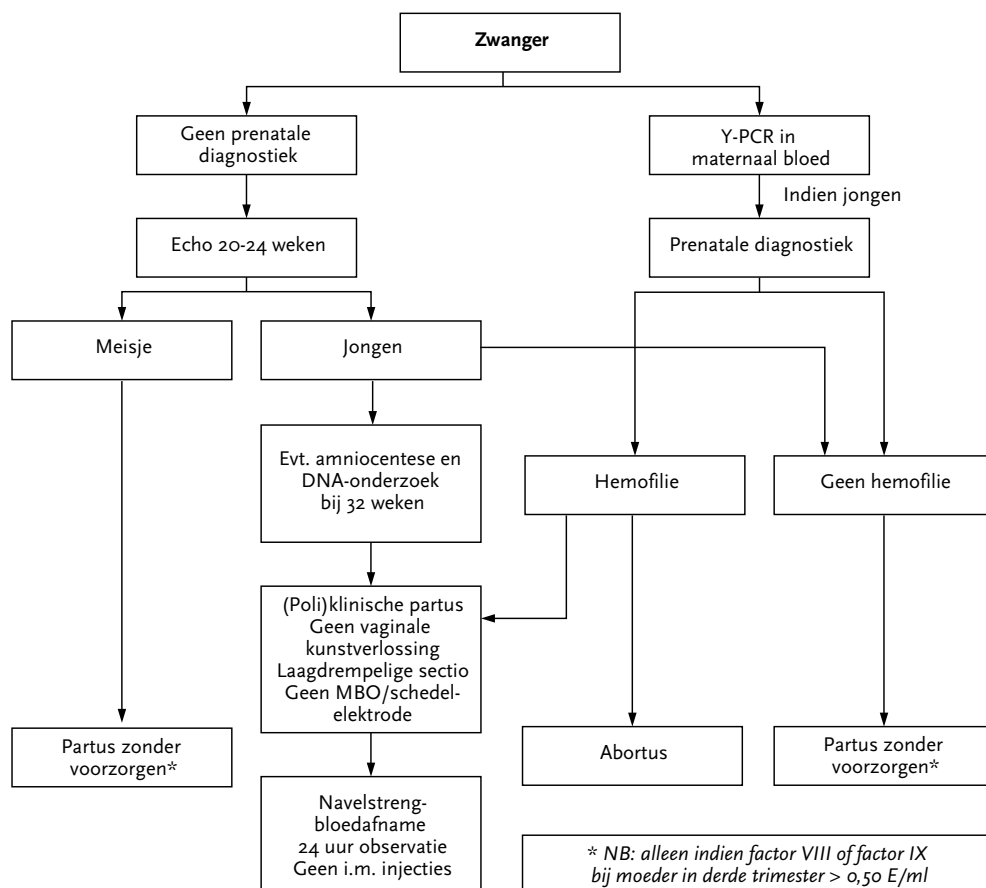
Postpartumperiode

In de dagen na de partus kunnen zich bij moeder alsnog bloedingsverschijnselen voordoen. Dit wordt veroorzaakt doordat de stimulus voor de verhoging van factor-VIII-gehalte wegvalt. De factor-VIII-spiegels dalen binnen enkele dagen naar de pre-existente waarden. Bloedingen treden met name op bij draagsters die al bekend zijn met met sterk verlaagd factor VIII of factor IX vóór de zwangerschap. In dat geval kan dan alsnog DDAVP of stollingsfactorconcentraat worden toegediend. Het valt te overwegen bij deze patiënten het stollingsfactorgehalte dagelijks te bepalen. Dit dient zeker te gebeuren voordat een eventueel nog aanwezige epidurale katheter wordt verwijderd. In geval van aanhoudend intermitterend bloedverlies na de bevalling wordt het gebruik van tranexaminezuur aangeraden.^{1,24} Hoewel tranexaminezuur overgaat in de moedermelk, is een invloed op de pasgeborene bij therapeutische dosering niet waarschijnlijk.²⁵ Indien dit onvoldoende effect heeft, kunnen orale anticonceptiva worden voorgeschreven.

Aanbeveling

Bij bloedingen post partum dient het stollingsfactorgehalte bij de draagster te worden bepaald en dient zo nodig correctie van factor VIII of factor IX door middel van stollingsfactorconcentraat of DDAVP plaats te vinden (niveau C, graad 4).

Figuur 3.1 Beslisboom voor het beleid bij draagsters met hemofilie-A of -B



Literatuur

1. Lee CA, Chi C, Pavord SR, et al. The obstetric and gynaecological management of women with inherited bleeding disorders - review with guidelines produced by a taskforce of UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia*. 2006;12(4):301-36.
2. Plug I, Mauser-Bunschoten EP, Brocker-Vriends AH, et al. Bleeding in carriers of hemophilia. *Blood*. 2006;108(1):52-6.
3. Rizza CR, Rhymes IL, Austen DE, et al. Detection of carriers of haemophilia: a 'blind' study. *Br J Haematol*. 1975;30(4):447-56.
4. Graham JB, Miller CH, Reisner HM, et al. The phenotypic range of hemophilia A carriers. *Am J Hum Genet*. 1976;28(5):482-8.
5. Lyon MF. Sex chromatin and gene action in the mammalian X-chromosome. *Am J Hum Genet*. 1962;14:135-48.
6. Mauser Bunschoten EP, Houwelingen JC van, Sjamsoedin Visser EJ, et al. Bleeding symptoms in carriers of hemophilia A and B. *Thromb Haemost*. 1988;59(3):349-52.
7. Lee CA. Women and inherited bleeding disorders: menstrual issues. *Semin Hematol*. 1999;36(3 Suppl 4):21-7.

8. Briet E, Tilburg NH van, Veltkamp JJ. Oral contraception and the detection of carriers in haemophilia B. *Thromb Res.* 1978;13(3):379-88.
9. Lethaby A, Farquhar C, Cooke I. Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(4):CD000249.
10. Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first 20 years. *Blood.* 1997;90(7):2515-21.
11. Mannucci PM. Use of desmopressin (DDAVP) during early pregnancy in factor VIII-deficient women. *Blood.* 2005;105(8):3382.
12. Cohen AJ, Kessler CM, Ewenstein BM. Management of von Willebrand disease: a survey on current clinical practice from the haemophilia centres of North America. *Haemophilia.* 2001;7(3):235-41.
13. Borst-Eijlers E. Beleidsvisie Hemofilie (Nr.CSZ/ZT-9820982). *Staatscourant.* 1999;161:8.
14. Rijnders RJ, Luijt RB van der, Peters ED, et al. Earliest gestational age for fetal sexing in cell-free maternal plasma. *Prenat Diagn.* 2003;23(13):1042-4.
15. Honda H, Miharu N, Ohashi Y, et al. Gender determination in early pregnancy through qualitative and quantitative analysis of fetal DNA in maternal serum. *Hum Genet.* 2002;110(1):75-9.
16. Chi C, Hyett JA, Finning KM, et al. Non-invasive first trimester determination of fetal gender: a new approach for prenatal diagnosis of haemophilia. *Bjog.* 2006;113(2):239-42.
17. Efrat Z, Akinfenwa OO, Nicolaides KH. First-trimester determination of fetal gender by ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999;13(5):305-7.
18. Michaelides K, Tuddenham EG, Turner C, et al. Live birth following the first mutation specific pre-implantation genetic diagnosis for haemophilia A. *Thromb Haemost.* 2006;95(2):373-9.
19. Kadir RA, Economides DL, Braithwaite J, et al. The obstetric experience of carriers of haemophilia. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997;104(7):803-10.
20. Chi C, Lee CA, Shiltagh N, et al. Pregnancy in carriers of haemophilia. *Haemophilia.* 2008; 14:56-64.
21. Ljung R, Lindgren AC, Petrini P, et al. Normal vaginal delivery is to be recommended for haemophilia carrier gravidae. *Acta Paediatr.* 1994;83(6):609-11.
22. Gringeri A, Mannucci PM. Italian guidelines for the diagnosis and treatment of patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia.* 2005;11(6):611-9.
23. Guidelines on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. *Haemophilia.* 2003;9(1):1-23.
24. Bonnar J, Guillebaud J, Kasonde JM, et al. Clinical applications of fibrinolytic inhibition in gynaecology. *J Clin Pathol Suppl (R Coll Pathol).* 1980;14:55-9.
25. Tranexaminezuur. *Farmacotherapeutisch Kompas.* 2007:264-5.

Hoofdstuk 4

Pediatische aspecten van hemofilie-A en -B

A. de Goede-Bolder, M. Peters

Beleid rondom de partus

Prenataal beleid

Hemofilie-A en -B zijn X-gebonden aandoeningen en komen bij 1:5000 (hemofilie-A) en 1:30.000 (hemofilie-B) jongens voor. Een draagster van hemofilie die zwanger is van een jongetje, heeft 50% kans op een zoon met hemofilie.

Jaarlijks worden in Nederland ongeveer 160 kinderen geboren van draagsters van hemofilie, waarvan 25% met hemofilie. Van deze 40 jongens hebben er ongeveer 10-15 ernstige hemofilie. Draagsters van hemofilie hebben lang niet altijd klachten van een verhoogde bloedingsneiging en zijn, betreffende het risico op draagsterschap, afhankelijk van de informatie die zij van het familielid met hemofilie krijgen. In Nederland is 50% van de moeders die potentieel draagster zijn van een kind met hemofilie, niet op de hoogte van dit risico op het moment van de geboorte van het kind.^{1,2} Deze onwetendheid kan onnodig bloedingscomplicaties in de neonatale periode veroorzaken.³

Aanbeveling

De preventie van bloedingen in de neonatale periode begint bij actief informeren van de indexhemofiliepatiënt over het risico van draagsterschap bij zijn vrouwelijke familieleden door leden van het HBC-team, zodat draagsteronderzoek vóór een zwangerschap kan plaatsvinden (niveau C, graad 4).

Perinataal beleid

Aangezien hemofilie een X-gebonden aandoening is en het beleid perinataal sterk afhankelijk is van het geslacht van de foetus, is het noodzakelijk om indien er geen prenatale diagnostiek is verricht, rond de 20^e week het geslacht door middel van echografisch onderzoek te bepalen.

Jongetje

Rond de bevalling van een jongetje (of bij onbekend geslacht) worden maatregelen getroffen om het risico op een bloeding in de neonatale periode te minimaliseren. Zoals aangegeven in *hoofdstuk 3* vindt de begeleiding van een zwangere draagster in een HBC plaats door een team bestaande uit een hematoloog, gynaecoloog en kinderarts die het

beleid rond de partus bij moeder en kind bepalen en waar tevens de faciliteiten aanwezig zijn om in geval van een bloeding bij moeder of kind direct te kunnen handelen.⁴ Aanbevolen wordt een atraumatische bevalling. Een spontane vaginale partus verloopt bij een kind met hemofilie meestal zonder bloedingscomplicaties en is daarom niet gecontra-indiceerd.^{1,5,7} Intra-uteriene bewaking door middel van een schedelelektrode en microbloedonderzoek dienen achterwege te blijven vanwege de kans op een bloeding.^{4,8} Ongeveer 1-4% van alle pasgeborenen met hemofilie maakt direct na de geboorte een intra- of extracraniële bloeding door.^{1,9} Ter voorkoming van een extracraniële bloeding (ECH) zoals een cefaal hematoom of een subgaleale bloeding of een intracraniële bloeding (ICH) is een vacuüm- of forcipale extractie gecontra-indiceerd, tenzij er een levensbedreigende situatie voor de foetus bestaat waardoor het noodzakelijk is de partus zo snel mogelijk te beëindigen. Een risico op een ECH en ICH bestaat ook bij een langdurige uitdrijving. Bij te verwachten obstetrische problemen wordt op ruime indicatie de partus beëindigd door middel van een sectio caesarea.⁴

Aanbevelingen

- Het geslacht van de foetus moet in het laatste trimester van de graviditeit bekend zijn (niveau C, graad 4).
- De partus van een zwangere draagster van hemofilie vindt plaats in een HBC tenzij van de zwangere het factor-VIII- of IX-gehalte in het derde trimester > 0,50 IU/ml is en het geslacht van de foetus een meisje is (niveau C, graad 4).
- Een spontane vaginale partus geeft bij een pasgeborene met hemofilie geen verhoogd risico op een cerebrale bloeding (ICH en ECH) (niveau C, graad 4).
- Intra-uteriene bewaking door middel van een schedelelektrode en microbloedonderzoek dienen achterwege te blijven vanwege de kans op een bloeding (niveau C, graad 4).

Na de geboorte wordt, net zoals bij iedere pasgeborene in Nederland, 1 mg vitamine K per os gegeven en bij borstvoeding dagelijks 25 µg (drie druppels) vitamine K oraal vanaf de eerste levensweek.

Bloed voor stollingsonderzoek wordt uit de navelstreng gepuncteerd of door middel van een goedlopende venapunctie bij de pasgeborene, waarvan de uitslag zo spoedig mogelijk (afhankelijk van de klinische conditie) bekend moet zijn. Het is van belang dat het laboratorium vooraf geïnformeerd is over type en ernst van de hemofilie in de familie; dit voorkomt nodeloze vertraging bij het verrichten van het laboratoriumonderzoek. Indien in geval van acute nood een vacuümextractie onvermijdelijk is, worden na de geboorte cito aPTT en factor VIII of IX bepaald en in geval van hemofilie wordt direct stollingsfactorconcentraat toegediend. Als het laboratoriumonderzoek op zich laat wachten, dient laagdrempelig te worden behandeld.

Bij gezonde pasgeborenen is het factor-VIII-gehalte direct na de geboorte in de volwassen range. Het factor-IX-gehalte is fysiologisch verlaagd en varieert tussen 30 en 50% van de volwassen waarde. Dit laatste kan de interpretatie van de uitslag in geval van een lichte

vorm van hemofilie-B bemoelijken. De uitslag van het laboratoriumonderzoek wordt door een lid van het hemofiliebehandelteam, bij voorkeur door de kinderarts, aan de ouders meegedeeld.⁸

Indien het laboratoriumonderzoek uitwijst dat de pasgeborene hemofilie heeft, dienen invasieve puncties, zoals arterie- en lumbaalpunctie, te worden vermeden. Als er toch een vitale indicatie toe bestaat, wordt de ingreep door een ervaren persoon uitgevoerd en wordt vooraf stollingsfactorconcentraat toegediend. Om spierbloedingen te voorkomen is intramusculaire toediening van medicatie gecontra-indiceerd. Bloedafname voor de hiehprik moet voorzichtig worden verricht ter voorkoming van een hematoom.

De eerste dagen na de geboorte wordt gelet op tekenen van verhoogde bleedingsneiging en symptomen passend bij een intra- of extracranieële bloeding. Er bestaat geen indicatie voor het routinematig verrichten van echografisch onderzoek van het brein. Echter, bij de minste klinische aanwijzing op een cerebrale bloeding is per direct behandeling met een stollingsfactorconcentraat nodig (factor-VIII 50 IE/kg en factor IX 100 IE/kg).¹⁰ Daarna pas wordt echografisch of CT-onderzoek verricht om de klinische diagnose te bevestigen. Afhankelijk van de bevinding wordt de behandeling met stollingsfactorconcentraat gedurende tien dagen gecontinueerd. Bij de aanwezigheid van een cefaal hematoom is behandeling gedurende minimaal drie dagen noodzakelijk. Het bloedverlies ten gevolge van een subgaleale bloeding of cefaal hematoom kan bij een kind met hemofilie zeer fors zijn, waardoor in de eerste levensdagen een ernstige anemie en hyperbilirubinemie kan ontstaan. Ernstige neurologische restschade ontstaat bij 60% van de kinderen met hemofilie die in de neonatale periode een ICH hebben doorgemaakt.

De klinische observatieperiode van een jongetje met ernstige hemofilie is minimaal 24 uur. Bloedingen gerelateerd aan de partus kunnen echter ook pas na enkele dagen symptomatisch worden. In de eerste levensweek is het daarom van groot belang dat bij tekenen van een extracranieële of intracranieële bloeding, anemie of icterus er direct contact wordt opgenomen met het HBC.

Aanbeveling

Bij een jongetje met hemofilie veroorzaken vacuüm- en forcipale extractie en langdurige uitdrijving een verhoogd risico op een cerebrale bloeding. Deze dienen, mits de conditie van het kind het toelaat, te worden vermeden (niveau B, graad 2).

Meisje

Indien een draagster van hemofilie is bevallen van een meisje, heeft dat meisje een kans van 50% om draagster te zijn. Zij is dus een potentiële draagster. Daarentegen is een dochter van een persoon met hemofilie een obligate draagster. Door DNA-diagnostiek kan draagsterschap definitief worden aangetoond. Dit DNA-onderzoek wordt verricht als het meisje de consequenties van de uitslagen kan overzien. In het algemeen is dit na het 16^e levensjaar.

Omdat draagsters een verlaagd factor-VIII- of IX-gehalte kunnen hebben, waardoor zij het fenotype hebben van een iemand met (een lichte vorm van) hemofilie, is het geïndi-

ceerd om factorbepaling te verrichten, bij voorkeur in het eerste levensjaar en in elk geval bij een verhoogde bloedingsneiging of in een preoperatieve fase.

Het klinisch beeld op de neonatale- en kinderleeftijd

De neonatale periode van een jongetje met hemofilie verloopt meestal zonder tekenen van een ernstige bloedingsneiging.¹⁰ Een bloeding kan in deze periode wel optreden als er een risicovolle episode optreedt, zoals een chirurgische ingreep, een traumatische venapunctie of een intramusculaire injectie. Doorgaans treedt de eerste gewrichtsbloeding bij ernstige hemofilie op tussen de 6^e en 18^e levensmaand, het moment dat het kind actief gaat kruipen en gaat lopen.¹ In een recent onderzoek onder 171 patiënten was de mediane leeftijd van de eerste gewrichtsbloeding 1,8 jaar (range 0,2-5 jaar).¹¹

Een gewrichtsbloeding bij een zuigeling is vaak zeer moeilijk te herkennen. Klinische symptomen bestaan uit pijn bij passief bewegen en het ontzien van de desbetreffende ledemaat; duidelijke afwijkingen aan het gewricht zoals zwelling en roodheid zijn niet waarneembaar. Naast de klassieke gewrichtslokalisaties (ellebogen, knieën en enkels) komen subcutane hematomen en spierbloedingen eveneens voor, zowel spontaan als na gering trauma. Rondom het eerste levensjaar vallen alle kinderen regelmatig. Bij hemofilie zien we in die periode frequent builen op het hoofd en traumatische mondbloedingen. Een bekend voorbeeld hiervan is de frenulumbloeding. Inschatting van de ernst van het trauma, waarbij hemoglobinebepaling een indicatie kan geven, is van belang om zowel onder- als overbehandeling te voorkomen.

Het doorkomen en wisselen van tanden verloopt zonder bloedingscomplicaties. De frequentie van bloedingen neemt geleidelijk toe met de leeftijd en bereikt een plateau op de leeftijd tussen 6 en 12 jaar.

Spontane mutatie

Bij 30-50% van de hemofiliepatiënten berust de aandoening op een spontane mutatie.¹² In die gevallen is er dikwijls sprake van een grote *patient and doctors delay* in de diagnostiek. De diagnose kan worden miskend, waarbij ouders ten onrechte kunnen worden beticht van kindermishandeling. Bij een lichte vorm van hemofilie met een negatieve of onbekende familieanamnese kan de diagnose pas op hoge leeftijd worden gesteld, soms zelfs op 80-jarige leeftijd.¹³ Na het stellen van de diagnose hemofilie waarbij de familie anamnese negatief is, wordt aan de moeder draagsteronderzoek met behulp van DNA-diagnostiek aangeboden.

Diagnostiek

Bij een pasgeborene is stollingsonderzoek geïndiceerd bij:¹⁰

- subgaleale bloeding of cefaal hematoom bij een à terme neonaat;
- intracranieële bloeding bij een à terme neonaat;
- navelstompbloeding;
- frenulumbloeding;

- lang nabloeden na hielprik of na een venapunctie;
- na- of doorbloeden na operatieve ingreep;
- bloedingen uit vitale organen (maagbloeding of melaena);
- spierbloeding na intramusculaire injectie;
- gewrichtsbloeding/onverklaarde zwelling van een gewricht;
- hematomen op de romp;
- positieve familieanamnese.

Bij elk jong kind met tekenen van een verhoogde bloedingsneiging wordt het volgende stollingsonderzoek verricht: volledig bloedbeeld, PT, aPTT, fibrinogeen, factor-VIII, factor-IX, vonwillebrandactiviteit en PFA100®.¹⁴ Een normale aPTT sluit een lichte deficiëntie van factor VIII of factor IX overigens niet uit. Vervolgonderzoek is geïndiceerd afhankelijk van de ernst van de bloedingsneiging en van de aanwezigheid van een familiale stollingsafwijking. Bloed voor stollingsonderzoek wordt afgenomen door middel van een goed lopende venapunctie ('open systeem'). Bloedafname door middel van het venojectsysteem kan ernstige spierbloedingen en hematomen veroorzaken en is dus bij jonge kinderen (< 2 jaar) gecontra-indiceerd. Het is een kunstfout om na een bloedafname van een kind verdacht van een stollingsstoornis niet langdurig het vat af te drukken. Navelstrengbloed kan voor analyse worden gebruikt mits het bloed afgenomen is met een spuit en naald, zodat geen activatie kan optreden door bijmenging van de whartonse gelei.

In de eerste levensweken is een aantal stollingsfactoren en stollingremmers fysiologisch verlaagd,¹⁵ waardoor de aPTT en PT licht verlengd zijn. Fibrinogeen, factor V en factor VIII zijn direct na de geboorte in de volwassen range. De concentratie van de overige stollingsfactoren varieert tussen 0,30 en 0,70 IE/ml. Als in de familie een lichte vorm van hemofilie-B voorkomt, wordt op de leeftijd van drie maanden een tweede bloedmonster afgenomen voor bepaling van factor IX in verband met het fysiologisch lage factor-IX-gehalte gedurende de eerste maanden na de geboorte, waardoor differentiatie tussen fysiologisch verlaagd factor IX en lichte hemofilie-B bemoeilijkt is.

Aanbeveling

Bij elk jong kind met tekenen van een verhoogde bloedingsneiging is stollingsonderzoek geïndiceerd. De uitgebreidheid van het onderzoek is afhankelijk van de ernst van de bloedingsneiging en van de aanwezigheid van een familiale congenitale stollingsafwijking (niveau C, graad 4).

Productkeuze

In verband met het theoretische risico van virus- en prionoverdraagbaarheid (zoals mogelijk het prion dat de ziekte van Creutzfeldt-Jakob veroorzaakt) is het advies om bij kinderen die nog niet eerder behandeld zijn (de zogenoemde PUP's; *previous untreated patients*) te starten met een recombinantproduct. De kans op remmerontwikkeling bij

patiënten met ernstige hemofilie-A na toediening van recombinantproducten varieert in verschillende prospectieve onderzoeken tussen 24% en 30,5%.

Aanbeveling

Kinderen met hemofilie worden bij voorkeur behandeld met een recombinant-stollingsfactorproduct (niveau C, graad 4).

Allergische reacties werden in het verleden gezien bij de producten die behalve factor VIII of IX ook andere plasmabestanddelen bevatten. De kans op een allergische reactie op de huidige producten is uitermate klein. Het is derhalve niet meer noodzakelijk dat hemofiliepatiënten die zichzelf thuis behandelen, antiallergische medicatie (DAF, clemastine (Tavegil®), enzovoort) in voorraad hebben. Bij patiënten met hemofilie-B is een ernstige allergische reactie geassocieerd met vorming van remmende antistoffen.¹⁶

Desmopressine (DDAVP, Minrin®) is een effectief en veilig middel ter preventie en behandeling van bloedingen bij patiënten met een milde vorm van hemofilie-A met factor VIII > 0,10 IE/ml en heeft de voorkeur boven behandeling met stollingsfactorconcentraat mits de individuele respons voldoende is voor de ernst van de bloeding.¹⁷ DDAVP veroorzaakt een stijging van factor-VIII en vonwillebrandfactor in het bloed met een factor 3-5 (range 1,2-20).¹⁸ Een proefbehandeling is geïndiceerd om de individuele respons te meten. Voor indicaties, contra-indicaties en het gebruik van DDAVP bij kinderen zie *bijlage 1* over desmopressine.

Aanbeveling

DDAVP is bij kinderen met een milde vorm van hemofilie-A een zeer veilig en effectief middel. Aangezien er een grote interindividuele variatie is, moet voor de behandeling met DDAVP de respons bekend zijn (niveau C, graad 4).

Bij slijmvliesbloedingen in het KNO-gebied is een antifibrinolyticum in de vorm van tranexaminezuur (Cyklokapron®) effectief in een dosering van 50-100 mg/kg/24 uur (maximaal 4 gr/24 uur) verdeeld over 3-4 doseringen, gedurende 7-10 dagen. De tabletvorm heeft een concentratie van 500 mg. De apotheek kan eventueel poeders of capsules maken met lagere doseringen. De intraveneuze vloeistof kan ook oraal worden toegediend in een identieke dosering als bij intraveneus. Bijwerkingen van Cyklokapron bij kinderen zijn onder meer buikpijn en diarree. Deze bijwerkingen zijn dosisafhankelijk.

Profylaxe

Verschuillende retrospectieve onderzoeken en twee gerandomiseerde klinische trials hebben aangetoond dat profylactische toediening van stollingsfactorconcentraat het aantal bloedingen met 75-92% reduceert, gewrichtsschade op de leeftijd van zes jaar vermindert

en het ontstaan van klinische en radiologische hemofilie-artropathie op hogere leeftijd waarschijnlijk vertraagt en deels voorkomt.¹⁹⁻²⁹ Gerandomiseerde onderzoeken waarbij profylactische toediening vergeleken is met *on demand*-therapie met betrekking tot het ontstaan van blijvende gewrichtschade op lange termijn, zijn niet mogelijk door technische en ethische bezwaren. De *World Health Organisation* (WHO) en de *World Federation of Haemophilia* (WFH) adviseren patiënten met ernstige hemofilie profylactisch te behandelen met stollingsfactorconcentraat.³⁰ De profylaxe wordt gestart na de eerste of tweede gewrichtsbloeding, na een ernstige extra-articulaire bloeding of bij een bloedingsfrequentie van meer dan één per twee weken.³¹ Gemiddeld ligt de startleeftijd van profylaxe nu in Nederland rond de 12-24 maanden. Als startdosering voor profylaxe wordt 25- 40 IE/kg factor-VIII-concentraat en 30-50 IE/kg factor-IX-concentraat geadviseerd. In verband met de afvulling van de concentraatampullen betekent dit dat in de praktijk veelal wordt gestart met 250 eenheden factor VIII en 500 eenheden factor-IX.

De frequentie van profylactische toediening van factor-VIII-concentraat is bij kleine kinderen twee- tot driemaal per week, en van factor IX-concentraat tweemaal per week. Sommige publicaties laten zien dat de startleeftijd van profylaxe belangrijker is dan de startfrequentie van de infusies;³² starten met eenmaal per week bij jonge kinderen met een stapsgewijze toename van de infusiefrequentie bij elke spontane ernstige bloeding of gewrichtsbloeding wordt steeds meer toegepast. De aanbevolen startdosis voor hemofilie-A is dan meestal eenmaal per week 500 IE, gevolgd door tweemaal per week 250 IE, enzovoort. Bovendien zou dit beleid mogelijk de plaatsing van een Port-a-cath[®] (PAC) kunnen voorkomen of vertragen. Het schema en de dosering worden aangepast indien zich ondanks de profylaxe toch spontaan gewrichtsbloedingen voordoen. De profylaxe wordt in de ochtenduren (dus vóór schooltijd) toegediend. De profylaxedagen zijn mede afhankelijk van de sportieve activiteiten van het kind tijdens en na schooltijd. Bij evenementen als sportdag of schoolreisje kan het schema worden aangepast of wordt een extra gift toegediend.

Aanbevelingen

- Kinderen met ernstige hemofilie moeten na de eerste ernstige bloeding of gewrichtsbloeding starten met profylactische behandeling ter voorkoming van bloedingen (niveau A, graad 1) en gewrichtschade op lange termijn (niveau B, graad 3).
- Bij het starten van profylaxe kan worden overwogen te starten met infusies eenmaal per week, mits de frequentie onmiddellijk wordt verhoogd bij het optreden van spontane bloedingen (niveau C, graad 4).

Centraalveneuze toegang

In geval van ernstige problemen met het intraveneus toedienen van het stollingsfactorconcentraat, bijvoorbeeld door kleine en fragiele venen, door grote prikangst bij het kind of omdat ouders niet een perifere bloedvat kunnen aanprikken, kan een centraalveneuze

lijn (CVL) zoals een PAC of een externe centraalveneuzen lijn (Broviac® en Hickman®) worden geïmplanteerd. De voorkeur gaat uit naar een enkellumenkatheter die getunneld onder de huid wordt aangebracht (PAC). Om het infectierisico te verlagen dient de PAC bij voorkeur alleen voor toediening van stollingsfactorconcentraat te worden gebruikt en zo min mogelijk voor bloedafnames. Indien de PAC wordt aangeprikt met een speciale hubernaald, kan de port 2000 maal worden aangeprikt. Voor het peri- en postoperatieve beleid rond PAC-plaatsing zie *hoofdstuk 2*.

Belangrijke complicaties van een CVL zijn infecties, zowel lokaal (huid, insteekopening), regionaal (in de tunnel), als systemisch (lijnsepsis). De verwekker is in de meeste gevallen *S. epidermidis* of *S. aureus*. De incidentie van lijninfecties is 0,66 per 1000 CVL-dagen (BI 0,44-0,97). Kinderen < 6 jaar, de aanwezigheid van remmende antistoffen en externe centraalveneuzen lange lijnen behoren tot de risicofactoren.³³ Trombose kan voorkomen, waarvan de incidentie bij hemofiliepatiënten niet bekend is. Ook mechanische complicaties, zoals connectieproblemen, lekkage, verschuiving van de tip naar het rechteratrium, zijn gerapporteerd. Perioperatieve complicaties die kunnen optreden zijn, onder andere bloedingen uit de insteekopening of subcutane hematoomvorming, perforatie, pneumothorax, luchtembolie en pericardtamponnade. Deze risico's zijn klein indien de hemostase gedurende zeven tot tien dagen genormaliseerd is en indien de procedure in een HBC door een ervaren kinderchirurgische team wordt uitgevoerd. De Amerikaanse medische adviescommissie (MASAC) adviseert om met NaCl 0,9% te flushen en bij voorkeur geen heparineoplossing te gebruiken.³⁴ Ouders kunnen na een intensieve training de PAC leren aanprikken. Belangrijk is dat de ouders steriel leren werken en bovenstaande complicaties kunnen herkennen en dat zij dan direct contact opnemen met het HBC.

Thuisbehandeling

De profylactische toediening van stollingsfactorconcentraat vindt aanvankelijk poliklinisch plaats totdat de ouders en het kind eraan toe zijn zelf te leren prikken en voorbereidingen getroffen zijn voor thuisbehandeling. De ouders worden op de hoogte gebracht van de theoretische achtergronden van de hemofiliebehandeling en van de noodzaak van hygiëne en tevens van het belang van de verslaglegging (logboekje). Zij leren het stollingsfactorconcentraat op te lossen en toe te dienen aan hun kind. De ouders leggen ter afsluiting een examen af en zij krijgen een certificaat uitgereikt. In het algemeen beginnen de ouders rond het tweede tot derde jaar met de thuisbehandeling. Meestal leert het kind rond zijn tiende jaar zichzelf prikken.³⁵ De kinderarts informeert de jongen eveneens uitvoerig over de theoretische achtergrond en hygiëne en leert hem de praktische vaardigheden van prikken. Na het examen wordt aan de jongen een diploma uitgereikt.

Behandeling van bloedingen

De behandeling is bij kinderen niet anders dan bij volwassenen en bestaat uit toediening van stollingsfactorconcentraat (en eventueel DDAVP bij het iets oudere kind met

milde hemofilie-A). De dosis is afhankelijk van het gewicht van het kind, de ernst van de hemofilie en van de bloeding c.q. het trauma. Meer nog dan bij volwassenen geldt: bij twijfel in ieder geval behandelen alsof er sprake is van een bloeding. Dit geldt zowel voor beginnende gewrichts- en spierbloedingen als voor (geringe) traumata. Ook bij een schedeltrauma zonder verschijnselen bij fysisch-diagnostisch onderzoek bestaat de kans op een subacuuut verlopende intracranieële bloeding indien geen stollingsfactorconcentraat wordt toegediend.

Bij een jong kind met een trauma of een bloeding vinden de klinische beoordeling en de behandeling altijd plaats in het ziekenhuis. Na enige tijd hebben ouders van kinderen met ernstige hemofilie zelf voldoende kennis en inzicht ontwikkeld om thuis lichte spier- en gewrichtbloedingen te behandelen, waarbij laagdrempelig contact kan worden gezocht met het HBC.

Kinderen met matige of lichte vorm van hemofilie hebben alleen bloedingen na een (licht) trauma en hebben dus weinig frequent toediening van stollingsfactorconcentraat nodig. Deze kinderen worden niet profylactisch behandeld, maar op een *on demand*-wijze, dat wil zeggen bij een bloeding of trauma, in het ziekenhuis.

Operatieve ingrepen

In principe vinden alle ingrepen plaats in een hemofiliebehandelcentrum (HBC).

Tandarts

Regelmatige en zorgvuldige tandheelkundige behandeling is wenselijk. De tandarts wordt door de ouders of de kinderarts op de hoogte gebracht van de diagnose en de voorzorgsmaatregelen rondom een behandeling. In geval van kiesextracties of kaakchirurgische ingrepen is adequate substitutietherapie nodig en inname van een antifibrinolyticum vanaf de avond vóór de ingreep tot en met zeven dagen erna naast zorgvuldige lokale hemostase met overhechting van de operatiewond.

Farmacokinetiek bij kinderen

Er zijn slechts enkele onderzoeken over de farmacokinetiek van stollingsproducten bij kinderen. Enkele onderzoeken laten zien dat de halfwaardetijd van stollingsfactorconcentraat bij jonge kinderen mogelijk twee tot vier uur korter is dan die bij volwassen hemofiliepatiënten. Dit wordt waarschijnlijk veroorzaakt door een verschil in plasma-volume en lichaamsamenstelling, hetgeen de klaring beïnvloedt en de halfwaardetijd verkort.³⁶⁻³⁹ Informatie over de opbrengst en de halfwaardetijd is vooral van belang voorafgaand aan operatieve ingrepen en bij onbegrepen verhoogde bleedingsneiging en bij verminderde respons op therapie. De gegevens van opbrengst en halfwaardetijd kunnen ook worden gebruikt om een zo gunstig mogelijk individueel profylaxeschema vast te stellen. De klinische respons op profylactische toediening van stollingsfactorconcentraat is echter belangrijker dan het farmakokinetisch profiel.

Bij kinderen kan een ‘verkorte’ halfwaardetijdmeting worden verricht met minder meetpunten dan de gebruikelijke tien afnamen die bij volwassen patiënten worden gedaan. De afnametijdstippen zijn bij kinderen: vóór toediening van 50 IE/kg factor-VIII-concentraat of 100 IE/kg factor-IX-concentraat en 15 minuten, 1 uur, (eventueel 4 uur), 10 uur, 24 uur en 48 uur na de gift.⁸

Het meten van de halfwaardetijd is niet noodzakelijk in de dagelijkse zorg van een kind met hemofilie en wordt gereserveerd voor evaluatie van effectiviteit van nieuwe producten.

Remmende antistoffen

De belangrijkste complicatie van de huidige behandeling met stollingsproducten is het ontwikkelen van remmende antistoffen (‘remmers’). De aanwezigheid van remmende antistoffen is meetbaar bij ongeveer 24-30% van de kinderen met een ernstige vorm van hemofilie-A en bij 1-3% van de kinderen met een milde vorm van hemofilie-A. Bij ernstige vorm van hemofilie-B is remmerontwikkeling zeldzaam (1-3%). Men moet erop bedacht zijn als bij een van de eerste toedieningen van factor-IX-concentraat een ernstige allergische reactie (anafylactische shock) optreedt. Er zijn verschillende genetische en omgevingsfactoren beschreven die het risico op remmervorming kunnen verhogen. Een van de belangrijkste factoren is de onderliggende genetische afwijking. Mogelijk speelt een periode van intensieve behandeling ook een belangrijke rol in de remmervorming, evenals een positieve familieanamnese.² De incidentie van remmende antistoffen bij kinderen met inversie van intron 22 (50% veroorzaker van ernstige vorm van hemofilie-A) bedraagt 50% en is aanzienlijk hoger dan bij patiënten met andere mutaties.

Als bij een ernstige hemofilie-A-patiënt een remmer ontstaat, gebeurt dit in 95% vóór de 50^e behandeling met stollingsfactorconcentraat. Om deze reden wordt een remmertiter bepaald na elke tiende toediening tot het cumulatieve aantal van 50. Nadien wordt geadviseerd bij patiënten met een ernstige vorm de remmer elke drie maanden te bepalen. Bij alle vormen van hemofilie wordt een remmertiter gemeten voor een operatie, bij een toename van bloedingen, na productwissel of bij een daling van de opbrengst of verkorting van de halfwaardetijd.⁴⁰

Aanbeveling

Bij kinderen met ernstige hemofilie wordt frequent een remmertiter bepaald (na elke tiende toediening van stollingsfactorconcentraat tot 50 giften; nadien elke drie maanden). Bij alle hemofiliepatiënten wordt de remmer gemeten vóór een operatie, bij toename van bloedingen, bij daling van opbrengst, na een periode van intensieve therapie, met name bij jonge kinderen die niet profylactisch worden behandeld, en na productwissel (niveau C, graad 4).

Vaccinaties

De gebruikelijke vaccinaties zoals DKTP, BMR, HIB, worden *subcutaan* en dus niet intramusculair toegediend om spierbloedingen te voorkomen. De effectiviteit van de subcutane injecties is identiek aan de intramusculaire toedieningswijze. Naast de vaccinaties volgens het Rijksvaccinatieprogramma is het aanbevelenswaardig een kind met hemofilie ook tegen hepatitis-B te vaccineren. Dit advies blijft van kracht ondanks het feit dat in Nederland alle stollingsfactorproducten veilig zijn voor hepatitis-B. Iemand met hemofilie heeft in zijn leven een verhoogd risico op transfusie met bloed en bloedproducten. Vooral nu er weinig belemmeringen voor hemofiliepatiënten zijn om naar het buitenland te reizen, zou hij in contact kunnen komen met besmette bloedproducten. Na de primo-hepatitis-B-vaccinatie wordt deze herhaald na één en zes maanden. De effectiviteit van deze vaccinatie wordt eenmaal na de laatste toediening gecontroleerd door bepaling van de hepatitis-B-antistoffen. Bij een titer > 100 IE/l wordt immuniteit voor het leven aangenomen. Bij een titer 10 IE/l wordt een vierde hepatitis-B-vaccinatie gegeven. Bij circa 5% van de kinderen wordt uiteindelijk geen titertoename na hepatitis-B-vaccinatie verkregen. Het is mogelijk dat in de toekomst hepatitis-B-vaccinatie in het Rijksvaccinatieprogramma wordt opgenomen.

Aanbeveling

Alle vaccinaties worden subcutaan en dus niet intramusculair toegediend, dit om spierbloedingen te voorkomen (niveau B, graad 3).

Hepatitis-C

Na 1991 zijn alle stollingsfactorconcentraten in Nederland veilig voor hepatitis-C. Chronische hepatitis-C-infectie komt daardoor niet meer voor op de kindereleeftijd. Wel moet men bedacht zijn op het voorkomen van virale infecties bij kinderen die na 1991 buiten West-Europa of de Verenigde Staten behandeld zijn met stollingsproducten. Adolescenten met hepatitis-C kunnen worden behandeld volgens behandelprotocollen die ook gelden voor volwassen patiënten. De bijwerkingen bij kinderen zijn gering en de effectiviteit van de antivirale behandeling op vroege leeftijd is waarschijnlijk beter dan op hogere leeftijd.

Poliklinische controle

Bij de poliklinische controles wordt aan de volgende aspecten aandacht besteed:

- frequentie en lokalisatie van bloedingen aan de hand van het logboek;
- profylaxeschema en afstemming met (sportieve) activiteiten;
- eventuele aanpassing van behandelingsschema afhankelijk van gewicht en bloeding-frequentie;
- lichamelijk onderzoek met speciale aandacht voor lengte, gewicht, spier- en gewrichts-status, motorische ontwikkeling en gebitsstatus;
- laboratoriumonderzoek (remmerbepaling) en röntgenonderzoek;
- voorlichting aan ouders en kind.

Afhankelijk van de bloedingsneiging worden opbrengst en halfwaardetijd gemeten. Röntgenonderzoek van gewrichten vindt op indicatie plaats, eventueel aangevuld met MRI-onderzoek. Bij ernstige hemofilie vindt de controle in de eerste jaren om de drie maanden plaats in verband met het risico van remmerontwikkeling. Ook patiënten op thuisbehandeling worden drie tot vier keer per jaar poliklinisch gezien. De kinderen met een lichte vorm van hemofilie worden minimaal eenmaal per jaar op de polikliniek gecontroleerd. Vanaf de leeftijd van 12 jaar is er extra aandacht voor het verzelfstandigingstraject en de transitie naar de volwassen zorg.

Psychosociale begeleiding

Aandacht voor de psychosociale aspecten van het kind met hemofilie en zijn ouders en uitgebreide voorlichting zijn belangrijke onderdelen van de begeleiding door het behandelteam van het HBC. Gespecialiseerde hemofilieverpleegkundigen, psychologen en maatschappelijk werkenden verzorgen deze psychosociale begeleiding.

De ouders wordt geadviseerd lid te worden van de patiëntenvereniging (NVHP), die haar leden optimaal informeert. Deze vereniging verstrekt informatiemateriaal voor ouders en kinderen en voor medewerkers van crèches, peuterspeelzalen en onderwijzend personeel van scholen. Tevens wordt informatie gegeven over bereikbaarheid van hemofiliebehandelcentra over de hele wereld. De NVHP heeft ook allerlei activiteiten voor kinderen en adolescenten met hemofilie. Geadviseerd wordt dat een jongen vanaf de leeftijd van ongeveer 16 jaar zelfstandig lid wordt.

Voor vakanties beschikken ouders over een behandel- en douanebrief; zij nemen voldoende stollingsfactorconcentraat en toedieningsmateriaal mee en eventueel een brief voor de luchtvaartmaatschappij, zodat de medicatie aan boord van het vliegtuig kan worden meegenomen ondanks de verscherpte veiligheidseisen. Geadviseerd wordt een SOS- of *medic alert*-plaatje te dragen.

Fysiotherapie

Bij kinderen is vaak een van de enkels een *target*gewricht. Tijdelijke ondersteuning met een brace is dan belangrijk om blijvende gewrichtsschade te voorkomen. Standafwijkingen van de benen met onevenredige belasting van de gewrichten, waardoor er een verhoogde kans op bloedingen bestaat, is een reden voor verwijzing naar de orthopedisch chirurg.

Sport

Het ontwikkelen en behouden van gezonde en sterke spieren is van vitaal belang om bloedingen te voorkomen en de nadelige gevolgen van bloedingen op te vangen.⁴¹ Regelmatige sportbeoefening van jongs af aan is dan ook aan te bevelen. Kinderen met hemofilie kunnen aan alle activiteiten op school, zoals gymnastiek en zwemmen, meedoen. Met betrekking tot de keuze van sporten bestaan er weinig restricties. In overleg met de

ouders en het kind wordt naar een geschikte sport gezocht (*tabel 4.1*). Contactsporten (zoals boksen) worden ontraden. Activiteiten zoals bungyjumpen, karten, attracties met hoge G-krachten, diepzeeduiken worden eveneens ontraden, hoewel er weinig *evidence* voor is. Om bloedingen te voorkomen wordt het schema van profylactische toediening van stollingsproduct aangepast aan de dagen waarop sport wordt beoefend.

Tabel 4.1 Classificatie van sporten met meer of minder fysiek contact (aangepaste tabel van *American Pediatric Society Committee on Sports Medicine and Fitness, Pediatrics*. 2001;107:1205-9)

Contactsport	Beperkt contact	Geen contact
Basketbal	Honkbal	Boogschieten
Boksen	Wielrennen	Badminton
Duiken	Kanovaren (wild water)	Bodybuilding
Hockey	Schermen	Bowlen
Ijshockey	Atletiek	Kanovaren
Rugby	Gymnastiek	Roeien
Skispringen	Paardrijden	Dansen
Voetbal	Squash	Atletiek
Handbal	Schaatsen	Golf
Waterpolo	Skiën/snowboarden	Hardlopen
Worstelen	Skateboarden	Zeilen
	Softbal	Snorkelen
	Volleybal	Tafeltennis
	Windsurfen	Tennis

Literatuur

1. MacLean PE, Fijnvandraat K, Beijlevelt M, et al. The impact of unaware carriership on the clinical presentation of haemophilia. *Haemophilia*. 2004;10:560-4.
2. Gouw SC, Berg HM van den, Cessie LE, et al. Treatment characteristics and the risk of inhibitor development: a multicenter cohort study among previously untreated patients with severe haemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2007;5:1383-90.
3. Ludlam CA, Pasi KJ, Boltin-Maggs P, et al. A framework for genetic service provision for haemophilia and other bleeding disorders. *Haemophilia*. 2005;11:145-63.
4. Demers C, Derzko C, David M, et al; Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada. Gynaecological and obstetric management of women with inherited bleeding disorders. *J Obstet Gynaecol Can*. 2005;27(7):707-32.
5. Ljung R, Lindgren AC, Petrini P, et al. Normal vaginal delivery is recommended for haemophilia carrier gravidae. *Acta Paediatr*. 1994;83:609-11.
6. Kulkarni R, Lusher JM. Perinatal management of newborns with haemophilia. *Br Haematol*. 2001;112:264-74.
7. Kulkarni R, Ponder KP, James AH, et al. Unresolved issues in diagnosis and management of inherited bleeding disorders in the perinatal period: A White Paper of the Perinatal Task Force of the Medical and Scientific Advisory Council of the National Hemophilia Foundation, USA. *Haemophilia*. 2006;12:205-11.

8. Lee CA, Chi C, Pavord SR, et al. The obstetric and gynaecological management of women with inherited bleeding disorders-review with guidelines produced by a taskforce of UK Haemophilia Centre Doctor's Organization. *Haemophilia*. 2006;12:301-36.
9. Kulkarni R, Lusher JM. Intracranial and extracranial hemorrhages with hemophilia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1999;21:289-95.
10. Chalmers EA. Haemophilia and the newborn. *Blood Rev*. 2004;18(2):85-92.
11. Dijk K van, Fischer K, Bom JG van der, et al. Variability in clinical phenotype of severe haemophilia: the role of the first joint bleed. *Haemophilia*. 2005;11:438-43.
12. Ljung R, Petrini P, Nilsson IM. Diagnostic symptoms of severe and moderate haemophilia A and B. A survey of 140 cases. *Acta Paediatr Scand*. 1990;79:196.
13. Venkateswaran L, Wilimas JA, Jones DJ, et al. Mild hemophilia in children: prevalence, complications, and treatment. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1998;20:32.
14. Tamminga RYT, Peters M. Diagnostiek bij verdenking op verhoogde bloedingsneiging. *Tijdschr Kindergeneeskd*. 2007;5:168-76.
15. Andrew M, Paes B, Milner R, et al. Development of the human coagulation system in the full-term infant. *Blood*. 1987;70:165-72.
16. Warrior I, Ewenstein BM, Lusher JM, et al. Factor IX inhibitors and anaphylaxis in hemophilia B. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1997;19(1):23-7.
17. Hill FGH, on behalf of UKHCDO Advisory Committee. Guidelines on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. *Haemophilia*. 2003;9:1-23.
18. Nolan B, White B, Smith J, et al. Desmopressin: therapeutic limitations in children and adults with inherited coagulation disorders. *Br J Haematol*. 2000;109:865-9.
19. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med*. 2007;357(6):535-44.
20. Fischer K, Bom JG van der, Molho P, et al. Prophylactic versus on demand strategies for severe haemophilia: a comparison of costs and long-term outcome. *Haemophilia*. 2002;8:745-52.
21. Petrini P, Lindvall N, Egberg N, et al. Prophylaxis with factor concentrates in preventing hemophilic arthropathy. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1991;13:280-7.
22. Lofqvist T, Nilsson IM, Berntorp E, et al. Haemophilia prophylaxis in young patients - a long-term follow-up. *J Intern Med*. 1997;241(5):395-400.
23. Berg HM van den, Fischer K, Born JG van der, et al. Effects of prophylactic treatment regimens in children with severe haemophilia: a comparison of different strategies. *Haemophilia*. 2002;8(S2):43.
24. Steen Carlsson K, Hojgard S, Glomstein A, et al. On-demand vs. prophylactic treatment for severe haemophilia in Norway and Sweden: differences in treatment characteristics and outcome. *Haemophilia*. 2003;9:555-66.
25. Berntorp E, Astermark J, Bjorkman S, et al. Consensus perspectives on prophylactic therapy for haemophilia: summary statement. *Haemophilia*. 2003;9(Suppl 1):1-4.
26. Feldman BM, Pai M, Rivard GE, et al. Tailored prophylaxis in severe hemophilia A: interim results from the first 5 years of the Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study. *J Thromb Haemost*. 2006;4:1228-36.
27. Hoots WK, Nugent DJ. Evidence for the benefits of prophylaxis in the management of haemophilia A. *Thromb Haemost*. 2006;96:433-40.
28. Manco-Johnson MY. Update on treatment regimens: prophylaxis versus on demand therapy. *Semin Hematol*. 2003;40(Suppl):44-8.

29. Stobart K, Iorio A, Wu JK. Clotting factor concentrates given to prevent bleeding and bleeding-related complications in people with hemophilia A or B. *Cochrane database of systematic reviews*, 2006.
30. Berntorp E, Boulyjenkov V, Brettler D, et al. Modern treatment of haemophilia. *Bull World Health Organ.* 1995;73:691-701.
31. Roosendaal G, Lafeber F. Prophylactic treatment for prevention of joint disease in hemophilia-cost versus benefit. *N Engl J Med.* 2007;357(6):603-5.
32. Astermark J, Petrini P, Tengborn L, et al. Primary prophylaxis in severe haemophilia should be started at an early age but can be individualized. *Br J Haematol.* 1999;105:1109-13.
33. Ewenstein BM, Valentino LA, Journeycake JM, et al. Consensus recommendation for use of central venous access devices in haemophilia. *Haemophilia.* 2004;10:629-48.
34. MASAC. MASAC Recommendations Regarding Central Venous Access Devices Included Ports and Passports MASAC, 2001. Available at <http://www.hemophilia.org/research/masac/masac115.htm>.
35. Teitel JM, Barnard D, Israels SJ, et al. Home care management of haemophilia. *Haemophilia.* 2004;10:118-33.
36. Blanchette V. Advate Pediatric Study interim results: Pharmacokinetics in young children versus adults. Paper presented at the 15th Annual Hemophilia Research Study Update; January 21-24, 2005; San Juan, Porto Rico.
37. Tarantino MD, Collins PW, Hay CR, et al. Clinical evaluation of an advanced category antihaemophilic factor prepared using a plasma/albumin-free method; pharmacokinetics, efficacy and safety in previously treated patients with haemophilia A. *Haemophilia.* 2004;10:428-37.
38. Villar A, Aronis S, Morfini M, et al. Pharmacokinetics of activated recombinant coagulation factor VII (NovoSeven) in children vs. adults with haemophilia A. *Haemophilia.* 2004;10:352-9.
39. Berntorp E, Bjorkman S. The pharmacokinetics of clotting factor therapy. *Haemophilia.* 2003;9:353-9.
40. Hay ChRM, Brown S, Collins PW, et al. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation. *Br J Haematol.* 2006;133:591-605.
41. Mulder K, Cassis F, Seuser DRA, et al. Risks and benefits of sport and fitness activities for people with haemophilia. *Haemophilia.* 2004;10(Suppl 4):161-3.

Hoofdstuk 5

Profylactische behandeling en thuisbehandeling van hemofilie

K. Fischer, H.M. van den Berg, J. van der Meer †

Inleiding

Ernstige hemofilie wordt gekenmerkt door bloedingen die spontaan of na een triviaal trauma optreden. Deze bloedingen zijn meestal gelokaliseerd in een van de zes grote gewrichten: ellebogen, knieën en enkels. Recidiverende gewrichtsbloedingen leiden uiteindelijk tot hemofilie-artropathie, die vaak ernstig en invaliderend is. De mate van gewrichtsschade wordt bepaald door de ernst van de hemofilie en door het aantal bloedingen. Een bloeding moet zo snel mogelijk worden behandeld om de hoeveelheid bloed in het gewricht te beperken. Hierin speelt thuisbehandeling een belangrijke rol.

Op basis van de observatie dat patiënten met matig ernstige hemofilie een veel minder ernstig bloedingpatroon hebben, is in 1958 door professor Nilsson in Zweden gestart met profylactische substitutie van factor VIII of IX.¹ Het doel was een zekere dalspiegel te handhaven om daarmee het aantal bloedingen te verminderen en op termijn de gewrichtsschade te beperken. In Nederland werd profylactische behandeling in 1968 geïntroduceerd.²

Verscheidende retrospectieve onderzoeken en *randomized clinical trials* (RCT's)³⁻⁵ hebben aangetoond dat profylactische toediening van stollingsfactorconcentraat het aantal bloedingen met 75-92% vermindert,⁶ bij een vroege start gewrichtsschade op de leeftijd van zes jaar vermindert⁵ en het ontstaan van klinische en radiologische hemofilie-artropathie op hogere leeftijd waarschijnlijk vertraagt en deels voorkomt.⁷⁻¹² Gerandomiseerde onderzoeken waarbij profylactische toediening vergeleken is met *on demand*-therapie (i.e. behandeling per bloeding) met betrekking tot het ontstaan van blijvende gewrichtsschade op lange termijn, zijn niet mogelijk vanwege technische en ethische bezwaren. Het is duidelijk dat profylaxe bij de meeste patiënten gepaard gaat met een verhoogd verbruik van stollingsproducten en daardoor hogere kosten. De te behalen winst in de vorm van het behoud van de functie van de gewrichten, waardoor minder orthopedische ingrepen nodig zijn en de kwaliteit van leven en sociale participatie grotendeels behouden blijven, is echter aanzienlijk. De *World Health Organisation* (WHO) en de *World Federation of Haemophilia* (WFH) adviseren dat patiënten met ernstig vorm van hemofilie profylactisch worden behandeld met stollingsfactorconcentraat.¹³

Profylaxe

Profylaxe is toediening van stollingsfactorconcentraat ter voorkoming van een bloeding, met een minimale frequentie van eenmaal per week bij patiënten met hemofilie-A en eenmaal per twee weken bij patiënten met hemofilie-B. Men onderscheidt primaire en secundaire profylaxe.

Primaire profylaxe wordt gedefinieerd als langdurige profylaxe gestart vóór het ontstaan van gewrichtsschade, gedefinieerd als gestart na de eerste gewrichtsbloeding of voor de leeftijd van twee jaar.¹⁴ In de praktijk betekent dit dat wordt begonnen met profylaxe na de eerste of tweede gewrichtsbloeding.¹⁵ Secundaire profylaxe is langdurige profylaxe gestart ná het ontstaan van gewrichtsschade of kortdurend om een bepaalde periode te overbruggen (zie tabel 5.1 voor de indicaties).

Tabel 5.1 **Indicaties voor profylaxe**

Primaire profylaxe

- Alle kinderen met ernstige hemofilie-A of -B (factor-VIII/IX-activiteit < 0,01 IE/ml)
- Kinderen met matig ernstige hemofilie (factor-VIII/IX-activiteit 0,01-0,05 IE/ml) die frequent bloedingen hebben

Secundaire profylaxe

- Alle hemofiliepatiënten die frequent gewrichtsbloedingen of ernstige wekedelenbloedingen hebben
- Bij recidiverende bloedingen in één gewricht (driemaal binnen zes maanden)
- Bij chronische synovitis (zie hoofdstuk 7 over orthopedie)
- Bij intensieve fysiotherapie of revalidatie

Starten met profylaxe

De laatste jaren wordt steeds eerder gestart met primaire profylaxe. Profylaxe gestart vóór de derde gewrichtsbloeding of vóór de leeftijd van drie jaar lijkt het meest effectief in het voorkomen van gewrichtsschade.^{16,17}

Er is grote variatie in het optreden van de eerste gewrichtsbloeding: de mediane leeftijd is 1,7 jaar, met een spreiding van 0,2 tot 5,8 jaar.¹⁸ Tegenwoordig wordt bij kinderen met ernstige hemofilie gestart met profylactische behandeling na de eerste of tweede gewrichtsbloeding of na een ernstige extra-artculaire bloeding. Gemiddeld ligt de startleeftijd in Nederland rond de 12-24 maanden.

Als startdosering voor profylaxe wordt 25-40 IE/kg factor-VIII-concentraat en 30-50 IE/kg factor-IX-concentraat geadviseerd. In verband met de grootte van de ampullen concentraat betekent dit dat in praktijk veelal wordt gestart met 250 IE factor VIII of 500 IE factor-IX. De frequentie van profylactische toediening van factor-VIII-concentraat is bij kleine kinderen twee- tot driemaal per week, en van factor IX-concentraat tweemaal per week. Recentelijk zijn er publicaties geweest die laten zien dat de leeftijd van het starten van profylaxe belangrijker is dan de frequentie van de infusies. Kinderen die voor het tweede jaar starten met profylaxe, hadden na meer dan 10-15 jaar follow-up veel minder gewrichtsschade.¹⁷ Het starten met infusies eenmaal per week bij jonge kinderen met een stapsgewijze toename van de infusiefrequentie bij elke spontane ernstige bloeding of gewrichtsbloeding wordt steeds meer toegepast.¹⁹ De aanbevolen startdosis voor hemofilie-A is dan meestal eenmaal per week 500 IE, gevolgd door tweemaal en later driemaal per week 250 IE. Dit zou mogelijk de plaatsing van een Port-a-cath® kunnen voorkomen of vertragen.²⁰

Aanpassen van profylaxe

Het schema en de dosering worden aangepast indien zich ondanks de profylaxe toch spontaan gewrichtsbloedingen voordoen. De frequentie wordt stapsgewijs geoptimaliseerd van een- naar driemaal per week of zelfs naar om de dag. Bij toename van het gewicht wordt de dosering aangepast. De profylaxe wordt bij voorkeur in de ochtenduren (dus vóór schooltijd) toegediend. De profylaxedagen zijn mede afhankelijk van de (sportieve) activiteiten van het kind tijdens en na schooltijd. Bij evenementen als sportdag of schoolreisje kan het schema worden aangepast of wordt een extra gift toegediend.

Profylaxe op volwassen leeftijd

Na behandeling met primaire profylaxe gedurende de periode van groei lijkt het bij 25-35% van de volwassen patiënten mogelijk met de profylaxe te stoppen.²¹ Deze patiënten hebben waarschijnlijk een milder bloedingpatroon, dat zich uit als het uitblijven van bloedingen bij een lage dosis profylaxe. Welk percentage patiënten de profylaxe op volwassen leeftijd afbouwt, is niet bekend. Het stoppen of afbouwen van profylaxe op volwassen leeftijd gebeurt tot nu toe op initiatief van de patiënt zelf en kan alleen worden gedaan als het aantal bloedingen op on demand-behandeling laag is en blijft.

Aanbevelingen

- Kinderen met ernstige hemofilie moeten na de eerste ernstige bloeding of gewrichtsbloeding starten met profylactische behandeling ter voorkoming van bloedingen (niveau A, graad 1) en gewrichtsschade op lange termijn (niveau B, graad 3).
- Bij het starten met profylaxe kan worden overwogen te beginnen met infusies 1x per week, mits de frequentie onmiddellijk wordt verhoogd bij het optreden van spontane bloedingen (niveau C, graad 4).

Thuisbehandeling

Thuisbehandeling wordt gedefinieerd als intraveneuze toediening van concentraat door de patiënt of een huisgenoot in combinatie met het ter beschikking hebben van een voorraad concentraat.²² In Nederland wordt 82% van de patiënten met ernstige hemofilie en 32% van de patiënten met matig ernstige hemofilie thuis behandeld. Naast het medische voordeel van de snellere en daardoor efficiëntere behandeling van bloedingen leidt thuisbehandeling tot grotere zelfstandigheid en een verhoging van de kwaliteit van leven.^{23,24}

De voorwaarden voor thuisbehandeling zijn weergegeven in de handleiding voor thuisbehandeling²⁵ en in *tabel 5.2*.

Tabel 5.2 Voorwaarden voor thuisbehandeling

- Motivatie thuisbehandelaar
- Instructie over:
 - techniek van oplossen en toedienen van concentraat
 - mogelijke complicaties van thuisbehandeling
 - afvalverwerking
- Kennis van aanbevolen doseringen en hun indicaties
- Nauwkeurige registraties van bloedingen en behandelingen
- Regelmatige controle (kinderen minstens viermaal per jaar, volwassenen minstens tweemaal per jaar)
- Voldoende voorraad thuis

Thuisbehandeling bij kinderen wordt meestal gestart in het kader van profylaxe. De profylactische toediening van stollingsfactorconcentraat vindt aanvankelijk poliklinisch plaats totdat de ouders en het kind er aan toe zijn zelf te leren prikken en voorbereidingen getroffen zijn voor thuisbehandeling. De ouders worden op de hoogte gebracht van de theoretische achtergronden van de hemofoliebehandeling en van de noodzaak van hygiëne en van het belang van de verslaglegging (logboekje). Zij leren het stollingsfactorconcentraat op te lossen en toe te dienen aan hun kind. De ouders leggen ter afsluiting een examen af en zij krijgen een certificaat uitgereikt. Dit certificaat wordt zowel door de ouders als de behandelaar ondertekend. In het algemeen beginnen de ouders als hun kind de leeftijd van twee of drie jaar heeft bereikt met de thuisbehandeling. Het starten met profylaxe in een frequentie van eenmaal per week lijkt het proces van leren prikken te vergemakkelijken. Meestal leert het kind na zijn negende jaar zichzelf prikken. De kinderarts informeert de jongen eveneens uitvoerig over de theoretische achtergrond en hygiëne en leert hem de praktische vaardigheden van prikken. Na het examen wordt aan de jongen een diploma uitgereikt. Zie *tabel 5.3* voor de juridische aspecten van thuisbehandeling.

Aanbeveling

Thuisbehandeling is geïndiceerd bij patiënten op profylaxe en bij alle patiënten met frequente bloedingen (niveau C, graad 4).

Tabel 5.3 Juridische aspecten van thuisbehandeling

- Na het behalen van het prikdiplooma ligt de verantwoordelijkheid voor het thuis intraveneus toedienen van stollingsfactorconcentraat:
 - voor kinderen onder de 12 jaar: bij de ouders
 - voor kinderen van 12 tot 16 jaar: bij de patiënt en diens ouders
 - voor patiënten vanaf 16 jaar: bij de patiënt zelf
- Primair is de arts verantwoordelijk voor de behandelovereenkomst, met name voor de behandelinstructie, het behandelplan en vragen. Hiervoor dient hij/zij dan wel beschikbaar te zijn. De arts is niet verantwoordelijk voor behandelingen die buiten het behandelplan vallen en niet met hem/haar of het behandelcentrum overlegd zijn.

Literatuur

1. Nilsson IM, Hedner U, Ahlberg A. Haemophilia prophylaxis in Sweden. *Acta Paediatr Scand.* 1976;65:129-35.
2. Creveld S van. Prophylaxis of joint hemorrhages in hemophilia. *Acta Haemat.* 1971;45:120-7.
3. Aronstam A, Arblaster PG, Rainsford SG, et al. Prophylaxis in haemophilia: A double-blind controlled trial. *BMJ.* 1976;33:81-90.

4. Gringeri A, ESPRIT Study Group. Evaluation Study on Prophylaxis: a Randomised Italian Trial (Esprit). Two-years report. *Thromb Haemost.* 1999;82(Suppl) (Abstract).
5. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilic Factor VIII for the prevention of joint disease in severe hemophilia: prophylaxis compared with episodic treatment. *N Engl J Med.* 2007;357:535-44.
6. Fischer K, Grobbee DE, Berg HM van den. RCTs and observational studies to determine the effects of prophylaxis in severe haemophilia. *Haemophilia.* 2007;13:345-50.
7. Petrini P, Lindvall N, Egberg N, et al. Prophylaxis with factor concentrates in preventing hemophilic arthropathy. *Am J Pediatr Haematol Oncol.* 1991;13:280-287.
8. Aledort LM, Haschmeyer RH, Pettersson H. A longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor-VIII-deficient haemophiliacs. The Orthopaedic Outcome Study Group. *J Intern Med.* 1994;236:391-9.
9. Löfqvist T, Nilsson IM, Berntorp E, et al. Haemophilia prophylaxis in young patients - a long-term follow-up. *J Intern Med.* 1997;241(5):395-400.
10. Berg HM van den, Fischer K, Mauser-Bunschoten EP, et al. Long term outcome of individualised prophylactic treatment of children with severe haemophilia. *Br J Haematol.* 2001;107:561-5.
11. Fischer K, Bom JG van der, Molho P, et al. Prophylactic versus on demand strategies for severe haemophilia: a comparison of costs and long-term outcome. *Haemophilia.* 2002;8:745-52.
12. Steen Carlsson K, Hojgard S, Glomstein A, et al. On-demand vs. prophylactic treatment for severe haemophilia in Norway and Sweden: differences in treatment characteristics and outcome. *Haemophilia.* 2003;9:555-66.
13. Berntorp E, Astermark J, Bjorkman S, et al. Consensus perspectives on prophylactic therapy for haemophilia: summary statement. *Haemophilia.* 2003;9(Suppl 1):1-4.
14. Ljung RCR. Prophylactic infusion regimens in the management of hemophilia. *Thromb Haemost.* 1999;82:525-30.
15. Chambost H, Ljung R. Changing pattern of care of boys with haemophilia in western European centres. *Haemophilia.* 2005;11(2):92-9.
16. Fischer K, Bom JG van der, Mauser-Bunschoten EP, et al. Effects of postponing prophylactic treatment on long-term outcome in patients with severe haemophilia. *Blood.* 2002;99:2337-41.
17. Astermark J, Petrini P, Tengborn L, et al. Primary prophylaxis in severe haemophilia should be started at an early age but can be individualized. *Br J Haematol.* 1999;105:1109-13.
18. Dijk K van, Fischer K, Bom JG van der, et al. Variability in clinical phenotype of severe haemophilia: the role of the first joint bleed. *Haemophilia.* 2005;11:438-43.
19. Feldman BM, Pai M, Rivard GE, et al. Tailored prophylaxis in severe hemophilia A: interim results from the first 5 years of the Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study. *J Thromb Haemost.* 2006;4(6):1228-36.
20. Dijk K van, Bom JG van der, Bax KN, et al. Use of implantable venous access devices in children with severe hemophilia: benefits and burden. *Haematologica.* 2004;89(2):189-94.
21. Dijk K van, Fischer K, Bom JG van der, et al. Prophylactic treatment in eighty Danish and Dutch patients with severe haemophilia: impact of discontinuation. *Br J Haematol.* 2005;130:107-12.
22. Plug I, Bom JG van der, Peters M, et al. Thirty years of hemophilia treatment in the Netherlands, 1972-2001. *Blood.* 2004;104:3494-500.
23. Rabiner SF, Telfer MC. Home transfusion for patients with hemophilia A. *N Engl J Med.* 1970;283:1011-5.
24. Ross Degnan D, Soumerai SB, Avorn J, et al. Hemophilia home treatment. Economic analysis and implications for health policy. *Int J Technol Assess Health Care.* 1995;11:327-44.
25. Goede-Bolder AD, Mauser-Bunschoten EP, Stibbe J, et al. Thuisbehandeling van hemofilie. Tweede herziene uitgave. Amstterdam: NVHB/CLB, 1992. ISBN 90-9003777-2.

Hoofdstuk 6

Behandeling van patiënten met remmers bij hemofilie-A en -B en de ziekte van von Willebrand

P.C. ter Avest, F.J.M. van der Meer, H.M. van den Berg

Inleiding

Antistoffen tegen stollingsfactoren komen voor bij gezonde individuen, in het kader van auto-immuunziekten (zie *hoofdstuk 10*) en bij mensen met hemofilie. Dit laatste vormt het onderwerp van dit hoofdstuk. Er zal met name worden ingegaan op antistoffen bij hemofilie-A en in mindere mate op antistoffen bij hemofilie-B en de ziekte van von Willebrand. De definitie van een remmer of inhibitor is een polykloonaal IgG-antilichaam met hoge affiniteit gericht tegen factor VIII waarbij het antilichaam de mogelijkheid bezit om de functionele activiteit van factor VIII geheel of gedeeltelijk te verminderen. De meeste antistoffen zijn gericht tegen het A₂-domein van de zware keten of het A₃- en C₂-domein van de lichte keten van het factor-VIII-molecuul. Bij de meeste patiënten zijn de antistoffen tegen meer dan één epitoom gericht.¹

Vooral als de remmer in een hoge titer aanwezig is, belemmert deze de behandel mogelijkheden, waardoor ernstige morbiditeit en mortaliteit ontstaan. Hiermee vormt het ontstaan van remmers thans de ernstigste complicatie van hemofilie.

Etiologie

Het exacte ontstaansmechanisme van een remmer is niet bekend. Wel is een aantal risicofactoren voor remmervorming bekend. Deze risicofactoren kunnen worden verdeeld in patiëntgerelateerde factoren en behandelingsgerelateerde risicofactoren.

Patiëntgerelateerde risicofactoren zijn de ernst van de hemofilie, het voorkomen van remmers in de familie en etniciteit en ras (Afro-Amerikanen hebben tweemaal meer kans op een remmer dan mensen van Kaukasische afkomst), hetgeen wijst op een belangrijke rol voor erfelijke factoren.^{2,3} De erfelijke factoren kunnen worden onderverdeeld in de onderliggende genmutatie als oorzaak van de hemofilie, die natuurlijk weer samenhangt met de ernst van de hemofilie, en polymorfismen in genen die betrokken zijn bij de immuunrespons zoals MHC-klasse I en II, TNF α , IL-10 en CTLA-4.^{4,7} Een hoog risico op remmervorming is aanwezig bij zogenoemde nulmutaties, waarbij er geheel geen factor VIII wordt gemaakt. Het betreft grote gendeleties, *nonsense*-mutaties en intron-22-inversies. Remmers komen minder vaak voor bij *missense*- en *splice*-

site-mutaties waarbij er nog wel factor-VIII-eiwit in de circulatie komt.⁸ In geval van kleine deleties of inserties is het risico van remmers het kleinst. Meer informatie over dit onderwerp kan onder andere worden gevonden in de HAMSTeRS-database (<http://europium.csc.mrc.ac.uk>).

Behandelingsgerelateerde factoren kunnen ook een belangrijke rol spelen bij de ontwikkeling van remmers.⁸⁻¹³ Een eerste intensieve behandeling met factor VIII (meer dan vijf opeenvolgende expositiedagen) wordt geassocieerd met remmerontwikkeling bij patiënten met ernstige hemofilie-A.^{10,12} Er zijn aanwijzingen dat de leeftijd waarop de eerste behandeling plaatsvindt, hierbij mogelijk een rol speelt, maar de literatuurgegevens hierover zijn niet eenduidig omdat de intensiteit van behandeling ook een rol speelt.^{12,14} Ook bij patiënten met milde hemofilie-A is aangetoond dat intensieve behandeling, grote bloedingen en chirurgie risicofactoren voor remmerontwikkeling zijn.^{12,15} Daarnaast lijkt vroege profylactische behandeling een beschermend effect te hebben op remmerontwikkeling. In diverse onderzoeken, waaronder het CANAL-onderzoek, werd profylactische behandeling geassocieerd met een verlaagd risico van remmerontwikkeling.^{10,12,14,16,17} Over de invloed van het type factor-VIII-concentraat (plasma dan wel recombinant) op de kans op remmerontwikkeling bestaat nog steeds onduidelijkheid. Dit is uitgewerkt in *tabel 6.1*, waarin een overzicht wordt gegeven van drie grote cohortonderzoeken waarin is onderzocht of er een groter risico is op remmerontwikkeling tussen recombinant- of plasmaproducten.^{11,14,18} Alleen in het onderzoek van Goudemand werd slechts één recombinantproduct vergeleken met één plasmaproduct.¹⁸ In dit onderzoek werd een significant lagere frequentie van remmers gezien bij behandeling met plasmafactor VIII. Wanneer alleen wordt gekeken naar hogetiterremmers, zijn de verschillen die worden gemeten tussen plasma- en recombinantproducten veel minder groot, maar, hoewel niet significant, wijzen zij wel uniform in het voordeel van plasmaproducten. Een enkele maal is het ontstaan van remmers geassocieerd geweest met een bepaald type factor-VIII-concentraat.^{19,20}

Diagnostiek

Indien er klinisch verdenking op een remmer bestaat (zie verder bij de paragraaf 'Epidemiologie en kliniek'), dient laboratoriumonderzoek te worden ingezet door middel van een Bethesda-assay, volgens de Nijmegenmodificatie (zie *hoofdstuk 1*).²¹ Bij patiënten met een klinisch relevante remmer wordt bij herhaling een positieve antistoftiter (> 0,3 BU/ml) gevonden in combinatie met een verminderde (< 66% van normaal) of een afwezige factor-VIII-opbrengst na toediening van stollingsfactorconcentraat. Farmacokinetisch onderzoek kan ook een sensitief middel zijn om een remmer op het spoor te komen.^{22,23}

Remmers ontstaan meestal in het begin van de behandeling. In grote onderzoeken blijkt de mediaan te liggen na 10-15 expositiedagen. Na 50-75 expositiedagen wordt een plateau bereikt, waarna het optreden van antistoffen erg zeldzaam is.²⁴ Het verdient daarom aanbeveling in de beginfase van de behandeling frequent de remmertiter te controleren. Voor kinderen wordt geadviseerd na iedere tiende gift tot 50 giften en daarna

Tabel 6.1 Vergelijkende onderzoeken over plasma- versus recombinantproducten en remmerontwikkeling bij patiënten met ernstige hemoflie-A

	Goudemand ⁸	Chalmers ¹⁴	Gouw ¹¹
Aantal patiënten	148	348	316
Aantal remmers	34 (23%)	68 (20%)	82 (26%)
Onderzoeksopzet:			
• Cohortdefinitie	Twee producten	Geboortecohort	Geboortecohort
• Geboortjaar	Onbekend	1987-2003	1990-2000
• Aantal expositiedagen (ED)	Minder dan 50 ED's	Alle meer dan 50 ED's	Alle meer dan 50 ED's
• Regelmatige meting van remmers	Nee	Elke 3-6 maanden	Nee
Aantal factor-VIII-producten	Twee	Meerdere	Meerdere
Incidentie remmers* bij plasmafactor-VIII	7/62 (11%)	18/132 (14%)	29/135 (21%)*
Incidentie remmers* bij recombinantfactor-VIII	27/86 (31%)	47/172 (27%)	53/181 (29%)
Incidentie hogetiterremmers bij plasmafactor-VIII	3/62 (5%)	13/132 (10%)	23/135 (17%)
Incidentie hogetiterremmers bij recombinantfactor-VIII	13/86 (15%)	26/172 (15%)	43/181 (24%)
Gedetailleerde data over eerste behandeling	Nee	Nee	Ja
Relatief risico** (95%-BI) Recombinant- versus plasma-derived factor-VIII-concentraat	2,4 (1,0-5,8)	1,8 (0,9-3,7)	1,4 (0,9-2,5)

*Betreft ontwikkeling van zowel hoge- als laagetiterremmers.

**Betreft multivariate analyse, dus rekening houdend met andere risicofactoren.

iedere drie maanden op een remmer te controleren. Later moet minimaal éénmaal per jaar een controle op remmerontwikkeling plaatsvinden. Daarnaast moet men altijd bij elke patiënt in theorie bedacht zijn op een remmer tegen factor-VIII. Soms wordt een remmer ontdekt bij routineonderzoek.²³ Als bij een asymptomatische patiënt een verhoogde Bethesdatiter (> 0,3 BU/ml) wordt gevonden, die bij herhaling negatief blijkt te zijn, wordt dit beoordeeld als een passagère remmer.

Aanbevelingen met betrekking tot de diagnostiek

- Remmers worden gekwantificeerd door middel van een Bethesda-assay met de Nijmegenmodificatie (niveau B, graad 3).
- Bij kinderen wordt geadviseerd na iedere tiende gift tot 50 giften en daarna iedere drie maanden op een remmer te controleren. Later dient minimaal eenmaal per jaar een controle op remmerontwikkeling plaats te vinden. Het wordt aangeraden diagnostiek naar remmerontwikkeling te verrichten na perioden van intensieve behandeling en na het wisselen van het type concentraat (niveau C, graad 4).

Epidemiologie en kliniek

De klinische presentatie van een remmer bij hemofilie wordt gekenmerkt door een toename van het aantal en van de ernst van bloedingen. De aard en de lokalisatie van de bloedingen zijn dezelfde als bij afwezigheid van een remmer, dus met name gewrichts- en spierbloedingen. Een ander kenmerk is dat bloedingen ontstaan tijdens profylaxe en dat er onvoldoende respons is op een tevoren effectieve behandeling.

De exacte frequentie van voorkomen van remmers is niet bekend. In diverse onderzoeken worden verschillende frequenties gerapporteerd, samenhangend met de relatieve frequentie van de diverse risicofactoren zoals beschreven bij 'Etiologie' en het feit dat de beschreven onderzoeken veelal retrospectief zijn en er verschillende definities van een remmer worden gehanteerd. Ook verschilt de frequentie van laboratoriumonderzoek tussen de verschillende onderzoeken en worden passagère remmers soms wel en soms niet meegeteld.

Bij tevoren onbehandelde patiënten werd een remmer gevonden bij 20-34% in retrospectieve onderzoeken²⁵⁻²⁸ en bij ongeveer 30% in prospectieve onderzoeken.^{29,30} In deze onderzoeken bleek de risicoperiode vooral de eerste 50 expositiedagen te bedragen. De mediane leeftijd van remmerontwikkeling was 1,6 jaar na een mediaan van tien behandeldagen.

Bij tevoren behandelde patiënten die meer dan 150-200 behandelingen hebben ondergaan, wordt de remmerfrequentie als laag beschouwd, namelijk minder dan 2%, hoewel deze nooit op betrouwbare wijze is vastgesteld.

Hoewel de klinische presentatie van een remmer in het algemeen heftig is, zijn er geen goede gegevens beschikbaar over bijvoorbeeld frequentie van bloedingen of ziekenhuisopnamen. Onlangs werd vanuit het Verenigd Koninkrijk gepubliceerd over invloed van een remmer op de mortaliteit.²⁸ In de periode 1977-1992 was de mortaliteit bij mensen met een remmer ruim tweemaal hoger dan bij mensen zonder remmer (RR 2,17, 95%-BI 1,55-3,04). In het laatste onderzochte cohort, van 1993-1999, werd geen verschil in mortaliteit gezien.²⁸

Behandeling

De behandeling van patiënten met een remmer is tweeledig. Enerzijds moet worden geprobeerd de remmer te doen verdwijnen door middel van immuuntolerantie-inductie (ITI). Anderzijds dienen bloedingen te worden behandeld en moeten zo nodig operatieve ingrepen kunnen plaatsvinden.^{22,23}

Bij de behandeling spelen de hoogte van de remmertiter en de mate van stijging van de remmertiter na toediening van factor VIII, de zogenoemde anamnestiche respons, een belangrijke rol. Door in het geheel geen factor toe te dienen kan de remmertiter dalen of kan de remmer geheel verdwijnen. Na toediening van factor VIII zal de remmertiter vrijwel altijd binnen enkele dagen weer stijgen.

Indien de remmertiter nooit stijgt boven 5 BU/ml, spreekt men van een *low-responder*. Als de remmertiter hoger dan 5 BU/ml is geweest, dan stijgt deze bij een anamnestiche respons ook vrijwel altijd weer boven 5 BU/ml en spreekt men van een *high-responder*.^{22,23} Bij de keuze van behandeling zijn ook de ernst, de locatie en de frequentie van bloedingen van belang. Wanneer er veel bloedingen optreden, zal er eerder worden overgegaan op ITI.

Behandeling van bloedingen

Low-responders

Bloedingen bij deze patiënten kunnen doorgaans worden behandeld met een verhoogde dosis (twee- tot zesvoudige) factor-VIII-concentraat.^{22,23} Meestal zijn 100-200 IE factor VIII/kg afdoende. Voor het berekenen van de hoeveelheid factor VIII die nodig is om de remmer te neutraliseren, kan de volgende formule worden gebruikt (N.B. hier bovenop moet nog een hoeveelheid factor-VIII-concentraat worden gegeven om de bloeding zelf te behandelen):

$$\text{tweemaal lichaamsgewicht in kg} \times 80 \times (100 - \text{hematocriet in \%}) \times \text{remmertiter in BU/ml} : 100$$

(Een rekenvoorbeeld van een patiënt van 75 kg, Ht 40% en een remmer van 5 BU/ml: $2 \times 75 \times 80 \times 60 \times 5 = 3.600.000$; delen door 100 levert 36.000. Voor neutralisatie van de remmer moet dus een bolusinjectie van 36.000 IE factor-VIII-concentraat worden gegeven, gevolgd door bijvoorbeeld $50 \times 75 = 3750$ IE factor-VIII-concentraat om de factor-VIII-spiegel tot 1,00 IE/ml te laten stijgen.)

Om het effect van de toegediende dosis te beoordelen en om de juiste vervolgdosering factor VIII vast te stellen is frequente controle van de factor-VIII-concentratie bij de patiënt noodzakelijk. Aangezien de respons op factor-VIII-toediening bij een patiënt met een remmer onbetrouwbaar is, moet bij operaties en grote bloedingen minimaal twee keer per dag de factor-VIII-spiegel worden gecontroleerd.

Daar de halfwaardetijd bij deze patiënten verkort is, zal de toediening veelal frequenter dan de gebruikelijke tweemaaldaagse dosering moeten plaatsvinden. Ook kan worden overgegaan op continue infusie met factor VIII in een dosering van 10 IE/kg/uur en aanpassing op geleide van de factor-VIII-spiegels. Patiënten met een milde vorm van hemofilie en een lage antistoftiter kunnen soms worden behandeld met DDAVP in een dosering van 0,3 µg/kg intraveneus. Het effect hiervan dient met factor-VIII-bepaling te worden vastgesteld. Indien onvoldoende effect wordt gezien van bovengenoemde behandelingen, kan gebruik worden gemaakt van de zogenoemde factor-VIII-bypassing agents;³¹⁻³⁸ zie hiervoor de volgende paragraaf.

Afhankelijk van de specifieke omstandigheden en ervaringen bij de betreffende patiënt in het verleden kan ook primair voor een behandeling met factor-VIII-bypassing agents worden gekozen.

Aanbevelingen met betrekking tot behandeling van bloedingen bij low-responder-patiënten

- De therapiekeuze voor de behandeling van bloedingen hangt af van de eigenschappen van de remmer, de ernst en de locatie van de bloeding (niveau B, graad 3).
- Patiënten met een low-responder-remmer (< 5 BU/ml) kunnen worden behandeld met een extra hoge dosis factor-VIII-concentraat of met factor-VIII-bypassing agents (niveau B, graad 3).

- Indien behandeling met hoge dosis factor-VIII-concentraat onvoldoende effectief is, kan geactiveerd protrombinecomplexconcentraat of recombinantfactor VIIa worden gegeven (niveau A, graad 1b).

High-responders

Bij patiënten met een *high-responding*-remmer hangt de therapie van voorkeur af van de eigenschappen van de remmer, de maximale anamnestiche respons en de hoogte van de titer op dat moment, de ernst en locatie van de bloeding en de ervaringen met een bepaald product in het verleden.^{22,23}

Er zijn verschillende producten die bij een bloeding kunnen worden gegeven:

- recombinantfactor VIIa (NovoSeven[®]);
- geactiveerd protrombinecomplexconcentraat (APCC, Feiba[®]);
- humaanfactor VIII.

In het algemeen bestaat de behandeling uit toediening van geactiveerd protrombinecomplexconcentraat of recombinantfactor VIIa. Deze beide behandelmogelijkheden kunnen als gelijkwaardig worden beschouwd omdat in een gekruist onderzoek geen verschil in werkzaamheid werd aangetoond tussen een eenmalige dosis met geactiveerd protrombinecomplexconcentraat vergeleken met twee keer een dosis van recombinantfactor VIIa.³⁶ Zowel voor geactiveerd protrombinecomplexconcentraat als voor recombinantfactor VIIa bestaat geen laboratoriumbepaling om het effect van de behandeling te monitoren.

Omdat er aanwijzingen bestaan dat dit effectiever is, kan bij uitzondering humaanfactor VIII worden gegeven, namelijk als de actuele remmertiter laag is en er sprake is van levensbedreigende bloedingen of levensreddende chirurgische ingrepen. Zo nodig wordt de remmer geneutraliseerd met een hoge dosis factor VIII. Voor het berekenen van de hiervoor benodigde hoeveelheid factor VIII kan dezelfde formule worden gebruikt als in de vorige paragraaf staat aangegeven. Ook het verdere beleid zal hetzelfde kunnen zijn als bij de low-responder-patiënten.

Doorgaans is vijf dagen na de start van factor-VIII-toediening de remmertiter door de anamnestiche response zo hoog gestegen dat geen factor-VIII-opbrengst meer wordt gemeten. Indien nodig, zal dan voor een van de onderstaande behandelmogelijkheden moeten worden gekozen.

Vanwege het hoge risico van bloedingen bij aanwezigheid van een remmer kan primaire of secundaire profylaxe worden overwogen om de bloedingsfrequentie te verminderen. Hiermee is ervaring met zowel Feiba[®] als NovoSeven.^{®39,40}

Recombinantfactor VIIa

Het exacte werkingsmechanisme van recombinantfactor VIIa (NovoSeven[®]) is tot op dit moment niet bekend. Over het algemeen wordt een dosis van 90-120 µg/kg elke twee uur geadviseerd (zie tabel 6.2).^{22,23} Een belangrijk nadeel is de korte halfwaardetijd. Hoewel er geen onderzoeken zijn gedaan waarin continue infusie en frequente bolus-

injecties met elkaar zijn vergeleken, lijkt continue infusie mogelijk minder effectief te zijn, vooral bij slijmvliesbloedingen.^{34,41}

Tabel 6.2 Behandelschema recombinantfactor VIIa

Aard bloeding	Doses in µg/kg	Vervolgtherapie
Lichte/ernstige bloeding	90-120	Zo nodig na 2-3 uur herhalen
Operatie, levensbedreigende bloeding	90-120	Eerste 24 uur elke 2 uur herhalen (bij kinderen elk uur); daarna elke 3 uur of als continue infusie

Indien recombinantfactor VIIa als continue infusie wordt gegeven, wordt begonnen met een bolus van 90-120 µg/kg recombinantfactor VIIa gevolgd door continue infusie in een dosering van 17 µg/kg/uur recombinantfactor VIIa.^{22,23,33,34} De duur van de toediening is afhankelijk van de klinische respons en de aard van de ingreep. Recent onderzoek suggereert dat een ‘megadosis’ recombinantfactor VIIa van 300 µg/kg mogelijk effectiever zou kunnen zijn dan de hierboven genoemde lage dosering.^{42,43} Dit is niet bevestigd door gerandomiseerd onderzoek.

Geactiveerd protrombinecomplexconcentraat

In Nederland wordt gebruikgemaakt van het geactiveerd protrombinecomplexconcentraat Feiba®. Uit onderzoek is gebleken dat behandeling met geactiveerd protrombinecomplexconcentraat bij ten minste 65% van de behandelingen van bloedingen effectief is.^{22,23,31,37,38}

Voor de dosering zie het schema in tabel 6.3. Bij een lichte bloeding zal vaak een eenmalige toediening volstaan. Eventueel kan een herhaling worden gegeven na 12 uur. Bij ernstige en zeker bij levensbedreigende bloedingen zal de behandeling worden herhaald met een tussentijd van 6 of 12 uur. Bij een operatie zal een dosering van 50-100 IE/kg worden gegeven, aanvankelijk viermaal per dag, later zo mogelijk tweemaal per dag gedurende enkele dagen tot een week of langer afhankelijk van de aard van de ingreep. De maximale dagdosis is 200 IE/kg.

Tabel 6.3 Behandelschema APCC (geactiveerd protrombinecomplexconcentraat)

Aard bloeding	Doses in IE/kg	Vervolgtherapie
Lichte bloeding	50-75	1-2 maal
Ernstige/levensbedreigende bloeding	100	2-4 maal
Operatie	50-100	Elke 6 uur herhalen

Bij hoge doses geactiveerd protrombinecomplexconcentraat dient men alert te zijn op het ontstaan van trombose, embolie en diffuse intravasale stolling. Ook dient men terughoudend te zijn met de gelijktijdige systematische toediening van antifibrinolytica, zoals tranexaminezuur.

Aanbevelingen met betrekking tot behandeling van bloedingen bij high-responderpatiënten

- De therapiekeuze voor het behandelen van bloedingen hangt af van de eigenschappen van de remmer, de ernst en de locatie van de bloeding (niveau B, graad 3).
- Behandeling van een bloeding bestaat uit geactiveerd protrombinecomplex-concentraat of recombinantfactor-VIIa (niveau A, graad 1b). Eventueel kan in geval van levensbedreigende bloedingen bij een lage remmertiter een hoge dosering humaan factor-VIII-concentraat worden gegeven (niveau B, graad 3).
- Er is geen verschil in werkzaamheid tussen een eenmalige dosis geactiveerd protrombinecomplexconcentraat en twee keer een dosis recombinantfactor VIIa (niveau A, graad 1b).

Immuuntolerantie-inductietherapie

Het doel van immuuntolerantie-inductietherapie (ITI) is het herstellen van tolerantie voor factor-VIII. Dit kan worden bereikt door regelmatig en gedurende langere tijd factor-VIII-concentraat toe te dienen. Succes wordt gedefinieerd als de combinatie van het niet meer aantoonbaar zijn van de remmer ($< 0,3$ BU/ml), een factor-VIII-opbrengst van $\geq 66\%$ van verwacht, een factor-VIII-halfwaardetijd van ≥ 6 uur en het ontbreken van een anamnestiche respons na factor-VIII-toediening.⁴⁴

Factoren die de kans op succes van ITI verhogen, zijn een lage remmertiter op het moment van starten van de behandeling (< 10 BU/ml), een historische piektiter van < 200 BU/ml en start van ITI-behandeling binnen vijf jaar na het vaststellen van de remmer.⁴⁴⁻⁴⁷

Hiermee hangt de beslissing samen wanneer moet worden begonnen met ITI. Gezien de betere resultaten als de remmertiter laag is, is het beter te wachten tot de titer onder de 10 BU/ml is gedaald. In deze periode dient de patiënt geen factor VIII toegediend te krijgen. Eventuele bloedingen moeten daarom met recombinantfactor VIIa worden behandeld en niet met Feiba[®], omdat dat sporen factor VIII bevat.⁴⁴

Er worden internationaal diverse protocollen gehanteerd met verschillen in doseringen factor VIII, de frequentie van toediening en bijkomende behandeling (zie *tabel 6.4* en *figuur 6.1*).^{22,23,44,48-50} Het is niet duidelijk wat de beste behandelstrategie is. De voorkeur gaat uit naar het starten volgens het zogenoemde Van Creveldprotocol, waarbij om de dag een lage dosis factor VIII, $25-50$ IE/kg, wordt toegediend.⁴⁸ Hiermee werd bij 87% van de behandelde patiënten succes behaald. Als er onvoldoende reactie is, of als de patiënt geen gunstig risicoprofiel voor succesvolle ITI heeft, kan een schema met hoge doseringen (200 IE/kg per dag of volgens het Bonnprotocol 2 dd 150 IE/kg in combinatie met Feiba[®]) worden ingesteld.^{44,50} Het Bonnprotocol leidde bij 80% van de patiënten tot een complete remissie.⁵⁰⁻⁵² Mogelijk wordt met hoge doseringen eerder tolerantie bereikt, maar of er verschillen bestaan in de uiteindelijke mate van succes is onzeker. De hoge doseringen hebben naast de kosten als nadeel dat de behandelrequentie hoog is en dat een centrale lijn vrijwel altijd noodzakelijk is. Er zijn onvoldoende aanwijzingen dat immunoabsorptie

bij ITI een voordeel is en daarom wordt deze behandeling afgeraden.^{44,49} Aangezien er geen duidelijkheid is over wat de beste behandeling is, wordt een gerandomiseerd onderzoek verricht waarbij de lage en de hoge dosis van de ITI-behandeling met elkaar worden vergeleken.⁵³

Bij het merendeel van de patiënten wordt tolerantie bereikt na 6-12 maanden. Er zijn echter ook patiënten bekend die later nog tolerantie bereikten. ITI-behandeling moet als mislukt worden beschouwd als er geen succes is bereikt na 33 maanden of als de titer

Tabel 6.4 Behandelprotocollen immuuntolerantie-inductietherapie

Van Creveldprotocol⁴⁸

- 25-50 IE/kg om de dag
- Vermindering van de dosering telkens als de factor-VIII-recovery > 30% is
- Voortzetten tot een profylactische dosering van 10-15 IE/kg is bereikt

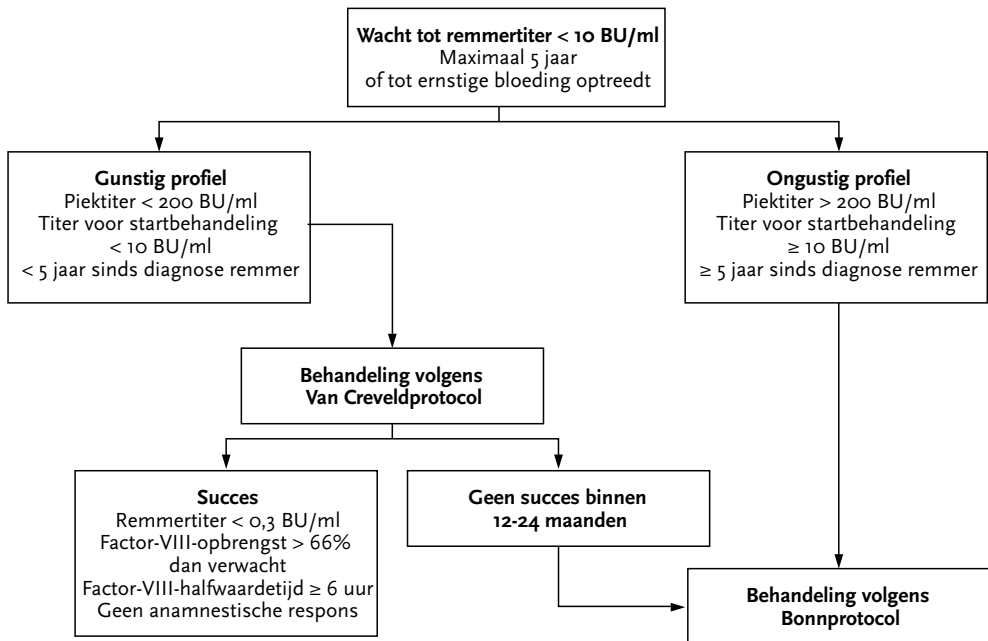
Bonnprotocol⁵⁰

- 150 IE/kg tweemaal per dag
- Feiba[®] 50 IE/kg tweemaal per dag bij een hoog risico van bloedingen

Malmöprotocol⁴⁹

- Immunoabsorptie met proteïne-A-kolom en immunosuppressie met cyclofosfamide en IVIG
- Factor VIII volgens Bonnprotocol

Figuur 6.1 Algoritme immuuntolerantie-inductietherapie



niet met ten minste 20% per zes maanden daalt.⁴⁴ Hierna zou de ITI-behandeling dus moeten worden gestopt. Er bestaat tevens discussie over het type factor-VIII-concentraat dat dient te worden gebruikt tijdens ITI. In het algemeen wordt behandeld met hetzelfde soort concentraat als waaronder de remmer is ontstaan. Door sommige onderzoekers wordt een verbetering van het succes van immuuntolerantietherapie gemeld door patiënten vonwillebrandfactor-bevattend factor-VIII-concentraat toe te dienen.^{23,54-57} Dit betreft echter geen gerandomiseerd onderzoek. Bij onvoldoende effect van ITI kan worden overwogen over te gaan op een concentraat dat vonwillebrandfactor bevat. Een nieuwe aanvulling op de huidige ITI-behandeling is rituximab, een monoklonale antistof tegen CD20-positieve B-cellen in een dosering van 375 mg/m² per week gedurende vier weken. De ervaring bij patiënten met hemofilie is echter nog beperkt.^{44,58} Bij 16 (73%) van de patiënten verdween de remmer volledig en na 90 dagen tot twee jaar follow-up bleef 55% in remissie. De interpretatie van deze gegevens is moeilijk omdat verschillende behandelregimes werden gevolgd en de waarschijnlijkheid dat vooral gunstige resultaten zijn gepubliceerd. Aangezien de desbetreffende patiënten een slechte prognose op succes van ITI-behandeling hadden, is een blijvende respons van 55% natuurlijk wel weer gunstig te noemen. De plaats van rituximab in de behandeling van remmers is niet goed te bepalen tot er gegevens beschikbaar zijn van patiënten die behandeld zijn volgens een gestandaardiseerd protocol.⁴⁴

Aanbevelingen

- ITI moet bij alle patiënten met een remmer zo vroeg mogelijk worden gestart, maar zo mogelijk dient te worden gewacht totdat de remmertiter gedaald is tot onder de 10 BU/ml (niveau B, graad 3).
- ITI-behandeling wordt bij voorkeur gestart volgens het Van Creveldprotocol; bij onvoldoende succes of bij een ongunstig risicoprofiel kan een schema met hoge dosis factor VIII worden gegeven (niveau C, graad 4).
- De meeste patiënten worden tolerant met hetzelfde factor-VIII-concentraat dat zij gebruikten toen de remmer ontstond. Er is geen reden te switchen naar een ander product. Er zijn geen gegevens die de superioriteit van een bepaald product ondersteunen (niveau C, graad 4).
- Zo lang de remmertiter voldoende daalt, kan ITI worden gecontinueerd. Indien na 33 maanden behandeling geen succes is bereikt, dient met ITI te worden gestopt (niveau C, graad 4).

Milde hemofilie

Bij milde hemofilie worden minder frequent remmers gezien dan bij ernstige hemofilie, namelijk tussen de 6 en 13%,⁵⁹⁻⁶³ en zij ontstaan meestal ook op latere leeftijd. Er zijn bij patiënten met milde hemofilie-A bepaalde missense-mutaties beschreven die een grotere kans op remmervorming geven⁵⁹ en waarbij de remmers gericht zijn tegen epitopen op het C1-, C2- en A2-domein van het factor-VIII-molecuul. Zoals hierboven al aangegeven,

is na intensieve behandeling, na grote bloedingen en na chirurgie het risico van remmerontwikkeling bij milde hemofilie verhoogd.^{12,15} Er dient daarom preoperatief onderzoek naar een remmer te worden ingezet, evenals zes weken na een intensieve behandeling met factor-VIII-concentraat. Substitutie therapie moet nauwkeurig worden gevolgd met meting van factor-VIII-spiegels.

Bij patiënten met milde hemofilie met een remmer kan soms nog wel een restactiviteit van factor VIII worden gemeten. Er is dan sprake van een zogenoemde type-II-kinetiek, waardoor er geen volledige inactivatie optreedt van het natuurlijke en van het toegevoegde factor VIII.

Als er geen restactiviteit van factor VIII meer aantoonbaar is, uit zich dit in een verandering van het bloedingspatroon, wat tot zeer ernstige en levensbedreigende bloedingen kan leiden. Het bloedingspatroon is vaak zoals wordt gezien bij verworven hemofilie, namelijk ernstige, soms levensbedreigende bloedingen in de weke delen, in het maag-darmkanaal en in de tractus urogenitalis.

De behandeling van bloedingen komt overeen met die bij patiënten met ernstige hemofilie met een remmer. Omdat de antistoffen bij patiënten met milde hemofilie niet altijd gericht zijn tegen het eigen factor VIII, kan toediening van DDAVP resulteren in een klinisch relevante stijging van de concentratie van het eigen factor VIII. Toediening van DDAVP leidt dan ook niet tot een anamnestiche respons. Zowel lage- als hogetiterremmers kunnen spontaan verdwijnen, maar zij kunnen weer terugkomen na blootstelling aan factor VIII. Er zijn weinig gegevens over ITI-behandeling bij patiënten met milde hemofilie en een remmer. Er lijkt sprake van een veel minder gunstig resultaat dan bij ernstige hemofilie.⁶⁴ Er zijn aanwijzingen dat het Malmöprotocol mogelijk effectiever is bij lichte hemofilie en remmers,⁴⁹ maar de patiëntenaantallen zijn te klein om conclusies te trekken en aanbevelingen te doen.⁶⁵ Uit retrospectieve gegevens uit België en Frankrijk lijkt naar voren te komen dat de gemiddelde leeftijd waarop een remmer optreedt bij mensen met lichte hemofilie lager is en er lijkt een betere respons op ITI te zijn dan eerder werd gerapporteerd.^{65,66}

Aanbevelingen

- Na intensieve behandeling, zoals bij grote bloedingen of chirurgie, is het risico van een remmer bij milde hemofilie verhoogd. Na dit soort gebeurtenissen dient daarom laboratoriumonderzoek naar een remmer te worden ingezet (niveau B, graad 3).
- Er zijn onvoldoende gegevens om het ITI-beleid bij remmers bij patiënten met milde hemofilie op te baseren (niveau C, graad 4).

Remmers bij hemofilie-B

Remmende antistoffen komen bij hemofilie-B veel minder vaak voor dan bij hemofilie-A, namelijk minder dan 5%. Hierdoor is er minder kennis over de pathofysiologie en over risicofactoren voor het ontstaan van een remmer, hoewel er aanwijzingen zijn dat een

groot gedefect het risico verhoogt.⁴⁴ Een kenmerkend verschijnsel is dat bij remmerontwikkeling tegen factor IX vaak een ernstige allergische reactie tijdens toediening wordt gezien.⁶⁷⁻⁶⁹ Omdat deze vaak vroeg in de behandeling optreedt, wordt aanbevolen de eerste 20 behandelingen (poli)klinisch toe te dienen.^{22,23}

Er zijn minder gegevens over ITI-behandeling bij hemofilie-B in vergelijking met hemofilie-A. Er wordt in het algemeen op dezelfde manier behandeld als bij hemofilie-A.^{47,70} De resultaten zijn in het algemeen matig tot slecht. Extra aandachtspunten vormen het risico van trombose, vooral bij gebruik van minder hoog gezuiverde factor-IX-concentraten, transfusiereacties en het optreden van nefrotisch syndroom. Onder bescherming met antihistaminica en corticosteroiden is een aantal patiënten met allergische reacties doorgegaan met ITI.⁷¹ Er is mogelijk een associatie tussen allergische reacties tegen factor IX en het ontstaan van een nefrotisch syndroom bij ITI.

De nadelen van ITI-behandeling moeten daarom bij hemofilie-B-patiënten met een remmer nauwkeurig worden afgewogen tegen de voordelen, mede gezien het geringe slagingspercentage.

Aanbevelingen

- Remmers bij hemofilie-B gaan vaak gepaard met ernstige allergische reacties. Omdat deze vaak vroeg in de behandeling ontstaan, dienen de eerste 20 behandelingen (poli)klinisch plaats te vinden (niveau C, graad 4).
- Er zijn onvoldoende gegevens om het ITI-beleid bij remmers bij patiënten met hemofilie-B op te baseren (niveau C, graad 4).

Remmers bij de ziekte van von Willebrand

Alloantistoffen gericht tegen vonwillebrandfactor treden op bij ongeveer 8-14% van de patiënten met vonwillebrandziekte type 3. De antistoffen ontstaan na meerdere behandelingen met factor-VIII/vonwillebrandfactorconcentraat, met name bij dragers van nulmutaties.^{72,73} De antistoffen vormen vaak circulerende immuuncomplexen als gevolg waarvan ernstige, levensbedreigende anafylactische reacties kunnen ontstaan bij behandeling met concentraat dat vonwillebrandfactor bevat.^{74,75} Gezien de relatieve zeldzaamheid is er weinig bekend over immuuntolerantie-inductie, waarvan de resultaten voor zover bekend slecht zijn, en over de behandeling van bloedingen. Er zijn diverse gunstige rapporten van behandeling met recombinantfactor VIIa (NovoSeven[®]) en ook een hoge dosering recombinantfactor-VIII-concentraat.⁷⁶⁻⁷⁸

Aanbevelingen

- Er dient rekening te worden gehouden met het optreden van ernstige, immuuncomplexgemedieerde anafylactische bijwerkingen bij behandeling van patiënten met vonwillebrandziekte type 3 met concentraat dat vonwillebrandfactor bevat (niveau C, graad 4).

- Bij patiënten met de ziekte van von Willebrand en remmers zijn goede resultaten beschreven van behandeling met recombinantfactor-VIIa- en -VIII-concentraat (niveau C, graad 4).

Literatuur

1. Saenko EL, Ananyeva NM, Kouivskaia DV, et al. Haemophilia A: effects of inhibitory antibodies on factor VIII functional interactions and approaches to prevent their action. *Haemophilia*. 2002;8(1):1-11.
2. Scharrer I, Bray GL, Neutzling O. Incidence of inhibitors in haemophilia A patients - a review of recent studies of recombinant and plasma-derived factor VIII concentrates. *Haemophilia*. 1999;5(3):145-54.
3. Astermark J, Berntorp E, White GC, et al. The Malmo International Brother Study (MIBS): further support for genetic predisposition to inhibitor development in hemophilia patients. *Haemophilia*. 2001;7(3):267-72.
4. Oldenburg J, Picard JK, Schwaab R, et al. HLA genotype of patients with severe haemophilia A due to intron 22 inversion with and without inhibitors of factor VIII. *Thromb Haemost*. 1997;77(2):238-42.
5. Astermark J, Wang X, Oldenburg J, et al. Polymorphisms in the CTLA-4 gene and inhibitor development in patients with severe hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2007;5(2):263-5.
6. Astermark J, Oldenburg J, Carlson J, et al. Polymorphisms in the TNFA gene and the risk of inhibitor development in patients with hemophilia A. *Blood*. 2006;108(12):3739-45.
7. Astermark J, Oldenburg J, Pavlova A, et al. Polymorphisms in the IL10 but not in the IL1beta and IL4 genes are associated with inhibitor development in patients with hemophilia A. *Blood*. 2006;107(8):3167-72.
8. Oldenburg J, Brackmann HH, Schwaab R. Risk factors for inhibitor development in hemophilia A. *Haematologica*. 2000;85(10 Suppl):7-13.
9. Goudemand J, Laurian Y, Calvez T. Risk of inhibitors in haemophilia and the type of factor replacement. *Curr Opin Hematol*. 2006;13(5):316-22.
10. Gouw SC, Berg HM van den, Le CS, et al. Treatment characteristics and the risk of inhibitor development: a multicenter cohort study among previously untreated patients with severe hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2007;5(7):1383-90.
11. Gouw SC, Bom JG van der, Auerswald G, et al. Recombinant versus plasma-derived factor VIII products and the development of inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood*. 2007;109(11):4693-7.
12. Gouw SC, Bom JG van der, Berg HM van den, et al. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood*. 2007;109(11):4648-54.
13. Santagostino E, Mancuso ME, Rocino A, et al. Environmental risk factors for inhibitor development in children with haemophilia A: a case-control study. *Br J Haematol*. 2005;130(3):422-7.
14. Chalmers EA, Brown SA, Keeling D, et al. Early factor VIII exposure and subsequent inhibitor development in children with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2007;13(2):149-55.
15. Sharathkumar A, Lillicrap D, Blanchette VS, et al. Intensive exposure to factor VIII is a risk factor for inhibitor development in mild hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2003;1(6):1228-36.
16. Knobe KE, Sjorin E, Tengborn LI, et al. Inhibitors in the Swedish population with severe haemophilia A and B: a 20-year survey. *Acta Paediatr*. 2002;91(8):910-4.
17. Morado M, Villar A, Jimenez Y, et al. Prophylactic treatment effects on inhibitor risk: experience in one centre. *Haemophilia*. 2005;11(2):79-83.

18. Goudemand J, Rothschild C, Demiguel V, et al. Influence of the type of factor VIII concentrate on the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A. *Blood*. 2006;107(1):46-51.
19. Peerlinck K, Arnout J, Gilles JG, et al. A higher than expected incidence of factor VIII inhibitors in multitransfused haemophilia A patients treated with an intermediate purity pasteurized factor VIII concentrate. *Thromb Haemost*. 1993;69:115-8.
20. Rosendaal FR, Nieuwenhuis HK, Berg HM van den, et al. A sudden increase in factor VIII inhibitor development in multitransfused hemophilia A patients in The Netherlands. *Blood*. 1993;81:2180-6.
21. Verbruggen B, Novakova I, Wessels H, et al. The Nijmegen modification of the Bethesda assay for factor VIII:C inhibitors: Improved specificity and reliability. *Thromb Haemost*. 1995;73:247-51.
22. Gringeri A, Mannucci PM. Italian guidelines for the diagnosis and treatment of patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia*. 2005;11(6):611-9.
23. Hay CR, Brown S, Collins PW, et al. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation. *Br J Haematol*. 2006;133(6):591-605.
24. Wight J, Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. *Haemophilia*. 2003;9(4):418-35.
25. Ljung R, Petrini P, Lindgren A-C, et al. Factor VIII and factor IX inhibitors in haemophiliacs (letter to the editor). *Lancet*. 1992;339:1550.
26. Addiego JE, Kasper CK, Abildgaard C, et al. Frequency of inhibitor development in haemophiliacs treated with low purity factor VIII. *Lancet*. 1993;342:462-4.
27. Biasi R de, Rocino A, Papa ML, et al. Incidence of factor VIII inhibitor development in hemophilia A patients treated with less pure plasma derived concentrates. *Thromb Haemost*. 1994;71:544-7.
28. Darby SC, Keeling DM, Spooner RJ, et al. The incidence of factor VIII and factor IX inhibitors in the hemophilia population of the UK and their effect on subsequent mortality, 1977-99. *J Thromb Haemost*. 2004;2(7):1047-54.
29. Schwartz RS, Abildgaard CF, Aledort LM, et al. Human recombinant DNA-derived antihemophilic factor (factor VIII) in the treatment of hemophilia A. recombinant Factor VIII Study Group. *N Engl J Med*. 1990;323(26):1800-5.
30. Bray GL, Gomperts ED, Courter S, et al. A multicenter study of recombinant factor VIII (Recombinate): Safety, efficacy, and inhibitor risk in previously untreated patients with hemophilia A. *Blood*. 1994;83:2428-35.
31. Sjamsoedin LJ, Heijnen L, Mauser-Bunschoten EP, et al. The effect of activated prothrombin-complex concentrate (FEIBA) on joint and muscle bleeding in patients with hemophilia A and antibodies to factor VIII. A double-blind clinical trial. *N Engl J Med*. 1981;305(13):717-21.
32. Shapiro AD, Gilchrist GS, Hoots WK, et al. Prospective, randomised trial of two doses of rFVIIa (NovoSeven) in haemophilia patients with inhibitors undergoing surgery. *Thromb Haemost*. 1998;80(5):773-8.
33. Schulman S, Bech JM, Varon D, et al. Feasibility of using recombinant factor VIIa in continuous infusion. *Thromb Haemost*. 1996;75(3):432-6.
34. Mauser-Bunschoten EP, Koopman MM, Goede-Bolder AD, et al. Efficacy of recombinant factor VIIa administered by continuous infusion to haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia*. 2002;8(5):649-56.
35. Lusher JM, Blatt PM, Penner JA, et al. Autoplex versus proplex: a controlled, double-blind study of effectiveness in acute hemarthroses in hemophiliacs with inhibitors to factor VIII. *Blood*. 1983;62(5):1135-8.
36. Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM, et al. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) Study. *Blood*. 2007;109(2):546-51.
37. Negrier C, Goudemand J, Sultan Y, et al. Multicenter retrospective study on the utilization of FEIBA in France in patients with factor VIII and factor IX inhibitors. French FEIBA Study Group. *Factor Eight Bypassing Activity*. *Thromb Haemost*. 1997;77(6):1113-9.

38. Tjonfjord GE, Brinch L, Gedde-Dahl T, et al. Activated prothrombin complex concentrate (FEIBA) treatment during surgery in patients with inhibitors to FVIII/IX. *Haemophilia*. 2004;10(2):174-8.
39. Leissinger CA, Becton DL, Ewing NP, et al. Prophylactic treatment with activated prothrombin complex concentrate (FEIBA) reduces the frequency of bleeding episodes in paediatric patients with haemophilia A and inhibitors. *Haemophilia*. 2007;13(3):249-55.
40. Konkle BA, Ebbesen LS, Erhardtsen E, et al. Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors. *J Thromb Haemost*. 2007;5(9):1904-13.
41. Smith MP, Ludlam CA, Collins PW, et al. Elective surgery on factor VIII inhibitor patients using continuous infusion of recombinant activated factor VII: plasma factor VII activity of 10 IU/ml is associated with an increased incidence of bleeding. *Thromb Haemost*. 2001;86(4):949-53.
42. Kenet G, Lubetsky A, Luboshitz J, et al. A new approach to treatment of bleeding episodes in young hemophilia patients: a single bolus megadose of recombinant activated factor VII (NovoSeven). *J Thromb Haemost*. 2003;1(3):450-5.
43. Parameswaran R, Shapiro AD, Gill JC, et al. Dose effect and efficacy of rFVIIa in the treatment of haemophilia patients with inhibitors: analysis from the Hemophilia and Thrombosis Research Society Registry. *Haemophilia*. 2005;11(2):100-6.
44. DiMichele DM, Hoots WK, Pipe SW, et al. International workshop on immune tolerance induction: consensus recommendations. *Haemophilia*. 2007;13(Suppl 1):1-22.
45. Mariani G, Kroner B. International immune tolerance registry, 1997 update. *Vox Sang*. 1999;77(Suppl 1):25-7.
46. DiMichele DM, Kroner BL. Analysis of the North American Immune Tolerance Registry (NAITR) 1993-1997: current practice implications. ISTH Factor VIII/IX Subcommittee Members. *Vox Sang*. 1999;77(Suppl 1):31-2.
47. DiMichele DM, Kroner BL. The North American Immune Tolerance Registry: practices, outcomes, outcome predictors. *Thromb Haemost*. 2002;87(1):52-7.
48. Mauer-Bunschoten EP, Nieuwenhuis HK, Roosendaal G, et al. Low-dose immune tolerance induction in hemophilia A patients with inhibitors. *Blood*. 1995;86:983-8.
49. Nilsson IM, Berntorp E, Zettervall O. Induction of immune tolerance in patients with hemophilia and antibodies to factor VIII by combined treatment with intravenous IgG, cyclophosphamide and factor VIII. *N Engl J Med*. 1988;318:947-50.
50. Brackmann HH, Oldenburg J, Schwaab R. Immune tolerance for the treatment of factor VIII inhibitors--twenty years' 'bonn protocol'. *Vox Sang*. 1996;70(Suppl 1):30-5.
51. Wight J, Paisley S, Knight C. Immune tolerance induction in patients with haemophilia A with inhibitors: a systematic review. *Haemophilia*. 2003;9(4):436-63.
52. Berntorp E, Shapiro A, Astermark J, et al. Inhibitor treatment in haemophilias A and B: summary statement for the 2006 international consensus conference. *Haemophilia*. 2006;12(Suppl 6):1-7.
53. DiMichele DM, Hay CR. The international immune tolerance study: a multicenter prospective randomized trial in progress. *J Thromb Haemost*. 2006;4(10):2271-3.
54. Ettingshausen CE, Kreuz W. Role of von Willebrand factor in immune tolerance induction. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2005;16(Suppl 1):S27-31.
55. Kurth MA, DiMichele D, Sexauer C, et al. Immune tolerance therapy utilizing factor VIII/von Willebrand factor concentrate in haemophilia A patients with high titre factor VIII inhibitors. *Haemophilia*. 2008;14(1):50-5.
56. Greninger DA, Saint-Remy JM, Jacquemin M, et al. The use of factor VIII/von Willebrand factor concentrate for immune tolerance induction in haemophilia A patients with high-titre inhibitors: association of clinical outcome with inhibitor epitope profile. *Haemophilia*. 2008;14(2):295-302.

57. Orsini F, Rotschild C, Beurrier P, et al. Immune tolerance induction with highly purified plasma-derived factor VIII containing von Willebrand factor in hemophilia A patients with high-responding inhibitors. *Haematologica*. 2005;90(9):1288-90.
58. Lillicrap D. The role of immunomodulation in the management of factor VIII inhibitors. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006:421-5.
59. Hay CR, Ludlam CA, Colvin BT, et al. Factor VIII inhibitors in mild and moderate-severity haemophilia A. UK Haemophilia Centre Directors Organisation. *Thromb Haemost*. 1998;79(4):762-6.
60. Lusher JM, Arkin S, Abildgaard CF, et al, Kogenate Prev Untreated Patient Group. Recombinant factor VIII for the treatment of previously untreated patients with hemophilia A - Safety, efficacy, and development of inhibitors. *N Engl J Med*. 1993;328:453-9.
61. Sultan Y, French Hemophilia Study Grp. Prevalence of inhibitors in a population of 3435 hemophilia patients in France. *Thromb Haemost*. 1992;67:600-2.
62. Rizza CR, Spooner RJ. Treatment of haemophilia and related disorders in Britain and Northern Ireland during 1976-80: report on behalf of the directors of haemophilia centres in the United Kingdom. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983;286(6369):929-33.
63. McMillan CW, Shapiro SS, Whitehurst D, et al. The natural history of factor VIII:C inhibitors in patients with hemophilia A: A national comparative study. II. Observations on the initial development of factor VIII:C inhibitors. *Blood*. 1988;71:344-8.
64. DiMichele DM. Management of factor VIII inhibitors. *Int J Hematol* 2006;83(2):119-25.
65. Hay CR. Factor VIII inhibitors in mild and moderate-severity haemophilia A. *Haemophilia*. 1998;4(4):558-63.
66. D'Oiron R, Volot F, Reynaud J, et al. Impact of choice of treatment for bleeding episodes on inhibitor outcome in patients with mild/moderate hemophilia a and inhibitors. *Semin Hematol*. 2006;43(1 Suppl 1):S3-9.
67. DiMichele D. Inhibitor development in haemophilia B: an orphan disease in need of attention. *Br J Haematol*. 2007;138(3):305-15.
68. Thorland EC, Drost JB, Lusher JM, et al. Anaphylactic response to factor IX replacement therapy in haemophilia B patients: complete gene deletions confer the highest risk. *Haemophilia*. 1999;5(2):101-5.
69. Warriar I, Ewenstein BM, Koerper MA, et al. Factor IX inhibitors and anaphylaxis in hemophilia B. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1997;19(1):23-7.
70. Freiburghaus C, Berntorp E, Ekman M, et al. Tolerance induction using the Malmo treatment model 1982-1995. *Haemophilia*. 1999;5(1):32-9.
71. Warriar I. Management of haemophilia B patients with inhibitors and anaphylaxis. *Haemophilia*. 1998;4(4):574-6.
72. Surdhar GK, Enayat MS, Lawson S, et al. Homozygous gene conversion in von Willebrand factor gene as a cause of type 3 von Willebrand disease and predisposition to inhibitor development. *Blood*. 2001;98(1):248-50.
73. Shelton-Inloes BB, Chehab FF, Mannucci PM, et al. Gene deletions correlate with the development of alloantibodies in von Willebrand disease. *J Clin Invest*. 1987;79(5):1459-65.
74. Mannucci PM, Tamaro G, Narchi G, et al. Life-threatening reaction to factor VIII concentrate in a patient with severe von Willebrand disease and alloantibodies to von Willebrand factor. *Eur J Haematol*. 1987;39(5):467-70.
75. Bergamaschini L, Mannucci PM, Federici AB, et al. Posttransfusion anaphylactic reactions in a patient with severe von Willebrand disease: role of complement and alloantibodies to von Willebrand factor. *J Lab Clin Med*. 1995;125(3):348-55.

76. Ciavarella N, Schiavoni M, Valenzano E, et al. Use of recombinant factor VIIa (NovoSeven) in the treatment of two patients with type III von Willebrand's disease and an inhibitor against von Willebrand factor. *Haemostasis*. 1996;26(Suppl 1):150-4.
77. Grossmann RE, Geisen U, Schwender S, et al. Continuous infusion of recombinant factor VIIa (NovoSeven) in the treatment of a patient with type III von Willebrand's disease and alloantibodies against von Willebrand factor. *Thromb Haemost*. 2000;83(4):633-4.
78. Franchini M, Gandini G, Giuffrida A, et al. Treatment for patients with type 3 von Willebrand disease and allo-antibodies: a case report. *Haemophilia*. 2008;14(3):645-6.

Orthopedische behandeling en revalidatie bij problemen van het houdings- en bewegingsapparaat bij hemofiliepatiënten

L. Heijnen, P. de Kleijn, G. Roosendaal, A.C. van Rinsum

Preventie

Hoewel er geen gecontroleerde onderzoeken bestaan, wordt algemeen aangenomen dat een goede lichamelijke ontwikkeling (met een goed spierstelsel en een goede coördinatie) de kans op intra-articulaire- en intramusculaire bloedingen verkleint en het herstel na bloedingen gunstig beïnvloedt. Recente publicaties onderbouwen dat binnen de hemofiliepopulatie nog steeds aandacht moet worden besteed aan de normale psychomotorische ontwikkeling.^{1,2}

Daarom is het van belang ouders van jonge kinderen met hemofilie en hun directe omgeving goed voor te lichten en te stimuleren, zodat het kind een optimale kans krijgt een normale motorische ontwikkeling door te maken. Voorbeelden hiervan zijn het kind mee te laten doen aan schoolgymnastiek en schoolzwemmen. Het kind maakt zo kennis met verschillende sporten en kan een bewuste keus maken. De risico's van sport en spel dienen aanvankelijk door de ouders te worden ingeschat, maar het kind met hemofilie moet leren de voor- en nadelen zelf af te wegen.

Voor volwassenen betekent de *Nederlandse norm gezond bewegen* minimaal een halfuur per dag matig intensief bewegen op minstens vijf dagen in de week. Een patiënt dient zelf te kiezen of hij dagelijks op zijn fiets naar het werk gaat, trappen loopt in plaats van de lift te nemen of kiest voor regelmatige sportbeoefening. Sportbeoefening vereist gerichte training, optimale begeleiding en de juiste materialen. Sportadvies alvorens te starten met een nieuwe sport en regelmatige controle tijdens sportbeoefening zijn van belang. Bij sportblessures dient allereerst de stolling adequaat te worden gecorrigeerd en zijn vaak herhaalde toedieningen noodzakelijk. Daarnaast moet de standaardbehandeling voor de desbetreffende sportblessure worden gegeven. Regelmatig sporten (30 minuten minstens drie keer per week) verbetert bij patiënten met artropathie de maximale buiging en strekking (*range of motion*, ROM) van de meeste gewrichten vergeleken met een controlegroep.³ Er kan worden geconcludeerd dat de normale psychomotorische ontwikkeling moet worden gestimuleerd en dat ook hemofiliepatiënten moeten voldoen aan de Nederlandse norm gezond bewegen.

Aanbeveling

Ouders van jonge kinderen met hemofilie en oudere patiënten met hemofilie moeten goed worden voorgelicht over leeftijdsadequate motorische activiteiten en sport (niveau C, graad 4).

Functionele behandeling na een intra- of intermusculaire bloeding

Spierbloedingen komen meer voor in de onderste extremiteiten dan in de bovenste; bovendien is de impact qua functie groter. Intensieve substitutietherapie en het bevorderen van de resorptie zijn van het grootste belang om complicaties te voorkomen. Een bloeding van de musculus Iliopsoas doet zich met name voor in de leeftijdscategorie 10-20 jaar.^{4,5} De complicaties zijn: zenuwuitval door compressie van de nervus femoralis in het nauwe kanaal onder het ligament van Poupert, contracturen en op de lange termijn cystevorming (pseudotumoren). Bij een 'liesbloeding' bestaat de differentiaaldiagnose uit een bloeding in het heupgewricht en een appendicitis. Het onderscheid met de heupbloeding wordt gemaakt doordat bij een bloeding in de musculus Iliopsoas de rotaties in mindere mate beperkt zijn dan bij een intra-articulaire heupbloeding. Door middel van een echografie en zo nodig een CT-scan is te differentiëren tussen appendicitis en een liesbloeding. Contracturen ontstaan vaker bij poliarticulaire spieren, bijvoorbeeld een spitsvoet na een bloeding in de musculus gastrocnemius. Bij jongeren die regelmatig sporten, wordt vaak een bloeding gezien van de monoarticulaire en poliarticulaire adductoren, musculus rectus femoris en hamstrings. De oefentherapie betreft het snel mobiliseren nadat de bloeding is gestopt en verlengen van de functioneel ontstane verkorting door actief aanspannen van de antagonist van de getroffen spier.⁶ Einddoel is een juist spierevenwicht, zowel wat betreft spierlengte als spierkracht. De deelname aan dagelijkse activiteiten en de resorptie worden bevorderd door de patiënt snel te mobiliseren met behulp van krukken zodra de spierlengte dit toelaat (wanneer hij voetcontact kan maken). Het begeleiden tot het niveau is bereikt van voor de bloeding wat betreft sport- en ontspanningsactiviteiten hoort bij het revalidatietraject.

Aanbevelingen

- Na het stoppen van de bloeding dienen de spieren hun normale lengte weer te halen door de antagonist te trainen (niveau C, graad 4).
- Zo lang er een extensiebeperking in de heup bestaat die een normaal looppatroon verhindert, dient de patiënt het lopen te ondersteunen door gebruik van krukken (niveau C, graad 4).

Functionele behandeling na een intra-articulaire bloeding

Intra-articulaire bloedingen komen bij hemofiliepatiënten tegenwoordig met name voor in enkels, maar ook in ellebogen en knieën.⁷ Voor de substitutietherapie wordt verwezen naar *hoofdstuk 2*. Als criteria voor het gestopt zijn van een bloeding kunnen worden

aangehouden de vermindering van de pijn en toename van de functie van het gewricht (*active range of motion*, AROM). Zo lang de bloeding nog niet gestopt is of er veel bloed in het gewricht aanwezig is, wordt geadviseerd het gewricht niet te belasten. Te vroeg en te veel belasten van een gewricht met een acute intra-articulaire bloeding geeft meer kraakbeenschade.⁸ Daarnaast kan grootvlakkige lokale ijsapplicatie 30 minuten vijf- tot zesmaal per dag worden gegeven.^{9,10} Er zijn echter geen gerandomiseerde klinische onderzoeken bij hemofiliepatiënten gedaan. Er wordt naar gestreefd patiënten hun gewone dagelijkse activiteiten te laten continueren, bijvoorbeeld met behulp van elleboogkrukken. De ervaren patiënt geeft vaak zelf aan wanneer de bloeding is gestopt door te melden dat de pijn afneemt en de bewegingsmogelijkheid toeneemt. Dit laatste kan worden geobjectiveerd door middel van het meten van de actieve bewegingsuitslag met behulp van een goniometer. Het kan van belang zijn de patiënt te blijven controleren tot volledig herstel van de gewrichtsfunctie (ROM) is vastgesteld.

Als de bloeding 24 uur gestopt is en er zijn restverschijnselen (bijvoorbeeld krachtsverlies en/of bewegingsbeperking), dan is oefentherapie geïndiceerd. De oefentherapie begeleidt de patiënt door de stapsgewijze opbouw van zijn functionele bezigheden. De functionele einddoelen zijn het volledig hervatten van werk en school, inclusief lessen lichamelijke opvoeding, trainingen en sportwedstrijden. Tijdens deze (trainings)fase kan bij een capsulaire (synoviale) reactie van het gewricht ijs worden geapplied.^{10,11}

Aanbeveling

Als de bloeding 24 uur gestopt is, kan het gewricht geleidelijk worden belast. Als er na het stoppen van de bloeding restverschijnselen zijn, is oefentherapie geïndiceerd gedurende een met de fysiotherapeut nader te bepalen periode die afhankelijk is van het beloop (niveau C, graad 4).

(Chronische) synovitis

Al na één bloeding, maar meestal na herhaalde bloedingen in hetzelfde gewricht kan een chronische synovitis ontstaan.¹² Hieronder wordt verstaan een (meestal) pijnloze zwelling van het gewricht met geen of geringe bewegingsbeperking, die langer dan drie maanden bestaat. Deze afwijking gaat over het algemeen gepaard met atrofie van de omgevende spieren en instabiliteit van het gewricht. Op de röntgenfoto worden slechts geringe afwijkingen gezien, zoals een zwelling van de weke delen, ontkalking en vergroting van de epifysairschijven. Met een MRI kunnen proliferatie van de synoviale membraan en neerslag van ijzerpigment worden vastgesteld.

Behandeling

Er wordt gestart met dagelijkse substitutietherapie (1 dd 10 IE/kg factor VIII of 20 IE/kg lichaamsgewicht factor-IX) minimaal gedurende zes weken, gecombineerd met fysiotherapie.¹³ De intensiteit en de opbouw van de oefentherapie moeten zodanig zijn dat

recidiefbloedingen nauwelijks voorkomen; dit garandeert de toename van spierkracht en stabiliteit van het gewricht tezamen met toename van coördinatie (evenwicht) en het kunnen oppakken van dagelijkse activiteiten. De voortgang moet regelmatig worden gemeten op het niveau van het gewricht (omvang gewricht met een centimeter, bewegingstraject met een goniometer) en op het niveau van activiteiten.

Wanneer na drie maanden behandeling geen verbetering van deze parameters optreedt, worden met behulp van MRI de afwijkingen in het gewricht (onder andere synoviale membraan) geobjectiveerd. Een synoviorthese met radioactief Yttrium-90 is geïndiceerd als er hypertrofie van de synoviale membraan en ijzer (hemosiderine)neerslag worden aangetoond.¹⁴ Er bestaat een contra-indicatie voor gebruik van radioactief materiaal (Yttrium-90) indien de botcortex doorbroken is; dit in verband met het verslepen van radioactief materiaal buiten de intra-articulaire ruimte. Bij synoviorthese wordt vier dagen substitutietherapie gegeven (dag 1: streefspiegel 0,60-1,00 IE/ml dag 2-4: streefspiegel 0,40-0,50 IE/ml. Het geïnjecteerde gewricht wordt gedurende drie dagen geïmmobiliseerd. Yttrium-90 heeft een geringe penetratie en een korte halfwaardetijd en wordt ook wel bij jonge kinderen toegepast.¹⁵ De behandeling kan zo nodig, wanneer er na zes maanden onvoldoende effect is, worden herhaald.¹⁶

Wanneer op de MRI een forse hypertrofie van de synovia wordt vastgesteld, is er een indicatie voor een artroskopische of open synovectomie. Bij de eerste zijn de littekens kleiner, is de postoperatieve fase minder pijnlijk en zijn de actieve oefeningen gemakkelijker uit te voeren. In veel onderzoeken is een afname van de bloedingsfrequentie door deze procedure beschreven.¹⁷ Na open synovectomieën heeft een hoger percentage patiënten een blijvende bewegingsbeperking van het gewricht.

Aanbevelingen

- Bij (chronische) synovitis dient dagelijks profylaxe te worden gegeven gedurende zes weken in combinatie met actieve oefentherapie (niveau C, graad 4).
- Als dit geen resultaat heeft, is radioactieve synoviorthese aangewezen.
- Zijn er op de X-foto's/MRI cysten te zien, dan is artroskopische synovectomie aangewezen (niveau C, graad 4).

Artropathie

Door recidiverende bloedingen ontstaat naast hypertrofie van de synoviale membraan (onherstelbare) schade aan het kraakbeen van het gewricht, hemofilie-artropathie.

Onderzoek betreffende bloedgeïnduceerde kraakbeenschade bij hemofilie suggereert dat synoviale veranderingen en de bijkomende verhoogde productie van katabole enzymen en cytokinen een initiërende rol spelen in de ontwikkeling van hemofilie-artropathie en dus voorafgaan aan veranderingen in het kraakbeen.¹⁸ Recente in-vivo- en in-vitro-experimenten laten echter zien dat intra-articulair bloed een direct schadelijk effect heeft op biochemisch niveau (chondrocyten) al voordat er sprake is van synovitis. Door intra-articulair bloed ontstaat primair schade aan de chondrocyten en secundair een geïrriteerde synoviale membraan door

depositie van ijzer uit rode bloedcellen in de synoviale cellen. Deze verschillende pathologische processen treden parallel op en zijn niet afhankelijk van elkaar.¹⁹

Hemofilie-artropathie wordt op het niveau van het aangedane gewricht gekenmerkt door pijn, bewegingsbeperking in meerdere richtingen en standsafwijking. Vaak zijn meer gewrichten van één extremiteit en meer extremiteiten aangedaan. De patiënt ervaart hierdoor een toenemende achteruitgang in activiteiten en participatie. De pijn is onder te verdelen in startpijn en pijn na (langdurige) belasting en nachtelijke pijn. De pijnklachten kunnen wisselend aanwezig zijn. Er is een relatie beschreven tussen de pijn en de ernst van de gewrichtsafwijkingen vastgelegd op röntgenfoto's, maar vaak is er geen directe relatie tussen afwijkingen gezien op de röntgenfoto en de klachten van het desbetreffende gewricht.²⁰ De mate van degeneratie kan worden gescoord met behulp van de score volgens Pettersson.²¹

De functionele multidisciplinaire begeleiding volgens het belasting-belastbaarheidsmodel strekt zich uit over jaren. Pijnbestrijding wordt primair medicamenteus gedaan. Ondersteunend kan manuele tractie van het gewricht ter ontspanning worden gegeven. Deze techniek kan ook worden aangeleerd aan de patiënt om zelf thuis of op het werk te doen. Daarnaast kan transcutane elektrische neurostimulatie (TENS) worden gebruikt. Wanneer meer gewrichten zijn aangedaan, is hydrotherapie een zinvolle behandeling, om zo functioneel mogelijk te trainen met minimale belasting van de gewrichten. Actieve oefeningen zijn gericht op behoud van de functie van de extremiteit en gerichte training op het behoud van functionele activiteiten door de jaren heen. Ter ondersteuning of immobilisatie kunnen orthesen (spalken, sportbraces) en schoenaanpassingen worden voorgeschreven. Bij een pijnlijk, weinig beweeglijk enkelgewricht is een afwikkelvoorziening (aan de schoen) en/of een artrodesekoker een goede oplossing.

Wanneer ondanks de bovenbeschreven behandeling de patiënt meer beperkt raakt in zijn activiteiten en participatie, kan er een indicatie zijn voor operatief ingrijpen.

Aanbevelingen

- Pijnbestrijding en (actieve) functionele oefentherapie kunnen de beperkingen van activiteiten verminderen en de participatie doen toenemen (niveau C, graad 4).
- Bij enkelartropathie kan een afwikkelvoorziening of een artrodesekoker de pijn verminderen en de mobiliteit verbeteren (niveau C, graad 4).
- Het behandelplan ter bestrijding van klachten door hemofilie-artropathie dient gebaseerd te zijn op de anamnese en het lichamelijk onderzoek (niveau C, graad 4).
- Alvorens operatief ingrijpen te overwegen dient een periode van functionele oefentherapie te worden gegeven. Bij enkelklachten dient een operatieve ingreep vooraf te worden gegaan door een schoenaanpassing en/of een profkoker (niveau C, graad 4).

Chirurgische interventies bij hemofilie-artropathie

Osteotomie

Osteotomie is een standscorrectie in varus-/valgus- of flexie-/extensierichting, of een derotatie door middel van het doornemen en fixeren van beenderen. Dit kan een goede oplossing zijn voor bijvoorbeeld heup- en knieproblemen waarbij op bepaalde delen van het articulerende gewricht nog voldoende kraakbeen aanwezig is.²² Dit geldt met name als er contra-indicaties bestaan om een prothese te plaatsen, bijvoorbeeld bij jongere patiënten of patiënten met antistoffen tegen stollingsfactoren. Deze ingreep hoeft geen belemmering te vormen voor een eventueel later te plaatsen prothese.²³

Extirpatie caput radii (radiuskopje)

Wanneer de pijn en de bewegingsbeperking in de elleboog worden veroorzaakt door een misvorming van het radiuskopje, kan een extirpatie in combinatie met synovectomie geïndiceerd zijn. De stabiliteit van de elleboog wordt minder. Wanneer de patiënt de armen frequent gebruikt voor transfers (bijvoorbeeld opstaan uit een stoel), kan dit een relatieve contra-indicatie vormen.

Artrodese

Bij ernstige artropathie van het bovenste spronggewricht van de enkel, die gepaard gaat met een forse bewegingsbeperking, kan een enkelartrodese worden verricht. De nabehandeling bestaat uit 12 weken gips, waarvan zes weken onbelast. Afhankelijk van de functie van beide armen en het andere been kan de patiënt met elleboogkrukken worden gemobiliseerd. Bij een gelijktijdige dubbelzijdige enkelartrodese is de patiënt 6-12 weken afhankelijk van een rolstoel. De patiënt heeft na de artrodese minder pijn en kan met een simpele afwikkelvoorziening onder de schoen een goed looppatroon bereiken. Soms is ook een artrodese van het onderste spronggewricht geïndiceerd.²⁴

Gewrichtsvervangende operaties

Deze betreffen voornamelijk de knie en heup en in veel mindere mate de elleboog en schouder.²⁵⁻²⁷ De afgelopen 10-15 jaar zijn bij veel relatief jonge patiënten kunstgewrichten ingebracht. De 10-jaarsresultaten zijn goed.^{28,29}

Er is ervaring met het combineren van meerdere ingrepen in één sessie, bijvoorbeeld twee knieprothesen. De totale revalidatieduur van de desbetreffende patiënt wordt hierdoor verkort. Bovendien is er minder stollingsfactorconcentraat nodig.³⁰ De revalidatie na een dergelijke *multi-joint*-ingreep vereist een ervaren team, dat minimaal bestaat uit een orthopedisch chirurg, hemofiliebehandelaar, fysiotherapeut, revalidatiearts, gipsverbandmeester en eventueel een interventieradioloog en maatschappelijk werker. Daarnaast dienen er goede revalidatiefaciliteiten te zijn, inclusief hydrotherapie. Het standaard orthopedische protocol voor mobilisatie na een totale heupprothese (duur

één werkweek) wordt door hemofiliepatiënten redelijk gehaald. De mobilisatie na een totale knieprothese geschiedt volgens een individueel programma, dat doorgaans enkele weken duurt.

Het te verwachten resultaat na deze ingrepen is met name vermindering van pijn, waardoor meer functionele activiteiten en participatie mogelijk worden. Bij een pijnlijke artropathie geven kunstgewrichten in ellebogen, knieën en heupen evenals enkelartrodese vermindering van pijn en een toename van activiteiten en participatie. Na een totale heupvervanging zijn de bewegingsmogelijkheden beter dan preoperatief, na een totale knievervanging wordt de preoperatieve bewegingsuitslag vaak niet helemaal gehaald en kan fietsen een probleem worden.

Tegenwoordig worden ook enkelprothesen geplaatst bij hemofiliepatiënten, hoewel nog beperkt in aantal. Het voordeel ten opzichte van de artrodese is een betere van functie van het enkelgewricht postoperatief.³¹

Aanbeveling

Patiënten met een pijnlijke invaliderende artropathie die niet reageert op conservatieve behandeling, dienen in aanmerking te komen voor gewrichtsvervangende operaties c.q. enkelartrodese ongeacht de leeftijd (niveau B, graad 3).

Behandeling van pijn

Bij de medicamenteuze behandeling van pijn bij hemofiliepatiënten gelden dezelfde principes als bij andere indicaties, echter, het gebruik van acetylsalicylzuurbevattende preparaten en NSAID's is relatief gecontra-indiceerd wegens remming van de trombocytenuitstrooming.

Pijn bij een bloeding

De beste pijnstiller is het doen stoppen van de bloeding door middel van een adequate behandeling met stollingsfactorconcentraat. Lokale toepassing van ijs wordt door sommige patiënten als pijnstillend ervaren. Uit onderzoek is gebleken dat zowel de temperatuur in het gewricht als in de spier wordt verlaagd door uitwendige ijsapplicatie. Ook is er onderzoek dat aantoont dat de bloeddorstrooming wordt verminderd.^{9,32-34} Er zijn echter geen gecontroleerde onderzoeken naar het effect van de toepassing van ijs bij hemofiliepatiënten.

Bij ernstige, met name traumatische, gewrichtsbloedingen en spierbloedingen kan medicamenteuze pijnstilling noodzakelijk zijn. Er wordt gestart met paracetamol, bij onvoldoende effect gecombineerd met codeïne (10 zo nodig 20 mg maximaal zesmaal daags). Bij ernstige pijn wordt paracetamol gecombineerd met een spierontspanner (diazepam). Bij zeer ernstige pijn worden tijdelijk morfinepreparaten voorgeschreven, bijvoorbeeld morfinepreparaten, tramadol en ook COX-2-remmers. Gezien de verslavende werking van opiaten is terughoudendheid op zijn plaats. Bij extreme pijn door een forse zwelling bij een acute haemarthros kan aspiratie door middel van een punctie worden overwogen.

Pijnbestrijding na operatieve ingrepen

Adequate pijnstilling is van belang voor een voorspoedig postoperatief beloop, vooral na orthopedische ingrepen, zoals een totale knieprothese. Deze pijnbestrijding zal over het algemeen worden uitgevoerd door of in samenwerking met een anesthesioloog. In de eerste postoperatieve fase wordt doorgaans een infuuspomp met morfine voorgeschreven. Na enkele dagen wordt het pijnschema afgebouwd en kan worden overgegaan op paracetamol, al dan niet in combinatie met codeïne of tramadol.

Chronische pijn

Bij chronische pijn ten gevolge van hemofilie-artropathie kan zowel tractie (zo mogelijk door de patiënt zelf) als TENS pijnverlichting geven. Medicamenteuze pijnstilling wordt volgens het standaardschema opgebouwd: te beginnen met paracetamol, bij onvoldoende effect paracetamol gecombineerd met 10 of 20 mg codeïne (maximaal zesmaal daags). Recentelijk is het effectieve gebruik van COX-2-remmers die geen invloed hebben op de plaatjesfunctie bij hemofiliepatiënten beschreven.^{35,36} Een dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek toonde effect van etoricoxib aan in vergelijking met placebo bij de behandeling van pijn bij patiënten met hemofilie-artropathie.³⁷ Wanneer bovenstaande medicatie geen of onvoldoende effect heeft, worden morfinepreparaten zoals tramadol of morfinepreparaten voorgeschreven. Gezien de verslavende werking is terughoudendheid op zijn plaats. Eventueel kan de hemofiliebehandelaar samen met een arts van een pijnteam een individueel pijnbestrijdingplan opstellen. Naast de fysiotherapeutische en medicamenteuze pijnbestrijding zijn er ook mogelijkheden op psychologisch gebied.

Aanbevelingen

- Pijn door een bloeding dient met substitutietherapie te worden behandeld. Indien daarnaast medicamenteuze pijnstilling wordt gegeven, zijn acetosalicylzuur en NSAID's relatief gecontra-indiceerd (niveau C, graad 4).
- Bij pijn ten gevolge van atropathie kunnen naast medicamenteuze pijnstilling ook ijspakkingen, tractie en TENS worden toegepast (niveau C, graad 4).

Literatuur

1. Hilberg T, Herbsleb M, Gabriel HHW, et al. Proprioception and isometric muscular strength in haemophilic subjects. *Haemophilia*. 2001;7(6):582-8.
2. Schoenmakers MAGC, Gulmans VAM, Helders PJM, et al. Motorperformance and disability in Dutch children with haemophilia: comparison with their healthy peers. *Haemophilia*. 2001;7(3):293-8.
3. Harris S, Boggio LN. Exercise may decrease further destruction in the adult haemophilic joint. *Haemophilia*. 2006;12:237-40.
4. Heim M, Horoszowski H, Seligsohn U, et al. Ilio-psoas hematoma - Its detection and treatment with special reference to hemophilia. *Arch Orthop Traumatol Surg*. 1982;99:195-7.

5. Tallroth A. Hemophilia with spontaneous hemorrhage in the iliopsoas muscle followed by injury to the femoral nerve. *Acta Chir Scandinav.* 1999;82:1-10.
6. Kleijn P de. Physiotherapy management of iliopsoas haemorrhage. In: Heijnen L. Recent advances in rehabilitation in haemophilia. Hove, Medical Educational Network, 1995;(5):28-38.
7. Heijnen L. Haemophilic arthropathy: a study of the joint status of haemophilic patients comparing prophylactic replacement therapy with treatment on demand. Doctoral thesis, Dordrecht; ICG printing, 1986:115.
8. Hooiveld MJJ, Roosendaal G, Jacobs K, et al. Experimental joint bleeds, combined with loading of the joint initiates degenerative joint damage: a possible mechanism in hemophilic arthropathy. *Arthritis Rheum.* 2004;50(6):2024-31.
9. Oosterveld FGJ, Rasker JJ, Jacobs JWJ, et al. The effect of local heat and cold therapy on the intra-articular and skinservice temperature of the knee. *Arthritis Rheum.* 1992;35:146-51.
10. Ho SSW, Coel MN, Kagawa R, et al. The effects of ice on bloodflow and bone metabolism in knees. *Am J Sports Med.* 1994;22(4):537-40.
11. Meeusen R, Lievens P. The use of cryotherapy in sportsinjuries. *Sports Med.* 1986;3:398-414.
12. Roosendaal G, Vianen ME, Wenting MJG, et al. Synovial iron deposits and catabolic properties in patients with hemophilic arthropathy. *J Bone Joint Surg Br.* 1998;80:540-5.
13. Roosendaal G, Kleijn P de, Mauser-Bunschoten EP, et al. Treatment of chronic synovitis. In: Heijnen L. Recent advances in rehabilitation in haemophilia. Hove, Medical Education Network, 1995:8-18.
14. Rodriguez-Merchan EC. Radionuclide synovectomy (radiosynoviorthesis) in hemophilia: a very efficient and single procedure. *Semin Thromb Hemostas.* 2003;29:97-100.
15. Heim M, Goshen E Amit Y, et al. Synoviorthesis with radioactive Yttrium in haemophilia: Israel experience. *Haemophilia.* 2001;7(Suppl 2):36-9.
16. Sledge CB, Atcher RW, Shortkroff S, et al. Intra-articular radiation synovectomy. *Clin Orthop Relat Res.* 1984;182:37-40.
17. Dunn AL, Busch MT, Wylie JB, et al. Arthroscopic synovectomy for hemophilic joint diseases in paediatric population. *J Pediatric Orthop.* 2004;24:414-26.
18. Arnold WD, Hilgartner MW. Hemophilic arthropathy. Current concepts of pathogenesis and management. *J Bone Joint Surg Am.* 1977;59:287-305.
19. Roosendaal G, Lafeber FPJG. Blood-induced joint damage in Hemophilia. *Semin Thromb Hemostas.* 2003;29:37-42.
20. Wallny T, Lahaye L, Brackmann HH, et al. Clinical and radiographic scores in haemophilic arthropathies: how well do these correlate to subjective pain status and daily activities? *Haemophilia.* 2002;8:802-8.
21. Pettersson H, Nilsson IM, Hedner U, et al. Radiologic evaluation of prophylaxis in severe haemophilia. *Acta Paediatr Scand.* 1981;70:565-70.
22. Wallny T, Saker A, Hofmann P, et al. Long-term follow-up after osteotomy for haemophilic arthropathy of the knee. *Haemophilia.* 2003;9:69-75.
23. Trieb K, Panotopoulos J, Hartl H, et al. Outcome of osteotomies for the treatment of haemophilic arthropathy of the knee. *Langebecks Arch Surg.* 2004;389:209-12.
24. Rodriguez-Merchan EC. The haemophilic ankle. *Haemophilia.* 2006;12:337-44.
25. Beeton K, Rodriguez-Merchan EC, Alltree J. Total joint arthroplasty in haemophilia. *Haemophilia.* 2000;6:474-81.
26. Goddard NJ, Rodriguez-Merchan EC, Wiedel JD. Total knee replacement in haemophilia. *Haemophilia.* 2002;8:382-6.
27. Legroux-Gerot I, Strouk G, Parquet A, et al. Total knee arthroplasty in hemophilic arthropathy. *Joint Bone Spine.* 2003;70:22-32.
28. Tang Wm W, Chiu Ky K, Ng Tp T, et al. Posterior cruciate ligament-substituting total knee arthroplasty in young rheumatoid patients with advanced knee involvement. *J Arthroplasty.* 2004;19:49-55.

29. Dudkiewicz I, Salai M, Israeli A, et al. Total hip arthroplasty in patients younger than 30 years of age. *Isr Med Assoc J.* 2003;5:709-12.
30. Horozowski H, Heim M, Schulman S, et al. Multiple joint procedures in a single operative session on hemophilic patients. *Clin Orthop.* 1996;328:60-4.
31. Heide HJ van der, Novakova I, Waal Malefijt MC de. The feasibility of total ankle prosthesis for severe arthropathy in haemophilia and prothrombin deficiency. *Haemophilia.* 2006;12:679-82.
32. Martin SS, Spindler KP, Tarter JW, et al. Does cryotherapy affect intra articular temperature after knee arthroscopy. *Clin Orthop Relat Res.* 2002;400:184-9
33. Enwemeka CS, Allen C, Avilla P, et al. Soft tissue thermodynamics before, during and after cold pack therapy. *Med Sci Sport Ex Erc.* 2002;31:45-50.
34. Karunakara RG, Lephart SM, Pincivero DM. Changes in forearm bloodflow during single and intermittent cold application. *J Orthop Sports Phys Ther.* 1999;29:177-80.
35. Bragadottir G, Onundarson PT. Factor-sparing use of the COX-2 inhibitor rofecoxib in haemophilic arthropathy. *Haemophilia.* 2002;8:32-3.
36. Rattray B, Nugent DJ, Young G. Celecoxib in the treatment of haemophilic synovitis, target joints and pain in adults and children with haemophilia. *Haemophilia.* 2006;12:514-7.
37. Tsoukas C, Eyster ME, Shingo S, et al. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib in the treatment of hemophilic arthropathy. *Blood.* 2006;107:1785-90.

Hoofdstuk 8

De ouder wordende hemofiliepatiënt en comorbiditeit

R.E.G. Schutgens, E.P. Mauser-Bunschoten

Inleiding

Na de introductie van stollingsfactorconcentraten in de jaren 60 en profylaxe in de jaren 70 is de levensverwachting van patiënten met hemofilie gestegen van minder dan 30 jaar naar meer dan 70 jaar.^{1,2} Het overlijdensrisico van patiënten met ernstige hemofilie is op dit moment vijf keer hoger vergeleken met de algemene mannelijke bevolking.^{2,3} Wanneer infecties met hiv en HCV buiten beschouwing worden gelaten, is de levensverwachting iets lager dan of vergelijkbaar met andere mannen: 71 jaar voor ernstige/matige hemofilie en 75 jaar voor milde hemofilie.^{2,4}

Uit de laatste Hemofilie in Nederland (HIN5)-enquête blijkt dat in de periode 1992-2001 nog slechts in 5% van de gevallen een bloeding de doodsoorzaak vormde, in tegenstelling tot de periode 1973-1985, toen 47% van de doodsoorzaken nog een bloeding was.² De voornaamste doodsoorzaken waren aids en hepatitis-C. Daarnaast vormen maligniteiten en aandoeningen van het circulatoire systeem belangrijke doodsoorzaken; in de periode 1992-2001 werd 28% van alle sterfgevallen veroorzaakt door ischemisch hartlijden, cerebrovasculaire incidenten en andere aandoeningen van het vaatstelsel uitgezonderd bloedingen.

Dit betekent dat de oudere hemofiliepatiënt niet alleen meer te maken heeft met een stollingsstoornis en de directe gevolgen van het gebrek aan behandeling in het verleden (zoals artropatische afwijkingen) of door de behandeling veroorzaakte virale infecties (zoals hepatitis-C en hiv). In toenemende mate is er sprake van 'normale' comorbiditeit ten gevolge van de toegenomen levensverwachting. Het is daarom van belang dat de hemofiliebehandelaar, die deze patiënten immers regelmatig voor controle ziet, aandacht besteedt aan de mogelijke comorbiditeit en, gezien de gevolgen die medische interventie voor een patiënt met hemofilie kan hebben, de zorg hiervoor coördineert. Geconcludeerd kan worden dat met het ouder worden van de patiënten met hemofilie de incidentie van comorbiditeit zal toenemen.

Atherosclerose

Cardiovasculaire aandoeningen vormen de voornaamste doodsoorzaak in de ontwikkelde landen. In de Verenigde Staten is 39% van alle sterfgevallen gerelateerd aan cardiovasculair lijden.⁵ In 1990 overleden 5 miljoen mensen in de westerse landen en 9 miljoen in

niet-westerse landen aan een cardiovasculaire oorzaak en dit aantal is naar verwachting 6 en 19 miljoen respectievelijk in 2020.⁶

Onder hemofiliepatiënten is het aantal doden ten gevolge van ischemische hartaandoeningen geringer ten opzichte van de leeftijdsgelateerde mannelijke bevolking.^{2,7,8} Aangenomen werd dat hemofilie een beschermend effect heeft op de trombusvorming bij cardiovasculaire aandoeningen, maar een beschermend effect op het ontstaan van atherosclerose wordt betwijfeld. Reeds in 1957 werd uitgebreide arteriosclerose beschreven bij een patiënt met matig ernstige hemofilie.⁹ Bij muizen werd aangetoond dat factor-VIII-deficiëntie atherosclerose niet voorkomt, maar de progressie van de ziekte vertraagt.¹⁰ Uit onderzoek met behulp van *B-mode*-ultrageluid, waarbij werd gekeken naar atherosclerotische veranderingen in de vaatwand van de arteriae carotica en femoralis, bleek dat hypo-coagulatie ten gevolge van hemofilie slechts een zeer gering effect had op het ontstaan van vaatwandafwijkingen.¹¹ Dezelfde onderzoeksgroep heeft vergelijkbare analyses gedaan bij 47 patiënten met vonwillebrandziekte type 3. Ook daar werden geen verschillen gezien in intima-mediadikte in vergelijking met gezonde controlepersonen, wat suggereert dat vonwillebrandfactor geen rol speelt in atherosclerose.¹²

Dit zou betekenen dat het lagere sterftcijfer onder hemofiliepatiënten aan cardiovasculaire aandoeningen niet zozeer het gevolg is van geringe atherosclerosevorming, maar eerder van een geringere neiging tot het vormen van afsluitende stolsels. Kanttekening is dat de intima-mediadiktemetingen alleen een verdikte vaatwand kunnen meten, en geen verdunde. Echter, een ander onderzoek liet zien dat de gemiddelde intima-mediadikte bij 50 hemofiliepatiënten wel geringer was in vergelijking met gezonde controlepersonen.¹³

Cardiovasculair risicomanagement

Met cardiovasculair risicomanagement wordt bedoeld de diagnostiek, behandeling en follow-up van risicofactoren voor hart- en vaatziekten (HVZ) inclusief leefstijladviezen en begeleiding, bij patiënten met een verhoogd risico van eerste of nieuwe manifestaties van HVZ (CBO-richtlijn *Cardiovasculair risicomanagement*, 2006). De bekende risicofactoren zijn hypertensie, hypercholesterolemie, overgewicht, diabetes mellitus en roken. In de volgende alinea's wordt weergegeven wat hierover in de literatuur bekend is bij hemofiliepatiënten.

Hypertensie

Uit een Nederlands onderzoek blijkt dat patiënten met hemofilie gemiddeld een hogere bloeddruk hebben, tweemaal vaker hypertensie hebben (systolische bloeddruk > 160 mmHg en diastolische bloeddruk > 95 mmHg) en vaker antihypertensiva gebruiken dan de algemene bevolking (11,6% versus 4,1%).¹⁴ Er werd geen relatie gevonden tussen de ernst van hemofilie en de bloeddruk. Opgemerkt dient te worden dat in dit onderzoek een hypothetische controlegroep werd gebruikt.

De hogere prevalentie van hypertensie bij hemofiliepatiënten werd niet bevestigd in een Amerikaans onderzoek.¹⁵ Wel werd daar aangetoond dat er een duidelijke relatie

bestaat tussen hypertensie en acute en chronische nierziekten. Hoewel dit in de lijn der verwachting is en een etiologische rol van hypertensie in het ontstaan van nierschade in dit onderzoek niet kon worden onderzocht, was er wel een associatie tussen nierbloedingen en hypertensie. De prevalentie van hypertensie bij patiënten met hemofilie die werden opgenomen met een nierbloeding, was 10,1% versus 4,5% bij patiënten die om andere redenen werden opgenomen.¹⁵

Hypercholesterolemie

Het gemiddelde cholesterolgehalte van een hemofiliepatiënt was in een Nederlands onderzoek lager dan van de algemene bevolking (4,8 versus 5,6 (95%-BI van het verschil 0,5-1,1)).¹⁴ De beschikbare gegevens in de literatuur zijn verder zeer beperkt en de prevalentie van hyperlipidemie in de hemofiliepopulatie is daarom niet bekend. Een Amerikaans onderzoek beschreef een prevalentie van 0,4%, terwijl in de algemene bevolking het percentage volwassenen met hypercholesterolemie 17% bedraagt.^{16,17} Echter, 64% van de patiënten in dit Amerikaans onderzoek was jonger dan 30 jaar en dit onderzoek is daarom niet extrapoleerbaar naar de algemene hemofiliepopulatie.

De laagste concentraties cholesterol werden gezien bij patiënten met ernstige hemofilie, wat doet suggereren dat dit een fenomeen is door het stollingsdefect zelf of door de behandeling ervan.¹⁴ Een hypothese is dat virale infecties zowel het immuunsysteem als de leverfunctie aantasten met als gevolg lagere cholesterolspiegels. Dit wordt ondersteund door de observatie dat chronische hepatitis-C gepaard gaat met lagere serumcholesterolspiegels.¹⁸

Obesitas

Ten gevolge van bloedingen in het verleden die ernstige artropathie hebben veroorzaakt, is de mobiliteit bij met name oudere patiënten met ernstige en matig ernstige hemofilie verminderd. Door gebrek aan beweging wordt in deze groep dan ook een verhoogde *body-mass index* (BMI) gezien, wat het risico op diabetes mellitus en hypertensie verhoogt.^{19,20} De prevalentie van hemofiliepatiënten met een BMI ≥ 25 kg/m² in het Utrechtse cohort is 23% (niet-gepubliceerde data), in vergelijking met 43,5% van de mannen in de algemene Nederlandse bevolking. De gemiddelde BMI van hemofiliepatiënten was 22,8 in 1990 (cohort van Leiden en Rotterdam) en 24,6 in 2007¹⁴ (Utrechts cohort, ongepubliceerde data). In een landelijke Nederlands onderzoek onder patiënten steeg het aantal volwassen hemofiliepatiënten met overgewicht van 27% naar 35%.²¹ Echter, overgewicht kwam bij hen significant minder vaak voor dan bij de algemene mannelijke Nederlandse bevolking. De prevalentie van obesitas (BMI > 30 kg/m²) was verdubbeld van 4% naar 8%.

Bij obese Canadese mannen werd een significante grotere beperking in de *range of motion* (ROM) gezien dan bij niet-obese mannen (4,59 versus 3,34, $p < 0,05$), onafhankelijk van het feit of ze hemofilie hadden of niet.²² Overigens was de gemiddelde BMI in dit onderzoek 30 voor hemofiliepatiënten en 27 voor de controlegroep. Een Amerikaans

onderzoek bij 44 jonge hemofiliepatiënten (6-25 jaar) vond geen relatie tussen de BMI en het aantal gewrichtsbloedingen.²³ Wel werd er bij patiënten met een hogere BMI een grotere kans op een hogere *jointscore* en een *targetjoint* gevonden. Uit dit onderzoek kan niet worden afgeleid of de obesitas heeft geleid tot de hogere gewrichtsproblemen of andersom.

Aangezien de BMI stijgt met de leeftijd, de hemofiliepatiënt steeds ouder wordt, en er een stijging in de prevalentie van obesitas is te zien in de algemene bevolking, is het te verwachten dat het percentage hemofiliepatiënten met obesitas zal toenemen.

Diabetes mellitus

Er zijn weinig gegevens over diabetes mellitus bij hemofiliepatiënten. De beschikbare literatuur laat zeer uiteenlopende (tegenstrijdige) prevalenties zien. Zo werd in een cohort van patiënten met milde hemofilie in Canada een prevalentie van diabetes mellitus gevonden van 24,4% in vergelijking met 6,1% in de controlegroep.²² De prevalentie van diabetes mellitus in een Amerikaans cohort van 3422 hemofiliepatiënten was 1,8%.¹⁶ Gegevens voor Nederland ontbreken.

Roken

Een Nederlands onderzoek liet zien dat het aantal gevallen van kankergerelateerde dood bij hemofiliepatiënten 2,5 maal hoger was dan in de algemene bevolking.⁷ In 6 van deze 15 sterfgevallen was er sprake van longkanker. In een vervolgonderzoek kon echter niet worden aangetoond dat het percentage rokers bij hemofiliepatiënten groter was dan in de algemene populatie.¹⁴

Aanbevelingen

- Bij de oudere hemofiliepatiënt (> 60 jaar) dient minstens jaarlijks de bloeddruk te worden gemeten. Hypertensie dient adequaat te worden behandeld (niveau C, graad 4).
- Er is geen literatuur die een routinematige screening op hypercholesterolemie, diabetes mellitus of nierlijden bij de hemofiliepatiënt ondersteunt. Bij patiënten met verhoogd cardiovasculair risico is er wel een indicatie voor regelmatige screening door huisarts, internist of hemofiliebehandelaar (niveau C, graad 4).
- Algemene aanbevelingen dienen aan de hemofiliepatiënt te worden gegeven ter preventie van cardiovasculair lijden. Dit betekent stoppen met roken, overgewicht tegengaan en lichaamsbeweging stimuleren (niveau C, graad 4).

Ischemisch vaatlijden

Cardiale ischemie

Hemofiliepatiënten hebben een lager risico op trombotische processen dan de algemene populatie^{24,25} en een lagere cardiale sterfte.^{2,7,8} Het aantal hemofiliepatiënten dat een myocardinfarct krijgt in Nederland, is onbekend. Een Amerikaans onderzoek beschreef ischemisch hartlijden bij 1,4% van de patiënten, en cardiale ischemie is beschreven in meerdere *case reports*.^{16,26-28} Gegevens over ischemische ziekten in de literatuur dienen met voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd. Er is een grote publicatiebias in de gerapporteerde individuele gevallen, waarbij er zeker een onderrapportage te verwachten is in het geval van spontane ischemische *events* zonder voorafgaande toediening van stollingsfactoren.

Girolami et al. hebben drie reviews van beschikbare literatuur gepubliceerd waarin de prevalentie wordt beschreven van myocardinfarcten bij patiënten met hemofilie-A, hemofilie-B en vonwillebrandziekte.²⁸⁻³⁰

Bij 36 patiënten met hemofilie-A wordt een myocardinfarct beschreven, van wie het infarct bij 22 patiënten optrad na infusie met een stollingsfactorproduct, met name protrombine-complex (PCC) of recombinantfactor VIIa.²⁸ In de review betreffende hemofilie-B worden 13 myocardinfarcten beschreven waarvan in acht gevallen het infarct ontstond na toediening van een stollingsfactorproduct (waarvan vijf na PCC).²⁹ Bij patiënten met vonwillebrandziekte worden negen myocardinfarcten beschreven.³⁰ In dit onderzoek waren te weinig transfusiedata voorhanden om de bijdrage van stollingsproducten te evalueren.

In bovenstaande onderzoeken lijkt er een relatie te bestaan tussen het toedienen van PCC en recombinantfactor VIIa en het optreden van een myocardinfarct. Dit is ook beschreven na infusie met desmopressine of factor VIII/IX.²⁸⁻³⁵ Nogmaals, vanwege publicatiebias dient deze conclusie met de nodige voorzichtigheid te worden benaderd. Het geeft wel weer dat oplettendheid is geboden bij het toedienen van stollingsproducten bij patiënten met cardiovasculair lijden, en wellicht vooral met PCC en recombinantfactor VIIa.

In diermodellen (honden met een arteriële stenose en inductie van arteriële trombose) is gezien dat arteriële occlusie optreedt bij gezonde honden en bij honden met hemofilie-A.³⁶ Zoals hierboven beschreven, heeft hemofilie waarschijnlijk geen beschermende werking op het ontstaan van atherosclerose. In de aanwezigheid van acute of chronische trombotische triggers zal hemofilie een beperkte beschermende werking hebben tegen het optreden van arteriële occlusie.

Overigens werd in de diermodellen ook gevonden dat er geen arteriële occlusie optrad bij honden met vonwillebrandziekte, zelfs niet na suppletie van vonwillebrandfactor (VWF).³⁶ De hypothese is dat de subendotheliale matrix een belangrijke bron is van VWF, die nodig is voor adequate trombusvorming. Substitutie van plasma-VWF levert geen bijdrage aan de repletie van de subendotheliale matrix.

Cerebrovasculair accident (CVA)

Dezelfde publicatiebias als boven beschreven is van toepassing op het optreden van CVA's. In de drie literatuurreviews van Girolami et al. worden zes CVA's beschreven bij

patiënten met hemofilie-A, één CVA bij patiënten met hemofilie-B en twee bij patiënten met vonwillebrandziekte.²⁸⁻³⁰ Een relatie met infusie van stollingsfactorproducten was gevonden bij vier van de zes patiënten met hemofilie-A. Het CVA bij de patiënt met hemofilie-B was geluxeerd door een orthopedische operatie (waar waarschijnlijk ook een stollingsproduct is gegeven). Er waren geen gegevens over stollingsfactorgebruik bij de patiënten met de ziekte van von Willebrand.

Perifeer arterieel vaatlijden

Er is geen literatuur bekend over het optreden van perifeer arterieel vaatlijden bij patiënten met hemofilie of de ziekte van von Willebrand.

Cardiovasculaire niet-chirurgische interventie

Cardiale interventie

Er is geen systematisch onderzoek gepubliceerd naar de wijze waarop hemofiliepatiënten het best kunnen worden nabehandeld ter voorkoming van nieuwe vaatocclusie na een hartinfarct en cardiale interventies zoals percutane transluminale coronaire angioplastiek (PTCA), het plaatsen van een stent na percutane coronaire interventie (PCI) en cardiale bypassoperaties. De literatuur beperkt zich tot *case reports* en reviews van *case reports*.^{28-30,37-42}

Vele antitrombotica zijn beschikbaar om vroege of late reocclusie van een stent te voorkomen. Dergelijke strategieën brengen een verhoogd risico op bloedingen met zich mee: een meta-analyse van vier grote gerandomiseerde onderzoeken betreffende PCI laat in de niet-hemofiliepopulatie een risico op ernstige bloedingen zien van 6,4%.⁴³ Deze ernstige bloedingen induceren tevens een hogere mortaliteit (relatief risico 3,5).⁴⁴⁻⁴⁶ Gegevens hierover bij hemofiliepatiënten ontbreken.

De oudere patiënt is onderhevig aan een groter risico op morbiditeit en mortaliteit dan de jongere patiënt. Het bloedingsrisico neemt duidelijk toe met de leeftijd van de patiënt: patiënten > 75 jaar hebben een bloedingsrisico van 16,6% versus 6,5% bij jongere patiënten.⁴⁷ Ook de mortaliteit in deze groep is verhoogd. De mortaliteit van een PCI bij patiënten < 55 jaar bedraagt 1,6%, maar is 2,2% bij patiënten 55-65 jaar, 7,1% bij patiënten 65-75 jaar en loopt op tot 11% bij patiënten ouder dan 75 jaar.⁴³

Richtlijnen voor de hemofiliepatiënt ontbreken, laat staan voor de oudere hemofiliepatiënt. Op basis van bovenstaande data is het aannemelijk te postuleren dat de oudere hemofiliepatiënt een hoger bloedingsrisico en daarmee een hogere mortaliteit tijdens cardiale interventie met zich meebrengt.

Behandeloverwegingen bij de hemofiliepatiënt

Een algemene richtlijn voor antitrombotische behandeling rondom cardiale interventie-PCI bij de hemofiliepatiënt is moeilijk te geven. De aanpak is gebaseerd op een profiel van de patiënt, inclusief ernst van de hemofilie, bloedingsneiging, leeftijd, remmerstatus

en nierfunctie. De complicaties zullen voornamelijk worden bepaald door het bloedingsrisico. Om het bloedingsrisico te minimaliseren, bestaat de noodzaak tot suppletie van factor VIII of IX. Echter, het is bekend dat hoge spiegels van factor VIII een risico vormen op trombose en, zoals eerder beschreven, een risico op arteriële ischemie. Dit brengt weer de noodzaak tot antitrombotica met zich mee.

Dit delicate evenwicht maakt het noodzakelijk dat een dergelijke interventie gebeurt in goede samenwerking met de hemofiliedeskundige, cardioloog, verpleging, het klinisch laboratorium en het transfusielaboratorium. De hiervolgende adviezen worden niet gestaafd door wetenschappelijke literatuur.

Keuze tot interventie

Data van de COURAGE-trial laten zien dat patiënten met een stabiele angina pectoris beter af zijn met optimale niet-invasieve therapie dan met een PCI. Dit is met name het geval voor patiënten met een verhoogde bloedingsneiging zonder ernstige coronaire afwijkingen.⁴⁸

In het geval van een acuut myocardinfarct is een PCI wel beter dan een niet-invasieve therapie,⁴⁹ maar data bij hemofiliepatiënten ontbreken. Het lijkt echter plausibel dat PCI ook bij deze patiënten de voorkeur heeft.

Keuze van de plaats van de ingreep

Meer dan driekwart van de grote bloedingen vindt plaats ter hoogte van de femorale insteekplaats van de interventie. De veiligheid en de effectiviteit van een radiale benadering zijn in meerdere onderzoeken aangetoond. Deze verdient zeker de voorkeur bij patiënten met een verhoogde bloedingsneiging.⁵⁰⁻⁵³

Keuze van de stent

Een recent onderzoek bij niet-hemofiliepatiënten laat zien dat er geen verschil is in de mortaliteit tussen patiënten die een *bare-metal*-stent hebben gekregen versus patiënten die een *drug-eluting*-stent hebben gekregen. Wel was er een significante daling in het aantal revascularisaties bij patiënten met een *drug-eluting*-stent.⁵⁴ *Drug-eluting* stents hebben dus een verminderde kans op restenose, maar vergen wel een langere behandeling met trombocytenuitremmers. Waarschijnlijk heeft daarom een *bare-metal*-stent bij de hemofiliepatiënt de voorkeur.

Stollingscorrectie ten tijde van de ingreep

Er dient een volledige correctie van de stolling plaats te vinden ten tijde van de PCI. In geval van een radiale benadering (die de voorkeur geniet), is een correctie tot 24 uur na de PCI voldoende. In geval van een femorale benadering is een correctie tot 72 uur na de ingreep nodig. Hierna kan worden overgegaan tot het regime van voor de PCI.

Anticoagulantia

Heparine

Na volledige correctie van de stollingstekorten kan heparine worden toegediend volgens de normale protocollen. Ongefractioneerde heparine (UFH) verdient de voorkeur boven laagmoleculairgewichtheparine (LMWH) vanwege de korte halfwaardetijd. Bovendien liet de SYNERGY-trial minder bloedingen zien bij patiënten die werden behandeld met UFH vergeleken met LMWH (9,1% versus 7,6%).⁵⁵ Strikte monitoring via de geactiveerde partiële tromboplastinetijd is een vereiste.

Bivalirudine

Sommige centra gebruiken de selectieve IIa-agonist, bivalirudine, in plaats van heparine. Vanwege het ontbreken van een antidotum en het ontbreken van klinische gegevens bij de hemofiliepatiënt heeft UFH nog steeds de voorkeur.

Meerdere onderzoeken laten wel een lagere bloedingscomplicatie zien bij patiënten zonder hemofilie die werden behandeld met bivalirudine vergeleken met UFH.⁵⁹ Echter, de grootste reductie werd gezien in liesbloedingen en retroperitoneale bloedingen. Deze bloedingen zullen zeer waarschijnlijk veel minder voorkomen wanneer voor de radiale benadering wordt gekozen.

Pentasachariden

Deze selectieve Xa-antagonisten, zoals fondaparinux en idraparinux, hebben toenemend hun intrede gedaan in de behandeling van instabele angina pectoris en veneuze trombose. Evenals bij bivalirudine zijn er weinig gegevens bij de hemofiliepatiënt en heeft UFH de voorkeur.

Aspirine

Een lage dosis aspirine (60-80 mg) wordt door patiënten met ernstige hemofilie over het algemeen goed verdragen. Bij sommige patiënten ontstaat bij lage dosis aspirine, ondanks profylaxe met factor VIII of IX, een toename van het aantal bloedingen. In dat geval dient de aspirine te worden gestaakt.

Patiënten met milde hemofilie ondervinden meestal weinig bloedingsproblemen ten tijde van behandeling met een lage dosis aspirine.

Clopidogrel

Clopidogrel wordt aanbevolen in combinatie met aspirine gedurende ten minste vier weken na het plaatsen van een bare-metal-stent. Indien er een noodzaak is tot het geven van clopidogrel bij patiënten met ernstige en matige hemofilie, wordt behandeling met factor VIII of IX aanbevolen gedurende de tijd dat clopidogrel wordt gegeven waarbij er dalspiegels van 0,1 IU/ml worden nagestreefd.

Abciximab

Er kan geen uitspraak worden gedaan over de veiligheid van abciximab bij hemofiliepatiënten. Gezien de korte halfwaardetijd van enkele uren van abciximab en de volledige correctie van de stolling ten tijde van de PCI, zou abciximab kunnen worden gebruikt.

Trombolytica

Trombolytica worden gebruikt bij een acuut myocardinfarct. Gezien het feit dat in een dergelijke situatie een PCI de voorkeur heeft (bij patiënten zonder hemofilie) en gezien het bloedingsrisico van dergelijke middelen, is het gebruik bij hemofiliepatiënten zeer beperkt.

Aanbevelingen

- In geval van een PCI verdient bij een hemofiliepatiënt een radiale benadering de voorkeur (niveau C, graad 4).
- Een volledige correctie van de factordeficiëntie dient te plaats te vinden ten tijde van de PCI (niveau C, graad 4).
- Ongefractioneerde heparine heeft de voorkeur boven LMWH, bivalirudine en pentasachariden (niveau C, graad 4).

Virale infecties

Hepatitis-C

Voor de introductie van adequate virusinactivatie van stollingsproducten in 1992 waren stollingsfactorconcentraten besmet met het hepatitis-C-virus (HCV). Patiënten die regelmatig zijn behandeld met stollingsfactorconcentraten vervaardigd uit grote plasmapools, zijn in vrijwel alle gevallen besmet met het HCV-virus. Van degenen die met cryoprecipitaat zijn behandeld, is dit percentage 66%.⁵⁶

Van de mensen die besmet zijn met HCV, ontwikkelt 80% een chronische hepatitis. Uit een internationaal onderzoek naar de progressie van leverlijden ten gevolge van HCV bij 847 patiënten met een stollingsstoornis blijkt dat 21 jaar na de besmetting 55 van hen zijn overleden aan de gevolgen van chronische HCV.⁵⁷ Van hen ontwikkelden er 72 een ernstig leverfalen of hepatocellulair carcinoom.

Het is daarom belangrijk dat van elke patiënt die voor 1992 is behandeld, HCV-antistoffen worden bepaald. Bij kinderen die in het buitenland zijn behandeld, dienen deze antistoffen altijd te worden bepaald. Indien deze positief zijn, dient onderzoek naar HCV-RNA te worden gedaan. Indien de HCV-RNA twee keer positief is met een tussenpoos van zes maanden, is er sprake van chronische hepatitis-C.

Een chronische HCV-infectie dient te worden behandeld met de standaardtherapie voor HCV (*pegylated interferon*: PegIFN en ribavirine), maar de noodzaak van therapie is afhankelijk van het genotype.⁵⁸⁻⁶⁰ Alle patiënten met een chronische HCV-infectie met genotype 2, 3 of 5 worden behandeld met peginterferon alfa-2b (Pegintron®) (eenmaal per week 1,5 µg/kg subcutaan) in combinatie met ribavirine 800-1200 mg per dag gedurende 24 weken. In geval van genotype 1 of 4 wordt alleen behandeld indien er sprake is van fibrose graad 2 of meer. In deze gevallen wordt de behandeling 48 weken gegeven. Indien er 12 weken na aanvang minder dan 2 log virusreductie is, of indien het virus 24 weken na aanvang niet is verdwenen, wordt de therapie gestaakt. Bij genotype 2, 3 en 5 heeft de behandeling in 80-90% van de gevallen blijvend succes, bij genotype 1 en 4 wordt 50%

met succes behandeld.⁵⁸⁻⁶⁰ Het effect en de bijwerkingen van deze therapie zijn vergelijkbaar met andere patiënten die lang aan chronische hepatitis-C lijden.⁶¹ De voornaamste bijwerkingen zijn vermoeidheid, verminderde eetlust, gewichtsverlies, stemmings- en concentratiestoornissen, anemie, trombopenie en neutropenie.

Hemofiliepatiënten met chronische hepatitis-C dienen zorgvuldig op leverfalen en de ontwikkeling van fibrose, cirrose en carcinomen te worden gecontroleerd. Hiertoe dienen regelmatig leverfuncties (bijvoorbeeld tweemaal per jaar ALAT) te worden gecontroleerd en dient eens per twee tot drie jaar een echo van lever en milt te worden gemaakt. De mate van fibrose kan worden vastgesteld door middel van een biopsie.⁵⁸ Een biopsie heeft echter verschillende beperkingen. Vooral een kleine biopsie kan de mate van fibrose zowel over- als onderschatten.⁵⁸ Bovendien is het een kostbare procedure, mede doordat stollingsfactorcorrectie noodzakelijk is. Een veelbelovend alternatief is de elastografie waarbij de mate van fibrose en cirrose wordt vastgesteld met behulp van ultrageluid.⁶² Dit onderzoek kan plaatsvinden in centra die over een Fibroscan[®] beschikken en het wordt aanbevolen om dit eenmaal per twee tot drie jaar te doen.

Aanbeveling

Bij alle patiënten die voor 1992 met stollingsfactorconcentraten vervaardigd uit plasma zijn behandeld, dient een HCV-RNA-bepaling te worden gedaan. In geval van chronische hepatitis-C dient een patiënt met hemofilie net als andere patiënten te worden behandeld (niveau A, graad 1).

Hiv

In de periode 1979 tot 1986 is ongeveer 16% van de Nederlandse hemofiliepatiënten die werden behandeld met stollingsfactorconcentraten of cryoprecipitaat, besmet met het humaan immunodeficiëntievirus (hiv).⁶³ Voor de introductie van HAART (*highly active antiretroviral therapy*) in 1996 is het merendeel van hen overleden. Ongeveer 35% van de geïnfecteerde hemofiliepatiënten is 20 tot 25 jaar na de besmetting nog in leven.⁶⁴⁻⁶⁶

De behandeling van hiv vindt plaats in gespecialiseerde hiv-behandelcentra. Sommige van de huidige anti-hiv-middelen kunnen bijwerkingen hebben die extra gevolgen hebben voor de patiënt met hemofilie. Met name hepatotoxiciteit is beschreven bij patiënten die een co-infectie met HCV hebben.⁶⁷ Daarnaast is een toename van het aantal bloedingen gemeld bij patiënten met hemofilie.^{68,69} Indien er sprake is van een toename van het aantal bloedingen, kan aanpassing van het profylaxeschema noodzakelijk zijn.

Literatuur

1. Larsson SA. Life expectancy of Swedish haemophiliacs, 1831-1980. *Br J Haematol.* 1985;59:593-602.
2. Plug I, Bom JG van der, Peters M, et al. Mortality and causes of death in patients with hemophilia, 1992-2001: a prospective cohort study. *J Thromb Haemost.* 2006;4:510-6.

3. Mejia-nCarvajal C, Czapek EE, Valentino A. Life expectancy in haemophilia outcome. *J Thromb Haemost.* 2006;4:507-9.
4. Walker IR, Julian JA, and association of haemophilia clinic directors of Canada. Causes of death in Canadians with haemophilia 1980-1995. *Haemophilia.* 1998;4:714-20.
5. Nabel EG. Cardiovascular disease. *N Eng J Med.* 2003;349:60-72.
6. Reddy KS. Cardiovascular disease in non-Western countries. *N Engl J Med.* 2004;350:2438-40.
7. Rosendaal FR, Varekamp I, Smit C, et al. Mortality and causes of death in Dutch haemophiliacs, 1973-76. *Br J Haematol.* 1989;71:71-6.
8. Aronson DL. Cause of death in hemophilia A patients in the United States from 1968 to 1979. *Am J Hematol.* 1988;27:7-12.
9. Stewart JW, Acheson ED. Atherosclerosis in a haemophiliac. *Lancet.* 1957;1121-2.
10. Khallou-Laschet J, Caligiuri G, Tupin E, et al. Role of the intrinsic coagulation pathway in atherogenesis assessed in hemophilic apolipoprotein E knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:e123-6.
11. Sramek A, Reiber JHC, Gerrits WBJ, et al. Decreased coagulability has no clinically relevant effect on atherogenesis: observations in individuals with a hereditary bleeding tendency. *Circulation.* 2001;104:762-7.
12. Sramek A, Bucciarelli P, Federici AB, et al. Patients with type 3 severe von Willebrand disease are not protected against atherosclerosis: results from a multicenter study in 47 patients. *Circulation.* 2004;109:740-4.
13. Bilora F, Zanon E, Petrobelli F, et al. Does hemophilia protect against atherosclerosis? A case-control study. *Clin Appl Thromb Haemost.* 2006;12:193-8.
14. Rosendaal FR, Briet E, Stibbe J, et al. Haemophilia protects against ischaemic heart disease: a study of risk factors. *Br J Haematol.* 1990;75:525-30.
15. Kulkarni R, Sourcie JM, Evatt B, and the Haemophilia Surveillance System Project Investigators. Renal disease among males with haemophilia. *Haemophilia.* 2003;9:703-10.
16. Kulkarni R, Soucie JM, Evatt BL. Hemophilia Surveillance System Project Investigators. Prevalence and risk factors for heart disease among males with hemophilia. *Am J Hematol.* 2005;79:36-42.
17. Carroll MD, Lacher DA, Sorlie PD, et al. Trends in serum lipids and lipoproteins of adults, 1960-2002. *JAMA.* 2005;294(14):1773-81.
18. Wisniewska-Ligier M, Wozniakowska-Gesicka T, Kups J, et al. Lipid metabolism in children with chronic hepatitis C, A preliminary report. *Hepatogastroenterology.* 2006;53(72):887-91.
19. Sourci JM, Cianfrini C, Janco RL, et al. Joint range-of-motion limitations among young males with haemophilia: prevalence and risk factors. *Blood.* 2004;103:2467-73.
20. Street A, Hill K, Sussex B, et al. Haemophilia and aging. *Haemophilia.* 2006;12:8-12.
21. Hofstede FG, Fijnvandraat K, Plug I, et al. Obesity: a new disease for haemophilic patients? A nationwide survey. *Haemophilia.* 2000;14:1035-8.
22. Scully MF, MacGregor D, Walsh M, et al. The clinical impact of mild haemophilia A: report of a cohort study. *Blood.* 2005;106:3210 (abstract).
23. Carpenter SL, Chrisco M, Johnson E. The effect of overweight and obesity on joint damage in patients with moderate or severe hemophilia. *Blood.* 2006;108:4064 (abstract).
24. Franchini M. Thrombotic complications in patients with hereditary bleeding disorders. *J Thromb Haemost.* 2004;92:298-304.
25. Franchini M, Tagliaferri A, Rossetti G, et al. Absence of thromboembolic complications in patients with hereditary bleeding disorders undergoing major orthopaedic surgery without antithrombotic prophylaxis. *Thromb Haemost.* 2004;91(5):1053-5.

26. Goodnough LT, Saito H, Ratnoff OD. Thrombosis or myocardial infarction in congenital clotting factor abnormalities and chronic thrombocytopenias: a report of 21 patients and a review of 50 previously reported cases. *Medicine (Baltimore)*. 1983;62:248-55.
27. Small M, Jack AS, Lowe GDO, et al. Coronary artery disease in severe hemophilia. *Br Heart J*. 1983;49:604-7.
28. Girolami A, Ruzzon E, Fabris F, et al. Myocardial infarction and other arterial occlusions in hemophilia A patients. A cardiological evaluation of all 42 cases reported in the literature. *Acta Haematol*. 2006;116:120-5.
29. Girolami A, Randi ML, Ruzzon E, et al. Myocardial infarction, other arterial thrombosis and invasive coronary procedures, in hemoaphilia B: a critical evaluation of reported cases. *J Thromb Thrombolysis*. 2005;20:43-6.
30. Girolami A, Tezza F, Scapin M, et al. Arterial and venous thrombosis in patients with von Willebrand's disease: a critical review of the literature. *J Thromb Thrombolysis*. 2006;21(2):175-8.
31. Kerkhoffs JL, Atsma DE, Oemrawsingh PV, et al. Acute myocardial infarction during substitution with recombinant factor VIII concentrate in a patient with mild haemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2004;92:425-6.
32. Lickfett L, Hagendorff A, Jung W, et al. Acute posterior wall infarct after factor VIII concentrate administration to a patient with severe hemophilia A (in German). *Dtsch Med Wochenschr*. 1998;123:658-62.
33. Bond L, Bevan D. Myocardial infarction in a patient with hemophilia treated with DDAVP. *N Engl J Med*. 1988;318(2):121.
34. Lowe GD. Desmopressin and myocardial infarction. *Lancet*. 1989;1:895-6.
35. Najaf SM, Malik A, Quraishi A, et al. Myocardial infarction during factor IX infusion in hemophilia B: case report and review of the literature. *Ann Hematol*. 2004;83:604-7.
36. Nichols TC, Bellinger DA, Reddick RL, et al. The roles of von Willebrand factor and factor VIII in arterial thrombosis: studies in canine von Willebrand disease and hemophilia A. *Blood*. 1993;81:2644-51.
37. Eren A, Friedl R, Hannekum A, et al. Cardiac surgery in a patient with haemophilia A. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;54:212-4.
38. Ghosh K, Shetty S. Anticoagulation in haemophilia patients with prosthetic valve replacement. *Haemophilia*. 2004;10:319-26.
39. Franchini M, Veneri D. Are only haemophiliacs protected against ischemic heart disease? *J Thromb Haemost*. 2004;92:1455.
40. Krolick MA. Successful percutaneous coronary intervention in a patient with severe haemophilia A using bivalirudin as the sole procedural anticoagulant. *Haemophilia*. 2005;11:415-7.
41. Smolka G, Kulach A, Dabek J, et al. Percutaneous coronary intervention with stent implantation in haemophilic A patient with unstable angina. *Haemophilia*. 2007;13(4):428-31.
42. Bovenzi F, De Luca L, Signore N, et al. Abciximab for the treatment of an acute thrombotic coronary occlusion during stent implantation in a patient with severe hemophilia B. *Ital Heart J*. 2003;4(10):728-30.
43. Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *Circulation*. 2006;113:166-286.
44. Kinnaird TD, Stabile E, Mintz GS, et al. Incidence, predictors, and prognostic implications of bleeding and blood transfusion following percutaneous coronary interventions. *Am J Cardiol*. 2003;92:930-5.

45. Steinhubl SR, Kastrati A, Berger PB. Variation in the definitions of bleeding in clinical trials of patients with acute coronary syndromes and undergoing percutaneous coronary interventions and its impact on the apparent safety of antithrombotic drugs. *Am Heart J.* 2007;154:3-11.
46. Moscucci M, Fox KA, Cannon CP, et al. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J.* 2003;24:1815-23.
47. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, et al. and Stent Restenosis Study Investigators. A randomized comparison of coronary stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med.* 1994;331:496-501.
48. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2007 Apr 12;356(15):1503-16.
49. Grines CL, Cox DA, Stone GW, et al. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med.* 1999;34:1949-56.
50. Kinnaird T, Anderson R, Hill J, et al. Bleeding during percutaneous intervention - Tailoring the approach to minimise risk. *Heart.* 2009;95:15-9.
51. Agostoni P, Biondi-Zoccai GG, Benedictis ML de, et al. Radial versus femoral approach for percutaneous coronary diagnostic and interventional procedures; Systematic overview and meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(2):349-56.
52. Kiemeneij F, Laarman GJ, Odekerken D, et al. A randomized comparison of percutaneous transluminal coronary angioplasty by the radial, brachial and femoral approaches: the access study. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29(6):1269-75.
53. Brasselet C, Tassan S, Nazeyrollas P, et al. Randomised comparison of femoral versus radial approach for percutaneous coronary intervention using abciximab in acute myocardial infarction: results of the FARMi trial. *Heart.* 2007;93(12):1556-61.
54. Marroquin OC, Selzer F, Mulukutla SR, et al. A comparison of bare-metal and drug-eluting stents for off-label indications. *N Engl J Med.* 2008;358(4):342-52.
55. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, et al. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA.* 2004;292(1):45-54.
56. Mause-Bunschoten EP, Bresters D, Drimmelen AA van, et al. Hepatitis C infection and viremia in Dutch hemophilia patients. *J Med Virol.* 1995;45:241-6.
57. Posthouwer D, Makris M, Yee TT, et al. Progression to end-stage liver disease in patients with inherited bleeding disorders and hepatitis C: an international, multicenter cohort-study. *Blood.* 2007;109:3667-71.
58. National Institute of Health. Chronic Hepatitis C: Current disease management. 2006, NIH Publication No:07-4230.
59. Fried MW, Schiffman ML, Reddy KR et al. Peginteron alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2002;347:975-82.
60. Dienstag JL, McHutchison JG. American Gastroenterological Association technical review on the management of hepatitis C. *Gastroenterology.* 2006;130:231-64.
61. Posthouwer D, Mause-Bunschoten EP, Fischer K, et al. Treatment of chronic hepatitis C in patients with haemophilia: a review of the literature. *Haemophilia.* 2006;12:473-8.
62. Castera L, Vergniol J, Foucher J, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2005;128:343-50.
63. Mause-Bunschoten EP. Complications of haemophilia care. Hoofdstuk 5. HIV infection in Dutch haemophilia patients [Thesis]. Utrecht, 1995;53-63.

64. Sabin CA, Phillips AN, Yee TT, et al. Twenty five years of HIV infection in haemophilic men in Britain: an observational study. *BMJ*. 2005;331:997-8.
65. Amo J del, Perez-Hoyos S, Moreno A, et al. Trends in AIDS and mortality in HIV infected subjects with hemophilia from 1985 to 2003: the competing risks for death between AIDS and liver disease. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;41:624-31.
66. Arnold DM, Julian JA, Walker IR. Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada. Mortality rates and causes of death among all HIV-positive individuals with hemophilia in Canada over 21 years of follow-up. *Blood*. 2006;108:460-4.
67. Leth F van, Phanuphak P, Ruxrungtham K, et al. 2NN study team. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nnevirapine, efavirenz or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN study. *Lancet*. 2004;363:1253-63.
68. FDA alert: protease inhibitors reportedly cause bleeding. *Aids patient care and STSD*. 1996;10:378.
69. Wilde JT, Lee CA, Collins P, et al. Increased bleeding associated with protease inhibitor therapy in HIV-positive patients with bleeding disorders. *Br J Haematol*. 1999;107:556-9.

Hoofdstuk 9

Behandeling van de ziekte van von Willebrand

H.C.J. Eikenboom, K. Fijnvandraat

Inleiding

De ziekte van von Willebrand is de meest voorkomende erfelijke bloedingsziekte en wordt gekenmerkt door een tekort aan werkzaam vonwillebrandfactor (VWF). VWF heeft een dubbele rol in het bloedstollingsproces. Enerzijds bevordert het de adhesie van bloedplaatjes, anderzijds dient het als dragereiwit voor stollingsfactor VIII. De bloedingen in de huid en slijmvliezen die kenmerkend zijn voor de ziekte van von Willebrand, zijn vooral het gevolg van stoornissen in de bloedplaatjesadhesie. Bij de ernstige vorm van de ziekte van von Willebrand is de factor-VIII-concentratie in plasma zo sterk verlaagd dat ook inwendige bloedingen optreden in met name spieren en gewrichten.

Er is weinig empirisch bewijs beschikbaar over de huidige behandelingsvormen van deze ziekte. De therapie berust op de klinische ervaring die de laatste decennia met de behandeling van deze ziekte in gespecialiseerde centra is opgedaan, en wordt onderbouwd door observationeel onderzoek. Gerandomiseerd onderzoek naar veiligheid en effectiviteit is nauwelijks voorhanden. Voor de genoemde aanbevelingen is dan ook grotendeels gebruikgemaakt van expertopinionen.¹⁻⁷

Indeling ziekte van von Willebrand

De ziekte van von Willebrand wordt in drie verschillende vormen ingedeeld.⁸ Bij type 1 is er een verlaagde plasmaconcentratie van VWF, bij type 3 is er (nagenoeg) geen VWF in het plasma aantoonbaar en bij type 2 vertoont het VWF kwalitatieve afwijkingen. Omdat de (sub)typering consequenties heeft voor de behandeling, worden de kenmerken hieronder beschreven (zie ook *tabel 1.1* in *hoofdstuk 1*).

Type 1

Type 1 komt het meest voor en wordt bij ongeveer 75% van de patiënten gezien. De VWF-concentratie is verlaagd tot 0,05-0,25 U/ml (de bovengrens is niet goed gedefinieerd). Factor VIII is in het algemeen in gelijke mate gedaald als de VWF. De overerving is autosomaal dominant. Er bestaat een grote variatie in expressie en penetrantie. Er is een milde tot matig ernstige bloedingsneiging.

Type 2

Type 2, dat bij ongeveer 20% van de patiënten voorkomt, omvat vier verschillende kwalitatieve defecten van het VWF-molecuul.

Type 2A

Dit type betreft 0-15% van alle patiënten met de ziekte van von Willebrand. Er is een verminderde VWF-afhankelijke trombocytenuitstrooming en afwezigheid van hoogmolecuulgewichtmultimeren. Er is een milde tot matig ernstige bloedingsneiging.

Type 2B

Hooguit 5% van alle patiënten met de ziekte van von Willebrand heeft type 2B. Er is een verhoogde affiniteit voor trombocytenuitstrooming glycoproteïne Ib (GPIb), gekenmerkt door een toegenomen ristocetinegeïnduceerde plaatjesaggregatie. Tevens is er vaak sprake van een trombocytopenie die sterk kan variëren van patiënt tot patiënt, maar ook is er binnen één patiënt variatie in de tijd met verergering in situaties waarin de VWF stijgt (acute-fasereactie, postoperatief, zwangerschap, enzovoort). Er is een milde tot matig ernstige bloedingsneiging.

Type 2M

Er is een verminderde VWF-afhankelijke trombocytenuitstrooming *zonder* afwezigheid van hoogmolecuulgewichtmultimeren. Er is een milde tot matig ernstige bloedingsneiging. Een zekere diagnose van dit type is vaak niet eenduidig, waardoor de prevalentie nog onduidelijk is.

Type 2N ('Normandy')

Er is een duidelijk verminderde bindingsaffiniteit van VWF voor factor-VIII. Klinisch vertoont deze vorm de kenmerken van een milde vorm van hemofilie-A met een verlaagd factor-VIII-gehalte, normaal VWF-antigeen (VWF:Ag) en ristocetine-cofactoractiviteit (VWF:RCo) en een normale bloedingstijd. De overerving is autosomaal recessief. De bloedingsneiging is relatief mild, maar indien sprake is van *compound*-heterozygotie (type 2N/1), kan de bloedingsneiging ernstiger zijn afhankelijk van de mate van verlaging van de VWF.

Type 3

Type 3 is zeer zeldzaam en wordt autosomaal recessief overgeërfd. Deze patiënten hebben zowel ernstige bloedingen in de huid en slijmvliezen (ten gevolge van het ontbreken van VWF) als spier- en gewrichtsbloedingen (door het sterk verlaagde factor-VIII).

Platelet-type VWD

Naast deze drie vormen bestaat er nog het zeldzame *platelet-type* van de ziekte van von Willebrand. Deze patiënten hebben net als bij type 2B een verhoogde gevoeligheid

voor ristocetine bij bloedplaatjesaggregatie en worden ook gekenmerkt door episoden van trombocytopenie. In tegenstelling tot type 2B is er geen sprake van een afwijkend VWF, maar wordt het fenotype veroorzaakt door een afwijkend GPIb op de bloedplaatjes, waardoor er een verhoogde affiniteit voor VWF ontstaat. Het onderscheid tussen type 2B en platelet-type van vonwillebrandziekte vereist complexe ristocetinegeïnduceerde plaatjesaggregatieproeven met mengproeven van plasma en plaatjes die niet altijd tot een eenduidige diagnose leiden. Het beste kan onderscheid worden gemaakt door mutatie-analyse.

Behandelingsmogelijkheden

Voor de behandeling van de ziekte van von Willebrand kan gebruik worden gemaakt van VWF/factor-VIII-concentraten die worden bereid uit het plasma van bloeddonoren of van een synthetisch preparaat, DDAVP (1-deamino-8-D-arginine-vasopressine, desmopressine, Minrin® intraveneus, Octostim® neusspray/subcutaan), dat tijdelijk de plasmaconcentratie van VWF/factor-VIII verhoogt door een *release* van VWF uit de endotheelcellen te bewerkstelligen. Daarnaast wordt gebruikgemaakt van antifibrinolytica (tranexaminezuur, Cyklokapron®). Voor vrouwen met klachten van menorrhagie kan het gebruik van orale anticonceptie de klachten verminderen.

Preparaatkeuze

De keuze van de behandeling is afhankelijk van het type van de ziekte en de ernst van de bloeding (tabel 9.1). Het grote voordeel van DDAVP boven plasmaconcentraten is de synthetische bereidingswijze, waardoor er geen risico is van virale besmettingen van donorplasma. DDAVP kan alleen worden gebruikt wanneer er in voldoende mate normale VWF-moleculen gesynthetiseerd worden, dat wil zeggen bij type 1. Daarnaast kan DDAVP ook effect hebben bij een aantal patiënten met type 2A, 2M en 2N, zodat een proefbehandeling bij deze patiëntengroep de moeite waard is. Bij patiënten met 2N dient men er wel rekening mee te houden dat de factor-VIII-stijging een halfwaardetijd van slechts drie uur heeft.⁹ Het gebruik van DDAVP bij patiënten met type 2B is controversieel. Door de hogere affiniteit van het VWF voor de GPIb-receptor op bloedplaatjes kan stijging van VWF na toediening van DDAVP tot een trombocytopenie leiden.¹⁰⁻¹² Er zijn echter ook 2B-patiënten bij wie toediening van DDAVP niet met trombocytopenie gepaard gaat.^{13,14} Gezien deze controverse achten wij DDAVP bij type 2B gecontra-indiceerd. Aangezien trombocytopenie ook bij andere subtypen dan 2B blijkt voor te komen, dient bij een proefdosis DDAVP het trombocytenaantal te worden gecontroleerd.¹⁵

Een speciaal probleem bij de behandeling vormt het platelet-type van de vonwillebrandziekte. Na toediening van DDAVP of VWF/factor-VIII-concentraat zal de al aanwezige trombocytopenie erger worden, doordat het beschikbare VWF een versterkte interactie aangaat met de bloedplaatjes waarvan het GPIb een verhoogde affiniteit voor VWF heeft. De therapie bij deze vorm van de ziekte van von Willebrand vormt daardoor nog een

Tabel 9.1 Keuze DDAVP of VWF/factor-VIII-concentraat bij verschillende typen van de ziekte van von Willebrand

Type ziekte van von Willebrand	Preparaatkeuze	Opmerking
Type 1	DDAVP	DDAVP meestal effectief; bij onvoldoende effectiviteit VWF/factor-VIII-concentraat
Type 2A	VWF/factor-VIII-concentraat	DDAVP soms wel effectief; proefbehandeling geïndiceerd
Type 2B	VWF/factor-VIII-concentraat	DDAVP gecontra-indiceerd vanwege verergeren trombocytopenie
Type 2M	VWF/factor-VIII-concentraat	DDAVP meestal niet effectief; proefbehandeling geïndiceerd
Type 2N	VWF/factor-VIII-concentraat of DDAVP	DDAVP vaak goede respons, maar snelle daling van factor-VIII; voor kleine bloedingen of ingrepen wel bruikbaar
Type 3	VWF/factor-VIII-concentraat	DDAVP niet werkzaam
Platelettype	Trombocytentransfusie en VWF/factor-VIII-concentraat	DDAVP gecontra-indiceerd vanwege verergeren trombocytopenie; ook VWF/factor-VIII-concentraat kan trombocytopenie verergeren

onopgelost probleem. Eventueel kan toediening van VWF/factor-VIII-concentraat worden gecombineerd met trombocytentransfusie. Therapie op individuele basis met diepgaande diagnostiek in daarvoor gespecialiseerde centra is thans de beste oplossing.

Zwangerschap

Tijdens de zwangerschap is behandeling bij type 1 meestal niet nodig omdat het VWF-en het factor-VIII-gehalte spontaan stijgen vanaf de 11^e zwangerschapsweek.¹⁶⁻¹⁸ Het verdient aanbeveling rond de 30^e week van de zwangerschap eenmalig het VWF- en factor-VIII-gehalte te controleren. Na de bevalling kunnen VWF en factor VIII echter weer snel dalen tot pre-existente waarden. Omdat er bij een factor VIII onder de 0,50 IE/ml een verhoogd risico op postpartumbloedingen kan bestaan, moet men hier alert op zijn, vooral de eerste week na de bevalling. Bij eventuele bloedingen is controle van factor VIII en substitutiebehandeling van belang.¹⁹ Uiteraard is er bij vrouwen met type 2 en 3 onvoldoende stijging van functioneel VWF. Deze vrouwen dienen dan ook rond de bevalling VWF/factor-VIII-concentraat te krijgen. Bij type 2B kan gedurende de zwangerschap de trombocytopenie erger worden.

Aanbevelingen

- Om potentiële risico's van infecties door bloedproducten te vermijden verdient behandeling met DDAVP de voorkeur (niveau C, graad 4).

- DDAVP kan zonder problemen worden gebruikt bij type 1 en bij specifieke patiënten met type 2 van de ziekte van von Willebrand (*tabel 9.1*). Bij alle andere typen is in principe suppletie met VWF/factor-VIII-concentraat noodzakelijk om een adequate hemostase te bewerkstelligen (niveau B, graad 3).
- Tijdens zwangerschap moet VWF en factor VIII worden gemeten rond de 30e zwangerschapsweek en na de bevalling moet men alert zijn op snelle daling van VWF en factor VIII (niveau C, graad 4). Bij type 1 is meestal geen profylaxe nodig voor de bevalling. Behandeling is nodig bij bevalling en ingrepen indien VWF/factor-VIII < 0,50 IE/ml (niveau C, graad 4).

DDAVP

Effectiviteit

Bij type 1 van de ziekte van von Willebrand geeft intraveneuze toediening van DDAVP na een halfuur een drie- tot vijfvoudige stijging van VWF:Ag. Daarbij stijgen de VWF:RCo en de factor VIII, terwijl de bloedingstijd korter wordt.²⁰⁻²⁴ In twee recente onderzoeken is de respons op DDAVP bij type 1 en 2 van de ziekte van von Willebrand onderzocht.^{25,26} Door verschillen in onderzoekspopulatie en gebruikte definities zijn er grote verschillen in mate van goede respons.^{25,26} De gemeten respons bij een patiënt is goed reproduceerbaar en consistent in de tijd.²⁷ Het klinisch effect van DDAVP is echter nauwelijks getest in placebogecontroleerde onderzoeken.^{28,29} Vanwege de grote interindividuele variatie in de mate van stijging dient bij iedere patiënt de reactie op een proefdosis DDAVP te worden onderzocht alvorens tot behandeling met dit middel over te gaan. De respons dient te worden beoordeeld in relatie tot de indicatie van behandeling en de nagestreefde spiegels (zie *tabel 9.2* voor streefspiegels). Voor een kleine bloeding kan een patiënt dus uitkomen met DDAVP, terwijl voor een grotere chirurgische ingreep VWF/factor-VIII-concentraat nodig kan zijn. Wanneer DDAVP binnen korte tijd herhaald wordt toegediend, neemt het effect af (tachyflaxie) doordat de voorraad VWF in de endotheelcellen opdraait. Toediening tweemaal daags is bij de meeste patiënten wel effectief. Bij herhaalde toediening dient het effect dagelijks te worden geëvalueerd door bepaling van de VWF- of factor-VIII-plasmaconcentratie. Als gevolg van DDAVP-toediening is er veelal een kortdurende verhoging van het weefselplasminogeenactivator in het bloed, wat zich uit in verhoogde fibrinolytische activiteit. Het is daarom verstandig bij bloedingen in weefsels met een verhoogde fibrinolytische activiteit, zoals bij kiesextracties, tevens antifibrinolytica te gebruiken. Voor nadere informatie over indicaties, contra-indicaties, bijwerkingen en adviezen voor de dagelijkse praktijk, zie *bijlage 1* over desmopressine/DDAVP. De aanbevelingen die hieronder worden genoemd, worden in de bijlage uitgebreider besproken.

Aanbevelingen

- DDAVP geeft een drie- tot vijfvoudige stijging van VWF:Ag en is meestal effectief bij type 1 ziekte van von Willebrand indien het VWF-gehalte boven 0,10 IE/ml is (niveau B, graad 3).
- DDAVP kan ook effectief zijn bij type 2A en 2M, hetgeen een proefinfuus rechtvaardigt (niveau B, graad 3).
- DDAVP kan worden gebruikt bij type 2N, maar hierbij moet rekening worden gehouden met een korte halfwaardetijd van factor VIII (niveau B, graad 3).
- DDAVP wordt als gecontra-indiceerd beschouwd bij type 2B (niveau B, graad 3).
- Een potentieel gevaarlijke bijwerking van DDAVP is hyponatriëmie, een aandoening die tot convulsies kan leiden. Aan kinderen onder de drie jaar wordt bij voorkeur geen DDAVP gegeven, of alleen onder nauwgezette klinische observatie (niveau C, graad 4). Patiënten dienen geïnstrueerd te worden om de eerste uren na toediening van DDAVP hun vochtinname te beperken (niveau C, graad 4).
- DDAVP is gecontra-indiceerd bij angina pectoris, hypertensie en insulden in de voorgeschiedenis (niveau C, graad 4).
- Het gebruik van DDAVP in de zwangerschap wordt ontraden (niveau C, graad 4).

Richtlijnen voor de praktijk

Zie hiervoor *bijlage 1* over desmopressine/DDAVP.

Suppletie met VWF/factor-VIII-concentraat

Toediening van stollingsfactorconcentraat komt vooral in aanmerking bij die vormen van de ziekte van von Willebrand die niet op DDAVP reageren (type 3 en de meeste patiënten met type 2). Bij de behandeling met stollingsfactorconcentraat wordt gebruikgemaakt van factor-VIII-concentraten die in eerste instantie ontwikkeld zijn voor de behandeling van hemofilie-A. Niet alle producten zijn geschikt voor patiënten met de ziekte van von Willebrand. Monoklonaal gezuiverde en recombinantfactor-VIII-preparaten bevatten te weinig VWF en zijn daarom niet geschikt voor de behandeling van de ziekte van von Willebrand. Momenteel wordt in Nederland voornamelijk Haemate-P[®] gebruikt. Dit bevat factor VIII en VWF in een verhouding van ongeveer 1:2,2.

Effectiviteit

De bloedingstijd, die samenhangt met de VWF:RCo, wordt in het algemeen slechts kortdurend gecorrigeerd door toediening van stollingsfactorconcentraat. De halfwaardetijd van factor VIII is bij de meeste patiënten met de ziekte van von Willebrand veel langer dan bij hemofilie-A. Bij sommige patiënten wordt zelfs een secundaire stijging gezien.³⁰ Dit wordt verklaard door de normale factor-VIII-synthese bij patiënten met

de ziekte van von Willebrand. Bij toediening van exogeen VWF zal het endogene factor VIII kunnen binden aan het toegediende VWF. Er is geen onderzoek voorhanden naar de effectiviteit en veiligheid van verschillende doseringen voor dezelfde indicatie. Daarnaast is er geen consensus in de literatuur over de parameter die het best correleert met de effectiviteit van de behandeling: factor VIII of VWF. Het bepalen van de bloedingstijd of occlusietijd (*closure time*, PFA100®) is niet zinvol voor het monitoren van substitutietherapie, omdat er geen goede correlatie is met de mate van hemostase.^{1,31,32}

Dosering

Dosering van het stollingsconcentraat kan plaatsvinden op basis van eenheden VWF:RCo of factor-VIII:C. Gezien de problemen met de standaardisatie van de concentraten op basis van het VWF, samenhangend met de matige reproduceerbaarheid van de VWF:RCo, de bewerkelijkheid van de VWF:RCo-assay, het feit dat tot voor kort alleen de factor-VIII-activiteit op de etiketten van factor-VIII/VWF-concentraten werd vermeld en het feit dat het bloedingsrisico in de dagen na een operatie voornamelijk afhankelijk is van het factor-VIII-gehalte, wordt in Nederland veelal gekozen voor dosering op basis van factor-VIII-gehalte.³³ Ook een meerderheid van de behandelaars in Europa, de Verenigde Staten en Japan doseert op factor-VIII.^{3,34} In deze consensus worden daarom ook primair doseringen in eenheden factor VIII vermeld, maar worden naast factor-VIII:C-streefwaarden ter referentie ook VWF:RCo-streefwaarden aangegeven. Vooralsnog kleven er nog te veel praktische bezwaren aan het gebruik van de, functioneel zeer relevante, collageen-bindingsassay om concentraten te karakteriseren.³³

De dosering van VWF/factor-VIII-concentraat is afhankelijk van de klinische situatie (*tabel 9.2*). Correctie van VWF-functie is van belang in de perioperatieve en direct postoperatieve fase (tot 36 uur) en de factor-VIII-spiegel is vooral van belang in de postoperatieve fase (7-10 dagen). Eén eenheid factor-VIII/kg lichaamsgewicht geeft een stijging van de plasmafactor-VIII:C van ongeveer 0,02 IE/ml. Toediening van één eenheid VWF:RCo/kg lichaamsgewicht geeft een stijging van 0,015 IE/ml VWF:RCo. De werkelijke opbrengst dient te worden gemeten. Aangezien bij veel patiënten met onmeetbaar lage VWF:RCo er nog een behoorlijk hoog factor-VIII:C-gehalte aanwezig kan zijn, dient bij doseren op factor-VIII-eenheden de initiële dosering *niet* te worden gecorrigeerd voor deze factor-VIII:C-restactiviteit, aangezien anders te laag wordt gedoseerd wat betreft de VWF:RCo. De oplaaddosis en de vervolgbehandeling in de eerste 36 uur zijn dus onafhankelijk van het eigen factor-VIII:C-gehalte.

Bij darmoperaties waarbij een darmnaad is gemaakt en waarbij nog lang lekkage uit de naad kan optreden, is langduriger substitutietherapie aangewezen. In het zeldzame geval dat de bloeding niet onder controle is te krijgen met stollingsfactorconcentraat (wat soms kan optreden bij type 3), kan het toedienen van trombocyten effectief zijn.³⁵

Tabel 9.2 Richtlijnen substitutie met VWF/factor-VIII-concentraat bij de ziekte van von Willebrand

Indicaties	Oplaaddosis* in IE factor-VIII/kg	Aantal/frequentie vervolginfusies	Minimaal te behalen streefspiegels
Milde slijmvliesbloeding (bloedneus/tandvlees)	20	Meestal eenmalig	
Spontane of traumatische bloeding	20-40	Meestal eenmalig	
Tand-/kiesextracties	20-40	Eenmalig plus antifibrinolytica	factor-VIII:C en VWF:RCo > 0,50 IE/ml
Operatieve ingrepen:			Preoperatief en eerste 36 uur postoperatief factor-VIII:C en VWF:RCo > 0,80 IE/ml
• Grote operaties	50	Tweemaal daags 25 IE factor-VIII/kg, op geleide factor-VIII:C	factor-VIII:C > 0,50 IE/ml gedurende 7-10 dagen
• Kleine operaties	30-50	Tweemaal daags 15-25 IE factor-VIII/kg, op geleide factor-VIII:C	factor-VIII:C > 0,50 IE/ml gedurende 3 dagen en nog 4-7 dagen > 0,30 IE/ml

*Deze oplaaddosis is onafhankelijk van eigen reactiviteit factor-VIII:C van de patiënt en gebaseerd op gebruik Haemate-P®.

Veiligheid

Stollingsfactorconcentraten die alleen een *solvent-detergent*-behandeling hebben ondergaan en niet gepasteuriseerd zijn, kunnen virussen zonder lipidenenvelop, zoals parvo-B19, overdragen.

Er zijn verschillende meldingen in de literatuur over trombotische bijwerkingen bij het gebruik van VWF-stollingsconcentraten (onder andere bij gebruik van Haemate-P® en Alphanate-SD®).^{31,36} Zeer hoge factor-VIII-spiegels lijken bij het ontstaan van trombose een rol te spelen. In een retrospectief multicentrumonderzoek bleek trombose bij hemofiliepatiënten slechts tweemaal op te treden in 140.000 patiëntjaren, terwijl het zeven keer werd gerapporteerd voor 12.700 patiëntjaren bij de ziekte van von Willebrand.³⁷ Meestal spelen er daarnaast nog andere protrombotische risicofactoren een rol, zoals hoge leeftijd, trombose in de voorgeschiedenis, operatie, immobiliteit en comediatie. Bij gebruik van VWF-concentraat voor patiënten met andere protrombotische risicofactoren dient men alert te zijn op het tromboserisico en extreem hoge factor-VIII-spiegels (> 2,0 IE/ml) te vermijden.

Aanbevelingen

- Patiënten met onvoldoende respons op DDAVP of met contra-indicaties voor DDAVP dienen te worden behandeld met een VWF/factor-VIII-concentraat (niveau B, graad 3).

- De opbrengst van het toegediende VWF/factor-VIII-concentraat dient te worden gevolgd door meting van factor-VIII:C (niveau B, graad 3) en bij grote chirurgische ingrepen eventueel ook door perioperatieve meting van VWF:RCo (niveau C, graad 4).
- Bij onvoldoende hemostatische effectiviteit bij adequaat gedoseerd VWF/factor-VIII-concentraat kan trombocytentransfusie worden overwogen (niveau C, graad 4). Bij behandeling met VWF/factor-VIII-concentraat dienen extreem hoge factor-VIII:C-spiegels te worden vermeden in verband met risico op trombose (niveau B, graad 3).

Richtlijnen voor de praktijk

VWF/Factor-VIII-concentraten

Indicaties: patiënten met type 2 en 3 van de ziekte van von Willebrand en patiënten met type 1 die onvoldoende respons hebben op DDAVP.

Dosis: zie voor doseringen *tabel 9.2*. Doseringen zijn gebaseerd op het gebruik van Haemate-P®.

Antifibrinolytica

Behandeling met antifibrinolytica is erg voordelig en kent nauwelijks bijwerkingen.

Effectiviteit

Tranexaminezuur (Cyklokapron®) bindt aan de lysinebindende plekken in plasminogeen en verhindert daardoor de binding van plasminogeen aan fibrine. Daarom is het waarschijnlijk effectiever als al met tranexaminezuur wordt begonnen voorafgaand aan een electieve ingreep. Tranexaminezuur verdient aanbeveling bij bloedingen in weefsels met een hoge fibrinolytische activiteit, zoals de slijmvliezen, bijvoorbeeld bij kiesextracties, tonsillectomie en menorrhagie. Een prospectief gerandomiseerd onderzoek toonde een vermindering van 54% in het bloedverlies van vrouwen met menorrhagie uit de algemene populatie.³⁸ Dergelijk onderzoek is bij patiënten met de ziekte van von Willebrand niet verricht. Antifibrinolytica zijn onvoldoende effectief bij spier- of gewrichtsbloedingen.

Veiligheid

Hematurie vormt een contra-indicatie voor het gebruik van tranexaminezuur aangezien dit kolieken kan veroorzaken.³⁹

Aanbevelingen

- Tranexaminezuur is vaak afdoende bij slijmvliesbloedingen of kan anders worden gecombineerd met DDAVP of VWF/factor-VIII-concentraat (niveau C, graad 4).
- Tranexaminezuur is effectief bij menorrhagie (niveau B, graad 3).
- Tranexaminezuur is gecontra-indiceerd bij hematurie in verband met risico op kolieken en obstructie (niveau B, graad 3).

Richtlijnen voor de praktijk

Tranexaminezuur

Indicaties: slijmvliesbloedingen.

Dosis:

Oraal:

- bij kiesextracties of menorrhagie een dag tevoren starten en de behandeling 7 dagen continueren;
- volwassenen en kinderen > 40 kg: drie- tot viermaal daags 2 tabletten van 0,5 gram;
- kinderen < 40 kg: 25-50 mg/kg lichaamsgewicht in drie- tot viermaal daags.

Intraveneus:

- tranexaminezuur: volwassenen: driemaal daags 1 gram;

Voorzorgsmaatregelen: bij nierinsufficiëntie dient de dosis te worden aangepast. Bij serumcreatinine 120-249 $\mu\text{mol/l}$: tweemaal daags 15 mg/kg; creatinine 250-500 $\mu\text{mol/l}$: eenmaal daags 15 mg/kg; creatinine > 500 $\mu\text{mol/l}$: eenmaal daags 7,5 mg/kg.

Literatuur

1. Mannucci PM. How I treat patients with von Willebrand disease. *Blood*. 2001;97:1915-9.
2. United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO). Guidelines on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. *Haemophilia*. 2003;9:1-23.
3. Cohen AJ, Kessler CM, Ewenstein BM. Management of von Willebrand disease: a survey on current clinical practice from the haemophilia centres of North America. *Haemophilia*. 2001;7:235-41.
4. Federici AB, Mannucci PM. Guidelines for the diagnosis and management of von Willebrand disease in Italy. *Haemophilia*. 2002;8:607-21.
5. Laffan M, Brown SA, Collins PW, et al. The diagnosis of von Willebrand disease: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia*. 2004;10:199-217.
6. Pasi KJ, Collins PW, Keeling DM, et al. Management of von Willebrand disease: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia*. 2004;10:218-31.
7. Lee CA, Chi C, Pavord SR, et al. The obstetric and gynaecological management of women with inherited bleeding disorders - review with guidelines produced by a taskforce of UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia*. 2006;12:301-36.
8. Sadler JE, Budde U, Eikenboom JC, et al. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor. *J Thromb Haemost*. 2006;4:2103-14.

9. Mazurier C, Gaucher C, Jorieux S, et al. Biological effect of desmopressin in eight patients with type 2N ('Normandy') von Willebrand disease. *Br J Haematol.* 1994;88:849-54.
10. Holmberg L, Nilsson IM, Borge L, et al. Platelet aggregation induced by 1-desamino-8-D-arginine vasopressin (DDAVP) in Type IIB von Willebrand's disease. *N Engl J Med.* 1983;309:816-21.
11. Lopez-Fernandez MF, Lopez-Berges C, Martin-Bernal JA, et al. Type IIB von Willebrand's disease associated with a complex thrombocytopenic thrombocytopathy. *Am J Hematol.* 1988;27:291-8.
12. Rendal E, Penas N, Larrabeiti B, et al. Type 2B von Willebrand's disease due to Val1316Met mutation. Heterogeneity in the same sibship. *Ann Hematol.* 2001;80:354-60.
13. McKeown LP, Connaghan G, Wilson O, et al. 1-desamino-8-arginine-vasopressin corrects the hemostatic defects in type 2B von Willebrand's disease. *Am J Hematol.* 1996;51:158-63.
14. Casonato A, Steffan A, Pontara E, et al. Post-DDAVP thrombocytopenia in type 2B von Willebrand disease is not associated with platelet consumption: Failure to demonstrate glycofocalin increase or platelet activation. *Thromb Haemost.* 1999;81:224-8.
15. Castaman G, Rodeghiero F, Lattuada A, et al. Desmopressin-induced thrombocytopenia in type I platelet discordant von Willebrand disease. *Am J Hematol.* 1993;43:5-9.
16. Greer IA, Lowe GDO, Walker JJ, et al. Hemorrhagic problems in obstetrics and gynecology in patients with congenital coagulopathies. *Br J Obstet Gynaecol.* 1991;98:909-18.
17. Conti M, Mari D, Conti E, et al. Pregnancy in women with different types of von Willebrand disease. *Obstet Gynecol.* 1986;68:282-5.
18. Ramsahoye BH, Davies SV, Dasani H, et al. Obstetric management in Vonwillebrands-disease - A report of 24 pregnancies and a review of the literature. *Haemophilia.* 1995;1:140-4.
19. Sadler JE, Mannucci PM, Berntorp E, et al. Impact, diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Thromb Haemost.* 2000;84:160-74.
20. Ludlam CA, Peake IR, Allen N, et al. Factor VIII and fibrinolytic response to deamino-8-D-arginine vasopressin in normal subjects and dissociate response in some patients with haemophilia and von Willebrand's disease. *Br J Haematol.* 1980;45:499-511.
21. Mannucci PM, Canciani MT, Rota L, et al. Response of factor VIII/von Willebrand factor to DDAVP in healthy subjects and patients with haemophilia A and von Willebrand's disease. *Br J Haematol.* 1981;47:283-93.
22. Fuente B de la, Kasper CK, Rickles FR, et al. Response of patients with mild and moderate hemophilia A and von Willebrand's disease to treatment with desmopressin. *Ann Intern Med.* 1985;103:6-14.
23. Rodeghiero F, Castaman G, Mannucci PM. Clinical indications for desmopressin (DDAVP) in congenital and acquired von Willebrand disease. *Blood Rev.* 1991;5:155-61.
24. Gill JC, Ottum M, Schwartz B. Evaluation of high concentration intranasal and intravenous desmopressin in pediatric patients with mild hemophilia A or mild-to-moderate type 1 von Willebrand disease. *J Pediatr.* 2002;140:595-9.
25. Federici AB, Mazurier C, Berntorp E, et al. Biological response to desmopressin in patients with severe type 1 and type 2 von Willebrand disease: results of a multicenter European study. *Blood.* 2004;103:2032-8.
26. Revel-Vilk S, Schmutz M, Carcao MD, et al. Desmopressin (DDAVP) responsiveness in children with von Willebrand disease. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003;25:874-9.
27. Rodeghiero F, Castaman G, Bona E di, et al. Consistency of responses to repeated DDAVP infusions in patients with von Willebrand's disease and hemophilia A. *Blood.* 1989;74:1997-2000.
28. Kadir RA, Lee CA, Sabin CA, et al. DDAVP nasal spray for treatment of menorrhagia in women with inherited bleeding disorders: a randomized placebo-controlled crossover study. *Haemophilia.* 2002;8:787-93.

29. Leissing C, Becton D, Cornell C Jr, et al. High-dose DDAVP intranasal spray (Stimate) for the prevention and treatment of bleeding in patients with mild haemophilia A, mild or moderate type 1 von Willebrand disease and symptomatic carriers of haemophilia A. *Haemophilia*. 2001;7:258-66.
30. Over J, Sixma J, Bouma BN, et al. Survival of iodine-125-labeled factor VIII in patients with von Willebrand's disease. *J Lab Clin Med*. 1981;97:332-44.
31. Mannucci PM, Chediak J, Hanna W, et al. Treatment of von Willebrand disease with a high-purity factor VIII/von Willebrand factor concentrate: a prospective, multicenter study. *Blood*. 2002;99:450-6.
32. Batlle J, Noya MS, Giangrande P, et al. Advances in the therapy of von Willebrand disease. *Haemophilia*. 2002;8:301-7.
33. Schwarz HP, Ewenstein B, Turecek PL. The 1st International Standard for von Willebrand Factor concentrate: more to come? *Thromb Haemost*. 2002;88:376-7.
34. Lusher JM. Clinical guidelines for treating von Willebrand disease patients who are not candidates for DDAVP - a survey of European physicians. *Haemophilia*. 1998;4:11-4.
35. Castillo R, Monteagudo J, Escolar G, et al. Hemostatic effect of normal platelet transfusion in severe von Willebrand disease patients. *Blood*. 1991;77:1901-5.
36. Makris M, Colvin B, Gupta V, et al. Venous thrombosis following the use of intermediate purity FVIII concentrate to treat patients with von Willebrand's disease. *Thromb Haemost*. 2002;88:387-8.
37. Mannucci PM. Venous thromboembolism in von Willebrand disease. *Thromb Haemost*. 2002;88:378-9.
38. Bonnar J, Sheppard BL. Treatment of menorrhagia during menstruation: Randomised controlled trial of ethamsylate, mefenamic acid, and tranexamic acid. *BMJ*. 1996;313:579-82.
39. Fernandez Lucas M, Liano F, Navarro JF, et al. Acute-renal-failure secondary to antifibrinolytic therapy. *Nephron*. 1995;69:478-9.

Verworven hemofilie-A en de ziekte van von Willebrand

K. Hamulyák, P.W.G. van der Linden

Inleiding

Verworven hemofilie-A is een zeldzame aandoening, waarvan de incidentie wordt geschat op 0,1-1,0 gevallen per miljoen mensen per jaar, bij vrouwen even vaak als bij mannen. De incidentie neemt toe met de leeftijd. Bij kinderen jonger dan 16 jaar is de aandoening extreem zeldzaam. Recentelijk werd een grote observationeel tweejaars-onderzoek gepubliceerd met 172 opeenvolgende patiënten met verworven hemofilie.¹ Dit is het eerste onderzoek dat representatief is voor de algemene populatie, in tegenstelling tot eerder gepubliceerde series, waarin veelal sprake is van selectiebias. De mediane leeftijd was significant hoger dan in eerdere publicaties (78 jaar). De incidentie bedroeg 1,48 gevallen per miljoen per jaar. Bloedingen waren in 9% van de gevallen de doodsoorzaak en dit risico bleef aanwezig tot eradicatie van de remmer was bereikt. Bij 33% was geen hemostatische therapie noodzakelijk.¹

De aandoening wordt veroorzaakt door autoantistoffen gericht tegen factor VIII. De klinische symptomen verschillen van die bij aangeboren hemofilie: gewrichtsbloedingen zijn relatief zeldzaam. Meestal betreft het ernstige, soms levensbedreigende uitgebreide huid-/slijmvlies- of spierbloedingen die spontaan optreden of na gering trauma, zoals bij het inbrengen van intraveneuze lijnen of blaaskatheterisatie. Er dient ook aan deze aandoening te worden gedacht bij onbegrepen bloedingen postoperatief of in relatie tot zwangerschap/kraambed.

De mortaliteit is hoog, zowel in de eerste weken na presentatie als nadien. De grootste risico's lopen oudere patiënten met een onderliggende maligniteit of andere serieuze comorbiditeit en immunotherapiegerelateerde bijwerkingen. Bij patiënten die geen complete remissie bereiken na de eerste behandeling, is de prognose slecht. De *overall*-mortaliteit bij onbehandelde patiënten ligt tussen 8 en 22%. Het is dan ook noodzakelijk te komen tot snelle diagnostiek en het instellen van adequate behandeling in een hemofilielandbehandelcentrum. Omdat het een zeer zeldzame aandoening betreft, is een registratie van patiënten van groot belang om meer inzicht te verkrijgen in de etiologie, behandeling en prognose van de aandoening. Deze patiënten dienen te worden geregistreerd in Nederland (KWARD) en Europa (EACH-registry), website: www.eachregistry.com.

Verworven hemofilie is in 40-50% van de gevallen geassocieerd met andere aandoeningen (zie *tabel 10.1*),¹⁻⁵ de andere helft is idiopathisch. Het blijft echter ook bij deze associaties onduidelijk wat nu het exacte mechanisme is dat leidt tot deze ernstige ontregeling van

het immuunsysteem. Een aparte subgroep is de zwangerschapsgeassocieerde verworven hemofilie-A: circa 2% van de gevallen van verworven hemofilie-A. In het merendeel van de gevallen ontstaat de remmer één tot vier maanden post partum. De remmertiter is vaak relatief laag en ook de mortaliteit is in deze groep gering in vergelijking met verworven hemofilie met andere onderliggende oorzaak (0-6%).

Een belangrijk punt in deze subgroep is het risico op een recidief tijdens een volgende zwangerschap. De kans hierop lijkt klein bij patiënten bij wie een complete remissie werd bereikt, maar het is wel gerapporteerd in de literatuur.³

Aanbeveling

Diagnostiek, behandeling en follow-up van patiënten met verworven hemofilie of verworven ziekte van von Willebrand dienen plaats te vinden in een hemofiliëbehandelcentrum (niveau C, graad 4).

Tabel 10.1 Onderliggende aandoeningen bij patiënten met verworven hemofilie-A

Aandoeningen	Frequentie
Auto-immuunziekten zoals reumatoïde artritis, SLE, graft-versus-hostziekte na allogene beenmergtransplantatie	10-15%
Zwangerschap	2-5%
Maligniteiten zoals lymfoproliferatieve aandoeningen	10-15%
Bijwerkingen van de medicatie, zoals penicilline, sulfonamiden, interferon	5%
Dermatologische aandoeningen, zoals psoriasis en pemphigus vulgaris	3%

Laboratoriumdiagnostiek

De aPTT is een betrouwbare eerste screeningstest voor de detectie van verworven hemofilie. De aPTT is verlengd en normaliseert niet in een mengproef met normaal plasma. In het geval van zwakke autoantistoffen kan de aPTT nog normaal zijn en kan pas een effect worden gevonden na incubatie gedurende ten minste één à twee uur. Bovendien is de factor-VIII-activiteit verlaagd. Bij een hoge titer van autoantistoffen tegen factor VIII kunnen de spiegels van de stollingsfactoren XII, XI en IX fout-verlaagd zijn. In die gevallen dient het onderzoek te worden herhaald met grotere verdunningen van het patiëntenplasma, waarmee men betrouwbaarder deze spiegels kan vaststellen, terwijl de factor-VIII-spiegel laag blijft. In een aantal gevallen kan sprake zijn van een lupus anticoagulans, wat de interpretatie bemoeilijkt.

De factor-VIII-specifieke remmer kan worden gekwantificeerd door middel van de Bethesda-assay en bij voorkeur met de Nijmegenmodificatie hiervan, die minder fout-positieve resultaten geeft.

Bij patiënten met verworven hemofilie-A is meestal sprake van een inactivatiekinetiek van het type 2: complete inactivatie vindt pas plaats na dissociatie van de vonwillebrand-factor. Dit verklaart dat men zelfs bij ernstige bloedingen soms nog restactiviteit van

factor VIII kan meten. Bij patiënten met aangeboren hemofilie-A die antistoffen ontwikkelen, is meestal sprake van een type-1-inactivatiekinetiek.

Behandeling

De behandeling van verworven hemofilie-A heeft enerzijds op korte termijn als doel het bereiken van adequate hemostase, anderzijds op langere termijn het elimineren van de remmer door middel van enige vorm van immunotherapie.

Behandeling van acute bloedingen

Er zijn geen *evidence-based* richtlijnen te geven vanwege het ontbreken van voldoende gegevens. In algemene zin dienen traumata en/of ingrepen zo veel mogelijk te worden vermeden, evenals het gebruik van medicatie die anderszins de hemostase ongunstig beïnvloedt. De keuze van behandeling hangt af van de ernst van de bloeding en de hoeveelheid remmende autoantistoffen tegen factor VIII, uitgedrukt in Bethesda-eenheden (BU/ml). Er wordt een aantal middelen toegepast (zie tabel 10.2).^{2,6-11}

Tabel 10.2 Behandelingsopties acute bloeding bij verworven hemofilie-A

DDAVP
Humaanfactor-VIII-concentraat
Geactiveerd protrombinecomplexconcentraat (Feiba [®])
Recombinantfactor VIIa (NovoSeven [®])

Bij een lage titer (minder dan 5 BU/ml) en nog aantoonbare factor-VIII-activiteit kan DDAVP effectief zijn bij milde bloedingen. Hoge doseringen humaanfactor-VIII- concentraat kunnen worden gebruikt bij acute bloedingen en een lage titer (minder dan 5 BU/ml).¹⁰

Frequente monitoring van factor-VIII-spiegels is nodig omdat de in-vivo-respons niet valt te voorspellen. Als alternatief hiervoor is jarenlang varkensfactor VIII gebruikt, dat in het algemeen veel minder wordt geïnactiveerd door de meeste autoantistoffen. Dit product is niet meer beschikbaar. Bij hoge remmertiters of persisterende bloeding na gebruik van factor-VIII-concentraten wordt gebruikgemaakt van factor-VIII-*bypassing agents*. Hiervoor worden de volgende twee producten gebruikt:

- Geactiveerd protrombinecomplex (APCC, Feiba[®]), dat een- tot tweemaal daags wordt toegediend in een dosering van 50-100 IE/kg lichaamsgewicht tot adequate hemostase is bereikt. De maximale dagdosering is 200 IE/kg.
- Recombinant-VIIa (Novo Seven[®]): de optimale dosering hiervan is in deze setting niet bekend, de huidige aanbeveling is 90-120 µg/kg lichaamsgewicht om de twee uur tot adequate hemostase is bereikt. Er is geen bewijs dat hogere doseringen effectiever zijn bij verworven hemofilie. Indien langdurig gebruik nodig is, kan worden gekozen voor continue infusie (17 µg/kg/uur).

Er zijn geen vergelijkende onderzoeken die de effectiviteit en veiligheid van APCC respectievelijk recombinant-VIIa bij verworven hemofilie hebben onderzocht. Bij de aangeboren hemofilie met remmers zijn er wel gegevens, die vooralsnog geen duidelijke verschillen in effectiviteit en veiligheid laten zien.¹² Het is ook mogelijk dat bij onvoldoende effectiviteit van het ene product het andere product wordt geprobeerd of eventueel een combinatie van beide. Er zijn vooralsnog ook geen aanwijzingen voor een verschil wat betreft virale veiligheid. Bij slijmvliesbloedingen kan ook tranexaminezuur worden gegeven (3-4 dd 1 gram).

Aanbeveling

Voor de behandeling van ernstige bloedingen bij verworven hemofilie-A kan zowel recombinant-VIIa als geactiveerd protrombinecomplex worden gegeven. Er zijn geen klinisch relevante verschillen aangetoond wat betreft effectiviteit en veiligheid (niveau C, graad 4).

Eliminatie van de remmer

Bij 30-40% van de patiënten die geen immuunsuppressieve therapie krijgen, treedt een spontane complete remissie op. Deze remissie is onvoorspelbaar en er blijft een risico bestaan op levensbedreigende bloedingen zo lang de remmer aanwezig is. Actieve eliminatie moet dan ook altijd worden overwogen. Hiervoor bestaat een aantal behandelingsopties, zoals samengevat in *tabel 10.3*.

Tabel 10.3 Eliminatie van factor-VIII-autoantistoffen

Steroïden, al dan niet in combinatie met cyclofosfamide, azathioprine of ciclosporine A

Hoge dosis immuunglobuline

Rituximab (anti-CD20)

Plasmaferese en immuunadsorptie

Factor-VIII-immuuntolerantie

Prednison in een dosering van 1 mg/kg/dag elimineert de remmer in circa 70% van de gevallen.¹³ De hoge dosering prednison wordt meestal drie weken gegeven, waarna uitsluipen op geleide van de bevindingen plaatsvindt. Toevoegen van cyclofosfamide (1-2 mg/kg/dag) verhoogt de responskans. Bij falen hiervan kan gebruik worden gemaakt van azathioprine of ciclosporine A.¹³ In een grote recente observationeel onderzoek werd qua effectiviteit of mortaliteit geen verschil gevonden tussen alleen prednison of de combinatie prednison/cyclofosfamide.¹ Dit is echter geen gerandomiseerd onderzoek met deze vraagstelling, zodat hieruit geen definitieve conclusies kunnen worden getrokken. Er zijn wel aanwijzingen dat de combinatietherapie voornamelijk beter is bij hogere remmertiters.

Een deel van de hoge mortaliteit van verworven hemofilie heeft te maken met immunotherapiegerelateerde bijwerkingen, zeker bij oudere patiënten met meer comorbiditeit. Bij deze patiënten is een hoge dosering van immuunglobulinen (1 gram per kg lichaams-

gewicht gedurende twee dagen) een alternatief. Bij patiënten die geen immuunsuppressie krijgen, is het verkrijgen van een complete remissie na intraveneuze immuunglobulinen slechts 12%. Op grond hiervan kunnen intraveneuze immuunglobulinen niet worden beschouwd als eerstekeuzemiddel voor het elimineren van factor-VIII-autoantistoffen.⁹ Voor eradicatie is de laatste jaren in toenemende mate gebruikgemaakt van de anti-CD20-antistof rituximab eenmaal per week 375 mg/m² gedurende vier weken.¹⁴ In de gepubliceerde casuïstiek is het responspercentage hoog, waarbij echter rekening moet worden gehouden met het niet-rapporteren van negatieve resultaten.⁹ Gerandomiseerde prospectieve onderzoeken in vergelijking met andere immuunsuppressieve behandelingen ontbreken ook, zodat op dit moment rituximab niet kan worden aanbevolen als eerstelijns eradicatiebehandeling. Rituximab kan wel worden gebruikt bij falen van prednison/cyclofosfamide of bij een recidief.⁹ Plasmaferese en immuunadsorptie zijn toegepast, maar zelden zonder tevens immuunsuppressieve middelen, zodat de toegevoegde waarde niet goed bekend is.⁹ Factor-VIII-immuuntolerantieschema's zijn weinig toegepast en alleen in combinatie met immuunsuppressie. Ook hier is de toegevoegde waarde onduidelijk.⁹

Aanbeveling

De langetermijnbehandeling van verworven hemofilie-A behelst actieve eliminatie van de remmer gezien het blijvend risico op levensbedreigende bloedingen. De eerste keuze voor immuunsuppressie is prednison met cyclofosfamide en bij onvoldoende respons eventueel rituximab (niveau C, graad 4).

Verworven ziekte van von Willebrand

De verworven vorm van vonwillebrandsyndroom (VVWS) is veel zeldzamer dan de aangeboren ziekte van von Willebrand. De klinische symptomen en de laboratoriumdiagnostiek zijn hetzelfde als bij de aangeboren vorm. In tegenstelling tot de aangeboren vorm is bijna altijd sprake van zeer lage VWF-activiteit en is er vaak een discrepantie tussen activiteit en antigeen (type 2). Specifieke VWF-antistoffen kunnen lang niet altijd worden aangetoond. De verworven vorm van von Willebrand is geassocieerd met een aantal hematologische ziektebeelden, zoals monoklonale gammopathie, multipel myeloom, morbus Waldenström, chronisch lymfatische leukemie, non-hodgkinlymfoom, essentiële trombocytose en polycythaemia vera. Het is ook beschreven bij solide tumoren (maagcarcinoom, wilmstumor), immunologische ziekten (systemische lupus erythematosus, *mixed connective tissue disease*), hypothyroïdie, medicatie (ciprofloxacine, valproïnezuur, hydroxyethylzetmeel (HES)), aortastenose en angiodyplasie in de tractus digestivus.^{15,16} Pathofysiologisch is er een aantal verschillende mechanismen beschreven, met name via aanwezigheid van autoantistoffen. Ook selectieve absorptie van VWF aan tumorcellen en activatie van bloedplaatjes bij myeloproliferatieve ziekten worden genoemd. Bij een ernstige aortastenose is verhoogde afbraak beschreven als gevolg van verhoogde proteolyse door ADAMTS13 (hoge *shear stress*). Een verminderde synthese van de vonwillebrandfactor kan worden gezien bij patiënten met een hypothyroïdie.

Behandeling verworven vonwillebrandziekte

Voor de behandeling dient de onderliggende oorzaak te worden opgespoord en zo mogelijk te worden behandeld. Indien dit onmogelijk is of onvoldoende snel resultaat geeft, of bij acute bloedingen, dient symptomatische behandeling plaats te vinden.

Voor de behandeling van acute bloedingen bestaan diverse opties, die indien mogelijk worden getest met laboratoriummonitoring om de beste keuze te kunnen maken voor de vervolghandeling.

De mogelijke behandelingen zijn DDAVP, factor-VIII/VWF-concentraat (bijvoorbeeld Haemate-P®) en de combinatie van factor-VIII/VWF-concentraat met immunoglobulinen. Hieraan kan ook tranexaminezuur worden toegevoegd. factor-VIII/VWF-concentraat wordt meestal gegeven in een dosering van 50 IE factor-VIII/kg lichaamsgewicht, een hoge dosering immunoglobulinen (1 gram/kg lichaamsgewicht gedurende twee dagen) geeft met name een goede respons bij lymfoproliferatieve aandoeningen met een auto-immuunpathogenese.¹⁷ De combinatie van immunoglobulinen en factor-VIII/VWF is ook een optie bij ingrepen: enkele dagen voor de ingreep starten met immunoglobulinen en op de dag van de ingreep factor-VIII/VWF-concentraat op geleide van factor-VIII-spiegels. Er is beperkte casuïstiek over het gebruik van recombinantfactor VIIa bij ernstige bloedingen.^{16,17}

Aanbeveling

De behandeling van verworven vonwillebrandsyndroom is gericht op het bestrijden van de onderliggende aandoening. Voor de behandeling van acute bloedingen zijn DDAVP, factor-VIII/VWF-concentraat of factor-VIII/VWF-concentraat in combinatie met immunoglobulinen te gebruiken. Het testen hiervan met laboratoriummonitoring is nodig om de beste keuze voor de vervolghandeling te kunnen maken (niveau C, graad 4).

Overige verworven stollingsfactordeficiënties

Naast de verworven hemofilie-A en het verworven vonwillebrandsyndroom zijn er van vrijwel elk ander stollingseiwit ook verworven deficiënties beschreven, deels op auto-antistofbasis deels op non-immuunmechanismen gebaseerd. Dit betreft merendeels zeer zeldzame afwijkingen die hier niet verder worden besproken. Het wordt in detail beschreven in het leerboek van Colman et al., waarnaar dan ook wordt verwezen.¹⁰

Literatuur

1. Collins PR, Hirsh S, Baglin TP, et al. Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study. *Blood*. 2007;109:1870-7.
2. Delgado J. Acquired haemophilia: Review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. *Br J Haematol*. 2003;121:21-35.

3. Michiels JJ, Hamulyák K, Nieuwenhuis HK, et al. Acquired haemophilia A in women post-partum: management of bleeding episodes and natural history of the factor VIII inhibitor. *Eur J Haematol.* 1997;59:105-9.
4. Halbertsma FJJ, Linden PWG van der, Mauser-Bunschoten EP. A patient with acquired haemophilia A and pemphigus. *Neth J Med.* 1998;52:190-2.
5. Collins P, Macartney N, Davies R, et al. A population based, unselected, consecutive cohort of patients with acquired haemophilia A. *Br J Haematol.* 2004;124:86-90.
6. Baudo F, Cataldo F de, Gaidano S. Treatment of acquired factor VIII inhibitor with recombinant activated factor VIIa: data from the Italian registry of acquired haemophilia. *Haematologica.* 2004;89:759-61.
7. Collins PW. Management of acquired haemophilia A – more questions than answers. *Blood Coag Fibr.* 2003;14(Suppl 1):S23-7.
8. Wiestner A, Cho HJ, Asch AS, et al. Rituximab in the treatment of acquired factor VIII inhibitors. *Blood.* 2002;100:3426-8.
9. Collins PW. Treatment of acquired hemophilia A. *J Thromb Haemostas.* 2007;5:893-900.
10. Kessler CM, Mariani G. Acquired disorders of coagulation: the immune coagulopathies. In: Colman, Marder, Clowes, et al (eds). *Hemostasis and thrombosis basic principles and clinical practice.* 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006:1061-89.
11. Hay CR, Negrier C, Ludlam CA. The treatment of bleeding in acquired haemophilia with recombinant factor VIIa: a multicentre study. *Thomb Haemostas.* 1997;78:1463-7.
12. Astermark J, Dorfield SM, Michele DM di, et al. The FENOC Study Group. A Randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: The FEIBA Novoseven Cooperative (FENOC) Study. *Blood.* 2007;109(2):546-51.
13. Hay CR, Brown S, Collins PW, et al. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitor: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation. *Br J Haematol.* 2006;133:591-605.
14. Francini M, Veneri D, Lippi G, et al. The efficacy of rituximab in the treatment of inhibitor associated hemostatic disorders. *Thromb Haemost.* 2006;96:119-25.
15. Vincentelli A, Susen S, Tourneau T le, et al. Acquired von Willebrand syndrome in aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2003;349:323-5.
16. Veyradier A, Jenkins CSP, Fressinaud E, et al. Acquired von Willebrand syndrome: from pathophysiology to management. *Thromb Haemostas.* 2000;84:175-82.
17. Frederici AB, Stabile F, Castman G, et al. Treatment of acquired von Willebrand syndrome in patients with monoclonal gammopathy of uncertain significance: comparison of three different therapeutic approaches. *Blood.* 1998;92:2707-11.

Overige congenitale stollingsfactordeficiënties en congenitale trombocytopathie

I. Nováková, M. Peters

Inleiding

Aangeboren afwijkingen van de bloedstolling komen – behalve hemofilie en de ziekte van von Willebrand – uitermate zelden voor. De prevalentie varieert van 1 op 500.000 tot 1 op 2.000.000. In tegenstelling tot hemofilie zijn deze aandoeningen autosomaal recessief en komen daardoor vooral in regio's voor met een hoge incidentie van consanguïne huwelijken.

Heterozyoten (i.e. ouders en kinderen van een aangedaan persoon) zijn over het algemeen asymptomatisch. Ernstige deficiënties kunnen worden veroorzaakt door homozygote of samengestelde heterozygote mutaties van het betrokken gen.

De meeste informatie over het klinische beeld van deze aangeboren zeldzame stollingsfactoren is verkregen uit registraties in Italië, Iran en Noord-Amerika.¹⁻⁴

Een uitgebreide richtlijn over diagnostiek en behandeling van de zeldzame stollingsfactordeficiënties is in 2004 gepubliceerd.⁵ De UKHCDO-organisatie heeft in 2003 een overzicht gepubliceerd van de beschikbare stollingsfactorconcentraten.⁶

In 2004 is door de SSC/ISTH *Rare bleeding disorders* (onderdeel van SSC factor-VIII- en factor-IX-deficiëntie) informatie over aangeboren zeldzame stollingsfactordeficiënties op de webpagina gezet: <http://www.rbdd.org>.

De diagnostiek en de behandeling van patiënten met deze overige congenitale stollingsfactordeficiënties dienen in Nederland uitsluitend plaats te vinden onder verantwoordelijkheid van een hemofiliebehandelcentrum (HBC).

Aanbeveling

Aangezien ernstige congenitale stollingsfactordeficiënties uiterst zeldzame aandoeningen zijn, is de zorg gecentraliseerd en valt de behandeling volledig onder de verantwoordelijkheid van een hemofiliebehandelcentrum (niveau C, graad 4).

Afwijkingen van fibrinogeen

Fibrinogeen is een eiwit met moleculair gewicht van 340 kDa en wordt in de lever gesynthetiseerd. Het molecuul is een homodimeer, waarbij elke helft bestaat uit drie non-identieke polypeptide ketens: α , β en γ . Het gen voor deze drie ketens is gelokaliseerd op chromosoom 4. Een overzicht van de verschillende mutaties kan gevonden worden via <http://www.geht.org/databasang/fibrinogen>.

Afbrinogenemie en hypofibrinogenemie

Achtergrond

Afbrinogenemie is een zeldzame autosomaal recessief erfelijke afwijking die ontstaat door mutatie in een van de drie genen nodig voor de synthese van de α -, β - en γ -ketens van het fibrinogeenmolecuul.⁷ Consanguïniteit is aantoonbaar bij ongeveer de helft van de patiënten met afbrinogenemie. De prevalentie bedraagt 1 op 1.000.000.

Klinisch beeld

Het klinische beeld van afbrinogenemie is beschreven in twee publicaties over 10 en 55 patiënten^{8,9} en in enkele *case reports*. Patiënten met afbrinogenemie presenteren zich vaak al op de kinderleeftijd met een ernstige bloedingsneiging: navelstompbloeding, hersenbloeding, spontaan of na een licht trauma (5%) en slijmvliesbloedingen. Gewrichtsbloedingen komen minder frequent voor dan bij hemofilie-A en -B. Bij vrouwen komt overmatige menstruatie, spontane abortus in het eerste trimester, abruptio placentae en postpartumbloeding voor. Zonder profylactische behandeling is de kans op een voldragen zwangerschap uitermate klein.

Hypofibrinogenemie (fibrinogeengehalte < 1 g/l) met een normale fibrinogeenstructuur is zeer waarschijnlijk een heterozygote vorm van afbrinogenemie. Het klinisch beeld is milder in vergelijking met patiënten met een totale afwezigheid van het fibrinogeengehalte. Patiënten met hypofibrinogenemie hebben met name na invasieve ingrepen een verhoogde bloedingsneiging.

Diagnose

Bij afbrinogenemie zijn PT, aPTT en trombinetijd oneindig verlengd. De verlenging van deze tests is bij hypofibrinogenemie afhankelijk van de mate van deficiëntie. Met functionele en immunologische bepalingen is het fibrinogeen niet detecteerbaar. Bij afbrinogenemie is ook vaak de bloedingstijd verlengd, waarschijnlijk als gevolg van ontbrekend fibrinogeen in de bloedplaatjes. Het fibrinogeengehalte bevindt zich normaliter na de geboorte in de volwassen range. Onderzoek bij overige familieleden is geïndiceerd.

Bij zwangere vrouwen met hypofibrinogenemie stijgt het fibrinogeengehalte tijdens de zwangerschap.

Producten

- Fibrinogeenconcentraat (Haemocomplettan P[®])
- Vers gevroren afereseplasma (quarantaineplasma)

Behandeling

Het minimale fibrinogeengehalte voor hemostase wordt bereikt bij een concentratie > 0,5 g/l. Bij bloedingen is de streefconcentratie van fibrinogeen > 1,0 g/l.

Bij zwangere vrouwen wordt aangeraden te streven naar een fibrinogeenplasmagehalte > 0,6 g/l tijdens de zwangerschap en > 1,0 g/l rondom de partus.

Er bestaan verschillende formules om de dosering fibrinogeenconcentraat vast te stellen. Een eenvoudige regel is dat 30 mg/kg fibrinogeenconcentraat zorgt voor een stijging van 1 g/l fibrinogeenplasmagehalte. De aanbevolen dosering bij milde bloedingen is 30 mg/kg en bij ernstige bloedingen 60 mg/kg fibrinogeenconcentraat. Het verdere beleid is afhankelijk van de dalspiegel, waarbij wordt gestreefd naar een fibrinogeenplasmagehalte > 1 g/l. De halfwaarde tijd is twee tot vijf dagen (indien er geen verhoogd verbruik is). In verband met deze lange halfwaardetijd kan het concentraat eenmaal daags worden toegediend om voldoende hemostase te bewerkstelligen. De noodzakelijke duur van de behandeling is niet goed bekend. In verschillende publicaties wordt minimaal vijf tot tien dagen (tot volledige wondgenezing) postoperatief het fibrinogeengehalte gecorrigeerd. Farmacokinetische onderzoeken met fibrinogeenconcentraat zijn bij kinderen niet verricht.

Tranexaminezuur kan worden toegediend bij slijmvliesbloedingen en kiesextracties, in een zelfde dosering als bij hemofilie. Fibrineliem kan eventueel worden gebruikt om lokale hemostase te verkrijgen.

Dysfibrinogenemie

Achtergrond

Dysfibrinogenemie is een autosomaal dominante erfelijke aandoening. De meeste mutaties worden in de α -keten gevonden. Dysfibrinogenemie ontstaat door een afwijking in het fibrinogeenmolecuul, waardoor een van de processen gestoord verloopt: afsplitsing van fibrinopeptide-A en -B, polymerisatie van de fibrinemonomeren en fibrinestabilisatie.

Klinisch beeld

In een overzicht van het klinische beeld van 250 patiënten blijkt dat 53% van de patiënten met dysfibrinogenemie asymptomatisch is, 26% heeft een bloedingsneiging en 21% een tromboseneiging.^{4,10}

Diagnose

De aPTT, PT, trombine- en reptilasetijd zijn verlengd.

Bij laboratoriumonderzoek bestaat meestal discrepantie tussen een verlaagd fibrinogeen, bepaald met de stollingsbepaling, en een verhoogde fibrinogeenconcentratie, bepaald met de immunologische methode. Onderzoek bij overige familieleden is geïndiceerd.

Product

- Vers gevroren afereplasma (quarantaineplasma)

Behandeling

Het klinisch beeld van patiënten met dysfibrinogenemie kan sterk variëren.

Bij de beslissing of de patiënt dient te worden behandeld, is de mate van bloedingsneiging van groot belang.

Patiënten met dysfibrinogenemie met trombose worden behandeld volgens de CBO-consensus *Veneuze trombose*. Behandeling met fibrinogeenconcentraat kan bij deze patiënten beter achterwege worden gelaten gezien de potentiële toename van de kans op trombose.

Protrombine (factor II-)deficiëntie

Achtergrond

Protrombine (factor II) is een glycoproteïne met een molecuulgewicht van 72 kDa en wordt gesynthetiseerd in de hepatocyten. De posttranslationele carboxylering is vitamine-K-afhankelijk. Het gen is gelokaliseerd op chromosoom 11. Factor Xa activeert factor II op het oppervlak van de bloedplaatjes in aanwezigheid van factor V en calcium.

Factor-II-deficiëntie is een zeldzame autosomaal recessief erfelijke afwijking.⁴ De prevalentie bedraagt ongeveer 1:2.000.000. Deficiënties worden vooral gezien in regio's met een hoog percentage consanguïne huwelijken. Een absolute deficiëntie van factor II is zeer waarschijnlijk niet met het leven verenigbaar. Bij alle patiënten is minimaal een factor-II-activiteit van 0,02-0,05 IE/ml aantoonbaar. Er zijn tot nu toe 32 verschillende mutaties beschreven.

Klinisch beeld

Patiënten hebben een bloedingsneiging die vergelijkbaar is met matig tot ernstige hemofilie, dat wil zeggen hematomen, slijmvliesbloedingen, spier- en gewrichtsbloedingen. Hersenbloedingen zijn in een aantal case reports beschreven.

Diagnose

De PT en aPTT zijn beide verlengd. De factor-II-activiteit is verlaagd. Vitamine-K-deficiëntie moet worden uitgesloten door meting van andere vitamine-K-afhankelijke

stollingsfactoren en/of meting van PIVKA. Direct na de geboorte is het factor-II-gehalte fysiologisch verlaagd en varieert het van 30 tot 70% van de volwassen waarde. Na drie maanden wordt de volwassen waarde bereikt. Onderzoek bij overige familieleden is geïndiceerd. Bij dysprotrombinemie is het factor-II-antigeen normaal of licht verlaagd en is de factor-II-activiteit sterker verlaagd.

Producten

- Protrombinecomplexconcentraat (Cofact[®])
- Vers gevrozen afereseplasma (quarantaineplasma)

Behandeling

Aangenomen wordt dat hemostase wordt bereikt bij een factor-II-plasmagehalte > 0,20 tot 0,30 IE/ml. Er zijn zeer weinig gegevens over de behandeling van factor-II-deficiënties in de literatuur voorhanden. Protrombinecomplexconcentraat bevat 14-35 IE/ml FII. Toediening van 1 IE/kg lichaamsgewicht zal leiden tot een stijging van factor-II-plasmagehalte van 1,5% (0,015 IE/ml). Bij een spier- of gewrichtsbloeding wordt in het algemeen een eenmalige dosering van 30 IE FII/kg protrombinecomplexconcentraat aanbevolen. Factor II heeft een halfwaardetijd van 40-60 uur. In verband met de lange halfwaardetijd kan het concentraat eenmaal per twee tot drie dagen worden toegediend om voldoende hemostase te bewerkstelligen (tenzij er een verhoogd verbruik is).

Bij operatieve ingrepen en bij levensbedreigende bloedingen wordt geadviseerd het factor-II-gehalte > 0,50 IE/ml te houden gedurende vijf tot tien dagen. Bij grote ingrepen wordt aanbevolen het factor-II-plasmagehalte gedurende de eerste tien dagen postoperatief dagelijks te controleren en de dosering zo nodig aan te passen. Bij patiënten met een ernstige bloedingsneiging kan profylactische dosering van protrombinecomplexconcentraat worden overwogen. Profylactische dosering bedraagt 30-50 IE factor II/kg eenmaal per week. Er zijn geen data bekend over behandeling tijdens graviditeit. Farmacokinetische onderzoeken zijn bij kinderen niet verricht. Tranexaminezuur kan worden toegediend bij slijmvliesbloedingen en kiesextracties, in een zelfde dosering als bij hemofilie. Fibrineliem kan eventueel worden gebruikt om lokale hemostase te verkrijgen.

Factor-V-deficiëntie

Achtergrond

Factor V is een groot glycoproteïne met een moleculair gewicht van 249 kDa dat door de hepatocyten en megakaryocyten wordt gesynthetiseerd. Het gen is gelokaliseerd op chromosoom 1. Van factor V zit 15-25% in de alfagranulae van de bloedplaatjes.

Factor V wordt door trombine geactiveerd en de gevormde heterodimeer factor Va is een cofactor voor factor Xa in de omzetting van protrombine in trombine. factor-V-deficiëntie is een zeldzame autosomaal recessief erfelijke afwijking. Kwantitatieve en kwalitatieve afwij-

kingen van factor V zijn beschreven.^{11,12} De prevalentie bedraagt 1:1.000.000. Deficiënties worden met name gezien in gebieden met een hoge incidentie van consaguïne huwelijken.

Klinisch beeld

Patiënten met ernstige bloedingen hebben een factor V < 0,01 IE/ml. Een matig ernstige bloedingsneiging wordt gezien bij een factor-V-gehalte tussen 0,02 en 0,20 IE/ml. De bloedingsneiging is minder ernstig dan bij hemofilie. Bij de geboorte kan wel een navelstompbloeding optreden, maar bij ongeveer 50% van de patiënten wordt de diagnose pas op volwassen leeftijd gesteld. Patiënten hebben regelmatig slijmvliesbloedingen, neusbloedingen en hematomen. Gewrichtsbloedingen komen minder frequent voor dan bij hemofilie.

Diagnose

De aPTT en PT zijn verlengd. Het factor-V-gehalte is verlaagd.

Het is aan te bevelen ook de factor VIII te bepalen, aangezien gecombineerde deficiënties voorkomen. Bij een ernstige vorm van factor-V-deficiëntie is de bloedingstijd verlengd.

Het factor-V-gehalte bevindt zich na de geboorte in de volwassen range.

Onderzoek bij overige familieleden is geïndiceerd.

Producten

- Vers gevrozen afereseplasma (quarantaineplasma).
- Er is geen factor-V-concentraat beschikbaar. De behandeling van milde of matig ernstige bloedingen bestaat uit toediening van plasma.

Behandeling

De hemostase kan worden bereikt bij een minimaal factor-V-gehalte van boven 0,15 tot 0,20 IE/ml.

Behandeling van bloedingen bestaat uit een initiële behandeling met 20 ml/kg plasma. Om een factor V boven 0,20 IE/ml te handhaven, is dagelijkse toediening van 10 ml/kg plasma voldoende. Bij ernstige, levensbedreigende bloedingen en grote operaties is een activiteitswaarde van factor V > 0,50 IE/ml nodig. Geadviseerd wordt in de eerste postoperatieve periode dagelijks het factor-V-gehalte in het plasma te meten en de dosering zo nodig aan te passen. De halfwaardetijd van factor V is 36 uur. In verband met de relatief lange halfwaardetijd kan plasma eenmaal per dag worden toegediend om voldoende hemostase te bewerkstelligen (tenzij er een verhoogd verbruik is). Bij grote ingrepen wordt aanbevolen het factor-V-gehalte gedurende de eerste tien dagen postoperatief dagelijks te controleren en de dosering aan te passen. Om decompensatio cordis ten gevolge van te grote volumebelasting te voorkomen kan dit factor-V-plasma-

gehalte worden bereikt door plasmaferese, gevolgd door een continue plasma-infusie. Farmacokinetische onderzoeken zijn bij kinderen niet verricht. Tranexaminezuur kan worden toegediend bij slijmvliesbloedingen en kiesextracties, in een zelfde dosering als bij hemofilie. Fibrineliem kan eventueel worden gebruikt om lokale hemostase te verkrijgen.

Complicaties van de behandeling

Het ontstaan van remmende antistoffen tegen factor V is een belangrijke complicatie van de behandeling met plasma. Het zijn in het algemeen lage titerremmers die eenvoudig met hoge doseringen plasma kunnen worden geneutraliseerd.

Factor-VII-deficiëntie

Achtergrond

Factor VII is een glycoproteïne met een moleculair gewicht van 50kDa en wordt gesynthetiseerd in de hepatocyten. De posttranslationale carboxylering is vitamine-K-afhankelijk. Het gen is gelokaliseerd op chromosoom 13. Factor VII zorgt voor initiatie van de stolling door zijn interactie met weefselfactor. Factor-VII-deficiëntie is een autosomaal recessief erfelijke afwijking.¹³⁻¹⁵ De prevalentie bedraagt 1:300.000 à 500.000. Deficiënties worden met name gezien in gebieden met een hoog percentage consanguïne huwelijken. Van factor-VII-deficiëntie zijn meer dan 120 genetische varianten beschreven (<https://www.193.60.222.13/index.htm>).

Klinisch beeld

Heterozygoten zijn meestal asymptomatisch. De ernst van bloedingsneiging is niet altijd in een overeenstemming met het factor-VII-plasmagehalte. Sommige patiënten, meestal homozygoten, hebben een ernstige bloedingsneiging zoals hersenbloeding (15-60%), retroperitoneale bloedingen, gewrichtsbloedingen, slijmvliesbloedingen (o.a. menorrhagie) maar ook wekedelenbloedingen. In de literatuur worden echter ook patiënten beschreven met onmeetbare factor-VII-plasmagehalten zonder bloedingsneiging.¹³

Diagnose

De PT is verlengd en de aPTT is normaal. De factor-VII-activiteit is verlaagd. Vitamine-K-deficiëntie moet worden uitgesloten door meting van andere vitamine-K-afhankelijke stollingsfactoren en/of meting van PIVKA. Direct na de geboorte is het factor-VII-gehalte fysiologisch verlaagd en varieert tussen 30 en 70% van de volwassen waarde. Na drie maanden wordt de volwassen waarde bereikt. Patiënten met een factor VII < 0,01 IE/ml kunnen een aantoonbaar factor-VII-antigeen hebben. Onderzoek bij overige familieleden is geïndiceerd.

Producten

- Recombinantfactor-VIIa (NovoSeven[®]) (geregistreerd voor deze indicatie in 2004)
- Plasmafactor-VII-concentraat (TIM 4 Immuno[®])

Behandeling

Hemostase wordt bereikt bij een factor-VII-plasmagehalte $> 0,20-0,30$ IE/ml. Bij bloedingen en operatieve ingrepen is de streefconcentratie voor het factor-VII-plasmagehalte $0,20-0,30$ IE/ml. 1 IE factor-VII-concentraat/kg geeft een stijging van 2% ($0,02$ IE/ml) van het factor-VII-gehalte. Regelmatig controle van het factor-VII-plasmagehalte (dalspiegel) is geïndiceerd om over- of onderbehandeling te voorkomen. Patiënten met een ernstige factor-VII-deficiëntie kunnen door de behandeling antistoffen tegen factor VII ontwikkelen.

De halfwaardetijd van factor VII is 4-6 uur. De behandeling bij een ernstige bloeding bestaat uit toediening van factor-VII-concentraat in een dosering van $30-40$ IE/kg à 6 uur gedurende 12-48 uur. De duur van de behandeling is afhankelijk van de ernst van de bloeding.

Ondanks de korte halfwaardetijd van factor VII is profylactische behandeling van patiënten met ernstige bloedingneiging zinvol gebleken. Het mechanisme van de werking van de profylactische behandeling is niet geheel duidelijk. Profylactische dosering van factor-VII-concentraat is $20-50$ IE/kg, driemaal per week. Toediening van recombinantfactor VIIa-concentraat is bij 17 patiënten met ernstige factor-VII-deficiëntie die operatieve ingrepen ondergingen, effectief gebleken. De dosering bedroeg $20-30$ µg/kg, die gedurende de eerste 24 met een interval van 2-3 uur werd toegediend en gedurende de rest van de postoperatieve periode met een interval van 3-8 uur. Continue toediening van recombinantfactor VIIa is mogelijk. Ontwikkeling van remmende antistoffen tegen factor VII na de behandeling met recombinantfactor VIIa is uiterst zeldzaam. Profylactische dosering recombinantfactor VIIa is $15-20$ µg/kg, om de dag. Tranexaminezuur kan worden toegediend bij slijmvliesbloedingen en kiesextracties, in een zelfde dosering als bij hemofilie. Fibrinelijm kan eventueel worden gebruikt om lokale hemostase te verkrijgen.

Factor-X-deficiëntie

Achtergrond

Factor X is een glycoproteïne met een moleculair gewicht van 59 kDa en wordt gesynthetiseerd in de hepatocyten. De posttranslationale carboxylering is vitamine-K-afhankelijk. Het gen is gelokaliseerd op chromosoom 13. Activatie van factor X tot factor Xa ontstaat door een complex van weefselfactor, factor VIIa, calcium in aanwezigheid van een fosfolipidemembraan en door factor IX in complex met factor-VIII.

factor-X-deficiëntie is een zeldzame autosomaal recessief erfelijke afwijking. Er zijn 45 genetische varianten van factor-X-deficiëntie of een defecte factor X beschreven (www.hgmd.org). Ongeveer 75% heeft een *missense*-mutatie. De prevalentie van ernstige factor-X-deficiëntie is 1:1.000.000. Deficiënties worden met name gezien in gebieden met een

hoge incidentie van consanguïne huwelijken. Een absolute deficiëntie van factor X is zeer waarschijnlijk niet met het leven verenigbaar. Bij patiënten is altijd nog een activiteit van 0,02-0,05 IE/ml aantoonbaar. De prevalentie van (asymptomatische) heterozygote deficiëntie is 1:500. Amyloïdose kan een verworven factor-X-deficiëntie veroorzaken.

Klinisch beeld

Het klinische beeld van patiënten met ernstige factor-X-deficiëntie is zeer variabel.^{16,17} De eerste verschijnselen van verhoogde bloedingsneiging kunnen vanaf de neonatale periode aanwezig zijn (navelstompbloedingen), maar patiënten kunnen ook op hogere leeftijd voor het eerst worden gediagnosticeerd. Slijmvliesbloedingen (epistaxis, menorrhagie) staan bij patiënten met factor-X-deficiëntie op de voorgrond. Verder zijn ook gewrichtsbloedingen, postoperatieve bloedingen en hersenbloedingen beschreven. Patiënten met een factor-X-plasmagehalte > 0,10 IE/ml hebben in het algemeen geen of een zeer milde bloedingsneiging.

Diagnose

De PT en aPTT zijn verlengd. De factor-X-activiteit in het plasma is verlaagd. Vitamine-K-deficiëntie moet worden uitgesloten door meting van andere vitamine-K-afhankelijke stollingsfactoren en/of meting van PIVKA. Direct na de geboorte is het factor-X-plasmagehalte fysiologisch verlaagd en varieert tussen 30 en 70% van de volwassen waarde. Na drie maanden wordt de volwassen waarde bereikt. De factor X stijgt gedurende de zwangerschap. Onderzoek bij overige familieleden is geïndiceerd.

Producten

- Vers gevroren afereplasma (quarantaineplasma)
- Factor-X-concentraten:
 - Protrombinecomplexconcentraat (Cofact[®])
 - Factor X P[®]
- Factor-IX-concentraten (waarin factor X aanwezig is):
 - Factor IX P[®] (op artsenverklaring verkrijgbaar)

Behandeling

Hemostase wordt bereikt bij een factor-X-plasmagehalte > 0,10-0,20 IE/ml. Aangezien factor-X-deficiëntie een zeer zeldzame aandoening is, zijn er geen duidelijke behandelrichtlijnen voorhanden.

Dosering bij bloedingen

Algemeen: 1 IE/kg zal leiden tot een stijging van het factor-X-plasmagehalte van 1,5% (0,015 IE/ml).

- a. Plasma: aanbevolen dosering is 20 ml/kg, gevolgd door 3-6 ml/kg eenmaal per 12 uur (of 10-15 ml/kg eenmaal per 24 uur).
- b. Factor-X-concentraten: aanbevolen dosering is 30-50 IE factor X/kg eenmaal per 24 uur.

Geadviseerd wordt om in de eerste postoperatieve periode dagelijks het factor-X-gehalte in het plasma te meten en de dosering zo nodig aan te passen. De halfwaardetijd van factor X is 36 uur (range 24-40 uur).

Bij patiënten met een ernstige bloedingsneiging kan een factor-X-contraat profylactisch worden toegediend in een dosering 20-50 IE factor X/kg, eenmaal per week.

Tranexaminezuur kan worden toegediend bij slijmvliesbloedingen en kiesextracties, in een zelfde dosering als bij hemofilie. Fibrineliem kan eventueel worden gebruikt om lokale hemostase te verkrijgen.

Complicaties van de behandeling

Bij een te hoge dosering is er een risico op trombo-embolische complicaties. Patiënten met factor-X-deficiëntie ontwikkelen zelden antistoffen tegen factor X.

Factor-XI-deficiëntie

Achtergrond

Factor XI is een serineprotease met een molecuulgewicht van 23 kDa. Het factor-XI-gen is op chromosoom 4 gelokaliseerd. Factor XI kan worden geactiveerd door trombine, waarna factor IX wordt geactiveerd. Factor-XI-deficiëntie is een autosomaal recessief erfelijke afwijking. Deze komt relatief frequent voor bij Ashkenazi-joden, maar kan in alle bevolkingsgroepen voorkomen. Bij de Ashkenazi-joden is 8% van de bevolking heterozyoot voor factor-XI-deficiëntie.^{18,19} Veel genetische varianten zijn beschreven. De prevalentie bedraagt 1:1.000.000. Er bestaat een slechte correlatie tussen factor-XI-activiteit en bloedingsneiging. De (familie)anamnese is hiervoor van groot belang.

Klinisch beeld

Spontane bloedingen zijn bij patiënten met factor-XI-deficiëntie uiterst zeldzaam. Bloedingen kunnen optreden bij factor-XI-activiteit < 0,10 IE/ml en zijn meestal gelokaliseerd in weefsels met een sterke fibrinolytische activiteit, zoals het mondgebied en de prostaat. Bij vrouwen komt frequent menorrhagie voor. Bloedingen worden met name gezien na invasieve ingrepen. Extra voorzorgsmaatregelen zijn daarom noodzakelijk bij bijvoorbeeld circumcisie, kiesextracties en prostatectomie. Gewrichtbloedingen en spierbloedingen komen weinig voor.

Diagnose

De aPTT is verlengd. De factor-XI-activiteit in het plasma is verlaagd. De aPTT kan normaal zijn bij een milde factor-XI-deficiëntie. Direct na de geboorte is het factor-XI-plasmagehalte fysiologisch verlaagd en varieert tussen 30 en 70% van de volwassen waarde. Na drie maanden wordt de volwassen waarde bereikt. In de literatuur zijn patiënten met een gecombineerde factor-XI-deficiëntie en ziekte van von Willebrand beschreven. Onderzoek bij overige familieleden is geïndiceerd.

Product

- Vers gevrozen afereseplassma (quarantaineplasma)

Er is een enkele *case report* waarbij toediening van DDAVP of recombinantfactor VIIa effectief was. Deze middelen zijn voor dit doel niet geregistreerd.

Behandeling

Het is niet goed mogelijk aan te geven bij welk factor-XI-gehalte hemostase kan worden bereikt. De individuele variatie is namelijk zeer hoog. Indien spontaan een bloeding ontstaat, is een eenmalige behandeling met 15-20 ml/kg plasma meestal effectief.

Richtlijn bij operatieve ingrepen: hemostase wordt zeer waarschijnlijk verkregen bij waarden van > 0,30 IE/ml bij kleine ingrepen en 0,45 IE/ml bij grote ingrepen. Geadviseerd wordt om in de eerste postoperatieve periode dagelijks het factor-XI-gehalte in het plasma te meten en de dosering zo nodig aan te passen.

Dosering: plasma 20 ml/kg lichaamsgewicht eenmalig gevolgd door 15-20 ml/kg eenmaal per 24 uur. De halfwaardetijd van factor XI is 40-70 uur.

Tranexaminezuur kan worden toegediend bij slijmvliesbloedingen en kiesextracties, in een zelfde dosering als bij hemofilie. Fibrineliem kan eventueel worden gebruikt om lokale hemostase te verkrijgen

Complicaties van de behandeling

Ontwikkeling van antistoffen tegen factor XI is mogelijk (cumulatieve incidentie tot 30%).

Factor-XII- en andere contactfasefactoren

Factor-XII-, prekalikreïne- en hoogmoleculairgewichtkininogeen (HMWK)-deficiënties zijn autosomaal recessief erfelijk. Deficiëntie van deze factoren leidt *niet* tot een verhoogde bloedingsneiging. De prevalentie van heterozygotie bij Kaukasische bloeddonoren bedraagt 2,5%. Patiënten kunnen zonder speciale maatregelen worden geopereerd. Deze deficiënties worden vaak gediagnosticeerd bij patiënten met een sterk verlengde aPTT die bij toeval wordt gevonden.

Factor-XIII-deficiëntie

Achtergrond

Factor-XIII-deficiëntie is een zeldzame autosomaal recessieve aandoening. De prevalentie is 0,5 à 1:1.000.000. Er bestaan drie typen:

- type I: gecombineerde deficiëntie van de subunit A en B;
- type II: ontbrekende of abnormale subunit A;
- type III: ontbrekende of abnormale subunit B.

Klinisch beeld

Patiënten met factor-XIII-deficiëntie en een verhoogde bloedingsneiging hebben een factor-XIII-concentratie van $< 0,01$ IE/ml.^{20,21} Bloedingen kunnen in de neonatale periode optreden: navelstompbloeding, wekedelenbloedingen, hersenbloeding, spontaan of na licht trauma. Later worden gewrichtsbloedingen en nabloedingen na ingrepen gezien. De wondgenezing is vertraagd. Bij vrouwen is er een verhoogde kans op menstruatiestoornissen en abortus. Heterozygoten hebben geen last van bloedingen, maar de vrouwen hebben wel een grotere kans op abortus.

Diagnose

De aPTT en PT zijn normaal. Het factor-XIII-activiteitgehalte is verlaagd. Direct na de geboorte is het factor-XIII-plasmagehalte fysiologisch verlaagd en varieert tussen 0,30 en 0,70 IE/ml (30-70% van de volwassen waarde). Na drie maanden wordt de volwassen waarde bereikt. Onderzoek bij overige familieleden is geïndiceerd.

Product

- Factor-XIII-plasmaconcentraat (Fibrogammin P[®] = 250 IE en Fibrogamin P[®] = 1250 IE), via artsenverklaring beschikbaar

Behandeling

De minimale concentratie voor hemostase wordt bereikt bij een factor-XIII-gehalte $> 0,05$ IE/ml.

De dosering bij een bloeding is 25-50 IE/kg factor-XIII-concentraat. De halfwaardetijd van factor XIII is 11-14 dagen. Vanwege de lange halfwaardetijd is in het algemeen een eenmalige behandeling voldoende, ook bij operatieve ingrepen.

Aangezien het risico op spontane hersenbloedingen zeer groot is, is het aanbevelenswaardig direct na de diagnose te starten met een profylactische dosering van factor-XIII-concentraat in een dosering van 10-20 IE/kg factor-XIII-concentraat (Fibrogammin[®]) eenmaal per drie tot zes weken.

Profylaxe tijdens de zwangerschap kan de kans op spontane abortus aanzienlijk verkleinen.

Patiënten kunnen antistoffen tegen factor XIII ontwikkelen.

Gecombineerde congenitale deficiënties

In de literatuur zijn de volgende gecombineerde deficiënties beschreven: factor V en VIII;^{22,23} factor VIII en IX; vitamine-K-afhankelijke factoren II, VII, IX, X, proteïne-C, proteïne-S; factor VII en VIII; factor VIII, IX en XI en factor IX en XI.

Een gecombineerde deficiëntie van factor V en VIII wordt veroorzaakt door een mutatie in een gen dat codeert voor het eiwit LMAN1 (vroeger genaamd ERGIC-53), dat zorgdraagt voor het intracellulaire transport van deze stollingsfactoren. De concentraties van factor V en factor VIII varieert van 5 tot 20% van normaal.^{22,23} De aandoening komt voor in een prevalentie van 1:2.000.000.

Een gecombineerde deficiëntie van de vitamine-K-afhankelijke factoren wordt veroorzaakt door mutaties in genen die coderen voor enzymen die betrokken zijn bij de posttranslationale modificatie van deze factoren of bij het vitamine-K-metabolisme (vitamine-K-epoxidereductasegen (VKOR)).

De gecombineerde deficiënties gaan meestal gepaard met een milde bloedingsneiging, maar bloedingen na operaties en trauma kunnen ernstig zijn. Behandeling bestaat uit de toediening van vers plasma, eventueel plasmaferese of een additionele toediening van een ontbrekend factorconcentraat of DDAVP (bij factor-VIII-deficiëntie).

Congenitale bloedplaatjesfunctiestoornissen

Achtergrond

Aangeboren trombocytopathieën zijn zeldzame ziektebeelden ten gevolge van gestoorde adhesie, activatie, secretie of aggregatie van de bloedplaatjes. Sommige trombocytopathieën kunnen gepaard gaan met een verlaagd aantal bloedplaatjes en kunnen daarom ten onrechte worden gediagnosticeerd als idiopathische trombopenische purpura en met splenectomie worden behandeld. De familieanamnese is wel van belang, maar sommige plaatjesfunctiestoornissen zijn autosomaal recessief en de familieanamnese hoeft niet informatief te zijn. Trombocytopenie kan solitair voorkomen (bij voorbeeld trombasthenie van Glanzmann) of als een onderdeel van een syndroom (syndroom van Hermansky-Pudlak). Het klinisch beeld wordt gekenmerkt door slijmvliesbloedingen, hematomen en doorbloeden na ingrepen. De klinische presentatie is zeer variabel.²⁴

Diagnose

Bij verdenking op een aangeboren trombocytopathie kan de diagnose worden bevestigd met de volgende bepalingen:

- volledig bloedbeeld met uitstrijk voor morfologie en bepaling van *Mean platelet volume* (MPV);
- bloedingstijd en/of PFA (verlengd);
- trombocytenaggregatie na toevoeging van aggregatieagonisten, zoals ristocetine, ADP, adrenaline, arachidonzuur en collageen, is gestoord;
- glycoproteïnen flowcytometrisch bepaald met behulp van monoklonale antistoffen;
- PF₄-, β TG- en serotoninebepaling in bloedplaatjes en plasma;
- elektronenmicroscopie;
- mutatieanalyse.

De belangrijkste congenitale trombocytopathieën worden hierna beschreven (zie ook *tabel 11.3*).

Afwijkingen van de bloedplaatjesadhesie

Bernard-Soulier-syndroom

Achtergrond

Het Bernard-Soulier-syndroom is een zeldzame, autosomaal recessief erfelijke afwijking van het bloedplaatjesglycoproteïne (GP) Ib-IX-V op basis van een biosynthetisch defect of een functioneel defect. De meest gemelde mutaties zijn gelokaliseerd in de GP-Ib α - en GP-IX-gen (www.bernardsoulier.org). De belangrijkste klinische symptomen zijn de al op de kinderleeftijd optredende slijmvliesbloedingen, vooral neusbloedingen, huidbloedingen en bloedingen na operatieve ingrepen en trauma.

Diagnose

Het Bernard-Soulier-syndroom gaat gepaard met matige trombocytopenie en vergrote bloedplaatjes. De bloedplaatjesaggregatie onder invloed van ristocetine en botrocetine is gestoord, maar de aggregatie onder invloed van ADP en collageen is normaal. De diagnose wordt bevestigd met flowcytometrisch onderzoek.

Plaatjessecretiedefecten

Gray-platelet-syndroom

Achtergrond

Gray-platelet-syndroom (GPS) is een autosomaal recessief of dominant erfelijke deficiëntie van de α -granulae in de bloedplaatjes en megakaryocyten, waardoor de concentratie in bloedplaatjes van sommige eiwitten, zoals vonwillebrandfactor, fibronectine, plaatjesfactor 4, PDGF, trombospondine en β TG, sterk is verlaagd. De klinische symptomen zijn heel wisselend. Sommige patiënten hebben nauwelijks of geen bloedingen, anderen hebben een bleedingsneiging zoals bij andere plaatjesafwijkingen. Bij 50% van de gepubliceerde patiënten werd een milde myelofibrose

met hepatosplenomegalie gezien, die in het algemeen langzaam of helemaal niet progressief is.²⁵

Diagnose

De meeste patiënten hebben matige trombocytopenie ($20-60 \times 10^9/l$). In het perifere uitstrijkje zijn zeer grote en grijze bloedplaatjes zonder granula te zien. De diagnose wordt bevestigd door bepaling van een of meer α -granulaespecifieke eiwitten (PF₄, β TG).

Delta-storage-pool disease

Achtergrond

Delta-storage-pool disease (δ SPD) is een autosomaal dominant erfelijke deficiëntie van de dense bodies in de megakaryocyten en bloedplaatjes. De inhoud en release van eiwitten van de dense bodies, zoals ADP en serotonine, is verlaagd. Het gaat gepaard met een milde bloedingsneiging, net zoals bij andere afwijkingen van de primaire hemostase. Postoperatieve bloedingen en bloedingen na trauma kunnen wel ernstig zijn. δ SPD heeft een verhoogde kans op acute myeloïde leukemie en primaire pulmonale hypertensie. Bij sommige patiënten wordt een gecombineerde $\alpha\delta$ SPD gediagnosticeerd. Een deficiëntie van de dense bodies wordt gevonden bij een aantal aandoeningen, zoals het hermansky-pudlak-syndroom (tyrosinase positief oculocutaan albinisme), chediachigashi-syndroom, *thrombocytopenia and absent radii*-syndroom en wiskott-aldrich-syndroom.

Diagnose

Het trombocytenaantal is meestal normaal, maar kan ook licht verlaagd zijn. De trombocytanaggregatie onder invloed van ADP en collageen is soms gestoord, maar soms ook normaal. De bloedingstijd en PFA zijn vaak verlengd, maar soms normaal. De bloedplaatjesmorfologie is normaal. De diagnose moet dus door een test die specifiek is voor een van de dense bodies-eiwitten: ADP in de bloedplaatjes, serotoninerelase of met met mepacriene *uptake* (flowcytometrie).

Afwijkingen van de bloedplaatjesaggregatie

Trombasthenie van Glanzmann

Achtergrond

Trombasthenie van Glanzmann is een autosomaal recessief erfelijke afwijking ten gevolge van de totale deficiëntie (type I) of partiële deficiëntie van het GP IIb-IIIa-complex (type II). Bij sommige varianten is het GP IIb-IIIa-complex disfunctioneel. Patiënten manifesteren zich met bloedingen al op kinderleeftijd met epistaxis, tandvleesbloedingen en later menstruatieproblemen. De bloedingsneiging heeft een heterogeen karakter. Sommige patiënten hebben last van spontane gastro-intestinale bloedingen, andere patiënten vertonen alleen postoperatief bloedingen.²⁶

Diagnose

Laboratoriumonderzoek laat een normaal aantal plaatjes zien, een normale plaatjesmorfologie en een sterk verlengde bloedingstijd of PFA. Bloedplaatjesaggregatie onder invloed van ADP en collageen is afwezig. De ristocetineaggregatie is normaal. De diagnose wordt bevestigd door flowcytometrie van GP IIb-IIIa-complex.

Behandeling

Aangeboren trombocytopathieën zijn zeldzame aandoeningen en daarom dienen patiënten geregistreerd te zijn bij een hemofiliecentrum met 24-uursfaciliteiten voor diagnostiek en behandeling. Goede voorlichting over de leefwijze (sport, gebruik van de medicatie die de bloedplaatjesfunctie beïnvloedt, zoals acetylsalicylzuur en NSAID's, tandartsbezoek), vooral bij patiënten met ernstige bloedplaatjesfunctiestoornissen, heeft een belangrijke plaats in de begeleiding van deze patiënten.

Lokale behandeling van een bloeding is de eerste stap. Het aantal therapeutische opties bij congenitale trombocytopathie is beperkt. De praktijk zal moeten uitwijzen welke behandelingsoptie voor een individuele patiënt optimaal is. Gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken ontbreken en de behandelingsadviezen zijn gebaseerd op de mening van de ervaren behandelaars.

Producten

- Tranexaminezuur
- DDAVP^{27,28}
- Trombocytenconcentraat
- Recombinantfactor VIIa (NovoSeven[®])
- Factor-VIII/VWF-concentraat (Haemate P[®])

Tranexaminezuur kan worden gegeven bij slijmvliesbloedingen zoals epistaxis en hypermenorroe en bij kiesextracties.

DDAVP kan effectief zijn als behandeling van milde bloedingen bij minder ernstige trombocytopathieën, zoals *storage-pool-disease*. Het is gebruikelijk DDAVP te testen door de bloedingstijd of PFA voor en een uur na de toediening te meten. Het is echter niet aangetoond dat de verkorting van deze tests het klinische effect kan voorspellen. De beoordeling van de klinische respons is van groter belang.

Bloedplaatjestransfusies zijn geïndiceerd vooral bij ernstige bloedplaatjesfunctiedefecten, bij trombocytopenie en bij grotere operaties en bloedingen. De indicatie voor deze behandeling moet zorgvuldig worden vastgesteld. Trombocytenconcentraat is een bloedproduct met een potentiële kans op een virale besmetting, allergie en ontwikkeling van HLA-antistoffen en antistoffen gericht tegen de ontbrekende trombocytenglycoproteïnen (bernard-soulier-syndroom en trombasthenie van Glanzmann).

Recombinantfactor VIIa blijkt effectief te zijn bij sommige trombocytopathieën. Recombinantfactor VIIa is geregistreerd voor gebruik bij trombasthenie van Glanzmann en ook is er enige ervaring daarmee bij Bernard-Soulier-syndroom en bij *storage-pool-disease*.^{29,30}

Tabel 11.1 Diagnostiek, symptomen en behandeling van congenitale stollingsfactordeficiënties

	Diagnostiek	Klinisch beeld	Behandeling
Fibrinogeen	aPTT, PT en trombinetijd verlengd, fibrinogeen ↓	Navelstompbloedingen, slijmvliesbloedingen, hematomen, ICB*, menorragie, habituele abortus, gestoorde wondgenezing	Tranexaminezuur bij slijmvliesbloedingen Fibrinogeenconcentraat ¹ : 20-30 mg/kg
Factor II	PT en aPTT verlengd, factor II ↓	Hematomen, slijmvliesbloedingen, spier- en gewrichtsbloedingen	Tranexaminezuur bij slijmvliesbloedingen Plasma: 20 ml/kg of PCC ² : 30 IE/kg
Factor V	PT en aPTT verlengd, factor V ↓ Bloedingstijd verlengd (bij 30%)	Milde tot matige bloedingsneiging	Tranexaminezuur bij slijmvliesbloedingen Plasma: 15-20 ml/kg
Factor VII	PT verlengd, aPTT normaal, factor VII ↓ Homozygote vorm factor VII 0,10 IE/ml (matig → ernstig) Heterozygote vorm factor VII 0,40-0,50 IE/ml (geen klachten)	Hematomen, menorrhagie, ICH (15-60%), slijmvliesbloedingen, gewrichtsbloedingen, nabloedingen	Tranexaminezuur slijmvliesbloedingen Factor-VII-concentraat ³ : 1 IE/kg geeft 2% toename (0,02 IE/ml) Bloeding: 30-40 IE/kg à 6 uur, ged. 1 à 2 dagen Operatie: 40 IE/kg à 4-6 uur, ged. 5-7 dagen Profyaxe: driemaal per week 20-40 IE/kg Recombinantfactor VIIa ⁴ : Bloeding: 15-30 µg/kg à 6-12 uur Profyaxe: 15-20 µg/kg om de dag
Factor X	PT (sterk) verlengd, factor X ↓ Homozygote vorm factor X 0,01 IE/ml (ernstig beeld) Heterozygote vorm factor X 0,40-0,60 IE/ml (geen klachten)	Hematomen, slijmvliesbloedingen, ICH, haemarthis	Plasma: 15-20 ml/kg 1 à 24 uur of Factor-X-concentraten ^{2,6} : 30-50 IE/kg à 24 uur
Factor XI	aPTT (sterk) verlengd, PT normaal Homozygote vorm factor XI 0,01-0,20 IE/ml (matig-mild beeld) Heterozygote vorm factor XI 0,20-0,60 IE/ml (weinig klachten) Bij Ashkenazi-joden Evt. in combinatie met vonwillebrandziekte	Bloedingen na ingrepen, menorrhagie	Tranexaminezuur bij slijmvliesbloedingen Plasma: 20 ml/kg
Factor V/ VIII	O.a. t.g.v. mutatie in ERGIC 53-gen PT en aPTT licht verlengd, factor V en factor VIII licht verlaagd (0,05-0,20 IE/ml)	Beeld zoals milde hemofilie	Tranexaminezuur bij slijmvliesbloedingen Plasma: 20 ml/kg DDAVP
Factor XII	aPTT sterk verlengd, PT normaal Homozygote vorm factor XII 0,01 IE/ml Heterozygote vorm factor XII 0,17-0,80 IE/ml	Geen bloedingsneiging	Geen
Factor XIII	aPTT en PT normaal, factor XIII ↓ Homozygote vorm factor XIII 0,01 IE/ml (ernstig beeld) Heterozygote vorm factor XIII 0,40-0,60 IE/ml (geen klachten)	Navelstompbloedingen, ICB, hematomen, nabloeden na chirurgische ingrepen, habituele abortus, gestoorde wondgenezing	Tranexaminezuur bij slijmvliesbloedingen Factor-XIII-concentraat ⁵ : 25-50 IE/kg Profyaxe: 10-20 IE/kg eenmaal per maand

¹Fibrinogeenconcentraat: Haemocomplettan P®; ²PCC = protrombinecomplexconcentraat®; ³plasmafactor-VII-concentraat: TIM 4 Immuno®; ⁴recombinantfactor-VII-concentraat = NovoSeven®; ⁵factor-XIII-concentraat = Fibrogammin P®; ⁶factor XP Behring. *ICB = intracranieële bloeding.

Tabel 11.2 Congenitale stollingsfactordeficiënties

	Locatie gen	Halfwaardetijd	Minimale concentratie voor hemostase
Fibrinogeen	Chromosoom 4	2-4 dagen	0,5 g/l
Factor II	Chromosoom 11	40-60 uur	0,20-0,30 IE/ml (20-30%)
Factor V	Chromosoom 1	24-40 uur	0,15-0,20 IE/ml (15-20%)
Factor VII	Chromosoom 13	4-6 uur	0,15-0,20 IE/ml (15-20%)
Factor X	Chromosoom 13	40-60 uur	0,15-0,20 IE/ml (15-20%)
Factor XI	Chromosoom 4	40-70 uur	0,15-0,20 IE/ml (15-20%)
Factor XIII	Subunit A: chromosoom 1 Subunit B: chromosoom 6	11-14 dagen	0,02-0,05 IE/ml (2-5%)

Tabel 11.3 Oorzaken van congenitale trombocytopathie

Oorzaak	Kenmerken
Ziekte van Glanzmann (trombasthenie)	Autosomaal recessieve overerving Deficiëntie van glycoproteïnen IIb-IIIa Afwegige trombocytenaggregatie, behalve met ristocetine
Syndroom van Bernard-Soulier	Autosomaal recessieve overerving Deficiëntie van glycoproteïne Ib/V/IX Afwegige ristocetineaggregatie Matige trombocytopenie, reuzetrombocyten Mutatiescreening: Gp1b- α -gen (17pter-p12), Gp1b- β -gen (22q11.2); GpIV-gen (3q21), GpIX-gen(3q29)
Storage-pool-disease	Verlaagde hoeveelheid dense granula (serotine) of α -granula (β -tromboglobuline) en plaatjesfactor 4
Gray-platelet-syndroom	Morfologie: gray platelets in bloeduitstrijk Tekort of afwezig α -granula. Verlaging PF4, β TG en VWFag
Syndroom van Hermansky-Pudlack	Oculair albinisme, Storage-pool-deficiëntie (verlaagd serotine in plaatjes)
Syndroom van Wiskott-Aldrich/XLT	Eczeem, recidiverende infecties, immuundeficiëntie microtrombocyten, trombocytopathie Afwegig/afwijkend WAS-eiwit Mutatiescreening: WASP-gen (Xp11.22-11.23)
Syndroom van Chediak-Higashi	Oculocutaan syndroom, albinisme, recidiverende infecties Abnormale granula in leukocyten en macrofagen

Literatuur

1. Peyvandi F, Kaufman RJ, Seligsohn U, et al. Rare bleeding disorders. *Haemophilia*. 2006(Suppl 3):137-42.
2. Peyvandi F, Duga S, Akhavan S, et al. Rare coagulation deficiencies. *Haemophilia*. 2002;8:308-21.
3. Mannucci PM, Duga S, Peyvandi F. Recessively inherited coagulation disorders. *Blood*. 2004;104:1243-52.
4. Acharya SS, Coughlin A, Dimichele DM. Rare Bleeding Disorder Registry: deficiencies of factors II, V, VII, X, XIII, fibrinogen and dysfibrinogenemias. *J Thromb Haemost*. 2004;2:248-56.
5. Bolton-Maggs PHB, Perry DJ, Chalmers EA, et al. The rare coagulation disorders. Review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation *Haemophilia* 2004;10:593-628.
6. United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO). Guidelines on the selection and use of the therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorder. *Haemophilia*. 2003;9:1-23.

7. Hanss M, Biot F. A database for human fibrinogen variants. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;936:89-90
8. Lak M, Keihani M, Elahi F, et al. Bleeding and thrombosis in 55 patients with inherited afibrinogenemia. *Br J Haematol.* 1999;107:204-6.
9. Fried K, Kaufman S. Congenital afibrinogenemia in 10 offsprings of uncle-niece marriages. *Clin Genet* 1980;17:223-7.
10. Mosesson MW. Dysfibrinogenemia and trombosis. *Sem Thromb Hemost.* 1999;25:311-9.
11. Montefusco MC, Duga S, Asselta R, et al. Clinical and molecular characterisation of 6 patients affected by severe deficiency of coagulation factor V: broadening of the mutational spectrum of factor V gene and in vitro analysis of the newly identified missense mutations. *Blood.* 2003;102:3210-6.
12. Lak M, Sharifian R, Peyvandi F, et al. Symptoms of inherited factor V deficiency in 35 Iranian patients. *Br J Haematol.* 1998;103:1067-9.
13. Perry DJ. Factor VII deficiency. *Br J Haematol.* 2002;118:689-700.
14. Barnett JM, Demel KC, Mega AE, et al. Lack of bleeding in patients with severe factor VII deficiency. *Am J Hematol.* 2005;78:134-43.
15. Mariani G, Herrmann FH, Dolce A, et al. Clinical phenotypes and factor VII genotype in congenital factor VII deficiency. *Thromb Haemost.* 2005;93:481-7.
16. Peyvandi F, Mannucci PM, Lak M, et al. Congenital factor X deficiency: spectrum of bleeding symptoms in 32 Iranian patients. *Br J Haematol.* 1998;102:626-8.
17. McMahon C, Smith J, Goonan C, et al. The role of primary prophylactic factor replacement therapy in children with severe factor X deficiency. *Br J Haematol.* 2002;119:789-91.
18. Peyvandi F, Lak M, Mannucci PM. Factor XI deficiency in Iranians: its clinical manifestations in comparison with those of classic hemophilia. *Haematologica.* 2002;87:512-4.
19. O'Connel NM. Factor XI deficiency. *Semin Hematol.* 2004;41:76-81.
20. Anwar R, Miloszewski KJA. Factor XIII deficiency. *Br J Haematol.* 1999;107:468-84.
21. Lak M, Peyvandi F, Ali Sharifian A, et al. Pattern of symptoms in 93 Iranian patients with severe factor XIII deficiency. *J Thromb Haemost.* 2003;1:1852-3.
22. Zhang B, McGee B, Yamaoka JS, et al. Combined deficiency of factor V and factor VIII is due to mutations in either LMAN1 or MCFD2. *Blood.* 2006;107:1903-7.
23. Peyvandi F, Tuddenham EG, Akhtari AM, et al. Bleeding symptoms in 27 Iranian patients with the combined deficiency of factor V and factor VIII. *Br J Haematol.* 1998;100:773-6.
24. Bolton-Maggs PHB, Chalmers EA, Collins PW, et al. A review of inherited platelet disorders with guidelines for their management on behalf of the UKHCDO. *BJM.* 2006;135:603-33.
25. Candia E de, Pecci A, Ciabattoni G, et al. Detective platelet responsiveness to thrombin and protease-activated receptors agonists in a novel case of gray platelet syndrome: correlation between the platelet defect and the alfa granule content in the patient and four relatives. *J Thromb Haemost.* 2006;5:551-9.
26. George JN, Caen JP, Nurden AT. Glanzmann's thrombasthenia: the spectrum of clinical disease. *Blood.* 1990;75:1383-95.
27. Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first 20 years. *Blood.* 1997;90:2515-21.
28. Balduini CL, Noris P, Belletti S, et al. In vitro and in vivo effects of desmopressin on platelet function. *Haematologica.* 1999;84:891-6.

29. Poon M-C, D'Oiron R, Depka M von, et al. Prophylactic and therapeutic recombinant factor VIIa administration to patients with Glanzmann's thrombasthenia: results of an international survey. *J Thromb Haemost.* 2004;2:1096-103.
30. Almeida AM, Khair K, Hann I, et al. The use of recombinant factor VIIa in children with inherited platelet function disorders. *Br J Haematol.* 2003;121:477-81.

De organisatie van de hemofiliezorg in Nederland

F.W.G. Leebeek, E.P. Mauser-Bunschoten, J. van der Meer †

Inleiding

Hemofilie is een erfelijke, chronische aandoening met een lage prevalentie. In Nederland zijn ongeveer 1600 patiënten met hemofilie, waarvan 85% met hemofilie-A. De zorg bestaat met name uit de begeleiding van de patiënten bij het voorkomen, en zo nodig behandelen, van bloedingen door het gebruik van stollingsfactorconcentraten, en de coördinatie van de behandeling bij operaties en traumata. De zorg vraagt echter ook om andere specifieke expertise. Met name bij de oudere patiënten is er vaak sprake van een ernstige hemofilie-artropathie die een speciale, multidisciplinaire behandeling en begeleiding vereist samen met orthopedisch chirurgen, revalidatieartsen en fysiotherapeuten. Daarnaast zijn er diverse complicaties van de hemofiliebehandeling mogelijk, zoals virale infecties en remmerontwikkeling. Er is speciële laboratoriumdiagnostiek vereist voor stollingsfactormetingen en remmerbepaling. Ook dient er erfelijkheidsvoorlichting te kunnen worden gegeven. De zorg voor hemofiliepatiënten vereist daarom multidisciplinaire expertise en vaardigheden die alleen kunnen worden opgedaan wanneer er voldoende hemofiliepatiënten in een ziekenhuis worden behandeld en gevolgd. Gezien de lage prevalentie van de ziekte is het daarom logisch en noodzakelijk dat de zorg voor hemofilie in gespecialiseerde centra is geconcentreerd. Hierbij komt dat de zorg voor hemofiliepatiënten zeer duur is door de hoge kosten van de stollingsfactorproducten. De noodzaak voor een meer gecentreerde en multidisciplinaire zorg werd reeds in 1996 door de gezamenlijke hemofiliebehandelaars onderkend en vastgelegd in een consensusdocument *Hemofilie: behandeling en verantwoordelijkheid*, dat is geschreven door een voorbereidingswerkgroep onder voorzitterschap van prof. dr. E. Briët.¹

Beleidsvisie hemofilie

Tot een aantal jaren geleden was de hemofiliebehandeling verspreid over een groot aantal ziekenhuizen in Nederland en ontbrak het aan structuur, waardoor er geen duidelijk zicht was op de kwaliteit van behandeling en zorg. In 1999 is door de toenmalige minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS), mw. dr. E. Borst-Eijlers, de *Beleidsvisie Hemofilie* opgesteld, die op 1 januari 2000 in werking is getreden.² Deze beleidsvisie is opgesteld op grond van artikel 8 van de Wet op Bijzondere Medische Verrichtingen (WBMV) en bevat veel van de aanbevelingen die

de hemofoliebehandelaars in 1996 reeds formuleerden in de hemofolieconsensus.¹ In de *Beleidsvisie Hemofolie* worden aanverwante hemostasestoornissen die behandeling behoeven met dure hemostatica (bijvoorbeeld ziekte van von Willebrand), ook gerekend tot de hemofolie. Deze hemostasestoornissen zijn genoemd in *tabel 12.1*. Het doel hiervan was de zorg van hemofoliepatiënten te verbeteren door concentratie van kennis en ervaring in een beperkt aantal gespecialiseerde ziekenhuizen. Dit heeft ertoe geleid dat aanvankelijk 16 ziekenhuizen zijn aangewezen als hemofoliebehandelcentrum (HBC). Later werd dit aantal teruggebracht tot 13 centra, waaronder alle academische ziekenhuizen en een aantal geografisch over Nederland verspreide algemene ziekenhuizen. In 2002 is een evaluatie van deze beleidsvisie uitgevoerd door het College van zorgverzekeraars (CVZ). Hieruit kwam naar voren dat een deel van de behandelcentra niet voldeed aan de in de beleidsvisie gestelde eisen.³ In 2003 is een vervolgevaluatie van deze beleidsvisie uitgevoerd waarin is gesteld dat zes centra aan de criteria voldoen en voldoende patiënten onder behandeling hebben. Het advies was dat deze zes ziekenhuizen zouden moeten worden aangewezen als *comprehensive care centrum* en dat er zeven ziekenhuizen zouden moeten worden aangewezen als hemofoliebehandelcentrum.⁴ Uiteindelijk is ervoor gekozen de huidige structuur met 13 hemofoliebehandelcentra te laten bestaan, waarvan 10 centra ook kinderen met hemofolie behandelen.

Tabel 12.1 Specificatie van de omschrijving van hemofolie en aanverwante hemostasestoornissen²

Congenitale hemofolie-A
Draagster van hemofolie-A
Verworven hemofolie-A
Congenitale hemofolie-B
Draagster van hemofolie-B
Verworven hemofolie-B
Ziekte van von Willebrand waarvoor behandeling met stollingsproducten nodig is
Verworven ziekte van von Willebrand
Congenitale (geïsoleerde) stollingsfactordeficiënties
Congenitale trombocytopathie

Hemofoliebehandelcentra

In Nederland zijn op dit moment 13 erkende hemofoliebehandelcentra (*tabel 12.2*). De voorwaarde voor de erkenning als HBC is dat er ten minste tien patiënten met ernstige hemofolie in het centrum onder behandeling zijn. De overige voorwaarden waaraan ziekenhuizen moeten voldoen om aangewezen te worden als hemofoliebehandelcentrum, staan genoemd in *tabel 12.3*.

In deze HBC's zijn artsen en verpleegkundigen aanwezig die ervaring hebben met de behandeling van patiënten met hemofolie en aanverwante hemostasestoornissen. Niet

alleen moet er ervaring zijn met de behandeling van hemofiliepatiënten, wanneer bij hen een bloeding is ontstaan, maar ook met de begeleiding van deze patiënten rondom operaties en na traumata.

In een HBC worden hemofiliepatiënten bij voorkeur minstens één keer per jaar poliklinisch gezien en worden eventuele operaties of ingrepen uitgevoerd. Voor iedere patiënt wordt een individueel behandelplan opgesteld, waarin de gegevens over de soort en ernst van de hemofilie zijn opgenomen, alsmede over de behandeling bij bloedingen.

De begeleiding van draagsters van hemofilie is een belangrijke taak van het HBC. Voor draagsters met een verlaagd factor VIII of factor IX die afhankelijk zijn van DDAVP of stollingsfactorconcentraten, is het advies zich, conform deze beleidsvisie, te laten registreren en behandelen in een HBC. Zij kunnen dan een behandeladvies krijgen bij bloedingen en rondom operaties. Voor alle draagsters van hemofilie is erfelijkheidsvoorlichting en begeleiding rondom zwangerschap noodzakelijk. Bij kinderwens wordt geadviseerd bijtijds contact op te nemen met een hemofiliebehandelcentrum voor genetische adviezen en eventueel draagsteronderzoek. In de behandelcentra die aan een academisch centrum verbonden zijn, is een afdeling Klinische Genetica verbonden.

In het HBC dienen er speciële laboratoriumvoorzieningen voor stollingsonderzoek te zijn en moet er gedurende 24 uur per dag hemostaseonderzoek (onder andere factor-VIII- en factor-IX-bepalingen, remmerbepaling) kunnen worden verricht. Moleculaire diagnostiek naar mutaties in het factor-VIII- of factor-IX-gen wordt verricht in het Leids Universitair Medisch Centrum, het Universitair Medisch Centrum Utrecht en het Academisch Medisch Centrum Amsterdam

Tabel 12.2 Hemofiliebehandelcentra in Nederland anno 2009²

Plaats	Ziekenhuis	Doelgroep
Amsterdam	Emma kinderziekenhuis en Academisch Medisch Centrum	Kinderen en volwassenen
Amsterdam	VU medisch centrum	Kinderen en volwassenen
Breda	Amphia Ziekenhuis, locatie Molengracht	Kinderen en volwassenen
Den Haag	HagaZiekenhuis, locatie Leyenburg	Volwassenen
Eindhoven	Catharina-ziekenhuis (kinderen) en Máxima Medisch Centrum (volwassenen)	Kinderen en volwassenen
Groningen	Beatrix kinderkliniek en Universitair Medisch Centrum Groningen	Kinderen en volwassenen
Haarlem	Kenemer Gasthuis, locatie zuid	Volwassenen
Heerlen	Atrium Medisch Centrum	Volwassenen
Leiden	Leids Universitair Medisch Centrum	Kinderen en volwassenen
Maastricht	Academisch Ziekenhuis Maastricht	Kinderen en volwassenen
Nijmegen	Universitair Medisch Centrum Nijmegen St Radboud	Kinderen en volwassenen
Rotterdam	Erasmus MC-Sophia (kinderen) en Erasmus MC-Centrumlocatie (volwassenen)	Kinderen en volwassenen
Utrecht	Universitair Medisch Centrum Utrecht, Van Creveldkliniek-Hematologie	Kinderen en volwassenen

Tabel 12.3 Voorwaarden waaraan een hemofiliebehandelcentrum moet voldoen conform Beleidsvisie Hemofilie²

Voorwaarde	Toelichting
Voldoende kennis en ervaring met verschillende aspecten van hemofilie	Behandeling en preventie van bloedingen Complicaties van bloedingen Complicaties van substitutietherapie Tandheelkundige zorg Orthopedische behandel mogelijkheden Toepassing van fysiotherapie Sociale en verzekeringsgeneeskundige problematiek Genetische aspecten en daaruit voortvloeiende preventiemogelijkheden en voorlichting Begeleiding van zwangerschap van draagsters
Ervaren en multidisciplinair behandelteam aanwezig	Kinderarts, internist (hematoloog), orthopeed, revalidatiearts, fysiotherapeut, tandarts*, maatschappelijk werker, psycholoog*
Patiëntenzorg 24 uur per etmaal gegarandeerd, laboratoriumfaciliteiten voor het verrichten van uitgebreid stollingsonderzoek	Het centrum dient 24 uur per dag goed telefonisch bereikbaar te zijn
Voldoende deskundigheid omtrent gecompliceerde behandelingswijzen (remmers) en virusinfecties	Hiv- en hepatitis-C-behandeling
Patiënten worden regelmatig, maar minimaal eenmaal per jaar gecontroleerd	De frequentie van controle is afhankelijk van de ernst van de ziekte
Verpleegkundige kennis dient aanwezig te zijn voor begeleiding van patiënten	Begeleiding van thuisbehandeling
De benodigde hemostatica voor alle in behandeling zijnde patiënten zowel klinisch als poliklinisch en in de thuissituatie dienen volledig ten laste te worden gebracht van het ziekenhuisbudget en worden op basis van nacalculatie vergoed door de ziektekostenverzekeraars	Deze kosten zullen op basis van nacalculatie (dus werkelijke kosten) aan het budget van het ziekenhuis worden toegevoegd

* De noodzakelijke aanwezigheid van deze zorgverleners zijn vervallen bij de evaluatie beleidsvisie in 2002.

Toediening stollingsfactoren buiten de hemofiliebehandelcentra

Zoals in de bovenstaande paragraaf is gesteld, vindt behandeling met stollingsfactorproducten normaliter plaats in een HBC. Bij ernstige of levensbedreigende bloedingen of operaties moet de patiënt daarom naar een HBC worden verwezen. In overleg met de AmbulanceZorg Nederland is afgesproken dat patiënten met hemofilie direct worden getransporteerd naar een HBC, mits de klinische conditie van de patiënt dit mogelijk maakt, en de patiënt zelf aangeeft of kenbaar maakt door middel van een SOS-kaart dat hij hemofilie heeft. Soms kan het in acute situaties medisch noodzakelijk zijn aan een patiënt stollingsfactorconcentraat toe te dienen in een dichtbij gelegen ziekenhuis dat geen hemofiliebehandelcentrum is, en dat de patiënt daarna alsnog wordt vervoerd naar een HBC. Voorop staat dat de behandeling met stollingsproducten niet onnodig mag worden vertraagd door logistieke problemen. Ook zijn er patiënten die ruim een uur reizen van het HBC wonen en voor een milde bloeding niet naar het behandelcentrum willen gaan. Bij kinderen die nog niet thuis door de ouders worden geprikt, bijvoorbeeld voor profylaxe, kunnen de stollingsfactoren in een nabijgelegen ziekenhuis door

de kinderarts worden toegediend. De afspraak is dat dosering van stollingsfactoren die worden gebruikt voor de behandeling van hemofilie en aanverwante stoornissen, altijd onder verantwoordelijkheid van een arts uit een HBC plaatsvindt. Hiervoor dient een behandelovereenkomst te worden opgesteld, waarin een behandelplan is opgenomen, dat door de behandelend arts en de hemofiliebehandelaar is ondertekend. De praktische toediening van stollingsfactoren geschiedt onder verantwoordelijkheid van het ziekenhuis waar de toediening plaatsheeft.

Sommige patiënten met matig ernstige of milde hemofilie hebben thuis een voorraad stollingsfactorproducten die door de arts van het HBC is voorgeschreven. Deze stollingsfactorproducten kunnen dan in het geval van (milde) bloedingen in het nabijgelegen ziekenhuis worden toegediend. Als een patiënt geen stollingsfactoren thuis heeft, kunnen deze door het lokale ziekenhuis worden besteld en later via het HBC bij de ziektekostenverzekeraar worden gedeclareerd, mits aan de bovengenoemde voorwaarden is voldaan. Hiervoor dienen lokale afspraken tussen het HBC en de desbetreffende lokale ziekenhuizen te worden gemaakt.

Patiënten met ernstige hemofilie behandelen zichzelf veelal thuis of, in geval van jonge kinderen, prikken de ouders/verzorgers. Hiervoor krijgen de patiënten of ouders/verzorgers een zorgvuldige instructie en training. Hierbij wordt niet alleen gelet op de wijze van oplossen, het aanprikken van de vene en toediening van de stollingsfactorconcentraten, maar wordt ook aandacht geschonken aan kennis over de ziekte, de behandeling en de mogelijke complicaties. Vervolgens dienen zij zichzelf, volgens het door het hemofiliebehandelcentrum opgestelde behandelplan, thuis intraveneus stollingsfactorconcentraten toe. Bij jonge kinderen geschiedt dit door de ouders. De stollingsfactorconcentraten worden voorgeschreven door de artsen van het HBC.

Registratie van toegediende stollingsfactorproducten

Het is van groot belang een goede registratie te hebben van de aan een patiënt uitgegeven en toegediende stollingsfactoren. Ervaringen in het verleden, zoals de overdracht van virale infecties en het optreden van remmende antistoffen door toediening van stollingsfactorproducten, hebben het belang van een goede registratie van de uitgifte en het gebruik van de stollingsfactoren aangetoond. Het HBC registreert daarom de aan iedere individuele patiënt uitgegeven stollingsfactorconcentraten in het kader van artikel 6 van het Besluit Bloedproducten van 3 april 1999. Ondanks het feit dat de nieuwere recombinantstollingsfactorproducten geen bloedproduct meer zijn (Wet inzake Bloedvoorziening, 1998) is de registratie van toediening van deze stollingsfactorproducten in verband met de incidentiebepaling van bijwerkingen, zoals remmende antistoffen, noodzakelijk. Door goede registratie van bijwerkingen kunnen calamiteiten tijdig worden onderkend, zodat verdere schade wordt voorkomen. Daarnaast is er door de Nederlandse Vereniging van Hemofiliebehandelaars (NVHB) een calamiteitenplan opgesteld, dat in werking treedt bij onverwachte ernstige bijwerkingen of plotselinge tekorten aan producten. Dit plan wordt eens in de twee jaar bijgewerkt.

Het is van groot belang te komen tot een landelijk registratiesysteem voor hemofiliepatiënten in Nederland, waarbij data ten aanzien van type en ernst van de hemofilie, productgebruik en het ontstaan van bijwerkingen worden geregistreerd.

De kosten van de stollingsfactorproducten zijn erg hoog en vormen de grootste kostenpost bij de behandeling van en de zorg voor hemofiliepatiënten. In 2008 bedroegen deze kosten meer dan 100 miljoen euro. De kosten van de stollingsfactorproducten worden door de zorgverzekeraars op basis van nacalculatie volledig vergoed aan de hemofiliebehandelcentra. Voorwaarde is dat de patiënt staat ingeschreven bij een behandelcentrum en dat er voor de desbetreffende patiënt een behandelplan is opgesteld. Binnen de ontwikkelde DBC-structuur is de hemofiliezorg opgenomen, maar de kosten voor stollingsfactorproducten vallen hier buiten.

Multidisciplinair behandelteam

De behandeling en de begeleiding van patiënten met hemofilie vergen een multidisciplinaire aanpak.² In een HBC is daarom een multidisciplinair behandelteam aanwezig. Dit team bestaat uit een hematoloog of internist en kinderarts, hemofilieverpleegkundige, fysiotherapeut, orthopedisch chirurg, revalidatiearts en maatschappelijk werker. De internist(-hematoloog) of kinderarts is als hemofiliebehandelaar primair verantwoordelijk voor de behandeling van de hemofiliepatiënt en coördineert de multidisciplinaire zorg van de patiënt. De taak van de hemofilieverpleegkundige is, naast de directe patiëntenzorg, het begeleiden van stollingsfactortoediening in het ziekenhuis en scholing van andere verpleegkundigen. Zij verzorgen grotendeels de opleiding van ouders en patiënten voor de thuisbehandeling van hemofilie. Ook andere specialisten zijn betrokken bij de zorg voor hemofiliepatiënten en zijn deel van het multidisciplinair team: de gynaecoloog is betrokken bij de begeleiding van de zwangerschap van draagsters van hemofilie en vrouwen met aanverwante hemostasestoornissen. De maag-darm-leverarts en infectioloog zijn betrokken bij de behandeling van virale infecties die in het verleden door gecontamineerde bloedproducten zijn overgebracht zoals hiv en hepatitis-C. Met de kaakchirurg of tandarts dient er regelmatig overleg te zijn indien hemofiliepatiënten een tandheelkundige ingreep moeten ondergaan. De klinisch geneticus is betrokken bij erfelijkheidsadvies en onderzoek naar draagsterschap van hemofilie. Voor een optimale samenwerking wordt er regelmatig multidisciplinair overlegd, waarbij organisatorische kwesties, maar ook patiëntgerelateerde problemen worden besproken.

Organisaties betrokken bij de hemofiliezorg in Nederland

Nederlandse Vereniging van Hemofiliebehandelaars

De hemofiliebehandelaars uit de 13 behandelcentra zijn verenigd in de NVHB. De NVHB komt minimaal viermaal per jaar bijeen om nieuwe ontwikkelingen in de organisatie van de hemofiliezorg en behandeling van hemofilie te bespreken. Bij de NVHB-vergadering zijn ook toehoorders aanwezig, zoals een vertegenwoordiger van de Nederlandse Netwerk

van Hemofilie Verpleegkundigen (NVHV), de Nederlandse Vereniging voor Hemofilie-Patiënten (NVHP) en de producenten van stollingsfactorproducten. Een belangrijke taak van de NVHB is de registratie van complicaties en bijwerkingen van hemofiliebehandeling. Hiervoor is een landelijk registratiesysteem opgezet (KWARK). Deze meldingen worden eens in de drie maanden door de NVHB-leden gerapporteerd en besproken tijdens de NVHB-vergaderingen. Ook worden nieuwe wetenschappelijke onderzoeken besproken, alsmede gecompliceerde casuïstiek. Binnen de NVHB fungeert een wetenschappelijke adviesraad die landelijke onderzoeksvoorstellen afkomstig van een HBC of andere instelling beoordeelt en hierover advies uitbrengt. Daarnaast heeft de NVHB dit consensusdocument opgesteld over de behandeling van hemofilie.

Nederlandse Vereniging Hemofilie Verpleegkundigen

De hemofilieverpleegkundigen uit de 13 hemofiliebehandelcentra zijn verenigd in de NVHV. De NVHV komt ten minste drie keer per jaar bijeen. Er worden bijscholingsdagen verzorgd in samenwerking met de NVHP en NVHB. Er worden landelijke protocollen en richtlijnen ontwikkeld voor verpleegkundige zorg van hemofiliepatiënten met als doel kennisuitwisseling op het gebied van hemofilie. Een vertegenwoordiger van de NVHV is als toehoorder aanwezig bij de NVHB-vergadering.

Nederlandse Vereniging van Hemofilie-Patiënten

De patiënten met hemofilie hebben een goed functionerende patiëntenorganisatie, NVHP. De NVHP behartigt de zaken voor patiënten met hemofilie en andere stollingstoornissen. Er is een uitstekende samenwerking met de Nederlandse Vereniging van Hemofiliebehandelaars. De NVHP stelt zich ten doel de behartiging van het welzijn van personen met hemofilie en overige aanverwante erfelijke bloedingsziekten. Het betreft zowel collectieve als individuele behartiging voor mensen met hemofilie, draagsters van hemofilie, de ziekte van von Willebrand, de ziekte van Glanzmann, het syndroom van Bernard-Soulier en overige stollingsfactordeficiënties. De NVHP organiseert jaarlijks bijeenkomsten voor haar leden. Zij geeft viermaal per jaar het tijdschrift *Faktor* uit. Het informeren van patiënten en familieleden (waaronder draagsters en partners) is een belangrijke doelstelling van de NVHP. Daartoe zijn in samenwerking met de hemofiliebehandelaars folders en informatiemateriaal opgesteld over uiteenlopende onderwerpen die met hemofilie te maken hebben. De NVHP organiseert ook meerdaagse activiteiten in de vorm van een kampeerweekend voor gezinnen met jonge kinderen en een speciale middag voor jongeren en een zeilweekend voor jongvolwassenen. Op deze bijeenkomsten en activiteiten leren patiënten en familieleden van patiënten elkaar kennen en kunnen zij ervaringen met elkaar delen. Naast voorlichting en lotgenotencontact behartigt de NVHP ook de collectieve belangen in de breedste zin van het woord.

Er is een website (www.nvhp.nl) waar informatie kan worden gevonden en opgevraagd. Hier worden links getoond die voor patiënten van belang kunnen zijn. Een vertegenwoordiger van de NVHP is als toehoorder aanwezig bij de NVHB-vergadering.

Hemofilie Platform

Het Hemofilie Platform is een overlegorgaan waarin alle organisaties die betrokkenen zijn bij de hemofiliezorg, namelijk de patiëntenorganisatie (NVHP), de hemofiliebehandelaars (NVHB), de producenten van stollingsfactoren en vertegenwoordigers daarvan, de zorgverzekeraars, apothekers, vertegenwoordigers van de ziekenhuizen, en diverse onderdelen van het ministerie van VWS vertegenwoordigd zijn. Het platform komt twee keer per jaar bijeen.

Internationale organisaties

Er zijn een groot aantal internationale organisaties die zich bezighouden met hemofilie en aanverwante stoornissen. De *World Federation for Haemophilia* (WFH) is een belangrijke, wereldwijd actieve koepelorganisatie voor de patiëntenorganisaties. De WFH organiseert tweejaarlijks het WFH-congres voor iedereen die zich met de zorg voor hemofilie en aanverwante stoornissen bezighoudt, zoals artsen, verpleegkundigen fysiotherapeuten, andere paramedici en patiënten. Het *European Hemophilia Consortium* (EHC) is de Europese organisatie voor de patiëntenverenigingen. In 2007 is door een aantal internationale hemofiliebehandelaars de *European Association for Haemophilia and Allied Disorders* (EAHAD) opgericht. Het doel van deze organisatie is het verbeteren van de zorg voor patiënten met hemofilie en aanverwante hemostasestoornissen en het verbeteren van het onderwijs op het gebied van stollingstoornissen. Daarnaast beoogt men het wetenschappelijk onderzoek op het gebied van hemofilie en aanverwant ziekten te stimuleren. De EAHAD is voortgekomen uit een Europese interdisciplinaire werkgroep die als doel had om de principes van hemofiliezorg in Europa vast te leggen. Inmiddels is dit vastgelegd en gepubliceerd in een document.⁵ Ook is de *European Haemophilia Safety Surveillance* (EUHASS) opgericht en is er een Europees curriculum opgesteld voor Hemostase en Trombose.⁶

Samenvatting

In Nederland wordt de organisatie van de zorg voor hemofiliepatiënten gecoördineerd vanuit 13 behandelcentra, die door de minister van VWS zijn aangewezen. In deze hemofiliebehandelcentra zijn gespecialiseerde artsen en verpleegkundigen die zorg dragen voor een goede kwaliteit van alle aspecten van hemofiliebehandeling in samenwerking met een multidisciplinair behandelteam. Alle patiënten met hemofilie hebben een individueel behandelplan, waarin de aard en ernst van de hemofilie en de behandeling is vastgelegd. Iedere patiënt kan adequaat worden behandeld door de beschikbaarheid van verschillende stollingsfactorconcentraten. Bij de hemofiliezorg zijn diverse landelijke organisaties betrokken die een hoge kwaliteit en continuïteit van zorg nastreven en bewaken.

Literatuur

1. NVHP/CBO/NVHB, Syllabus Consensus Hemofilie: behandeling en verantwoordelijkheid, 1996: ISBN 90-6919-191-2.
2. Borst-Eijlers E. Beleidsvisie hemofilie [Nr.CSZ/ZT-9820982]. Staatscourant. 1999;161:8 (www.minvws.nl).
3. Verduijn JP. Evaluatie Beleidsvisie hemofilie, nulmeting. College voor zorgverzekeringen, afdeling curatieve zorg [Mofo0865a]. Januari 2002.
4. Verduijn JP. Vervolgevaluatie Beleidsvisie hemofilie. College voor zorgverzekeringen, sector curatieve zorg [23068627]. Oktober 2003.
5. Colvin BT, Astermark J, Fischer K, et al, for the Inter Disciplinary Working Group. European principles of haemophilia care. *Haemophilia*. 2008;14:361-74.
6. Astermark J, Negrier C, Hermans C, et al. European curriculum for thrombosis and haemostasis. *Haemophilia*. 2009;15:337-44.

Organisatie, kwaliteit en veiligheid van de hemofiliebehandeling vanuit de patiënt gezien: visie van de Nederlandse Vereniging van Hemofilie-Patiënten

E.M.G.J. Schipper-Reintjes, F.M. Dekker

Inleiding

Mensen met een chronische ziekte, zoals hemofilie, zijn gedurende hun hele leven afhankelijk van een goede gezondheidszorg. De in de afgelopen 40 jaar sterk verbeterde behandelingsmogelijkheden hebben ertoe geleid dat de ongeveer 1600 mensen met hemofilie in ons land een grote mate van onafhankelijkheid hebben bereikt in hun maatschappelijk functioneren. Toch zullen zij in de toekomst afhankelijk blijven van stollingsfactorproducten, hemofiliebehandelcentra en gespecialiseerde artsen.

Wij hebben gebruikgemaakt van informatie van het onderzoek *Hemofilie in Nederland* (HIN), waarmee in 1972, 1978, 1985, 1992 en 2001 uitgebreid landelijk onderzoek onder mensen met hemofilie is verricht.^{1,2} De Nederlandse Vereniging van Hemofilie-Patiënten (NVHP) is nauw betrokken bij het HIN-onderzoek. Dit longitudinale onderzoek is een cohortonderzoek naar de medische en sociale omstandigheden van mensen met hemofilie in Nederland, dat wordt uitgevoerd door het Leids Universitair Medisch Centrum.

Via algemene patiënten-/consumentenorganisaties, in Nederland vooral de Nederlandse Patiënten/Consumenten Federatie (NP/CF), de Chronisch zieken en Gehandicapten Raad (CG-raad) en de categorale patiëntenorganisaties, zoals de in 1971 opgerichte NVHP, komen de wensen van mensen met een chronische ziekte met betrekking tot behandeling, opvang en begeleiding naar boven. De NVHP heeft een hoge organisatiegraad, stelt zich actief op en bepleit op krachtige wijze belangen bij de overheid, ziektekostenverzekeraars, behandelaars en producenten van stollingsproducten. Echter, ook op internationaal niveau, via haar lidmaatschap van het *European Hemophilia Consortium* én de *World Federation of Hemophilia*, behartigt de NVHP de belangen van mensen met hemofilie of een aanverwante erfelijke stollingsafwijking. Ongeveer 80% van de mensen met een ernstige vorm van hemofilie is bij de NVHP aangesloten.² De NVHP richt zich ook op mensen met een andere erfelijke stollingsafwijking. Zo kent de NVHP werkgroepen voor mensen met de ziekte van von Willebrand, de ziekte van Glanzmann en overige zeer zeldzame stollingsafwijkingen.

Organisatie van de hemofiliebehandeling

De behandeling van hemofilie is meer dan alleen het toedienen van stollingsfactorproducten. Het erfelijke en chronische karakter van de ziekte en vooral de door leeftijd én behandelingsverleden ontstane verschillen tussen groepen patiënten, maken het wenselijk dat de behandeling, controle en begeleiding van mensen met hemofilie plaatsvinden door, of onder de supervisie van gespecialiseerde hemofiliebehandelcentra.

De rol van de NVHP

De NVHP ziet haar rol voornamelijk op het gebied van voorlichting, belangenbehartiging en lotgenotencontact. Om de rol van voorlichter te kunnen vervullen worden veel middelen gebruikt. Als voorlichtingsmateriaal ontwikkelt de NVHP folders en brochures. Ook geeft zij een kwartaalblad (*Faktor*) en boeken uit. Zij organiseert voorlichtingsbijeenkomsten en geeft telefonische voorlichting en voorlichting via de website www.nvhp.nl. Naast de zorg voor hemofiliepatiënten ijvert de NVHP ook voor een adequate zorg voor obligate en potentiële draagsters van hemofilie. De NVHP richt haar voorlichtingsactiviteiten ook op deze doelgroep. De NVHP ondersteunt de visie dat draagsters van hemofilie actief moeten worden begeleid. Dit betekent onder meer dat ook bij draagsters het stollingsfactorgehalte bekend moet zijn, teneinde medische klachten die ten gevolge van een verlaagd stollingsfactorgehalte kunnen ontstaan, te voorkomen en te behandelen.

Aanbeveling

Naast de directe zorg moet er een adequate voorlichting zijn over hemofilie in het algemeen en deelaspecten in het bijzonder. Het moet de mens met hemofilie die informatie opleveren die hem (of haar) in staat stelt de gevolgen van hemofilie op medisch en maatschappelijk niveau te accepteren en daarnaar te handelen (niveau C, graad 4).

Kwaliteit en veiligheid van stollingsproducten

Hemofiliezorg omvat een aantal aspecten. De beschikbaarheid van geregistreerde veilige stollingsfactorproducten en de keuzevrijheid spelen daarbij ook een rol.

In het verleden was het grootste gemeenschappelijke belang van mensen met hemofilie de ontwikkeling van therapie die behandeling van bloedingen mogelijk moest maken. Inmiddels is er een omvangrijke markt van aanbieders van stollingsfactorproducten ontstaan. Jaarlijks publiceert de NVHP een overzicht van de stollingsfactorproducten die in Nederland op de markt zijn (zie ook *bijlage 2*). Een geactualiseerd overzicht verschijnt jaarlijks in het derde kwartaal van het verenigingsblad *Faktor*.

De NVHP vindt het belangrijk inzicht te hebben in de beschikbaarheid en het gebruik van stollingsproducten. Zij stelt zich op het standpunt dat iedere patiënt moet kunnen beschikken over het stollingspreparaat van zijn keuze, met als voorwaarde dat het preparaat past bij de behandeling van het ziektebeeld. De NVHP stelt zich op het

standpunt dat de diverse stollingsfactorproducten in voldoende mate beschikbaar dienen te zijn. Zij ziet dit als de verantwoordelijkheid van de overheid, de farmaceutische industrie en de zorgverzekeraars in Nederland.

Uit het laatste HIN-onderzoek blijkt dat het verbruik van de stollingsfactorproducten in de loop der jaren geleidelijk is toegenomen.¹ Een belangrijke oorzaak is de groei van de op preventie van bloedingen gerichte therapie (profylaxe), en de toename van het aantal orthopedische operaties. Ook de toegenomen levensverwachting van mensen met hemofilie, de jaarlijkse aanwas van kinderen met ernstige hemofilie, de gestage groei in lichaamsgewicht van de totale groep en immigratie dragen bij aan het toegenomen gebruik van stollingsfactorproducten.

De volgende kwalitatieve eisen worden gesteld aan stollingsfactorproducten. Bij stollingsfactorproducten die zijn bereid uit bloedplasma, mag er geen kans zijn op overdracht van bekende virussen/ziekteverwekkers (hepatitis-A/B/C-virus, hiv, HTLV, parvovirus) en een zo gering mogelijk risico op overdracht van onbekende ziekteverwekkers. Er moet een zo gering mogelijke kans zijn op het optreden van allergische reacties tijdens of kort na de toediening, en een zo laag mogelijk risico op het ontwikkelen van remmende antistoffen tegen factor VIII, factor IX of andere stollingsfactoren. Bij stollingsfactorproducten die bereid zijn met behulp van recombinant-DNA-technieken, moet er een zo gering mogelijke kans op bijwerkingen zijn, zoals het optreden van allergische reacties tijdens of kort na de toediening, en een zo laag mogelijk risico op het ontwikkelen van remmende antistoffen tegen factor VIII of factor IX. In Nederland is vóór de invoer van adequate virusinactivatiemethoden circa 15% van de hemofiliepatiënten besmet met het hiv-virus, en 66% van de patiënten is besmet met het hepatitis-C-virus.³ Door deze in het verleden opgetreden virusoverdracht is de patiëntengroep uiterst alert op het terrein van (virus)veiligheid van stollingsfactorproducten. Het kan op individueel niveau betekenen dat er uitgesproken wensen leven ten aanzien van de voorkeur voor een bepaald stollingsfactorproduct.

Registratie van gebruik van stollingsfactorproducten is om reden van traceerbaarheid onontbeerlijk. De eerste verantwoordelijkheid hiervoor ligt bij de apotheker. Voor patiënten die op thuisbehandeling staan, is een gangbare wijze de registratie van de toegediende stollingsfactorproducten in een logboek. Tevens is er een verregaande ontwikkeling van een elektronisch logboek. De elektronische registratie is een begin van het streven om te komen tot een gemeenschappelijk computerregistratiesysteem. Dit zal uiteindelijk de zorg van de hemofiliepatiënt ten goede komen. De NVHP onderschrijft dit van harte.

Aanbevelingen

- De NVHP stelt zich op het standpunt dat de diverse stollingsfactorproducten in voldoende mate beschikbaar dienen te zijn. Zij ziet dit als de verantwoordelijkheid van de overheid, de farmaceutische industrie en de zorgverzekeraars in Nederland (niveau C, graad 4).

- De NVHP pleit voor maximale veiligheid van de beschikbare stollingsfactorproducten. Het betreft hier zowel uit plasma vervaardigde stollingsfactorproducten als recombinantstollingsfactorproducten (niveau C, graad 4).

Coördinatie van de multidisciplinaire zorg

Hemofiliepatiënten zijn veelal ook aangewezen op andere specialismen, zoals de internist-infectioloog, de maag-darm-lever (MDL)-arts, de orthopedisch chirurg, revalidatiearts en anderen. Het is cruciaal dat er goed overleg is tussen de hemofiliebehandelaar en de andere specialisten. Hierbij is het noodzakelijk dat de hemofiliebehandelaar altijd de rol heeft van de regisseur. De geconsulteerde specialist dient op de hoogte te zijn van de specifieke medische problemen bij een persoon met hemofilie. In het geval van een hepatitis-C-infectie zijn adequate monitoring en behandeling van deze infectie in overleg met een MDL-arts/infectioloog noodzakelijk. Daarom is het van belang dat deze specialist betrokken is bij het hemofiliebehandelteam. Ook gespecialiseerde kennis op het terrein van verpleegkunde, fysiotherapie, klinische genetica, psychosociale hulpverlening of medisch-maatschappelijk werk moet goed toegankelijk zijn voor mensen met hemofilie, hun ouders, partners of andere vertrouwenspersonen.

Aanbeveling

Gespecialiseerde kennis op het terrein van verpleegkunde, fysiotherapie, klinische genetica, psychosociale hulpverlening of medisch-maatschappelijk werk moet goed toegankelijk zijn voor mensen met hemofilie, hun ouders, partners of andere vertrouwenspersonen (niveau C, graad 4).

Thuisbehandeling

Thuisbehandeling is alleen mogelijk wanneer de patiënt bereid is om de voorwaarden die gekoppeld zijn aan thuisbehandeling in acht te nemen. Het is van belang dat een goede infrastructuur aanwezig is om de behandeling te verplaatsen van de (poli) klinische ziekenhuissituatie naar de thuisomgeving. Daarbij valt te denken aan een goede 'gekoelde' opslagmogelijkheid van stollingsproducten, een goede communicatie met het ziekenhuis en goede registratie van het stollingsfactorverbruik in een logboek (eventueel elektronisch). Er moet adequate kennis over indicaties en bijwerkingen van stollingsfactorproducten zijn bij de patiënt. Het is noodzakelijk dat er aandacht is voor het jonge kind om het te laten opgroeien tot een zelfstandig mens met hemofilie. De weg hiertoe is onder meer thuisbehandeling, wat eerst door de ouders, daarna door het kind zelf kan worden toegepast. Ouders moeten de mogelijkheid hebben om (binnen een hemofiliebehandelcentrum) in een ontspannen veilige omgeving het toedienen van intraveneuze medicatie aan hun kind te leren. Van de kinderen met ernstige hemofilie jonger dan 4 jaar wordt 75% profylactisch behandeld.¹ Van de kinderen met ernstige hemofilie tussen de 4 en 12 jaar wordt 88% profylactisch behandeld, waarvan 78% thuis.¹

De instructie van de thuisbehandeling wordt afgesloten met een diploma. Dit diploma heeft echter geen juridische status. De behandelverplichting van de arts blijft echter bestaan. Daarnaast heeft ook de patiënt zelf de verantwoordelijkheid ten aanzien van zijn behandeling.

Ook voor patiënten die geruime tijd op thuisbehandeling staan en geen hinder ondervinden van hun hemofilie, is het noodzakelijk regelmatig door een hemofiliebehandelcentrum te worden gecontroleerd. Dit is niet alleen noodzakelijk om te beoordelen of de behandeling naar wens verloopt en of er geen bijzondere complicaties zijn opgetreden, maar ook om na te gaan of de gemaakte afspraken, bijvoorbeeld over de thuisbehandeling, goed worden nageleefd. Er zijn diverse materialen ontwikkeld die een juiste uitvoering van de thuisbehandeling bevorderen, zoals een instructieboek, een logboek voor de registratie en kleine afvalcontainers die bij de plaatselijke apotheek of het ziekenhuis kunnen worden ingeleverd.

Zowel voor deze groep als voor patiënten die niet op thuisbehandeling staan, moet een hemofiliebehandelcentrum beschikbaar zijn op een acceptabele reistijd van het woonadres.

Indien de behandeling in een ander ziekenhuis plaatsvindt, dient dit onder supervisie van een hemofiliebehandelcentrum plaats te vinden. Hierbij moet volgens een behandelplan worden gewerkt. Dit behandelplan moet worden opgesteld door een hemofiliebehandelcentrum in samenwerking met het lokale ziekenhuis. Opgemerkt dient te worden dat in Nederland, naast de acht academische ziekenhuizen, vijf perifere ziekenhuizen door het ministerie van VWS zijn aangewezen als hemofiliebehandelcentrum (zie *hoofdstuk 12*).

Tot slot

De patiënt heeft recht op een goed georganiseerde en beschikbare zorg. De NVHP vertegenwoordigt haar leden in de belangenbehartiging die nodig is om dit te kunnen bewerkstelligen. Uiteraard is hiervoor een goede samenwerking noodzakelijk met diverse disciplines. De NVHP heeft hiertoe zitting in het, door het ministerie van VWS in het leven geroepen overlegorgaan Platform Hemofilie. Dit is een platform waar diverse disciplines die te maken hebben met de zorg van hemofilie, samenkomen. Verder vindt er regelmatig overleg plaats met de Nederlandse Vereniging van Hemofiliebehandelaars (NVHB). Uiteraard overlegt de NVHP ook met individuele partijen. De laatste jaren is er veel verbeterd qua organisatie, kwaliteit en veiligheid van de hemofiliebehandeling. De NVHP zal altijd alert blijven en daar waar nodig is actie ondernemen in het belang van de hemofiliepatiënten in het algemeen en haar leden in het bijzonder!

Literatuur

1. Plug I. Hemophilia on the threshold of the 21st century [Proefschrift]. Leiden, 2005:82.
2. Smit C (ed), Werkgroep Hemofilie in Nederland. Hemofilie in Nederland-5. Verslag van 30 jaar onderzoek (1972-2001) naar de medische en sociale omstandigheden van mensen met hemofilie in Nederland. Leiden, 2004.
3. Mauser-Bunschoten EP. Complications of hemophilia care [Proefschrift]. Utrecht: Universiteit Utrecht, 1995:66.

Desmopressine

M. Peters

Inleiding

Desmopressine (1-deamino-8-D-arginine-vasopressine, desmopressineacetaat, DDAVP) wordt gebruikt voor de behandeling van de ziekte van von Willebrand, milde hemofilie-A, draagsters van hemofilie-A met een verlaagd factor-VIII-gehalte en trombocytopathie. In deze bijlage worden de indicaties en contra-indicaties uitgebreid beschreven.

Toedieningsvormen

- Octostim[®] (Ferring BV): neusspray 1,5 mg/ml: Flacon 2,5 ml (= 25 dosis à 150 microgram) voor intranasale toediening.
- Minrin[®] (Ferring BV): injectievloeistof 4 microgram/ml: ampul 1 ml voor i.v. toediening.
- Octostim[®] parenteraal (Ferring BV): injectievloeistof 15 microgram/ml, ampul 2 ml, voor s.c. toediening.

Let op: er is ook een intranasale toedieningsvorm met een lagere concentratie (0,1 mg/ml). De indicaties voor deze concentratie zijn diabetes insipidus en enuresis nocturna. Deze lage-concentratie-neusspray is niet effectief bij patiënten met afwijkingen van de bloedstolling.

Eigenschappen

DDAVP is een antidiuretisch hormoon dat oorspronkelijk is ontwikkeld voor de behandeling van diabetes insipidus. De urineproductie wordt na toediening tijdelijk onderdrukt. Als tweede eigenschap veroorzaakt DDAVP een stijging van factor VIII (factor-VIII), de vonwillebrandfactor-ristocetineactiviteit (VWF:RCo) en het vonwillebrandfactorantigeen (VWF:Ag)-gehalte door uitstoting van VWF uit de vaatwand. Het werkt daarom alleen bij mensen met circulerend en actief factor VIII en VWF in het bloed (dus bij patiënten met een lichte vorm van hemofilie, diverse vormen van de ziekte van von Willebrand en ook bij patiënten met een verworven of een congenitale trombocytopathie).

Het effect van de intranasale toedieningsvorm komt vrijwel altijd overeen met dat van intraveneuze toediening, mits de passage van de neus en de techniek van toediening goed zijn. Bij patiënten met een epistaxis, purulente of atopische rinitis is de kans zeer groot dat de intranasale toedieningsvorm niet of verminderd effectief is. Een piekeffect van stijging van factor VIII en VWF wordt na 30-60 minuten bereikt indien DDAVP intraveneus wordt

toegediend. Het piekeffect wordt na 60-90 minuten bereikt indien DDAVP subcutaan of intranasaal wordt toegediend. Wanneer DDAVP binnen korte tijd herhaald wordt toegediend, neemt het effect af (tachyfyxie) doordat de voorraad VWF in de endotheelcellen opdraakt. Kortdurende toediening tweemaal daags is bij de meeste patiënten met de ziekte van von Willebrand wel effectief. Bij herhaalde toediening dient het effect dagelijks te worden geëvalueerd door bepaling van de VWF- of factor-VIII-plasmaconcentratie. Als gevolg van DDAVP-toediening is er veelal kortdurende verhoging van weefselplasminogeenactivator (t-PA) in het bloed, dat zich uit in verhoogde fibrinolytische activiteit. Het is daarom aanbevelenswaardig bij bloedingen in weefsels met een verhoogde fibrinolytische activiteit, zoals bij slijmvliesbloedingen of kiesextracties, tevens antifibrinolytica (tranexaminezuur) te gebruiken.

Proefbehandeling

Alvorens tot behandeling met DDAVP over te gaan dient bij elke patiënt het effect van DDAVP-toediening op de factor-VIII, VWF:RCo en VWF:Ag, het trombocytenaantal en eventueel de PFA₁₀₀[®] te worden gecontroleerd vanwege het wisselende reactiepatroon tussen individuen. Bij een zelfde persoon is het effect van DDAVP consistent in de tijd. Tijdstippen van afname zijn voor toediening, 1 uur na en 4 uur na toediening (zie ook later). Deze proefbehandeling dient te geschieden op een moment dat de patiënt geen actieve bloeding heeft. De voorkeur gaat uit om het effect te meten na intraveneuze toediening, maar het kan ook worden uitgevoerd met het preparaat (bijvoorbeeld neusspray) dat men bij de desbetreffende patiënt zal gaan gebruiken.

Intraveneus of nasaal toegediend DDAVP kan de plasmaspiegel van factor VIII en VWF:RCo na 1 uur ongeveer twee tot zesvoudig verhogen (range 1,2-20). Deze stijging treedt op binnen 30 tot 90 minuten. Men spreekt van een voldoende respons indien het VWF:RCo > 0,30 IE/ml is en de stijging > 2 maal de uitgangswaarde is.

Recentelijk zijn enkele VWF-mutaties beschreven waarbij de halfwaardetijd van VWF verkort is, zodat het raadzaam is op een later tijdstip (4 uur na toediening) VWF:RCo en factor-VIII:C te meten om te beoordelen hoe lang de respons aanhoudt. Een meting na 24 uur lijkt minder relevant aangezien vrijwel alle patiënten dan weer op hun uitgangswaarde zitten. In hoeverre dit een relatie heeft met het bloedingsrisico, is nog niet bekend.

Bij personen met de ziekte van von Willebrand type 2 is het van belang het effect op de trombocyten te evalueren in verband met het mogelijk ontstaan van trombocytopenie bij een type 2B.

Indicaties

- Ter behandeling van lichte bloedingen of ter preventie van bloedingen bij kleinere ingrepen zoals kiesextracties bij patiënten met:
 - milde hemofilie-A met factor VIII > 0,10 IE/ml ;
 - draagsters van hemofilie-A met factor VIII > 0,10 IE/ml en < 0,50 IE/ml;
 - milde hemofilie-A en lage antistoftiter.

- Ter behandeling van lichte tot matig-ernstige bloedingen of ter preventie van bloedingen bij kleinere ingrepen zoals kiesextracties bij patiënten met:
 - ziekte van von Willebrand type 1 met VWF-gehalte > 0,10 IE/ml;
 - ziekte van von Willebrand type 2A en 2M (indien adequate respons zonder dat daarbij trombocytopenie ontstaat);
 - ziekte van von Willebrand type 2N (hierbij moet rekening worden gehouden met een korte halfwaardetijd van factor-VIII);
 - congenitale en verworven trombocytopathie*.

*Trombocytopathie

DDAVP kan effectief zijn als behandeling of preventie van milde bloedingen bij milde congenitale of verworven trombocytopathieën zoals *storage-pool disease* en bij uremie. Het is gebruikelijk ook bij trombocytopathie het effect van DDAVP te testen door de bloedingstijd of PFA100® voor en 1 uur na de toediening te meten. Het is echter niet aangetoond dat de verkorting van deze testen het klinische effect kan voorspellen. De beoordeling van de klinische respons is van groter belang.

Dosering

Volwassenen

Intraveneuze dosering en oplossing: 0,3 µg/kg opgelost in 50 tot 100 ml NaCl 0,9% in 30 minuten op geleide van pols en tensie. Bij ingrepen 30-60 minuten voor de ingreep toedienen.

Intranasale toediening: 300 µg (1 puf van 150 µg in ieder neusgat). Bij ingrepen 60-90 minuten voor de ingreep toedienen.

Subcutane toediening: 0,3 - 0,4 µg/kg. Bij ingrepen 60-90 minuten voor de ingreep toedienen.

Kinderen

Intraveneuze dosering en oplossing: 0,3 µg/kg opgelost in 10-30 ml NaCl 0,9% in 30 minuten op geleide van pols en tensie.

Intranasale toediening: bij gewicht 20-40 kg: 150 µg (1 puf in één neusgat). Bij gewicht > 40 kg: 300 µg (1 puf van 150 µg in ieder neusgat).

Algemeen

De dosering DDAVP kan elke 12-24 uur worden herhaald, afhankelijk van de ernst van de bloeding en het onderliggend lijden. Wanneer DDAVP binnen korte tijd herhaald wordt toegediend, neemt het effect af (tachyfylixie) doordat de voorraad VWF in de endotheelcellen opraakt. Ook deze reactie is sterk individueel verschillend.

Bijwerkingen

Als bijwerking kunnen door de vasodilatatie lichte hoofdpijn, tachycardie, hypotensie, roodheid van het gelaat, buikpijn, tremor en transpireren optreden, tijdens of kort na toediening, enkele uren later gevolgd door vochtretentie. Bij kinderen kan in combinatie met een ruime vochtinname een zeer ernstige hyponatriëmie ontstaan met als gevolg convulsies, coma en dood. Zelden (< 0,1%) worden duizeligheid, conjunctivitis en oedeem rondom het oog vermeld.

Bij gelijktijdig gebruik van middelen die de afgifte van ADH verstoren, zoals tricyclische antidepressiva, SSRI's, chloorpromazine, loperamide en carbamazepine (Tegretol®), is het risico op waterintoxicatie verhoogd. Ook bij gelijktijdig gebruik van NSAID's kan er hyponatriëmie optreden.

Contra-indicaties

- Contusio cerebri en/of verhoogde intracranieële druk
- Cardiovasculair lijden: angina pectoris, myocardinfarct, hartfalen, niet-gereguleerde hypertensie, neiging tot decompensatio cordis, cerebrovasculair incident en epileptische insulten in de voorgeschiedenis
- Patiënten met elektrolyteninbalans, met name bij aandoeningen met hyponatriëmie (onder andere taaislijmziekte)
- Hematurie
- Nierinsufficiëntie met klaring < 50 ml/min
- Oogletsel
- Ziekte van von Willebrand type 2B in verband met kans op trombocytopenie
- Trombotische trombocytopenische purpura

Bij ernstige hemofilie-A, alle vormen van hemofilie-B en ziekte van von Willebrand type 3 is DDAVP niet werkzaam.

Veiligheid en voorzorgsmaatregelen

Algemeen

DDAVP heeft het voordeel dat het volledig virusveilig is. De verschijnselen van vasodilatatie kunnen worden verminderd door de vloeistof tweemaal zo langzaam in te laten lopen.

Volwassenen

Door het antidiuretisch effect van DDAVP kan waterretentie en daardoor hyponatriëmie optreden. Overmatige vochtinname (per os of intraveneus) dient te worden vermeden gedurende de eerste 8-12 uur na toediening. Vooral oudere patiënten lopen een vergroot risico op het ontwikkelen van hyponatriëmie.

In de peri- en postoperatieve situatie is voorzichtigheid geboden met vloeistofoediening.

Bij toediening van DDAVP gedurende meerdere dagen aan volwassenen dient het serumnatrium te worden gecontroleerd.

Kinderen

Bij jonge kinderen tot 3 jaar en/of < 20 kg wordt DDAVP uitsluitend intraveneus gegeven.

Vooraf bij deze jonge kinderen moet men, behalve op tachycardie en flushes, bedacht zijn op het optreden van waterintoxicatie en geldt gedurende 12 uur na DDAVP-gebruik een strikte vochtbeperking van maximaal 100 ml. Dit is de reden dat in veel hemofilie-behandelcentra geen DDAVP wordt toegediend aan kinderen < 3 jaar.

Gezien het risico op ernstige bijwerkingen (convulsies, coma ten gevolge van hyponatriëmie) verdient het aanbeveling bij toediening van DDAVP aan jonge kinderen met een gewicht < 20 kg het klinisch te observeren met controle van het serumnatrium tot 24 uur na toediening. Vooral bij (jonge) kinderen of bij herhaalde toediening moet men bedacht zijn op het ontstaan van hyponatriëmie door het antidiuretische effect van DDAVP.

Gebruik tijdens graviditeit en rondom de partus

Gebruik tijdens de zwangerschap wordt ontraden. De eventuele teratogene bijwerkingen zijn onbekend en daarnaast zou DDAVP-gebruik tijdens de zwangerschap ook tot hyponatriëmie bij moeder of kind kunnen leiden, een premature partus kunnen uitlokken door het effect van oxytocine na te bootsen en intra-uteriene groeivertraging kunnen veroorzaken door verminderde bloeddorstrooming van de placenta. Zodra het kind is geboren en de navelstreng is afgeklemd, bestaat er geen contra-indicatie meer om DDAVP aan de moeder toe te dienen indien hiervoor een indicatie bestaat. Er is geen uitscheiding van DDAVP in de moedermelk.

Literatuur

- Mannucci PM. Hemostatic drugs. *N Engl J Med.* 1998;339:245-53.
- Warrier AI, Lusher JM. DDAVP: a useful alternative to blood components in moderate hemophilia A and von Willebrand disease. *J Pediatr.* 1983;102:228-33.
- Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first 20 years. *Blood.* 1997;90:2515-21.
- Ginsburg D. von Willebrand disease. In: Beutler E, Coller BS, Lichtman MA, et al (eds). *Williams haematology*. 6th edn. Philadelphia: McGraw-Hill, 2001:1813-28.
- Castaman G, Federici AB, Rodeghiero F, et al. von Willebrand's disease in the year 2003: towards the complete identification of gene defects for correct diagnosis and treatment. *Haematologica.* 2003;88:94-108.
- Thibonnier M. Vasopressin agonists and antagonists. *Horm Res.* 1990;34:124-8.
- Scott H. Use of desmopressin, antifibrinolytics, and conjugated estrogens in hemostasis. In: Goodnight J, Hathaway WE (eds). *Disorders of hemostasis & thrombosis: a clinical guide.* 2nd edn. USA: McGraw-Hill, 2001:528-42.

- Lusher JM. Response to 1-deamino-8-D-arginine vasopressin in von Willebrand disease. *Haemostasis*. 1994;24:276-84.
- Mannucci PM. Treatment of von Willebrand's disease. *N Engl J Med*. 2004;351:683-94.
- Federici AB, Mazurier C, Berntorp E, et al. Biologic response to desmopressin in patients with severe type 1 and type 2 von Willebrand disease: results of a multicenter European study. *Blood*. 2004;103:2032-8.
- Leissinger C, Becton D, Cornell C Jr, et al. High-dose DDAVP intranasal spray (Stimate) for the prevention and treatment of bleeding in patients with mild haemophilia A, mild or moderate type 1 von Willebrand disease and symptomatic carriers of haemophilia A. *Haemophilia*. 2001;7:258-66.
- Amesse LS, Pfaff-Amesse T, Leonardi R, et al. Oral contraceptives and DDAVP nasal spray: patterns of use in managing vWD-associated menorrhagia: a single-institution study. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2005;27:357-63.
- Rodeghiero F, Castaman G, Mannucci PM. Prospective multicenter study on subcutaneous concentrated desmopressin for home treatment of patients with von Willebrand disease and mild or moderate hemophilia A. *Thromb Haemost*. 1996;76:692-6.
- Lee CA, Abdul-Kadir R. von Willebrand disease and women's health. *Semin Hematol*. 2005;42:42-8.
- Franchini M, Gandini G, Manzato F, et al. Evaluation of the PFA-100 system for monitoring desmopressin therapy in patients with type 1 von Willebrand's disease. *Haematologica*. 2002;87:670.
- Das P, Carcao M, Hitzler J. DDAVP-induced hyponatremia in young children. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2005;27:330-2.
- Mannucci PM, Lusher JM. Desmopressin and thrombosis. *Lancet*. 1989;2:675-6.
- Girolami A, Tezza F, Scapin M, et al. Arterial and venous thrombosis in patients with von Willebrand's disease: a critical review of the literature. *J Thromb Thrombolysis*. 2006;21:175-8.
- Overman M, Brass E. Worsening of thrombotic thrombocytopenic purpura symptoms associated with desmopressin administration. *Thromb Haemost*. 2004;92:886-7.
- McKeown LP, Connaghan G, Wilson O, et al. 1-Desamino-8-arginine vasopressin corrects the hemostatic defects in type 2B von Willebrand's disease. *Am J Hematol*. 1996;51:158-63.
- Ehl S, Severin T, Sutor AH. DDAVP (desmopressin; 1-deamino-cys-8-D-arginine vasopressin) treatment in children with haemophilia B. *Br J Haematol*. 2000;111:1260-2.
- Khair K, Baker K, Mathias M, et al. Intranasal desmopressin (Octostim TM): a safe and efficacious treatment option for children with bleeding disorders. *Haemophilia*. 2007;13:548-51.
- Francis JD, Laery T, Niblett DJ. Convulsions and respiratory arrest in association with desmopressin administration for the treatment of a bleeding tonsil in a child with borderline haemophilia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1999;8:870-3.
- Federici AB. The use of desmopressin in von Willebrand disease: the experience of the first 30 years (1977-2007). *Haemophilia*. 2008;14:5-14.
- Sharthkuar A, Greist A, DiPaola J, et al. Biologic response to subcutaneous and intranasal therapy with desmopressin in a large Amish kindred with Type 2M von Willebrand disease. *Haemophilia*. 2008;14:539-48.
- Dunn AL, Powers JR, Ribeiro MJ, et al. Adverse events during use of intranasal desmopressin acetate for haemophilia A and von Willebrand disease: a case report and review of 40 patients. *Haemophilia*. 2000;6:11-4.

Bijlage 2

Stollingsfactorconcentraten

Hemofilie-A: plasmaproducten

Product	Fabrikant	Productiemethode	Virusinactivatie	Donor of leverancier	Informatie
Aafact®	Sanquin	Immuno-affiniteits chromatografie	Solvent/detergent	Nederlands	Onbetaald
Haemate P®	CSL Behring	Multipiele	Pasteurisatie	Amerikaans/Duits	Precipitatie
Octanate®	Eurocept/ Octapharma	Ionenuitwisseling chromatografie	Solvent/detergent	Europees/ Amerikaans	Onbetaald/ betaald

Hemofilie-A: recombinant-DNA-producten

Product	Fabrikant	Productiemethode	Virusinactivatie
Advate®	Baxter	Recombinant-DNA, FL plasma- en albuminevrij geproduceerd, ionenuitwisseling en immuno-affiniteitschromatografie	Solvent/detergent
Helixate® Nex Gen (Octocog alfa)	CSL Behring	Recombinant-DNA, FL ionenuitwisseling en immuno-affiniteitschromatografie	Solvent/detergent
Kogenate® (Octocog alfa)	Bayer	Recombinant-DNA, FL ionenuitwisseling en immuno-affiniteitschromatografie	Solvent/detergent
Refacto® (Moroctocog alfa)	Wyeth Pharmaceuticals	Recombinant-DNA, BDD ionenuitwisseling en immuno-affiniteitschromatografie, zuivering middels chromatografie (5 stappen)	Solvent/detergent

FL = full length-factor-VIII-molecuul; BDD = B-domeinloos factor-VIII-molecuul.

Hemofilie-B: plasmaproducten

Product	Fabrikant	Productiemethode	Virusinactivatie	Donor	Informatie
Immunine®	Baxter	Ionenuitwisseling en hydrofobe interactiechromatografie	Polysorbate 80 stoombehandeling	Europees	Onbetaald
Mononine®	CSL Behring	Immunoaffiniteitschromatografie, NaSCN-incubatie, dubbele nanofiltratie	Monoklonaal	Amerikaans	
Nonafact®	Sanquin	Hydrofobe interactiechromatografie, nanofiltratie	Solvent/detergent	Nederlands	Onbetaald
Nanotiv®	Eurocept/ Octapharma	Ionenuitwisseling, chromatografie, nanofiltratie, heparine-affiniteitschromatografie	Solvent/detergent	Europees/ Amerikaans	Onbetaald/ onbetaald

Hemofilie-B: recombinant-DNA-producten

Product	Fabrikant	Productiemethode	Virusinactivatie
BeneFIX® (Nonacog alfa)	Wyeth Pharmaceuticals	Recombinant-DNA-zuivering middels chromatografie (4 stappen)	Ultrafiltratie

Stollingsfactorproducten voor patiënten met remmers tegen stollingsfactoren

Product	Fabrikant	Productiemethode	Virusinactivatie	Donor of leverancier	Informatie
Feiba S-TIM 4®	Baxter*	Oppervlakte geactiveerd PCC	Stoombehandeling	Europees	Onbetaald
NovoSeven® (recombinant-factor VIIa)	Novo Nordisk	Recombinant-DNA			

*Distributie van dit product vindt plaats door Sanquin Plasmaproducten.

Ziekte van von Willebrand: plasmaproducten

Product	Fabrikant	Productiemethode	Virusinactivatie	Donor of leverancier	Informatie
Haemate P®	CSL Behring	Multipole	Pasteurisatie	Amerikaans/ Duits	Precipitatie

Factor-VII-deficiëntie

Product	Fabrikant	Productiemethode	Virusinactivatie	Donor of leverancier	Informatie
NovoSeven® (recombinant-factor VIIa)	Novo Nordisk	Recombinant-DNA			
Factor VII	Baxter*	Ionenuitwisseling, chromatografie	Stoombehandeling	Amerikaans/ Europees	Betaald

*Distributie van dit product van Baxter vindt plaats door Sanquin.

Factor-XIII- deficiëntie

Product	Fabrikant	Productiemethode	Virusinactivatie	Donor of leverancier	Informatie
Fibrogammin p®**	CSL Behring	Multipole	Pasteurisatie	Amerikaans/ Duits	Precipitatie

**Dit product is niet in Nederland geregistreerd, maar wel op artsenverklaring te verkrijgen.

Bijlage 3

Belangrijke adressen en websites

Adressen hemofiliebehandelcentra in Nederland

Behandelcentrum	Volwassenen	Kinderen
Amsterdam		
Hemofiliebehandelcentrum		
AMC		
Postadres	Postbus 22660 1100 DD Amsterdam	Postbus 22660 1100 DD Amsterdam
Huispostnr.	G-1-142	G-1-142
Bezoekersadres	Meibergdreef 9 1105 AZ Amsterdam	Meibergdreef 9 1105 AZ Amsterdam
Algemeen tel. nummer ziekenhuis	020-5669111	020-5669111
Tel. spoed overdag	020-5669111 sein 8159459	020-5669111 sein 8159042
Tel. spoed buiten kantoor tijd	020-5669111 dd stollings- arts	020-5669111 dd kinderarts
Tel. polikliniek	020-5665964	020-5665964
Tel. hemofilieverpleeg- kundige	020-5669111 sein 8158076	020-5669111 sein 8158265
Faxnummer	020-5669548	020-5669548
E-mailadres behandel- centrum	hemofilie@amc.uva.nl	hemofilie@amc.uva.nl
Web portal	www.amc.nl	www.amc.nl

Behandelcentrum	Volwassenen	Kinderen
Amsterdam Hemofiliebehandelcentrum AMC		
Website	www.amc.nl/hemofiliebehandelcentrum	www.amc.nl/hemofiliebehandelcentrum
Artsen primair verantwoordelijk voor hemofiliebehandeling	Dr. P.W. Kamphuisen sein 8166008	Dr. M. Peters sein 8162668 Dr. C.H. van Ommen sein 8159168

Behandelcentrum	Volwassenen	Kinderen
Amsterdam <i>VU medisch centrum</i>		
Postadres	HP HP 2pk BRO Postbus 7057 1007 MB Amsterdam	HP 9 D 30 Postbus 7057 1007 MB Amsterdam
Bezoekersadres	De Boelelaan 1117 1081 HV Amsterdam	De Boelelaan 1117 1081 HV Amsterdam
Algemeen tel. nummer ziekenhuis	020-4444444	020-4444444
Tel. spoed overdag	020-4442230	020-4442420
Tel. spoed buiten kantoor tijd	020-4442230	020-4444444
Tel. polikliniek	020-4440594	020-4440357
Tel. hemofilieverpleeg- kundige	020-4441959	020-4440846
Faxnummer	020-4442601	020-4442422
E-mailadres behandel- centrum	hematol@vumc.nl	hoi.info@vumc.nl
Website	www.hematologie.nl	www.vumc.nl
Artsen primair verant- woordelijk voor hemofilie- behandeling	Dr. S. Zweegman sein 467 Prof. dr. P.C. Huijgens	Dr. W.A. Kors, 6303 Dienstdoende kinderhe- matoloog, 6736

Behandelcentrum	Volwassenen	Kinderen
Breda		
<i>Amphia Ziekenhuis</i>		
Postadres	Postbus 90158 4800 RK Breda	Postbus 90158 4800 RK Breda
Bezoekersadres	Molengracht 21 4818 CK	Molengracht 21 4818 CK
Algemeen tel. nummer ziekenhuis	076-5953000	076-5953000
Tel. spoed overdag	076-5953000 pieper 4009	076-5953000 sein 4006
Tel. spoed buiten kantoor- tijd		
Tel. polikliniek		
Tel. hemofilieverpleeg- kundige	076-5954107	
Faxnummer		
E-mailadres behandel- centrum	hemofiliecentrum@ amphia.nl	
Website	www.amphia.nl/hemofilie	
Artsen primair verant- woordelijk voor hemofilie- behandeling	Dr. G.J. Goverde 4009 G.J. Ras 4155	M. Jonkers 4006

Behandelcentrum	Volwassenen	Kinderen
Hemofiliebehandelcentra Eindhoven	<i>Máxima Medisch Centrum</i>	<i>Catharina-ziekenhuis</i>
Bezoekersadres	Planbare zorg 8.00-20.00 uur: Locatie Eindhoven: Ds. Fliednerstraat 1 5631 BM Eindhoven	Michelangelolaan 2 5623 EJ Eindhoven
	Complete zorg 24 uur: Locatie Veldhoven: De Run 4600 5504 DB Veldhoven	
Algemeen tel. nummer ziekenhuis	040-8888000	040-2399111
Tel. spoed overdag		040-2397250
Tel. spoed buiten kantoor- tijd		040-2399111 (vragen naar dienstdoende kinderge- neeskunde)
Tel. polikliniek	040-8885320	040-2397250
Tel. hemofilieverpleeg- kundige		040-2398200
Faxnummer	040-8885959	040-2396022
E-mailadres behandel- centrum		wim.hofhuis@cze.nl
Website	www.maximamc.nl www.mmc.nl	www.cze.nl
Artsen primair verant- woordelijk voor hemofilie- behandeling	Dr. M.R. Nijziel 4027 Dr. M.W. Dercksen 4089	Dr. W. Hofhuis 117256

Behandelcentrum	Volwassenen	Kinderen
's-Gravenhage <i>HagaZiekenhuis</i>		
Bezoekersadres	Leyweg 275 2545 CH Den Haag	
Algemeen tel. nummer ziekenhuis	070-2100000	
Tel. spoed overdag	070-2102620	
Tel. spoed buiten kantoor- tijd	070-2102000	
Tel. polikliniek		
Tel. hemofilieverpleeg- kundige		
Faxnummer	070-2102209	
E-mailadres behande- lcentrum:		
Website	www.hagaziekenhuis.nl	
Artsen primair verant- woordelijk voor hemofilie- behandeling	Dr. Ypma 3010	

Behandelcentrum	Volwassenen	Kinderen
Groningen <i>UMCG</i>		<i>Beatrix Kinderziekenhuis</i>
Postadres	Postbus 30001 9700 RB Groningen	Postbus 30001 9700 RB Groningen
Huispostnr.	HPnr: AA24	HPnr: CA 20
Bezoekersadres	Hanzeplein 1 9713 GZ Groningen	Hanzeplein 1 9713 GZ Groningen
Algemeen tel. nummer ziekenhuis	050-3616161	050-3616161
Tel. spoed overdag	050-3612791	050-3619721 (kinderen)
Tel. spoed buiten kantoor- tijd	06-54784029	050-3616161, dd arts-assi- stent
Tel. polikliniek	050-3611244	Kindergeneeskunde 050-3612740 (8-12 uur)
Tel. hemofilieverpleeg- kundige	050-3612791	050-3612740 (8-12 uur)
Faxnummer	050-3611790	050-3617001
E-mailadres behandel- centrum	h.f.van.der.veen@int.umcg. nl	hemofilie@bkk.umcg.nl
Website	www.umcg.nl	www.umcg.nl
Artsen primair verant- woordelijk voor hemofilie- behandeling	Dr. K. Meijer Via 050-3612791	Dr. R.Y.J. Tamminga Via 050-3614273

Behandelcentrum	Volwassenen	Kinderen
Haarlem		
<i>Kennemer Gasthuis</i>		
Postadres	Postbus 417 2000 AK Haarlem	
Bezoekersadres	Boerhaavelaan 22 2035 RC Haarlem	
Algemeen tel. nummer ziekenhuis	023-5453545	
Tel. spoed overdag	023-5453053/54	
Tel. spoed buiten kantoor- tijd	023-5453003	
Tel. polikliniek	023-5453053/54	
Tel. hemofilieverpleeg- kundige		
Faxnummer	023-5453759	
Emailadres behandel- centrum	pw.vdlinden@kg.nl	
Website		
Artsen primair verant- woordelijk voor hemofilie- behandeling	Dr. P.W.G. van der Linden 2171 G. de Klerk 2176 Ph. M.M. Kuijer 2182 W.A. Veenhoven 2180	

Behandelcentrum	Volwassenen	Kinderen
Heerlen		
<i>Atrium Medisch Centrum</i>		
Postadres	Postbus 4446 6401 CX Heerlen	
Bezoekersadres	H. Dunantstraat 5 6419 PC Heerlen	H. Dunantstraat 5 6419 PC Heerlen
Algemeen tel. nummer ziekenhuis	045-5766666	045-5766666
Tel. spoed overdag	045-5766666 sein 6578	045-57667222
Tel. spoed buiten kantoor- tijd		
Tel. polikliniek		
Tel. hemofilieverpleeg- kundige		
Faxnummer	045-5713360	
E-mailadres behandel- centrum		
Website	www.atriummc.nl	
Artsen primair verant- woordelijk voor hemofilie- behandeling	Dr. P.J. Voogt 6578 Dr. G.K.S. Jie 6592	Dr. P.M.V.M. Theunissen 7238 Dr. J.M.J. Sijsterman 7235

Behandelcentrum	Volwassenen	Kinderen
Leiden <i>LUMC</i>		
Postadres	Postbus 9600 2300 RC Leiden HP C2R	Postbus 9600 2300 RC Leiden
Bezoekersadres	Albinusdreef 2 2333 ZA Leiden	Albinusdreef 2 2333 ZA Leiden
Algemeen tel. nummer ziekenhuis	071-5269111	071-5269111
Tel. spoed overdag	071-5269111	071-5269111
Tel. spoed buiten kantoor- tijd	071-5269111	071-5269111
Tel. polikliniek	071-5263589	071-5263023
Tel. hemofilieverpleeg- kundige		071-5263023
Faxnummer	071-5266835	071-5268198
E-mailadres behandel- centrum	F.J.M.van_der_Meer@ lumc.nl	F.J.W.Smiers@LUMC.nl
Website	www.lumc.nl	www.lumc.nl
Artsen primair verant- woordelijk voor hemofilie- behandeling	Dr. F.J.M. van der Meer 9646 Dr. H.C.J. Eikenboom 9614 hemostasearts 9230	Dr. F. J.W. Smiers 9554 Dr. L. Korthof 9421 hemostasearts 8307

Behandelcentrum	Volwassenen	Kinderen
Maastricht UMC <i>MUMC</i> <i>(voorheen AZM)</i>		
Postadres	Postbus 5800 6202 AZ Maastricht	Postbus 5800 6202 AZ Maastricht
Bezoekersadres	P. Debeyelaan 25 6229 HX Maastricht	P. Debeyelaan 25 6229 HX Maastricht
Algemeen tel. nummer ziekenhuis	043-3876543	043-3876543
Tel. spoed overdag	043-3874781	043-3877679
Tel. spoed buiten kantoor- tijd	043-3876543 sein dienst- doende hematoloog	043-3876543 sein dienst- doende kinderarts
Tel. polikliniek	043-3877823	043-3877679
Tel. hemofilieverpleeg- kundige	043-3874797 w.balliel@mumc.nl sein 5009	043-3874797 w.balliel@mumc.nl sein 5009
Faxnummer	043-3874784	043-3877681
E-mailadres behandel- centrum	hbc@mumc.nl	hbc@mumc.nl
Web portal	https://htc.azm.nl	https://htc.azm.nl
Website	www.hbc.azm.nl	www.hbc.azm.nl
Artsen primair verant- woordelijk voor hemofilie- behandeling	Dr. K. Hamulyák 4780 Dr. E.C.M. Pampus 5015	Dr. B. Granzen 6665

Behandelcentrum	Volwassenen	Kinderen
Nijmegen <i>UMC St Radboud</i>		
Postadres	Postbus 9101 6500 HB Nijmegen	Postbus 9101 6500 HB Nijmegen
Bezoekersadres	Geert Grooteplein 8 6500 HB Nijmegen	Geert Grooteplein 10 6500 HB Nijmegen
Algemeen tel. nummer ziekenhuis	024-3611111	024-3611111
Tel. spoed overdag		
Tel. spoed buiten kantoor- tijd		
Tel. polikliniek	024-3610926	024-3542080
Tel. hemofilieverpleeg- kundige		
Faxnummer:	024-3542080	
E-mailadres behandel- centrum	hemofilie-BC@CIS.umcn. nl	
Website	www.umcn.nl	
Artsen primair verant- woordelijk voor hemofilie- behandeling	Dr. B. Laros-van Gorkom 813132 Dr. A. Croockewit	Dr. P. Brons 812119

Behandelcentrum	Volwassenen	Kinderen
Rotterdam		
<i>Erasmus MC</i>	<i>Centrumlocatie</i>	<i>MC Sophia</i>
Postadres	Postbus 2040 3000 CA Rotterdam	Postbus 2060 3000 CB Rotterdam
Bezoekersadres	's Gravendijkwal 230 3015 CE Rotterdam	Dr. Molewaterplein 60 3015 GJ Rotterdam
Algemeen tel. nummer ziekenhuis	010-7040704	010-7036157
Tel. spoed overdag	06-12623034	06-1027134 (kinderhema- toloog)
Tel. spoed buiten kantoor- tijd	010-7040704	
Tel. polikliniek	010-7035162	
Tel. secretaresse	010-7034935	
Tel. hemofilieverpleeg- kundige	010-7041103	06-12945960
Faxnummer	010-7035814	010-4636685
E-mailadres behandel- centrum	hemofilie@erasmusmc.nl	hemofilie@erasmusmc.nl
Website	www.erasmusmc.nl	www.erasmusmc.nl/ hematologie
Artsen primair verant- woordelijk voor hemofilie- behandeling	Dr. F.W.G. Leebeek 35652 Dr. M.J.H.A. Kruip 35111	Dr. A. de Goede-Bolder 6149 Dr. M.H. Cnossen 36541 Dr. A. Beishuizen 36181

Behandelcentrum	Volwassenen	Kinderen
Utrecht		
<i>UMC Utrecht</i> <i>Van Creveldkliniek/</i> <i>Hematologie</i>		
Postadres	HP CoI 425 Postbus 85500 3508 GA Utrecht	HP CoI 425 Postbus 85500 3508 GA Utrecht
Bezoekersadres	Heidelberglaan 100 3584 CX Utrecht	Heidelberglaan 100 3584 CX Utrecht
Algemeen tel. nummer ziekenhuis	088-7555555	088-7555555
Tel. spoed overdag	088-7558450	088-7558450
Tel. spoed buiten kantoor- tijd	088-7555555	088-7555555
Tel. polikliniek	088-7558450	088-7558450
Tel. hemofilieverpleeg- kundige	088-7558442	088-7558442
Faxnummer	088-7555438	088-7555438
E-mailadres behandel- centrum	VCK-secretariaat@ umcutrecht.nl	VCK-secretariaat@ umcutrecht.nl
Website	www.vancreveldkliniek.nl	www.vancreveldkliniek.nl
Artsen primair verant- woordelijk voor hemofilie- behandeling	Dr. E.P. Mauser- Bunschoten 1965 Dr. R.E.G. Schutgens 3269 Dr. G. Roosendaal 1145 Dr. H.K. Nieuwenhuis 1193	Dr. K. Fischer 1721 Dr. E.P. Mauser- Bunschoten 1965 Dr. G. Roosendaal 1145

Producenten/importeurs van stollingsfactorconcentraten

Baxter BV
 Divisie Hemofilie
 Mw. N. van de Water
 Postbus 40327
 3504 AC Utrecht
 Telefoon 030-248 8684
 Fax 030-248 8651
 www.baxter.nl

Bayer BV
 Mw. B. van Schaijk/dhr. J. Wols
 Postbus 80
 3640 AB Mijdrecht
 Telefoon 0297-280 666
 Fax 0297-280 640
 Website www.allesoverhemofilie.nl

CSL Behring Benelux NV
 Dhr. R. Nuijtinck/mw. H. van der Sar
 Claudius Prinsenlaan 128
 4818 CP Breda
 Telefoon 076-523 6045
 Fax 076-523 6043
 Website www.cslbehring.com

Eurocept BV
 Mw. A. van Keulen
 Trapgans 5
 1244 RL Ankeveen
 Telefoon 035-5288 377
 Website www.eurocept.nl

Ferring BV
 Dhr. H. Veerman
 Postbus 184
 2130 AD Hoofddorp
 Telefoon 023-568 0300
 Fax 023-5680390
 Website www.ferring.nl

Ipsen Farmaceutica BV/Speywood
 Dhr. A. Stoffels
 Hoofdweg OZ 620
 2132 MJ Hoofddorp
 Telefoon 023-5541600
 Fax 023-5541609

Novo Nordisk Farma BV
 Dhr. P. Tijburg
 Flemingweg 18
 2408 AV Alphen aan den Rijn
 Telefoon 0172-449 494
 Fax 0172-424 709
 Website www.novonordisk.nl

Sanquin
 Dhr. R. Zoethout
 Plesmanlaan 125
 1066 CX Amsterdam
 Telefoon 020-512 3468
 Fax 020-512 3535
 Website www.sanquin.nl

Wyeth Pharmaceuticals BV
 Mw. D. Dubbeldeman
 Spicalaan 31
 2132 JG Hoofddorp
 Telefoon 023-5672567
 Fax 023-5672269
 Website www.wyeth.nl

Overige organisaties

College ter Beoordeling van Geneesmiddelen
 Postbus 16229
 2500 BE Den Haag
 Telefoon 070-3567400
 Fax 070-3567515

Stichting Sanquin Bloedvoorziening
 Plesmanlaan 125
 1066 CX Amsterdam
 Telefoon 020-512 3000
 Fax 020-512 3303

Ministerie van VWS
 Directie Genees- en Hulpmiddelenvoorziening (GMV)
 Postbus 20350
 2500 EJ Den Haag
 Telefoon 070-340 7911
 Fax 070-340 7187

Nederlandse Vereniging van
 Hemofiliebehandelaars (NVHB)
 Secretariaat: dr. E.P. Mauser-Bunschoten
 p/a Universitair Medisch centrum Utrecht
 Postbus 85500
 3508 GA Utrecht
 Telefoon 088-755 8450
 Fax 088-755 5438

Nederlandse Vereniging Hemofilie Verpleegkundigen
 p/a ErasmusMC
 Hemofiliebehandelcentrum /D-342
 Postbus 2040
 3000 CA Rotterdam

Nederlandse Vereniging van
 Hemofilie-Patiënten (NVHP)
 Jan van Gentstraat 130
 1171 GN Badhoevedorp
 Telefoon 020-659 9021
 Fax 020-659 6030

Websites

Beleidsorganisaties

www.gr.nl (Gezondheidsraad)

www.minvws.nl (ministerie van VWS)

Informatie over erfelijke bloedingsziekten

www.allaboutbleeding.com

www.erfelijkheid.nl

www.hemophiliagalaxy.com

www.hemophiliamoms.com

www.vsop.nl

Informatie over stollingsfactoren/firma's

www.allesoverhemofilie.nl

www.baxter.nl

www.bayer.nl

www.ferring.nl

www.novonordisk.nl

www.refacto.nl

www.sanquin.nl

www.cslbehring.com

Informatie over virale hepatitis en hiv

www.hepatitis.nl

www.hepatitisvereniging.nl

www.hivnet.nl

www.leverpatientenvereniging.nl

www.mlds.nl

Patiëntenorganisaties

www.kindenziekenhuis.nl

www.nvhp.nl

www.wfh.org

