



**Let op: Deze richtlijn is geldig op de datum van afdruk. Raadpleeg steeds de meest recente versie via het officiële platform op de NVvH website**

PDF gemaakt op: 11-05-26 11:01

Initiatiefnemer: NVvH

Autorisatiedatum: 2022-12-20

Geautoriseerd door:

Nederlandse Vereniging voor Hematologie (NVvH)

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK)

Nederlandse Vereniging van Internisten Vasculaire Geneeskunde (NVIVG)

Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG)

Nederlandse Orthopaedische Vereniging (NOV)

Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGn)

Nederlandse Vereniging Hemofilie Verpleegkundigen (NVHV)

## Richtlijninformatie

### Verantwoording

#### Onderwerp

Hemofilie is een zeldzame, erfelijke bloedingsziekte met een geslachtsgebonden overervingspatroon. Bij ongeveer 90% van de patiënten is er sprake van hemofilie A met een verlaagd of afwijkend stollingsfactor VIII en bij 10% is er sprake van hemofilie B met een verlaagd of afwijkend stollingsfactor IX. Hemofilie wordt ingedeeld in verschillende vormen van ernst, afhankelijk van de hoeveelheid resterend factor VIII of IX: van mild (>5 IE/dL), matig-ernstig (1-5 IE/dL) tot ernstig (<1 IE/dL).

Voor de behandeling van hemofilie zijn verschillende stollingsfactor VIII en IX-concentraten beschikbaar. Deze concentraten zijn ofwel uit donorplasma gezuiverd, dan wel via recombinante DNA-technieken geproduceerd. In recente jaren zijn de recombinante producten op verschillende wijzen gemodificeerd met als voornaamste doel de halfwaardetijd van de stollingsfactor en daarmee de werkingsduur ervan te verlengen.

Suppletie therapie met stollingsfactorconcentraten heeft als belangrijkste bijwerking het ontstaan van remmende antistoffen tegen de desbetreffende stollingsfactor. In die situatie wordt de behandeling van de hemofilie ernstig bemoeilijkt. Voor behandeling van bloedingen in aanwezigheid van remmende antistoffen zijn zogenaamde 'bypassing agents' beschikbaar.

Nieuwe behandelmethoden voor hemofilie die niet gebaseerd zijn op toediening van de ontbrekende factor, zijn in ontwikkeling. Een recombinant gehumaniseerde, bispecifieke antistof, met zowel affiniteit voor factor IX als factor X, die de functie van factor VIII kan overnemen, is de eerste van deze nieuwe behandelingen die inmiddels wordt toegepast.

Al deze ontwikkelingen op het gebied van hemofilie hebben behandelkeuzes voor behandelaren uitgebreid.

#### Doel

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen en instructies ter ondersteuning van de dagelijkse praktijk van de diagnostiek, behandeling en follow-up van hemofilie bij kinderen en volwassenen. Voorafgaande aan de ontwikkeling van de richtlijn zijn uitgangsvragen geformuleerd. Deze vragen volgen uit een knelpuntinventarisatie verricht bij medisch specialisten, verpleegkundig specialisten en paramedici werkzaam binnen het vakgebied en in de Hemofiliebehandelcentra als ook samen met patiënten (vertegenwoordigers). De meest relevante knelpunten zijn uitgewerkt tot uitgangsvragen. Dit betreft een beperkt aantal problemen in de dagelijkse praktijk rond het diagnostisch, therapeutisch en follow-up beleid van patiënten met hemofilie. De uitgangsvragen vormen de basis voor de verschillende modules van deze richtlijn.

De richtlijn beoogt derhalve niet een volledig leerboek te zijn. De richtlijn is bedoeld om aanbevelingen te geven, daar waar in de dagelijkse praktijk de belangrijkste knelpunten bestaan en tracht een betere uniformiteit van behandeling van deze patiënten in Nederland te bewerkstelligen, met name ook op die gebieden waar bewijs ontbreekt. Deze richtlijn is zoveel mogelijk gebaseerd op wetenschappelijke onderzoek of consensus. Het niveau van bewijsvoering staat vermeld in de tekst.

#### Doelgroep

Deze richtlijn is bestemd voor alle professionals die betrokken zijn bij de diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met hemofilie, zoals internisten (hematologen en vasculair geneeskundigen), kinderartsen, hemofilie verpleegkundigen/verpleegkundig specialisten, klinisch genetici, gynaecologen, orthopeden, en fysiotherapeuten.

## Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2017 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met hemofilie en vertegenwoordigers van de patiënten (zie hiervoor de samenstelling van de werkgroep). De werkgroep leden zijn door hun (beroeps)verenigingen gemandateerd voor deelname. De werkgroep werkte gedurende 2,5 jaar aan de totstandkoming van de richtlijn.

De werkgroep is verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze richtlijn en bestond uit:

- Prof. Dr H.C.J. Eikenboom, internist-hematoloog/vasculair geneeskundige LUMC (NVHB, tevens namens NVIVG) – voorzitter, hoofdredactie
- Dr E.A.M. Beckers, internist-hematoloog Maastricht UMC (NVHB) – hoofdredactie
- Dr M.H. Cnossen, kinderarts-hematoloog Erasmus MC-Sophia Kinderziekenhuis (NVHB, tevens namens NVK) – hoofdredactie
- Dr M. Coppens, internist-vasculair geneeskundige Amsterdam UMC (NVHB)
- Prof. Dr C.J. Fijnvandraat, kinderarts-hematoloog Amsterdam UMC (NVHB, tevens namens NVK)
- Dr. K. Fischer, kinderarts-hematoloog/klinisch epidemioloog UMCU (NVHB, tevens namens NVK)
- Dr K.P.M. van Galen, internist-hematoloog UMCU (NVHB)
- Dr F.C.J.I. Heubel-Moenen, internist-hematoloog Maastricht UMC (NVHB)
- Dr M.J.H.A. Kruij, internist-hematoloog Erasmus MC (NVHB)
- Dr B.A.P. Laros-van Gorkum, internist-hematoloog Radboud UMC (NVHB)
- Prof. Dr F.W.G. Leebeek, internist-hematoloog Erasmus MC (NVHB, tevens namens NVvH)
- Dr E.P. Mauser-Bunschoten, arts-hemofiliebehandelaar UMCU (NVHB)
- Dr F.J.M. van der Meer, internist-vasculair geneeskundige LUMC (NVHB)
- Prof. Dr K. Meijer, internist-hematoloog UMCG (NVHB, tevens namens NVvH)
- Dr L. Nieuwenhuizen, internist-hematoloog Máxima MC (NVHB)
- Dr C.H. van Ommen, kinderarts-hematoloog Erasmus MC (NVHB)
- Dr M. Peters, kinderarts-hematoloog Amsterdam UMC (NVHB)
- Dr S.E.M. Schols, internist-hematoloog Radboud UMC (NVHB)
- Prof Dr. R.E.G. Schutgens, internist-hematoloog UMCU (NVHB)
- Dr L.F.D. van Vulpen, internist-hematoloog UMCU (NVHB)
- Drs P.F. Ypma, internist-hematoloog HagaZiekenhuis (NVHB)
- Dr D.E. Franssen van de Putte, klinisch geneticus UMCU (Vereniging Klinische Genetica Nederland, VKGN)
- Dr M.F.C.M. Knapen, gynaecoloog-perinatoloog, Erasmus MC (Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, NVOG)
- Dr H.M.J. van der Linden-van der Zwaag, orthopedisch chirurg LUMC (Nederlandse Orthopaedische Vereniging, NOV)
- P. Kleijn, fysiotherapeut UMCU
- M.A. Timmer, fysiotherapeut UMCU
- Mw. A.G.M. Neuman-van Eijk, verpleegkundig specialist LUMC (Nederlandse Vereniging Hemofilie Verpleegkundigen, NVHV)
- Mw. N. Uitslager, verpleegkundig specialist UMCU (Nederlandse Vereniging Hemofilie Verpleegkundigen, NVHV)
- Dhr. S.L.A. Meijer (Nederlandse Vereniging van Hemofilie-Patiënten, NVHP)
- Dhr. A. Plat (Nederlandse Vereniging van Hemofilie-Patiënten, NVHP)

Met ondersteuning van:

- Prof. Dr R.A.A. Mathôt, ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog Amsterdam UMC
- Dr A. Tuinenburg, klinisch epidemioloog
- Overige leden van de NVHB hebben tijdens het proces opgetreden als klankbord

## Belangenverklaringen

De werkgroep leden hebben schriftelijk verklaard of ze in de laatste vijf jaar een (financieel ondersteunde) betrekking onderhouden met commerciële bedrijven, organisaties of instellingen die in verband staan met het onderwerp van de richtlijn. In onderstaande tabel wordt een overzicht gegeven met de belangen van bij de ontwikkeling van deze richtlijn betrokken personen.

Naam	Belangen
H.C.J. Eikenboom	Onderzoekbeurs: CSL Behring Sprekersgeld: Roche, Celgene Reisbeurs: Roche
E.A.M. Beckers	Onderzoekbeurs: Bayer
M.H. Cnossen	Onderzoek-, onderwijs- en reisbeurzen: Pfizer, Baxter/Baxalta/Shire, Bayer Schering Pharma, CSL Behring, Sobi Biogen, Novo Nordisk, Novartis, Nordic Pharma Steering board: Roche, Bayer
M. Coppens	Investigator industrie studies: uniQure, Bayer, Roche Adviesraad: CSL Behring, Novo Nordisk, UniQure Steering committee: uniQure Sprekersgeld: Bayer, BMS-Pfizer Jurycommissie: SOBI
C.J. Fijnvandraat	Onderzoekbeurs: CSL Behring, NovoNordisk Adviesraad: Takedo, Novo Nordisk, Roche
K. Fischer	Onderzoekbeurs: Bayer, Pfizer, Baxter/Shire, NovoNordisk, Biogen Investigator industrie studies: Roche, Biogen/Sanofi, CSL Behring, Bayer Adviesraad: Bayer, Baxter, Biogen, CSL Behring, Freeline, NovoNordisk, Pfizer, Roche, SOBI Sprekersgeld: Bayer, Baxalta/Shire, SOBI/Biogen, CSL Behring, Octapharma, Pfizer, NovoNordisk

K.P.M. van Galen	Onderzoekbeurs: CSL Behring, Bayer
F.C.J.I. Heubel-Moenen	geen
M.J.H.A. Kruip	Onderzoekbeurs: Pfizer, Sobi, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, Bayer
B.A.P. Laros-van Gorkum	Onderzoekbeurs: Baxter, CSL Behring
F.W.G. Leebeek	Onderzoekbeurs: CSL Behring, Takeda (Shire), uniQure Consultant: uniQure, BioMarin, Takeda Lid DSMB: Roche
E.P. Mauser-Bunschoten	Onderzoeksgeld: Baxter
F.J.M. van der Meer	Ondersteuning HemoNed register: CSL Behring, Pfizer, Bayer, NovoNordisk, Sobi, Roche, Octapharma, Sanquin
K. Meijer	Onderzoekbeurs: Bayer, Pfizer, Sanquin, Sprekersgeld: Bayer, Sanquin, Boehringer Ingelheim, BMS, Aspen Reisbeurs: Bayer Consultant: uniQure
L. Nieuwenhuizen	geen
C.H. van Ommen	geen
M. Peters	geen
S.E.M. Schols	geen
R.E.G. Schutgens	Onderzoekbeurs: Bayer, Takeda, NovoNordisk, CSL Behring, Pfizer Adviesraad: Bayer, Sobi, NovoNordisk
L.F.D. van Vulpen	Onderzoekbeurs: CSL Behring, NovoNordisk
P.F. Ypma	geen
D.E. Fransen van de Putte	geen
M.F.C.M. Knapen	geen
H.M.J. van der Linden-van der Zwaag	geen
P. Kleijn	geen
M.A. Timmer	geen
A.G.M. Neuman-van Eijk	geen
N. Uitslager	Onderzoekbeurs: Sobi Adviesraad: Sobi, CSL Behring Congrescommissie: Bayer
S.L.A. Meijer	geen
A. Plat	geen

R.A.A. Mathôt	Onderzoekbeurs: Baxter/Baxalta/Shire/Takeda, Bayer, CSL Behring, Sobi Consultant: Bayer, CSL Behring, Merck Sharp & Dohme, Baxter/Baxalta/Shire/Takeda, Zeria
A. Tuinenburg	geen

## Methode ontwikkeling en werkwijze

### *Methode ontwikkeling:*

Voor de uitgangsvragen is waar mogelijk een systematische literatuursearch verricht. Voor meerdere uitgangsvragen is afgezien van een systematische search vanwege het ontbreken van voldoende gepubliceerde studies of vanwege de beschikbaarheid van internationale evidence-based richtlijnen of systematische reviews. Dit is in de richtlijn per uitgangsvraag aangegeven.

### *Werkwijze:*

Er werd voor afzonderlijke uitgangsvragen aan de hand van specifieke zoektermen gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke studies in de elektronische database van Medline. Tevens werd aanvullend gezocht naar studies aan de hand van de literatuurlijsten van de geselecteerde artikelen. In eerste instantie werd gezocht naar studies met de hoogste mate van bewijs. De geselecteerde artikelen werden gebruikt om de uitgangsvraag te beantwoorden. De databases waarin is gezocht, de zoekactie of gebruikte trefwoorden van de zoekactie en de gehanteerde selectiecriteria zijn te vinden in de module van de desbetreffende uitgangsvraag.

## Implementatie

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren. De richtlijn is/wordt digitaal verspreid onder alle relevante beroepsgroepen. Daarnaast wordt er een toelichting op de richtlijn aangeboden aan het Nederlands Tijdschrift voor Hematologie. Ook is de richtlijn in te zien op de website van de Nederlandse Vereniging voor Hematologie en zal een link naar de richtlijn geplaatst worden op de website van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

## Inbreng patientenperspectief

In deze richtlijn worden de patiënten vertegenwoordigd door afgevaardigden van de Nederlandse Vereniging van Hemofilie-Patiënten (NVHP).

## Samenvatting

### Algemeen

### Aanleiding

Het grote aantal nieuwe stollingsconcentraten, de ontwikkelingen in de behandeling van hemofilie en de lange termijn sinds de vorige richtlijn, gepubliceerd in 2009, maakt de herziening van de richtlijn Diagnostiek en Behandeling van Hemofilie noodzakelijk. Beoogd is uniformiteit in behandeling te creëren met een richtlijn die door de verschillende specialismen en beroepsgroepen gedragen wordt.

De Nederlandse Vereniging van Hemofiliebehandelaars heeft daarom het initiatief genomen een multidisciplinaire, 'evidence-based' richtlijn te ontwikkelen voor het beleid bij hemofilie.

## Overzicht uitgangsvragen

Diagnostiek		
1	In welke gevallen moet laboratoriumdiagnostiek worden ingezet naar hemofilie?	
2	Hoe wordt de diagnose hemofilie bevestigd?	
3	Welke vervolg laboratoriumonderzoeken moeten verricht worden bij patiënten met hemofilie?	
Behandeling		
4	Wanneer en hoe wordt profylactische behandeling gegeven bij hemofilie?	
5	Voor welke medicatie moet worden gekozen bij welke hemofilie patiënt zonder remmers?	
6	Hoe is de behandeling bij een bloeding bij hemofilie?	Tabel 6.1 Tabel 6.2
7	Hoe is de behandeling rondom een ingreep of operatie?	Tabel 7.1 Tabel 7.2
8	Hoe is de prenatale diagnostiek en het beleid in de zwangerschap en bij de partus van hemofilie draagsters?	Tabel 8.1
9	Behandeling bij remmers	
9.1	Hoe kan de kans op vorming van een remmer zo laag mogelijk worden gemaakt?	
9.2	Welke behandeling kan worden ingezet om een remmer te doen verdwijnen?	
9.3	Hoe is de preventie en behandeling van bloedingen bij een patiënt met een remmer?	
10	Wat zijn de diagnostische en therapeutische opties bij pijn en beperkingen veroorzaakt door gewrichts- en spierbloedingen in het verleden bij patiënten met hemofilie?	
11	Hemofilie bij ouderen	
11.1	Wat is de rol van de hemofiliebehandelaar in het cardiovasculair risicomanagement?	
11.2	Welke beleid voor chronische hepatitis C wordt bij patiënten met hemofilie geadviseerd?	
11.3	Moeten hemofilie patiënten deelnemen aan het bevolkingsonderzoek darmkanker (RIVM)?	
11.4	Wat zijn contra-indicaties voor het gebruik van DDAVP bij de oudere patiënt met hemofilie?	
12	Antitrombotisch beleid bij hemofilie	
12.1	Onder welke omstandigheden kunnen antitrombotica veilig worden gegeven bij de behandeling van acuut coronair syndroom in patiënten met hemofilie?	
12.2	Onder welke omstandigheden kunnen trombocyten aggregatieremmers veilig worden gegeven in het kader van secundaire preventie van coronaire events?	
12.3	Wanneer is medicamenteuze preventie van veneuze trombose aangewezen?	
12.4	Onder welke omstandigheden kunnen anticoagulantia veilig worden gegeven bij de therapeutische behandeling van reeds opgetreden trombose in patiënten met hemofilie?	
12.5	Wanneer zijn anticoagulantia aangewezen ter voorkoming van herseninfarct bij boezemfibrilleren?	

## Diagnostiek

### • Uitgangsvraag 1 (Wanneer diagnostiek naar hemofilie)



In welke gevallen moet laboratoriumdiagnostiek worden ingezet naar hemofilie?

#### Aanbevelingen

1. Doe onderzoek naar hemofilie bij patiënten met een verhoogde bloedingsneiging.
2. Doe onderzoek naar hemofilie bij personen die mogelijk hemofilie hebben op basis van de familieanamnese.
3. Stel zo spoedig mogelijk na de geboorte de diagnose bij neonaten met mogelijk ernstige of matig ernstige hemofilie. Bevestig de diagnose hemofilie via venapunctie, indien de diagnose op navelstrengbloed is gesteld.
4. Doe onderzoek naar hemofilie bij een geïsoleerd verlengde APTT waarvoor geen alternatieve verklaring is.
5. Bepaal het factor VIII c.q. factor IX gehalte om het bloedingsrisico te beoordelen bij potentiële en obligate draagsters van hemofilie.
6. Verricht DNA-diagnostiek ter bepaling van draagsterschap.

#### Onderbouwing

##### Inleiding

Deze vraag beschrijft bij welke patiëntcategorieën onderzoek naar hemofilie ingezet dient te worden.

##### Conclusies

SORT Grade	Conclusie
C	Bij patiënten met een verhoogde bloedingsneiging is onderzoek naar hemofilie geïndiceerd ( <i>expert opinion/consensus</i> )
C	Bij personen die op grond van de familieanamnese hemofilie zouden kunnen hebben, is stollingsonderzoek geïndiceerd. ( <i>expert opinion/consensus</i> )
C	Bij ernstige of matig-ernstige hemofilie dient diagnostiek zo spoedig mogelijk na de geboorte plaats te vinden ( <i>expert opinion/consensus</i> )
C	Bij een geïsoleerd verlengde APTT is onderzoek naar hemofilie geïndiceerd ( <i>expert opinion/consensus</i> )
C	Bij potentiële draagsters is stollingsonderzoek en DNA-onderzoek geïndiceerd ( <i>Plug, 2006</i> )

#### Samenvatting literatuur

##### Resultaten

De artikelen van Rodeghiero en Elbatarny beschrijven hoe de ernst van bloedingsymptomen gebruikt kunnen worden voor een inschatting van de voorafkans op het hebben van hemofilie (Rodeghiero, 2010; Elbatarny, 2014). De studie van Plug beschrijft dat draagsters met een verlaagd factor VIII/IX een bloedingsneiging hebben die vergelijkbaar is met milde hemofilie A en dat iets meer dan de helft van draagsters een normaal factor VIII/IX heeft en dat stollingstesten dus onvoldoende zijn om draagsterschap uit te sluiten (Plug, 2006).

##### Referenties

- o Bowman M, Riddel J, Rand ML, et al. Evaluation of the diagnostic utility for von Willebrand disease of a pediatric bleeding questionnaire. *J Thromb Haemost* 2009;7(8):1418-21
- o Elbatarny M, Mollah S, Grabell J, et al. Normal range of bleeding scores for the ISTH-BAT: adult and pediatric data from the merging project. *Haemophilia* 2014;20(6):831-5
- o Fransen van de Putte DE, Frankhuizen WS, Vijfhuizen L, et al. Risk of erroneous results in carrier testing for haemophilia A without prior DNA analysis in male index patients. *Haemophilia* 2015;21(3):e237-9
- o Plug I, Mauser-Bunschoten EP, Bröcker-Vriends AH, et al. Bleeding in carriers of hemophilia. *Blood* 2006;108(1):52-6.
- o Rodeghiero F, Tosetto A, Abshire T, et al. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. *J Thromb Haemost* 2010;8(9):2063-5

##### Bewijskracht literatuur

Level 3, consistent.

##### Zoeken en selecteren

Er werd voor deze uitgangsvraag, gezien het ontbreken van vergelijkende studies, geen systematisch literatuuronderzoek verricht. Er werd gebruik gemaakt van een eerder gepubliceerde evidence-based richtlijnen, aangevuld met bij de auteurs bekende relevante reviews.

##### Zoekverantwoording

Niet van toepassing.

##### Evidence tabellen

Geen evidence tabellen, omdat er geen systematisch literatuuronderzoek werd gedaan.

#### Overwegingen

##### Ad aanbeveling 1.

Bij patiënten met een verhoogde bloedingsneiging dient onderzoek naar hemofilie en andere stollingsziekten ingezet te worden. Indien er sprake is van een recent ontstane bloedingsneiging dient een verworven oorzaak van hemofilie overwogen te worden. Het is niet goed aan te geven welke mate van bloedingsneiging groot genoeg is om dit onderzoek in te zetten en dit zal daarom op individuele basis bepaald moeten worden. Het is te overwegen om de bloedingsneiging te kwantificeren met behulp van een bloedingscore. De meest gebruikte bloedingscore is de Bleeding Assessment Tool (BAT) van de International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH; Rodeghiero, 2010). Bij een totale score van < 4 (volwassen mannen), < 6 (volwassen vrouwen) en < 3 (kinderen) is de kans op het hebben van hemofilie laag (Elbatarny, 2014). Toch is de ISTH-BAT nog onvoldoende gevalideerd om op basis van de bovengenoemde afkapwaarden af te zien van laboratoriumdiagnostiek naar hemofilie. Het belangrijkste probleem van de ISTH-BAT lijkt dat deze onvoldoende gevoelig is bij patiënten die in hun leven weinig blootgesteld zijn aan ingrepen waarbij een stollingsziekte manifest zou worden; dit geldt met name voor kinderen. Hoewel er voor kind-specifieke bloedingscores ontwikkeld zijn, geldt ook voor deze scores dat ze onvoldoende gevalideerd zijn om op basis van een lage score af te zien van laboratoriumdiagnostiek (Bowman, 2009)

##### Ad aanbeveling 3.

Indien er sprake is van een ernstige of matig ernstige vorm van hemofilie in de familie, dan dient dit onderzoek zo spoedig mogelijk na de geboorte ingezet te worden, tenzij door middel van prenatale diagnostiek al eerder is uitgesloten dat de jongen hemofilie heeft. Voor dit stollingsonderzoek kan navelstrengbloed gebruikt worden. Indien hiermee de diagnose hemofilie gesteld wordt, dan dient deze nadien bevestigd te worden met stollingsonderzoek via venapunctie om fout-positieve uitslagen te voorkomen. DNA-onderzoek is over het algemeen hiervoor niet noodzakelijk. Gezien de sturing van factor

nauden bereikte te worden met screeningsonderzoek via temperatuur om het positieve antigeen te bevestigen. Dit onderzoek is over het algemeen niet voor het noodzakelijk. Gezien de stijging van factor IX dient bij hemofilie B dient dit ook later (na ongeveer 6 maanden) nog eens herhaald te worden.

#### Ad aanbeveling 4

Een geïsoleerd verlengde geactiveerde partiële tromboplastinetijd (APTT) kan berusten op een circulerend lupus anticoagulans, op een deficiëntie van stollingsfactor VIII, IX, XI of XII, van prekalkreïne of hoogmoleculair gewicht kininogeen (HMWK), of op een remmer/antistof tegen een van deze factoren. Bij een geïsoleerd verlengde APTT waar geen verklaring voor is, dient daarom hemofilie uitgesloten te worden, zelfs indien er bij de patiënt geen sprake is van een bloedingsneiging.

#### Ad aanbeveling 5

Hemofilie A en B zijn ziektes met een X-chromosoom gebonden overerving. Draagsters kunnen ook een verlaagd factor VIII of IX hebben dat gepaard kan gaan met een bloedingsneiging. Meestal betreft het een milde verlaging, maar er kan ook sprake zijn van een meer ernstige verlaging in het geval van asymmetrische lyonisatie. Iets meer dan de helft van de draagsters van hemofilie heeft een factor VIII of IX activiteit die binnen de normale referentiewaarden valt (Plug, 2006). Daarom dient de diagnose draagster van hemofilie gesteld te worden op grond van DNA-onderzoek.

Familieonderzoek dient bij voorkeur door de klinisch geneticus te worden verricht. DNA-onderzoek wordt in een familie bij voorkeur eerst gedaan bij een mannelijke hemofilie patiënt om de oorzakelijke mutatie te bepalen (Fransen van de Putte, 2015). Daarna kan er gericht DNA-onderzoek gedaan worden naar de familiale mutatie bij (potentiele) draagsters. Verder dient bij mogelijke draagsters de factor VIII/IX activiteit bepaald te worden om het bloedingsrisico in te schatten, waarbij vrouwen met een factor VIII/IX < 50 IU/dL qua fenotype beschouwd worden als patiënten met hemofilie. De APTT als screeningstest is onvoldoende, omdat deze nog normaal kan zijn bij een mild verlaagde factor VIII/IX activiteit.

#### Ad aanbeveling 6

Het is gebruikelijk om DNA diagnostiek bij draagsters te verrichten boven de leeftijd van 16 jaar, conform richtlijnen klinische genetica

### • Uitgangsvraag 2 (Bevestiging diagnose hemofilie)



Hoe wordt de diagnose hemofilie bevestigd?

#### Aanbevelingen

1. Stel de diagnose hemofilie A op basis van een geïsoleerd verlaagde factor VIII activiteit, waarbij de diagnose ziekte van von Willebrand moet zijn uitgesloten.
2. Stel de diagnose hemofilie B op basis van een geïsoleerd verlaagde factor IX activiteit.
3. Meet de factor VIII activiteit met een one-stage stolltest en met een chromogene factor VIII bepaling. Ga uit van de waarde die het laagst uitvalt bij het bepalen van de ernst van hemofilie en de behandeling. Meet de factor IX activiteit met een one-stage stollingstest.
4. Zorg dat bij patiënten met hemofilie de in de familie voorkomende oorzakelijke mutatie bekend is, voornamelijk ten behoeve van adequaat draagsterschaponderzoek en goede voorlichting.

#### Onderbouwing

##### Inleiding

De hier bedoelde diagnostiek is de diagnostiek die nodig is om de diagnose hemofilie A of B te stellen.

##### Conclusies

SORT Grade	Conclusie
C	Voor de diagnostiek van hemofilie A is factor VIII activiteitsbepaling nodig ( <i>expert opinion/consensus</i> )
C	Voor de diagnostiek van hemofilie B is factor IX activiteitsbepaling nodig ( <i>expert opinion/consensus</i> )
C	Factor VIII wordt bepaald met one-stage stolltest en chromogene bepaling; factor IX met one-stage stolltest ( <i>expert opinion/consensus</i> )
C	DNA-diagnostiek is geïndiceerd bij hemofilie d.m.v. een techniek die ook mutaties detecteert die in gen promotor en intronen voorkomen ( <i>expert opinion/consensus</i> )

#### Samenvatting literatuur

##### Resultaten

De reviews van Peyvandi, Duncan en Rodgers beschrijven de verschillen tussen de 'one-stage' stolltest en de chromogene bepaling voor het meten van de factor VIII activiteit (Peyvandi, 2016; Duncan, 2017; Rodgers, 2017). Het belang van DNA diagnostiek wordt onderbouwd in de richtlijnen van de Clinical Molecular Genetics Society (Keeny, 2010; Mitchell, 2010).

##### Referenties

- o Duncan E, Rodgers S. One-Stage Factor VIII Assays. *Methods Mol Biol* 2017;1646:247-63
- o Fransen van de Putte DE, Frankhuizen WS, Vijfhuizen L, et al. Risk of erroneous results in carrier testing for haemophilia A without prior DNA analysis in male index patients. *Haemophilia* 2015;21(3):e237-9
- o Keeny S, Mitchell M, Goodeve A. Practice guidelines for the molecular diagnosis of haemophilia A. Clinical Molecular Genetics Society, CMGS 2010 ([https://www.acgs.uk.com/media/774613/haemophilia\\_a\\_bpg\\_revision\\_sept\\_2011\\_approved.pdf](https://www.acgs.uk.com/media/774613/haemophilia_a_bpg_revision_sept_2011_approved.pdf))
- o Mitchell M, Keeny S, Goodeve A. Practice guidelines for the molecular diagnosis of haemophilia B. Clinical Molecular Genetics Society, CMGS 2010 ([https://www.acgs.uk.com/media/774631/haemophilia\\_b\\_bpg\\_revision\\_sept\\_2011\\_approved.pdf](https://www.acgs.uk.com/media/774631/haemophilia_b_bpg_revision_sept_2011_approved.pdf))
- o Peyvandi F, Oldenburg J, Friedman D. A critical appraisal of one-stage and chromogenic assays of factor VIII activity. *J Thromb Haemost* 2016;14(2):248-61
- o Rodgers S, Duncan E. Chromogenic Factor VIII Assays for Improved Diagnosis of Hemophilia A. *Methods Mol Biol* 2017;1646:265-76

#### Bewijskracht literatuur

Level 3, consistent.

##### Zoeken en selecteren

Er werd voor deze uitgangsvraag, gezien het ontbreken van vergelijkende studies, geen systematisch literatuuronderzoek verricht. Er werd gebruik gemaakt van een eerder gepubliceerde evidence-based richtlijnen, aangevuld met bij de auteurs bekende relevante reviews.

##### Zoekverantwoording

Niet van toepassing.

##### Evidence tabellen

Geen evidence tabellen, omdat er geen systematisch literatuuronderzoek werd gedaan.

##### Overwegingen

#### Ad aanbevelingen 1 en 2

Patiënten met hemofilie A en B hebben meestal een verlengde geactiveerde partiële tromboplastinetijd (APTT), terwijl de protrombinetijd (PT) normaal is. Echter, bij een factor VIII of IX activiteit van 30 IE/dL of hoger kan de APTT nog een normale stoltijd geven. Daarmee is de APTT niet geschikt als enige screeningtest. De diagnose hemofilie A wordt gesteld aan de hand van de factor VIII activiteit en de diagnose hemofilie B aan de hand van de factor IX activiteit. Afhankelijk van de ernst van de hemofilie zal een factor activiteit worden gevonden van < 1 IE/dL (ernstige hemofilie), 1-5 IE/dL (matig ernstig) en > 5 IE/dL (mild). Dit impliceert dat een draagster met een factor VIII c.q. factor IX activiteit < 50 IE/dL beschouwd wordt als een patiënte met hemofilie.

Factor VIII kan ook verlaagd zijn bij de ziekte van von Willebrand (VWD) en derhalve dient VWD te zijn uitgesloten bij de diagnose hemofilie A. Bij VWD type 2N (Normandy) is de binding tussen de Von Willebrand Factor (VWF) en factor VIII gestoord. Bij deze ziekte is de factor VIII activiteit verlaagd en zijn de VWF-antigeen en -activiteit meestal normaal. Bij twijfel ten aanzien van de diagnose hemofilie A, op basis van (familie)anamnese of indien met DNA-onderzoek geen oorzakelijke factor VIII mutatie gevonden is, moet de ziekte van von Willebrand (type 2N) worden uitgesloten d.m.v. tenminste gericht stollingsonderzoek en zo mogelijk DNA-onderzoek.

#### Ad aanbeveling 3

De factor VIII activiteit kan worden gemeten in een 'one-stage' stoltest of met chromogene reagentia (Peyvandi, 2016; Duncan, 2017; Rodgers, 2017). Enerzijds is het wenselijk om gebruik te maken van een zo fysiologisch mogelijk systeem wat neerkomt op de 'one-stage' stoltest. Anderzijds is bekend dat in ongeveer één derde van de gevallen van milde hemofilie A de concentratie van factor VIII in de 'one-stage' stoltest overschat wordt ten opzichte van de chromogene test. In deze gevallen lijkt de chromogene test dus beter. Dit wordt onder meer veroorzaakt door de langere incubatietijd in de chromogene test, waardoor deze gevoeliger is voor instabieler vormen van factor VIII. Om deze reden wordt aanbevolen om bij patiënten met een matig ernstige of milde hemofilie A eenmalig tegelijk de factor VIII activiteit te bepalen met zowel de 'one-stage' stoltest als met de chromogene bepaling. Bij de bepaling van ernst van de hemofilie en de behandeling wordt uitgegaan van de laagste van de 2 bepalingen om onderbehandeling te voorkomen.

Ook de factor IX activiteit kan bepaald worden met zowel een 'one-stage' stoltest als een chromogene bepaling. De waarde van de chromogene bepaling in de diagnostiek van hemofilie B is op dit moment nog onvoldoende duidelijk, zodat deze op dit moment nog niet geadviseerd wordt.

#### Ad aanbeveling 4

DNA-diagnostiek naar de in de familie voorkomende oorzakelijke factor VIII of factor IX mutatie wordt geadviseerd en dient in ieder geval bij één patiënt in de familie te zijn verricht (Keeny, 2010; Mitchell, 2010), waarbij de voorkeur uitgaat naar een mannelijke patiënt boven een (obligate) draagster (Fransé van de Putte, 2015). DNA-diagnostiek dient te worden verricht in een daartoe geaccrediteerd DNA laboratorium (zie [www.dnadiagnostiek.nl](http://www.dnadiagnostiek.nl)). Het belangrijkste doel van DNA-diagnostiek is het opsporen van draagsters, opdat zij adequaat voorgelicht kunnen worden ten aanzien van de opties voor prenatale of pre-implantatie genetische diagnostiek en de adviezen voor de wijze en locatie van bevalling. Voorlichting over prenatale of preimplantatie genetische diagnostiek als ook het familieonderzoek dient door een klinisch geneticus te worden verricht. De oorzakelijke DNA mutatie bepaalt ten dele de kans op remmervorming en kan daarom voor prognostische redenen bepaald worden.

### • Uitgangsvraag 3 (Welke vervolgdagnostiek)



Welke vervolg laboratoriumonderzoeken moeten verricht worden bij patiënten met hemofilie?

#### Aanbevelingen

1. Screen bij ernstige hemofilie A of B op remmende antistoffen na elke 3-5 e behandelddag met factorconcentraat of elke 3 maanden tot aan 20 expositie dagen, daarna elke 3-6 maanden tot 150 expositie dagen. Daarna 1-2 maal per jaar voor hemofilie A en op indicatie voor hemofilie B.
2. Test bij milde en matig-ernstige hemofilie A op remmende antistoffen tussen 1-2 maanden na elke intensieve behandeldeperiode van tenminste 5 dagen en na een operatie. Verricht minimaal eens per 2 jaar onderzoek naar remmende antistoffen bij patiënten die wel behandeld zijn met factor VIII-concentraat, maar geen intensieve behandelperiode hebben gehad.
3. Test op remmende antistoffen bij patiënten met hemofilie B na een allergische reactie op behandeling met factor IX-concentraat.
4. Test bij patiënten met hemofilie A en B op remmende antistoffen indien het bloedingspatroon ernstiger geworden is of indien de gemeten opbrengst of halfwaardetijd na toediening van factor VIII of IX-concentraat lager is dan verwacht.
5. Meet en kwantificeer factor VIII en factor IX remmende antistoffen volgens de Bethesda-assay met de Nijmegenmodificatie.
6. Stem per laboratorium de te gebruiken bepalingsmethode ('one-stage' stoltest of chromogene bepaling) voor het meten van de factor VIII of IX activiteit bij substitutietherapie af op de gebruikte stollingsfactorconcentraten.
7. Screen niet op de aanwezigheid van antistoffen tegen HIV of hepatitis bij patiënten die uitsluitend behandeld worden met veilige stollingsfactorproducten. Bepaal een keer de virusstatus (hepatitis B/C en HIV) bij patiënten die behandeld zijn met mogelijk niet veilige stollingsfactorconcentraten (in Nederland voor 1992, buiten West-Europa ook daarna nog).

#### Onderbouwing

##### Inleiding

De hier bedoelde diagnostiek is de diagnostiek die nodig is in de follow-up van patiënten die bekend zijn met de diagnose hemofilie.

##### Conclusies

SORT Grade	Conclusie
C	De ontwikkeling van remmende antistoffen dient vervolgd te worden (aanbevelingen 1,2,3,4) (Collins, 2013)
C	Remmende antistoffen worden gemeten met de Bethesda-assay met de Nijmegenmodificatie (Collins, 2013; Verbruggen, 1995)
C	Keuze tussen 'one-stage' stoltest of chromogene bepaling bij substitutietherapie is afhankelijk van het gebruikte stollingsfactorconcentraat (Peyvandi, 2016)
C	Bij gebruik van veilige stollingsconcentraten is geen screenen op HIV en virale hepatitis nodig (expert opinion/consensus)

#### Samenvatting literatuur

##### Resultaten

De richtlijn van de UK Haemophilia Centre Doctors Organization beschrijft de afwegingen ten aanzien van de frequentie van het testen op remmende antistoffen (Collins, 2013). De studie van Verbruggen et al. laat zien dat de Nijmegenmodificatie van de Bethesda-assay specifiekere is dan de reguliere Bethesda-assay, met name in de lage range (Verbruggen, 1995). De review van Peyvandi et al. beschrijft de verschillen tussen de 'one-stage' stoltest en de chromogene test (Peyvandi, 2016). De Nederlandse richtlijn Hemofilie uit 2009 beschrijft de Nederlandse consensus met betrekking tot het screenen op HIV en virale hepatitis (Schutgens, 2009).

##### Referenties

- o Collins PW, Chalmers E, Hart DP, et al. Guideline: Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition). UK Haemophilia Centre Doctors Organization. Br J Haematol 2013;160(2):153-70.
- o Eckhardt CL, van Velzen AS, Peters M, et al. Factor VIII gene (F8) mutation and risk of inhibitor development in nonsevere hemophilia A. Blood 2013;122(11):1954-62.
- o Peyvandi F, Oldenburg J, Friedmann D. A critical appraisal of one-stage and chromogenic assays of factor VIII activity. J Thromb Haemost 2016;14(2):248-61
- o Schutgens REG, Mauser-Bunschoten EP. De ouder wordende hemofilie patiënt en comorbiditeit. In: Leebeek FW, Mauser-Bunschoten EP, editors. Richtlijn Diagnostiek en behandeling van hemofilie en aanverwante hemostasestoornissen. Alphen aan de Rijn: Van Zuiden Communications B.V.; 2009. p. 101-14.

- Van Velzen AS, Eckhardt CL, Peters M, et al. Intensity of factor VIII treatment and the development of inhibitors in non-severe hemophilia A patients: results of the INSIGHT case-control study. *J Thromb Haemost* 2017;15(7):1422-9
- 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(2):247-51.

#### Bewijskracht literatuur

Level 3, consistent.

#### *Zoeken en selecteren*

Er werd voor deze uitgangsvraag, gezien het ontbreken van vergelijkende studies, geen systematisch literatuuronderzoek verricht. Er werd gebruik gemaakt van een eerder gepubliceerde evidence-based richtlijn, aangevuld met bij de auteurs bekende relevante reviews.

#### *Zoekverantwoording*

Niet van toepassing.

#### *Evidence tabellen*

Geen evidence tabellen, omdat er geen systematisch literatuuronderzoek werd gedaan.

#### Overwegingen

#### Ad aanbevelingen 1-4

De incidentie van remmers tegen exogeen factor VIII bij tevoren niet behandelde patiënten met ernstige hemofilie A varieert tussen 20-45% in verschillende cohorten. 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 (Collins, 2013). De incidentie van remmers tegen factor IX is veel lager en deze remmers tegen factor IX zijn geassocieerd met allergische reacties en anafylaxie, vooral bij volledige gendeleties. Bij matig ernstige en milde hemofilie A is de incidentie van remmers lager: 13% na 100 expositiedagen (Eckhardt, 2013). De remmerontwikkeling bij deze groep patiënten kent geen plateau fase na 50-75 expositiedagen, maar lijkt vooral samen te hangen met de onderliggende mutatie en intensieve behandelperiodes zoals operaties (Eckhardt, 2013; Van Velzen, 2017). Tenslotte kan een plotseling toename in de ernst van het bloedingspatroon of een afname van de opbrengst en/of halfwaardetijd van het factorconcentraat een aanwijzing zijn voor de ontwikkeling van een remmer.

#### Ad aanbeveling 5

Voor de bepaling van de remmende antistoffen dient gebruikt gemaakt te worden van de Bethesda bepaling (Verbruggen, 1995). Met deze test worden alleen functionele/neutraliserende antistoffen aangetoond. Om de specificiteit, met name in de lage range, te verbeteren dient de Nijmegen modificatie gebruikt te worden.

#### Ad aanbeveling 6

Modificaties van het factor VIII of IX molecuul in recombinante stollingsfactorconcentraten kunnen leiden tot onjuiste bepaling van de factor VIII of IX plasmaconcentratie bij gebruik van de 'one-stage' stoltest. Dit probleem kan deels ondervangen worden door gebruik te maken van een chromogene factor assay. Dit kan per preparaat verschillen, maar ook afhankelijk zijn van het gebruikte reagens. Ook voor bepaling van de factor IX activiteit bestaat zowel een chromogene bepaling als een 'one-stage' stoltest. Het is op dit moment nog onvoldoende duidelijk voor welke factorconcentraten de chromogene bepaling gebruikt moet worden. Ook chromogene bepalingen zijn niet bij elk factorconcentraat betrouwbaar toepasbaar. De keuze van test dient per laboratorium te worden afgewogen en afgestemd op het gebruikte stollingsfactorconcentraat.

#### Ad aanbeveling 7

Voor de introductie van adequate virusinactivatie van stollingsproducten in 1992 waren stollingsfactorconcentraten besmet met het hepatitis-C-virus (HCV; Schutgens, 2009). Patiënten die 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%. In de periode 1979 tot 1986 van de Nederlandse hemofilie patiënten die werden behandeld met stollingsfactorconcentraten of cryoprecipitaat, besmet met het humaan immunodeficiëntievirus (HIV). Voor de introductie van antiretrovirale therapie in 1996 is het merendeel van hen overleden. Bij vrijwel alle patiënten die in het verleden in Nederland zijn behandeld met onveilige stollingsfactorconcentraten is bekend of zij hierbij geïnfecteerd geraakt zijn. Echter, bij patiënten die behandeld zijn in niet-westerse landen moet deze diagnostiek nog steeds plaatsvinden.

## Behandeling

### • Uitgangsvraag 4 (Profylactische behandeling)



Wanneer en hoe wordt profylactische behandeling gegeven bij hemofilie?

#### Aanbevelingen

1. Start primaire profylaxe onmiddellijk of kort na de eerste gewrichts- of spierbloeding bij kinderen met ernstige hemofilie, en altijd onmiddellijk na de initiële behandeling van een levensbedreigende bloeding zoals een spontane intracraniale bloeding.
2. Overweeg bij primaire profylaxe met standard half life (SHL) stollingsfactorconcentraat te starten met infusies 1 x per week, waarbij gestreefd wordt de frequentie zo snel mogelijk op te hogen naar een doseringsfrequentie van minimaal 3x per week of om de dag bij hemofilie A en van minimaal 2x per week of om de 3 dagen bij hemofilie B. Verhoog de frequentie in ieder geval bij het optreden van gewrichts-, spier, of een andere belangrijke bloeding.
3. Start bij primaire profylaxe met SHL stollingsfactorconcentraat met  $\pm 25$  E/kg voor kinderen met ernstige hemofilie A en  $\pm 50$  E/kg voor kinderen met ernstige hemofilie B.
4. Geef tenminste de dosis en week frequentie stollingsfactorconcentraat die niet-traumatische bloedingen tijdens profylaxe voorkomt.
5. Spoor adolescenten en volwassenen aan om profylaxe te continueren.
6. Overweeg secundaire en tertiaire profylaxe na recidiverende gewrichtsbloedingen, bij synovitis, bij ernstige artropathie en bij intensieve revalidatie met fysiotherapie.
7. Start altijd secundaire profylaxe na de initiële behandeling voor een intracraniale bloeding, als de onderliggende oorzaak niet gecorrigeerd kan worden.
8. Overweeg bij alle patiënten met hemofilie, ongeacht de ernst van de hemofilie, en inclusief draagsters met laag factor gehalte, profylactische behandeling als het bloedingsfenotype ernstig is.

#### Onderbouwing

##### *Inleiding*

Bij hemofilie zijn bloedingen meestal gelokaliseerd in één 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 gewrichtsbloedingen. Profylactische toediening van stollingsfactorconcentraat heeft als doel het aantal bloedingen te verminderen, waardoor op termijn de gewrichtsschade beperkt kan worden.

Primaire profylaxe wordt gedefinieerd als langdurige profylaxe gestart na de eerste gewrichtsbloeding en/of voor de leeftijd van 3 jaar (Blanchette, 2014). Primaire profylaxe wordt meestal vooral gestart bij patiënten met ernstige hemofilie, omdat bij hen het risico op spontane bloedingen groot is, maar soms ook bij matig-ernstige of milde hemofilie.

Secundaire profylaxe is langdurige profylaxe gestart na de leeftijd van 3 jaar of na 2 of meer gewrichtsbloedingen (Blanchette, 2014). Secundaire profylaxe kan gestart worden bij alle hemofilie patiënten die frequent gewrichtsbloedingen of ernstige weke delen bloedingen hebben, bij recidiverende bloedingen in 1 gewricht, bij chronische synovitis, of bij intensieve fysiotherapie of revalidatie. Tertiaire profylaxe wordt gestart bij volwassenen met hemofilie om progressie van artropathie door herhaalde gewrichtsbloedingen te voorkomen. Het onderscheid tussen secundaire en tertiaire profylaxe is niet altijd even duidelijk in de literatuur.

##### *Conclusies*

SORT Grade	Conclusie

A	Het starten van primaire profylactische behandeling met factor VIII-concentraat op jonge leeftijd resulteert in minder gewrichtsbloedingen, minder artropathie en verbeterde kwaliteit van leven (Manco-Johnson, 2007; Gringeri, 2011)
C	Er is geen verschil in bloedingsfenotype op jonge leeftijd tussen kinderen met ernstige/matig ernstige hemofilie A en hemofilie B (Clausen, 2014)
C	Profylactische behandeling onder de leeftijd van 3 jaar of voor de tweede of derde gewrichtsbloeding zorgt voor betere gewrichts-uitkomsten bij lichamelijk onderzoek (Gilbert score) en bij radiologisch onderzoek (Pettersson score) (Kreuz, 1998; Astermark, 1999; Gringeri, 2011; Fischer, 2002; Yee, 2002)
C	Bij ernstige hemofilie patiënten uit Zweden met hoge dosis-profylaxe is het verbruik van SHL factorconcentraat hoger (mediaan 4000 E/kg/jaar versus 2100 E/kg/jaar), en het mediaan aantal bloedingen (2,5 versus 10 per 5 jaar) en de HJHS score (4 versus 9 van 144 punten) lager dan bij Nederlandse patiënten met intermediaire dosis-profylaxe, terwijl de kwaliteit van leven gelijk is (Fischer, 2013)
C	Starten met profylaxe met 1 tot 2 infusies per week, waarna binnen 3 tot 6 maanden wordt opgebouwd naar het volledige schema of een extra infusie wordt toegevoegd na elke bloeding leidt tot minder frequente plaatsing van port-a-caths (PACs) dan direct starten met een volledig profylaxe schema van $\geq 3$ infusies per week bij hemofilie A en $\geq 2$ infusies per week bij hemofilie B patiënten. (34% en 22%, respectievelijk versus 88%) (Nijdam, 2015)
C	Starten met profylaxe 1x per week en opbouwen bij een volgende gewrichts- en/of andere belangrijke bloeding zorgt op de leeftijd van 4 jaar voor 2 gewrichtsbloedingen meer dan direct volledige primaire profylaxe en starten met profylaxe 1x per week en zo spoedig mogelijk opbouwen in 3 tot 6 maanden (Nijdam, 2015)
C	On demand behandeling bij volwassenen met ernstige hemofilie gaat gepaard met meer bloedingen per jaar dan profylaxe behandeling (27,9 versus 0) (Manco-Johnson, 2013)
C	On demand behandeling bij volwassenen met ernstige hemofilie gaat gepaard met meer progressie van artropathie bij lichamelijk en radiologisch onderzoek dan profylaxe behandeling. (HJHS: 23 versus 14 en Pettersson: 16 versus 5, respectievelijk) (Nijdam, 2016)
C	Secundaire en tertiaire profylaxe vermindert het aantal bloedingen en de pijn, en verbetert de functionaliteit van de gewrichten en de kwaliteit van leven bij patiënten met ernstige en matig ernstige hemofilie (Nugent, 2018)

#### Samenvatting literatuur

#### Resultaten

##### Primaire profylaxe bij kinderen

Twee prospectieve gerandomiseerde studies bij ernstige hemofilie A patiënten tonen aan dat het starten van profylactische behandeling met factor VIII-concentraat op jonge leeftijd resulteert in minder gewrichtsbloedingen, minder artropathie en verbeterde kwaliteit van leven (Gringeri, 2011; Manco-Johnson, 2007). Voor kinderen met ernstige hemofilie B zijn er geen vergelijkbare studies voorhanden door het kleine aantal patiënten. Een studie van Clausen et al. liet echter geen verschil in bloedingsfenotype zien op jonge leeftijd tussen kinderen met ernstige en matig ernstige hemofilie A en hemofilie B (Clausen, 2014).

Vijf studies bestudeerden de effecten van de start leeftijd van profylaxe op de gewrichten met behulp van lichamelijk onderzoek (Gilbert score) en/of radiologisch onderzoek (Pettersson score) (Fischer, 2016). Drie studies rapporteerden een betere uitkomst bij jongens die profylaxe voor de leeftijd van 3 jaar startten (Gringeri, 2011; Astermark, 1999; Kreuz, 1998); de twee andere studies beschreven een betere uitkomst bij jongens die profylaxe voor de tweede of derde gewrichtsbloeding startten (Fischer, 2002; Yee, 2002).

Er zijn geen prospectieve (gerandomiseerde) interventie studies die de effectiviteit van de verschillende profylactische strategieën bestuderen. Drie observationele studies zijn relevant:

In een prospectieve studie van Collins et al. bij patiënten met profylaxe, nam het risico op een bloeding toe bij de patiënten indien het factor VIII plasma gehalte gedurende langere tijd  $< 1$  E/dL was (Collins, 2009).

In de retrospectieve studie van Fischer et al. werden de uitkomsten en kosten vergeleken tussen het Nederlandse intermediaire- en het Zweedse hoge-dosis profylaxe regime bij patiënten met ernstige hemofilie A of B, die geboren waren tussen 1970 en 1994 (Fischer, 2013). Er werden 78 Nederlandse en 50 Zweedse patiënten geïncludeerd (mediane leeftijd 24 jaar, range 14-37 jaar). De Nederlandse patiënten gebruikten minder stollingsfactorconcentraat (mediaan 2100 E/kg/jaar versus 4000 E/kg/jaar) in de laatste 5 jaar. Het mediaan aantal bloedingen en de mediane HJHS score was respectievelijk 10 per 5 jaar en 9,0 punten van 144 bij de Nederlandse patiënten, en 2,5 per 5 jaar en 4,0 van 144 punten bij de Zweedse patiënten. De kwaliteit van leven was in beide cohorten gelijk. De Zweedse patiënten begonnen eerder met profylaxe (mediaan 1,5 jaar versus 4,5 jaar).

In de retrospectieve studie van Nijdam et al. werden 3 verschillende strategieën onderscheiden t.a.v. de frequentie van infusies bij het starten van profylaxe met standaard stollingsfactorconcentraat: 1. direct starten met een volledig profylaxe schema van  $\geq 3$  infusies per week bij hemofilie A en  $\geq 2$  infusies per week bij hemofilie B patiënten, 2. starten met 1 tot 2 infusies per week, waarna binnen 3 tot 6 maanden wordt opgebouwd naar het volledige schema, en 3. starten met 1 tot 2 infusies per week, waarbij een extra infusie wordt toegevoegd na elke bloeding. Het aantal benodigde Port-a-caths nam af per strategie (88% vs 34% vs 22%) (Nijdam, 2015). Kinderen met profylaxe volgens strategie 3 hadden t.o.v. strategie 1 en 2, op de leeftijd van 4 jaar minder infusies gekregen, maar wel 2 extra gewrichtsbloedingen.

In een recente studie van Buckley hadden kinderen met hemofilie in Amerika met een PAC vaker infecties (29% versus 17%), en trombose (6% versus 1%) en kwamen zij vaker in het ziekenhuis dan kinderen met hemofilie zonder PAC (Buckley, 2018).

##### Continuering van profylaxe bij volwassenen

Nijdam et al. onderzocht de gewrichtsstatus van patiënten met ernstige hemofilie 10 jaar na het stoppen van profylaxe en vergeleek die met de gewricht status van patiënten die wel doorgingen met profylaxe. Alhoewel het zelf gerapporteerde aantal bloedingen en functionele beperkingen in beide groepen gelijk waren, hadden on demand patiënten duidelijk meer progressie van artropathie bij lichamelijk en radiologisch onderzoek dan patiënten met profylaxe (HJHS: 23 vs. 14 en Pettersson: 16 vs 5, respectievelijk) (Nijdam, 2016).

##### Secundaire en tertiaire profylaxe

Er zijn enkele prospectieve gerandomiseerde studies die het effect van secundaire en tertiaire profylaxe hebben onderzocht op onder andere het aantal bloedingen, functionaliteit van de gewrichten, pijn, activiteit, en de kwaliteit van leven bij patiënten met ernstige hemofilie. Alle studies laten zien dat secundaire of tertiaire profylaxe een gunstig effect hebben op alle bovengenoemde punten (Nugent, 2018). Een van de studies is de SPINART studie. Dit was een prospectieve gerandomiseerde studie waarbij on demand therapie werd vergeleken met secundaire profylaxe bij 84 adolescenten en volwassenen (gemiddelde leeftijd 30,6 jaar) met ernstige hemofilie A (mediane behandelperiode: 1,7 jaar), die in de afgelopen 5 jaar  $> 12$  maanden geen profylaxe hadden gebruikt. Met profylaxe was het mediaan aantal bloedingen en het mediaan aantal bloedingen per jaar significant lager dan met on demand therapie, respectievelijk 0 versus 54,5 en 0 versus 27,9 (Manco-Honson, 2013). Verder hadden de profylaxe patiënten minder pijn, betere functionaliteit van de 6 index gewrichten (CAJAS score), waren meer actief en tevreden. Er was echter geen verschil tussen beide groepen in vermindering van progressie van gewrichtsschade afgebeeld met MRI (Manco-Johnson, 2017).

#### Referenties

- 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(4):1109-13.
- Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2014;12(11):1935-9.

- o Buckley B, Dreyfus J, Prasad M, et al. Burden of illness and costs among paediatric haemophilia patients with and without central venous access devices treated in US hospitals. *Haemophilia* 2018;24(3):e93-e102.
- o Clausen N, Petrini P, Claeysens-Donadel S, et al. Similar bleeding phenotype in young children with haemophilia A or B: a cohort study. *Haemophilia* 2014;20(6):747-55.
- o Collins PW, Blanchette VS, Fischer K, et al. Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2009;7(3):413-20.
- o Fischer K, van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, et al. The effects of postponing prophylactic treatment on long-term outcome in patients with severe hemophilia. *Blood* 2002;99(7):2337-41.
- o Fischer K, Steen Carlsson K, Petrini P, et al. Intermediate-dose versus high-dose prophylaxis for severe hemophilia: comparing outcome and costs since the 1970s. *Blood* 2013;122(7):1129-36.
- o Fischer K, Collins PW, Ozelo MC, et al. When and how to start prophylaxis in boys with severe hemophilia without inhibitors: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2016;14(5):1105-9.
- o Gouw SC, van der Bom JG, van den Berg MH. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood* 2007;109(11):4648-54.
- o Gringeri A, Lundin B, von Mackensen S, et al. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). *J Thromb Haemost* 2011;9(4):700-10.
- o Iorio A, Halimeh S, Holzhauser S, et al. Rate of inhibitor development in previously untreated hemophilia A patients treated with plasma-derived or recombinant factor VIII concentrates: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2010;8(6):1256-65.
- o Kreuz W, Escuriola-Ettingshausen C, Funk M, et al. When should prophylactic treatment in patients with haemophilia A and B start?—The German experience. *Haemophilia* 1998;4(4):413-7.
- o 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.
- o Manco-Johnson MJ, Kempton CL, Reding MT, et al. Randomized, controlled, parallel-group trial of routine prophylaxis vs. on-demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A (SPINART). *J Thromb Haemost* 2013;11(6):1119-27.
- o Manco-Johnson MJ, Lundin B, Funk S, et al. Effect of late prophylaxis in hemophilia on joint status: a randomized trial. *J Thromb Haemost* 2017;15(11):2115-24.
- o Nijdam A, Kumik K, Liesner R, et al. How to achieve full prophylaxis in young boys with severe haemophilia A: different regimens and their effect on early bleeding and venous access. *Haemophilia* 2015;21(4):444-50.
- o Nijdam A, Foppen W, De Kleijn P, et al. Discontinuing early prophylaxis in severe haemophilia leads to deterioration of joint status despite low bleeding rates. *Thromb Haemost* 2016;115(5):931-8.
- o Nordic Haemophilia Guideline 2015 [Available from: [http://nordhemophilia.org/library/Files/PDF-skjol/NordicGuidelinesCongenitalHaemophilia\\_2017.pdf](http://nordhemophilia.org/library/Files/PDF-skjol/NordicGuidelinesCongenitalHaemophilia_2017.pdf)].
- o Nugent D, O'Mahony B, Dolan G, International Haemophilia Access Strategy C. Value of prophylaxis vs on-demand treatment: Application of a value framework in hemophilia. *Haemophilia* 2018;24(5):755-65.
- o Richards M, Williams M, Chalmers E, et al. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology: guideline on the use of prophylactic factor VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A. *Br J Haematol* 2010;149(4):498-507.
- o van Dijk K, Fischer K, van der Bom JG, et al. Variability in clinical phenotype of severe haemophilia: the role of the first joint bleed. *Haemophilia* 2005;11(5):438-43.
- o Yee TT, Beeton K, Griffioen A, et al. Experience of prophylaxis treatment in children with severe haemophilia. *Haemophilia* 2002;8(2):76-82.

#### Bewijskracht literatuur

Level 1 en Level 3

#### Zoeken en selecteren

Er werd voor deze uitgangsvraag geen systematisch literatuuronderzoek verricht. Er werd gebruik gemaakt van gepubliceerde richtlijnen (Fischer, 2016; Nordic Haemophilia Guideline 2015; Richards, 2010), aangevuld met bij de auteurs bekende relevante studies.

#### Zoekverantwoording

Niet van toepassing.

#### Evidence tabellen

Geen evidence tabellen, omdat er geen systematisch literatuuronderzoek werd verricht.

#### Overwegingen

##### Primaire profylaxe bij kinderen

Alleen bij kinderen met ernstige hemofilie A is bewezen dat het starten van profylactische behandeling met factor VIII-concentraat op jonge leeftijd resulteert in minder gewrichtsbloedingen, minder artropathie en verbeterde kwaliteit van leven (Gringeri, 2011; Manco-Johnson, 2007). Aangezien de studie van Clausen et al. geen verschil in bloedingsfenotype liet zien op jonge leeftijd tussen kinderen met ernstige/ matig ernstige hemofilie A en hemofilie B, is ook bij kinderen met ernstige hemofilie B een vroege start van profylactische behandeling zinvol (Clausen, 2014).

Er is echter grote variatie in het tijdstip van de eerste gewrichtsbloeding: de mediane leeftijd is 1,7 jaar, met een spreiding van 0,2 tot 5,8 jaar (van Dijk, 2005). Een optimale start-strategie zal onderbehandeling voorkomen bij patiënten met een ernstig bloedingsfenotype en overbehandeling bij patiënten met een milder fenotype.

Het advies ten aanzien van de startleeftijd van primaire profylaxe varieert in de literatuur. Studies naar de effecten van startleeftijd op de gewrichten met behulp van lichamelijk onderzoek (Gilbert score) en/ of radiologisch onderzoek (Pettersson score) laten betere uitkomsten zien bij jongens die profylaxe voor de leeftijd van 3 jaar startten of bij jongens die profylaxe voor de tweede of derde gewrichtsbloeding startten (Fischer, 2002; Yee, 2002). De factor VIII/IX SSC van de ISTH adviseert daarom primaire profylaxe te starten niet later dan onmiddellijk of kort na de eerste gewrichts- of spierbloeding en altijd onmiddellijk na de initiële behandeling van een hersenbloeding (Fischer, 2016).

Om het prikken bij kinderen te vergemakkelijken wordt vaak een PAC ingebracht. Een PAC heeft echter ook nadelen. Kinderen met een PAC hebben vaker een infectie en trombose dan kinderen zonder PAC. Ook bezoeken zij daardoor het ziekenhuis vaker (Buckley, 2018). Om het inbrengen van een PAC bij jonge kinderen te vermijden wordt regelmatig gestart met stollingsfactorconcentraat infusie 1x per week. De studie van Nijdam et al liet zien dat het opheven van dosis frequentie alleen bij een gewrichts-, spier of andere belangrijke bloeding, zorgde voor 2 extra gewrichtsbloedingen op de leeftijd van 4 jaar (Nijdam, 2015). De gevolgen hiervan op de latere gewrichtsstatus is niet bekend. Indien de profylaxe frequentie binnen 3 tot 6 maanden wordt opgehoogd naar volledig, is het aantal gewrichtsbloedingen op de leeftijd van 4 jaar niet toegenomen, terwijl er minder PACs werden ingebracht (34%) t.o.v. het meteen volledig profylaxeschema (88%). De factor VIII/IX SSC van de ISTH adviseert daarom profylaxe met stollingsfactorconcentraat te starten met minimaal 1 of meerdere infusies per week. Indien gestart wordt met 1 infusie per week, moet de frequentie zo snel mogelijk opgehoogd worden, maar in ieder geval na elke gewrichts-, spier- of andere belangrijke bloeding (Fischer, 2016).

De startdosis van de profylaxe is afhankelijk van de beschikbare afvuleenheid. Aangezien de meeste kinderen jonger dan 3 jaar zijn bij start profylaxe en waarschijnlijk tussen de 10 en 15 kg wegen, is starten met 25 E/kg per infusie voldoende bij hemofilie A patiënten (overeenkomend 250 E) en 50 E/kg per infusie voor hemofilie B patiënten (overeenkomend met 500 E). Bij hemofilie A patiënten geeft 500 E 1 half-life (6-8 uur) extra bescherming. Aangezien bij hemofilie A patiënten een hoge dosis mogelijk geassocieerd is met de ontwikkeling van remmers wordt steeds vaker gestart met 250 E (Gouw, 2007; Iorio, 2010).

De uiteindelijke dosis en dosisinterval van profylactische infusies moet individueel bepaald worden en is afhankelijk van het doel van de behandeling, de kosten van de behandeling, het bloedingsfenotype, de dagelijkse activiteiten, veneuze toegang, en de beschikbare afvuleenheid van de stollingsfactorconcentraten. Alhoewel Collins et al. in een prospectieve studie lieten zien dat bij patiënten met profylaxe het risico op een doorbraakbloeding toenam indien het factor VIII plasma gehalte langer < 1 E/dL was, betekent dit voornamelijk niet automatisch dat bij alle patiënten de plasma factor VIII-concentratie altijd > 1 E/dL moet zijn (Collins, 2009). Er zijn grote interindividuele verschillen in het aantal en de ernst van gewrichtsbloedingen die nodig zijn om synovitis en vervolgens artropathie te ontwikkelen. Sommige patiënten met ernstige artropathie op MRI hebben nooit een klinische gewrichtsbloeding doorgemaakt, terwijl andere patiënten na zeer ernstige gewrichtsbloedingen geen artropathie ontwikkelen (Manco-Johnson, 2007). In de studie van Fischer et al. over de uitkomsten bij een hoge dosis-profylaxe en intermediaire dosis profylaxe waren de verschillen in de gewrichtsstatus na 5 jaar klein: de mediane HJHS score was 9,0 punten van 144 bij de Nederlandse patiënten, 4,0 van 144 punten bij de Zweedse patiënten. Echter, in het Zweedse model begonnen de kinderen op jongere leeftijd met profylaxe. De lange termijn effecten van de gewrichtsbloedingen zijn niet bekend (Fischer, 2013).

De meeste richtlijnen adviseren om kinderen met ernstige hemofilie A minimaal 3x per week of om de dag SHL factorconcentraat infusies toe te dienen en kinderen met ernstige hemofilie B minimaal 2x per week of om de 3 dagen (Fischer, 2016; Nordic Haemophilia Guideline 2015; Richards, 2010). De UKHCDO richtlijn adviseert om tenminste de dosis van SHL factorconcentraat te gebruiken die spontane bloedingen voorkomt. Als een 3x per week schema wordt gebruikt, wordt een hogere dosis op de derde dag niet geadviseerd. Het is effectiever om een extra infusie te geven, of over te gaan naar een om de dag infusie schema. Deze richtlijn adviseert verder om eventueel zeer actieve jongens of jongens met een minder frequent profylaxe schema en doorbraakbloedingen te behandelen met dagelijkse infusies met lage dosis stollingsfactorconcentraat om het factor VIII of IX gehalte > 1 E/dL te houden. Farmacokinetische metingen kunnen helpen om de dosis en dosisinterval te bepalen en te monitoren.

De profylaxe dagen zijn mede afhankelijk van de (sport) activiteiten van het kind. Bij evenementen als sportdag of schoolreisje kan het schema worden aangepast of wordt een extra gift toegediend. De profylaxe wordt bij voorkeur in de ochtenduren (dus vóór schooltijd) toegediend.

#### Continuering van profylaxe bij volwassenen

Er zijn wisselende opinies over de continuering van profylaxe bij volwassenen met ernstige hemofilie, met name bij volwassenen met een mild bloedingsfenotype.

Enkele prospectieve studies laten zien dat het continueren van profylaxe op de volwassen leeftijd het aantal bloedingen vermindert alsmede de progressie van artropathie (Nijdam, 2016; Manco-Johnson, 2013). Het wordt dan ook geadviseerd om indien mogelijk, de profylaxe te continueren na de adolescentie. Eventueel kan in sommige patiënten met een mild bloedingsfenotype, profylaxe intermitterend worden gegeven bij sport activiteiten en potentiële traumatische gebeurtenissen. Bij het optreden van spontane bloedingen moet de profylaxe echter weer herstart worden om het risico op artropathie te verkleinen.

#### Secundaire en tertiaire profylaxe

Secundaire en tertiaire profylaxe wordt toegepast bij ernstige, matig-ernstige en milde hemofilie, kan kortdurend of langdurig zijn en wordt eventueel gestart bij frequente gewrichtsbloedingen of ernstige weke delen bloedingen, bij recidiverende bloedingen in 1 gewricht, bij chronische synovitis, of bij intensieve revalidatie met fysiotherapie. Secundaire profylaxe vermindert het aantal bloedingen waardoor de mobiliteit en de pijn verbetert, het ziekteverzuim vermindert en de kwaliteit van leven toeneemt. De benodigde dosisbehoefte voor profylaxe bij volwassenen kan enorm variëren door de wisselende halfwaarde tijd (8 tot 23 uur) (Richards, 2010). De dosis en dosisinterval is gebaseerd op het bloedingsfenotype en indien mogelijk op de individuele farmacokinetiek. Ook bij volwassenen adviseert de UKHCDO om de minimale hoeveelheid factorconcentraat te gebruiken die nodig is om bloedingen te voorkomen. Langdurige secundaire profylaxe is geïndiceerd na een intracraniale bloeding als de onderliggende aandoening niet gecorrigeerd kan worden.

#### • Uitgangsvraag 5 (Medicatiekeuze bij hemofilie patiënt zonder remmers)



Voor welke medicatie moet worden gekozen bij welke hemofilie patiënt zonder remmers?

#### Aanbevelingen

1. Geef voor zowel hemofilie A als hemofilie B patiënten, behalve voor previously untreated patients (PUPs) met ernstige hemofilie A, de voorkeur aan recombinant stollingsfactorconcentraat boven plasma producten.
2. Geef voorlichting over de mogelijk verlaagde incidentie van remmende antistoffen tegen factor VIII bij PUPs wanneer profylaxe wordt toegepast met uit plasma geproduceerd stollingsfactorconcentraat. Weeg samen met ouders voor- en nadelen af van recombinant stollingsfactorconcentraat t.o.v. uit plasma geproduceerd stollingsfactorconcentraat, en maak een keuze d.m.v. *shared decision making*.
3. Behandel hemofilie A en hemofilie B patiënten profylactisch met een langerwerkend recombinant stollingsfactorconcentraat als er een indicatie is voor minder frequente toediening of als hogere dalwaarden factor VIII of factor IX geïndiceerd zijn en piekwaarden factor VIII en factor IX minder belangrijk zijn.
4. Overweeg behandeling met emicizumab als alternatief voor profylactische toediening van factor VIII-concentraat bij alle patiënten, ongeacht de ernst van de hemofilie en inclusief draagsters met laag factor VIII, waarbij op grond van de ernst van het bloedingsfenotype indicatie is voor profylactische behandeling.

#### Onderbouwing

##### Inleiding

De medicamenten die op dit moment in Nederland ter beschikking zijn voor de behandeling van hemofilie, zijn onder te verdelen in de volgende groepen:

- o Desmopressine voor patiënten met milde hemofilie A
- o Standaard-halfwaardetijd stollingsfactorconcentraten
  - Bereid uit menselijk bloedplasma (plasma producten)
  - Bereid met recombinant-DNA-technieken
- o Langerwerkende stollingsfactorconcentraten
  - GePEGyleerd
  - Fusie eiwitten (Fc en albumine)
- o Bypassing agents
  - Geactiveerd recombinant factor VII (NovoSeven®)
  - protrombinecomplex, aPCC (FEIBA®)
- o Niet-suppletie therapie met alternatieve producten
  - Recombinante gehumaniseerde bispecifieke antistof, emicizumab (Hemlibra®)
- o In studieverband
  - Monoclonale antilichaam tegen tissue factor pathway inhibitor (TFPI)
  - Anti-trombine siRNA (Fitsuran®)
  - Gentherapie

De keuze voor een bepaald product wordt bepaald door veiligheid, effectiviteit, beschikbaarheid en kosten van het product, evenals medische factoren zoals: veneuze toegang, halfwaardetijd product in patiënt, en psychologische factoren. Het laatste decennium is het aantal beschikbare producten sterk toegenomen en in de komende jaren zal dit met zekerheid nog verder worden uitgebreid.

In dit hoofdstuk gaan wij in op de standaard-halfwaarde en de langerwerkende stollingsfactorconcentraten en emicizumab.

#### Conclusies

SORT Grade	Conclusie
A	Het risico op remmer vorming in previously untreated patients (PUPs) met hemofilie A is hoger bij tweede generatie dan bij derde generatie recombinante producten (Gouw, 2013; Volkers, 2019)
B	De kans op vorming van remmende antistoffen bij PUPs is mogelijk lager bij uit plasma bereid factor VIII dan tweede generatie recombinant factor VIII (Peyvandi, 2016)
A	De halfwaardetijd van recombinante producten wordt verlengd door PEGylering of koppeling aan lichaamseigen eiwitten (Lambert, 2018)
n.v.t.	De lange termijn-effecten van chronische en frequente blootstelling aan PEG zijn onbekend.
A/B	De kans op remmer ontwikkeling na switch naar een langerwerkend product is laag voor previously treated patients (Collins, 2016; Young, 2016)
A	In patiënten met hemofilie A zonder remmers is emicizumab even effectief als profylaxe met factor VIII in het voorkomen van bloedingen (Mahlangu, 2018)
A	In patiënten met matig-ernstige of milde hemofilie A zonder factor VIII remmers die een indicatie hebben voor profylactische behandeling is de behandeling met emicizumab veilig en effectief (Hermans, 2022)

## Samenvatting literatuur

Er zijn geen head-to-head vergelijkende studies tussen de verschillende type producten. Hieronder wordt een beschrijving gegeven van de beschikbare producten en hun kenmerken.

## Resultaten

### 1. Standaard-halfwaardetijd stollingsfactorconcentraten

De meest gebruikte stollingsfactorconcentraten zijn de standaard-halfwaardetijd producten. Dit zijn factor VIII/IX producten met een halfwaardetijd 8 tot 15 uur voor factor VIII en 18 tot 24 uur voor factor IX. Plasma producten zijn veilig wat betreft HIV sinds 1985 en voor hepatitis C sinds 1992 (Mannucci, 1993).

Sinds de jaren '90 zijn in Nederland stollingsfactoren beschikbaar die volgens recombinant-DNA-technieken worden gemaakt. De nieuwste generatie recombinante producten 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. Uit plasma bereide stollingsfactorproducten hebben één of meer virus-inactiverende behandelingen ondergaan, waarbij virussen met een lipidenvelop, zoals hepatitis C en HIV, worden geïnactiveerd (Lassila, 2016).

Tegenwoordig is het ontwikkelen van remmende antistoffen tegen de stollingsfactor de belangrijkste en meest uitdagende complicatie van behandeling met stollingsfactoren. Er zijn verschillende factoren die een rol spelen in de kans op remmer vorming. Of het type stollingsfactorproduct hier ook mee geassocieerd is blijft aanhoudend onderwerp van discussie. Observationale studies verschillen qua uitkomst door verschillen in studie opzet, studie periode, frequentie van remmer bepalingen en follow-up. In een systematische review uit 2010 naar de remmer ontwikkeling onder 420 jonge, niet eerder behandelde hemofilie A patiënten (previously untreated patients, PUPs) uit 24 studies toonde geen statistisch significante relatie met het type stollingsconcentraat (Iorio, 2010). De gepoolde incidentie voor remmer vorming in deze studie was 14% voor plasmaproducten en 27% voor recombinant factor VIII en bleek in de multivariate analyse vooral verklaard door verschillen in studieopzet. Deze relatie werd ook niet gevonden in twee grote observationele studies van na deze datum. De cumulatieve remmer ontwikkeling in respectievelijk 574 en 417 PUPs met hemofilie A in deze studies was 32% en 26% (Fischer, 2015; Gouw, 2013). In de studie van Gouw et al, de adjusted hazard ratio (HR) voor remmer ontwikkeling bij plasmaproducten in vergelijking met recombinante producten was 0,96 (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 0,62-1,49).

In de periode van 2010 tot 2014 is een gerandomiseerd onderzoek uitgevoerd naar het ontstaan van remmers bij plasma producten versus recombinante producten bij PUPs met hemofilie A, de SIPPET trial (Peyvandi, 2016). De cumulatieve incidentie van remmer vorming was 28,6% (95% BI 18,4-35,2%) voor behandeling met plasmaproducten en 44,5% (95% BI 19,6-37,2%) voor recombinant factor VIII. Deze data suggereren een hogere remmer vorming bij het gebruik van recombinante stollingsfactoren in PUPs. Hierbij dient opgemerkt te worden dat de remmer vorming in deze studie hoger is dan verwacht, mogelijk dat eerdere behandeling met bloedproducten hier een rol in speelt. In de SIPPET studie zijn alleen eerste (in Nederland niet meer verkrijgbaar) en tweede generatie (tijdens het opkweken van de cellijn nog gebruik van plasmacomponenten van menselijke afkomst) recombinante factor VIII producten gebruikt. Inmiddels zijn er ook veel derde generatie factoren op de markt, waarbij in het gehele productieproces geen gebruik meer wordt gemaakt van plasma componenten van menselijke afkomst. Een gecombineerde analyse van drie grote observationele studies onder 1109 PUPs laat zien dat het risico op remmer vorming bij Advate® (derde generatie recombinante factor VIII) lager is t.o.v. Kogenate®/Helixate® (tweede generatie producten) (adjusted HR 0,68; 95% BI 0,52-0,91) (Volkers, 2019). Ook in de eerder genoemde cohortstudie van Gouw et al. was het risico op remmer vorming hoger bij tweede generatie factoren t.o.v. derde generatie factoren (adjusted HR 1,60; 95% BI 1,08-2,37 en voor hogere titer remmer vorming adjusted HR 1,79; 95% BI 1,09-2,94) (Gouw, 2013).

Tot slot is het van belang te realiseren dat de behandelstrategie in de SIPPET trial verschilt van de richtlijnen in Nederland. Patiënten werden later (mediaan 20 maanden) en minder intensief (slechts 15% op profylaxe en 7 exposities/jaar in de on demand patiënten) behandeld. De intensiteit van de behandeling is geassocieerd met het risico op remmer vorming.

### 2. Recombinant langerwerkende stollingsfactorconcentraten

Door modificatie van recombinante stollingsfactoren is het mogelijk de halfwaardetijd te verlengen en daarmee het dosisinterval te verlengen. Voor factor VIII resulteert dit in een gemiddeld 1,5-1,8 maal verlenging van de halfwaardetijd, en 3-5 maal voor factor IX (Lambert, 2018).

Het is van belang te realiseren dat de modificatie effect kan hebben op de stollingsfactorbepalingen en er grote discrepanties kunnen zijn tussen de one-stage assay en chromogene bepalingen.

#### o GePEGyleerde producten

Het chemisch koppelen van polyethyleenglycol (PEG) aan een doeleiwit is een veelgebruikte methode om de halfwaardetijd te verlengen. Er zijn drie gePEGyleerde factor VIII producten beschikbaar, BAX855 (Adynovate®, op basis van Advate®), BAY94-9027 (op basis van een B-domein-deleted rFVIII) en N8-GP (Esperoct®, op basis van B-domein-truncated rFVIII) met een halfwaardetijd van 14u, 19u en 18-19u respectievelijk (Coyle, 2014; Giangrande, 2017; Konkle, 2015). Er is één factor gePEGyleerd IX product, N9-GP (Refixia®), waarvan de gemiddelde halfwaardetijd 96u bedraagt (Tiede, 2017).

Het gebruik van PEG polymeren kan leiden tot de vorming van anti-PEG antilichamen, wat bij andere producten zoals PEG-asparaginase en PEG-uricase leidt tot een sterke verkorting van de halfwaardetijd van deze producten (Ganson, 2006; Garay, 2012). Door gebruik van PEG polymeren in voedsel en cosmetica, kan het zelfs voorkomen dat patiënten al antistoffen hebben vóór blootstelling aan het langwerkende product (Armstrong, 2007). In de huidige studies met gePEGyleerd factor VIII en factor IX wordt wel een hoger percentage antilichamen gevonden, dit zijn niet-neutraliserende antilichamen veelal gericht tegen PEG (Collins, 2014; Reding, 2017).

PEG is een lichaamsvreemde stof die niet biologisch afbreekbaar is. Het is onbekend of chronische en frequente blootstelling aan PEG zoals in de langerwerkende stollingsconcentraten aanwezig is, bij profylaxe in hemofilie patiënten, kan leiden tot negatieve effecten (Peyvandi, 2019; Verhoef, 2013). Lange termijn surveillance is nodig om hier meer inzicht in te krijgen. De huidige informatie van andere geregistreerde gePEGyleerde producten kan hier onvoldoende antwoord op geven, aangezien deze producten niet levenslang gebruikt worden.

Een ander theoretisch bezwaar van gePEGyleerde producten is het optreden van vacuolisatie in bepaalde celtypen waaronder epitheelcellen en de plexus choroïdus (Agency, 2012). Dit is in toxicologische dierstudies van de huidige gePEGyleerde stollingsfactorproducten niet waargenomen (Lambert, 2018).

#### o Fusie eiwitten (Fc en albumine)

Factor VIII en IX kunnen ook gekoppeld worden aan lichaamseigen eiwitten om de halfwaardetijd te verlengen. De halfwaardetijd van zowel humaan IgG als albumine is ongeveer 3 weken door recycling via de neonatale Fc receptor. rFVIIIc (Elocta®) is een recombinant factor VIII zonder het B-domein, covalent gekoppeld aan het Fc-domein van humaan immunoglobuline G1 met een gemiddelde halfwaardetijd van 19u (Mahlangu, 2014; Powell, 2012). rFIXFc (Alprolix®) is een fusie-eiwit van recombinant factor IX en het Fc-domein met een gemiddelde halfwaardetijd van 82u (Powell, 2013).

Het enige albumine-fusie eiwit dat beschikbaar is, is Idelvion® waarbij recombinant factor IX covalent gebonden is aan recombinant humaan albumine. Dit product heeft een gemiddelde halfwaardetijd van 102u (Santagostino, 2016).

Op basis van de huidige data lijkt de kans op het ontwikkelen van een remmer na switch naar een langerwerkend product voor previously treated patients (PTPs) laag. Er zijn geen data voor patiënten met een voorgeschiedenis van remmer ontwikkeling of bij een positieve familieanamnese voor remmer ontwikkeling (Collins, 2016).

Product typen/tabellen (Lambert, 2018; Peyvandi, 2019)

## Hemofilie A

Molecuul naam	Merknaam (stofnaam)	Modificatie	Gemiddelde t1/2
rFVIIIc	Elocta® (Efmoroctocog alfa)	Fc-fusie	19u
BAX855	Adynovi® (Rurioctocog alfa Pegol)	PEGylering	14-16u
N8-GP	Esperoct® (Turoctocog Alfa Pegol)	GlycoPEGylering	18-19u
BAY94-9027	Jivi® (Damoctocog alfa Pegol)	PEGylering	19u

## Hemofilie B

Molecuul naam	Merknaam (stofnaam)	Modificatie	Gemiddelde t1/2
rFIXFc	Alprolix® (Eftrenonacog alfa)	Fc-fusie	82u
CSL654 (rIX-FP)	Idelvion® (Albutreponacog alfa)	Albumine fusie	102u
N9-GP	Refixia® (Nonacog beta Pegol)	GlycoPEGylering	93u

### 3. Farmacokinetisch (PK)-gestuurd doseren o.b.v. populatie PK modellen

Hoewel nog steeds in de praktijk wordt gedoseerd o.b.v. lichaamsgewicht, worden ruwe schattingen van PK van een stollingsfactorconcentraat in een specifiek individu al langer toegepast. Verschillende studies en publicaties zijn verschenen t.a.v. het toenemend toepassen van farmacokinetisch (PK)-gestuurd doseren o.b.v. populatie PK modellen van stollingsfactorconcentraten door middel van Bayesiaanse analyse (NONMEM®) o.a. twee recente SSC aanbevelingsartikelen (Iorio, 2018, Ragni, 2018). Voordelen zijn meer geïndividualiseerd doseren, slechts "limited sampling" noodzakelijk om individuele PK parameters vast te stellen, geen "wash out" periode van profylaxe nodig. Momenteel zijn een aantal PK tools of services beschikbaar die nog niet standaard worden gebruikt maar wel publiceren over uitkomsten en resultaten (WAPPS portal, myPKfit, OPTI-CLOT onderzoeksgroep). In Nederland is afgesproken om voor de overgang naar langerwerkende stollingsfactorconcentraten, gebruik te maken van het switch protocol dat een individueel PK profiel op het standaard halfwaardetijd product en het langerwerkend concentraat voor staat (Nederlof, 2018).

### 4. Niet-suppletie therapie met alternatieve producten

- o Emicizumab (Hemlibra®)

Emicizumab (Hemlibra®) is een recombinant gehumaniseerde bispecifieke antistof met zowel affiniteit voor factor IX als factor X waardoor het de functie van factor VIII kan overnemen. Belangrijke positieve eigenschappen van emicizumab zijn de grote biologische activiteit na subcutane toediening, de lange halfwaardetijd van circa 30 dagen en het ontbreken van kruisreactiviteit met factor VIII zodat de aanwezigheid van remmende antistoffen tegen factor VIII geen nadelig effect op de werking heeft. Emicizumab kan worden toegediend als profylaxe bij hemofilie A patiënten mét en zonder anti-factor VIII antistoffen.

#### Hemofilie A met anti-factor VIII antistoffen

In de HAVEN 1, een fase I studie, werden 109 volwassenen patiënten met ernstige hemofilie A met remmende antistoffen geïncubeerd (Oldenburg, 2017). Met eenmaal per week een subcutane toediening emicizumab werd een 87% reductie gezien van de annualized bleeding rate (ABR) t.o.v. patiënten zonder profylaxe. In vergelijking met patiënten die hieraan voorafgaand profylaxe met bypassing agents kreeg was dit 79%. In totaal was 63% van de patiënten geheel bloedingsvrij.

In de HAVEN 2 studie, een fase III studie in 57 kinderen met ernstige hemofilie A met remmende antistoffen (Young, 2017), werd een ABR reductie van 99% gezien in vergelijking met patiënten met voorafgaande profylaxe met bypassing agents. In totaal was 87% van de patiënten geheel bloedingsvrij.

#### Hemofilie A zonder anti-factor VIII antistoffen

In de HAVEN 3, een fase III studie, werden 152 patiënten  $\geq$  12 jaar met ernstige hemofilie A zonder remmende antistoffen geïncubeerd (Mahangu, 2018). Patiënten die vooraf op on-demand therapie stonden werden gerandomiseerd naar subcutaan emicizumab 1,5 mg/kg/week (groep A, N=36) of 3,0 mg/kg elke 2 weken (groep B, N=35) of geen profylaxe (groep C, N=18). Patiënten die vooraf profylactisch werden behandeld, kregen emicizumab 1,5 mg/kg/week (groep D, N=48). De ABR was 1,5 (CI 0,9-2,5) in groep A, 1,3 (CI 0,8-2,3) in groep B en 38,2 (CI 22,9-63,8) in groep C. Het percentage patiënten dat bloedingsvrij was bedroeg 56% in groep A en 60% in groep B. In de 48 patiënten in groep D was de ABR 68% lager met emicizumab dan tijdens factor VIII profylaxe. Er waren geen trombotische events, geen aanwijzingen voor microangiopathie en geen anti-drug antistoffen gevonden.

De HAVEN 4 is een fase III studie in patiënten  $\geq$  12 jaar met ernstige hemofilie A met en zonder remmers die een subcutaan doseerschema van 6,0mg/kg elke 4 weken heeft onderzocht in 41 patiënten (Pipe, 2019). De mediane ABR voor emicizumab was 4,5 (95% CI 3,1-6,6) en voor behandelde bloedingen 2,4 (1,4-4,3). Na 24 weken behandeling daalde dit naar 2,1 (0,0-5,9) en 0,0 (0,0-2,1) respectievelijk. In totaal was 29% van de patiënten geheel bloedingsvrij en had 56% van de patiënten geen behandeling voor bloedingen nodig.

De HAVEN 6 is een fase III studie in 72 kinderen en volwassenen met milde (n=21) of matig-ernstige (n=51) hemofilie A zonder remmers, bij wie er indicatie gesteld was voor profylaxe. Het betrof 3 vrouwen en 69 mannen. Van deze studie zijn alleen nog interim data, in abstract vorm, beschikbaar (Hermans, 2022, ISTH 2022 congress, OC 30.5). Tijdens een mediane follow-up van 55,6 weken werden geen trombotische of andere relevante complicaties gezien. De model-based ABR ("all bleeds") in de 24 weken voor de studie was 10.1 (6.9-14.8), welke daalde naar 2.3 (1.7-3.1) tijdens behandeling met emicizumab. De model-based ABR voor "treated bleeds" (de primaire uitkomstmaat in de studie) tijdens emicizumab was 0.9 (0.6-1.5). De meeste van deze bloedingen (79%) waren traumatisch. In totaal had 67% van de patiënten geen enkele behandelde bloeding in de studieperiode.

#### Veiligheidsaspecten

In de HAVEN 1 studie werden 5 patiënten met een trombose of trombotische microangiopathie (TMA) beschreven. Deze waren allen gelijktijdig behandeld met een geactiveerd protrombine complex (aPCC/FEIBA®)  $\geq$  100 IU/kg/dag  $\geq$  24 uur. In patiënten met minder aPCC/FEIBA® of alleen rFVIIa (Novoseven®) werden geen trombotische events gezien.

De laatste safety update op 16 oktober 2019, liet in totaal 4 gevallen van TMA zien. Er werden toen meer dan 5200 mensen met hemofilie A met of zonder remmers wereldwijd behandeld. In totaal zijn er 9 gevallen van trombose gemeld: 2 uit de HAVEN 1 en 7 nieuwe gevallen zonder bypassing agents gebruik. In 2 van de 7 gevallen betrof het een longembolie en ischemisch CVA bij verworven hemofilie A; in de 5 andere gevallen een myocardinfarct. Een relatie met emicizumab werd niet aangetoond.

#### Chirurgie

Er is beperkte ervaring (n=29) met operatieve ingrepen in patiënten met remmende antistoffen die met emicizumab worden behandeld. Het lijkt haalbaar om operaties uit te voeren met lage doses rFVIIa en kleine chirurgie zelfs uit te voeren zonder extra maatregelen (Santagostino, 2019).

In patiënten zonder remmende antistoffen is het mogelijk om factor VIII toe te dienen volgens normale protocollen met normale doseringen onder monitoring met boviene chromogene factor VIII bepalingen.

#### Monitoring

Emicizumab stoort de one-stage factor VIII bepaling en daardoor ook de reguliere Bethesda assay.

Voor remmende antistof bepalingen moet gebruikt gemaakt worden van een chromogene Bethesda assay met boviene component. Om factor VIII activiteit te meten (residuaal of na suppletie) wordt geadviseerd gebruik te maken van een chromogene factor VIII assay met boviene componenten.

#### Referenties

- o Risk assessment and risk mitigation review(s). [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2012/202799Orig1s000RiskR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/202799Orig1s000RiskR.pdf)
- o Agency EM, CHMP Safety Working Party's response to the PDCO regarding the use of PEGylated drug products in the paediatric population. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/chmp-safety-working-partys-response-pdco-regarding-use-pegylated-drug-products-paediatric-population\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/chmp-safety-working-partys-response-pdco-regarding-use-pegylated-drug-products-paediatric-population_en.pdf) 2012
- o Armstrong JK, Hempel G, Koling S, et al. Antibody against poly(ethylene glycol) adversely affects PEG-asparaginase therapy in acute lymphoblastic leukemia patients. *Cancer* 2007;110(1):103-11.
- o Collins P, Chalmers E, Chowdary P, et al. The use of enhanced half-life coagulation factor concentrates in routine clinical practice: guidance from UKHCDO. *Haemophilia* 2016;22(4):487-98.
- o Collins PW, Young G, Knobe K, et al. Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX in hemophilia B: a multinational randomized phase 3 trial. *Blood* 2014;124(26):3880-6.
- o Coyle TE, Reding MT, Lin JC, et al. Phase I study of BAY 94-9027, a PEGylated B-domain-deleted recombinant factor VIII with an extended half-life, in subjects with hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2014;12(4):488-96.
- o Fischer K, Collins PW, Ozelo MC, et al. When and how to start prophylaxis in boys with severe hemophilia without inhibitors: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2016;14(5):1105-9.
- o Fisher K, Collins P, Ozelo MC, et al. Inhibitor development in hemophilia: predicting the severity of inhibitors from the European Hemophilia Safety Surveillance (EUHSS) project. *Thromb*

- o Fischer K, Lassila K, Peyvandi F, et al. Inhibitor development in haemophilia according to concentrate. Four-year results from the European Haemophilia Safety Surveillance (EUHASS) project. *Haemost* 2015;113(5):968-75.
- o Ganson NJ, Kelly S, Scarlett E, et al. Control of hyperuricemia in subjects with refractory gout, and induction of antibody against poly(ethylene glycol) (PEG), in a phase I trial of subcutaneous PEGylated urate oxidase. *Arthritis Res Ther* 2006;8(1):R12.
- o Garay RP, El-Gewely R, Armstrong JK, et al. Antibodies against polyethylene glycol in healthy subjects and in patients treated with PEG-conjugated agents. *Expert Opin Drug Deliv* 2012;9(11):1319-23.
- o Giangrande P, Andreeva T, Chowdhary P, et al. Clinical evaluation of glycoPEGylated recombinant FVIII: Efficacy and safety in severe haemophilia A. *Thromb Haemost* 2017;117(2):252-61.
- o Gouw SC, van der Bom JG, Ljung R, et al. Factor VIII products and inhibitor development in severe haemophilia A. *N Engl J Med* 2013;368(3):231-9.
- o Hermans C, Négrier C, Lehle M, et al. Emicizumab prophylaxis for the treatment of people with moderate or mild haemophilia A without factor VIII inhibitors: Results from the primary analysis of the HAVEN 6 study. <https://abstracts.isth.org/abstract/emicizumab-prophylaxis-for-the-treatment-of-people-with-moderate-or-mild-hemophilia-a-without-factor-viii-inhibitors-results-from-the-primary-analysis-of-the-haven-6-study/>. Accessed July 22, 2022.
- o Nordic Haemophilia Guideline. 2015;2018(26-08):
- o Iorio A, Edginton AN, Blanchette V, et al. Performing and interpreting individual pharmacokinetic profiles in patients with Hemophilia A or B: Rationale and general considerations. *Res Pract Thromb Haemost* 2018;2(3):535-48.
- o Iorio A, Halimeh S, Holzhauser S, et al. Rate of inhibitor development in previously untreated haemophilia A patients treated with plasma-derived or recombinant factor VIII concentrates: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2010;8(6):1256-65.
- o Konkle BA, Stasyshyn O, Chowdhary P, et al. Pegylated, full-length, recombinant factor VIII for prophylactic and on-demand treatment of severe haemophilia A. *Blood* 2015;126(9):1078-85.
- o Lambert T, Benson G, Dolan G, et al. Practical aspects of extended half-life products for the treatment of haemophilia. *Ther Adv Hematol* 2018;9(9):295-308.
- o Lassila R and Makris M. Safety surveillance in haemophilia and allied disorders. *J Intern Med* 2016;279(6):515-23.
- o Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, et al. Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. *N Engl J Med* 2018;379(9):811-22.
- o Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV, et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe haemophilia A. *Blood* 2014;123(3):317-25.
- o Mannucci PM. Clinical evaluation of viral safety of coagulation factor VIII and IX concentrates. *Vox Sang* 1993;64(4):197-203.
- o MASAC recommendation. Recommendation on the use and management of emicizumab-KXWH (Hemlibra®) for haemophilia A with and without inhibitors. <https://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/255Emicizumab.pdf> 2018.
- o Nederlof A, Mathot RAA, Leebeek FWG, et al. Positioning extended half-life concentrates for future use: a practical proposal. *Haemophilia* 2018;24(5):e369-e72.
- o Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med* 2017;377(9):809-18.
- o Peyvandi F, Garagiola I, Boscarino M, et al. Real-life experience in switching to new extended half-life products at European haemophilia centres. *Haemophilia* 2019 Nov;25(6):946-52.
- o Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, et al. A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. *N Engl J Med* 2016;374(21):2054-64.
- o Pipe SW, Shima M, Lehle M, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study. *Lancet Haematol* 2019;6(6):e295-e305.
- o Powell JS, Josephson NC, Quon D., et al. Safety and prolonged activity of recombinant factor VIII Fc fusion protein in haemophilia A patients. *Blood* 2012;119(13):3031-7.
- o Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV, et al. Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in haemophilia B. *N Engl J Med* 2013;369(24):2313-23.
- o Ragni MV, Croteau SE, Morfini M, et al. Pharmacokinetics and the transition to extended half-life factor concentrates: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2018;16(7):1437-41.
- o Reding MT, Ng HJ, Poulsen LH, et al. Safety and efficacy of BAY 94-9027, a prolonged-half-life factor VIII. *J Thromb Haemost* 2017;15(3):411-9.
- o Richards M, Williams M, Chalmers E, et al. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology: guideline on the use of prophylactic factor VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A. *Br J Haematol* 2010;149(4):498-507.
- o Santagostino E, Martinowitz U, Lissitchkov T, et al. Long-acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in hemophilia B: results of a phase 3 trial. *Blood* 2016;127(14):1761-9.
- o Santagostino E, Oldenburg J, Chang T, et al. Surgical Experience from Four Phase III Studies (HAVEN 1-4) of Emicizumab in Persons with Haemophilia A (PwHA) with or without FVIII Inhibitors. *Res Pract Thromb Haemost* 2019;3(Suppl. 1):115 (OC 60.1).
- o Shima M, Nogami K, Nagami S, et al. A multicentre, open-label study of emicizumab given every 2 or 4 weeks in children with severe haemophilia A without inhibitors. *Haemophilia* 2019;25:979-87.
- o Tiede A, Abdul-Karim F, Carcao M, et al. Pharmacokinetics of a novel extended half-life glycoPEGylated factor IX, nonacog beta pegol (N9-GP) in previously treated patients with haemophilia B: results from two phase 3 clinical trials. *Haemophilia* 2017;23(4):547-55.
- o Verhoef, JJ and Anchordoquy TJ. Questioning the Use of PEGylation for Drug Delivery. *Drug Deliv Transl Res* 2013;3(6):499-503.
- o Volkens P, Hanschmann KM, Calvez T, et al. Recombinant factor VIII products and inhibitor development in previously untreated patients with severe haemophilia A: Combined analysis of three studies. *Haemophilia* 2019;25(3):398-407.
- o Young G and Mahlangu JN. Extended half-life clotting factor concentrates: results from published clinical trials. *Haemophilia* 2016;22 Suppl 5:25-30.
- o Young G, Sidonio R, Liesner R, et al. HAVEN 2 Updated Analysis: Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study to Evaluate Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Subcutaneous Administration of Emicizumab Prophylaxis in Pediatric Patients with Hemophilia A with Inhibitors. *Blood* 2017;130(Suppl 1): Abstract 85.
- o Young G, Liesner R, Chang T, et al. A multicenter, open label phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors. *Blood* 2019;134:2127-38.
- o Young G. Management of children with hemophilia A: How emicizumab has changed the landscape. *J Thromb Haemost* 2021;19:1629-37.

#### Bewijskracht literatuur

Level 1 en Level 3

#### Zoeken en selecteren

Er werd voor deze uitgangsvraag geen systematisch literatuuronderzoek verricht. Er werd gebruik gemaakt van gepubliceerde richtlijnen (Fischer, 2016; Nordic Haemophilia Guideline 2015; Richards, 2010), aangevuld met bij de auteurs bekende relevante studies.

#### Zoekverantwoording

Niet van toepassing.

#### Evidence tabellen

Geen evidence tabellen, omdat er geen systematisch literatuuronderzoek werd verricht.

#### Overwegingen

1. Suppletie therapie met stollingsfactorconcentraat: on demand en profylactisch
  - o *Plasma versus recombinant standaard halfwaardetijd stollingsfactorconcentraten*

In Nederland is al langer in het algemeen voorkeur voor recombinante stollingsfactoren. Door marktontwikkelingen zijn inmiddels de plasmaproducten duurder dan de recombinante. Dit heeft er toe geleid dat in de afgelopen jaren patiënten die wegens persoonlijk belangrijke redenen nog plasmaproducten gebruikten, bijna allen overgegaan zijn op recombinant. Vanuit de behandelaren gezien is dit een wenselijke situatie.

De enige groep voor wie plasmaproducten overwogen kunnen worden, zijn PUPs en jonge kinderen met ernstige hemofilie A. Er is in Nederland discussie geweest over de externe validiteit en generaliseerbaarheid van de SIPPET studie. Twijfel hierover heeft ertoe geleid dat behandelaren de data bespreken met ouders maar hen niet actief adviseren een plasmaproduct te kiezen. Als na shared decision making besloten wordt tot gebruik van een plasmaproduct, kies dan voor een von Willebrand factor bevattend factor VIII-concentraat.

- o *Keuze van recombinant stollingsfactorconcentraat*

Omdat er uit de literatuur aanwijzingen zijn dat niet alle recombinante stollingsfactorconcentraten een even groot risico geven op remmer ontwikkeling bij PUPs, wordt aanbevolen om dergelijke patiënten te behandelen met een concentraat dat in deze setting is getest. Of bepaalde producten de voorkeur hebben is niet duidelijk. Beschikbare data uit registraties laten een grote onzekerheidsmarge zien. De significante stijging in remmervorming bij PUPs op de tweedegeratie producten is niet opgenomen in een aanbeveling, aangezien deze producten in Nederland van de markt gaan. Ten tijde van schrijven van deze richtlijn werd in de meeste centra gekozen PUPs in de eerste 50 exposure-dagen te behandelen met een product waarvoor PUP data beschikbaar zijn.

Voor eerder behandelde patiënten zijn er geen aanwijzingen dat preparaten verschillen in immunogeniciteit. Er zijn evenmin aanwijzingen dat switchen een verhoogd risico geeft op remmers. Bij de keuze voor een stollingsfactorconcentraat kan dus prijs en beschikbaarheid een rol spelen. Er zijn geen medische bezwaren tegen het herhaaldelijk wisselen van preparaat. Het is wel vanuit patiënten perspectief onwenselijk om vaker dan eenmaal per 3-5 jaar te wisselen. Wisselingen in product moeten goed begeleid worden, wat extra inzet van personeel nodig maakt.

Bij gebruik van B-domain deleted recombinant factor VIII en bij gebruik van concentraten (zowel factor VIII als IX) met verlengde halfwaardetijd is de one-stage factor VIII of IX bepaling niet altijd bruikbaar.

Dit vergt dat centra met hun laboratorium afstemmen welke bepaling past bij de concentraten die gebruikt worden, waarvoor, conform de HKZ richtlijnen, 24x/ een spiegelbepaling beschikbaar zijn.

- **Standaard-halfwaardetijd versus langerwerkende stollingsfactorconcentraten**

Langerwerkende stollingsfactoren kunnen worden ingezet om met gelijkblijvende dalspiegels de toedieningsfrequentie te verlagen of om met gelijkblijvende toedieningsfrequentie hogere dalspiegels te bereiken. Verlagen van toedieningsfrequentie is relevant bij patiënten die problemen hebben met veneuze toegang of die hulp nodig hebben bij de toedieningen. In de praktijk is de toename in halfwaardetijd van factor VIII-concentraat vaak niet groot genoeg om minder vaak te kunnen toedienen, bij factor IX lukt dit wel goed. Bereiken van hogere dalspiegels is relevant bij patiënten met een verhoogd bloedingsrisico en bij patiënten die een hoge bloedingsfrequentie hebben ondanks adequate profylaxe met een regulier product. De keuze voor een langerwerkend product is ook afhankelijk van de beschikbaarheid binnen het centrum. Wees bewust dat een lagere frequentie van piek waardes ook nadelig kan zijn voor de patiënt.

Voor het overzetten van standaard- naar verlengde halfwaardetijd producten verwijzen we naar het protocol van de UKCHDO (Collins, 2016).

- **Farmacokinetisch (PK)-gestuurd doseren o.b.v. populatie PK modellen**

Binnen Nederland wordt actief onderzoek gedaan naar PK-gestuurd doseren van zowel standaard-halfwaardetijd als langerwerkende stollingsfactorconcentraten. Het is aannemelijk dat hiermee doelmatiger gedoseerd kan worden, daarom wordt ook buiten studieverband al geadviseerd om farmacokinetische parameters mee te nemen bij het doseren van stollingsfactorconcentraat en bij het switchen naar bijvoorbeeld langerwerkende stollingsfactorconcentraten (switch protocol). Bij PK-gestuurd doseren zijn zowel de piek- als de dalwaarde van factor VIII en factor IX van belang. Ook zijn de gebruikte assays (one stage, chromogeen) bij ontwikkelen van het populatie PK model en het individuele PK profiel van groot belang. Hoewel veelbelovend wordt vooral uitgekeken naar ontwikkeling van toekomstige PK-farmacodynamische populatie modellen wegens een betere correlatie tussen factor VIII of factor IX en bloedingsrisico. Gebruikersvriendelijke PK tools en services zijn ontwikkeld of beschikbaar maar worden nog niet breed toegepast.

## 2. Niet-suppletie therapie met alternatieve producten

- **Plaatsbepaling emicizumab (Hemlibra®)**

Het gebruiksgemak (eenmaal per week tot eenmaal per 4 weken subcutaan) en de effectiviteit (vergelijkbaar met een milde hemofilie patiënt met een factor VIII van 30IE/dL) maakt emicizumab een aantrekkelijk alternatief voor factor VIII suppletie. Trombo-embolische risico's (myocardinfarct) lijken in niet-remmer patiënten voor te komen in patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico. Het is onbekend wat er met de tolerantie voor factor VIII gebeurt, wanneer exclusief met emicizumab wordt behandeld; ook is niet bekend of er een reactivatie van remmeractiviteit kan plaatsvinden na re-exposure met factor VIII bij bloedingen of ingrepen.

Toediening van factor VIII naast emicizumab is goed mogelijk met dezelfde dosering als in bestaande protocollen (MASAC recommendation, 2018).

Wij adviseren een geleidelijke introductie van emicizumab in patiënten met congenitale hemofilie A en een indicatie voor profylaxe, ongeacht de ernst van de hemofilie en inclusief draagsters met laag factor VIII, en die: slecht perifeer te prikken zijn, of door andere redenen niet in staat zijn zelf profylaxe toe te dienen, niet goed bloedingsvrij te krijgen zijn met reguliere profylaxe, een zeer actief leven hebben waarbij met reguliere profylaxe onvoldoende bescherming kan worden geboden (b.v. sporters of bij veelvuldig verblijf in buitenland).

Ondanks dat weinig data uit deze leeftijdsgroep beschikbaar zijn, wordt toenemend en met goed resultaat emicizumab toegediend bij kinderen jonger dan 2 jaar. Dit geldt ook voor previously untreated patients (PUPs). In de HAVEN 2 studie die verricht werd in kinderen <12 jaar, waren slechts 9 van de 85 (9.1%) geïncludeerde kinderen < 2 jaar (Young, 2019). In de vergelijkbare HOHOEMI studie waren 1 van 6 (16.7%) en 2 van 7 (28.6%) van de twee studie cohorten < 2 jaar (Shima, 2019). Momenteel lopen er meerdere studies naar gebruik van emicizumab in PUPs of minimaal behandelde jongere kinderen (Young, 2021) (NCT04030052, NCT04431726, NCT04303559). Wij adviseren emicizumab aan te bieden aan kinderen < 2 jaar en daarbij uitgebreid met ouders/verzorgers stil te staan bij de voordelen (subcutane toediening waardoor jonger gestart kan worden met profylaxe en bescherming), onzekerheden en potentiële nadelen van emicizumab toediening in PUPs (geen opbouw tolerantie factor VIII, geen bewezen bescherming tegen intracranële bloedingen) en in *shared decision making* een keuze te maken.

## • Uitgangsvraag 6 (Behandeling bij een bloeding)



Hoe is de behandeling bij een bloeding bij hemofilie?

### Aanbevelingen

1. Behandel een bloeding zo spoedig mogelijk conform de specifieke adviezen in tabellen 6.1 en 6.2.
2. Behandel een (potentieel) ernstige of levensbedreigende bloeding zo snel mogelijk en stel de behandeling niet uit voor diagnostiek.
3. Overweeg echografie ter ondersteuning van de diagnose spier- of gewrichtsbloeding.
4. Vermijd gewrichtspuncties, tenzij verdenking op sepsische artritis of ter decompressie bij ernstige heupgewrichtsbloeding.
5. Behandel bloedingen bij hemofilie A met DDAVP (0,3 mcg/kg i.v.) of Octostim® neusspray als de streefspiegels daarmee gehaald worden en er geen contra-indicaties voor DDAVP dan wel Octostim® neusspray zijn.
6. Bereken de dosis stollingsfactorconcentraat voor de intermitterende behandeling met de formule bij hemofilie A: (streefplasma spiegel in IE/dL – pre-infusie spiegel in IE/dL) / 2 X gewicht in kg
7. Bereken de dosis stollingsfactorconcentraat voor de intermitterende behandeling met de formule bij hemofilie B: (streefplasma spiegel in IE/dL – pre-infusie spiegel in IE/dL) X gewicht in kg
8. Bereken de initiële infusiesnelheid van een continue infuus met stollingsfactor VIII of IX met de formule: infusiesnelheid (IE/kg/uur) = klaring (dL/kg/uur) x (streefwaarde minus de eigen basale factor VIII plasmaspiegel (IE/dL)). Bij hemofilie A kan voor standaard half-life factor VIII-concentraat voor volwassenen worden uitgegaan van een klaring van 0,03 dL/kg/uur en voor een kind van een klaring van 0,035 – 0,06 dL/kg/uur. Bij hemofilie B kan voor standaard half-life factor IX-concentraat voor volwassenen worden uitgegaan van een klaring van 0,04 dL/kg/uur en voor een kind van een klaring van 0,06-0,08 dL/kg/uur.
9. Houd bij neonaten en jonge kinderen rekening met een lagere recovery en een snellere klaring van stollingsfactorconcentraat.
10. Houd bij volwassenen rekening met een grote inter-individuele variatie in recovery en klaring van stollingsfactorconcentraten.
11. Behandel pijnloze hematurie met hyperhydratie gedurende 48 uur, behandel echter bij pijnlijke of persisterende hematurie ook stollingsfactorconcentraat.
12. Behandel slijmvlies gerelateerde bloedingen met tranexaminezuur en overweeg tranexaminezuur bij overige bloedingen, echter niet bij hematurie.
13. Verwijs bij een spier- of gewrichtsbloeding de patiënt naar een fysiotherapeut in het hemofilie behandelcentrum. Ontlast het aangedane ledemaat door krukken of een sling. Vermijd compressie en passief rekken van een spier direct na een spierbloeding. Start revalidatie pas wanneer een spier- / of gewrichtsbloeding gestopt is.
14. Schrijf stapsgewijze pijnstilling voor in de volgorde paracetamol, COX-2 selectieve NSAID, opioïden. Waarschuw voor overbelasting rondom de herstelperiode van een spier- of gewrichtsbloeding.

### Onderbouwing

#### Inleiding

Bloedingen zijn het belangrijkste klinische kenmerk bij patiënten met hemofilie en verantwoordelijk voor het merendeel van de morbiditeit en mortaliteit in deze patiënten categorie. Het aantal bloedingen en de ernst daarvan kan per individu sterk variëren.

Onder lichte bloedingen worden verstaan bijvoorbeeld: beginnende hemartros, neus- en tandvlesbloedingen, milde hematurie en bloeding na gering trauma. Ernstige bloedingen zijn bijvoorbeeld: voortgeschreden of ernstige gewrichtsbloedingen, spierbloedingen in boven- en onderarmen, kuit en musculus iliopsoas en ernstige traumata zonder manifeste bloeding. Onder levensbedreigende bloedingen worden verstaan bijvoorbeeld: schedeltrauma, tractus digestivus bloedingen, buiktrauma en bloedingen met bedreiging van de luchtweg.

#### Conclusies

SORT Grade	Conclusie
C	Spierbloedingen en gewrichtsbloedingen zijn de meest voorkomende bloedingen bij hemofilie patiënten. Een bloeding in een spier of gewricht kan leiden tot onherstelbare weefschade (Srivastava, 2013; Britton, 1974; Allain, 1979; Aronstam, 1980)
C	Een gewrichtsbloeding komt vooral voor in perifere synoviale gewichten zoals de knieën, enkels en ellebogen (Hanley, 2017)
C	Een spierbloeding van de m. iliopsoas kan leiden tot compressie van de n. femoralis en heeft een hoge recidiefkans. De incidentie van deze bloeding is het hoogst bij jongeren tussen de

	10 en 20 jaar oud (Beyer, 2010)
C	Pasgeboren kinderen met hemofilie hebben de hoogste prevalentie van intracranieële bloedingen (3,5 – 4,0%). Schedeltrauma is de belangrijkste oorzaak voor een intracranieële bloeding, variërend van 38 – 67% (Antunes, 2003; Ljung, 2008; Stieltjes, 2005; Eyster, 1978; Nelson, 1999)
C	Intracranieële bloedingen in hemofilie patiënten gaan gepaard met een hoge mortaliteit. Behandeling met stollingsfactorconcentraten heeft de mortaliteit ten gevolge van intracranieële bloedingen verlaagd van 70% naar 30% (Antunus, 2003; Stieltjes, 2005; Eyster, 1978; de Tezanos Pinto, 1992; Nuss, 2001; Andes, 1984; Martinowitz, 1986)
A	In een beperkt aantal oudere studies is er een benefit effect van systemisch toegediende tranexaminezuur aangetoond in de preventie van postoperatieve bloedingen bij patiënten met hemofilie (van Galen, 2019)
C	De kans op een gastro-intestinale bloeding neemt toe bij het gelijktijdig gebruik van NSAIDs (Eyster, 2007)
C	Gastro-intestinale bloedingen komen bij 25% van de hemofilie patiënten voor en zorgen voor een hogere kans op een recidief. De incidentie van gastro-intestinale bloedingen is 10 maal hoger bij hemofilie patiënten dan in de gezonde populatie (Forbes, 1973; Eyster, 2007; Lanas, 2005)
C	Intra-oculaire bloedingen kunnen leiden tot blijvende visusachteruitgang door beschadiging van de oogzenuw (Rubenstein, 1966)

### Samenvatting literatuur

#### Resultaten

#### Algemeen

Er zijn geen gerandomiseerde studies verricht die de behandeling met stollingsfactoren van individuele bloedingen bij patiënten met hemofilie hebben onderzocht. De data die deze aanbevelingen ondersteunen komen voort uit klinische ervaring, ongecontroleerde observationele studies en consensus van expert opinions. Internationale richtlijnen beschrijven hoe om te gaan bij behandeling van bloedingen bij patiënten met hemofilie, formuleren subgroepen van licht, ernstig en levensbedreigend.

Richtlijnen van de United Kingdom Haemophilia Centre Doctors (UKHCDO) stellen dat de maximale tijd tussen de klinische beoordeling van de eventuele aanwezigheid van een bloeding bij presentatie op de SEH het liefste niet langer van 15 minuten mag zijn, en in geval van een bloeding of een verdenking daarop de tijd tot toediening van medicatie niet langer dan 30 minuten mag zijn. De World Federation of Hemophilia (WFH) stelt verder dat de totale duur vanaf het ontstaan van een bloeding tot het toedienen van stollingsmedicatie binnen 3 uur moet plaatsvinden. Tevens geldt het principe: bij twijfel op de aanwezigheid van een bloeding altijd behandelen.

#### Gewrichtsbloedingen

De UKHCDO richtlijnen beschrijven de kenmerken van en het beleid bij acute gewrichtsbloedingen bij patiënten met hemofilie A en B, zoals hieronder weergegeven (Hanley, 2017).

Symptomen en tekenen van gewrichtsbloedingen (Hanley, 2017).

Gewrichtsbloeding	Symptomen	Bevindingen bij onderzoek	Referentie
Milde, beginnende bloeding	vol gevoel, stijfheid, ongemak, pijn of tintelingen aan het eind van bewegingsuitslag van een gewricht of bij belasten in afwezigheid van een trauma.	normale beweging	(Srivastana, 2013; Britton, 1974)
Matige bloeding	pijn	enige zwelling, bewegingsbeperking	(Allain, 1979)
Ernstige bloeding	ernstige pijn	duidelijke zwelling, vrijwel volledige bewegingsbeperking	(Aronstam, 1980)

Er is sprake van verdenking op een gewrichtsbloeding bij de volgende symptomen: als eerste functie- en bewegingsbeperking in alle richtingen, daarna zwelling, pijn en warmte. Gewrichtsbloedingen komen vooral voor in de perifere synoviale gewrichten (knieën, enkels en ellebogen). Het is van belang zo snel mogelijk na het ontstaan van een bloeding te starten met de behandeling, omdat de aanwezigheid van bloed in het gewricht leidt tot schade van het gewricht.

Studies in diermodellen laten zien dat door het belasten van een gewricht met een acute bloeding het ontstaan van bot en kraakbeenschade kan verergeren (Hooiveld, 2004). Een andere dierstudie laat zien dat onbelast bewegen van een gewricht na een gewrichtsbloeding pijn, zwelling en inflammatie vermindert (Souza, 2016). Een balans tussen vroege mobilisatie en ontlasten is belangrijk om negatieve effecten van immobilisatie, zoals spieratrofie en contractuurvorming, te voorkomen, de proprioceptie te verbeteren en optimaal functioneel herstel te bewerkstelligen (Blamey, 2010).

#### Spierbloedingen

De World Federation Haemophilia (WFH) guidelines beschrijven de huidige aanbevelingen voor het behandelen van spierbloedingen bij patiënten met hemofilie A en B (Srivastava, 2013).

Een intramusculaire spierbloeding kenmerkt zich door pijn en een functionele verkorting van de spier waardoor een functie beperking van de aangrenzende gewrichten ontstaat. Afhankelijk van de locatie van de spierbloeding is er zwelling zichtbaar of palpabel (Beyer, 2010). Echografie kan gebruikt worden om een spierbloeding te diagnosticeren en de resorptie te vervolgen (Querol, 2012). Een spierbloeding van de m. iliopsoas wordt gekenmerkt door flexiestand van de heup en hyperlordose van de lumbale wervelkolom en normale rotaties van de heup. Een spierbloeding van de m. iliopsoas kan leiden tot compressie van de n. femoralis en uitval van de m. quadriceps functie en heeft een hoge recidiefkans (Beyer, 2010).

#### Intracranieële bloedingen

Een intracranieële bloeding bij hemofilie patiënten is de meest gevreesde bloedingscomplicatie en gaat gepaard met een hoge mortaliteit (Antunes, 2003; Stieltjes, 2005; de Tezanos Pinto, 1992; Nuss, 2001; Andes, 1984). Pasgeboren hebben de hoogste prevalentie (3,5 – 4,0%) (Ljung, 2008). Risicofactoren voor intracranieële bloedingen zijn de ernst van de hemofilie, jonge leeftijd (pasgeborenen) en een leeftijd boven de 50 jaar, aanwezigheid van een remmer, HIV en hepatitis C infectie (Nuss, 2001; Fransen van de Putte, 2012). Behandeling met stollingsfactorconcentraten heeft de mortaliteit van hemofilie patiënten met een intracranieële bloeding verlaagd van 70% naar minder dan 30% (Eyster, 1978; Martinowitz, 1986). Hoe eerder de toediening van stollingsfactorconcentraten plaatsvindt bij een bloeding in het centraal zenuwstelsel, des te sneller een bloeding tot staan gebracht wordt met afname van morbiditeit en mortaliteit.

Het advies ten aanzien van de streefspiëgel van factor VIII of factor IX na een schedeltrauma of spontane bloeding van het centraal zenuwstelsel is afhankelijk van de aard van het trauma en localisatie van de bloeding. Traivaree onderstreept de noodzaak van het verrichten van een CT scan bij een patiënt met een ernstige hemofilie die onverklaarde neurologische symptomen heeft en een hoge verdenking op een bloeding in het centrale zenuwstelsel (Traivaree, 2007).

#### Gastro-intestinale bloedingen

Bloedingen uit het bovenste gedeelte van het maag-darmkanaal (slokdarm, maag en twaalfvingerige darm) komen voor bij 25% van patiënten met hemofilie en hebben een hoge recidief kans (Forbes, 1973). Een multicenter studie door Eyster et al in 2007 toonde een jaarlijkse incidentie van 1,3% op bovenste gastro-intestinale bloedingen bij hemofilie patiënten (Eyster, 2007). Deze incidentie is 10 maal hoger dan vergeleken met de gezonde populatie (Lanas, 2005). In dezelfde studie van Eyster werd gevonden dat de kans op een bovenste gastro-intestinale bloeding toenam bij het gelijktijdig gebruik van NSAID's binnen één maand.

Patiënten met hemofilie hebben ook een verhoogde kans op het ontwikkelen van een gastro-intestinale bloeding met daarna een hogere kans op een recidief (Lanas, 2005). Deze kans neemt verder toe bij het oplopen van de leeftijd (>46 jaar) en bij leverdecompensatie, gedefinieerd als het optreden van ascites, varices, hepatitis C, variceuze bloeding of lever encefalopathie (Eyster, 2007). Het gebruik van NSAID's gedurende minder dan een maand, geeft al voor een toegenomen kans op een gastro-intestinale bloeding bij hemofilie (Eyster, 2007). Corticosteroiden verhogen ook de kans op een gastro-intestinale bloeding, zeker bij gelijktijdig gebruik met NSAID's, (Nielsen, 2001).

#### Hematurie

Bij patiënten met hemofilie komt hematurie vaak voor, in twee studies werd een levenslange incidentie tot 66% beschreven (Beck, 1972; Prentice, 1971). Er zijn geen gerandomiseerde studies verricht die de behandeling van hematurie bij patiënten met hemofilie hebben onderzocht (Srivastava, 2013).

#### Oogbloedingen

Er zijn geen gerandomiseerde studies verricht die de behandeling onderzoeken van intra-oculaire bloedingen bij hemofilie A of B patiënten. Intra-oculaire bloedingen kunnen leiden tot blijvende visusachteruitgang door compressie van de oogzenuw (Rubenstein, 1966). Symptomen die kunnen duiden op een oogbloeding zijn een snelle, soms pijnlijke plotseling achteruitgang van de visus spontaan of na een hoofdtrauma. Een trauma aan het oog betreft vooral het voorste oogsegment waardoor hyphema kan ontstaan (Wang, 2008).

#### Referenties

- o Allain JP. Dose requirement for replacement therapy in hemophilia A. *Thrombosis and haemostasis* 1979;42(3):825-31.
- o Andes WA, Wulff K, Smith WB. Head trauma in hemophilia. A prospective study. *Archives of internal medicine* 1984;144(10):1981-3.
- o Antunes SV, Vicari P, Cavalheiro D, et al. Intracranial haemorrhage among a population of haemophilic patients in Brazil. *Haemophilia* 2003;9(5):573-7.
- o Aronstam A, Wassef M, Choudhury DP, et al. Double-blind controlled trial of three dosage regimens in treatment of haemarthroses in haemophilia A. *Lancet* 1980;1(8161):169-71.
- o Beck P and Evans KT. Renal abnormalities in patients with haemophilia and Christmas disease. *Clin Radiol* 1972;23(3):349-54.
- o Beyer R, Ingerslev J, Sorensen B. Current practice in the management of muscle haematomas in patients with severe haemophilia. *Haemophilia* 2010;16(6):926-31.
- o Blamey G, Forsyth A, Zourikian N, et al. Comprehensive elements of a physiotherapy exercise programme in haemophilia—a global perspective. *Haemophilia* 2010;16 Suppl 5:136-45.
- o Britton M, Harrison J, Abildgaard CF. Early treatment of hemophilic hemarthroses with minimal dose of new factor 8 concentrate. *J Pediatr* 1974;85(2):245-7.
- o Bush MT, Roy N. Hemophilia emergencies. *J Emerg Nurs* 1995;21(6):531-8.
- o Ceponis A, Wong-Sefidan I, Glass CS, et al. Rapid musculoskeletal ultrasound for painful episodes in adult haemophilia patients. *Haemophilia* 2013;19(5):790-8.
- o Cohen I, Djaldeh M, Gorschein D, et al. Treatment of hematuria in a hemophilic patient with epsilon aminocaproic acid with concomitant urokinase determination. *Bibl Haematol* 1966;26:114.
- o de Tezanos Pinto M, Fernandez J, Perez Bianco PR. Update of 156 episodes of central nervous system bleeding in hemophiliacs. *Haemostasis* 1992;22(5):259-67.
- o Eyster ME, Asaad SM, Gold BD, et al. Upper gastrointestinal bleeding in hemophiliacs: incidence and relation to use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Haemophilia* 2007;13(3):279-86.
- o Eyster ME, Gill FM, Blatt PM, et al. Central nervous system bleeding in hemophiliacs. *Blood* 1978;51(6):1179-88.
- o Forbes CD, Barr RD, Prentice CR, et al. Gastrointestinal bleeding in hemophilia. *Q J Med.* 1973;42(167):503-11.
- o Forsyth AL, Zourikian N, Valentino LA, et al. The effect of cooling on coagulation and haemostasis: should "ice" be part of treatment of acute haemarthrosis in haemophilia? *Haemophilia* 2012;18(6):843-50.
- o Franssen van de Putte DE, Fischer K, de Knecht RJ, et al. Beneficial effect of successful HCV treatment in patients with inherited bleeding disorders, assessed by liver stiffness measurements. *Haemophilia* 2012; e266-72.
- o Galen van KP, Engelen ET, Mauser-Bunschoten EP, et al. Antifibrinolytic therapy for preventing oral bleeding in patients with haemophilia or Von Willebrand disease undergoing minor oral surgery or dental extractions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;4:CD011385.
- o Ghosh K, Jijina F, Mohanty D. Haematuria and urolithiasis in patients with haemophilia. *Eur J Haematol* 2003;70(6):410-2.
- o Guthrie TH Jr and Sacra JC. Emergency care of the hemophilic patient. *Ann Emerg Med* 1980;9(9):476-9.
- o Hanley J, McKernan A, Creagh MD, et al. Guidelines for the management of acute joint bleeds and chronic synovitis in haemophilia: A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO) guideline. *Haemophilia* 2017;23(4):511-20.
- o Hazendonk H, Fijnvandraat K, Lock J, et al. A population pharmacokinetic model for perioperative dosing of factor VIII in hemophilia A patients. *Haematologica* 2016;101(10):1159-1169.
- o Hooiveld MJ, Roosendaal G, Jacobs KM, et al. Initiation of degenerative joint damage by experimental bleeding combined with loading of the joint: a possible mechanism of hemophilic arthropathy. *Arthritis Rheum* 2004;50(6):2024-31.
- o Klinge J, Auberger K, Auerswald G, et al. Prevalence and outcome of intracranial haemorrhage in haemophiliacs—a survey of the paediatric group of the German Society of Thrombosis and Haemostasis (GTH). *Eur J Pediatr* 1999;158 Suppl 3:S162-5.
- o Kouides PA and Fogarty PF. How do we treat: upper gastrointestinal bleeding in adults with haemophilia. *Haemophilia* 2010;16(2):360-2.
- o Lanas A, Perez-Aisa MA, Feu F, et al. A nationwide study of mortality associated with hospital admission due to severe gastrointestinal events and those associated with nonsteroidal antiinflammatory drug use. *Am J Gastroenterol* 2005;100(8):1685-93.
- o Ljung RC. Intracranial haemorrhage in haemophilia A and B. *Br J Haematol* 2008;140(4):378-84.
- o Magaluri S, Bueno CL, Fuller IB, et al. Delayed suprachoroidal hemorrhage and factor VIII deficiency. *Am J Ophthalmol* 2005;139(1):195-7.
- o Mannucci PM. Hemostatic drugs. *N Engl J Med* 1998;339(4):245-53.
- o Martinowitz U, Heim M, Tadmor R, et al. Intracranial hemorrhage in patients with hemophilia. *Neurosurgery* 1986;18(5):538-41.
- o Mittal R, Spero JA, Lewis JH, et al. Patterns of gastrointestinal hemorrhage in hemophilia. *Gastroenterology* 1985;88(2):515-22.
- o Nakar C, Cooper DL, DiMichele D. Recombinant activated factor VII safety and efficacy in the treatment of cranial hemorrhage in patients with congenital haemophilia with inhibitors: an analysis of the Hemophilia and Thrombosis Research Society Registry (2004-2008). *Haemophilia* 2010;16(4):625-31.
- o Nelson MD Jr, Maeder MA, Usner D, et al. Prevalence and incidence of intracranial hemorrhage in a population of children with haemophilia. *The Hemophilia Growth and Development Study.* *Haemophilia* 1999;5(5):306-12.
- o Nguyen S, Lu X, Ma Y, et al. Musculoskeletal ultrasound for intra-articular bleed detection: a highly sensitive imaging modality compared with conventional magnetic resonance imaging. *J Thromb Haemost* 2018;16(3):490-9.
- o Nielsen GL, Sorensen HT, Mellemkjoer L, et al. Risk of hospitalization resulting from upper gastrointestinal bleeding among patients taking corticosteroids: a register-based cohort study. *Am J Med* 2001;111(7):541-5.
- o Nuss R, Soucie JM, Evatt B. Changes in the occurrence of and risk factors for hemophilia-associated intracranial hemorrhage. *Am J Hematol* 2001;68(1):37-42.
- o Pitts TO, Spero JA, Bontempo FA, et al. Acute renal failure due to high-grade obstruction following therapy with epsilon-aminocaproic acid. *Am J Kidney Dis* 1986;8(6):441-4.
- o Preijers T, Hazendonk HCAM, Liesner R, et al. Population pharmacokinetics of factor IX in hemophilia B patients undergoing surgery. *J Thromb Haemost* 2018;16:2196-2207.
- o Prentice CR, Lindsay RM, Barr RD, et al. Renal complications in haemophilia and Christmas disease. *Q J Med* 1971;40(157):47-61.
- o Querol F and Rodriguez-Merchan EC. The role of ultrasonography in the diagnosis of the musculo-skeletal problems of haemophilia. *Haemophilia* 2012;18(3):e215-26.
- o Quon DV, Konkole BA. How we treat: haematuria in adults with haemophilia. *Haemophilia* 2010;16(4):683-5.
- o Ravanbod R, Torkaman G, Hedayati M, et al. Insights into cryotherapy and joint bleeding: cryotherapy and hemophilia. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2017;28(7):514-20.
- o Rodriguez-Merchan EC, De la Corte-Rodriguez H. Acute hemophilic hemarthrosis: is local cryotherapy recommended? *Expert Rev Hematol* 2017;10(12):1029-32.
- o Rubenstein RA, Albert DM, Scheie HG. Ocular complications of hemophilia. *Arch Ophthalmol* 1966;76(2):231-2.
- o Singleton T, Kruse-Jarres R, Leissing C. Emergency department care for patients with hemophilia and von Willebrand disease. *J Emerg Med* 2010;39(2):158-65.
- o Souza F, Roque F, Oliveira E, et al. Swimming Exercise Can Alter The Pattern of Plasma Cytokines in Hemarthrosis: An Experimental Study. *Ann Rheum Dis* 2016;75(Suppl 2):916-7.
- o Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* 2013;19(1):e1-47.
- o Stieltjes N, Calvez T, Demiguel V, et al. Intracranial haemorrhages in French haemophilia patients (1991-2001): clinical presentation, management and prognosis factors for death. *Haemophilia* 2005;11(5):452-8.
- o Thalheimer U, Bosch J, Patch D, et al. Improved survival with nonselective beta blockers. *Hepatology* 2008;48(6):2091-2.
- o Timmer MA, Pisters MF, de Kleijn P, et al. Differentiating between signs of intra-articular joint bleeding and chronic arthropathy in haemophilia: a narrative review of the literature. *Haemophilia* 2015;21(3):289-96.
- o Traivaree C, Blanchette V, Armstrong D, et al. Intracranial bleeding in haemophilia beyond the neonatal period—the role of CT imaging in suspected intracranial bleeding. *Haemophilia* 2007;13(5):552-9.
- o Wang TY, Horng CT, Cheng SN, et al. Optic disc hemorrhages in a patient with hemophilia A. *Int J Hematol.* 2008;87(5):550-2.

## Bewijskracht literatuur

Level 3, consistent

### Zoeken en selecteren

#### Gewrichtsbloedingen

Er werd voor deze uitgangsvraag, gezien het ontbreken van vergelijkende studies, geen systematisch literatuuronderzoek verricht. Er werd gebruik gemaakt van 3 eerder gepubliceerde evidence-based richtlijnen. Vervolgens werd een literatuurscherm verricht vanaf 2017, het jaar van de meest recente guideline voor aanvullende literatuur met de volgende zoektermen: "Hemophilia", "joint bleed" and "treatment", met restrictie "inhibitors". Dit resulteerde in 44 publicaties. Na titel en abstract screening werden 4 publicaties geselecteerd voor selectie op basis van de volledige tekst, waaronder 1 review. De overige publicaties werden geëxcludeerd op basis van het ontbreken van relevante informatie over de vraag (n=40). Uit de geselecteerde artikelen werden de referenties gescreend op additionele relevante artikelen. Dit leverde nog 4 artikelen op.

#### Spierbloedingen

Er werd voor deze uitgangsvraag, gezien het ontbreken van vergelijkende studies, geen systematisch literatuuronderzoek verricht. Er werd gebruik gemaakt van 3 eerder gepubliceerde evidence-based richtlijnen. Vervolgens werd een literatuurscherm verricht vanaf 2012, het jaar van de meest recente guideline, voor aanvullende literatuur met de volgende zoektermen: "Hemophilia" AND "muscle bleed" OR "muscle hematoma". Dit resulteerde in 78 publicaties. Na titel en abstract screening werden 4 publicaties geselecteerd voor selectie op basis van de volledige tekst, waaronder 1 review. De overige publicaties werden geëxcludeerd op basis van het ontbreken van relevante informatie over de vraag (n=74). Uit de geselecteerde artikelen werden de referenties gescreend op additionele relevante artikelen. Dit leverde geen extra artikelen op.

#### Intracraniale bloeding

Er werd voor de ze uitgangsvraag een systematische review verricht met de volgende zoektermen: "Hemophilia" and "cerebral trauma" or "cerebral hemorrhage" or "intracranial bleeding / hemorrhage" zonder restricties. Dit resulteerde in 380 publicaties waarvan er 308 na ontdebellen overbleven. Na titel en abstract screening resulteerde dat in 111 relevante publicaties, waaronder veel case reports, retrospectieve studies en reviews.

#### Gastro-intestinale bloedingen

Er werd voor deze uitgangsvraag, gezien het ontbreken van vergelijkende studies, geen systematisch literatuuronderzoek verricht.

#### Hematurie

Er werd voor deze uitgangsvraag een systematische review verricht met de volgende zoektermen: "Hemophilia" and "hematuria" zonder restricties. Dit resulteerde in 204 publicaties. Na titel en abstract screening resulteerde dat in 46 relevante publicaties, waaronder veel case reports, retrospectieve studies en reviews.

#### Oogbloeding

Er werd voor deze uitgangsvraag een systemische review verricht met de volgende zoektermen: "Ophthalmological bleeding" or "eye bleeding" and "Hemophilia" zonder restricties. Dit resulteerde in een beperkt aantal publicaties (35). Na titel en abstract screening resulteerde dat in 6 relevante publicaties.

#### Zoekverantwoording

De literatuurscherm werd verricht in de volgende elektronische databases: Pubmed, Cochrane en MEDLINE. Na ontdebellen zijn de publicaties gecontroleerd op taal (Engels en Nederlands) en relevantie (case reports, observationele en retrospectieve studies).

#### Overwegingen

In de formule over continue infusie factor VIII en IX wordt de gewenste infusiesnelheid in IE/kg/uur berekend. Er is voor gekozen om geen vaste infusie hoeveelheid aan te bevelen, omdat het aantal eenheden stollingsfactor afhangt van de activiteitswaarde die wordt nagestreefd (zoals aanbevolen in de tabellen 6.1 en 6.2). In de formule wordt de streefwaarde stijging vermenigvuldigd met de klaring. De streefwaarde stijging is het verschil tussen de gewenste streefwaarde minus de eigen basale factor VIII/IX activiteit in IE/dL.

De klaring is een getal dat is afgeleid uit de data afkomstig uit de Nederlandse OPTI-CLOT trial, een multicenter Nederlands onderzoek naar perioperatieve substitutie therapie bij hemofilie.

In het model voor factor VIII (Hazendonk, 2016):

- o 152 ml/h/68 kg voor patiënt 40 jaar = 0,022 dL/h/kg;
- o 113,4 ml/h voor patiënt 10 jaar 33,5 kg (Denekampschaal) = 0,034 dL/h/kg
- o 69,3 ml/h voor patiënt 2 jaar 12 kg (Denekampschaal) = 0,058 dL/h/kg

In model voor factor IX (Preijers 2018):

- o 284 ml/h/70 kg patiënt > 34 jaar = 0,041 dL/h/kg
- o 198,3 ml/h voor patiënt 10 jaar 33,5 kg (Denekampschaal) = 0,059 dL/h/kg
- o 97,2 ml/h voor patiënt 2 jaar 12 kg (Denekampschaal) = 0,081 dL/h/kg

In de OPTI-CLOT trial data (factor VIII) zijn de volgende klaringen gezien wanneer de samples pre-operatief en net postoperatief worden meegenomen: mediaan (range): 0,024 (0,012 – 0,059) dL/h/kg (leeftijd range 4-76 jaar).

Gezien deze uitkomsten wordt er onderscheid gemaakt in factor VIII en IX en in volwassenen en kinderen, zoals aangegeven in de aanbevelingen.

Tabel 6.1 Algemene behandeling van bloedingen bij hemofilie A+ en B# naar ernst van de bloeding

Ernst van de bloeding	Initiële top streefspijspiegel factor VIII/IX (IE/dl)	Streefdal spiegel I.T. onderhoud factor VIII/IX (IE/dl)	Streefspijspiegel C.I. factor VIII/IX (IE/dl)
mild*	30	-	-
ernstig**	50	>25	30 – 50
levens- bedreigend ***	100 - -	>50 >50 >30	80 – 100 50 – 80 30 – 50

I.T. = intermitterende therapie; C.I. = continue infusie

\* Bereken de dosis stollingsfactorconcentraat voor de intermitterende behandeling met de formule bij hemofilie A: (streefplasma spiegel in IE/dl – pre-existente spiegel in IE/dl) / 2 X gewicht in kg

# Bereken de dosis stollingsfactorconcentraat voor de intermitterende behandeling met de formule bij hemofilie B: (streefplasma spiegel in IE/dl – pre-existente spiegel in IE/dl) X gewicht in kg

\* mild = bloeding waarbij geen langdurige verhoging van stollingsfactor spiegel wordt aanbevolen zoals epistaxis, beginnende haematros en tandvlesbloedingen.

\*\* ernstig = bloeding waarbij na een oplaaddosering gedurende meerdere dagen een minimale stollingsfactorniveau nagestreefd moet worden, zoals een voortschrijdende spier- en gewrichtsbloeding, andere ernstige bloedingen en ernstig trauma zonder manifeste bloeding.

\*\*\* levensbedreigend = bloeding waarbij na een oplaaddosering meerdere dagen een minimale stollingsfactorniveau nagestreefd moet worden i.v.m. een directe bedreiging van een orgaan of hoge kans op verbloeding zoals een intracranieële bloeding, bloeding met bedreiging van de luchtweg.

Tabel 6.2 Richtlijn behandeling van specifieke bloedingen bij hemofilie A en B

Type bloeding		Initiële top streefspiegel factor VIII/IX (IE/dL)	Streefdal : factor VIII/IX
Gewrichts-bloeding	vroeg	30	-
	matig	50	>25
	ernstige	100	>50
Spierbloeding	mild	50	>25
	ernstig	100	>50
		-	>50
Schedeltrauma	mild (val <50cm, lichte klap)	100	-
	matig-ernstig* (val>50cm, forse klap)	100	>50
	ernstig* (commotio / contusio)	100	>50
Intracranieële bloeding		100	>50
		-	>50
		-	>30
Gastro-intestinale bloeding#		100	>80 – 100
		-	>50
		-	>30
Hematurie <sup>§</sup>		50	>30
Ooletsel met bedreigde visus <sup>†</sup>		100	>50

		-	>50
		-	>30
Epistaxis <sup>§</sup>		30	-
Mondslijmvlies, tandvlees bloeding		30	-

I.T. = intermitterende therapie; C.I. = continue infusie

\* strikte monitoring

\*\* sterk afhankelijk van lokalisatie en ernst bloeding, als ook conditie gewricht, leeftijd en activiteiten patroon etc.

# uitgaande van een levensbedreigende gastro-intestinale bloeding

§indien er sprake is van een behandelindicatie

\*behandel als levensbedreigende bloeding

Bij kinderen worden i.v.m. een andere farmacokinetiek die zich kenmerkt door een grotere klaring, een groter verdelingsvolume en daardoor een kortere halfwaardetijd, voor milde bloedingen vaak een initiële top streefspiëgel factor VIII/factor IX nagestreefd van 50 IE/dl; bij ernstige bloedingen van een top streefspiëgel van 80 IE/dl en zoals ook bij volwassenen bij een levensbedreigend bloeding een top streefspiëgel van 100 IE/dl. Frequent monitoring in kinderen is van belang ter bewaking van top en ook dalspiegels.

### Gewrichtsbloedingen

Bij een beginnende hemartros is over het algemeen eenmalige toediening van stollingsfactoren voldoende effectief. Een beginnende hemartros wordt gekenmerkt door een vol gevoel, stijfheid, ongemak, pijn of tintelingen aan het eind van bewegingsuitslag van een gewricht in afwezigheid van een trauma. Daarbij is er nog geen bewegingsbeperking van het gewricht vast te stellen. Bij een matig-ernstige bloeding, waarbij er wel enige zwelling en bewegingsbeperking is, zijn 2 toedieningen van stollingsfactoren meestal voldoende. Follow up van therapeutisch effect is altijd geïndiceerd. In geval van acute hemartros gepaard gaande met ernstige bewegingsbeperking en zwelling, en pijn wordt substitutietherapie gecontinueerd totdat de functie is verbeterd en zwelling duidelijk is afgenomen of gestabiliseerd, therapeutisch of profylactisch. De dosering van de stollingsfactoriesuppletie wordt bepaald aan de hand van de ernst van de bloeding. De initiële streef factor VIII/IX plasmaspiegel bedraagt > 30 IE/dl bij beginnende hemartros en bij een matig-ernstige bloeding > 50-60 IE/dl. Bij een ernstige hemartros met bewegingsbeperking > 80-100 IE/dl.

Veel symptomen die geassocieerd worden met een gewrichtsbloeding komen ook voor bij een opvlamming (exacerbatie) van hemofilie-artropathie, waaronder pijn, bewegingsbeperking en zwelling (Timmer, 2015). Wanneer een gewrichtsbloeding niet kan worden uitgesloten, dient laagdrempelig behandeld te worden met suppletie therapie. Een kleine studie laat zien dat musculoskeletale klachten bij mensen met hemofilie regelmatig incorrect gediagnosticeerd worden (Ceponis, 2013). Het gebruik van point-of-care echografie wordt in twee kleine studies accuraat bevonden voor het detecteren van bloed in een gewricht (Ceponis, 2013; Nguyen, 2018).

Een gewrichtspunctie met aspiratie van bloed is gecontra-indiceerd, tenzij er verdenking is op een potentiële septische artritis. Dan is het noodzakelijk om materiaal te verkrijgen voor diagnostiek en inzetten van een kweek. Bij een ernstige bloeding in het heupgewricht dient decompressie arthrocentese te worden overwogen om gewrichtschade door druk op vasculatuur van het caput femoris te verminderen en de kans op kopnecrose te verkleinen. Een gewrichtspunctie met aspiratie kan zinvol zijn voor verlichting van pijn bij een gespannen hemartros onder adequate substitutie therapie. Hierbij moet een streef plasmaspiegel > 30-50 IE/dl gedurende 47-72 uur worden aangehouden. Nadien is het van belang het gewricht te immobiliseren, compressie van het gewricht en het gewricht gedurende 24-48 uur niet te belasten.

De positieve invloed van koelen met ijs wordt in twijfel getrokken (Rodriguez-Merchan, 2017). Kleine studies laten zien dat koelen pijnklachten vermindert, inflammatie en zwelling verbetert en de benodigde hoeveelheid stollingsfactorconcentraat vermindert (Ravanbod, 2017). Andere studies in diersmodellen en mensen laten zien dat koelen van bloed en/of weefsels stollingsfactor activiteit en trombocytenfunctie kan verminderen en bloeden juist kan verlengen (Forsyth, 2012).

Voor pijnbestrijding kan er gekozen worden voor stapsgewijs voorschrijven van de volgende medicatie: paracetamol, COX-2 selectieve NSAIDs en opioïden.

Het belasten van een gewricht met een gewrichtsbloeding kan het ontstaan van bot en kraakbeenschade verergeren. Bij een acute gewrichtsbloeding, dient het gewricht ontlast te worden door immobilisatie met behulp van krukken of een sling. Patiënt dient goed geïnstrueerd te worden hoe deze hulpmiddelen optimaal gebruikt kunnen worden. Het immobiliseren van een gewricht met behulp van een spalk wordt niet routinematig aanbevolen, maar kan overwogen worden bij een jong kind (dat moeilijk te immobiliseren is) met een grote gewrichtsbloeding. Hierbij mag er geen circulair gips aangemeten worden. Wanneer de bloeding gestopt is (zwelling, warmte en pijn nemen af, bewegingsuitslag neemt toe) wordt de revalidatie gestart. Een balans tussen vroege mobilisatie en ontlasten is belangrijk om negatieve effecten van immobilisatie te voorkomen en optimaal functioneel herstel te bewerkstelligen (ook van de proprioceptie). Revalidatie is initieel gericht op gewrichtsfuncties (bewegingsuitslag, stabiliteit, kracht). Passieve mobilisatie en interventies die het hemostatische herstelproces kunnen verstoren, zoals massage of warmteapplicatie, zijn in de subacute fase na een bloeding gecontra-indiceerd. Bij herstel van de bewegingsuitslag wordt de focus verlegd naar functionele revalidatie (gericht op activiteiten en participatie). Wanneer de bewegingsbeperking voldoende is hersteld, kan functionele revalidatie worden gestart. Functionele revalidatie wordt beëindigd als het activiteitsniveau volledig hersteld is en re-integratie plaats heeft gevonden. Patiënteducatie met betrekking tot het identificeren en behandelen van een gewrichtsbloeding dient tijdens het gehele traject plaats te vinden.

### Spierbloedingen

Spierbloedingen zijn, na gewrichtsbloedingen, de meest voorkomende bloedingen. Bij ernstige hemofilie zijn 10-15% van de bloedingen spierbloedingen. Een spierbloeding kan inter-of intramusculair zijn. Een intramusculaire spierbloeding kenmerkt zich over het algemeen door pijn en een functionele verkorting van de spier met een functiebeperking van de aangrenzende gewrichten. Op lengte brengen en aanspannen van de spier is pijnlijk. Afhankelijk van de locatie van de spier is een gespannen zwelling zichtbaar en is er vaak een lokale verharding palpabel. Bij diepliggende (houdings-)musculatuur is er geen zwelling zichtbaar of palpabel. Na enkele dagen kan een hematoom zichtbaar worden. Een spierbloeding wordt gediagnosticeerd op basis van anamnese en lichamelijk onderzoek, daarnaast kan aanvullend onderzoek (echo, MRI, CT) geïndiceerd zijn.

De behandeling van een intramusculaire spierbloeding bestaat in eerste instantie uit het toedienen van stollingsfactoren en het ontlasten van de spier met behulp van krukken of een sling, bij een ernstige spierbloeding bedrust. Compressie bij een spierbloeding wordt afgeraden, dit kan zorgen voor een verhoging van de intramusculaire druk met het risico op compressie van een zenuw een compartimentsyndroom. Als de bloeding gestopt is (pijn neemt af, zwelling neemt af en bewegingsuitslag neemt toe) kan er gestart worden met actief mobiliseren binnen de pijngrens. Op rek brengen van de spier moet in deze fase voorkomen worden. Oefentherapie is daarom altijd actief en gericht op het aanspannen van de antagonist. Als de volledige bewegingsuitslag hersteld en pijnvrij is kan functionele revalidatie gestart worden. De duur tot volledig herstel is afhankelijk van de grote van de bloeding, en kan tot 6 maanden duren. Met behulp van echografie kan de resorptie van het hematoom gevolgd worden. De mate van resorptie kan gebruikt worden als leidraad voor revalidatie en opbouwen van activiteiten.

Een spierbloeding die veel gezien wordt bij jongeren tussen 10 en 20 jaar is de m. iliopsoas bloeding. De zwelling is bij deze spier moeilijk zichtbaar of palpabel. De functionele spierverkorting zorgt echter voor een flexiestand van de heup en vergrote lordose in de lumbale wervelkolom. De rotaties van het heupgewricht zijn normaal. Daarnaast wordt er pijn aangegeven in de lage rug en liesregio. Een bloeding van de m. iliopsoas moet onderscheiden worden van een bloeding in het heupgewricht (hierbij zijn de rotaties beperkt) en problematiek van de buikgewanden (denk aan een appendicitis). Bij een m. iliopsoas bloeding kunnen vervelende complicaties optreden, waaronder compressie van de n. femoralis. Dit zorgt voor een verminderde sensibiliteit van de anterior en mediale zijde van het bovenbeen en kan leiden tot uitval van de m. quadriceps. De m. iliopsoas bloeding heeft een hoge recidiefkans, begeleiding tot volledig functioneel herstel is hierbij dus essentieel.

Complicaties die kunnen ontstaan als een spierbloeding niet goed behandeld wordt zijn contractuurvorming, zenuwinklemming, compartimentsyndroom en het ontstaan van een pseudotumor (bij ernstige hemoglobine daling).

## Schedeltrauma en intracraniale bloedingen

In verschillende, meest retrospectieve studies, wordt het optreden van een bloeding in het centraal zenuwstelsel bij hemofiele patiënten beschreven met een wisselende incidentie (Antunes, 2003; Ljung, 2008). Dit wordt mede veroorzaakt door de grote verschillen in patiënt karakteristieken binnen de studies m.b.t. o.a. de leeftijd van de onderzoekspopulatie, het bestaan van profylactische behandeling met stollingsfactorconcentraat en het hebben van neutraliserende antistoffen (Nakar, 2010). Er zijn geen gerandomiseerde studies verricht die de duur van behandeling met stollingsfactorconcentraten bij een bloeding in het centraal zenuwstelsel hebben onderzocht. Gerandomiseerde studies die gekeken hebben naar het juiste moment van opstarten van profylactische behandeling stollingsfactorconcentraten bij het optreden van centraal zenuwstelsel bloedingen ontbreken.

Intracraniale bloedingen vormen een potentieel levensbedreigende complicatie van hemofilie A en B, gepaard gaande met een hoge morbiditeit en mortaliteit. Pasgeboren hebben de hoogste prevalentie (3,5 – 4,0%) (Ljung, 2008). Schedeltrauma is de belangrijkste oorzaak van een intracraniale bloeding, waarbij 38 – 67% van intracraniale bloedingen vooraf worden gegaan door een trauma (Antunes, 2003; Stieltjes, 2005; Eyster, 1978; Nelson, 1999). Spontane bloedingen in het centrale zenuwstelsel komen daarnaast ook regelmatig voor bij jonge patiënten met ernstige hemofilie A en B (de Tezanos Pinto, 1992). Intracraniale bloedingen worden gekarakteriseerd over het algemeen door focale neurologische tekenen en insulpen, extracerebrale bloedingen leiden vaak tot diffuse hoofdpijn en veranderd bewustzijn (Klinge, 1999).

Spontane bloedingen komen weer vaker voor dan bloedingen na een hoofdtrauma, waardoor alertheid gewenst op een bloeding in het centraal zenuwstelsel indien er onverklaarbare neurologische symptomen optreden zoals plotseling hoofdpijn of pijn in de rug, verminderd bewustzijn of focale uitvalsverschijnselen.

Het advies ten aanzien van de streefspiegel van factor VIII of factor IX na een schedeltrauma of spontane bloeding van het centraal zenuwstelsel is afhankelijk van de aard van het trauma en plaats van de bloeding. Traivaree onderstreept de noodzaak van het maken van een CT scan bij een patiënt met een ernstige hemofilie die onverklaarde neurologische symptomen heeft en een hoge verdenking op een bloeding in het centrale zenuwstelsel (Traivaree, 2007).

## Gastro-intestinale bloedingen

De meest voorkomende oorzaak van bloedingen in het bovenste gedeelte van het maagdarmkanaal zijn peptische ulcera (Mittal, 1985), waaraan in het verleden tot meer dan 30% van de hemofiele patiënten door bloedingen overleed. *Helicobacter pylori* infectie gaat vaak samen met een peptisch ulcus en wordt in dezelfde frequentie in hemofiele patiënten gevonden. Het valt aan te bevelen om hemofiele patiënten die een NSAID gebruiken om te zetten naar een selectieve COX2 remmer, waardoor de kans op een bloeding uit een peptisch ulcus verlaagd wordt. Het gelijktijdig gebruik van een zuurremmer (protonpomp remmer of histamine 2-receptor antagonist) wordt aanbevolen bij het starten van corticosteroiden (Kouides, 2010). Bij levercirrose en portale hypertensie wordt naast het gebruik van een zuurremmer ook een bèta-blokker geadviseerd om het risico op een bloeding uit varices te verlagen (Thalheimer, 2008).

In het geval van een gastro-intestinale bloeding is het van belang de hemodynamiek van een patiënt goed te vervolgen, waardoor een ziekenhuisopname vaak onontbeerlijk is. Een acute gastro-intestinale bloeding kan zich presenteren als hematemesis, hematochezia en melena. Naast algemeen ondersteunende maatregelen zoals het starten van een zuurremmer en bloedtransfusies, dienen direct factor VIII of factor IX stollingsfactorconcentraten toegevend te worden tot een streefwaarde van 100 IE/dL, die over een periode van 10 dagen afgebouwd kan worden indien de bloeding tot staan is gebracht. Voor het onderzoeken van de oorzaak van de bloeding, wordt vaak een gastroscopie uitgevoerd. Het gebruik van tranexaminezuur naast stollingsfactorconcentraten wordt aanbevolen om de slijmvliesbloeding uit het maagdarmkanaal sneller onder controle te krijgen (Kouides, 2008).

## Hematurie

Bloedingen als oorzaak van hematurie kunnen op elk niveau in de urinewegen ontstaan en de differentiaal diagnose is breed (Cohen, 1966). Patiënten met hemofilie hebben een verhoogde kans op nefrolithiasis door de hogere incidentie van osteoporose met een toegenomen excretie van calcium in de urinewegen. Hierbij kan overgewicht en een verminderde actieradius op latere leeftijd ook een rol spelen. Chronische artritis door recidiverende gewrichtsbloedingen leidt tevens tot een toegenomen botresorptie (Ghosh, 2003).

Pijnloze hematurie bij hemofiele patiënten wordt beschouwd als een bloeding door een tekort aan factor VIII dan wel factor IX. Krachtige hydratatie met 2-3L vocht per dag laat de bloeding vaak vanzelf verdwijnen (Srivastava, 2013; Quon, 2010). Indien patiënten dit niet kunnen drinken wordt intraveneuze vochttoediening geadviseerd. Er is geen bewijs voor het voordeel van totale bedrust bij hematurie. Daarnaast is deze maatregel in de praktijk bij symptomatische patiënten slecht uitvoerbaar.

Persistentende en pijnlijke hematurie dient tevens behandeld te worden met stollingsfactorconcentraten om de bloeding te kunnen stoppen, waarbij goed gelet moet worden voor het optreden van stolsels en urineweg obstructie (Srivastava, 2013; Quon, 2010; Ghosh, 2003).

DDAVP is gecontra-indiceerd bij hematurie vanwege het advies om bij hematurie geen vochtrestrictie aan te houden maar juist een krachtig hydratatie na te streven. Gelijktijdig gebruik van DDAVP kan leiden tot een ernstige hyponatriëmie. Antifibrinolytica bij bloedingen uit de bovenste urinewegen mogen niet toegepast worden in verband met de kans op retentie van stolsels in de ureteren en urineblaas (Mannucci, 1998) hetgeen kan resulteren in mogelijke urinewegobstructie (Pitts, 1986).

## Oogbloedingen

Spontane intra-oculaire bloedingen bij patiënten met hemofilie A of B worden zelden in de literatuur beschreven. De meeste oogbloedingen bij hemofiele patiënten treden op na een trauma van het hoofd (Rubenstein, 1966; Maguluri, 2005).

Om blijvende oogzenuw schade en daardoor een blijvende visusbeperking door een bloeding in het oog bij hemofilie A en B patiënten te voorkomen, wordt geadviseerd bij de geringste verdenking op een oogbloeding direct te starten met stollingsfactorconcentraten. Voor dosering en duur van de behandeling zie tabel 6.2 (Srivastava, 2013; Bush, 1995; Guthrie, 1980; Singleton, 2010). Behandeling met DDAVP is bij een oogbloeding gecontra-indiceerd in verband met een verhoogde conjunctivale injectie waardoor een recidief bloeding kan optreden in de voorste oogkamer.

Objectivering van oogbloedingen geschiedt door middel van oftalmologisch onderzoek door consultatie van de oogarts (Srivastava, 2013). Bij een bewezen bloeding in het oog is de aanbevolen behandelduur 14 dagen.

## Behandeling met stollingsfactorconcentraten

Behandeling met stollingsfactorconcentraat is vaak een belangrijk onderdeel van de behandeling van bloedingen. De halfwaardetijd van standaard half-life factor VIII-concentraat bedraagt gemiddeld 8 tot 15 uur. De halfwaardetijd van standaard half-life factor IX-concentraat bedraagt gemiddeld 18 tot 24 uur. De farmacokinetiek van factorconcentraat kan echter per individu sterk verschillen en kan leiden tot noodzakelijke aanpassingen van dit beleid. Op den duur zullen patiënten mogelijk standaard op basis van individuele farmacokinetiek met populatie farmacokinetische modellen worden behandeld. Extended half-life factorconcentraten worden minder snel geklaard. De dosering van deze producten is nog in onderzoek.

## Toediening stollingsfactorconcentraten bij bloedingen

De toediening van één eenheid (IE) standaard half-life factor VIII-concentraat per kilogram (kg) geeft een gemiddelde toename van factor van circa 2 IE/dl in het plasma van de patiënt. Een rekenvoorbeeld: indien een plasmaconcentratie van 50 IE/dl is gewenst bij een patiënt met ernstige hemofilie A van 70 kg, moet  $(70 \times 50 \text{ IE}) / 2 = 1750 \text{ IE}$  worden geïnfundeed. Omdat de gemiddelde halfwaardetijd van standaard factor VIII-concentraat ongeveer 12 uur is, dient elke 12 uur de helft van de oplaaddosis toegevend te worden (875 IE) om de plasma factor VIII-concentratie te handhaven boven de 25 IE/dl (dalspiegel). Dit moet echter wel gemonitord worden d.m.v. plasma spiegels i.v.m. de inter-individuele verschillen in farmacokinetiek.

De toediening van één eenheid (IE) standaard half-life factor IX-concentraat per kilogram (kg) geeft een gemiddelde toename van factor van circa 1 IE/dl in het plasma van de patiënt. Een rekenvoorbeeld: indien een plasmaconcentratie van 50 IE/dl gewenst is bij een patiënt van 70 kg met ernstige hemofilie B moet  $(70 \times 50 \text{ IE}) / 1 = 3500 \text{ IE}$  worden geïnfundeed. Omdat de gemiddelde halfwaardetijd van standaard halfwaarde factor IX ongeveer 18-24 uur is, is toediening van de halve oplaaddosis eenmaal per dag (1750 IE) voldoende om de factor IX spiegel tussen 25 en 50 IE/dl te handhaven (dalspiegel). Dit moet echter wel gemonitord worden d.m.v. plasma spiegels i.v.m. de inter-individuele verschillen in farmacokinetiek.

## • Uitgangsvraag 7 (Behandeling bij ingrepen en operaties)



Hoe is de behandeling rondom een ingreep of operatie?

### Aanbevelingen

1. Maak voorafgaand aan elke operatie of invasieve procedure een specifiek en individueel behandelplan.
2. Sluit de aanwezigheid van remmende antistoffen uit voorafgaande aan electieve operaties of invasieve procedures.
3. Behandel een patiënt rondom operaties of invasieve procedures conform de doseringsadviezen in tabellen 7.1 en 7.2 en bepaal de opbrengst voorafgaand aan de ingreep afhankelijk van patiëntkarakteristieken en het type ingreep.
4. Behandel bij hemofilie A met DDAVP (0,3 mcg/kg i.v.) of Octostim® neusspray als de streefspiegels daarmee gehaald worden en er geen contra-indicaties voor DDAVP dan wel Octostim® zijn.
5. Start de behandeling met stollingsfactorconcentraat met bolusinfusie en continueer met ofwel intermitterende behandeling ofwel continue infusie.
6. Bereken de dosis stollingsfactorconcentraat voor de intermitterende behandeling met de formule bij hemofilie A:  $(\text{streefplasma spiegel in IE/dL} - \text{pre-infusie spiegel in IE/dL}) / 2 \times \text{gewicht in kg}$

7. Bereken de dosis stollingsfactorconcentraat voor de intermitterende behandeling met de formule bij hemofilie B: (streefplasma spiegel in IE/dL – pre-infusie spiegel in IE/dL) X gewicht in kg
8. Bereken de initiële infusiesnelheid van een continue infuus met stollingsfactor VIII of IX met de formule: infusiesnelheid (IE/kg/uur) = klaring (dL/kg/uur) x (streefwaarde minus de eigen basale factor VIII plasmaspiegel (IE/dL)). Bij hemofilie A kan voor standaard half-life factor VIII-concentraat voor volwassenen worden uitgegaan van een klaring van 0,03 dL/kg/uur en voor een kind van een klaring van 0,035 – 0,06 dL/kg/uur. Bij hemofilie B kan voor standaard half-life factor IX-concentraat voor volwassenen worden uitgegaan van een klaring van 0,04 dL/kg/uur en voor een kind van een klaring van 0,06-0,08 dL/kg/uur.
9. Houd bij neonaten en jonge kinderen rekening met een lagere recovery en een snellere klaring van stollingsfactorconcentraat.
10. Overweeg behandeling met tranexaminezuur gedurende ongeveer 7 dagen en start hiermee kort voor de operatie of invasieve procedure.
11. Pas maximale, lokale hemostase-ondersteunende maatregelen toe.
12. Geef geen pijnstilling die de hemostase negatief beïnvloedt.
13. Houd bij verwijdering van epidurale catheters, wondverbanden en dergelijke rekening met eventuele noodzaak tot stollingsfactorsuppletie.
14. Geef postoperatief stollingsfactorsuppletie afgestemd op het klinische beloop met inachtneming van wondgenezing, mobilisatie, revalidatie en fysiotherapie.
15. Geef de voorkeur aan continue infusie boven intermitterende infusies bij alle grote orthopedische ingrepen en overweeg continue infusie bij overige grote chirurgische ingrepen.

## Onderbouwing

### Inleiding

Operaties en ingrepen bij hemofilie patiënten moeten onder stollingsfactorcorrectie plaatsvinden om bloedingscomplicaties te voorkomen. Preoperatief wordt een oplaaddosis met stollingsfactorconcentraat gegeven die voldoende is om de gewenste spiegel te bereiken. Het is voor iedere ingreep belangrijk dat lokale hemostase wordt bereikt.

### Conclusies

SORT Grade	Conclusie
B	Voor circumcisie is suppletie met stollingsfactor VIII en IX noodzakelijk: in totaal twee tot vier dagen behandeling met bij voorkeur de eerste 24 uur na de ingreep factor VIII en IX spiegels > 80 IE/dL en 24-96 uur na de ingreep > 50 IE/dL. (Yilmaz 2010, Hermans 2009)
B	Bij circumcisie is aanvullende behandeling met tranexaminezuur (antifibrinolyticum) noodzakelijk: systemisch oraal of intraveneus, start een dag voor de ingreep en continueren tot 7-10 dagen na de ingreep. (Yilmaz 2010)
C	Bij circumcisie is fibrin glue op het wondvlak gewenst (Yilmaz 2010). Het is wenselijk het verband van het wondgebied nog tijdens suppletie therapie te verwijderen.
C	Voor invasieve tandheelkundige ingrepen is het noodzakelijk dat het stollingsfactorgehalte minimaal 50-60 IE/dL is. (Anderson 2013)
B, C	Bij invasieve tandheelkundige ingrepen is het nodig bij kinderen en volwassenen aanvullend een antifibrinolyticum te geven, bij voorkeur systemisch oraal te starten een dag voor de ingreep tot 7 dagen na de ingreep. Het is wenselijk dit te combineren met tranexaminezuur mondspoeling gedurende de antifibrinolytische therapie. (Anderson 2013)
C	Correctie van stollingsfactoren is noodzakelijk voor plaatsen van een mandibulair blok en linguale infiltratie van de mondbodem. Bij kinderen kan ook correctie van stollingsfactoren overwogen worden voor buccale infiltratie, intra-papillaire injectie en intraligamentaire injecties. (Anderson 2013)
C	Voorafgaande aan percutane coronaire interventie (PCI) of coronaire angiografie (CAG) is stollingsfactorcorrectie noodzakelijk, naar een piekspiegel van 80 IE/dL voorafgaand, en dalspiegels van 50 IE/dL tot 24 uur na de interventie uitgaande van een a. radialis benadering. Het is noodzakelijk hogere stollingsfactor VIII en IX piekspiegels dan 80 IE/dL te vermijden om occlusieve thrombi te voorkomen. (Schutgens 2009, Tuinenburg 2013)
A	Het is noodzakelijk de arteria radialis te gebruiken als toegangsweg voor percutane coronaire interventies of diagnostische coronair angiografiën. (Kolkailah 2018)
C	Het is zeer wenselijk vaccinaties subcutaan te geven, in plaats van intramusculair of intradermaal. (Evans 1990, Shrivastava 2013)
B	Bij grote orthopedische ingrepen geeft continue infusie minder postoperatief bloedverlies, minder Hb-daling en minder noodzaak voor bloedtransfusie. (Park 2017)

### Samenvatting literatuur

#### Resultaten

##### Algemeen

Er zijn geen gerandomiseerde studies verricht naar de behandeling van de individuele ingrepen bij patiënten met hemofilie. De data die deze aanbevelingen ondersteunen komen voort uit klinische ervaring, consensus van expert opinions en observationele studies. Er wordt onderscheid gemaakt tussen kleine, middelgrote en grote ingrepen, waarbij met name de minimale behandelduur en de streefspiegels van stollingsfactorcorrectie variëren.

##### Circumcisie

Een literatuur overzicht en survey in 26 Europese Haemophilia Comprehensive Care settings in 15 verschillende landen over streefwaarden rondom operaties en ingrepen, rapporteerde dat voor circumcisie een factor plasmaconcentratie van 50-60 IE/dL over het algemeen wordt gehanteerd gedurende 2-4 dagen (Hermans 2009).

Naast de correctie van stollingsfactorconcentratie is gebruik van tranexaminezuur en fibrine lijm volgens het Izmir protocol van additionele waarde (Yilmaz 2010). Hierbij werd bij 6% van de patiënten een nabloeding gezien. In een Iraanse studie van 170 patiënten werd vastgesteld dat bloedingscomplicaties niet gerelateerd waren aan leeftijd onder en boven 1 jaar.

Bij een retrospectieve studie in de Mayo Clinics in the USA, werd bij 48 kinderen en jong volwassenen met een mediane leeftijd 15 jaar een circumcisie verricht tussen 2000-2007 (Rodriguez 2010). Twaalf van de 21 patiënten bekend met een stollingsstoornis voor de ingreep, ondergingen de circumcisie met suppletie therapie, 3 hiervan kregen een bloedingscomplicatie (25%). Zevenentwintig patiënten werden pas later gediagnostiseerd met een stollingsstoornis, van deze patiënten kreeg 8 (30%) een bloeding rondom circumcisie. Bloedingscomplicaties waren niet frequenter dan in de populatie zonder stollingsstoornis. Bloedingen traden ook op ondanks adequate suppletie therapie.

In een survey onder kinderarts-hematologen in de USA naar de behandeling rondom neonatale circumcisie in hemofilie patiënten, wordt gerapporteerd dat 14/64 (22%) slechts eenmaal factorconcentraat toediende, 21/64 (32%) 1 tot 2 postoperatieve doses factorconcentraat en 10/64 (16%) tussen 3-5 dagen en 2/64 (3%) 6-10 dagen (Kearney 2015).

Een vergelijkbare low dose factorconcentraat behandeling wordt door Seck et al. gerapporteerd in Senegal, waarbij gedurende 48 uur elke 24 uur een dosis van 30IU/kg factor VIII-concentraat werd gegeven met goed resultaat (Seck 2017). Hiervan presenteerden 5/26 (19,2%) met een bloedingscomplicatie.

Bij langdurige hoge dosis suppletie bestaat het risico op de ontwikkeling van remmers. Een studie in een Egyptisch cohort van 61 patiënten met ernstige hemofilie A zowel "previously untreated" en "minimally treated", onder de leeftijd van 36 maanden, beschreef de ontwikkeling van remmers in de follow-up periode van 18 maanden (Elalfy 2012). Hiervan ondergingen 25 een circumcisie; 36 niet.

Patiënten werden allen op demand behandeld met plasma-derived stollingsfactor VIII-concentraat en hadden geen remmer bij studie inclusie. Twee giften stollingsfactor VIII werden toegediend van 25 IE/kg, de eerste een uur voor de ingreep, de tweede een uur voor verwijdering van het verband. Tevens werd behandeld met een gelatine spons op het wondoppervlak. Remmer bepaling vond na elke 8 exposure days plaats. Er werden geen bloedingen of infecties gezien, behalve in een patiënt die na een gift stollingsfactor VIII (50IE/kg) afdoende was behandeld. Na een mediane duur van 16 exposure days, werd een hoge titer remmers vastgesteld in 7 patiënten, waarvan 3 in de groep met een circumcisie en 4 in de groep die geen circumcisie ondergingen.

#### Invasieve tandheelkundige ingrepen

Lokale maatregelen zijn gebruikelijk in de tandheelkunde en mondziekten, kaak- en aangezichtschirurgie bij dento-alveolaire chirurgie. Technieken en middelen die worden toegepast (expert opinion) zijn: Alveole-compressie, Tamponeren van de tandkas met fibrinelijm, cellulose sponns/gaas, HemCon®, Floseal® (gelatine matrix met trombine) en het gebruik van afdekplaatjes (Bajkan 2020).

De United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO) richtlijn: "Guidance on the Dental Management of Patients with Haemophilia and Congenital Bleeding Disorders" beschrijft de huidige aanbevelingen voor het behandelen van patiënten met hemofilie A en B bij tand- of kiesextractie (Anderson 2013). De UKHCDO richtlijn beveelt aan het stollingsfactorgehalte naar minimaal 50-60 IE/dL te brengen voorafgaand aan invasieve tandheelkundige ingrepen. Meestal is een eenmalige dosering voldoende, bij multiële of gecompliceerde extracties kan de substitutie worden herhaald. Dit is mede afhankelijk van eigen stollingsfactor gehalte en moet per patiënt individueel bepaald worden. Bij volwassenen is overhechting van de wond met oplosbare of onoplosbare hechtingen een belangrijke aanvullende maatregel om nabloedingen te voorkomen. Bij kinderen hoeft er niet standaard overhecht te worden bij extractie van melkgebit.

Daarnaast beveelt de UKHCDO richtlijn aan perioperatief antifibrinolytica te geven, zowel bij kinderen als bij volwassenen. Dit kan zowel oraal als intraveneus, waarbij er de dag vóór de ingreep gestart wordt. Bij kinderen is de dosering tranexaminezuur oraal 25-50 mg/kg per 24 uur, verdeeld over drie giften; intraveneus 25 mg/kg in 3xdd. Bij volwassenen is de dosering tranexaminezuur oraal 1g 3-4x per dag. In beide leeftijdsgroepen in principe gedurende zeven dagen voortzetten. Het is wenselijk dit te combineren met tranexaminezuur mondspoeling 5%, eveneens zeven dagen. Orale mondspoeling wordt uitsluitend bij oudere kinderen en volwassenen gegeven, vanwege het risico dat de aanbevolen dosis wordt overschreden als de mondspoeling wordt doorgeslikt (UKHCDO en van Galen 2019).

De UKHCDO richtlijn raadt NSAIDs of aspirine voor pijnstilling af. Wel kan paracetamol gegeven worden, eventueel aangevuld door een morfinomimeticum of selectieve COX2 remmer.

#### Percutane coronaire interventies en coronair angiografieën

De behandeling bij percutane coronaire interventies en coronair angiografieën volgens een lokale Nederlandse richtlijn is mogelijk en veilig (Schutgens 2009, Tuinenburg 2013). In deze prospectieve evaluatie werden negen diagnostische of therapeutische hartkatheterisaties uitgevoerd bij zes hemofilie patiënten (één patiënt met matig ernstige hemofilie B, en vijf patiënten met milde hemofilie A). De factor niveaus lagen tussen de 70 en 130 (mediaan 100) IE/dL tijdens de interventies. Er werden geen trombotische- of bloedingcomplicaties gezien rondom de procedure of tijdens de follow-up.

Een recente Cochrane review toonde aan dat een benadering via de arteria radialis een lager risico op bloedingen heeft dan een benadering via de arteria femoralis (risk ratio 0,54; 95%BI: 0,40-0,74; 20 gerandomiseerde studies in 23.043 niet-hemofilie patiënten (Kolkailah 2018)).

#### Vaccinaties

Intramusculaire injecties kunnen bij patiënten met hemofilie A of B spierbloedingen veroorzaken (Kulkarni 2001). Er zijn geen gerandomiseerde studies verricht naar de wijze van toediening van vaccinaties bij patiënten met hemofilie A of B en het optreden van bloedingen. Om een spierbloeding ten gevolge van een intramusculaire injectie te voorkomen is er algemene consensus om vaccinaties subcutaan te geven, in plaats van intramusculair of intradermaal (Evans 1990, Srivastava 2013). Als het nodig is een intramusculaire injectie te geven, adviseert de richtlijn van de World Federation of Hemophilia dit kort na een factor gift te doen; een ijspakking op de injectieplaats aan te brengen vijf minuten van te voren; de kleinst beschikbare naald te gebruiken; en gedurende vijf minuten druk op de injectieplaats uit te oefenen (Evans 1990, Kulkarni 2001, Srivastava 2013).

#### Orthopedische en grote chirurgische ingrepen

Streefspiegels van stollingsfactoren voor orthopedische en grote chirurgische ingrepen zijn afhankelijk van het type ingreep.

De World Federation of Hemophilia richtlijn "Joint replacement surgery in hemophilia" (Wiedel 2010) beveelt aan om preoperatieve stollingsfactor VIII en factor IX waarden te verhogen naar 120 IE/dL. Bij verblijf van meer dan 4 uur op de operatiekamer nogmaals 40 IE/dL stijging van stollingsfactor VIII en IX waarden na te streven. Aansluitend 72 uur postoperatief dalspiegels van 60-80 IE/dL aan te houden en daarna te verlagen naar een dalspiegel van 50 IE/dL tot 14 dagen postoperatief. In week 3-4 dient een dalspiegel van 30-40 IE/dL aangehouden te worden. Aansluitend in week 5 en 6 vlak voor elke fysiotherapie sessie een waarde van 40 IE/dL. Fysiotherapie kan gestart worden op de 1e dag postoperatief, mits ongecompliceerd verlopen en dient minimaal 6 weken gecontinueerd te worden.

In een recentere guideline van de World Federation of Hemophilia "Guidelines for the management of hemophilia" (Srivastava, 2012, Tabel 7.1) worden geen specifieke top- en dalspiegels genoemd voor orthopedische chirurgie, echter voor major surgery wordt een topspiegel van 80-100 IE/dL vermeld, met spiegels van 60-80 IE/dL op dag 1-3; 40-60 IE/dL op dag 4-6 en 30-50 IE/dL op dag 7-14.

De Nederlandse richtlijn "Diagnostiek en behandeling van hemofilie en aanverwante hemostasestoornissen" (2009) beschrijft voor elke chirurgische ingreep een oplaaddosis die voldoende is om de stollingsfactoractiviteit tot 100 IE/dL te doen stijgen, met streefplasmaspiegels van 80-100 IE/dL op dag 1, 50-80 IE/dL op dag 2-5 en 30-50 IE/dL vanaf dag 6, waarbij de suppletieduur bij heupoperaties langer dan drie weken kan duren.

Een Delphi consensus, gepubliceerd in Haemophilia "Target plasma factor levels for personalized treatment in haemophilia: a Delphi consensus statement" (Iorio, 2017) bevelen een target dalspiegel aan van 80 IE/dL tijdens hoogrisico chirurgie en grote chirurgie, daarna een dalspiegel van 50-80 IE/dL tot dag 5-7 postoperatief, 30-50 IE/dL vanaf dag 5-7 tot dag 15 en 15-30 IE/dL voor late postchirurgische profylaxe na de 15e dag.

In een Chinese studie bij 11 adolescenten en jongvolwassenen met hemofiliearthropathie werd een arthroscopische synovectomie uitgevoerd (Zhang 2018). Preoperatieve factorniveaus waren 80-100 IE/dL. De eerste week 60-80 IE/dL en de tweede week 30-40 IE/dL. Er werden geen bloedingcomplicaties beschreven in de perioperatieve periode.

Bij rugchirurgie bij 5 hemofilie patiënten in Japan, werd een preoperatieve waarde aangehouden van 80 IE/dL tot dag 14 postoperatief en een waarde van  $\geq$  50 IE/dL daarna. Patiënten verbleven tot dag 28 in het ziekenhuis. Er werden geen bloedingcomplicaties gezien (Kobayashi 2018).

Een Chinese studie bij 19 hemofilie patiënten werden 20 totale heuparthroplastiek operaties uitgevoerd. Hierbij werd opnieuw een spiegel van 100 IE/dL aangehouden op de dag van de operatie en een dalspiegel van 80, 60 en 40 IE/dL op dag 3, 6, en 9 respectievelijk, en vervolgens een dalspiegel van 20-40 IE/dL. Bij een van de patiënten ontwikkelde een haematoom op de rechter dij, maar niet in de heup zelf. Het gerapporteerde intraoperatieve bloedverlies en bloedverlies bij wonddrainage was 715 ml (300-2000 ml) en 713 ml (200-2950 ml) respectievelijk, hetgeen niet meer is dan bij andere hemofilie patiënten en niet-hemofilie patiënten bij een dergelijke operatie in de literatuur (Zhai 2017).

Er is een prospectieve studie gedaan bij 31 patiënten met ernstige hemofilie A, die 42 totale knie arthroplastiek operaties kregen 21 kregen continue infusie, 21 bolusinfusie. Voor de continue infusie werd gestart met een bolusinfusie met een beoogde plasmaspiegel van 100 IE/dL en vervolgens een infusiesnelheid van 4 IU/kg/h aangepast aan kliniek en stollingsfactor VIII levels. De continue infusie werd gedurende 5 dagen gegeven, met een stollingsfactor VIII level van 100 IE/dL gedurende de eerste 3dagen en de dagen daarna van 80 IE/dL. Vanaf dag 6 ging deze groep over op bolusinfusie. De bolusinfusie werd gegeven met een preoperatieve streefspiegel van 100 IE/dL. De eerste 7 dagen werd een dosering van 25 IE/kg elke 8 h gegeven, daarna werd het verminderd naar een 2 maal daagse dosering. In de bolusinjectie groep werd een significant grotere Hb-daling (gemeten in g/dL) gezien  $2,26 \pm 1,238$  versus  $1,14 \pm 0,961$  en het bloedvolume in de drain was ook groter  $788 \pm 351$  mL versus  $574 \pm 286$  mL op dag 1 postoperatief. 5 van de 21 patiënten in de bolusinjectie groep hadden een bloedtransfusie nodig versus 1 in de continue infusie groep (Park 2017).

#### Referenties

- Anderson JA, Brewer A, Creagh D, et al. Guidance on the dental management of patients with haemophilia and congenital bleeding disorders. Br Dent J 2013;215(10):497-504.
- Bajkin B and Dougall A. Current state of play regarding dental extractions in patients with haemophilia: Consensus or evidence-based practice? A review of the literature. Haemophilia 2020;26:183-199.
- Elalfy MS, Elbarbary NS, Eldebeiky MS et al. Risk of bleeding and inhibitor development after circumcision of previously untreated or minimally treated severe hemophilia A children. Pediatr Hematol Oncol 2012;29(5):485-493.
- Evans DI and Shaw A. Safety of intramuscular injection of hepatitis B vaccine in haemophiliacs. BMJ 1990;300(6741):1694-1695.
- Galen van KP, Engelen ET, Mauser-Bunschoten EP, et al. Antifibrinolytic therapy for preventing oral bleeding in patients with haemophilia or Von Willebrand disease undergoing minor oral surgery or dental extractions. Cochrane Database Syst Rev. 2019;4:CD011385.
- Haghpanah S, Ardeshiri R, Zahedi Z, et al. Attitudes and practices with regard to circumcision in haemophilia patients in Southern Iran. Haemophilia 2013;19(3):e177-178.
- Hazendonk H, Fijnvandraat K, Lock J, et al. A population pharmacokinetic model for perioperative dosing of factor VIII in hemophilia A patients. Haematologica 2016;101(10):1159-1169.
- Hermans C, Altisent C, Batorova A, et al. Replacement therapy for invasive procedures in patients with haemophilia: literature review, European survey and recommendations. Haemophilia 2019;15(3):639-658.
- Iorio AI, Iserman E, Blanchette V, et al. Target plasma factor levels for personalized treatment in haemophilia: a Delphi consensus statement. Haemophilia 2017;23:e170-179.
- Kearney S, Sharathkumar A, Rodriguez V, et al. Neonatal circumcision in severe haemophilia: a survey of paediatric haematologists at United States Hemophilia Treatment Centers. Haemophilia 2015;21(1):52-57.
- Kobayashi K, Imagama S, Ando K, et al. Perioperative management of patients with hemophilia during spinal surgery. Asian Spine J 2018;12:442-445.

- Koikailah AA, R. S. Alreshq HS, A. M. Muhammed AM et al. I ransradial versus transthemoral approach for diagnostic coronary angiography and percutaneous coronary intervention in people with coronary artery disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;4: CD012318.
- Kulkarni R. and Lusher J. Perinatal management of newborns with haemophilia. *Br J Haematol* 2001;112(2):264-274.
- Park YS, Shin WJ and Kim KI. Comparison of continuous infusion versus bolus injection of factor concentrates for blood management after total knee arthroplasty in patients with hemophilia. *BMC Musculoskelet disord* 2017;18:356.
- Preijers T, Hazendonk HCAM, Liesner R, et al. Population phar-macokinetics of factor IX in hemophilia B patients undergoing surgery. *J Thromb Haemost* 2018;16:2196–2207.
- Rodriguez V, Titapiwatanakun R, Moir C, et al. To circumcise or not to circumcise? Circumcision in patients with bleeding disorders. *Haemophilia* 2010;16(2):272-276.
- Schutgens RE, Tuinenburg A, Roosendaal G, et al. Treatment of ischaemic heart disease in haemophilia patients: an institutional guideline. *Haemophilia* 2009;15(4):952-958.
- Seck M, Sagna A, Gueye MS, et al. Circumcision in hemophilia using low quantity of factor concentrates: experience from Dakar, Senegal. *BMC Hematol* 2017;17:8.
- Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP et al. Treatment Guidelines Working Group on Behalf of The World Federation Of Haemophilia, Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* 2013;19(1): e1-47.
- Tuinenburg A, Damen SA, Ypma PF, et al. Cardiac catheterization and intervention in haemophilia patients: prospective evaluation of the 2009 institutional guideline. *Haemophilia* 2013;19(3): 370-377.
- Yilmaz D, Akin M, Ay T, et al. A single centre experience in circumcision of haemophilia patients: Izmir protocol. *Haemophilia* 2010;16 (6):888-891.
- Wiedel J, Stabler S, Geraghty S, et al. Joint replacement surgery in hemophilia. *World Federation of hemophilia. Treatment of hemophilia* *Haemophilia* 2010;50:1-10.
- Zhai J, Weng X, Lin J, et al. Efficacy of a modified coagulation factor substitution for total hip arthroplasty in patients with end-stage haemophilic arthropathy. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2017;28:24-27.
- Zhang T, Huang S, Xu S, et al (2018). Clinical outcomes of arthroscopic synovectomy for adolescent or young adult patients with advanced haemophilic arthropathy. *Exp Ther Med* 2018;16:3883-3888.

#### Bewijskracht literatuur

Level 3 , consistent

#### Zoeken en selecteren

##### Circumcisie

Er werd voor deze uitgangsvraag een systematische review verricht vanaf 2010. Zoektermen: "hemophilia", and "circumcision". Dit resulteerde in 10 publicaties. Na titel en abstract screening werden 6 publicaties geselecteerd op basis van de volledige tekst, 1 werd geïnccludeerd ondanks het ontbreken van volledige tekst, alleen abstract. De overige publicaties werden geëxcludeerd op basis van het ontbreken van relevante informatie over de vraag, of geen abstract beschikbaar, of bij remmers of andere bloedingsziekten.

##### Invasieve tandheelkundige ingrepen

Er werd voor deze uitgangsvraag, gezien het ontbreken van vergelijkende studies, geen systematisch literatuuronderzoek verricht. Er werd gebruik gemaakt van 1 recente evidence based richtlijn, aangevuld door 1 recent (overzichts)artikel.

##### Percutane coronaire interventies en coronair angiografiën

Er werd voor deze uitgangsvraag, gezien het ontbreken van vergelijkende studies, geen systematisch literatuuronderzoek verricht. Er werd gebruik gemaakt van een eerder gepubliceerde richtlijn voor de behandeling van ischemische hartziekten in hemofilie patiënten, en een prospectieve evaluatie van die richtlijn. Bij hemofilie patiënten is geen gerandomiseerd onderzoek verricht waarin de radiale benadering met de femorale benadering wordt vergeleken. Er werd voor deze uitgangsvraag, gezien het ontbreken van vergelijkende studies bij hemofilie patiënten, een systematisch literatuuronderzoek verricht onder patiënten in het algemeen. Als eerste werd in de Cochrane Database of Systematic reviews gezocht: 'pci' in Title, abstract, keywords (11 hits waarvan 1 relevant protocol wat naar 1 relevante systematische review leidde (Kolkailah, Alreshq et al. 2018). Omdat deze review 20 gerandomiseerde gecontroleerde studies includeert (20.043 patiënten) die bloedingen als uitkomstmaat hebben, is de kans dat een meer recente trial het resultaat van de meta-analyse in relevante mate gaan beïnvloeden verwaarloosbaar klein. Er werd daarom niet verder gezocht naar studies die gepubliceerd zijn na verschijning van deze Cochrane review met zoekdatum oktober 2017.

##### Vaccinaties

Voor het beleid bij vaccinatie bij hemofilie A en B werd een systematische literatuursearch verricht in met de volgende zoektermen: "vaccination" and "hemophilia" zonder restricties. Dit resulteerde in 90 publicaties, waarvan er drie relevant werden gevonden.

##### Orthopedische ingrepen

Er werd gebruik gemaakt van de Nederlandse richtlijn, een tweetal richtlijnen van de World Federation of Hemophilia en een Delphi consensus statement. Er werd een additionele literatuursearch verricht vanaf 2012. Zoektermen: "hemophilia", and "orthopedic surgery". Dit resulteerde in 256 publicaties. Na titel en abstract screening werden 4 publicaties geselecteerd op basis van de volledige tekst. De overige publicaties werden geëxcludeerd op basis van het ontbreken van relevante informatie over de vraag, of geen abstract beschikbaar, of bij remmers of andere bloedingsziekten.

##### Zoekverantwoording

De literatuursearch werd verricht in de volgende elektronische databases: Pubmed, Cochrane en MEDLINE. Na ontdebelen zijn de publicaties gecontroleerd op taal (Engels en Nederlands), relevantie (case reports, observationele en retrospectieve studies) en aanwezigheid van volledige tekst.

##### Overwegingen

In de formule over continue infusie factor VIII en IX wordt de gewenste infusiesnelheid in IE/kg/uur berekend. Er is voor gekozen om geen vaste infusie hoeveelheid aan te bevelen, omdat het aantal eenheden stollingsfactor afhangt van de activiteitswaarde die wordt nagestreefd (zoals aanbevolen in de tabellen 7.1 en 7.2). In de formule wordt de streefwaarde stijging vermenigvuldigd met de klaring. De streefwaarde stijging is het verschil tussen de gewenste streefwaarde minus de eigen basale factor VIII/IX activiteit in IE/dL.

De klaring is een getal dat is afgeleid uit de data afkomstig uit de Nederlandse OPTI-CLOT trial, een multicenter Nederlands onderzoek naar perioperatieve substitutie therapie bij hemofilie.

In het model voor factor VIII (Hazendonk 2016):

- 152 ml/h/68 kg voor patiënt 40 jaar = 0,022 dL/h/kg;
- 113,4 ml/h voor patiënt 10 jaar 33,5 kg (Denekampschaal) = 0,034 dL/h/kg
- 69,3 ml/h voor patiënt 2 jaar 12 kg (Denekampschaal) = 0,058 dL/h/kg

In model voor factor IX (Preijers 2018):

- 284 ml/h/70 kg patiënt >34 jaar = 0,041 dL/h/kg
- 198,3 ml/h voor patiënt 10 jaar 33,5 kg (Denekampschaal) = 0,059 dL/h/kg
- 97,2 ml/h voor patiënt 2 jaar 12 kg (Denekampschaal) = 0,081 dL/h/kg

In de OPTI-CLOT trial data (factor VIII) zijn de volgende klaringen gezien wanneer de samples pre-operatief en net postoperatief worden meegenomen: median (range: 0,024 (0,012 – 0,059) dL/h/kg (leeftijd range 4-76 jaar).

Gezien deze uitkomsten wordt er onderscheid gemaakt in factor VIII en IX en in volwassenen en kinderen, zoals aangegeven in de aanbevelingen.

#### Tabellen 7.1 en 7.2

De werkgroep komt, conform de aanbevelingen in internationale richtlijnen, tot de aanbevolen streefpijgels en behandelduur zoals aangegeven in Tabel 7.1 en 7.2. Daarnaast neemt de werkgroep algemene maatregelen over in haar aanbevelingen. Voor huidbipten, kleine dermatologische ingrepen en scapieën met of zonder bipt zijn de aanbevolen streefpijgels en behandelduur gebaseerd op consensus binnen de werkgroep.

Tabel 7.1 Behandeling van hemofilie A en B naar bloedingsrisico van de ingreep

Bloedingsrisico	Initiële top streef spiegel factor VIII/IX (IE/dL)	Streefdal-spiegel I.T. onderhoud	Streefpijg C.I.
-----------------	--	----------------------------------	-----------------

		factor VIII/IX (IE/dL)	factor VIII/
Klein	50-100	-	-
Middelgroot	100	> 50	50 - 80
	-	> 30	30 - 50
Groot	100	> 50	80 - 100
	-	> 50	50 - 80
	-	> 30	30 - 50

I.T. = intermitterende therapie; C.I. = continue infusie; dag 1 = eerste 24 uur na de ingreep

Tabel 7.2 Behandeling van patiënten met hemofilie A en B bij specifieke ingrepen, naar type ingreep

Type ingreep	Initiële top streef spiegel factor VIII/IX (IE/dL)	Streefdal-spiegel I.T. onderhoud factor VIII/IX (IE/dL)	Streefspiegel C.I. factor VIII/IX (IE/dL)	Gebruikelijke minimale duur (dagen)
Intramusculaire injecties	50	-	-	éénmalig
Circumcisie	100	> 50	80 - 100	1
	-	> 50	50 - 80	2 - 4
Ongecompliceerde extractie van 1 tand of kies	50	-	-	éénmalig
Multiple of gecompliceerde tand- of kiesextracties	50 - 100	> 50	50 - 80	1
	-	> 30	30 - 50	2 - 5
Percutane Coronaire Interventie	80	> 50	50 - 80	1 (bij a. femoralis 1 dag extra)
Huidbiopten	> 50	-	-	éénmalig
Scopieën zonder biopten	50 - 100	-	-	éénmalig
Scopieën met biopten	100	> 50	50 - 80	1 - 2
Scopieën met poliepectomie	100	> 50	80 - 100	1
	-	> 50	50 - 80	2+3
	-	> 30	30 - 50	4+5
Kleinere chirurgische ingrepen	100	> 50	80 - 100	1
	-	> 50	50 - 80	2+3
	-	> 30	30 - 50	4+5
Grote chirurgische ingrepen *	100	> 80	80 - 100	1
	-	> 50	50 - 80	2 - 3

	-	> 50	50 - 80	< 5
	-	> 30	30 - 50	7 - 14

I.T. = intermitterende therapie; C.I. = continue infusie; dag 1 = eerste 24 uur na de ingreep

\* gewrichtsvervangende operaties, abdominale chirurgie (incl. darmnaden), cardiothoracale operaties, neurochirurgische operaties

Bij het opstellen van de tabellen 7.1 en 7.2 van deze module is uitgegaan van het standpunt dat er tussen hemofilie A en hemofilie B patiënten geen verschillen in bloedingsneiging bestaan bij een gelijke hoogte van stollingsactiviteit van stollingsfactor VIII, respectievelijk stollingsfactor IX.

De tabellen zijn tot stand gekomen door gebruik te maken van de on line publicatie van de World Federation of Hemophilia "Guidelines for the management of hemophilia" 2012. In die guideline wordt in tabel 7.1 (opgesteld voor landen zonder belangrijke financiële beperkingen) streefspiegels genoemd voor grote chirurgische ingrepen.

Voor grote orthopedische ingrepen werd een literatuur search uitgevoerd. Grote chirurgische en grote orthopedische ingrepen werden vervolgens samengevoegd tot 1 type ingreep.

De genoemde streefspiegels in tabel 7.1 en 7.2 zijn tot stand gekomen op basis van consensus van de werkgroep herziening richtlijn hemofilie, bestaande uit hemofiliebehandelaren voor kinderen en volwassenen; gebruik makend van de ervaringen met de bestaande Nederlandse richtlijn hemofilie uit 2009 en de richtlijnen van de United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO) uit 2010 en 2013.

## Uitgangsvraag 8 (Beleid in kader zwangerschap bij hemofilie draagsters)



Hoe is de prenatale diagnostiek en het beleid in de zwangerschap en bij de partus van hemofilie draagsters?

### Aanbevelingen m.b.t. de zwangere draagster zelf

- Adviseer aan hemofilie draagsters multidisciplinaire counseling in een hemofiliebehandelcentrum, zowel preconceptioneel als voor het bespreken van het maternale beleid tijdens de zwangerschap, bevalling en het kraambed en de mogelijkheden van prenatale diagnostiek en in voorkomende gevallen pre-implantatie genetische diagnostiek.
- Laat zwangere draagsters van hemofilie A of B met een eigen factor VIII resp. factor IX gehalte van < 80 IE/dL in het derde trimester in een hemofiliebehandelcentrum bevallen.
- Streef bij hemofilie A / B draagsters met een eigen factor VIII resp. factor IX gehalte van < 80 IE/dL in het derde trimester van de zwangerschap naar de volgende factor VIII/IX gehalten:
  - ten tijde van de bevalling: eenmalig een beoogde piekspiegel van 150 IE/dL;
  - in het kraambed na een ongecompliceerde vaginale partus: gedurende minimaal 3 dagen een dalspiegel van  $\geq 50$  IE/dL;
  - in het kraambed na een keizersnede of instrumentele partus: gedurende minimaal 5 dagen een dalspiegel  $\geq 50$  IE/dL en  $\geq 30$  IE/dL tot minimaal 10 dagen postpartum.
- Gebruik tranexaminezuur in het kraambed bij draagsters van hemofilie A of B met een factor VIII resp. factor IX gehalte van < 80 IE/dL in het derde trimester; vanaf het afklemmen van de navelstreng 1000mg iv. én in het kraambed 3 dd 1000mg per os, zolang als nodig, ter preventie van een (late) postpartum bloeding. Overweeg profylactisch tranexaminezuur bij draagsters van hemofilie met een eigen factor VIII resp. factor IX gehalte van < 50 IE/dL vóór de zwangerschap.
- Adviseer voor de toepassing van neuraxiale technieken een bereikte streefwaarde van het factor VIII resp. factor IX gehalte  $\geq 50$  IE/dL, d.m.v. correctie of spontane stijging, ten tijde van het inbrengen én verwijderen van een evt. epidurale/spinale katheter/naald.

### Aanbevelingen m.b.t. prenatale diagnostiek

- Bied zwangere hemofilie draagsters die de intentie tot afbreking van de zwangerschap hebben bij een aangedane foetus een Y-PCR aan en indien er sprake is van een mannelijke foetus invasieve prenatale diagnostiek, bij voorkeur een vlokentest in het eerste trimester. Adviseer een echografische geslachtsbepaling aan zwangere hemofilie draagsters die de intentie hebben de zwangerschap voort te zetten en indien er sprake is van een mannelijke foetus invasieve prenatale diagnostiek (als regel een vruchtwaterpunctie) in het derde trimester ter bepaling van het obstetrische beleid aangaande de foetus. Streef bij alle hemofilie draagsters direct voorafgaand aan een eventuele vlokentest / vruchtwaterpunctie naar eenmalig een beoogde piekspiegel  $\geq 50$  IE/dL.

### Aanbevelingen betreffende de neonaat met (mogelijk) hemofilie

- Laat de geboorte van een neonaat met (mogelijk) hemofilie atraumatisch én in een hemofiliebehandelcentrum plaatsvinden i.v.m. het toegenomen risico op een intracraniale bloeding

### Onderbouwing

#### Inleiding

Ongeveer de helft van de vrouwen die draagster is van hemofilie A of B heeft zelf ook een verlaagd factor VIII resp. factor IX gehalte (Velkamp, 1968). Dit gaat gepaard met een verhoogd risico op bloedingen rondom de bevalling (Chi, 2008; Knol, 2011; Sharathkumar, 2009). Gedurende de zwangerschap stijgt het factor VIII gehalte spontaan twee tot driemaal, factor IX stijgt maximaal anderhalf keer. In de gezonde populatie bedragen ten tijde van de 35-42e week van de zwangerschap de 2,5e en 97,5e percentielen van factor VIII 130 IE/dL en 430 IE/dL en van factor IX 92 IE/dL en 215 IE/dL (Szecsi, 2010). Bij hemofiliedraagsters treedt ook een stijging op, maar deze zal een minder hoge piekwaarde bereiken wanneer de draagster zelf een verlaagd factor VIII resp. factor IX gehalte heeft voor haar zwangerschap. In het kraambed daalt het spontaan gestegen factor VIII bij hemofilie A draagsters bovendien weer vanaf 48 uur postpartum (Huq, 2012; Stoof, 2015).

#### Conclusies

Sort grade	Conclusies
C	Voor zwangere hemofilie vrouwen met een verlaagd factor VIII / IX in het derde trimester van de zwangerschap is bevallen in een hemofiliebehandelcentrum sterk gewenst. <i>(expert opinion/consensus)</i>
C	Een piekspiegel van factor VIII / IX van 150 IE/dL ten tijde van de bevalling is meer fysiologisch dan 100 IE/dL en zou het aantal postpartum bloedingen mogelijk kunnen verminderen. <i>(expert opinion/consensus)</i>
C	Een minimale duur van de stollingscorrectie met een streefdalspiegel factor VIII / IX $\geq 50$ IE/dL van 3 dagen na een spontane vaginale bevalling en 5 dagen na een keizersnede is noodzakelijk. <i>(expert opinion/consensus)</i>
C	Het gebruik van tranexaminezuur wordt sterk aanbevolen om de kans op zowel een directe als late postpartum bloeding te verminderen. <i>(expert opinion/consensus)</i>
C	Er is géén contra-indicatie voor het uitvoeren van spinale of epidurale anesthesie mits de factor VIII / IX activiteit $\geq 50$ IE/dL is rondom de procedure. <i>(expert opinion/consensus)</i>
C	Invasieve prenatale diagnostiek wordt sterk aanbevolen bij een mannelijke foetus om hemofilie aan te tonen dan wel uit te sluiten. <i>(expert opinion/consensus)</i>
C	Bij een foetus met (mogelijk) hemofilie is een atraumatische partus noodzakelijk om de kans op perinatale bloedingen te verminderen. <i>(expert opinion/consensus)</i>

## Samenvatting literatuur

### Resultaten

#### Incidentie postpartumbloedingen bij hemofilie draagsters

In een groot retrospectief Nederlands cohort onderzoek naar 116 bevallingen bij 93 hemofilie draagsters kwam aan het licht dat bijna 30% van de hemofilie draagsters met een factor VIII of IX < 50 IE/dL in het derde trimester een postpartum bloeding kreeg van 500 ml bloedverlies of meer, ondanks profylactische behandeling met streefwaarde van 100 IE/dL ten tijde van de partus. Dit is tweemaal vaker dan in de algemene populatie voorkomt (Stoof, 2015). Van de hemofilie A draagsters met een derde trimester factor VIII waarde tussen 50-100 IE/dL krijgt nog altijd 1 op de 3 vrouwen te maken met een postpartum bloeding (Zwagemaker, 2018). Uit een retrospectief medische status onderzoek verricht in de UK bleek de incidentie van postpartum hemorragie (PPH) na introductie van een richtlijn voor draagsters waarin stollingscorrectie werd geadviseerd bij een derde trimester factor VIII/IX waarde < 50 IE/dL niet significant te dalen (rond 20%), hoewel er een afname werd gezien van de incidentie van ernstige PPH > 1 ltr (9% naar 2%) (Chi, 2008). Verder werd door Greer et al. in een oudere retrospectieve studie een ernstige postpartum bloeding gezien bij 2 van 18 hemofilie A draagsters met in totaal 34 zwangerschappen. Deze twee vrouwen hadden een placentarest en een factor VIII waarde 50-100 IE/dL in het derde trimester. Een uterusextirpatie en bloedtransfusies waren nodig om het bloeden te stoppen. Een derde hemofilie A draagster, met een verlaagd eigen factor VIII rond de 15 IE/dL, had een ernstige late postpartum bloeding vier weken postpartum (Greer, 1991). Een Frans universitair ziekenhuis rapporteerde incidentie van 11% primaire en 9% secundaire PPH bij 54 draagsters (32% hemofilie B draagsters) met 101 bevallingen (Sauguet, 2015).

Bij hemofilie B draagsters zijn nog minder data beschikbaar, maar lijkt een postpartum bloeding toch niet zelden voor te komen. In de studie van Stoof et al. had 37% van de hemofilie B draagsters een postpartum bloeding, waaronder drie van de vier vrouwen die preventief factor IX suppletie kregen. In een retrospectief onderzoek naar 50 zwangerschappen van 24 hemofilie A en 8 hemofilie B draagsters in de UK werd 10x een primaire postpartum bloeding gezien, waaronder 3 hemofilie B draagsters (Kadir, 1997). In een ander retrospectief onderzoek werd een postpartumbloeding gerapporteerd bij 4 van 5 draagsters met een factor IX < 20 IE/dL in 6 van 16 zwangerschappen (Yang, 2004). In het bovengenoemde onderzoek van Greer et al. kwam eenmaal een perineaal hematoom waarvoor bloedtransfusie en eenmaal een late postpartumbloeding voor bij 12 zwangerschappen van 5 draagsters met een verlaagd factor IX < 40 IE/dL die profylactisch met fresh frozen plasma waren behandeld (Greer, 1991).

#### Behandeling rondom de bevalling en prenatale diagnostiek bij hemofilie draagsters

##### Stollingsfactorcorrectie

Er zijn geen gerandomiseerde of observationele studies verricht naar de meest optimale targetlevels voor factor VIII/IX rondom de bevalling bij hemofilie draagsters. Zoals hierboven beschreven blijkt echter de prevalentie van zowel primaire als late postpartum bloedingen hoog bij hemofilie draagsters, ondanks suppletie van stollingsfactoren met in internationale richtlijnen geadviseerde piek streefspijspiegel 100 IE/dL ten tijde van de bevalling en dalspiegels > 50 IE/dL gedurende 3-5 dagen in het kraambed (Nichols, 2008; Pavord, 2017).

##### DDAVP

Er zijn geen gerandomiseerde studies gedaan naar het gebruik van DDAVP ter preventie van of behandeling van bloedingen bij zwangere vrouwen met een aangeboren stollingsstoornis (Karanth, 2015). Er is ervaring opgedaan met het gebruik van DDAVP tijdens de zwangerschap van draagsters van hemofilie A en ook bij de bevalling van vrouwen met de ziekte van Von Willebrand, waarbij een stijging van het factor VIII en von Willebrand factor werd waargenomen en waarbij het middel veilig lijkt te kunnen worden gebruikt (Mannucci, 2005; Trigg, 2012). De meest recente UK richtlijn adviseert mede o.b.v. farmacologische overwegingen om als eerste keus DDAVP 0,3microgram/kg iv. te gebruiken om het factor VIII te corrigeren > 50 IE/dL bij een bekende respons (Pavord, 2017).

##### Tranexaminezuur

Tranexaminezuur leidt ook bij vrouwen zonder stollingsstoornis tot een significante afname van postpartum bloedingen en is bovendien geassocieerd met een afname van maternale mortaliteit wanneer een postpartumbloeding optreedt (Li, 2017; Shakur, 2017). Na de bevalling daalt het spontaan gestegen factor VIII bij hemofilie A draagsters vanaf 48 uur postpartum (Huq, 2012). Daarnaast neemt de fibrinolyse postpartum toe, door de verminderde synthese van placentair plasminogeen activator inhibitor-2 en een gelijktijdige stijging van tissue plasminogeen activator (Kouides, 2016). In een retrospectief statusonderzoek naar de uitkomst van 62 zwangerschappen bij 33 vrouwen met aangeboren stollingsstoornissen, waaronder 11 hemofilie A draagsters, bleek dat de kans op een ernstige late bloeding in het kraambed significant lager was als tranexaminezuur na ontslag door gebruikt werd, zonder dat dit leidde tot trombose (Hawke, 2016). Er werd geen tromboogeen effect gezien van tranexaminezuur in een grote retrospectieve analyse van 256 zwangere vrouwen met een stollingsstoornis, waarvan 168 een keizersnede ondergingen (Lindoff, 1993).

#### Neuraxiale anesthesie

Choi et al. vonden in de literatuur 107 neuraxiale anesthesie procedures bij 85 hemofilie patiënten, waaronder 7x epidurale anesthesie voor een bevalling. Hierbij trad in géén enkel geval een spinaal hematoom op na stollingscorrectie voorafgaand aan de procedures (Choi, 2009). Chi et al. rapporteerden 11 ongecompliceerde ruggenprikken (epiduraal, spinaal of beide) bij 10 draagsters (9 hemofilie A en 1 hemofilie B) waarvan de hemofilie B draagster vooraf stollingscorrectie kreeg (Chi, 2009). Het risico op ernstige complicaties na neuraxiale anesthesie, zoals een spinaal/epiduraal hematoom, is erg klein, in de orde van 0,85 per 100.000 procedures (95%CI 0-1,8 per 100.000), waarbij de kans iets hoger is na epidurale t.o.v. spinale anesthesie. Vanwege deze lage incidentie is niet te kwantificeren in welke mate dit risico verhoogd is bij hemofilie draagsters, maar waarschijnlijk is het risico klein (Choi, 2009; Harrop-Griffiths, 2013; Moen, 2008). De meest recente UK richtlijn adviseert de factor VIII/IX waarde te corrigeren > 50 IE/dL vooraf insertie en verwijdering van een epidurale catheter en voor spinale anesthesie (Pavord, 2017).

#### Neonatale uitkomsten

Er zijn geen gerandomiseerde studies verricht met de vraagstelling of een vaginale bevalling vs. primaire keizersnede de veiligste optie is m.b.t. maternale en neonatale uitkomsten bij hemofilie draagsters die zwanger zijn van een (mogelijk) aangedane zoon (Karanth, 2017). De kans op een intracranieële bloeding is sterk verhoogd bij neonaten met hemofilie, waarbij de incidentie rond de 2,5% ligt (Davies, 2016; Kulkarni, 2017; Richards, 2012). Hoewel er een duidelijke associatie bestaat tussen intracranieële bloedingen en een instrumentale vaginale bevalling (forceps/vacuüm extractie), is het verschil in incidentie bij een spontane vaginale partus vs. een keizersnede minder evident. Intracranieële bloedingen zijn ook beschreven bij neonaten met hemofilie na een keizersnede (Davies, 2016; Kulkarni, 2017; Richards, 2012). De meest recente UK richtlijn adviseert om de optie van een primaire keizersnede te bespreken met draagsters die zwanger zijn van een mannelijke neonat met (mogelijk) ernstige hemofilie, waarbij wordt benadrukt dat de argumenten voor en tegen goed dienen te worden afgewogen (Pavord, 2017).

#### Referenties

- Chi C et al. Pregnancy in Carriers of Haemophilia. *Haemophilia* 2008;14(1):56-64.
- Chi C, Kulkarni A, Lee CA, et al. The Obstetric Experience of Women with Factor XI Deficiency. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009;88(10): 1095-100.
- Choi S, Brull R. Neuraxial Techniques in Obstetric and Non-Obstetric Patients with Common Bleeding Diatheses. *Anesth Analg* 2009;109(2):648-60.
- Dahlke J et al. Prevention and Management of Postpartum Hemorrhage: A Comparison of 4 National Guidelines. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213(1):76.e1-76.e10.
- Davies J, Kadir RA. Mode of Delivery and Cranial Bleeding in Newborns with Haemophilia: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature. *Haemophilia* 2016;22(1): 32-8.
- Fransen van de Putte DE et al. Risk of Erroneous Results in Carrier Testing for Haemophilia A without Prior DNA Analysis in Male Index Patients. *Haemophilia* 2015;21(3): e237-9.
- Greer IA et al. Haemorrhagic Problems in Obstetrics and Gynaecology in Patients with Congenital Coagulopathies. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98(9): 909-18.
- Harrop-Griffiths W. et al. Regional Anaesthesia and Patients with Abnormalities of Coagulation: The Association of Anaesthetists of Great Britain & Ireland the Obstetric Anaesthetists' Association Regional Anaesthesia UK. *Anaesthesia* 2013;68(9): 966-72.
- Hawke L, Grabell J, Sim W, et al. Obstetric Bleeding among Women with Inherited Bleeding Disorders: A Retrospective Study. *Haemophilia* 2016;22(6): 906-11.
- Huq FY et al. Changes in the Levels of Factor VIII and von Willebrand Factor in the Puerperium. *Haemophilia* 2012;18(2): 241-5.
- Kadir RA, et al. The Obstetric Experience of Carriers of Haemophilia. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104(7): 803-10.
- Karanth L, Barua A, Kanagasabai S, et al. Desmopressin Acetate (DDAVP) for Preventing and Treating Acute Bleeds during Pregnancy in Women with Congenital Bleeding Disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;9(9): CD009824.
- Karanth L, Kanagasabai S, Abas AB. Maternal and Foetal Outcomes Following Natural Vaginal versus Caesarean Section (c-Section) Delivery in Women with Bleeding Disorders and Carriers. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;8(4): CD011059.
- Knol HM et al. Reproductive Choices and Obstetrical Experience in Dutch Carriers of Haemophilia A and B. *Haemophilia* 2011;17(2):233-6.
- Kouides PA. Present Day Management of Inherited Bleeding Disorders in Pregnancy. *Expert Rev Hematol* 2016;9(10): 987-95.
- Kulkarni R, et al. Complications of Haemophilia in Babies (First Two Years of Life): A Report from the Centers for Disease Control and Prevention Universal Data Collection System. *Haemophilia* 2017; 23(2): 207-14.
- Li C, et al. Is Prophylactic Tranexamic Acid Administration Effective and Safe for Postpartum Hemorrhage Prevention? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine* 2017;96(1): e5653.
- Lindoff C, Rybo G, Astedt B. Treatment with Tranexamic Acid during Pregnancy, and the Risk of Thrombo-Embolic Complications. *Thromb Haemost* 1993;70(2): 238-40.
- Madan B, et al. What Is the Optimal Mode of Delivery for the Haemophilia Carrier Expecting an Affected Infant-Vaginal Delivery or Caesarean Delivery? *Haemophilia* 2010;16(3): 425-6.
- Mannucci PM. Use of Desmopressin (DDAVP) during Early Pregnancy in Factor VIII-Deficient Women. *Blood* 2005;105(8):3382.
- Moen V, Irestedt L. Neurological Complications Following Central Neuraxial Blockades in Obstetrics. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008;21(3): 275-80.
- Nichols WL, et al. Von Willebrand Disease (VWD): Evidence-Based Diagnosis and Management Guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel Report (USA). *Am J Hematol* 2008;33(4): 171-80.

Haemophilia 2008;14(2):11-25.

- o Pavord S, et al. Management of Inherited Bleeding Disorders in Pregnancy: Green-Top Guideline No. 71 (Joint with UKHCDO). BJOG 2017;124(8): e193-263.
- o Richards M, et al. Neonatal Bleeding in Haemophilia: A European Cohort Study. Br J Haematol 2012;156(3): 374-82.
- o Sauguet P, et al. Carriers of haemophilia: Experience of a French university hospital. J Gyn Obstet Biol Reprod 2015;44(6): 565-76.
- o Shakur H, et al. Effect of Early Tranexamic Acid Administration on Mortality, Hysterectomy, and Other Morbidities in Women with Post-Partum Haemorrhage (WOMAN): An International, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Lancet 2017;389(10084): 2105-16.
- o Sharathkumar AS, et al. Variability in Bleeding Phenotype in Amish Carriers of Haemophilia B with the 31008 C → T Mutation. Haemophilia 2009;15(1): 91-100.
- o Stooft SCM, et al. Primary Postpartum Haemorrhage in Women with von Willebrand Disease or Carriership of Haemophilia despite Specialised Care: A Retrospective Survey. Haemophilia 2015;21(4): 505-12.
- o Szecsi PB, et al. Haemostatic Reference Intervals in Pregnancy. Thromb Haemost 2010;103(4): 718-27.
- o Trigg DE, Stergiotou I, Peitsidis P, et al. A Systematic Review: The Use of Desmopressin for Treatment and Prophylaxis of Bleeding Disorders in Pregnancy. Haemophilia 2012;18(1): 25-33.
- o Veltkamp JJ, Drion EF, Loeliger EA. Detection of the Carrier State in Hereditary Coagulation Disorders. Thromb Diath Haemorrh 1968;19(1): 279-303.
- o Yang MY, Ragni MV. Clinical Manifestations and Management of Labor and Delivery in Women with Factor IX Deficiency. Haemophilia 2004;10(5):483-90.
- o Zwagemaker A, et al. Postpartum Haemorrhage in an Unselected Cohort of Carriers of Haemophilia. Haemophilia 2018;24(4):e256-9.

#### Bewijskracht literatuur

Level 3, consistent

#### Zoeken en selecteren

Er werd voor deze uitgangsvraag een brede systematische review verricht met de volgende zoektermen: "Inherited Bleeding Disorders", "Haemophilia", "Von Willebrand Disease", "Pregnancy" and "Postpartum Hemorrhage", zonder restricties. Dit resulteerde in 6788 publicaties waarvan er 5468 overbleven na ontubbelen. Na titel en abstract screening werden 446 publicaties geselecteerd voor selectie o.b.v. de volledige tekst. Dit resulteerde in 81 relevante publicaties met originele patiënt data t.a.v. beleid rondom de bevalling (59 specifiek over VWD, 19 specifiek over hemofilie en 4 over beiden) en 213 andere relevante publicaties, waaronder reviews en richtlijnen. De overige publicaties werden geëxcludeerd op basis van het ontbreken van originele patiënt data (n=48) of full tekst niet beschikbaar (n=103).

#### Zoekverantwoording

De literatuurscherm werd verricht in de volgende elektronische databases: CENTRAL, Cochrane library, MEDLINE, EMBASE, CINAHL. Na ontubbelen zijn referentielijsten van geselecteerde artikelen en relevante reviews gecontroleerd op mogelijk relevante studies die gemist konden zijn bij de initiële search. Studies met originele patiënt data, zowel observationeel (inclusief case series, case reports, cohort studies) als interventie studies (gerandomiseerd/quasi gerandomiseerd) werden geïncludeerd. Artikelen in een andere taal dan Nederlands, Engels of Duits en reviews zijn geëxcludeerd. Een reviewer heeft titels en abstracts gescreend op mogelijke relevantie. Twee reviewers hebben onafhankelijk van elkaar alle beschikbare volledige teksten van mogelijk relevante artikelen gescreend op de in- en exclusie criteria.

Datum laatste literatuur search: 16-2-2018

#### Evidence tabellen

Geen.

#### Overwegingen

##### Ad aanbeveling 1:

Draagsters van hemofilie hebben bij elke zwangerschap een kans van 1 op de 4 kinderen op een zoon met hemofilie en 1 op de 2 als het kind een zoon is. Bij preconceptionele counseling in een hemofiliebehandelcentrum worden de kans op overerving en de consequenties besproken met de aankomende ouders. Voor ouderparen die willen voorkomen dat ze een zoon met hemofilie krijgen, bestaat de mogelijkheid van prenatale diagnostiek met beëindigen van de zwangerschap (zie figuur 8.1) of pre-implantatie genetisch diagnostiek (PGD) waarbij m.b.v. een IVF procedure niet-aangedane embryo's kunnen worden geselecteerd en teruggeplaatst. Deze preconceptionele counseling dient bij voorkeur plaats te vinden door de klinisch geneticus, die dan tevens dient te checken of de oorzakelijke mutatie bekend is of DNA-onderzoek dient te starten. Beleid rondom de bevalling bij hemofilie draagsters dient bij voorkeur bepaald te worden in een vast team tenminste bestaande uit een internist-hemofiliebehandelaar, gynaecoloog-perinatoloog, anesthesist, kinderarts-hematoloog en klinisch geneticus in een hemofiliebehandelcentrum.

##### Ad aanbeveling 2:

Het advies om de bevalling in een hemofiliebehandelcentrum te laten plaatsvinden is gebaseerd op de aanwezige expertise voor moeder en kind, vergoeding van stollingsfactoren en 24u beschikbaarheid van laboratoriumfaciliteiten om de factor VIII/IX activiteit te monitoren rondom de bevalling. Ruim voor de uitgekende datum dient een partusplan te zijn opgesteld i.o.m. de hemofilie behandelaar, gynaecoloog, anesthesioloog en kinderarts. Het advies is om bij uiterlijk 24 weken zwangerschap een voorlopig partusplan klaar te hebben en dit zo nodig bij te stellen o.b.v. bereikte stollingswaarden in het derde trimester. Dit plan wordt gedocumenteerd en besproken. In dit partusplan staat minimaal beschreven wat de diagnose is, het stollingsbeleid afhankelijk van de modus partus, het beleid ten aanzien van het kind, het beleid voor de anesthesioloog en eventuele noodzakelijke stollingscorrectie in het kraambed.

Voor hemofiliedraagsters waarbij in het derde trimester van de zwangerschap het factor VIII resp. factor IX gehalte is gestegen tot > 80 IE/dL en waarbij de vrouw zwanger is van een meisje of niet aangedane jongen, hangt de locatie van de bevalling af van het individuele bloedingsfenotype van de vrouw en dient de locatie van de bevalling in het multidisciplinaire overleg te worden vastgesteld. Deze vrouwen mogen bij geen of zeer minimale, persoonlijke bloedingsanamnese eventueel ook in de eerste lijn bevallen.

##### Ad aanbeveling 3:

Het feit dat hemofiliedraagsters met een verlaagd factor VIII of IX niet dezelfde piekwaardes bereiken rondom de bevalling als vrouwen met een normaal factor VIII of IX vormt een mogelijke verklaring voor de verhoogde incidentie van postpartum bloedingen in deze categorie vrouwen. Een ernstige postpartum bloeding, vanaf 1000 ml bloedverlies in de eerste 24uur na de bevalling, is sterk geassocieerd met een verhoogde kans op maternale sterfte (Dahlke et al. 2015). Daarom is in de huidige richtlijn besloten om een hogere, meer fysiologische, piekspiegel van factor VIII en IX aan te houden ten tijde van de bevalling van 150 IE/dL.

De intensiteit van de stollingsmedicatie rondom de bevalling is afhankelijk van het stofactorpercentage in het derde trimester van de zwangerschap, waarbij het doseringsadvies uit de onderstaande tabel 8.1 als leidraad kan worden gebruikt. Er is bewust voor gekozen om DDAVP pas te gebruiken ná het afklemmen van de navelstreng, i.v.m. de beperkte ervaring tijdens de zwangerschap en mogelijke bijwerkingen voor de neonat.

Tabel 8.1: Peripartum stollingscorrectie bij zwangere draagsters van hemofilie A en B

Stofactorgehalte	In partu <sup>¶</sup>	Na afklemmen navelstreng <sup>¶</sup>	Bij fluxus ≥ 500ml* <sup>¶</sup>	Kraambed <sup>¶</sup>
Hemofilie A draagster				
FVIII < 50 IE/dL preconceptioneel én 3e trim FVIII ≥ 80 IE/dL	-	Overweeg TXA	TXA indien nog niet gegeven en DDAVP	TXA on demand
3e trim FVIII < 80 IE/dL	FVIII-concentraat	TXA	Overweeg extra FVIII-concentraat of DDAVP	TXA én FVIII of DDAVP indien FVIII < 50 IE/d zakt
Hemofilie B draagster				

FIX < 50 IE/dL preconceptieel én 3e trim FIX ≥ 80 IE/dL	-	Overweeg TXA	TXA indien nog niet gegeven	TXA on demand
3e trim FIX < 80 IE/dL	FIX-concentraat	TXA	Overweeg extra FIX-concentraat	TXA én FIX indien FIX < 50 IE/dL zakt

TXA= Tranexaminezuur; FVIII= Factor VIII activiteit; FIX= Factor IX activiteit; DDAVP= desmopressine (Minrin®/Octostim®)

\* Zie tekst hieronder voor Streefwaarden en Dosering

\* daarnaast behandeling volgens het lokale fluxus protocol

#### Streefwaarden

- o Tijdens de bevalling (in partu): Beoogde piekspiegel factor VIII / IX activiteit: 150 IE/dL
- o In het kraambed: Streefwaarden factor VIII / IX afhankelijk van de modus partus:
  - Normale vaginale partus: post partum dalspiegel ≥ 50 IE/dL gedurende 3-5 dagen.
  - Sectio Caesarea of instrumentele partus: post partum dalspiegel ≥ 50 IE/dL gedurende 5-7 dagen en ≥ 30 IE/dL op dag 8-14 post sectio (minimaal tot 10 dagen na sectio ≥ 30 IE/dL).

#### Doseringen

- o Dosering DDAVP (Minrin®): 0,3 microgram/kg iv. in 100ml NaCl in 20 min inlopen.
  - LET OP vochtbeperking gedurende 24 uur na DDAVP: vochtinname = maximaal de vochtoutput (inclusief bloedverlies) + 1 ltr. Contra-indicatie: hyponatriemie en (relatief) pre-eclampsie/HELLP syndroom i.v.m. het risico op vochtretentie en hyponatriemie.
- o Dosering factor VIII-concentraat: gewenste stijging factor VIII in IE/dL x lichaamsgewicht x 0,5
- o Dosering factor IX-concentraat: gewenste stijging factor IX in IE/dL x lichaamsgewicht
- o Dosering Tranexaminezuur: 1 gram iv. na afklemmen navelstreng, gevolgd door 3 dd 1000mg per os zolang als nodig, in elk geval totdat de noodzakelijke frequentie van het verschonen van de kraamverbanden duidelijk is verminderd (bv. minder dan elke 3 uur).

NB Er is geen contra-indicatie voor profylactisch LMWH in het kraambed zolang de stolling volledig gecorrigeerd/genormaliseerd is. Het gebruik van DDAVP, tranexaminezuur en/of stollingsfactor vormt géén contra-indicatie voor het geven van borstvoeding (<https://www.lareb.nl/teratologie-nl/borstvoeding/>).

#### Ad aanbeveling 4:

In deze richtlijn wordt 1000 mg tranexaminezuur intraveneus aanbevolen ten tijde van de bevalling, na het afklemmen van de navelstreng, omdat dit ook bij vrouwen zonder stollingsstoornis leidt tot een verminderd risico op een postpartumbloeding en op een verminderd risico op maternale sterfte als een postpartumbloeding optreedt. Het advies om tranexaminezuur in het kraambed te continueren bij draagsters met een derde trimester factor VIII/IX waarde < 50IE/dL is gebaseerd op het feit dat het spontaan gestegen factor VIII bij hemofilie A draagsters vanaf 48 uur postpartum weer daalt en op literatuurgegevens dat het aantal late post partum bloedingen verminderde wanneer tranexaminezuur langer door gebruikt werd (Hawke, 2016). Het is onbekend hoe lang Tranexaminezuur dient te worden voorgezet na de bevalling. In de studie van Hawke et al, varieerde de behandelduur van 5 dagen tot 6 weken postpartum (mediaan 3 weken, n=36). Het lijkt raadzaam om de behandeling met Tranexaminezuur in elk geval te continueren zolang de noodzakelijke frequentie van het verschonen van kraamverbanden nog hoog is (bijvoorbeeld vaker dan elke 3 uur). Het gebruik van Tranexaminezuur vormt géén contra-indicatie voor het geven van borstvoeding. Het middel gaat in kleine hoeveelheid wel over in de moedermelk, maar hiervan zijn geen schadelijke effecten bekend (<https://www.lareb.nl/teratologie-nl/borstvoeding/>).

#### Ad aanbeveling 5:

Het risico op ernstige complicaties na neuraxiale anesthesie, zoals een spinaal/epiduraal hematoom wordt bij hemofilie draagsters na spontane normalisatie of o.b.v. stollingsfactorsuppletie de literatuur als zodanig laag ingeschat dat dit in elk geval niet opweegt tegen het toegenomen risico van algehele anesthesie bij een keizersnede. Ook voor het ontraden van epidurale anesthesie t.b.v. pijnstilling tijdens de bevalling zijn de bloedingsrisico's te laag. Wel is aan te raden, met het oog op de spaarzame literatuurgegevens voor deze categorie patiënten, om ook alternatieve mogelijkheden voor pijnstilling te bekijken. In overeenstemming met internationale richtlijnen is in de huidige richtlijn besloten dat er géén contra-indicatie bestaat voor neuraxiale anesthesie na normalisatie of correctie van de factor VIII/IX activiteit ≥ 50 IE/dL bij zwangere draagsters rondom de bevalling.

LET OP deze streefwaarden gelden óók bij het verwijderen van een eventueel epiduraal katheter. In elk geval zouden alle zwangere draagsters de mogelijkheid moeten krijgen om de voor- en nadelen van de verschillende opties voor pijnstilling tijdens de bevalling vooraf te bespreken met een ervaren anesthesioloog.

#### Ad aanbeveling 6:

Zwangere die (mogelijk) bekend zijn met dragerschap van hemofilie horen gezien te worden vroeg in het eerste trimester in een hemofiliebehandelcentrum. Het advies is hen tevens te verwijzen naar een klinisch geneticus. De klinisch geneticus kan aan de hand van de familieanamnese nazoeken of de oorzakelijke mutatie bij patiënte of in de familie reeds bekend is ofwel genetisch onderzoek verrichten (bij voorkeur echter preconceptieel, zie Ad 1). Indien dragerschap vast staat is verwijzing geïndiceerd naar een gynaecoloog-perinatoloog met ervaring in het verrichten van invasieve prenatale diagnostiek en naar de internist-hemofiliebehandelaar.

Wanneer invasieve diagnostiek plaatsvindt dient hieraan voorafgaand een geslachtsbepaling van de foetus plaats te vinden. Vanaf de 8e week van de zwangerschap kan met behulp van een Y-PCR in het bloed van de moeder worden bepaald of er sprake is van een mannelijke foetus (zie Figuur 8.1). Als er sprake is van een mannelijke foetus, dan is er een indicatie voor invasieve prenatale diagnostiek. Bij een vrouwelijke foetus is geen indicatie voor invasieve prenatale diagnostiek. Het tijdstip van eventuele invasieve prenatale diagnostiek hangt samen met de keuze van de zwangere en haar partner. Als het paar geen invasieve diagnostiek wenst of wanneer invasieve diagnostiek pas rond 32-34 weken wordt verricht, kan door middel van geavanceerd ultrageluidsonderzoek (echo) rond 20 weken het geslacht van de foetus worden bepaald ten behoeve van het partusbeleid.

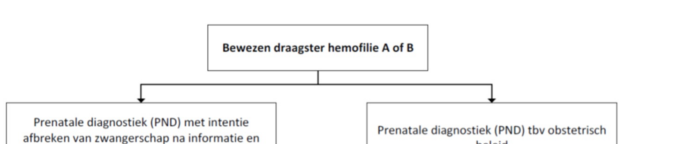
Indien het paar kiest voor beëindiging van de zwangerschap als de mannelijke foetus hemofilie heeft, dan kan met een vlokkentest in het eerste trimester of een vruchtwaterpunctie in het tweede/begin derde trimester worden bepaald of de foetus hemofilie heeft. Invasieve diagnostiek vóór 24 weken amenorroe wordt enkel verricht als de zwangere de intentie heeft een zwangerschap af te breken bij een aangedane zoon. De kans op een miskraam door invasieve prenatale diagnostiek in het eerste (vlokkentest) en tweede trimester (vruchtwaterpunctie) zijn respectievelijk 0,2% en 0,1%.. (zie NOTA invasieve prenatale diagnostiek NVOG: <https://www.nvog.nl/kwaliteitsdocumenten/notas/>).

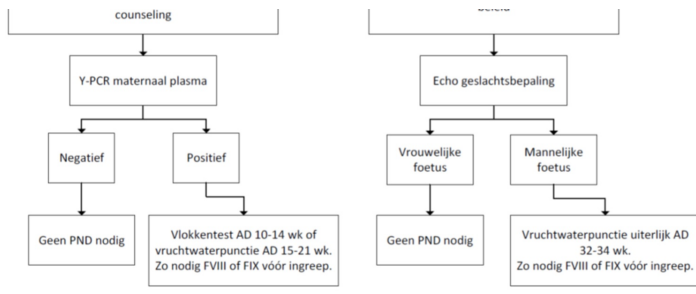
Indien het paar niet kiest voor beëindiging van de zwangerschap dan is rond 32-34 weken zwangerschap een vruchtwaterpunctie een optie bij een mannelijke foetus. Het doel van de vruchtwaterpunctie is in die situatie aanpassen van het beleid durante partu indien de foetus hemofilie heeft. Aangezien dan een traumatische partus wordt nagestreefd. Omdat het advies 'atraumatische partus' bij een zoon met hemofilie er in de praktijk toe leidt dat sneller wordt overgegaan tot een keizersnede met daarbij behorende hogere maternale risico's, is het belangrijk om in het geval van een mannelijke foetus bij een hemofilie draagster de mogelijkheid van prenatale diagnostiek expliciet ten behoeve van het obstetrische beleid met het paar te bespreken. De maternale risico's van een keizersnede zijn niet alleen geldend voor de index zwangerschap maar ook voor de zwangerschappen daarna. Er is geen of zeer minimale verhoogde kans op een vroeggeboorte of foetale complicatie bij een vruchtwaterpunctie in het derde trimester.

Het advies om vooraf aan een eventuele vlokkentest / vruchtwaterpunctie dient de factor VIII/IX waarde eenmalig te corrigeren ≥ 50 IE/dL is mede gebaseerd op het advies in de meest recente UK richtlijn.(Pavord et al. 2017)

Als er sprake is van hemofilie bij de foetus dan bestaat er een indicatie voor een bevalling in een ziekenhuis met een hemofiliebehandelcentrum i.v.m. het risico op een intracraniele bloeding bij de geboorte (zie ook Ad 7). Als niet bekend is of de foetus is aangedaan met hemofilie, is er ook een indicatie voor een bevalling in een ziekenhuis met een hemofiliebehandelcentrum.

Figuur 8.1: stroomschema prenatale diagnostiek bij hemofiliedraagsters





NB Vooraf aan een eventuele vlokkentest / vruchtwaterpunctie dient zo nodig de factor VIII/IX waarde gecorrigeerd te worden met eenmalig een beoogde piekspiegel  $\geq 50$  IE/dL. PND=prenatale diagnostiek.

#### Ad aanbeveling 7:

Internationaal is het debat of er een indicatie bestaat voor een primaire keizersnede bij een neonaat met ernstige hemofilie niet beslecht (Madan, 2010). Echter omdat een keizersnede het risico op een intracranieële bloeding bij de neonaat niet uitsluit en omdat een keizersnede meer bloedingsrisico's met zich meebrengt voor hemofilie draagsters t.o.v. een vaginale partus en een hogere kans geeft op complicaties bij een volgende zwangerschap, is het advies in deze richtlijn om een keizersnede alléén te verrichten op obstetrische indicaties. Het is wel evident dat een instrumentele vaginale partus het risico op een intracranieële bloeding bij de neonaat met hemofilie verhoogt. Daarom dient de bevalling van een mannelijke neonaat met (mogelijk) hemofilie zo atraumatisch mogelijk te verlopen. In algemene zin wordt het risico voor de vrouwelijke foetus indien draagster als zeer minimaal ingeschat. Er zijn zeker uitzonderingen mogelijk met in zeldzame gevallen vrij lage factor spiegels in een draagster, maar daar wordt voor het peripartum beleid geen rekening mee gehouden. Bij een 'atraumatische partus' zijn het plaatsen van een schedelektrode, het doen van microbloedonderzoek, een vaginale stuitbevalling, vaginale kunstverlossing (vacuüm- en forcipale extractie) gecontra-indiceerd. Ook is een evt. versie bij een stuitligging gecontra-indiceerd bij een neonaat met (mogelijk) hemofilie. Daarnaast zijn intramusculaire injecties bij de neonaat gecontra-indiceerd. In noodsituaties waarbij conversie naar een sectio meer risico's oplevert dan een kunstverlossing, heeft een forcipale extractie de voorkeur boven een vacuümextractie. Bij een instrumentele bevalling dient altijd de kinderarts geconsulteerd te worden om een intracranieële bloeding uit te sluiten en zo nodig met spoed bloedstollingsdiagnostiek in te zetten.

#### • Uitgangsvraag 9 (Behandeling bij remmers) ↑ ↓

De behandeling van hemofilie wordt vaak gecompliceerd door de ontwikkeling van neutraliserende antistoffen tegen de toegediende stollingsfactor. In deze uitgangsvraag worden in een aantal subvragen aanbevelingen geformuleerd hoe de kans op de de vorming van een remmer zo laag mogelijk te houden, welke behandeling kan worden ingezet om een remmer te doen verdwijnen, en hoe bloedingen bij een patiënt met een remmer voorkómen en behandeld kunnen worden.

#### • Uitgangsvraag 9.1 (Voorkómen van remmervorming) ↑ ↓

Hoe kan de kans op vorming van een remmer zo laag mogelijk worden gemaakt?

##### Aanbevelingen

1. Vermijd zo mogelijk een piekbehandeling met factor VIII bij eerste blootstelling aan factor VIII.
2. Neem bij de keuze voor de initiële behandeling van PUPs met hemofilie A de gepubliceerde remmer incidenties van de factor VIII-concentraten in overweging.
3. Maak in samenspraak met ouders voor de initiële behandeling met factor VIII een keuze tussen recombinant factor VIII en een VWF bevattend uit plasma vervaardigd factor VIII-concentraat.
4. Overweeg in het geval vroege profylaxe gestart wordt, een lage dosis factor VIII, omdat dit mogelijk het ontstaan van remmers kan voorkomen.
5. Vermijd waar mogelijk blootstelling van milde hemofilie A patiënten aan factor VIII-concentraat.

##### Onderbouwing

##### Inleiding

Bij de behandeling van hemofilie patiënten met stollingsfactorconcentraat kunnen remmende antistoffen ontstaan. Als gevolg hiervan worden de toegediende stollingsfactorconcentraten niet of veel minder werkzaam. Ook neemt de ernst van de bloedingen vaak toe. Bij patiënten met milde en matig ernstige hemofilie kan het endogene FVIII worden afgebroken waardoor zij een vergelijkbaar bloedingsfenotype krijgen als patiënten met ernstige hemofilie.

De definitie van een remmer of inhibitor is een polyclonaal IgG-antilichaam met hoge affiniteit, gericht tegen factor VIII of factor IX. Het antilichaam versnelt de klaring van de toegediende stof factor waardoor de functionele activiteit van factor VIII of factor IX geheel of gedeeltelijk vermindert; bij een hoge titer remmer is geen opbrengst van toegediend factor VIII of factor IX meetbaar.

Bij hemofilie A zijn de meeste antistoffen 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 epitooop gericht (Pratt, 2016). Bij hemofilie B gaat het optreden van remmers frequent gepaard met een allergische reactie of anafylaxie tegen toegediend factor IX waarbij vaak een nefrotisch syndroom optreedt.

Vooraf als de remmer in een hoge titer aanwezig is, belemmert deze de behandelmogelijkheden, waardoor ernstige morbiditeit en mortaliteit ontstaan. Hiermee is het ontstaan van remmers momenteel de ernstigste complicatie van hemofilie.

##### Conclusies

SORT	Conclusie
A	Piek behandelingen met factor VIII (dagdosis minstens 50 E/kg gedurende minstens 5 opeenvolgende dagen) ten tijde van de eerste behandeling met FVIII zijn geassocieerd met een verhoogd risico op remmer vorming. (Gouw, 2007; Marcucci, 2015)
B	Beschikbare literatuur geeft geen basis voor definitief advies ten aanzien van de keuze voor een recombinant of uit plasma vervaardigd factor VIII-concentraat voor de initiële behandeling van ernstige hemofilie A.
A	In meerdere grote cohortstudies over de initiële behandeling van patiënten met ernstige hemofilie A wordt gerapporteerd dat bij gebruik van Kogenate®/Helixate® een verhoogde incidentie van remmers optreedt. (Gouw, 2013; Calvez, 2014; Björkman, 2013; Fischer, 2015)
B	Een aantal cohort studies suggereert dat het vroeg starten van profylaxe de remmer incidentie verlaagt. (Gouw, 2007; Gouw, 2013; Kurnik, 2010)

##### Samenvatting literatuur

##### Resultaten

##### Epidemiologie van remmende antistoffen

Remmende antistoffen tegen factor VIII (factor VIII remmers) komen voor bij  $\pm 33\%$  van de kinderen met ernstige hemofilie A en remmende antistoffen tegen factor IX (factor IX remmers) bij 5-10% van de kinderen met ernstige hemofilie B. Remmende antistoffen tegen factor VIII en IX treden vooral op in de eerste 50 behandeldagen (exposure days : EDs) met een mediaan van 14 EDs (Berg van den 2019). Recent heeft de PedNet groep gerapporteerd dat in 1038 previously untreated patients (PUPs) met ernstige hemofilie A 99,3% van alle remmers ontstond in de eerste 75 EDs, wat op een mediane leeftijd van 2,3 jaar (interquartile range 1,7-2,8 jaar) al bereikt werd (van den Berg et al, 2019). Bij patiënten met matig ernstige en milde hemofilie A is de incidentie van remmer ontwikkeling veel lager. De INSIGHT onderzoeksgroep heeft een cumulatieve incidentie beschreven van 6,7% binnen de eerste 50 EDs en 13,3% binnen de eerste 100 EDs en deze stijgt nog door met toename van het aantal behandeldagen tot rond de 17% (Eckhardt, 2015).

Met de introductie van recombinante stollingsfactorconcentraten is de behandeling met stollingsfactorconcentraten geïntensiveerd (Nijdam, 2015) en werden frequenter remmers gediagnosticeerd. Men veronderstelde, dat dit eerder optrad bij een behandeling met recombinant factor VIII. Een recente analyse van 926 PUPs met ernstige hemofilie A liet zien, dat sinds 1990 het aantal hoge titer remmers (ofwel high responders) met een remmer titer van  $\geq 5$  BU stabiel rond de 20% is gebleven en dat het aantal gediagnosticeerde patiënten met een lage titer remmers (low responders, max remmer titer < 5 BU) is gestegen van 3,1% naar 10,5% (Berg van den, 2015).

#### Etiologie

Over de etiologie van remmer ontwikkeling is veel onderzoek gedaan. Voor een overzicht van de immunologische aspecten verwijzen we naar een recente review. (Scheep, 2018).

Er is nog geen duidelijk inzicht in het ontstaansmechanisme van remmers. Wel is een aantal risicofactoren voor remmer vorming geïdentificeerd. Deze worden verdeeld in patiënt-gerelateerde (endogene) en behandelings-gerelateerde (exogene) risicofactoren.

#### Endogene risicofactoren voor remmer ontwikkeling

Genetische risicofactoren voor remmer ontwikkeling bij patiënten met hemofilie zijn het beste onderzocht. Voor patiënten met ernstige hemofilie A is het bekend dat het risico op een remmer het hoogste is bij patiënten met een factor VIII nulmutatie, waardoor er in het geheel geen factor VIII wordt gemaakt. Dit betreft grote gen deleties, nonsense-mutaties en intron-22-inversies. Tevens is duidelijk dat patiënten met missense mutaties een relatief laag risico hebben op remmers (Oldenburg, 1997)). Daarnaast zijn er aanwijzingen dat variaties in het immuun profiel een rol spelen (Pavlova, 2009; Astermark 2006). Al is hierover nog geen consensus. De bevinding dat polymorfismen in het IL10 gen geassocieerd zijn met remmer ontwikkeling werd niet bevestigd in een Italiaans patiënten cohort (Bafunno, 2009). In een cohort van 823 PUPs met ernstige hemofilie A werden de onafhankelijke bijdragen van verschillende risicofactoren gekwantificeerd. Hierbij waren een positieve familieanamnese voor remmers (OR 2.1; 95% CI 1,3-3,7) en het type factor VIII genmutatie significante risicofactoren. Vergeleken met een missense mutatie hadden patiënten met een nulmutatie een OR van 8,1 (95% CI 3,3-18,9) en die met een andere mutatie een OR van 4,2 (95% CI 1,8-10,8) (Hashemi, 2015). Bij deze laatste studie werd het onafhankelijke effect van het immuunprofiel niet meegenomen.

#### Exogene risicofactoren voor remmer ontwikkeling

Behandelingsgerelateerde factoren kunnen ook een belangrijke rol spelen bij de ontwikkeling van remmers (Marcucci, 2015; Gouw, 2007, 2013). Een eerste intensieve behandeling met factor VIII (meer dan vijf opeenvolgende expositiedagen met een minimale dosis van 50 E/kg/dag) is geassocieerd met 50% kans op remmer ontwikkeling bij patiënten met ernstige hemofilie A (Gouw, 2007; Marcucci, 2015). In een meta-analyse van individuele data van 761 PUPs met ernstige hemofilie A vonden Marcucci et al. zelfs dat intensieve behandeling bij eerste blootstelling aan factor VIII de belangrijkste onafhankelijke voorspeller was van remmer ontwikkeling (Marcucci, 2015). Een vroege start met behandeling met factor VIII is op zichzelf geen risicofactor voor remmer ontwikkeling gebleken (Hashemi, 2015; Marcucci, 2015).

Ook bij patiënten met milde hemofilie A is aangetoond dat intensieve behandeling, grote bloedingen en chirurgie risicofactoren voor remmer ontwikkeling zijn (Sharathkumar, 2003; Eckhardt, 2009).

Daarnaast lijkt vroege profylactische behandeling een beschermend effect te hebben op remmer ontwikkeling. In diverse onderzoeken, waaronder het CANAL-onderzoek, werd profylactische behandeling geassocieerd met een verlaagd risico van remmer ontwikkeling (Gouw, 2007). Maar bij herhaald onderzoek in het PedNet cohort bleek het beschermende effect van profylaxe pas na 20 EDs op te treden en vooral bij lage titer remmers (Gouw, 2013). Daarna publiceerden Duitse collega's dat remmers werden voorkomen met zeer vroege profylaxe in een lage dosis (1x per 2wk 250 E) (Kurnik, 2010). Echter, in een prospectieve studie met deze behandelstrategie werd een percentage van 42% remmers gezien, waarna de studie voortijdig werd gestaakt (Auerswald, 2015).

Naar de effecten van de keuze van factor VIII-concentraat op remmer ontwikkeling is veel onderzoek gedaan. Een eerste studie was gebaseerd op de PedNet data, die liet zien dat Kogenate®/Helixate® geassocieerd was met een 60% hogere kans op remmers (Gouw, 2013). Vervolgens werd in een aantal andere cohort studies steeds een trend gezien ten nadele van Kogenate®/Helixate®, waarbij de statistische significantie niet in elke studie werd bereikt. De remmer ontwikkeling op Kogenate®/Helixate® ten opzichte van de remmer ontwikkeling op Advate® was in het Franse cohort verhoogd met een adjusted Hazard Ratio van 1,55 (95% CI 0,97-2,49) (Calvez, 2014); in het Engelse cohort (Björkman, 2013) een adjusted Hazard Ratio van 2,14 (95% CI 1,12-4,10) en in het Europese EUHASS cohort (Fischer 2016) het minste verhoogd met een relatief risico van 1,09 (22 vs. 24% met 95% CI 0,58-2,04). Op grond van deze data wordt aangeraden PUPs met ernstige hemofilie A geen Kogenate®/Helixate® meer voor te schrijven.

Al langer wordt gespeculeerd over de invloed van het type factor VIII-concentraat (plasma dan wel recombinant) op de kans op remmer ontwikkeling. Er zijn verschillende publicaties, die suggereren dat patiënten behandeld met een uit plasma vervaardigd factor VIII-concentraat minder remmers ontwikkelen. Omdat de intensiteit van de behandeling een belangrijke risicofactor voor remmer ontwikkeling is en er voor 2000 veel meer uit plasma vervaardigd factor VIII-concentraten werden gebruikt, werden alleen de publicaties van (internationale) cohorten en een meta-analyse sinds 2000 in overweging genomen (zie tabel 9.1.1).

Deze tabel laat duidelijk zien dat de controverse rondom het mogelijk beschermende effect van uit plasma vervaardigde factor VIII-concentraten nog niet voorbij is. In de gerandomiseerde SIPPET studie werd een significant beschermend effect van Von Willebrand Factor bevattend uit plasma vervaardigd factor VIII gevonden (Peyvandi, 2016). Deze resultaten worden niet bevestigd in grote cohortstudies en een meta-analyse. Sommigen zijn van mening dat de SIPPET studie (Peyvandi, 2016) overtuigend bewijs levert dat recombinant factor VIII-concentraten geassocieerd zijn met een hogere remmer incidentie, omdat het studie design het meest sterke bewijs levert. Anderen wijzen op de hogere overall remmer incidentie, de heterogeniteit van de gebruikte concentraten en de lagere behandelingsintensiteit gebruikt in de meerderheid van de deelnemende centra. Feit is wel dat pooling van al deze data een licht verhoogd remmer-risico suggereert. Er zijn echter data van individuele concentraten nodig om een keuze te maken in de kliniek.

Tabel 9.1.1 Remmer incidenties bij uit plasma vervaardigd factor VIII en recombinant factor VIII

	Studie opzet	pdFVIII	rFVIII	Remmers Totaal (%)	Ratio rFVIII/pdFVIII RR (95% CI)
Franchini, 2012	Meta analyse	83/360	115/415	25,5	1,15 (0,95-1,38)
Collins, 2015 (UKHADO)	Cohort UK	0	95/338	28,1	-
Fischer, 2016 (EUHASS)	Internationaal register	5/20	37/178	21,2	1,09 (0,58-2,04)
Gouw, 2013 (PedNet)	Internationaal register	29/88	145/476	31,2	0,96 (0,62-1,49)
Calvez, 2014 (FranceCoag) (pd FVIII gegevens van presentatie EAHAD in 2016)	Cohort FR	23/110	114/303	33,2	1,80 (1,22-2,66)
Peyvandi, 2016 (SIPPET)	RCT	29/125	47/126	35,4	1.87 ( 1.17-2.96)

Totaal alle remmers	169/703 (24,0%)	553/1836 (30,1%)	28,4	1,25 (1,08-1,45)
---------------------	--------------------	---------------------	------	------------------

## Referenties

- o Astermark J, Oldenburg J, Pavlova , 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* 200; 107:3167–3172.
- o Auerswald G, Kurnik K, Aledort LM, et al. The EPIC study: a lesson to learn. *Haemophilia* 2015;21:622–628.
- o Bafunno V, Santacroce R, Chetta M, et al. Polymorphisms in genes involved in autoimmune disease and the risk of FVIII inhibitor development in Italian patients with haemophilia A. *Haemophilia* 2010;16:469-73 .
- o Berg van den HM, Hashemi SM, Fischer K, et al. Increased inhibitor incidence in severe haemophilia A since 1990 attributable to more low titre inhibitors. *Thromb Haemost*, 2016;115:729–737.
- o Berg van den HM, Fischer K, Carcao M, et al. Timing of inhibitor development in more than 1000 previously untreated patients with severe hemophilia A. *Blood* 2019;134:317-320.
- o Björkman S. and Collins P. Measurement of factor VIII pharmacokinetics in routine clinical practice. *J Thromb Haemost* 2013;11,180-2.
- o Calvez T, Chambost H, Claeysens-Donadel S, et al. Recombinant factor VIII products and inhibitor development in previously untreated boys with severe hemophilia A. *Blood* 2014;124:3398–3408.
- o Eckhardt CL, Loomans JI, Velzen van AS, et al. Inhibitor development and mortality in non-severe hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2015;13:1217–25.
- o Fischer K, Lassila R, Peyvandi F, et al. Inhibitor development in haemophilia according to concentrate. *Thromb Haemost* 2015;113:968–975.
- o Fischer K, Iorio A, Hollingsworth R, et al. FVIII inhibitor development according to concentrate: data from the EUHASS registry excluding overlap with other studies. *Haemophilia* 2016; 22:e36–e38.
- o Franchini M, Tagliaferri A, Mengoli C, et al. Cumulative inhibitor incidence in previously untreated patients with severe hemophilia A treated with plasma-derived versus recombinant factor VIII concentrates: a critical systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012;81:82-93.
- o Gouw SC, Bom van der JG and Berg van den HM. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood* 2007;109:4648–4654.
- o Gouw SC, Berg van den HM, Fischer K, et al. Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: The RODIN study. *Blood* 2013;121:4046-4055.
- o Gouw SC, Bom van der JG, Ljung R, et al. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. *N Engl J Med* 2013;368:231–9.
- o Hashemi SM, Fischer K, Moons KGM et al. Improved prediction of inhibitor development in previously untreated patients with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2015;21:227–233.
- o Kurnik K, Bidlingmaier C, Engl W, et al. New early prophylaxis regimen that avoids immunological danger signals can reduce FVIII inhibitor development. *Haemophilia* 2010;16:256–262.
- o Marcucci M, Mancus, ME, Santagostino E, et al. Type and intensity of FVIII exposure on inhibitor development in PUPs with haemophilia A. A patient-level meta-analysis. *Thromb Haemost*;113:958–67.
- o Nijdam A, Altisent C, Carcao MD, et al. Bleeding before prophylaxis in severe hemophilia: Paradigm shift over two decades. *Haematologica* 2015;100: e84-6.
- o 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;77:238–42.
- o Pavlova A, Delev D, Lacroix-Desmazes S, et al. Impact of polymorphisms of the major histocompatibility complex class II, interleukin-10, tumor necrosis factor- $\beta$  and cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 genes on inhibitor development in severe hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2009;7:2006–2015.
- o Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, et al. A randomized trial of factor VIII and neutralizing antibodies in hemophilia A. *N Engl J Med* 2016;374:2054–2064.
- o Pratt KP. Engineering less immunogenic and antigenic FVIII proteins. *Cell Immunol* 2016;301:12–17.
- o Schep SJ, Schutgens REG, Fischer K, et al. Review of immune tolerance induction in hemophilia A. *Blood* 2018;32:326-338.
- o 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;1:1228–36.

## Bewijskracht literatuur

De bewijskracht uit de literatuur is laag. Er is slechts één direct vergelijkende, gerandomiseerde studie gedaan naar de invloed van gebruik van uit plasma vervaardigd factor VIII-concentraat versus gebruik van recombinant factor VIII-concentraat op de ontwikkeling van remmers bij PUPs. Verder is er alleen sprake van cohortonderzoeken, case histories en consensus op basis van expert opinion. Voor factor IX-concentraten ontbreken studies geheel.

Level 2, inconsistent.

### Zoeken en selecteren

Er werd geen systematische search gedaan. Er werd gebruik gemaakt van bekende richtlijnen en de daarin vermelde relevante referenties en bij de auteurs bekende relevante publicaties.

### Zoekverantwoording

Niet van toepassing.

### Evidence tabellen

Er is een evidence tabel (tabel 9.1.1) over de mogelijke invloed van gebruik van uit plasma vervaardigd factor VIII-concentraat versus gebruik van recombinant factor VIII-concentraat op de ontwikkeling van remmers bij PUPs.

### Overwegingen

Ondanks dat het optreden van remmers de meest frequente complicatie is bij de behandeling van hemofilie patiënten en de ernstige gevolgen die een remmer heeft op de ziektelast en het risico van overlijden, zijn er geen goede studies beschikbaar om goede behandelkeuzes te kunnen maken. Er is slechts één gerandomiseerde studie gedaan naar de mogelijke invloed van behandeling met uit plasma vervaardigd factor VIII-concentraat in vergelijking met recombinant factor VIII-concentraat op de frequentie van het optreden van remmers bij PUPs: de SIPPET studie. Er is internationaal echter veel discussie over de resultaten van deze SIPPET studie, zodat de controverse over deze keuze voortduurt. Bovendien zijn de in de SIPPET studie gebruikte uit plasma vervaardigde concentraten in Nederland niet beschikbaar, wat de keuze over het te voeren beleid ook bemoeilijkt. Daarom wordt aanbevolen de keuze met de ouders te bespreken en tot een gezamenlijke afweging te komen.

Uit cohort studies komen redelijk sterke aanwijzingen naar voren dat een intensieve eerste behandeling met factor VIII een hoger risico geeft op remmervorming. Hieronder wordt verstaan een piekbehandeling gedurende 5 opeenvolgende dagen met minstens 50 E/kg/dag.

## • Uitgangsvraag 9.2 (Eradicatie van remmers)



Welke behandeling kan worden ingezet om een remmer te doen verdwijnen?

### Aanbevelingen

1. Start behandeling met immuuntolerantieinductie (ITI) zo snel mogelijk na bevestiging van een remmer, onafhankelijk van de remmer titer.
2. Start ITI met hetzelfde factor VIII-concentraat als waarop de remmer is ontwikkeld.
3. Maak een keuze tussen een lage en een hoge dosis ITI behandeling op basis van de piek titer van de remmer en het optreden van bloedingen.
4. Meet de remmer titer 2-4 weken na start ITI om de piek titer vast te stellen en monitor het eerste half jaar maandelijks, daarna eventueel minder frequent op basis van het beloop en klinische parameters.
5. Zet de ITI voort zolang de remmer titer daalt (in ieder geval 20% daling in 6 maanden). Overweeg een intensivering van het ITI schema als de daling langzamer gaat. Stop de ITI na maximaal 33 maanden indien geen progressieve daling wordt gezien.
6. Bouw, na bereiken van tolerantie met een hoge dosis ITI, de ITI behandeling langzaam af in intervallen van 2 maanden.
7. Overweeg bij patiënten met ernstige hemofilie A met een remmer en geen of onvoldoende effect van behandeling met ITI immuunmodulerende therapie.
8. Streef bij patiënten met matig ernstige of milde hemofilie A en een remmer zonder verhoogde bloedingsneiging naar het vermijden van toediening van factor VIII-concentraten (hierbij moet men zich realiseren dat het bereiken van een negatieve remmer titer niet betekent dat de patiënt tolerant is voor factor VIII).
9. Overweeg bij patiënten met matig ernstige of milde hemofilie A en een verhoogde bloedingsneiging met een remmer monotherapie met rituximab.
10. Overweeg om bij patiënten met hemofilie B met een remmer als eerste behandeling immuunmodulerende behandeling te geven, eventueel in combinatie met ITI.

## Underbouwing

### Inleiding

Om bloedingen te voorkomen, is bij ernstige hemofilie levenslange profylaxe geïndiceerd. De aanwezigheid van een remmer interfereert met deze behandeling. Daarom is het nodig om zo snel mogelijk tolerantie te bereiken voor factor VIII dan wel factor IX bij alle patiënten met ernstige hemofilie A dan wel B met een remmer.

### Conclusies

SORT Grade	Conclusie
A	Kinderen met ernstige hemofilie A en een remmer moeten zo vroeg mogelijk immuuntolerantie inductie (ITI) therapie krijgen omdat remmer activiteit interfereert met de effectiviteit van profylaxe en daardoor interfereert met de preventie van gewrichtsschade. (Nakar, 2015; Carcao, 2019; Mancuso, 2017; Collins, 2017)
C	ITI wordt meestal gestart met hetzelfde factor VIII-concentraat waarop de remmer is ontwikkeld (veelal recombinant factor VIII). Er is tot nu toe onvoldoende bewijs dat een uit plasma vervaardigd factor VIII-concentraat met een hoog VWF gehalte of recombinant factor VIII-Fc een superieur resultaat geeft. (Mannucci, 2012; Kreuz, 2016; Oldenburg, 2014; Santagostino, 2019; Rangarajan, 2014; van Velzen, 2014; Carcao, 2018)
B	Bij lage titer remmers (titer steeds < 5 BU) is gewone profylaxe ± 25-50 E/kg 3x per week of om de dag waarschijnlijk voldoende (Hay 2006; Valentino 2015; Ter Avest 2010; Carcao 2019). Hoge dosis ITI is gecontra-indiceerd omdat dit de kans op progressie naar een hoge titer remmer 4 x verhoogt. (Mancuso, 2017)
B	Bij patiënten met remmers en een piek titer tussen de 5 en 40 BU wordt geadviseerd lage dosis ITI toe te passen, bij piek titers tussen de 40 en 200 BU is er geen voorkeur voor hoge of lage dosis ITI. (Ter Avest, 2010; Hay, 2012)
C	Bij patiënten met een piek titer tussen 5 en 200 BU met bloedingen moet overwogen worden om de frequentie van ITI (eventueel in combinatie met dosis) te verhogen, op basis van spiegels en farmacokinetiek.  Een andere strategie is het switchen naar een extended half-life factor VIII-concentraat omdat deze ook bij remmerpatiënten een langere halfwaardetijd hebben. (consensus)
C	Patiënten met zeer hoge remmer titers (>200 BU) zijn het meest gebaat zijn bij een intensiever schema van hoge dosis ITI. (consensus)
C	Onderbreking van ITI moet vermeden worden omdat het de kans op het bereiken van tolerantie vermindert. (Lenk, 2000)
C	Na het starten van ITI wordt meestal in de eerste 2-4 weken een stijging van de remmertiter gezien (anamnestische respons genoemd). Dit is het moment om de piek titer vast te stellen. (consensus)
C	ITI moet worden gecontinueerd zo lang er een dalende trend is te zien in de remmer titer (in ieder geval 20% daling in 6 maanden). Als deze criteria niet gehaald worden moet intensivering van het ITI schema overwogen worden. (consensus)
C	De maximale duur van een ITI behandeling wordt over het algemeen gezien als 33 maanden omdat na deze periode de kans op succes extreem klein wordt geacht. (consensus)
C	Een remmer wordt pas echt als verdwenen (negatief) beschouwd bij aanhoudend negatieve remmer testen, een opbrengst van > 66% van verwacht, en een halfwaardetijd van minimaal 7 uur voor standaard half-life factor VIII en minimaal 14 uur voor standaard half-life factor IX. Voor extended half-life concentraten wordt de kortst gepubliceerde halfwaardetijd als een minimale halfwaardetijd aangehouden. (consensus)
C	Na het bereiken van tolerantie met hoge dosis ITI moet de behandeling langzaam afgebouwd worden tot een normale profylactische dosis. (Collins, 2017; Carcao, 2019)
B	Bij patiënten met ernstige hemofilie A met een remmer die geen of onvoldoende effect hebben op ITI behandeling zijn positieve resultaten beschreven van behandeling met immunomodulerende therapie. Combinatie van immunomodulatie met ITI lijkt het meest effectief te zijn. (Giulino, 2007; Franchini, 2008; Collins, 2009)
B	Bij patiënten met matig ernstige of milde hemofilie A met een remmer is beschreven dat bij 70% de remmer spontaan verdwijnt als er geen blootstelling is aan factor VIII-concentraat. Echter, bij 40% van deze patiënten komt de remmer terug bij gebruik van factor VIII-concentraat (anamnestische reactie) en blijkt er dus geen sprake te zijn van tolerantie. (van Velzen, 2015)
B	Bij patiënten met matig ernstige of milde hemofilie A met een remmer is beschreven dat de remmer kan verdwijnen na monotherapie met rituximab, ook zonder voorafgaande behandeling met ITI. (van Velzen, 2015; Kempton, 2012; Dunkley, 2006) Er blijkt echter niet bij iedereen sprake te zijn van tolerantie, aangezien na rechallengen met factor VIII-concentraat een anamnestische reactie kan optreden.
B	Bij patiënten met hemofilie B en een remmer is ITI veelal niet succesvol en treedt vaak anafylaxie op al dan niet met ook nefrotisch syndroom. Immunomodulerende therapie, al dan niet na of in combinatie met ITI was in een beperkt aantal patiënten succesvol. (Santoro, 2018; Collins, 2013; Rocino, 2014; Young, 2019)

### Samenvatting literatuur

### Resultaten

#### Immuuntolerantie inductie (ITI)

Omdat een remmer interfereert met de normale behandeling van ernstige hemofilie hebben remmer patiënten een hogere mortaliteit (Walsh, 2015) en morbiditeit (Morfini, 2007) en zelfs als kind al meer gewrichtsschade dan patiënten zonder remmers (Monahan, 2011). Doordat primaire profylaxe niet meer effectief is en ze daardoor een groot risico lopen op irreversibele gewrichtsschade, zijn alle patiënten met ernstige A en een remmer in principe kandidaat voor ITI (immuun tolerantie inductie) therapie. Deze behandeling is erop gericht om de immuunrespons tegen factor VIII 'uit te laten doven' door middel van aanhoudende regelmatige toediening van factor VIII.

#### Predictoren van succes van ITI: Wanneer starten?

Sinds de introductie in de jaren 70 is het succes percentage ongeveer gelijk gebleven, rond 60-70%. Ter illustratie: in het verslag van het internationale ITI register van de ISTH werden 158 patiënten gevolgd waarbij in 67,7% tolerantie werd bereikt en in 7,6% een partiële respons (Mariani, 1994). In de gerandomiseerde internationale ITI (n=115) studie werd 69,7% tolerant en had 4,5% een partiële respons (Hay, 2012).

Uit data van de North American Immune Tolerance Registry (NAITR) leek het of de remmer titer pre-ITI een zeer belangrijke predictor van ITI succes was: in 164 remmerpatiënten werd van patiënten met een titer van max. 10 BU bij de start van ITI 83% tolerant, vs. 40% van de patiënten met een hogere titer bij de start van ITI (DiMichele, 2002). Een kleine studie van Nakar et al. suggereerde, dat direct beginnen met ITI geassocieerd was met het bereiken van tolerantie: tolerantie werd bereikt in 22/23 (96%) van hoge titer remmerpatiënten, die binnen een maand na diagnose waren begonnen met ITI vs. 7/11 (64%) van de patiënten die later waren begonnen (Nakar, 2015). Dit is ook een reden om snel te starten met ITI (Carcao, 2019). Daarom wordt tegenwoordig door veel behandelaren direct na het bevestigen van de diagnose begonnen met ITI, onder andere in de PedNet centra waar ITI werd gestart mediaan 1,3 maanden na diagnose (interquartiele range (0,2-8,7 maanden) (Mancuso, 2017) en in de UK (Collins, 2017). Er is gepostuleerd dat met een directe start van ITI misschien de maturatie van de immuunrespons met vorming van langlevende plasmacellen wordt voorkómen (Liu, 2016).

#### Productkeuze voor ITI

Meestal wordt voor ITI het product gebruikt waarop de remmer is ontwikkeld (Mannucci, 2012), maar er zijn verschillende rapporten, die suggereren dat VWF bevattend uit plasma vervaardigd factor VIII succesvol gebruikt kan worden voor ITI bij patiënten die een remmer hebben ontwikkeld op recombinant factor VIII. Sommigen claimen een hoger succes percentage (Kreuz, 2016; Oldenburg, 2014; Santagostino, 2019; Rangarajan, 2014). Omdat een gerandomiseerde studie ontbreekt en een pooled meta analyse geen positief effect van VWF bevattende factor VIII-concentraten liet zien (van Velzen 2014), kunnen hierover nog geen aanbevelingen gedaan worden. Recent werd in een retrospectieve analyse gesuggereerd dat factor VIII-Fc (Elocta®) een goed resultaat zou hebben bij (rescue) ITI, dit moet nog bevestigd worden in andere studies (Carcao, 2018).

#### ITI regime/behandeling

Van oudsher worden er twee regimes onderscheiden:

- o Lage dosis ITI (Van Creveldprotocol): 25-50 E/kg 3x per week of om de dag gegeven (Van Leeuwen, 1986).
- o Hoge dosis ITI (Bonn protocol): dagelijks 100-300 E/kg, meestal gegeven als 100 of 200 E/kg 1dd of 100-150 E/kg 2dd (Oldenburg, 1999).

De internationale ITI studie, een multicenter RCT in 115 kinderen met ernstige hemofilie A, titer 5-200 BU, vergeleek het effect van lage dosis ITI (3x per week 50 E/kg) met hoge dosis ITI (200 E/kg/dag) (Hay, 2012). Het succespercentage was 74,2% (69,7% volledig tolerant, 4,5% partiële respons), in beide armen. Wel had de hoge dosis arm een snellere respons (tijd tot negatieve titer mediaan 4,5 vs. 9,2 maanden) en significant minder bloedingen ten tijde van een positieve remmer titer (0,28 bloedingen/maand vs. 0,62 bloedingen per maand; p < 0.001) (Hay, 2012). Voor patiënten met een remmer titer van > 100 BU geldt dit in mindere mate en moet rekening worden gehouden met het optreden van (subklinische) bloedingen.

Gebaseerd op het klinische beloop en expert opinion (Hay, 2006; Valentino, 2015; Ter Avest, 2010; Carcao, 2019) wordt geadviseerd om patiënten met lage titer remmers (titer steeds < 5 BU) geen ITI te geven maar gewone profylaxe te geven. In Nederland komt dit neer op ± 25 E/kg 3x per week of om de dag. In het PedNet cohort van 260 remmerpatiënten is gezien, dat ongeveer 50% van de lage titer remmers zich ontwikkelt tot een hoge titer remmer (≥ 5 BU) na het starten van ITI. Dit was afhankelijk van het defect (null mutaties OR 2,6 (CI 1,0-6,5), een positieve familieanamnese voor remmers (OR 7,2 (CI 1,8-28,4) en de hoge dosis ITI. Voor patiënten die ≥ 100E/kg/dag kregen, was de OR 3,9 (CI 1,5-10,0) (Mancuso, 2017). Alleen bij progressie van de remmer titer tot > 200 BU moet hoge dosis ITI overwogen worden.

Bij patiënten met remmers met een piek titer tussen de 5 en 200 BU wordt geadviseerd lage dosis ITI toe te passen. Dit geldt zeker voor de groep met de beste prognose (piek titer tot max. 40 BU). In een Nederlands cohort van 21 patiënten werden alle 17 patiënten met een piek titer van max. 40 BU tolerant met lage dosis ITI (Ter Avest, 2010). Deze patiënten hadden ook in de internationale ITI studie een zeer goede prognose: daar werd een twee keer zo hoge respons op ITI gezien bij patiënten met een max. piek titer van < 36 BU (50% tolerant, vs. 25% in patiënten met een hogere pre-ITI titer (Hay, 2012). Ook patiënten met een remmer titer tussen de 40 en 200 BU hebben een goede kans om tolerant te worden. In deze groep wordt derhalve geadviseerd te starten met lage dosis ITI.

Bij patiënten met een piek titer tot 200 BU die bloedingen vertonen, kan gekozen worden uit een aantal strategieën om bloedingen te voorkomen:

- a. verhogen van de frequentie van ITI (en eventueel de dosis);
- b. overgaan op extended half-life factor VIII;
- c. start profylaxe met emicizumab.

Hoewel er geen data zijn over patiënten met zeer hoge remmer titers voor ITI (> 200 BU) is de algemene consensus, dat deze patiënten het meest gebaat zijn bij een intensiever schema van hoge dosis ITI. Met de beschikbaarheid van emicizumab ter preventie van bloedingen bij patiënten met een remmer wordt het argument om een hoge dosis ITI te geven ter preventie van bloedingen relatiever. Een andere strategie zou kunnen zijn om primair emicizumab profylaxe te starten, eventueel in combinatie met laagfrequente toediening van factor VIII met het doel uiteindelijk immuuntolerantie te bewerkstelligen (Carcao, 2019). Onderbreking van ITI moet vermeden worden, omdat het de kans op het bereiken van tolerantie vermindert (Lenk, 2000).

#### Monitoring van ITI

In de UKHCDO richtlijn wordt geadviseerd na start met ITI de remmer titer gedurende 1 maand wekelijks te meten om de piek titer vast te stellen en daarna maandelijks (UKHCDO guideline, 2017; www.ukhcd.org). De NVHB adviseert om in de 2-4 weken na het starten van ITI de remmer titer te controleren om de piek titer vast te stellen. Verschillende richtlijnen suggereren om de ITI te intensiveren als de anamnestiche respons heftig is. In patiënten die met lage dosis ITI behandeld worden als een piek > 40 BU gezien wordt, en bij een titer >200 BU als er hoge dosis ITI gegeven wordt (Collins, 2013, 2017; Valentino, 2015).

ITI moet worden gecontinueerd zo lang er een dalende trend is te zien in de remmer titer (in ieder geval 20% daling in 6 maanden). NB infecties kunnen een (tijdelijke) stijging van de remmer titer tot gevolg hebben. In dit geval is het raadzaam de remmer titer ± 2 weken na resolutie van de infectie te herhalen. Als patiënten op een hoge dosis ITI onvoldoende respons laten zien, moet aanpassing van het ITI regime en/of immunomodulatie overwogen worden.

De maximale duur van een ITI behandeling wordt over het algemeen gezien als 33 maanden, omdat na deze periode de kans op succes extreem klein wordt geacht.

Zodra de remmer titer rond de 1 BU is, moet overwogen worden om opbrengsten na 15-20 min en na 24 uur te meten. Dit geeft een indruk van de bescherming tegen bloedingen en geeft ook de mogelijkheid om de halfwaardetijd te schatten, bijvoorbeeld met behulp van programma's als WAPPS.org of OPTI-CLOT.

#### Afbouwen ITI bij negatieve remmer titer

Een remmer wordt pas echt als verdwenen (negatief) beschouwd bij aanhoudend negatieve remmertesten, een opbrengst van > 66% van verwacht en een halfwaardetijd van minimaal 7 uur voor standaard half-life factor VIII en minimaal 14 uur voor standaard half-life factor IX. Voor extended half-life concentraten wordt de kortst gepubliceerde halfwaardetijd als een minimale halfwaardetijd aangehouden. Voor lage dosis ITI is het waarschijnlijk niet nodig om de dosis aan te passen (te verlagen), omdat de halfwaardetijd eerst toch verkort is en de patiënt langzaam uit zijn dosis zal groeien.

Bij hoge dosis ITI moet de behandeling langzaam afgebouwd worden om een relapse van de remmer maar ook bloedingen te voorkomen. Bij het bereiken van 24 uren-spiegels van minimaal 1% gedurende 2 opeenvolgende maanden, kan overwogen worden om de dosis aan te passen (stap 1, met maximale stappen van 50% o.b.v. ampulgrootte). Als de spiegels goed blijven, kan per ± 3 maanden een dosisreductie doorgevoerd worden. Als de dosis ± 50 E/kg/dag is, kan de frequentie van ITI verlaagd worden naar om de dag (Collins, 2017; Carcao, 2019).

#### Gebruik van immunomodulerende therapie met name rituximab ter eliminatie van remmers

Rituximab is een chemeer muizen-humaan monoclonaal IgG1 antilichaam tegen CD20 antigeen op het oppervlak van B lymfocyten. Binding van rituximab aan B lymfocyten resulteert in celdood. Dit leidt tot een snelle en langdurig aanhoudende eliminatie van B lymfocyten. De gebruikelijke dosering is 375 mg/m<sup>2</sup> per week gedurende 4 weken.

Rituximab wordt in het algemeen gebruikt als tweedelijns behandeling tegen inhibitors bij mensen die resistent zijn voor behandeling met ITI. Er zijn geen gerandomiseerde, gecontroleerde trials die de effectiviteit en veiligheid van rituximab hebben onderzocht. Er zijn uitsluitend case reports en case series gepubliceerd (Jiangl, 2017). Behalve rituximab worden ook andere medicamenten, zoals corticosteroiden, met name dexamethason, intraveneus gammaglobuline (IVIG), ciclosporine en mycofenolaat mofetil (MMF) gebruikt voor immunomodulatie om het effect van ITI te vergroten dan wel om zonder combinatie met ITI de remmer te doen verdwijnen (Beutel, 2009).

Er zijn 3 systematische reviews gepubliceerd, namelijk door Giulino in 2007, Franchini in 2008 en Collins in 2009. Franchini includeerde 29 studies met 49 patiënten met erfelijke hemofilie A en B met inhibitors die resistent waren tegen ITI. De gemiddelde leeftijd was 14 jaar (range 1-70 jaar). Dertig waren kind of adolescent. De mediaan van de inhibitor titer was 30 BU (range 2-1562 BU). Drieëntwintig

patiënten hadden ernstige hemofilie A, 5 ernstige hemofilie B. Van de patiënten had 66,7% eerdere ITI gehad. De dosering rituximab was 375 mg/m<sup>2</sup> per week. Het mediane aantal giften rituximab was 4,7 (range 4 tot 11). Vierentwintig van de 49 patiënten kregen tevens hoge doseringen immuunglobulinen, immunosuppressiva of plasmaferese/immunoabsorbtie. Er werd een aanhoudende remissie bereikt bij 26 van de 49 patiënten (53,1%) bij een follow-up van 3 tot 34 maanden. De mediane tijd tot respons was 3 maanden (range 1-15 maanden). Er waren 7 relapses, 2 bereikten weer een complete remissie na herhaalde behandeling met rituximab. Eén patiënt kreeg een onderhoudsbehandeling rituximab. Patiënten met matige en milde hemofilie hadden een betere respons dan die met ernstige hemofilie. Gelijktijdige behandeling met factor VIII-concentraat en immunosuppressiva had een positief effect op de behandeling. Het effect van immunosuppressiva was alleen aanwezig bij gelijktijdige behandeling met factor VIII-concentraat. Drie van de 5 ernstige hemofilie B patiënten hadden een complete remissie. Eén milde hemofilie B patiënt had geen respons (Franchini, 2008).

Giulino beschreef 8 kinderen met erfelijke hemofilie met een remmer die met rituximab zijn behandeld. Vijf kinderen (63% hadden een initiële respons, maar 2 kregen een relapse na 11 en 8 maanden. Eén van hen repondeerde na een tweede behandeling met rituximab (Giulino, 2007).

Collins beschrijft een cohort van 15 hemofilie A patiënten met een remmer die met rituximab zijn behandeld. Alle patiënten waren tevoren zonder succes behandeld met ITI. De mediane leeftijd was 6 (range 2-37) jaar. De piek remmer titer was 331 (range 28-6000) BU. Zeven patiënten waren van Afrikaanse origine, 7 waren Kaukasisch en 1 was afkomstig uit India. De mediane follow-up was 108 weken (range 26-292 weken). De dosering rituximab was 375 mg/m<sup>2</sup>, standaard werden 4 kuren gegeven. Twaalf van de 15 patiënten kregen ook factor VIII-concentraat. Vier patiënten kregen tevens immunosuppressieve behandeling. Zes patiënten bereikten een negatieve titer, waarvan 3 een relapse kregen. Vier patiënten hadden een partiële respons met klinische verbetering en 5 patiënten hadden geen respons. In totaal hadden slechts 2/15 patiënten een langdurige complete respons. Een significante en langdurig aanhoudende klinische verbetering werd bij 7/15 patiënten gezien. Alle 3 patiënten die geen factor VIII als comedicaatie kregen, bereikten geen complete respons. Van de 3 patiënten met een relapse kregen 2 een herhaalde behandeling met rituximab en factor VIII-concentraat en zij bereikten weer een complete remissie. De 3e patiënt kreeg alleen rituximab en bereikte geen remissie (Collins, 2009).

Er werden verder diverse case histories en kleine series beschreven bij patiënten met ernstige en niet ernstige hemofilie A met soms goed resultaat en soms ook minder goed resultaat van behandeling met rituximab al dan niet in combinatie met ITI en/of andere immunosuppressieve behandeling (Chuansumrit, 2007; Curry, 2006; Ranta, 2011; Leissing, 2014).

Gezien de bevindingen in de literatuur is het algemene advies om bij patiënten met ernstige hemofilie A en een remmer die niet of onvoldoende reageert op behandeling met ITI immunomodulerende therapie, met name rituximab al dan niet in combinatie met andere immunomodulerende medicamenten, voor te schrijven. Bij ernstige hemofilie A lijkt een combinatie van rituximab met ITI effectiever te zijn dan monotherapie met rituximab (Laros-van Gorkom, 2014). Bij niet ernstige hemofilie A is monotherapie met rituximab wel effectief, ook zonder dat eerst ITI wordt gegeven.

#### Niet ernstige hemofilie A

Bij patiënten met matig ernstige en milde hemofilie en een remmer is de morbiditeit en mortaliteit ook verhoogd (Eckhardt, 2015).

Het retrospectieve Europese INSIGHT cohort dat 101 remmerpatiënten met niet ernstige hemofilie includeerde liet zien dat in de meerderheid van de patiënten (71 %; 72/101) de remmer niet meer aantoonbaar was, hetzij spontaan (70 %, 51/73), hetzij na behandeling, in de vorm van ITI of immunosuppressie (75 %, 21/28) (van Velzen, 2015). Werkelijke tolerantie (geen anamnestiche reactie na een rechallenging met factor VIII-concentraat, nadat de remmer verdwenen was) was aantoonbaar in 64 % (30/47) van de patiënten die een rechallenging hebben ondergaan. Bij patiënten met een hoge titer remmer was werkelijke tolerantie geassocieerd met eradicaatie behandeling (RR 2,3, 95 % CI 1,3-4,3), vergelijken met de groep die geen eradicaatie behandeling kreeg.

Er zijn 2 case series (Kempton, 2012; Dunkley, 2006) en 1 retrospectieve cohort studie (Lim, 2014) gepubliceerd waarin specifiek rituximab behandeling van remmerpatiënten met niet ernstige (dus matig ernstige of milde) hemofilie A worden beschreven. Dunkley beschrijft 3 patiënten met milde hemofilie A waarbij de remmer verdwijnt met rituximab. Bij de eerste patiënt waren vanwege het tweemaal terugkeren van de remmer 3 kuren met rituximab nodig en is de remmer onder controle met elke 3 maanden een rituximab dosis. Van de tweede patiënt is onbekend of hij tolerant is voor factor VIII omdat er nog geen rechallenging heeft plaatsgevonden. De derde patiënt is tolerant met een follow-up van 6 maanden. Kempton beschrijft 36 patiënten met niet ernstige hemofilie A waarvan er 6 met rituximab worden behandeld, bij allen is er een positief effect, waarbij de remmer verdwijnt, maar er is geen informatie beschikbaar over tolerantie na een rechallenging met factor VIII-concentraat. Lim beschrijft 9 patiënten, ten dele overlappend met Kempton, met niet ernstige hemofilie A die met rituximab worden behandeld en waarbij de remmer bij alle patiënten verdween. Er werd in dit cohort geen behandeling met ITI, corticosteroiden of andere immunosuppressiva gegeven. De mediane responstijd was 95 dagen (12-278 dagen), de mediane follow-up tijd was 56 maanden (range 13-139 maanden). Acht patiënten werden opnieuw met factor VIII behandeld, waarvan er 2 een recidief kregen in een post-operatieve setting.

#### Hemofilie B

Met betrekking tot patiënten met hemofilie B met een remmer is recent een review artikel gepubliceerd door Santoro et al. (Santoro, 2018). Er zijn uitsluitend case histories en kleine series patiënten beschreven. Er is geen prospectief onderzoek gepubliceerd. Bij hemofilie B gaat het optreden van remmers frequent gepaard met overgevoeligheid of anafylaxie tegen toegediend factor IX waarbij vaak een nefrotisch syndroom optreedt. ITI is veelal niet succesvol. Er is een aantal patiënten beschreven, waarbij behandeling met rituximab, soms ook gecombineerd met corticosteroiden, mycofenolaat mofetil of IVIG succesvol was in de eradicaatie van de remmer en het herstel van tolerantie voor factor IX-concentraat. Het is daarom te overwegen om bij patiënten met hemofilie B met een remmer ITI upfront of na falen van ITI alleen te combineren met immunomodulerende behandeling (rituximab, corticosteroiden, mycofenolaat mofetil of IVIG) (Beutel 2009; Santoro 2018). Dit beleid wordt ook door anderen aangeraden (Collins, 2013; Rocino, 2014; Young, 2019).

#### Referenties

- o Athale AH, Marcucci M and Iorio A. Immune tolerance induction for treating inhibitors in people with congenital haemophilia A or B. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014;24:CD010561.
- o Avest ter PC, Fischer K, Gouw SC, et al. Successful low dose immune tolerance induction in severe haemophilia A with inhibitors below 40 Bethesda Units. Haemophilia 2010;6:71-9.
- o Beutel K, Hauch H, Rischewski J, et al. ITI with high-dose FIX and combined immunosuppressive therapy in a patient with severe haemophilia B and inhibitor. Hamostaseologie 2009;29:155-157.
- o Carcao M, Shapiro A, Staber JM, et al. Recombinant factor VIII Fc fusion protein for immune tolerance induction in patients with severe haemophilia A with inhibitors—A retrospective analysis. Haemophilia 2018;24:245-252.
- o Carcao M, Escuriola-Ettingshausen C, Santagostino E, et al. The changing face of immune tolerance induction in haemophilia A with the advent of emicizumab. Haemophilia 2019;25:676-684.
- o Chuansumrit A, Husapadol S, Wongwerawattanakoon P, et al. Rituximab as an adjuvant therapy to immune tolerance in haemophilia A boy with high inhibitor titre. Haemophilia 2007;13:108-110.
- o Collins PW, Mathias M, Hanley J, et al. Rituximab and immune tolerance in severe hemophilia A: A consecutive national cohort. J Thromb Haemost 2009;7:787-794.
- o Collins PW, Chalmers E, Hart DP, et al. Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition). UK Haemophilia Centre Doctors Organization. Br J Haematol 2013;160:153-70.
- o Collins PW, Chalmers E, Hart DP, et al. UKHCDO protocol for first line immune tolerance induction for children with severe haemophilia A. 2017. www.ukhcd.org, <http://www.ukhcd.org/wp-content/uploads/2017/01/ITI-protocol-2017.pdf>
- o Curry N, Stanworth S and Keeling D. The use of rituximab in two children with allo-antibodies towards factor VIII. Br J Haematol 2006;133:214-6.
- o DiMichele DM and Kroner BL. The North American Immune Tolerance Registry: practices, outcomes, outcome predictors. Thromb Haemost 2002;87:52-57.
- o Dunkley S, Kershaw G, Young G, et al. Rituximab treatment of mild haemophilia A with inhibitors: A proposed treatment protocol. Haemophilia 2006;12:663-667.
- o Eckhardt CL, Loomans JI, Velzen van AS, et al. Inhibitor development and mortality in non-severe hemophilia A. J Thromb Haemost 2015;13:1217-25.
- o Franchini M, Mengoli C, Lippi G, et al. Immune tolerance with rituximab in congenital haemophilia with inhibitors: A systematic literature review based on individual patients' analysis. Haemophilia 2008;14:903-912.
- o Giulino LB, Bussel JB and Neufeld EJ. Treatment with Rituximab in Benign and Malignant Hematologic Disorders in Children. J Pediatr 2007;150:338-44.
- o Hay CRM, 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.
- o Hay CRM and DiMichele DM. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. Blood 2012;119:1335-44.
- o Jiang L, Liu Y, Zhang L, et al. Rituximab for treating inhibitors in people with inherited severe hemophilia. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2017;7:CD010810.
- o Kempton CL, Allen G, Hord J, et al. Eradication of factor VIII inhibitors in patients with mild and moderate hemophilia A. Am J Hematol 2012;87:933-6.
- o Kreuz W, Escuriola-Ettingshausen C, Vdovin V, et al. First prospective report on immune tolerance in poor risk haemophilia A inhibitor patients with a single factor VIII/von Willebrand factor concentrate in an observational immune tolerance induction study. Haemophilia 2016;22:87-95.
- o Laros-van Gorkom BAP, Falaise C and Astermark J. Immunosuppressive agents in the treatment of inhibitors in congenital haemophilia A and B – a systematic literature review. Eur J Haematol 2014;93:26-38.
- o Leeuwen Van EF, Mauser-Bunschoten EP, Dijken Van PJ, et al. Disappearance of factor VIII:C antibodies in patients with haemophilia A upon frequent administration of factor VIII in intermediate or low dose. Br J Haematol 1986;64:291-7.
- o Leissing C, Josephson CD, Granger S, et al. Rituximab for treatment of inhibitors in hemophilia a: A phase II study. Thromb Haemost 2014;112:445-458.
- o Lenk H and ITT Study Group. The German Registry of immune tolerance treatment in hemophilia-1999 update. Haematologica 2000;85:45-7.
- o Lim MY, Nielsen B, Lee K, et al. Rituximab as first-line treatment for the management of adult patients with non-severe hemophilia A and inhibitors. J Thromb Haemost 2014;12:897-901.
- o Liu CL, Lyle MJ, Shin SC and Miao CH. Strategies to target long-lived plasma cells for treating hemophilia A inhibitors. Cell Immunol 2016;301:65-73.
- o Mancuso ME, Fischer K, Santagostino E, et al. Risk Factors for the Progression from Low to High Titres in 260 Children with Severe Haemophilia A and Newly Developed Inhibitors. Thromb Haemost 2017;117:2274-2282.
- o Mannucci PM, Mancuso ME and Santagostino E. How we choose factor VIII to treat hemophilia. Blood 2012;119:4108-4114.
- o Mariani G, Chirardini A and Bellocchio R. Immune tolerance in hemophilia-principal results from the International Registry. Report of the factor VIII and IX Subcommittee. Thromb Haemost

1995;72:155–8.

- Monahan PE, Baker JR, Riske B, et al. Physical functioning in boys with hemophilia in the U.S. *Am J Prevent Med* 2011;41:S360–S368.
- Morfine M, Haya S, Tagariello G, et al. European Study on Orthopaedic Status of haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia* 2007;13:606–612.
- Nakar C, Manco-Johnson MJ, Lail A, et al. Prompt immune tolerance induction at inhibitor diagnosis regardless of titre may increase overall success in haemophilia A complicated by inhibitors: experience of two U.S. centres. *Haemophilia* 2015;21:365–73.
- Oldenburg J, Schwaab R and Brackmann HH. Induction of immune tolerance in haemophilia A inhibitor patients by the 'Bonn Protocol': predictive parameter for therapy duration and outcome. *Vox Sang* 1999;77 Suppl 1:49-5.
- Oldenburg J, Jiménez-Yuste V, Peiró-Jordán R, et al. Primary and rescue immune tolerance induction in children and adults: a multicentre international study with a VWF-containing plasma-derived FVIII-concentrate. *Haemophilia* 2014;20:83–91.
- Rangarajan S, Jiménez-Yuste V and Santagostino E. Adult haemophilia A patients with inhibitors: successful immune tolerance induction with a single FVIII/VWF product. *Haemophilia* 2014;20:e414–e417.
- Ranta S, Koskinen S and Makiperna A. Successful eradication of inhibitor of late recurrence and other high risk prognostic factors in a patient with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2011;17:e833–e834.
- Rocino A, Coppola A, Franchini M, et al. Principles of treatment and update of recommendations for the management of haemophilia and congenital bleeding disorders in Italy. *Blood Transf* 2014;12:575–598.
- Santagostino E, Rangarajan S, Oldenburg J, et al. Rapid and sustained immune tolerance to inhibitors induced by a plasma-derived, VWF-containing FVIII concentrate. *Haemophilia* 2019;25:e110–e113.
- Santoro C, Quintavalle G, Castaman G, et al. Inhibitors in Hemophilia B. *Sem Thromb Hemost* 2018;44:578–589.
- Valentino LA, Kempton CL, Kruse-Jarres R, et al. US Guidelines for immune tolerance induction in patients with haemophilia a and inhibitors. *Haemophilia* 2015;21:559–67.
- Velzen van AS, Peters M, Bom van der JG, et al. Effect of von Willebrand factor on inhibitor eradication in patients with severe haemophilia A: A systematic review. *Br J Haematol* 2014;166:485–495.
- Velzen van AS, Eckhardt CL, Hart DP, et al. Inhibitors in nonsevere haemophilia A: outcome and eradication strategies. *Thromb Haemost* 2015;114:46–55.
- Walsh CE, Soucie JM and Miller CH. Impact of inhibitors on hemophilia a mortality in the United States. *Am J Hematol* 2015;90:400–405.
- Young G. How I treat children with haemophilia and inhibitors. *Br J Haematol* 2019;186:400–408.

#### Bewijskracht literatuur

De bewijskracht uit de literatuur is laag. Er is slechts één direct vergelijkende, gerandomiseerde studie gedaan naar het bereiken van tolerantie bij patiënten met ernstige hemofilie A en een remmer waarbij 2 doseringsschema's werden vergeleken (Hay, 2012). Verder is er alleen sprake van cohortonderzoeken, case histories en consensus op basis van expert opinion.

Level 2, consistent.

#### Zoeken en selecteren

Er werd voor de behandeling met ITI geen systematische search gedaan. Er werd hierbij gebruik gemaakt van bekende richtlijnen en de daarin vermelde relevante referenties en bij de auteurs bekende relevante publicaties.

Voor de behandeling met immuunmodulerende medicamenten werd een literatuursearch gedaan met als zoektermen hemophilia, inhibitor, rituximab and immunomodulation. Verder werden bij de auteurs bekende relevante publicaties geraadpleegd.

#### Zoekverantwoording

Niet van toepassing.

#### Evidence tabellen

Er zijn geen evidence tabellen.

#### Overwegingen

Er werd in de internationale ITI studie (Hay, 2012) geen verschil gevonden in het percentage bereiken van immuuntolerantie tussen patiënten die met het lage doseringsschema waren behandeld en patiënten die met het hoge doseringsschema waren behandeld. Wel werden minder bloedingen gezien bij het hoge doseringsschema. Gezien de kosten van de ITI behandeling en de belasting voor de patiënt is er voor gekozen om bij alle patiënten met een remmertiter tot 200 BU te starten met lage dosis ITI.

Voor het moment van starten van ITI, de keuze van het gebruikte factorconcentraat bij ITI, het te gebruiken doseringsschema bij ITI afhankelijk van de remmertiter en de monitoring van de remmertiter bij ITI is geen eensluidende conclusie uit de beschikbare literatuur te trekken. De conclusies en adviezen zijn gebaseerd op consensus in de diverse richtlijnen.

Met de komst van emicizumab is de preventie en behandeling van bloedingen bij patiënten met hemofilie A en een remmer enorm veranderd. Hierdoor komt ook de noodzaak tot het doen verdwijnen van een remmer in een ander licht te staan. In de komende tijd zal onderzocht moeten gaan worden wat de voor- en nadelen zijn van het bereiken van tolerantie door ITI en immuunmodulerende therapie bij patiënten met hemofilie A en een remmer.

### • Uitgangsvraag 9.3 (Preventie en behandeling bloedingen bij remmers)



Hoe is de preventie en behandeling van bloedingen bij een patiënt met een remmer?

#### Aanbevelingen

1. Behandel patiënten met hemofilie A en een remmer die bloedingen hebben profylactisch met emicizumab.
2. Overweeg bij patiënten met hemofilie A en een remmer die bloedingen hebben en een ITI behandeling krijgen om het ITI regime te intensiveren danwel emicizumab te starten.
3. Stel een behandelplan op bij patiënten met remmers voor de behandeling van bloedingen en tref voorzieningen zodat patiënten binnen 2 uur behandeld kunnen worden als zij zichzelf niet kunnen behandelen. Neem jonge kinderen laagdrempelig op.
4. Zowel bij bloedingen als operaties gelden de volgende productkeuzes (bij hemofilie A alleen als niet gekozen wordt voor behandeling met emicizumab):
  - a. Geef bij patiënten met lage titer remmers hoge doses factor VIII/IX-concentraat.
  - b. Behandel patiënten met hemofilie B met een remmer en allergische reactie tegen factor IX met geactiveerd recombinant factor VII. Behandel patiënten met hemofilie A met hoge remmertiters met FEIBA® (50-100 E/kg max. 4 x per dag, totale dagdosis max. 200 E/kg) of geactiveerd recombinant factor VII (bolus 270 ug/kg of 1-3 doses van 90ug/kg met 2 uur tussentijd). Combineer de eerste gift van een bypassing agent met 50 E/kg factor VIII-concentraat.
  - c. Overweeg alternerende therapie met geactiveerd recombinant factor VII en FEIBA® uitsluitend in geval van levensbedreigende bloedingen of andere zeer ernstige bloedingen (bijv. wanneer een ledemaat bedreigd wordt), of bij uitblijven van de klinische respons.
  - d. Overweeg voor alle patiënten tranexaminezuur, vooral bij slijmvliesbloedingen, echter combinatie met FEIBA® wordt ontraden.
  - e. Geef patiënten met milde/matig ernstige hemofilie A en een remmer een proefdosering DDAVP.
5. Zowel bij bloedingen als operaties voor hemofilie A tijdens behandeling met emicizumab:
  - a. Geef bij patiënten met lage titer remmers hoge doses factor VIII-concentraat.
  - b. Behandel patiënten met hemofilie A met hoge remmertiters met geactiveerd recombinant factor VII (bolus 270 ug/kg of 1-3 doses van 90ug/kg met 2 uur tussentijd).
  - c. Overweeg behandeling met FEIBA® uitsluitend in geval van levensbedreigende bloedingen of andere zeer ernstige bloedingen (bijv. wanneer een ledemaat bedreigd wordt), of bij uitblijven van de klinische respons. Startdosis 10-20 E/kg, maximale dagdosis 100 E/kg, gedurende maximaal 24 uur.
  - d. Overweeg voor alle patiënten tranexaminezuur, vooral bij slijmvliesbloedingen. NB, tranexaminezuur mag niet worden gebruikt in combinatie met FEIBA®.
  - e. Geef patiënten met milde/matig ernstige hemofilie A en een remmer een proefdosering DDAVP.

#### Onderbouwing

##### Inleiding

Preventie van bloedingen en daarmee het voorkomen van gewrichtsschade is het primaire doel van de behandeling van hemofilie. Sinds het beschikbaar komen van emicizumab voor de preventie van bloedingen bij patiënten met hemofilie A met een remmer is dit medicament de voorkeurs-behandeling geworden bij deze patiëntcategorie (Oldenburg, 2017). Hiermee zijn andere behandelingen ter preventie van bloedingen bij patiënten met hemofilie A en een remmer naar de achtergrond verdronen. Zij kunnen eventueel nog wel relevant blijken bij patiënten die resistent worden tegen emicizumab.

het beleid met betrekking tot het starten en voortzetten van ITI zal mogelijk worden aangepast op basis van nieuw ter beschikking komende onderzoeksresultaten.

## Conclusies

SORT grade	Conclusie
A	Emicizumab is effectiever dan bypassing agents in de preventie van bloedingen bij patiënten met hemofilie A en een remmer. (Oldenburg, 2017; Young, 2019)
B	Profylactische behandeling met bypassing agents vermindert het aantal bloedingen bij patiënten met hemofilie A en een remmer. (Oldenburg, 2017; Young, 2019)
C	Door de langere halfwaardetijd van FEIBA® heeft dit middel de voorkeur boven geactiveerd recombinant factor VII bij de preventie van bloedingen bij patiënten met hemofilie A en een remmer. (consensus)
C	Intensiveren van het ITI regime vermindert de kans op bloedingen bij patiënten met hemofilie A en een remmer. (Hay, 2012)
C	ITI met extended half-life factor VIII-concentraten vermindert mogelijk de kans op bloedingen bij patiënten met hemofilie A en een remmer. (Carcao, 2018)
C	Patiënten met hemofilie B en een remmer met bloedingen kunnen ter preventie van bloedingen profylactisch met geactiveerd recombinant factor VII worden behandeld. (Kavakli, 2017; Scharrer, 1999)
A	Bloedingen bij patiënten met hemofilie A en een remmer onder emicizumab kunnen met geactiveerd recombinant factor VII worden behandeld. (Oldenburg, 2017; Young, 2019)
A	Bloedingen bij patiënten met hemofilie A en een remmer die niet met emicizumab worden behandeld kunnen met FEIBA® of geactiveerd recombinant factor VII worden behandeld. (Astermark, 2007; Santagostino, 2009; Collins, 2013; Ljung, 2019)
C	Bij patiënten met hemofilie A en een remmer wordt een synergistisch effect gezien van de toediening van een bypassing agent (FEIBA® of geactiveerd recombinant factor VII) en een hoge dosis FVIII (50 E/kg). (Livnat, 2017)

## Samenvatting literatuur

### Resultaten

#### Preventie van bloedingen bij patiënten met hemofilie A en een remmer

##### Emicizumab

Emicizumab (Hemlibra®) is een bispecifiek gehumaniseerd monoclonaal antilichaam dat een brug vormt tussen geactiveerd factor IXa en factor X, waarmee het de functie overneemt van ontbrekend factor VIII bij mensen met hemofilie A. Omdat emicizumab een geheel ander molecuul is dan factor VIII is het ongevoelig voor remmers tegen factor VIII.

Emicizumab is gebleken effectief te zijn in de preventie van bloedingen bij patiënten met hemofilie A met een remmer (HAVEN 1 studie, volwassenen (Oldenburg, 2017); HAVEN 2 studie kinderen, (Young, 2019)). In de HAVEN 1 studie werden 109 patiënten met hemofilie A en een remmer van 12 jaar of ouder onderzocht. In 35 patiënten die profylactisch behandeld werden met emicizumab (groep A), was het aantal bloedingen per jaar (annualized bleeding rate, ABR) 2,9 (95% CI 1,7-5,0) in vergelijking met 23,3 (95% CI 12,3-43,9) in 18 patiënten die geen profylaxe kregen (groep B). Dit was een vermindering van 87% ( $p < 0.001$ ) ten gunste van emicizumab. 22 patiënten in groep A (63%) hadden geen enkele bloeding in vergelijking met 1 patiënt (6%) in groep B. In groep C (24 patiënten) resulteerde profylaxe met emicizumab in een 79% lagere bloedingsfrequentie dan tevoren onder profylaxe met bypassing agents ( $p < 0.001$ ). De meest frequente bijwerking van emicizumab was een reactie op de injectie plaats. Trombotische microangiopathie en trombose werden gezien in 2 patiënten, die naast de emicizumab behandeld waren met meerdere infusies van FEIBA® bij doorbraakbloedingen (Oldenburg, 2017).

In de HAVEN 2 studie werden 85 patiënten met hemofilie A en een remmer jonger dan 12 jaar onderzocht, die tevoren ondemand of profylactisch waren behandeld met bypassing agents. Er werden 3 doseringen emicizumab vergeleken (groep A 1,5 mg/kg/week; groep B 3 mg/kg/2 weken; groep C 6mg/kg/4 weken). In groep A was de ABR 0,3 (95CI 0,17-0,5) en 77% had in het geheel geen bloedingen. In 15 patiënten werd er vergeleken met een voorgaande periode van profylaxe met bypassing agents. Emicizumab verminderde de ABR met 99% (95% CI 97,4-99,4). In groep B (n=10) was de ABR 0,2 en in groep C (n=10) was de ABR 2,2. De meest voorkomende bijwerkingen waren nasofaryngitis en reacties op de injectieplaats. Er werd geen trombose gezien. Twee patiënten ontwikkelden antistoffen tegen emicizumab, in 1 patiënt resulteerde dit in verlies van de effectiviteit en in de andere verdwenen de antistoffen in de loop van de tijd (Young, 2019).

Uit de HAVEN 1 en 2 studies kan geconcludeerd worden dat profylaxe met emicizumab zeer effectief is in de preventie van bloedingen bij patiënten met hemofilie A en een remmer. Er is geen prospectief onderzoek gedaan met een vergelijking met bypassing agents. Wel werd in beide studies een intrapatient vergelijking gemaakt met een voorgaande periode van profylaxe met bypassing agents, waarbij een sterke reductie van de ABR werd gezien.

Tijdens de behandeling met emicizumab kan bij bloedingen factor VIII-concentraat worden bijgegeven. Dit zal in aanwezigheid van een remmer echter niet effectief zijn. Daarom zal bij een bloeding bij een patiënt met hemofilie A en een remmer een bypassing agent gegeven moeten worden. Bij de combinatie van emicizumab met hoge doseringen geactiveerd protrombinecomplexconcentraat (APCC, FEIBA®) zijn ernstige bijwerkingen gezien, met name trombotische microangiopathie.

De combinatie van emicizumab en FEIBA® moet daarom zo mogelijk vermeden worden. In geval van ernstige refractaire bloedingen, die niet onder controle komen met geactiveerd recombinant factor VII, kan overwogen worden FEIBA® te geven in een lagere dosering, gezien het risico van trombotische microangiopathie bij doseringen van >100E/kg en gedurende meer dan 24 uur.

##### Bypassing agents (FEIBA® en geactiveerd recombinant factor VII)

Er is slechts beperkte literatuur over gebruik van bypassing agents ter preventie van bloedingen bij patiënten met hemofilie en remmers. Voor zowel gebruik van FEIBA® (Leissing, 2007; Antunes, 2014; Leissing, 2011) als voor geactiveerd recombinant factor VII (Konkle, 2007) werd in retrospectief en prospectief onderzoek de effectiviteit en veiligheid aangetoond in de reductie van het aantal bloedingen bij patiënten met remmers. Er is geen direct vergelijkend onderzoek gedaan tussen beide 'bypassing agents' in de profylaxe van bloedingen. Bij de behandeling van bloedingen in patiënten met remmers werd geen verschil in effectiviteit gevonden (Astermark, 2007). Op basis van deze gegevens wordt profylaxe met een bypassing agent algemeen geadviseerd in diverse richtlijnen (Santagostino, 2009; Collins, 2013; Ljung, 2019) met een wisselende voorkeur voor een van beide middelen.

##### Intensiveren van ITI behandelingschema

In de internationale ITI studie, waarin een vergelijking werd gemaakt tussen een lage en een hoge dosis ITI, bleek dat er bij de hoge dosering minder bloedingen optraden (Hay, 2012). Op grond hiervan kan overwogen worden het ITI behandelingschema te intensiveren met als eerste stap het verhogen van de frequentie van de infusies om het optreden van bloedingen te verminderen.

#### Preventie van bloedingen bij patiënten met hemofilie B en een remmer

Omdat het werkingsmechanisme van geactiveerd recombinant factor VII onafhankelijk is van factor VIII of IX, kunnen ook patiënten met hemofilie B en een remmer met bloedingen en ter preventie van bloedingen met geactiveerd recombinant factor VII worden behandeld (Kavakli, 2017; Scharrer, 1999).

#### Behandeling van bloedingen bij patiënten met hemofilie A en een remmer

Over het algemeen kunnen bloedingen bij deze patiënten behandeld worden met bypassing agents (recombinant geactiveerd factor VII of FEIBA®). Bij lage titer remmers kan ook nog behandeld worden met een hoge dosis factor VIII (140 E/kg), waarbij de opbrengst gecontroleerd moet worden en rekening moet worden gehouden met een sterk verkorte halfwaardetijd. In de praktijk is het resultaat van een hoge dosis factor VIII verwaarloosbaar bij patiënten met een remmer boven de 3 BU. De oorspronkelijke formule gehanteerd om de remmer te neutraliseren (i.e. 2x lichaamsgewicht in kg x 80 x (100-hematocriet in %) x remmertiter in BU/ml :100) geeft niet altijd de juiste resultaten.

Bij patiënten met hoge titer remmers is het soms moeilijk om een bloeding (snel) tot staan te brengen. In vitro, en beperkt in vivo, zijn er aanwijzingen dat factor VIII en bypassing agents een synergistisch effect hebben. Dit kan bij patiënten die naast ITI profylaxe met bypassing agents krijgen uitgetest worden met behulp van trombinegeneratiebepaling. De groep van professor Kenet in Israël liet in een single center studie zien dat in het bloed van 15 patiënten (leeftijd 1-72) met hoge titer remmers (range 4-620) de trombinegeneratie significant toenam als bypassing agents met factor VIII gecombineerd werden, waarbij de combinatie FEIBA® en factor VIII een hogere trombinegeneratie gaf dan de combinatie recombinant geactiveerd factor VII en factor VIII. Vervolgens werden 64 bloedingen in 7 patiënten behandeld met de combinatie FEIBA® (50-75 E/kg) en FVIII (50-100 E/kg). De bloeding kwam in 85% tot staan met 1 infusie. Bij in totaal 332 gecombineerde infusies van bypassing agent en factor VIII werden geen bijwerkingen gezien (Livnat, 2017).

Bij patiënten met hoge titer remmers en refractaire dan wel levensbedreigende bloedingen kan men overwegen om bypassing agents altemerend te geven. De groep uit Israël deed in 2009 eerst een in vitro studie naar de effecten van gecombineerde toediening van FEIBA® en recombinant geactiveerd factor VII op trombinegeneratie in vijf patiënten met een hoge titer remmer (range 8-1300 BU). Vervolgens behandelden zij 400 bloedingen met een altemerend regime van 30-70 microgr/kg recombinant geactiveerd factor VII (Novoseven®) en 20-30E/kg FEIBA®. Hierbij werd de halfwaardetijd in acht genomen: de recombinant geactiveerd factor VII werd zes uur na de FEIBA® gegeven en de FEIBA® twee uur na de recombinant geactiveerd factor VII. Er werden geen bijwerkingen, met name geen tromboses gezien (Martinowitz, 2009). Buiten de groep in Israël werden er geen publicaties over deze strategie gevonden.

#### Behandeling van bloedingen bij patiënten met hemofilie B en een remmer

Het is duidelijk dat ook patiënten met hemofilie B en remmers behandeld kunnen worden met recombinant geactiveerd factor VII in dezelfde dosis als bij hemofilie A. Het gebruik van FEIBA® wordt ontraden in verband met het risico op een allergische reactie op de factor IX die in FEIBA® zit (Collins, 2013).

#### Referenties

- Antunes SV, Tangada S, Stasyshyn O, et al. Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA® NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors. *Haemophilia* 2014;20:65-72.
- 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;109:546-551.
- Carcao M, Shapiro A, Staber JM, et al. Recombinant factor VIII Fc fusion protein for immune tolerance induction in patients with severe haemophilia A with inhibitors—A retrospective analysis. *Haemophilia* 2018;24:245-252.
- Collins PW, Chalmers E, Hart DP, et al. Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition). *Br J Haematol* 2013;160:153-170.
- Hartmann R, Feenstra T, Valentino L, et al. In vitro studies show synergistic effects of a procoagulant bispecific antibody and bypassing agents. *J Thromb Haemost* 2018;16:1580-1591.
- Hay CRM and DiMichele DM. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. *Blood* 2012;119:1335-44.
- Kavakli K, Demartis F, Karimi M, et al. Safety and effectiveness of room temperature stable recombinant factor VIIa in patients with haemophilia A or B and inhibitors: Results of a multinational, prospective, observational study. *Haemophilia* 2017;23:575-582.
- Konkle BA, Ebbesen LS, Erhardtson E, et al. Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors. *J Thromb Haemost* 2007;5:1904-1913.
- 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;13:249-255.
- Leissinger C, Gringeri A, Antmen B, et al. Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors. *N Engl J Med* 2011;365:1684-92.
- Livnat T, Budnik I, Levy-Mendelovich S, et al. Combination of hemostatic therapies for treatment of patients with hemophilia A and inhibitors. *Blood Cells Mol Dis.* 2017;66:1-5.
- Ljung R, Auerswald G, Benson G, et al. Inhibitors in haemophilia A and B: Management of bleeds, inhibitor eradication and strategies for difficult-to-treat patients. *Eur J Haematol* 2019;102:111-122.
- Martinowitz U, Livnat T, Zivelin A, et al. Concomitant infusion of low doses of rFVIIa and FEIBA in haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia* 2009;15:904-910.
- Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al. Efficacy of emicizumab prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med* 2017;377:809-818.
- Santagostino E, Morfini M, Auerswald G, et al. Paediatric haemophilia with inhibitors: existing management options, treatment gaps and unmet needs. *Haemophilia* 2009, 15, 983-989.
- Scharrer I. Recombinant factor VIIa for patients with inhibitors to factor VIII or IX or factor VII deficiency. *Haemophilia* 1999;5:253-259.
- Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* 2013;19:e1-e47.
- Valentino LA, Kempton CL, Kruse-Jarres R, et al. US Guidelines for immune tolerance induction in patients with haemophilia a and inhibitors. *Haemophilia* 2015;21:559-67.
- Young G, Liesner R, Chang T, et al. A multicenter, open-label phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors. *Blood* 2019;134:2127-2138.

#### Bewijskracht literatuur

Er zijn 2 prospectieve onderzoeken gedaan naar de effectiviteit van emicizumab ter preventie van bloedingen bij patiënten met ernstige hemofilie A met remmers (Oldenburg, 2017; Young, 2019). In beide onderzoeken werd niet gerandomiseerd vergeleken met standaardtherapie. Hierdoor is de bewijskracht beperkt.

Level 2, consistent.

Voor de behandeling van bloedingen bij patiënten met hemofilie A met een remmer werd een gerandomiseerd vergelijkend onderzoek gedaan tussen FEIBA® en geactiveerd recombinant factor VII (Astermark, 2007). Er werd hierbij geen verschil in effectiviteit tussen beide middelen gevonden.

Level 1, consistent.

Verder zijn er geen direct vergelijkende prospectieve gerandomiseerde onderzoeken gedaan zodat de bewijskracht beperkt blijft.

#### Zoeken en selecteren

Er werd geen systematische search gedaan. Er werd gebruik gemaakt van bekende richtlijnen en de daarin vermelde relevante referenties en bij de auteurs bekende relevante publicaties.

#### Zoekverantwoording

Niet van toepassing.

#### Evidence tabellen

Er zijn geen evidence tabellen.

#### Overwegingen

Voor de behandeling van bloedingen bij patiënten met hemofilie A met een remmer werd een gerandomiseerd onderzoek gedaan naar de effectiviteit van FEIBA® en geactiveerd recombinant factor VII. Hierbij werd geen verschil in effectiviteit gevonden. Voor de profylaxe van bloedingen bij deze patiënten werd geen vergelijkend onderzoek gedaan. Aangezien FEIBA® een langere halfwaardetijd heeft dan geactiveerd recombinant factor VII, ±6 uur respectievelijk 2 uur, gaat bij gebruik van een bypassing agent als profylaxe van bloedingen de voorkeur uit naar FEIBA®. Door de langere halfwaardetijd is profylaxe met FEIBA® waarschijnlijk effectiever dan met geactiveerd recombinant factor VII.

In de internationale ITI studie waarin een vergelijking werd gemaakt tussen een lage en een hoge dosis ITI bleek dat er bij de hoge dosering minder bloedingen optraden (Hay, 2012). Op grond hiervan kan overwogen worden het ITI behandelingschema te intensiveren met als eerste stap het verhogen van de frequentie van de infusies om het optreden van bloedingen te verminderen.

De pathofysiologische verklaring van de trombotische complicaties gezien bij patiënten waarbij emicizumab gecombineerd werd met hoge dosis FEIBA® gedurende meer dan 24 uur berust op de combinatie van twee mechanismen, waardoor trombinegeneratie verhoogd wordt: een toediening van geactiveerde stollingsfactoren (II, VII, IX, X) en tegelijkertijd een toename van het substraat voor emicizumab: FIX en FX (Hartmann, 2018).

Er zijn op dit moment onvoldoende data gepubliceerd en er is onvoldoende ervaring om een beslissing te maken over de noodzaak van remmer eradication in dit tijdperk van emicizumab. Belangrijke argumenten zullen zijn of behandeling met emicizumab ook na een periode van enkele jaren geen bijwerkingen heeft en of het aantal patiënten dat antistoffen tegen emicizumab maakt laag blijft. Derhalve is het op dit moment niet duidelijk of ITI achterwege gelaten kan worden. Zie voor verdere overwegingen de paper van Carcao et al. (Carcao, 2019).

Wat zijn de diagnostische en therapeutische opties bij pijn en beperkingen veroorzaakt door gewrichts- en spierbloedingen in het verleden bij patiënten met hemofilie?

**Aanbevelingen**

1. Behandel chronische klachten van het bewegingsapparaat in eerste instantie conservatief met pijnstilling, leefstijladviezen en verwijs naar een fysiotherapeut (verbonden aan het hemofiliebehandelcentrum), ergotherapeut en/of revalidatiearts.
2. Overweeg naast lichamelijk onderzoek, echo of MRI om chronische synovitis aan te tonen dan wel uit te sluiten.
3. Behandel chronische synovitis in eerste instantie met 6-12 weken profylaxe waarbij gestreefd wordt naar dalspiegels van 2-5 IE/dL in combinatie met een COX-2 ontstekingsremmer en fysiotherapie. Indien dit onvoldoende effect heeft, overweeg dan (radioactieve) synovectomie.
4. Overweeg bij patiënten met een pijnlijke invaliderende artropathie, die niet reageert op conservatieve behandeling, een orthopedische ingreep zoals bijvoorbeeld een gewricht vervangende operatie of artrodese.
5. Monitor pijn en andere gewrichtsklachten en beperkingen in activiteiten tenminste een maal per jaar bij kinderen en minimaal één keer per 5 jaar bij volwassenen met ernstige of matig ernstige hemofilie.

**Onderbouwing**

*Inleiding*

Gewrichtsbloedingen veroorzaken schade aan alle componenten van het gewricht en kunnen leiden tot (chronische) synovitis, kraakbeenschade, veranderingen aan het subchondrale bot en een gefibroseerd kapsel.

**(Chronische) synovitis**

Bij een gewrichtsbloeding wordt het gewricht blootgesteld aan allerlei schadelijke componenten in het bloed, zoals ijzer en ontstekingsmediatoren. Het synovium is verantwoordelijk voor het opruimen hiervan. Tijdens het opruimproces na een gewrichtsbloeding komt toxisch heem vrij dat kan neerslaan in het synovium in de vorm van hemosiderine (Roosendaal, 1998). Dit induceert een ontstekingsreactie en proliferatie van het synovium. Hierdoor neemt de zuurstofbehoefte van het synovium toe wat de afgifte stimuleert van groeifactoren waaronder 'vascular-derived endothelial growth factor' (VEGF) en daarmee de neoangiogenese (Acharya, 2011) Zo kan er een vicieuze cirkel ontstaan van bloeding – inflammatie en proliferatie – bloeding, doordat het verdikte en ontstoken synovium vatbaar is voor mechanische schade en het ontstaan van fragiele nieuwe bloedvaten. Wanneer deze cirkel niet doorbroken wordt en de klachten langer dan drie maanden blijven bestaan, is er sprake van een chronische synovitis.

**Hemofilie-artropathie**

Door recidiverende bloedingen ontstaat naast hypertrofie van de synoviale membraan (onherstelbare) schade aan het kraakbeen van het gewricht, hemofilie-artropathie. Deze schade wordt zowel veroorzaakt door de synoviale veranderingen en de bijkomende verhoogde productie van katabole enzymen en cytokinen (Roosendaal, 1998) als door directe effecten van bloed op kraakbeen (Christensen, 2018). Onderzoek suggereert dat beide pathologische processen parallel aan elkaar verlopen en elkaar beïnvloeden. Intra-articulair bloed veroorzaakt activatie van de chondrocyten met productie van kraakbeen-degenererende enzymen en bovendien apoptose van de chondrocyt waardoor de schade niet hersteld kan worden (Roosendaal, 1999; Hooiveld, 2003). Bovendien treedt er activatie op van de synoviale membraan door depositie van ijzer afkomstig van afbraak van de erythrocyten (Valentino, 2007). Hierdoor ontstaat een ontstekingsreactie met productie van katabole enzymen en cytokinen. Door hyperplasie en inflammatie van de synoviale membraan is er een verhoogde zuurstofbehoefte leidend tot vaatnieuwvorming (Acharya, 2011). Deze nieuwe fragiele vaten zijn kwetsbaarder en kunnen een vicieuze cirkel induceren van bloeding – schade – bloeding.

De ossale veranderingen die gezien worden in het kader van hemofilie-artropathie bestaan uit cystevorming, osteoporose, subchondrale sclerose, osteofytformatie, verbreding van de epifyse (indien bloedingen optreden voor het sluiten van de groeischijf) en gewrichtsspleetvernauwing met daarbij standsafwijkingen. De pathofysiologie van deze ossale afwijkingen is lastig te onderzoeken en daarmee is het tot op heden niet goed begrepen. Ditzelfde geldt voor de (mate van) fibrosing van het gewrichtskapsel. Van het ontstaan van osteoporose wordt aangenomen dat het een multifactorieel proces is, veroorzaakt door een afname in fysieke belasting, de artropathie zelf, een verlaagde BMI en een eventuele HIV en/of hepatitis C infectie en diens behandeling. Bovendien blijkt een bloeding zelf ook direct te leiden tot activatie van osteoclasten (Melchiorre, 2012; Lau, 2014).

**Diagnostiek**

Voor de diagnostiek van gewrichtsklachten bij hemofilie zijn de anamnese en het lichamelijk onderzoek de belangrijkste pijlers. (Chronische) synovitis kenmerkt zich door een (meestal) pijnloze zwelling van het gewricht, palpabele zwelling van het synovium zonder of met slechts een geringe bewegingsbeperking. Dit gaat vaak gepaard met atrofie van de omgevende spieren en een directe instabiliteit van het gewricht. Op de röntgenfoto worden aanvankelijk slechts geringe afwijkingen gezien, zoals een zwelling van de weke delen, ontkalking en vergroting van de epifysair schijven. Met een echo-doppler kan synoviale hypertrofie en toegenomen vascularisatie (doppler) vastgesteld worden. Met 'magnetic resonance imaging' (MRI) kunnen proliferatie van de synoviale membraan en neerslag van ijzerpigment worden vastgesteld, met toevoeging van contrastvloeistof kan inflammatie gedetecteerd worden (Querol, 2012; Lundin, 2012) Hemofilie-artropathie wordt op het niveau van het aangedane gewricht gekenmerkt door pijn, bewegingsbeperking in meerdere richtingen en mogelijk standsafwijking. Tijdens opvlammingen kan er ook sprake zijn van een synoviale zwelling van het gewricht, wat per abuis voor een bloeding kan worden aangezien (Timmer, 2015). Echo kan helpen bij de differentiatie tussen een bloeding en een opvlamming van hemofilie-artropathie (Timmer, 2015).

Met name als er meer gewrichten van één extremitet en meer extremiteten zijn aangedaan zal de patiënt een toenemende achteruitgang in activiteiten en participatie ervaren. De pijn is onder te verdelen in startpijn, pijn na (langdurige) belasting en nachtelijke pijn. De pijnklachten kunnen wisselend aanwezig zijn. Er is geen directe relatie tussen afwijkingen op de röntgenfoto en de klachten van het desbetreffende gewricht (Wallny, 2002a). De mate van degeneratie kan worden bepaald met behulp van de score volgens Pettersson (Wallny, 2002a).

Conventionele radiologie wordt gebruikt om de ontwikkeling en progressie van hemofilie-artropathie te inventariseren. De foto's van de desbetreffende gewrichten worden beoordeeld op de aanwezigheid van osteoporose, epifyseale verbreding, irregulariteit van het subchondrale oppervlak, gewrichtsspleetvernauwing, subchondrale cystevorming, erosies, incongruentie en deformiteiten (Pettersson, 1980). Dit zijn veranderingen die pas later in de ontwikkeling van artropathie optreden.

Voor het opsporen van vroege veranderingen in een gewricht of voor planning van een orthopedische ingreep kan gebruik gemaakt worden van MRI.

**Conclusies**

SORT grade	Conclusie
C	De therapie bij chronische artropathie wordt geïndividualiseerd op basis van het klinisch beeld en de sociale context en niet (alleen) op de afwijkingen op de beeldvorming. <i>(expert opinion/consensus)</i>
C	Pijnbestrijding en actieve oefentherapie, gericht op functioneren, kunnen beperkingen van activiteiten verminderen en de participatie doen toenemen. <i>(Strike, 2016; expert opinion/consensus)</i>
C	Bij (chronische) synovitis dient dagelijks profylaxe te worden gegeven gedurende zes weken in combinatie met actieve oefentherapie. <i>(Roosendaal, 1995; expert opinion)</i>
B	Bij (chronische) synovitis is (radioactieve) synoviorthese aangewezen bij onvoldoende resultaat na 12 weken dagelijkse profylaxe. <i>(Querol-Giner, 2017; Rodriguez-Merchan, 2014)</i>
C	Bij een (chronische) synovitis die niet reageert op verhoogde profylaxe met stollingsfactorconcentraat kan ook een intra-articulaire injectie met corticosteroiden worden overwogen om de vicieuze cirkel te doorbreken. <i>(Shupak, 1988; Fernández, 1997)</i>
C	Bij (chronische) synovitis is (arthroscopische) synovectomie aangewezen als er op de X-foto's/MRI cysten te zien zijn. <i>(expert opinion/consensus)</i>

C	Alvorens operatief ingrijpen te overwegen dient een periode van functionele oefentherapie te worden. Bij enkelklachten dient een operatieve ingreep vooraf te worden gegaan door een schoenaanpassing en/of een proefkoker. ( <i>De Kleijn, 2006; De la Corte-Rodriguez, 2015</i> )
B	Patiënten met een pijnlijke invaliderende artropathie die niet reageert op conservatieve behandeling, kunnen mogelijk in aanmerking komen voor gewricht vervangende operaties c.q. enkelartrodese, ongeacht de leeftijd. Het streven hierbij is vermindering van pijn en verbetering van activiteiten en participatie. ( <i>Bluth, 2013; Moore, 2016; Marshall Brooks, 2011; Eckers, 2018; Wendt, 2011</i> )
C	Orthopedische ingrepen bij hemofilie dienen altijd in een ziekenhuis plaats te vinden waaraan een hemofilie behandelcentrum is verbonden en door een orthopedisch chirurg met ervaring met hemofilie. ( <i>expert opinion/consensus</i> )

## Samenvatting literatuur

### Resultaten

#### Algemeen

Er zijn geen gerandomiseerde klinische trials over de orthopedische behandeling van hemofilie-artropathie gepubliceerd; publicaties zijn veelal case series, voornamelijk over synovitisbehandeling en knieprotheses. Hieronder worden de resultaten besproken van de meest recente relevante literatuur.

#### Oefentherapie/conservatieve therapie

Onderdeel van de synovitis behandeling is fysiotherapie. Kracht en stabiliteit kunnen echter pas worden opgebouwd wanneer het synovitis beeld is verbeterd. Oefentherapie is gericht op stabiliteit van het desbetreffend gewricht en wordt pas meer functioneel als voldoende stabiliteit bereikt is en met name, de zwelling wegblijft. Altijd is het evenwicht tussen de belastbaarheid en belasting het uitgangspunt van de benadering. In geval van artropathie kan oefentherapie nuttig zijn bij het verbeteren van het fysieke functioneren en de algehele conditie, waarbij handhaven van activiteiten en participatie het hoofddoel is. De belasting en belastbaarheid dienen op elkaar te worden afgestemd.

Strike *et al* toonden met behulp van een Cochrane review aan dat de meeste oefenprogramma's verbetering gaven van een of meer klachten met name pijn, bewegingsuitslagen, kracht en loopvermogen (Strike, 2016). Hydrotherapie is mogelijk effectiever ten aanzien van reductie van pijnklachten dan droog oefenen. Functionele oefeningen lijken effectiever dan statische oefeningen ter bevordering van de spierkracht (Strike, 2016).

In een studie onder 13 patiënten met artropathie werd het effect van driemaal per week oefentherapie of sport op de gewrichtsuitslagen vergeleken met 36 patiënten die geen oefentherapie kregen of niet aan sport deden (Harris, 2006). De oefengroep toonde een significante verbetering van de bewegingsuitslagen ten opzichte van de niet geoefende groep ( $p=0,003$ ). Zij suggereren dat verdere achteruitgang van een gewricht kan worden voorkomen door verbetering van de spierkracht, mede omdat hierdoor ook bloedingen worden voorkomen.

Vooraf bij enkelklachten is aandacht voor schoeisel, gebruik van inlays en orthoses en zo nodig orthopedisch schoeisel van belang om klachten te verminderen en chirurgisch ingrijpen uit te stellen (De la Corte-Rodriguez, 2015). Bij een orthopedische ingreep, onafhankelijk van het gewricht dat wordt geopereerd, is pre- en post operatief fysiotherapie van essentieel belang. Het is onderdeel van een *comprehensive care setting* die als doel heeft om een zo goed mogelijk eindresultaat te bereiken (De Kleijn, 2006).

#### Radiosynovectomie

Querol-Giner *et al* evalueerden het effect van radiosynovectomie (RS) in 71 patiënten bij wie in totaal 174 procedures werden uitgevoerd in verband met recidiverende bloedingen: 90Y in knieën en 186Re in ellebogen en schouders (Querol-Giner, 2017). RS resulteerde in een significante reductie van het aantal bloedingen van in totaal 582 voor de interventie naar 168 na de interventie,  $P < 0,001$ . Men constateerde echter een leeftijdsafhankelijk toename van de artropathie die niet werd beïnvloed door het al dan niet hebben ondergaan van een RS.

Rodriguez-Merchan evalueerde 443 gewrichten bij 345 patiënten die werden behandeld met RS. De gemiddelde leeftijd was 23,7 jaar (range 6-53), en gemiddelde follow-up 18,5 jaar (range: 6 maanden – 38 jaar). Er werden 1 tot 3 injecties gegeven met een interval van 6 maanden. Het aantal bloedingen nam af met 64%, de mate van synovitis met 31% en de gewrichtspijn met 69%. Röntgenologisch was er geen verbetering te zien. 28 patiënten ondergingen uiteindelijk een artroscopische synovectomie. Ze concluderen dat RS is een veilige en gemakkelijk uit te voeren methode is voor de behandeling van synovitis, maar dat bij ernstige synovitis meer dan één procedure noodzakelijk is (Rodriguez-Merchan, 2014).

#### Intra-articulaire injectie met corticosteroiden

De behandeling van synovitis door middel van intra-articulaire corticosteroidinjectie is beschreven in enkele case series. Shupak *et al* evalueerden het effect van intra-articulaire behandeling met methylprednisolon in 19 gewrichten met synovitis van 10 hemofilie patiënten (Shupak, 1988). Een subjectieve verbetering na 24 uur werd beschreven bij 79% en dit effect hield aan tot 8 weken in 58%. Ook nam het aantal bloedingen af in de 8 weken na injectie. Een case serie van 10 knieën beschreven door Rodriguez-Merchán liet een afdoende resultaat in 70% zien 1 jaar na injectie met methylprednisolon (Rodriguez-Merchán, 1994). Fernández-Palazzi *et al* evalueerden het effect van herhaalde injecties met dexamethason bij chronische synovitis in 34 patiënten (Fernández-Palazzi, 1997). De dexamethason werd herhaaldelijk toegediend, 3 maal à 3 weken waarna minimaal 6 maanden rust en dit kon tot 3 maal herhaald worden. Dit resulteerde in een goede subjectieve verbetering bij 19 patiënten en een goede objectieve verbetering bij 22 patiënten. Een recente studie van Martin *et al* beschrijft het effect van echogeleide corticosteroid injectie bij artropathische pijn in 25 patiënten (14 enkels, 13 ellebogen, 18 knieën) (Martin, 2017). De mediane pijnscore daalde van 7/10 naar 1/10, meestal al binnen 24 uur. De pijnreductie hield mediaan 8 weken aan (range 1-16 weken).

#### Osteotomie

De indicatie voor een correctieve osteotomie van femur of tibia is artropathie al dan niet in combinatie met een standsafwijking van het gewricht om een gewrichts vervangende operatie te voorkomen. Gezien de goede resultaten van gewrichts vervangende operaties (zie verder), wordt het echter in de praktijk niet vaak meer verricht, en heeft ook niet de voorkeur. Wallny *et al* verrichten bij 9 patiënten 11 intertrochantaire varus osteotomieën ivm artropathie van de heup. In zeven gevallen werd een klinische verbetering gezien, tweemaal een verslechtering en tweemaal geen verandering van het klinisch beeld. Ze stellen dat op basis van hun studie niet geconcludeerd kan worden dat een trochanter osteotomie altijd te verkiezen is boven een totale heupprothese (Wallny, 2002b).

Trieb *et al* rapporteerden de resultaten van 10 osteotomieën bij 7 patiënten. Er werd zeven maal een osteotomie van de tibia en driemaal een supracondylaire osteotomie verricht. Zeven keer werd een verbetering van de klachten gezien, maar er trad geen verbetering van de knie functie op. Na gemiddeld 6,6 jaar werd bij vier patiënten zes maal een totale knie prothese geplaatst ivm toename van de klachten. Ze concluderen dat een osteotomie leidt tot uitstel van plaatsen van een knieprothese (Trieb, 2004).

#### Radiuskopextirpatie

De indicatie voor een radiuskopextirpatie is mechanische blokkade, pijn, synoviale impingement en recidiverende bloedingen ten gevolge van erosie en vergroting van de radiuskop. Atalar *et al* rapporteerden de resultaten van radius extirpatie bij 14 patiënten met ernstige artropathie met pijn: een verbetering van pijn (VAS 6,5 naar 2), verbetering van rotaties en goed effect op het dagelijks functioneren. De VAS pijn score nam af van 6,5 naar 2,2, de rotatie van de elleboog verbeterde en alle 14 patiënten toonden een verbetering van het dagelijks functioneren (Mayo elbow performance score). Ze concluderen dat extirpatie van het radiuskopje een effectieve en veilige ingreep is voor patiënten met ernstige radiocapitulaire artropathie (Atalar, 2016). Silva *et al* evalueerden de resultaten van 40 extirpaties van de radius kop. Gemiddelde follow-up was 7,7 jaar. Na 5 jaar 63 graden verbetering van pro- en supinatie werd gezien, maar slechts 2 graden verbetering van de flexie en extensie. Er was een complicatie in de vorm van zenuw uitval die na 6 maanden was genezen. Zeven patiënten hadden een tweede ingreep nodig om het uiteindelijke resultaat te bereiken (Silva, 2007).

#### Enkel artrodese

De indicatie voor een enkelartrodese is pijn en dysfunctioneren als gevolg van ernstige artropathie. Bluth *et al* evalueerden de resultaten van 57 enkelartrodese van het bovenste en/of onderste spronggewricht (BSG/OSG) bij 45 patiënten. Gemiddelde follow-up was 6,6 jaar. Aanvankelijk trad in 10% geen vergroeiing op na een artrodese van het BSG, en in 8.3% na een artrodese van het OSG. Na introductie van een nieuwe operatietechniek was dit 3,5 respectievelijk 5,6%. 75% van de patiënten had geen pijn meer, de overige 25% had een VAS score van 3-10. Patiënten functioneerden goed en loopafstand was sterk verbeterd. Zij concluderen dat artrodese de pijn vermindert en het functioneren verbetert (Bluth, 2013).

#### Knievervanging

De indicatie voor een knievervanging (TKP) is ernstige artropathie met pijn, en/of verminderd functioneren en/of recidiverende ernstige bloedingen.

Een meta-analyse van Moore *et al* onder 20 studies laat de resultaten zien van 336 TKPs bij 254 patiënten met hemofilie-artropathie. De gemiddelde follow-up was 6,3 jaar. Er werd een significante

Een meta-analyse van Moore et al. onderzocht studies naar de resultaten zien van 500 tot 6 bij 207 patiënten met hemofilie opname. De gemiddelde follow-up was 9,3 jaar. Er werd een significante verbetering van de knie functie gezien (10 gr extensie en 16 gr flexie van de knie), het effect op pijn wordt niet gemeld. Klinische en functionele verbetering gemeten middels knie-specifieke vragenlijsten was significant (klinisch 37,9 punten verbetering (effect size 3,21) en functioneel 13,5 punten toename (effect size 1,5). Na 106 operaties werd een complicatie gemeld. Het betrof vooral bloedingen (26x), late infecties (12x) en loslating (11x). In 21 gevallen was een revisie noodzakelijk. Ze concluderen dat TKP leidt tot een toename activiteiten van de patiënt (Moore, 2016).

### Heupvervangning

De indicatie voor heup vervanging (THP) is pijn en functionele beperking. In een review evalueerden Parsa et al in 11 case reports en 9 series het effect van THP bij hemofilie patiënten. Zij concludeerden dat de resultaten, net als bij deze ingreep bij niet hemofilie, goed zijn mits de stolling goed wordt gecontroleerd en de revalidatie rustig wordt uitgevoerd (Parsa, 2018).

### "Multiple-joint procedures"

Indien meer dan één gewricht ernstig is aangedaan kan overwogen worden om tijdens een opname meer dan een orthopedische ingreep te laten plaats vinden, zogenaamde multi-joint procedures. Dit spaart stollingsfactorconcentratie maar vereist een intensieve revalidatie en begeleiding door een ervaren team bestaande uit fysiotherapeut, revalidatie arts, orthopedisch chirurg, hemofiliearts en verpleegkundige (Schild, 2009). Gezien de belasting is begeleiding door de maatschappelijk werker van het hemofiliebehandelcentrum aangewezen. De Kleijn et al beschreven de ervaring van meer dan één orthopedische ingreep tijdens een opname bij 54 patiënten met een gemiddelde follow-up van 12 jaar. Er werden tien verschillende combinaties van THP, TKP en enkelartrodeses uitgevoerd. Het klinisch verloop was van deze groep was gunstig. Er een verbetering in activiteiten en participatie (De Kleijn, 2011).

### Referenties

- o Acharya SS, Kaplan RN, Macdonald D, et al. Neoangiogenesis contributes to the development of hemophilic synovitis. *Blood* 2011;117(8):2484-93.
- o Atalar AC, Koc B, Birisik F, Ersen A, Zulfikar B. Benefits of radial head excision in patients with haemophilia: mid-term functional results. *Haemophilia* 2016;22(1):e25-9.
- o Bluth BE, Fong YJ, Houman JJ, et al. Ankle fusion in patients with haemophilia. *Haemophilia* 2013;19(3):432-37.
- o Christensen KR, Kjølgaard-Hansen M, Nielsen LN, et al. Rapid inflammation and early degeneration of bone and cartilage revealed in a time-course study of induced haemarthrosis in haemophilic rats. *Rheumatology* 2019;58(4):588-99.
- o De Kleijn P, Blamey G, Zourikian N, et al. Physiotherapy following elective orthopaedic procedures. *Haemophilia* 2006;12 Suppl 3:108-12.
- o De Kleijn P, Fischer K, Vogely H, et al. In-hospital rehabilitation after multiple joint procedures of the lower extremities in haemophilia patients: clinical guidelines for physical therapists. *Haemophilia* 2011;17(6):971-8.
- o De Kleijn P, Sluiter D, Vogely H, et al. Long-term outcome of multiple joint procedures in haemophilia. *Haemophilia* 2014;20(2):276-81.
- o De La Corte-Rodriguez H, Rodriguez-Merchan EC, Jimenez-Yuste V. Consecutive radiosynovectomy procedures at 6-monthly intervals behave independently in haemophilic synovitis. *Blood Transfus.* 2013;11(2):254-9.
- o De la Corte-Rodriguez H, Rodriguez-Merchan EC. The current role of orthoses in treating haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2015;21(6):723-30.
- o Dunn AL, Busch MT, Wylie JB, Sullivan KM, et al. Arthroscopic synovectomy for hemophilic joint disease in a pediatric population. *J Pediatr Orthop.* 2004;24(4):414-26.
- o Eckers F, Bauer DE, Hingsammer A, et al. Mid- to long-term results of total ankle replacement in patients with haemophilic arthropathy: A 10-year follow-up. *Haemophilia* 2018;24(2):307-15.
- o Fernández-Palazzi F, Caviglia HA, Salazar JR, López J, Aoun R. Intraarticular dexamethasone in advanced chronic synovitis in hemophilia. *Clin Orthop Relat Res.* 1997(343):25-9.
- o Harris S, Boggio LN. Exercise may decrease further destruction in the adult haemophilic joint. *Haemophilia* 2006;12(3):237-40.
- o Hilliard P, Funk S, Zourikian N, et al. Hemophilia joint health score reliability study. *Haemophilia* 2006;12(5):518-25.
- o Hooveld MJ, Roosendaal G, van den Berg HM, et al. Haemoglobin-derived iron-dependent hydroxyl radical formation in blood-induced joint damage: an in vitro study. *Rheumatology* 2003;42(6):784-90.
- o Horoszowski H, Heim M, Schulman S, et al. Multiple joint procedures in a single operative session on hemophilic patients. *Clin Orthop Relat Res.* 1996(328):60-4.
- o Journeycake JM, Miller KL, Anderson AM, et al. Arthroscopic synovectomy in children and adolescents with hemophilia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003;25(9):726-31.
- o Lau AG, Sun J, Hannah WB, et al. Joint bleeding in factor VIII deficient mice causes an acute loss of trabecular bone and calcification of joint soft tissues which is prevented with aggressive factor replacement. *Haemophilia* 2014;20(5):716-22.
- o Lundin B, Manco-Johnson ML, Ignas DM, et al. An MRI scale for assessment of haemophilic arthropathy from the International Prophylaxis Study Group. *Haemophilia* 2012;18(6):962-70.
- o Lane H, Siddiqi AE, Ingram-Rich R, et al. Functional outcomes following ankle arthrodesis in males with haemophilia: analyses using the CDC's Universal Data Collection surveillance project. *Haemophilia* 2014;20(5):709-15.
- o Marshall Brooks M, Tobase P, Karp S, et al. Outcomes in total elbow arthroplasty in patients with haemophilia at the University of California, San Francisco: a retrospective review. *Haemophilia* 2011;17(1):118-23.
- o Martin EJ, Cooke EJ, Ceponis A, Barnes RF, Moran CM, Holle S, et al. Efficacy and safety of point-of-care ultrasound-guided intra-articular corticosteroid joint injections in patients with haemophilic arthropathy. *Haemophilia.* 2017;23(1):135-43.
- o Melchiorre D, Milia AF, Linari S, et al. RANK-RANKL-OPG in hemophilic arthropathy: from clinical and imaging diagnosis to histopathology. *J Rheumatol.* 2012;39(8):1678-86.
- o Moore MF, Tobase P, Allen DD. Meta-analysis: outcomes of total knee arthroplasty in the haemophilia population. *Haemophilia* 2016;22(4):e275-85.
- o Parsa A, Azizbaig Mohajer M, Mirzaie M. Hip arthroplasty in haemophilia: a systematic review. *Hip Int.* 2018;28(5):459-67.
- o Pettersson H, Ahlberg A, Nilsson IM. A radiologic classification of hemophilic arthropathy. *Clin Orthop Relat Res.* 1980(149):153-9.
- o Querol F, Rodriguez-Merchan EC. The role of ultrasonography in the diagnosis of the musculo-skeletal problems of haemophilia. *Haemophilia* 2012;18(3):e215-26.
- o Querol-Giner M, Perez-Alenda S, Aguilar-Rodriguez M, et al. Effect of radiosynoviorthesis on the progression of arthropathy and haemarthrosis reduction in haemophilic patients. *Haemophilia* 2017;23(6):e497-e503.
- o Rodríguez-Merchán EC, Villar A, Orbe A, Magallón M. [Intra-articular methylprednisolone therapy in chronic hemophilic synovitis of the knee]. *Rev Clin Esp.* 1994;194(6):480-2.
- o Rodríguez-Merchan EC, De la Corte-Rodriguez H, Jimenez-Yuste V. Radiosynovectomy in haemophilia: long-term results of 500 procedures performed in a 38-year period. *Thromb Res.* 2014;134(5):985-90.
- o Rodríguez-Merchan EC, Valentino LA. Safety of radiation exposure after radiosynovectomy in paediatric patients with haemophilia. *Haemophilia* 2015a;21(4):411-18.
- o Rodríguez-Merchan EC, Gomez-Cardero P, Martinez-Lloreda A, et al. Arthroscopic debridement for ankle haemophilic arthropathy. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2015b;26(3):279-81.
- o Rodríguez-Merchan EC. Total ankle replacement or ankle fusion in painful advanced hemophilic arthropathy of the ankle. *Expert Rev Hematol.* 2015c;8(6):727-31.
- o Roosendaal G, De Kleijn P, Mauser-Bunschoten EP. Treatment of chronic synovitis. Heijnen, L editor. *Recent advances in rehabilitation in haemophilia*; 1995:8-18. UK: Medical Education Network Survey; 1995.
- o Roosendaal G, Vianen ME, Wenting MJ, et al. Iron deposits and catabolic properties of synovial tissue from patients with haemophilia. *J Bone Joint Surg Br.* 1998;80(3):540-45.
- o Roosendaal G, Vianen ME, Marx JJ, et al. Blood-induced joint damage: a human in vitro study. *Arthritis Rheum.* 1999;42(5):1025-32.
- o Schild FJ, Mauser-Bunschoten EP, Verbout AJ, et al. Total knee arthroplasty in hemophilic arthropathy: efficiency of clotting factor usage in multijoint procedures. *J Thromb Haemost.* 2009;7(10):1741-3.
- o Shupak R, Teitel J, Garvey MB, Freedman J. Intraarticular methylprednisolone therapy in hemophilic arthropathy. *Am J Hematol.* 1988;27(1):26-9.
- o Sikkema T, Boerboom AL, Meijer K. A comparison between the complications and long-term outcome of hip and knee replacement therapy in patients with and without haemophilia; a controlled retrospective cohort study. *Haemophilia* 2011;17(2):300-3.
- o Silva M, Luck JV, Jr. Radial head excision and synovectomy in patients with hemophilia. *J Bone Joint Surg Am.* 2007;89(10):2156-62.
- o Strike K, Mulder K, Michael R. Exercise for haemophilia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;12:CD011180.
- o Timmer MA, Pisters MF, de Kleijn P, et al. Differentiating between signs of intra-articular joint bleeding and chronic arthropathy in haemophilia: a narrative review of the literature. *Haemophilia* 2015;21(3):289-96.
- o Trieb K, Panotopoulos J, Hartl H, et al. Outcome of osteotomies for the treatment of hemophilic arthropathy of the knee. *Langenbecks Arch Surg.* 2004;389(3):209-12.
- o Valentino LA, Hakobyan N, Rodriguez N, et al. Pathogenesis of hemophilic synovitis: experimental studies on blood-induced joint damage. *Haemophilia* 2007;13 Suppl 3:10-3.
- o Van der Woude JA, Wiegant K, van Heerwaarden RJ, et al. Knee joint distraction compared with total knee arthroplasty: a randomised controlled trial. *Bone Joint J.* 2017;99-B(1):51-8.
- o Van Genderen FR, Westers P, Heijnen L, et al. Measuring patients' perceptions on their functional abilities: validation of the Haemophilia Activities List. *Haemophilia* 2006;12(1):36-46.
- o Van Vulpen LFD, Vogely HC, de Kleijn P, et al. Joint distraction, a promising treatment for severe hemophilic ankle arthropathy; one year follow-up data from a proof of concept open prospective study. *Iron and inflammation: a joint problem in blood-induced arthropathy (Thesis)*; 2017:135-50.
- o Wallny T, Lahaye L, Brackmann HH, et al. Clinical and radiographic scores in hemophilic arthropathies: how well do these correlate to subjective pain status and daily activities? *Haemophilia* 2002a;8(6):802-8.
- o Wallny T, Brackmann HH, L HE, Seuser A, et al. Long-term follow-up after intertrochanteric varus osteotomy for hemophilic arthropathy of the hip. *Haemophilia* 2002b;8(2):149-52.
- o Wendt MC, Sperling JW, Cofield RH. Shoulder arthroplasty in hemophilic arthropathy. *J Shoulder Elbow Surg.* 2011;20(5):783-7.

### Zoeken en selecteren

Er werd voor deze uitgangsvraag in twee tempi een literatuuronderzoek verricht.

Voor de literatuur aangaande orthopedische ingrepen is een brede systematische review verricht. Er werd gezocht met de volgende zoektermen: haemophilia AND (arthropathy OR synovitis OR neurotoma

Voor de literatuur aangaande orthopedische ingrepen is een brede systematische review verricht. Er werd gezocht met de volgende zoektermen: haemophilia AND (arthropathy OR synovitis OR pseudotumor OR contracture) AND (treatment OR therapy) in PubMed zonder restricties. Dit resulteerde in 2050 artikelen. De volgende exclusie criteria werden toegepast: case reports, dierstudies, artikelen over de behandeling van hemofilie in het algemeen (i.e. PK studies, gentherapie, hemostase rondom orthopedische ingrepen etc.), artikelen over uitsluitend fysiotherapie / manuele therapie, pathofysiologie, diagnostiek, kwaliteit van leven bij artropathie van vóór 1990. Na screening van titel en abstract werden 9 artikelen geselecteerd. Op basis van de volledige tekst werden de meest relevante publicaties geselecteerd, deze staan weergegeven in de referentielijst.

Daarnaast is gebruik gemaakt van een Cochrane review uit 2016 gericht op beweeginterventies bij hemofilie (Strike, 2016). Een aanvullende zoekstring met zoektermen "haemophilia AND exercise" vanaf algemeen (niet als uitkomst van interventie), niet-hemofilie, specifieke ervaring lage lonen landen (behalve voor pseudotumor gezien beperkt voorkomen in landen met voldoende stolling), trombo-embolische complicaties, taal anders dan Engels/Frans/Duits, beschrijving van orthopedische status van inhibitorpatiënten (niet therapie), artikelen van vóór 1990. Na titel en abstract screening werden 242 publicaties geselecteerd. Vervolgens werden op basis van de volledige tekst de meest relevante publicaties (originele artikels, reviews en richtlijnen) geselecteerd. Deze staan weergegeven in de referentielijst. Er werd bovendien gebruik gemaakt van de richtlijnen van de WFH website (WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, Joint Replacement Surgery in Hemophilia, Manufactured Shoes and Orthopedic Shoes).

Voor de literatuur aangaande fysiotherapie en manuele therapie is de volgende zoekstrategie gehanteerd: zoektermen "haemophilia AND manual therapy" resulteerde in 38 artikelen. De volgende exclusie criteria werden toegepast: dierstudies, behandeling anders dan manuele therapie, kwaliteit van leven bij artropathie algemeen (niet als uitkomst van interventie), klinimetrische studies, niet-hemofilie, taal anders dan Engels/Frans/Duits, artikelen december 2016 resulteerde in 72 artikelen. De volgende exclusie criteria werden toegepast: dierstudies, geen beweeginterventie, kwaliteit van leven bij artropathie algemeen (niet als uitkomst van interventie), klinimetrische studies, niet hemofilie artropathie of synovitis, taal anders dan Engels/Frans/Duits, artikelen van vóór 1990. Na screening van titel en abstract werden 9 publicaties geselecteerd. Op basis van de volledige tekst werden de meest relevante publicaties geselecteerd, deze staan weergegeven in de referentielijst.

## Overwegingen

### Ad aanbevelingen: Artropathie

Hemofilie-artropathie wordt gekenmerkt door pijn, bewegingsbeperking in meerdere richtingen en mogelijk standsafwijking. Vaak zijn meer dan één gewricht van één extremiteit en meer extremiteiten aangedaan. Met behulp van röntgenfoto's kan de mate van degeneratie worden geobjectiveerd, hierbij wordt de score van Pettersson gebruikt (Pettersson, 1980). Lichamelijk onderzoek met behulp van de hemophilia joint health score (HJHS) en Hemophilia Activity list (HAL) zijn goede methodes om de functie en activiteit bij artropathie te evalueren (van Genderen, 2006; Hilliard, 2006)

De behandeling is in eerste instantie conservatief en gericht op pijnbestrijding in combinatie, leefstijladviezen verwijzing naar een fysiotherapeut en eventueel (schoen)aanpassingen, met als doel functionele verbetering en toename participatie.

Pijnbestrijding bij artropathie kan volgens onderstaand schema:

- Paracetamol 500 mg. Maximale dosering 4 gram paracetamol per dag bij volwassenen.
- Selectieve COX2 remmers: Celebrex (Celecoxib) 100 mg max 2 x dd of meloxicam 2 dd 7,5 mg
- Tramadol capsules 50 mg, of tabletten met gereguleerde afgifte van 100 mg. Maximale dosering 300 mg per dag.
- Oxycotin (oxycodon ret) 2 x daags 10 mg. Combineren met oxynorm zo nodig tot 6 x daags 5 mg. Dosering zo nodig verhogen o.g.v. de pijn.
- Fentanyl pleister start dosering o.b.v. oxycotin gebruik berekenen.

**NB!** Bij opiaten denk aan toevoegen van laxantia in het kader van obstipatie.

NSAID's zijn gecontra-indiceerd i.v.m. het negatieve effect op de plaatjesfunctie. Een enkele keer wordt ibuprofen als pijnstiller gegeven:

- Ibuprofen sup 600 mg max. 3 dd in combinatie met een maagbeschermer of naproxen max. 3 dd 500 mg ook met maagbeschermer.
- Het gebruik van indometacine en diclofenac is gecontraïndiceerd.

Ook wordt ter verlichting van de pijn wel TENS (transcutane elektrische stimulatie) toegepast.

Indien chronische pijn niet met bovenstaande middelen te bestrijden is, bestaat er een indicatie voor orthopedisch ingrijpen of verwijzen naar het pijnteam (poli anesthesie).

### Ad aanbevelingen: Synovitis

#### *Conservatieve behandeling*

Synovitis is een zwelling in een gewricht die onvoldoende reageert op toediening van stollingsfactoren, met meestal een normale bewegingsuitslag van het gewricht en geringe pijnklachten. Dit wordt vaak voorafgegaan door een toename van de bloedingsfrequentie in het aangedane gewricht of een (onder behandelde) ernstige bloeding. Het is een reactie van de synovia op bloed, die op termijn leidt tot kraakbeenschade en artropathie. Synovitis leidt tot instabiliteit, verlies van spierkracht, verminderde proprioceptie en geringer activiteiten- en participatieniveau. Chronische synovitis (synovitis die langer dan 6 weken bestaat) kan worden voorkomen door verder bloedingen te voorkomen.

De initiële behandeling van synovitis is gebaseerd op de volgende drie pijlers:

1. *Stollingsfactoren*; dagelijks 10E/kg factor VIII of 20 E/kg factor IX (streefdalsspiegel 2-5 IE/dL) gedurende 4 weken. Op indicatie dagelijks eerste week 15 E – 25 E/kg factor VIII of 40 E/kg factor IX/.
2. *Ontstekingsremmers* 2 x 100 mg Celebrex, meloxicam 2 dd 7,5 mg of ibuprofen (met protonpompremmer) 2 x dd 400 mg. Kinderen: Celebrex : 2dd 50 mg bij een gewicht van 10-25 kg (bij jeugd reuma wordt 3-6 mg/kg/d gegeven)
3. *Fysiotherapie en ondersteunende maatregelen*, als onderdeel van de revalidatie. Hierbij ligt de nadruk op de balans tussen belasting en belastbaarheid. Volledig immobiliseren van het gewricht wordt afgeraden, om spieratrofie te beperken. Belasting kan opgebouwd worden op basis van zwelling en warmte.

#### *Follow-up*

Indien na 6 weken een duidelijke verbetering is te zien kan terug worden gegaan naar standaard profylaxe. Fysiotherapie continueren indien nog spierfunctieverlies.

Indien na 6 weken geen verbetering, wordt het beleid gecontinueerd en vindt na 12 weken opnieuw evaluatie plaats. Indien dan nog geen verbetering is opgetreden, bestaat er een indicatie voor een synovectomie (radioactief dan wel arthroscopisch).

#### *Synovectomie*

Wanneer na drie maanden behandeling geen verbetering optreedt, kan met behulp van echo of MRI de afwijkingen in het gewricht (onder andere synoviale membraan) geobjectiveerd worden. Een synoviorthese met radioactief Yttrium-90 of Rhenium-188 is geïndiceerd als er hypertrofie van de synoviale membraan en ijzer (hemosiderine)neerslag worden aangetoond (Querol-Giner, 2017). Er bestaat een contra-indicatie voor gebruik van radioactief materiaal indien de botcortex doorbroken is; dit in verband met het verslepen van radioactief materiaal buiten de intra-articulare ruimte.

Bij synoviorthese wordt vier dagen substitutietherapie gegeven (dag 1: streef topspiegel 80-100 IE/dL dag 2-4: streef topspiegel 40-50 IE/dL. Het geïnjecteerde gewricht wordt gedurende drie dagen geïmmobiliseerd. Yttrium-90 en Rhenium-188 hebben een geringe penetratie en een korte halfwaardetijd en worden ook wel bij jonge kinderen toegepast (Rodriguez-Merchan, 2015a). De behandeling kan zo nodig, wanneer er na zes maanden onvoldoende effect is, worden herhaald (De La Corte-Rodriguez, 2013).

Wanneer op de MRI een forse hypertrofie van de synovia wordt vastgesteld, kan er een indicatie zijn voor een arthroscopische 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 maar de kans op een postoperatief hematoom groter. In veel onderzoeken is een afname van de bloedingsfrequentie door deze procedure beschreven (Rodriguez-Merchan, 2014). Ook bij kinderen worden arthroscopische synovectomieën succesvol uitgevoerd (Dunn, 2004 Journeycake 2003).

Na open synovectomieën heeft een hoger percentage patiënten een blijvende bewegingsbeperking van het gewricht. Beide technieken hebben een kans op residu dan wel recidief van de synovitis aangezien en dergelijke procedure nooit volledig is. Na elke synovectomie volgt een revalidatie traject. Na alle genoemde procedures is een begeleiding door een fysiotherapeut geïndiceerd om optimaal functioneel herstel na te streven (De Kleijn, 2006).

#### *Intra-articulare injectie met corticosteroiden*

In Nederland worden corticosteroiden weinig toegepast in de context van hemofilie. De data over intra-articulare behandeling met corticosteroiden bij synovitis zijn schaars. Subjectieve verbetering is beschreven. Men dient zich te realiseren dat het effect veelal kortdurend is en het een invasieve behandeling betreft waarvoor correctie van de stolling noodzakelijk is. In ervaren handen kan het overwogen worden om een vicieuze cirkel te doorbreken als adequate factor VIII of IX toediening onvoldoende resultaat heeft gegeven.

### Ad aanbeveling: Chirurgische ingrepen

Het te verwachten resultaat na orthopedische ingrepen is met name vermindering van de pijn, waardoor meer functionele activiteiten en participatie mogelijk worden.

## Nettoyage

Bij beginnende kraakbeenschade kunnen kraakbeen en botresten middels arthroscopie worden verwijderd, zogenaamde nettoyage. Een nettoyage van de enkel kan uitkomst bieden wanneer conservatieve maatregelen niet meer afdoende zijn en er nog geen indicatie is voor artrodeese, dan wel de wens dit uit te stellen (Rodriguez-Merchan, 2015b). Soms wordt dit gecombineerd met enkeldistractie in studieverband (zie verderop).

## Osteotomie

Osteotomie is een standscorrectie in varus-/valgus- of flexie-/extensierichting, of een derotatie door middel van het doornemen en fixeren van bot. Dit kan een goede oplossing zijn voor bijvoorbeeld heup- en knieproblemen waarbij op bepaalde delen van het articulerende gewricht nog voldoende kraakbeen aanwezig is (Wallny, 2002b). 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 (Trieb, 2004).

## 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 (Atalar, 2016; Silva 2007). Dit geeft vooral een verbetering van de pro- en supinatie en afname van de pijn. 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 zijn.

## Artrodeese

Bij ernstige artropathie van het bovenste spronggewricht van de enkel, die gepaard gaat met een forse bewegingsbeperking, kan een enkelartrodeese worden verricht (Bluth, 2013). De nabehandeling bestaat uit 12 weken gips, waarvan zes weken onbelast. De patiënt heeft na de artrodeese minder pijn en kan met een afwikkelvoorziening onder de schoen een goed looppatroon bereiken (Lane, 2014). Soms is ook een artrodeese van het onderste spronggewricht geïndiceerd. In een enkel geval vindt een pan-artrodeese in een sessie plaats.

## Gewricht vervangende operaties

Deze betreffen voornamelijk de knie en heup vervanging, en in veel mindere mate de elleboog, enkel en schouder (Moore, 2016; Marshall Brooks 2011; Eckers 2018; Wendt, 2011). De lange termijn resultaten wat betreft pijnvermindering en behoud van functionaliteit zijn goed. Bij een pijnlijke artropathie geven kunstgewrichten in ellebogen, knieën en heupen evenals een enkel artrodeese vermindering van pijn en een toename van activiteiten en participatie. Belangrijkste doel van de ingreep is pijnbestrijding. Er worden ook enkelprothesen geplaatst bij patiënten met hemofilie, hoewel nog beperkt in aantal. Het voordeel ten opzichte van de artrodeese is een betere functie van het enkelgewricht postoperatief, nadeel is de levensduur van de prothese en de frequent waargenomen complicaties (Rodriguez-Merchan, 2015c).

Voor knie- en heupprothesen geldt dat hoewel er significant meer bloedingen optreden postoperatief, er geen verhoogd infectierisico is en de overlevingsduur van de prothesen vergelijkbaar is met de niet-hemofilie populatie (Sikkema, 2011).

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 (Horoszewski, 1996; De Kliejn, 2014). De revalidatie na een dergelijke *multiple-joint*-ingreep vereist een ervaren team, dat minimaal bestaat uit een orthopedisch chirurg, hemofiliebehandelaar, fysiotherapeut en revalidatiearts.

## Distractie

Distractie is het middels een fixateur externe (Ilizarov frame) uitéén rekken van de enkel, waardoor kraakbeen herstel kan optreden. In onderzoek verband wordt bij patiënten jonger dan 55 jaar met ernstige artropathie van het bovenste spronggewricht enkeldistractie met behulp van een fixateur externe verricht. De eerste korte termijnresultaten laten een gunstig effect op de klachten en behoud van functionaliteit zien (Van Vulpen, 2017). Er waren geen bloedingcomplicaties, wel had het merendeel van de patiënten een pengatinfectie, die in alle gevallen succesvol behandeld kon worden met een korte antibioticumkuur. Structurele veranderingen waren al na een jaar zichtbaar op röntgenfoto's en MRI's in de vorm van een afname van botcysten en botoedeem, en een verwijding van de gewrichtsspleet. Dit onderzoek is nog gaande, maar enkeldistractie lijkt een veelbelovend alternatief voor jonge hemofilie patiënten met ernstige enkelartropathie om een artrodeese uit te stellen en de beweeglijkheid van het gewricht te behouden. Deze techniek is ook succesvol is gebleken voor knieartrose en kan dus mogelijk ook voor knieartropathie worden toegepast (Van der Woude, 2017).

### • Uitgangsvraag 11 (Hemofilie bij ouderen) ↑ ↓

De hemofilie populatie wordt ouder. De levensverwachting benadert die van de algemene mannelijke populatie. Met de toenemende leeftijd ontstaan lee ftijdsgebonden comorbiditeiten. In patiënten met hemofilie zal het behandelteam in het hemofiliebehandelcentrum een actieve rol moeten nemen in coördinatie en begeleiding binnen bestaande preventieve programma's zoals screening op colorectaal carcinoom en screenen op cardiovasculaire risicofactoren. Bij het uitvoeren van aanvullend onderzoek of voorschrijven van medicatie is het belangrijk dat kennis over hemofilie(behandeling) wordt meegewogen.

### • Uitgangsvraag 11.1 (Cardiovasculair risicomanagement) ↑ ↓

#### Aanbevelingen

1. Geef als hemofilie behandelaar algemene aanbevelingen aan de hemofilie patiënt ter preventie van cardiovasculair lijden.
2. Voer een actief screeningsprogramma uit vanaf de leeftijd van 40 jaar om hypertensie in patiënten met hemofilie vroegtijdig op te sporen.
3. Zorg voor adequate behandeling van hypertensie (zelf of door huisarts).

#### Onderbouwing

##### Inleiding

In dit onderdeel is onderzocht in hoeverre cardiovasculaire risico factoren voorkomen in patiënten met hemofilie in vergelijking met de algemene populatie. Het onderzoek richt zich op hypertensie, hyperlipidemie, roken, obesitas en diabetes mellitus. Het achterliggende doel is om gegronde adviezen te geven over de noodzaak voor screening op cardiovasculaire risicofactoren in hemofilie patiënten.

In tabel 11.1.2 is de 'Summary of Findings' tabel opgesteld. In deze tabel staan de uitkomstmaten centraal, met andere woorden de cardiovasculaire risicofactoren staan in de eerste kolom. Alle studies waarin de vergelijking van prevalenties van cardiovasculaire risico factoren tussen levende, volwassen hemofilie patiënten en de algemene populatie centraal staan, worden meegenomen in de tabel. De resultaten van de verschillende studies zijn per uitkomst opgesomd. De data zijn niet gepoold, omdat de studies onderling te veel verschillen qua leeftijd, populaties waaruit samples hemofilie patiënten komen, vergelijkende populaties en definities. Alle studies in de 'Summary of Findings' tabel zijn observationeel.

##### Conclusies

SORT Grade	Conclusie
B	Hypertensie wordt vaker bij hemofilie patiënten gezien dan in de algemene populatie. (Biere-Rafi, 2011; Sharathkumar, 2011; Franssen van de Putte, 2013; Drygalski, 2013; Pocoski, 2014; Sait, 2014; Wang, 2015)
B	Hypercholesterolemie wordt minder vaak bij hemofilie patiënten gezien dan in de algemene populatie. (Rosendaal, 1990; Biere-Rafi, 2011; Sharathkumar, 2011; Franssen van de Putte, 2013; Pocoski, 2014; Sait, 2014; Wang, 2015; Sood, 2018)
B	Patiënten met hemofilie lijken minder vaak te roken dan mannen in de algemene populatie. (Sharathkumar, 2011; Lim, 2011; Franssen van de Putte, 2013; Sait, 2014; Barnes, 2016; Sood, 2018)

B	Er lijkt geen verschil te zijn in de prevalentie van obesitas tussen hemofilië patiënten en de algemene populatie. (Hofstede, 2008; Biere-Rafi, 2011; Sharathkumar, 2011; Lim, 2011; Fransen van de Putte, 2013; Wang, 2015; Barnes, 2016; Sood, 2018)
B	Er lijkt geen verschil te zijn in de prevalentie van diabetes mellitus tussen hemofilië patiënten en de algemene populatie. (Sharathkumar, 2011; Lim 2011; Fransen van de Putte, 2013; Wang, 2015; Sood, 2018)

## Samenvatting literatuur

### Resultaten

De gevonden publicaties zijn observationeel. Sommigen zijn cross-sectioneel van opzet, anderen retrospectief. Twee studies hebben een prospectieve opzet (Soucie, 2011; Curtis, 2015). Een aantal studies heeft als doel het vaststellen van de prevalentie van cardiovasculaire risico factoren in patiënten met hemofilië in vergelijking met de algemene mannelijke populatie (bijv. Rosendaal, 1990; Biere-Rafi, 2011; Kheif, 2011; Fransen van de Putte, 2012). In andere studies wordt alleen de prevalentie van cardiovasculaire risico factoren vastgesteld in een cohort hemofilië patiënten (Minuk, 2015; Sartori, 2008), wordt de relatie tussen cardiovasculaire risico factoren en cardiovasculaire incidenten in hemofilië patiënten onderzocht (Kulkarni, 2005), of wordt er een vergelijking gemaakt tussen de incidentie van cardiovasculaire aandoeningen bij hemofilië patiënten en de algemene populatie (Kulkarni, 2005; Fransen van der Putte, 2012). In een aantal studies is kwaliteit van leven het primaire onderzoeksdoel (Siboni, 2009; Von Mackensen, 2012). De leeftijden van de geïncludeerde hemofilië patiënten verschillen per studie. Sommige studies onderzoeken een cohort hemofilië patiënten vanaf 18 jaar (Biere-Rafi, 2011; Drygalski, 2013), andere studies vanaf 30, 40 of 65 jaar (Fransen van de Putte, 2012; Kheif, 2011; Berger, 2016; Von Mackensen, 2012). Er zijn ook studies naar kinderen en jong volwassenen (Revel-Vilk, 2011; Alperstein, 2018; Limjoco, 2018). Ook de vergelijkende populaties verschillen per studie. Vaak worden er gegevens gebruikt uit grote surveys onder de algemene bevolking (Rosendaal, 1990; Sharathkumar, 2011; Lim 2011), soms wordt er heel specifiek gematched (Sartori, 2008) en in andere studies worden patiënten zonder hemofilië gebruikt als vergelijkende populatie (Siboni, 2009; Ragni, 2011).

Alle studies waarin de vergelijking tussen de prevalenties van cardiovasculaire risico factoren tussen, volwassen hemofilië patiënten en de algemene populatie centraal staat, worden meegenomen in Tabel 11.1.2. In deze 'Summary of Findings Table' worden de resultaten van de verschillende studies per uitkomst opgesomd. Alle studies die gebruikt zijn in deze hebben een studie kwaliteit van level 2 volgens SORT (limited quality patient-oriented evidence). Er zijn overigens geen data gevonden in hoeverre de behandeling van hypertensie in patiënten met hemofilië verschilt met die in patiënten zonder hemofilië.

### Hypertensie

Uit de gevonden studies blijkt dat hypertensie vaker voorkomt in patiënten met hemofilië dan in de algemene populatie. De oorzaak hiervan is nog niet opgehelderd. In de studie van Sun et al (Sun, 2016) was hypertensie niet geassocieerd met hematurie. Dit werd ook gezien in de resultaten uit de Europese Advance groep (Holme, 2016). Daarnaast bleken, net als in de algemene populatie, leeftijd en Body Mass Index (BMI) van invloed op hypertensie bij patiënten met hemofilië (Holme, 2016). Renale dysfunctie was geassocieerd met hypertensie in de Advance en de ARIC studies (Holme, 2016; Sood, 2018), terwijl dit niet werd gezien door anderen (Fransen van de Putte, 2013). Vanuit een ander oogpunt is gesuggereerd dat vasculaire gewichts 'remodelling' geassocieerd is met hypertensie (Barnes, 2017).

### Hypercholesterolemie

De meeste studies laten zien dat hypercholesterolemie minder vaak voorkomt in hemofilië patiënten in vergelijking met de algemene populatie. De gemiddelde totale cholesterol levels en de totaal/HDL ratio's waren lager in patiënten met een actieve chronische hepatitis C infectie (Fransen van de Putte, 2013). Een specifieke maatregel voor hemofilië wordt dan ook niet ondersteund.

### Overgewicht en obesitas

De toenemende prevalentie van overgewicht en obesitas in de algemene bevolking is ook zichtbaar in de hemofilië populatie. Dit geldt zowel voor kinderen als volwassenen, voor ernstige en niet-ernstige hemofilië. Behalve de cardiovasculaire implicaties, heeft obesitas ook hemofilië-specifieke complicaties. De bewegingsbeperking neemt toe met de BMI (Soucie, 2004), de kans op heupafwijkingen stijgt van 16 naar 24% (Kelly, 2013), er is meer schade aan de gewrichten (Carpenter, 2006) en de kans op succesvolle zelf-infusie vermindert (Ullmann, 2014). In de obese niet-hemofilië populatie gaat gewichtsverlies gepaard met minder gewrichtsklachten en een betere functie. Als laatste heeft overgewicht een flinke impact op de dosis stollingsfactoren die wordt voorgeschreven.

### Referenties

- Alperstein W, Corrales-Medina FF, Tamariz L, et al. Prevalence of Hypertension (HTN) and Cardiovascular Risk Factors in a Hospitalized Pediatric Hemophilia Population. *J Pediatr Hematol Oncol* 2018;40(3):196-9.
- Barnes RF, Cramer TJ, Sait AS, et al. The Hypertension of Hemophilia Is Not Explained by the Usual Cardiovascular Risk Factors: Results of a Cohort Study. *Int J Hypertens* 2016;2016:2014201.
- Berger K, Schopohl D, Lowe G, et al. How to compare cardiovascular disease and risk factors in elderly patients with haemophilia with the general population. *Haemophilia* 2016;22(5):e406-16.
- Biere-Rafi S, Baarslag MA, Peters M, et al. Cardiovascular risk assessment in haemophilia patients. *Thromb Haemost* 2011;105(2):274-8.
- Carpenter SL, Chrisco M and Johnson E. The Effect of Overweight and Obesity on Joint Damage in Patients with Moderate or Severe Hemophilia. *Blood* 2006;108:4064
- Christensen R1, Astrup A, Bliddal H. Weight loss: the treatment of choice for knee osteoarthritis? *Osteoarthritis Cartilage*. 2005;13(1):20-7.
- Curtis R, Baker J, Riske B, et al. Young adults with hemophilia in the U.S.: demographics, comorbidities, and health status. *Am J Hematol* 2015;90 Suppl 2:S11-6.
- von Drygalski A, Kolaitis NA, Bettencourt R, et al. Prevalence and risk factors for hypertension in hemophilia. *Hypertension* 2013;62(1):209-15.
- Foley CJ, Nichols L, Jeong K, et al. Coronary atherosclerosis and cardiovascular mortality in hemophilia. *J Thromb Haemost* 2010;8(1):208-11.
- Fransen van de Putte DE, Fischer K, Makris M, et al. Increased prevalence of hypertension in haemophilia patients. *Thromb Haemost* 2012;108(4):750-5.
- Fransen van de Putte DE1, Fischer K, Makris M, et al. History of non-fatal cardiovascular disease in a cohort of Dutch and British patients with haemophilia. *Eur J Haematol*. 2012 Oct;89(4):336-9.
- Fransen van de Putte DE, Fischer K, Makris M, et al. Unfavourable cardiovascular disease risk profiles in a cohort of Dutch and British haemophilia patients. *Thromb Haemost* 2013;109(1):16-23.
- Graham A, Jaworski K. Pharmacokinetic analysis of anti-hemophilic factor in the obese patient. *Haemophilia*. 2014;20(2):226-9.
- Hofstede FG, Fijndraat K, Plug I, et al. Obesity: a new disaster for haemophilic patients? A nationwide survey. *Haemophilia* 2008;14(5):1035-8.
- Humphries TJ, Rule B, Ogbonnaya A, et al. Cardiovascular comorbidities in a United States patient population with haemophilia A: A comprehensive chart review. *Adv Med Sci* 2018;63(2):329-33.
- Kahan S, Cuker A, Kushner RF et al. Prevalence and impact of obesity in people with haemophilia: Review of literature and expert discussion around implementing weight management guidelines. *Haemophilia*. 2017 Nov;23(6):812-20.
- Kamphuisen PW1, ten Cate H. Cardiovascular risk in patients with hemophilia. *Blood* 2014;123(9):1297-301.
- Kelly D, C Zhang Q, Soucie JM, et al. Prevalence of clinical hip abnormalities in haemophilia A and B: an analysis of the UDC database. *Haemophilia* 2013;19(3):426-31.
- Kheif AA, Rodriguez N, Brown D, et al. Multiple Comorbid Conditions among Middle-Aged and Elderly Hemophilia Patients: Prevalence Estimates and Implications for Future Care. *J Aging Res* 2011;2011:985703.
- Kulkarni R, Soucie JM, Evatt BL, et al. Prevalence and risk factors for heart disease among males with hemophilia. *Am J Hematol* 2005;79(1):36-42.
- Lim MY, Pruthi RK. Cardiovascular disease risk factors: prevalence and management in adult hemophilia patients. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2011;22(5):402-6.
- Limjoco J, Thornburg CD. Risk factors for cardiovascular disease in children and young adults with haemophilia. *Haemophilia* 2018;24(5):747-54.
- Majumdar S, Morris A, Gordon C, et al. Alarming high prevalence of obesity in haemophilia in the state of Mississippi. *Haemophilia* 2010;16(3):455-9.
- Mausser-Bunschoten EP1, Fransen Van de Putte DE, Schutgens RE. Co-morbidity in the ageing haemophilia patient: the down side of increased life expectancy. *Haemophilia*. 2009 Jul;15(4):853-63.
- Miesbach W, Reitter-Pfoertner SE, Klamroth R, et al. Co-morbidities and bleeding in elderly patients with haemophilia-A survey of the German, Austrian and Swiss Society of Thrombosis and Haemostasis Research (GTH). *Haemophilia* 2017;23(5):721-7.
- Minuk L, Jackson S, Iorio A, et al. Cardiovascular disease (CVD) in Canadians with haemophilia: Age-Related CVD in Haemophilia Epidemiological Research (ARCHER study). *Haemophilia* 2015;21(6):736-41.
- NVHB richtlijn: Richtlijn Diagnostiek en behandeling van hemofilië en aanverwante hemostasestoornissen. Nederlandse Vereniging van Hemofiliëbehandelaars (NVHB). 2009.
- Pocoski J, Ma A, Kessler CM, et al. Cardiovascular comorbidities are increased in U.S. patients with haemophilia A: a retrospective database analysis. *Haemophilia* 2014;20(4):472-8.
- Ragni MV, Moore CG. Atherosclerotic heart disease: prevalence and risk factors in hospitalized men with haemophilia A. *Haemophilia* 2011;17(6):867-71.
- Rosendaal FR, Briët E, Stibbe J, et al. Haemophilia protects against ischaemic heart disease: a study of risk factors. *Br J Haematol* 1990;75(4):525-30.
- Revel-Vilk S, Komvilaisak P, Blanchette V, et al. The changing face of hepatitis in boys with haemophilia associated with increased prevalence of obesity. *Haemophilia* 2011;17(4):689-94.
- Sait AS, Kuo A, Bettencourt R, et al. Risk assessment for coronary heart disease in patients with haemophilia: a single centre study in the United States. *Haemophilia* 2014;20(6):763-70.
- Sartori MT, Bilora F, Zanon E, et al. Endothelial dysfunction in haemophilia patients. *Haemophilia* 2008;14(5):1055-62.
- Schutgens REG, Voskuil M, Mausser-Bunschoten EP. Management of cardiovascular disease in aging persons with haemophilia. *Hamostaseologie*. 2017 Aug 7;37(3):196-201.
- Seaman CD, Apostolova M, Yabes J, et al. Prevalence and Risk Factors Associated With Hypertension in Hemophilia: Cross-Sectional Analysis of a National Discharge Register. *Clin Appl Thromb Hemost* 2017;23(7):871-5.
- Sharathkumar AA, Soucie JM, Trawinski B, et al. Prevalence and risk factors of cardiovascular disease (CVD) events among patients with haemophilia: experience of a single haemophilia treatment

centre in the United States (US). Haemophilia 2011;17(4):597-604.

- o Siboni SM, Mannucci PM, Gringeri A, et al. Health status and quality of life of elderly persons with severe hemophilia born before the advent of modern replacement therapy. J Thromb Haemost 2009;7(5):780-6.
- o Sood SL, Cheng D, Ragni M, et al. A cross-sectional analysis of cardiovascular disease in the hemophilia population. Blood Adv 2018;2(11):1325-33.
- o Soucie JM, Wang C, Siddiqi A, et al. The longitudinal effect of body adiposity on joint mobility in young males with Haemophilia A. Haemophilia 2011;17(2):196-203.
- o Soucie JM, Cianfrini C, Janco RL, et al. Joint range-of-motion limitations among young males with hemophilia: prevalence and risk factors. Blood. 2004;103(7):2467-73.
- o Sousos N, Gavrilaki E, Vakalopoulou S, Garipidou V. Understanding cardiovascular risk in hemophilia: A step towards prevention and management Thromb Res. 2016 Apr;140:14-21.
- o Ullman M, Zhang QC, Brown D, et al. Association of overweight and obesity with the use of self and home-based infusion therapy among haemophilic men. Haemophilia. 2014;20(3):340-8.
- o von Mackensen S, Gringeri A, Siboni SM, et al. Health-related quality of life and psychological well-being in elderly patients with haemophilia. Haemophilia 2012;18(3):345-52.
- o Walsh M, Macgregor D, Stuckless S, et al. Health-related quality of life in a cohort of adult patients with mild hemophilia A. J Thromb Haemost 2008;6(5):755-61.
- o Wang JD, Chan WC, Fu YC, et al. Prevalence and risk factors of atherothrombotic events among 1054 hemophilia patients: a population-based analysis. Thromb Res 2015;135(3):502-7.
- o Wilding J, Zourikian N, Di Minno M. Obesity in the global haemophilia population: prevalence, implications and expert opinions for weight management. Obes Rev. 2018 Nov;19(11):1569-84.

#### Bewijskracht literatuur

De studies die gebruikt zijn hebben een studie kwaliteit van level 2 volgens SORT.

#### Zoekverantwoording

De verschillende onderdelen van de zoekstrategie (zie Tabel 11.1.1) zijn gecombineerd tot een uiteindelijke zoekopdracht in PubMed: ((((((Hemophilia A[MeSH Terms] OR Hemophilia B[MeSH Terms]) OR hemophilia[Title/Abstract] OR haemophilia[Title/Abstract])) AND (((cardiovascular[Title/Abstract] AND risk factor\*[Title/Abstract])) OR ("Hypertension"[Mesh] OR (hypertension[Title/Abstract] OR blood pressure[Title/Abstract]))) OR (((obesity[Title/Abstract] OR hypercholesterolemia[Title/Abstract] OR diabetes mellitus[Title/Abstract] OR smoking[Title/Abstract])).

Tabel 11.1.1. Opbouw zoekstrategie PubMed

Keyword	MeSH database	Title and Abstract (tiab)
Hemophilia	("Hemophilia A"[Mesh]) OR "Hemophilia B"[Mesh]: 21523	((hemophilia[Title/Abstract] OR haemophilia[Title/Abstract]): 18985
Cardiovascular risk factors	*Risk Factors*[Mesh] à onderaan de boom. Niet nuttig.	(cardiovascular[Title/Abstract] AND risk factor*[Title/Abstract]): 85472
Hypertension	("Hypertension"[Mesh]): 242174	((hypertension[Title/Abstract] OR blood pressure[Title/Abstract]): 549444
'Obesity', 'Hypercholesterolemia', 'Diabetes mellitus', 'Smoking'		((obesity[Title/Abstract] OR hypercholesterolemia [Title/Abstract] OR diabetes mel smoking[Title/Abstract]): 585541

De zoekopdracht werd gedaan op 21 december 2018 en resulteerde in 302 publicaties. De resultaten van de zoekstrategie zijn gescreend op titel en samenvatting. Na deze eerste screening blijven er 59 publicaties over die mogelijk interessant zijn voor de uitgangsvragen. Na het controleren van de referenties blijken 4 additionele publicaties mogelijk van belang te zijn voor de uitgangsvragen niet gevonden met de initiële zoekstrategie in PubMed. In totaal zijn er daarmee 63 artikelen mogelijk interessant.

Wanneer aan de initiële zoekstrategie 'AND (treatment OR prevention)' toevoegd wordt, levert dit 127 resultaten op. Bij een vergelijking tussen de 302 initiële resultaten en de 127 resultaten na de laatste zoekstrategie, zijn er geen artikelen die bij de initiële zoekstrategie niet gevonden zijn.

Om gericht naar studies te zoeken over de behandeling van hypertensie bij patiënten met hemofilie is de volgende zoekstrategie uitgevoerd: (((("hemophilia a"[MeSH Terms]) OR b, hemophilia[MeSH Terms]) OR hemophilia[Title/Abstract] OR haemophilia[Title/Abstract]) AND (((hypertension[MeSH Terms] OR hypertension[Title/Abstract] OR blood pressure[Title/Abstract] OR antihypertensive[Title/Abstract])) AND ((prevention[Title/Abstract] OR treatment[Title/Abstract])). Tussen de 73 resultaten zijn er geen artikelen die bij de initiële zoekstrategie niet gevonden zijn.

De Cochrane Database of Systematic Reviews bevat geen artikelen over het onderwerp cardiovasculaire risico factoren bij patiënten met hemofilie.

#### [Tabel 11.1.2 Summary of Findings Table \(pdf\)](#)

#### Overwegingen

##### Algemeen

Het doel van de NHG-standaard 'Het PreventieConsult is de preventie van hart-en vaatziekten, diabetes mellitus type 2 en chronische nierschade door actief aanbod van een risicoschatting gekoppeld aan bijpassende adviezen of therapie. Omdat het hemofilie behandelcentrum een centrale plaats inneemt bij de behandeling van patiënten met hemofilie, is het van belang dat de hemofiliebehandelaar een actieve rol speelt in het cardiovasculair risicomangement.

Er zijn geen studies gedaan naar het effect van cardiovasculaire risicoprogramma's op het voorkomen van cardiovasculaire events bij hemofilie. Wel is aangetoond dat het cardiovasculaire risicoprofiel in hemofilie patiënten ongunstig is (Fransen van de Putte, 2013). Het is aannemelijk dat de preventieve werking van behandeling van risico factoren voor hart- en vaatziekten ook in de hemofilie populatie zichtbaar zal zijn in het voorkomen van hart- en vaatziekten. Juist vanwege de delicate balans tussen het trombose- en bloedingsrisico in patiënten met hemofilie die behandeld moeten worden met anticoagulantia, is het van belang om risico factoren vroegtijdig op te sporen en te behandelen. Er zijn meerdere publicaties (expert opinions) die cardiovasculaire risicoprogramma's in hemofilie stimuleren (NVHB richtlijn, 2009; Mauser-Bunschoten, 2009; Dolan, 2009; Wong, 2011; Fransen van de Putte, 2012; Fransen van de Putte, 2013; Adams, 2014; Hermans, 2014; Kulkarni, 2014; Kamphuisen, 2014; Ullman, 2014; Sousos, 2016; Witkop, 2016; Kahan, 2017; Schutgens, 2017; Wilding, 2018).

#### • Uitgangsvraag 11.2 (Hepatitis C)



Welke beleid voor chronische hepatitis C wordt bij patiënten met hemofilie geadviseerd?

##### Aanbevelingen

1. Bepaal van elke patiënt die voor 1992 is behandeld met uit plasma bereide stollingsfactoren de Hepatitis C Virus –(HCV) antistoffen.
2. Bepaal bij kinderen en volwassenen die in het buitenland zijn behandeld, altijd deze antistoffen.
3. Behandel en vervolg hemofilie patiënten met HCV infectie volgens dezelfde richtlijnen als patiënten zonder hemofilie.

##### Onderbouwing

###### Inleiding

###### Hepatitis C besmetting

Bloedingen bij hemofilie patiënten worden voorkomen of behandeld door (profylactische) toediening van stollingsfactorconcentraten. Tussen 1979 en 1985 zijn 16% van de hemofilie patiënten besmet

geraakt met HIV (human immunodeficiency virus). Tot 1992 is de meerderheid van patiënten met HCV (hepatitis C virus) als gevolg van toediening van besmette stollingsproducten geproduceerd uit humaan bloed. Patiënten die regelmatig zijn behandeld met stollingsfactorconcentraten vervaardigd uit grote plasmapools, zijn in vrijwel alle gevallen besmet met HCV. Bij patiënten die zijn behandeld met cryoprecipitaat is dit 66% (Mauser-Bunschoten, 1995; NVHB richtlijn, 2009). In Nederland zijn uit plasma-bereide stollingsfactorconcentraten, door adequate virusinactivatie, sinds 1985 vrij van HIV en sinds 1992 van HCV (Mauser-Bunschoten, 1995; Plug, 2006).

#### Chronische HCV infectie

Indien HCV-antistoffen positief zijn, dient onderzoek naar HCV-RNA te worden gedaan. Indien het HCV-RNA 2 keer positief is met een tussenpoos van 6 maanden, is er sprake van chronische hepatitis C (richtlijn NVHB, 2009). Van de personen die besmet zijn met HCV, ontwikkelt ongeveer 80% een chronische HCV infectie (Yee, 2000; Seeff, 2002; Posthouwer, 2007). Het natuurlijk beloop van de ziekte is variabel. Gedurende enkele tientallen jaren kan de HCV infectie stabiel zijn met weinig tot geen lever schade. Echter, op den duur kan een onbehandelde chronische HCV infectie resulteren in fibrose en cirrose, wat uiteindelijk kan leiden tot eindstadium leverziekte met gedecompenseerde levercirrose, varices bloedingen, hepatocellulair carcinoom en overlijden (Yee, 2000; Seeff, 2002). Tevens kan chronische HCV infectie leiden tot extra-hepatische manifestaties zoals auto-immuun- en lymfoproliferatieve ziekten (Negro, 2015). Uit een retrospectief onderzoek onder 863 patiënten met HCV en een erfelijke stollingsstoornis uit Nederland en Engeland bleek dat 19% van de patiënten het virus spontaan had geklaard en dat 81% een chronische HCV infectie ontwikkelde (Fransen van de Putte, 2014). De mediane follow-up sinds de HCV infectie was 31 jaar in dit cohort. Tijdens deze follow-up ontwikkelde 13% van de patiënten met chronische HCV eindstadium leverziekte. Hepatocellulair carcinoom werd in 3% van de patiënten gediagnosticeerd, waarvan 41% in de laatste 6 jaren van de follow-up. Gelijkijdige HIV infectie versnelt de progressie tot eindstadium leverziekte (Seeff, 2002; Fransen van de Putte, 2014).

#### Behandeling chronische HCV infectie

Het doel van de antivirale behandeling van hepatitis C is eradicatie van het virus om zo de complicaties van HCV-gerelateerde lever- en extra-hepatische aandoeningen te voorkomen (EASL guideline, 2018; Shapiro, 2018). Lange tijd (zie ook de vorige hemofilie-behandelrichtlijn uit 2009) bestond deze behandeling uit een combinatie van peginterferon en rivabarine gedurende 24 tot 48 weken. Deze behandeling was succesvol ('sustained virological remission' (SVR)) in ongeveer 50% van de patiënten met HCV genotype 1 of 4 en in 80-90% van de patiënten met genotype 2 of 3 (Manns 2001; Fried, 2002; Posthouwer, 2007). De behandeling met peginterferon en ribavirine wordt echter als zeer ingrijpend ervaren en gaat gepaard met veel bijwerkingen: o.a. griepachtig beeld, beenmergdepressie en psychische bijwerkingen (Farmacotherapeutisch Kompas, van Frans vd Putte, 2009 en 2011).

Vanaf eind 2014 zijn nieuwe direct werkende antivirale middelen ('direct-acting antivirals' (DAA's)) beschikbaar in Nederland waardoor een volledige orale en interferon vrije behandeling mogelijk is geworden. Dit geldt voor HCV-geïnfecteerde patiënten die niet eerder zijn behandeld (initiele therapie) en voor patiënten waarbij een eerdere therapie heeft gefaald.

In juli 2018 is het 'Richtlijn behandeling hepatitis C infectie' ge-update. Dit richtlijn is opgesteld door een commissie bestaande uit verschillende beroepsverenigingen (NIV, NVHB, NVMDL, NVH, NVZA) en richtlijn volgt de aanbevelingen van de 'European Association for the Study of the Liver (EASL)' guideline (EASL guideline, 2018). Omdat hepatitis C in hemofilie patiënten niet wezenlijk anders wordt behandeld dan in patiënten zonder hemofilie worden de twee richtlijnen als leidraad genomen voor de huidige aanbevelingen, en is er geen nieuwe literatuur zoekopdracht uitgevoerd naar dit onderwerp.

#### Conclusies

SORT Grade	Conclusie
A	Progressie naar eindstadium leverziekte bij een chronische HCV infectie verschilt niet tussen patiënten met hemofilie en de algemene populatie. (EASL guideline, 2018)
A	De indicaties voor HCV therapie zijn dezelfde in patiënten met en zonder stollingsstoornis. (EASL guideline, 2018)
B	De interferon- en ribavirine-vrije anti-HCV behandelingen (HCV – Direct Acting Antivirals) die kunnen worden gebruikt in patiënten met een stollingsstoornis zijn dezelfde als in patiënten zonder stollingsstoornis. (Hézode 2017; EASL guideline, 2018)
A	Onbehandelde patiënten met chronische hepatitis C en degenen bij wie behandelingen gefaald hebben, moeten regelmatig vervolgd worden. (EASL guideline, 2018)
A	Niet-invasieve methoden voor staging van fibrose zijn het meest geschikt voor evaluatie van chronische hepatitis C, met een interval van 1 tot 2 jaar (EASL guideline, 2018)

#### Samenvatting literatuur

#### Resultaten

#### Behandeling van HCV

Het Farmacotherapeutisch Kompas verwijst voor informatie over de meest recente behandeladviezen naar het 'Richtlijn behandeling hepatitis C infectie' uit juli 2018. Dit richtlijn is een update van de eerder gepubliceerde richtlijnen betreffende hepatitis C (NVMDL richtlijn, 2011; Berden, 2014) en is opgesteld door een commissie bestaande uit verschillende beroepsverenigingen (NIV, NVHB, NVMDL, NVH, NVZA). Het richtlijn volgt de aanbevelingen van de 'European Association for the Study of the Liver' (EASL guideline, 2018). Behandeling met een combinatie van DAA's is zeer effectief en in 90-100% van de gevallen wordt een sustained virological response (SVR) bereikt. De behandeling is 8-12 weken) en brengt geen interferon-gerelateerde bijwerkingen met zich mee (Walsh, 2017; EASL guideline, 2018; Richtlijn behandeling hepatitis C infectie, juli 2018).

Verschiedende studies naar de behandeling met DAA's in hemofilie patiënten laten vergelijkbare resultaten zien met de algemene populatie (Walsh 2017; Hézode, 2017). In een studie waarin HCV-positieve patiënten met de ziekte van Von Willebrand of hemofilie behandeld werden met grazoprevir en elbasvir (gedurende 12 weken, zonder ribavirine), was de SVR 91% (Hézode, 2017). De commissie die het 'Richtlijn behandeling hepatitis C infectie' heeft opgesteld is van mening dat er een indicatie voor behandeling is met DAA's voor iedere HCV patiënt in Nederland. Shapiro et al. (Shapiro, 2018) doet, in een recente review over de ouder wordende hemofilie patiënt, de volgende aanbeveling betreffende de behandeling met DAA's: 'offer all patients with hemophilia who have active hepatitis treatment to clear HCV with the newer agents as appropriate'. Dit werd bekrachtigd door een editorial (Makris, 2017).

De EASL richtlijn wijdt ook een hoofdstuk aan hemoglobinopathieën en stollingsstoornissen. Hierin is een aantal conclusies beschreven:

- o Progressie naar eindstadium leverziekte in patiënten met hemofilie en HCV is vergelijkbaar met de HCV-positieve algemene populatie;
- o De diagnostiek van chronische lever schade is hetzelfde als in individuen zonder hemofilie;
- o Transjugulaire benadering heeft de veiligheid van leverbiopsie verhoogd;
- o Non-invasieve methoden kunnen gebruikt worden om ziekte progressie te monitoren;
- o Leverfalen in HCV-positieve individuen is één van de meest voorkomende doodsoorzaken in patiënten met erfelijke stollingsstoornissen;
- o Het beleid van chronische hepatitis C in hemofilie patiënten is hetzelfde als bij niet-hemofilie patiënten.

#### Follow-up van patiënten na eradicatie/SVR van chronische HCV infectie

In het 'Richtlijn behandeling hepatitis C infectie' (juli 2018) wordt m.b.t. monitoring tijdens en follow-up na behandeling verwezen naar de EASL richtlijn (2018), omdat er nog te weinig literatuur is om een concreet advies hierover te geven. In de EASL richtlijn wordt een hoofdstuk gewijd aan de follow-up van patiënten die na behandeling een SVR bereiken. Voor patiënten met gevorderde fibrose (F3) of cirrose (F4) wordt –na bereiken van SVR- echografie van de lever ter controle van ontwikkeling hepatocellulair carcinoom aanbevolen.

#### Follow-up van patiënten met chronische HCV infectie

In de EASL richtlijn wordt een kort hoofdstuk gewijd aan de follow-up van onbehandelde patiënten en van patiënten waarbij de behandeling heeft gefaald: deze patiënten moeten regelmatig onderzocht worden. De redenen voor de non-behandeling of het falen van behandeling dienen goed gedocumenteerd te worden.

#### Referenties

- Berden FA, Kievit W, Baak LC, et al. Dutch guidance for the treatment of chronic hepatitis C virus infection in a new therapeutic era. *Neth J Med* 2014;72(8):388-400.
- EASL guideline, 2018: European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol* 2018;69(2):461-511.
- Fransen Van De Putte DE, Fischer K, Posthouwer D, et al. Occurrence, course and risk factors of depression during antiviral treatment for chronic hepatitis C in patients with inherited bleeding disorders: a prospective study. *Haemophilia* 2009;15(2):544-51.
- Fransen van de Putte DE, Fischer K, Posthouwer D, et al. The burden of HCV treatment in patients with inherited bleeding disorders. *Haemophilia*. 2011;17(5):791-9.
- Fransen van de Putte DE, Fischer K, de Knecht RJ, et al. Liver stiffness measurements to assess progression of fibrosis in HCV-infected patients with inherited bleeding disorders. *Haemophilia* 2011;17(5):e975-80.
- Fransen van de Putte DE, Fischer K, de Knecht RJ, et al. Beneficial effect of successful HCV treatment in patients with inherited bleeding disorders, assessed by liver stiffness measurements. *Haemophilia* 2012;18(3):e266-72.
- Fransen van de Putte DE, Makris M, Fischer K, et al. Long-term follow-up of hepatitis C infection in a large cohort of patients with inherited bleeding disorders. *J Hepatol* 2014;60(1):39-45.
- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347(13):975-82.
- Farmacotherapeutisch Kompas: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl>
- Hézode C, Colombo M, Bourlière M, et al. Elbasvir/Grazoprevir for Patients With Hepatitis C Virus Infection and Inherited Blood Disorders: A Phase III Study. *Hepatology* 2017;66(3):736-45.
- Makris M, Konkle BA. Hepatitis C in haemophilia: time for treatment for all. *Haemophilia* 2017;23(2):180-1.
- Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358(9286):958-65.
- Mauser-Bunschoten EP, Bresters D, van Drimmelen AA, et al. Hepatitis C infection and viremia in Dutch hemophilia patients. *J Med Virol* 1995;45(3):241-6.
- van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012;308:2584-93.
- Nahon P, Bourcier V, Layese R, et al. Eradication of hepatitis C virus infection in patients with cirrhosis reduces risk of liver and non-liver complications. *Gastroenterology* 2017;152:142-56, e2.
- Negro F, Forton D, et al. Extrahepatic morbidity and mortality of chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2015;149(6):1345-60
- NVMDL richtlijn: Richtlijn hepatitis C monoïnfectie. 2011.
- NVHB richtlijn: Richtlijn Diagnostiek en behandeling van hemofilie en aanverwante hemostasestoornissen. Nederlandse Vereniging van Hemofiliebehandelaars (NVHB). 2009.
- Plug I, Van Der Bom JG, Peters M, et al. Mortality and causes of death in patients with hemophilia, 1992-2001: a prospective cohort study. *J Thromb Haemost* 2006;4(3):510-6.
- Posthouwer D1, Yee TT, Makris M, et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis C in patients with inherited bleeding disorders: an international, multicenter cohort study. *J Thromb Haemost* 2007;5(8):1624-9.
- 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.
- Richtsnoer behandeling hepatitis C infectie, juli 2018
- Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36(5 Suppl 1):S35-46.
- Shapiro S, Makris M. Haemophilia and ageing. *Br J Haematol* 2019;184(5):712-20.
- Walsh CE, Workowski K, Terrault NA. Ledipasvir-sofosbuvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C and bleeding disorders. *Haemophilia* 2017;23(2):198-206
- Waziry R, Hajarizadeh B, Grebely J, et al. Hepatocellular carcinoma risk following direct-acting antiviral HCV therapy: a systematic review, meta-analyses, and meta-regression. *J Hepatol* 2017;67:1204-12.
- WFH guideline: Guidelines for the management of hemophilia. Prepared by the Treatment Guidelines Working Group, on behalf of the World Federation of Hemophilia (WFH). 2012.
- Yee TT, Griffioen A, Sabin CA, et al. The natural history of HCV in a cohort of haemophilic patients infected between 1961 and 1985. *Gut* 2000;47(6):845-51.

#### Bewijskracht literatuur

Level 1, consistent.

Zoekverantwoording

N.v.t.

Evidence tabellen

N.v.t.

Overwegingen

Besmetting met HCV komt nog voor bij patiënten die vóór 1992 zijn behandeld met besmette stollingsproducten geproduceerd uit humaan bloed. In Nederland is het streven om iedere patiënt met HCV besmetting te behandelen. De NVHB is van mening dat deze behandeling door maag-darm-leverartsen in nauwe samenwerking met hemofiliebehandelaars moet plaatsvinden. De aanbevelingen die zijn gebaseerd op de EASL guideline vinden oorsprong in een relatief kleine paragraaf ("Haemoglobinopathies and bleeding disorders") onder "Treatment of special groups", met als aanbeveling dat eenzelfde behandelindicatie voor deze groepen geldt als voor alle patiënten met HCV infectie.

#### • Uitgangsvraag 11.3 (Bevolkingsonderzoek darmkanker bij hemofilie)



Moeten hemofilie patiënten deelnemen aan het bevolkingsonderzoek darmkanker (RIVM)?

Aanbevelingen

1. Adviseer patiënten met hemofilie deel te nemen aan het bevolkingsonderzoek darmkanker (RIVM).
2. Adviseer patiënten met hemofilie met een indicatie voor colonoscopie, deze in het hemofiliebehandelcentrum te laten plaatsvinden.

Onderbouwing

Inleiding

In deze paragraaf onderzoeken we wat de waarde is van de (i)FOBT ((immunologisch) fecaal occult bloed test) voor het opsporen van coloncarcinoom bij patiënten met hemofilie. Is deze test vaker vals positief? En wat is bekend over de prevalentie van gastro-intestinale bloedingen en het uitvoeren van colonoscopie bij patiënten met hemofilie? Het onderzoek richt zich op deze uitgangsvragen, echter omdat over de (i)FOBT bij hemofilie patiënten geen literatuur beschikbaar bleek te zijn, is een aantal deelvragen geformuleerd en is ook de parallel gezocht met de waarde van de (i)FOBT bij patiënten die antistollingsmedicatie gebruiken. Voor de conclusies en aanbevelingen van het onderzoek is de sterkte van bewijsvoering laag en deels uitsluitend "expert opinion".

Conclusies

SORT Grade	Conclusie
B	Het lijkt aannemelijk dat patiënten met hemofilie eenzelfde prevalentie van colorectaal carcinoom hebben in vergelijking met de algemene populatie. (Fransen van de Putte, 2012; Huang, 2015)
C	Er zijn geen gegevens over de "positivity rate" van de (i)FOBT bij patiënten met hemofilie; bij patiënten die antistolling gebruiken is de "positivity rate" hoger dan in de algemene bevolking zonder toename van vals positieve uitslagen. (Nieuwenburg, 2019)
B	Een colonoscopie kan bij patiënten met hemofilie veilig worden uitgevoerd na volledige correctie van de stollingsfactor deficiëntie pre- en eventueel post-procedureel. (Tintillier, 2013; Fogarty, 2010; Tomaszewski, 2019)

C	Patiënten met hemofilie dienen een colonoscopie bij voorkeur te ondergaan in een hemofiliebehandelcentrum. (Fogarty, 2010; van Os, 1999)
---	--

## Samenvatting literatuur

### Resultaten

De zoekvraag over de waarde van de (i)FOBT voor het opsporen van coloncarcinoom bij patiënten met hemofilie levert geen bruikbare literatuurverwijzingen op. Er zijn geen originele studies gedaan naar de waarde van de (i)FOBT als screeningsmethode bij het opsporen van coloncarcinoom bij patiënten met hemofilie. De 'Malignancy in Haemophilia Workshop Group' (Astermark, 2012) bespreekt helder de problemen en dilemma's rondom maligniteiten bij hemofilie patiënten. Zestien hemofiliebehandelaren participeerden in een "post-meeting survey", waaruit de volgende twee conclusies met betrekking tot (i)FOBT worden beschreven (SORT level 3): 1. het is aannemelijk dat de (i)FOBT vaker positief is in de hemofilie populatie, echter de kans op aanwezigheid van colorectale maligniteit verschilt waarschijnlijk niet van de algemene populatie. 2. 94% zou altijd een colonoscopie adviseren bij een positieve (i)FOBT bij patiënten met hemofilie (ongeachte de ernst), als de oorzaak van de bloeding niet duidelijk is.

### Coloncancer bij patiënten met hemofilie

Fransen van de Putte et al. (Fransen van de Putte, 2012) onderzocht in 2012 retrospectief de cumulatieve incidentie van verschillende maligniteiten in een cohort hemofilie patiënten geboren voor 1971 in Nederland en vergeleek deze met de algemene Nederlandse mannelijke populatie. Er werd geen verschil gezien in het voorkomen van maligniteiten, ook niet van colorectaal carcinoom. De prevalentie van coloncarcinoom in de hemofilie patiënten (n=408) was 2,0% (95% CI 0,9-3,8) (n=8) versus 1,3% (95% CI 1,19-1,33) in leeftijd-gematchte algemene populatie. Een uitzondering is hepatocellulair carcinoom, vanwege de associatie met hepatitis C infectie. Huang et al. (Huang, 2015) beschreef retrospectief de cumulatieve incidentie van maligne ziekten bij 1054 hemofiliepatiënten uit een Taiwanees ziekenhuis en vond voor colorectaal carcinoom ook geen verschil met de algemene populatie. Op basis van deze beperkte data lijkt het onwaarschijnlijk dat er een verschil is in het voorkomen van coloncarcinoom tussen hemofilie patiënten en de algemene populatie. *Bewijskracht literatuur: study quality level 2 (SORT).*

### Gastro-intestinale bloedingen in patiënten met hemofilie

Op basis van 12 artikelen resulterend uit de zoekopdracht naar het voorkomen van (occulte) colorectale bloedingen bij hemofilie patiënten (in vergelijking met de algemene populatie) kunnen geen conclusies getrokken worden. Eyster et al. rapporteren een incidentie van hoge GI-bloeding van 1,3% per jaar; dit is 10x hoger dan in de algemene bevolking (Eyster, 2007; Lanas, 2005). Spontane hemorragie van de darmwand zou voorkomen bij 4,85% van de ernstige hemofilie patiënten (Mittal, 1985). Pickles et al. 2018 vat samen: studies hebben getoond dat gastro-intestinale bloeding meestal wordt veroorzaakt door gastro-intestinale pathologie zoals maag-darm ulcera (met of zonder H. Pylori infectie) (Lee, 1997; Braden, 1998). De aanwezigheid van een stofactor deficiëntie is dan niet de oorzaak van de bloeding en adequaat onderzoek en behandeling moeten niet vertraagd worden ingezet. (Pickles, 2018). *Bewijskracht literatuur: study quality level 3 (SORT).*

### Wat is de invloed van antistolling op de (i)FOBT

Uit de meta-analyse van Nieuwenburg et al. kan worden geconcludeerd dat de nauwkeurigheid van de (i)FOBT bij het opsporen van 'advanced neoplasia' en colorectaal carcinoom ("accuracy rate") vergelijkbaar is tussen patiënten zonder en met orale anticoagulantia of NSAID's. Op basis hiervan wordt het stoppen van orale anticoagulantia of NSAID's voor (i)FOBT screening niet aanbevolen (Nieuwenburg, 2018). De Klerk et al. concluderen in hun meta-analyse dat gebruik van aspirine of anticoagulantia geen toename veroorzaakt in het aantal vals-positieve test uitslagen (de Klerk, 2018). Een hogere 'positivity rate' in patiënten met orale anticoagulantia of NSAID's (Bujanda, 2013) zou veroorzaakt kunnen worden door stimulatie van bloedingen uit laesies in het colon (zowel benigne als (pre)maligne) (Nieuwenburg, 2018). Daarnaast blijkt de positief voorspellende waarde van de (i)FOBT in personen met en zonder antitrombotische medicijnen vergelijkbaar (en voor DAPT-gebruikers zelfs hoger). Dit zou kunnen betekenen dat het gebruik van orale anticoagulantia of NSAID's, door stimulatie van bloedingen uit premaligne laesies, een voordelig effect heeft door meer 'true (i)FOBT positives' te veroorzaken in gebruikers van deze medicijnen. *Bewijskracht literatuur: study quality level 1 (SORT).*

### Endoscopie/colonoscopie en het risico op bloedingen

De gevonden literatuur betreft NIET in het bijzonder patiënten met hemofilie maar geeft richting aan het inschatten van risico's van colonoscopie. Het risico op bloedingen verschilt tussen de diagnostische en therapeutische endoscopische procedures. De 'American Society for Gastrointestinal Endoscopy' (Acosta, 2016) en de 'European Society of Gastrointestinal Endoscopy' (Veitch, 2016) hebben richtlijnen gepubliceerd voor patiënten met antitrombotische medicijnen en maken een onderscheid tussen laag risico en hoog risico procedures. Diagnostische colonoscopie met of zonder het nemen van biopsien valt onder de laag risico procedures wat betreft bloedingen. Colonoscopie met poliepectomie valt onder de hoog risico procedures. Het risico op bloedingen na poliepectomie in de algemene bevolking varieert van 0,3-10% afhankelijk van o.a. de grootte van de poliep, locatie, morfologie en de resectie techniek (Acosta, 2016). In het artikel van de 'European Society of Gastrointestinal Endoscopy' (Veitch, 2016) worden richtlijnen voor het management van verschillende antitrombotische behandelingen bij laag en hoog risico endoscopische procedures weergegeven. Heel algemeen gezegd kan bij laag risico procedures de antitrombotische therapie voortgezet worden en wordt bij hoog risico procedures antitrombotische therapie tijdelijk gestopt (afhankelijk van het risico op trombotische complicaties).

De 'American Society for Gastrointestinal Endoscopy' (Fisher, 2011) beschrijft in een artikel uit 2011 de complicaties van colonoscopie in de algemene populatie: serious adverse event rate was 2,8 per 1000 procedures. Meer dan 85% van de ernstige complicaties treden op bij colonoscopie met poliepectomie. Poliepectomie is geassocieerd met een 7-voudig verhoogd risico op perforatie of bloeding. De afmeting van de verwijderde poliep, het aantal verwijderde poliepen, histologie en gebruik van anticoagulantia zijn risicofactoren voor bloeding (Fischer, 2011). *Bewijskracht literatuur: study quality level 2 (SORT).*

### Colonoscopie bij patiënten met hemofilie

De gevonden artikelen over patiënten met hemofilie die colonoscopie ondergaan beschrijven enkele case-series (Tintillier, 2013; Davis, 2013; Fogarty, 2010; Tomaszewski, 2019) en "expert-opinie" (Astermark, 2012; Fogarty, 2010; van Os, 1999). Alle 'experts' zijn van mening dat colonoscopies uitgevoerd kunnen worden bij hemofilie patiënten indien de stollingsfactordeficiëntie volledig gecorrigeerd wordt. De optimale behandeling (dosis en duur) van de stollingsfactordeficiëntie is afhankelijk van de ernst van de hemofilie en van het type endoscopische interventie. Pre-procedureel streefwaarde stollingsfactor VIII/IX activiteit 80-120 IE/dL, en post-procedureel suppleren 1-3 dagen tot 4-8 dagen na een poliepectomie (Tintillier, 2013; Astermark, 2012). Tranexaminezuur kan worden toegevend bij invasieve procedures (Astermark, 2012). *Bewijskracht literatuur: study quality level 3 (SORT)*

### Referenties

- Acosta RD, Abraham NS, Chandrasekhara V, et al. The management of antithrombotic agents for patients undergoing GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2016;83(1):3-16.
- Arachchillage DRJ, Makris M. Choosing and using non-steroidal anti-inflammatory drugs in haemophilia. *Haemophilia* 2016;22(2):179-87.
- Astermark J, Makris M, Mauser-Bunschoten E, et al. Malignant disease in the haemophilic population: moving towards a management consensus? *Haemophilia* 2012;18(5):664-71.
- Braden B, Wenke A, Karich HJ, et al. Risk of gastrointestinal bleeding associated with Helicobacter pylori infection in patients with hemophilia or von Willebrand's syndrome. *Helicobacter* 1998;3(3):184-7.
- Bujanda L, Lanas A, Quintero E, et al. Effect of aspirin and antiplatelet drugs on the outcome of the fecal immunochemical test. *Mayo Clin Proc* 2013;88(7):683-9.
- Bujanda L, Sarasqueta C, Lanas A, et al. Effect of oral anticoagulants on the outcome of faecal immunochemical test. *Br J Cancer* 2014;110(5):1334-7.
- ten Cate H, van Heukelem HA. Endoscopische ingrepen bij patiënten met antistolling en plaatjesaggregatieremming. *Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen*. 2005.
- Davis A, Walsh M, McCarthy P, et al. Tranexamic acid without prophylactic factor replacement for prevention of bleeding in hereditary bleeding disorder patients undergoing endoscopy: a pilot study. *Haemophilia* 2013;19(4):583-9.
- Eyster ME, Asaad SM, Gold BD, et al. Upper gastrointestinal bleeding in haemophiliacs: incidence and relation to use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Haemophilia* 2007;13(3):279-86.
- Fisher DA, Maple JT, Ben-Menachem T, et al. Complications of colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2011;74(4):745-52.
- Fogarty PF, Kouides P. How we treat: patients with haemophilia undergoing screening colonoscopy. *Haemophilia* 2010;16(2):363-5.
- Forbes CD, Barr RD, Prentice CR, et al. Gastrointestinal bleeding in haemophilia. *Q J Med* 1973;42(167):503-11.
- Fransen van de Putte DE, Fischer K, Pulles AE, et al. Non-fatal cardiovascular disease, malignancies, and other co-morbidity in adult haemophilic patients. *Thromb Res* 2012;130(2):157-62.
- Gandhi S, Narula N, Gandhi S, et al. Does acetylsalicylic acid or warfarin affect the accuracy of fecal occult blood tests? *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28(6):931-6.
- Huang YC1, Tsan YT, Chan WC, Wang JD, Chu WM, Fu YC, Tong KM, Lin CH, Chang ST, Hwang WL. Incidence and survival of cancers among 1,054 hemophilia patients: A nationwide and 14-year cohort study. *Am J Hematol*. 2015 Apr;90(4):E55-9.
- de Klerk CM, Vendrig LM, Bossuyt PM, et al. Participant-Related Risk Factors for False-Positive and False-Negative Fecal Immunochemical Tests in Colorectal Cancer Screening: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 2018;113(12):1778-87.
- Lanas A, Perez-Aisa MA, Feu F, et al. A nationwide study of mortality associated with hospital admission due to severe gastrointestinal events and those associated with nonsteroidal anti-inflammatory drug use. *Am J Gastroenterol* 2005;100(8):1685-93.
- Lee CK, Wyeth J, Sercombe JC, et al. Identification and eradication of Helicobacter pylori infection in haemophilic patients. *Haemophilia* 1997;3(4):288-91.
- Mittal R, Spero JA, Lewis JH, et al. Patterns of gastrointestinal hemorrhage in hemophilia. *Gastroenterology* 1985;88(2):515-22.
- Nieuwenburg SAV, Vuik FER, Kruij MJJA, et al. Effect of anticoagulants and NSAIDs on accuracy of faecal immunochemical tests (FITs) in colorectal cancer screening: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2019;68(5):866-72.

- o van Os EC, Kamath PS, Gostout CJ, et al. Gastroenterological procedures among patients with disorders of hemostasis: evaluation and management recommendations. *Gastrointest Endosc* 1999;50(4):536-43.
- o Pickles CW, Biss T, Bitar R. Gastrointestinal Bleeding in Children With Hemophilia A. *Clin Pediatr (Phila)* 2018;57(7):854-6.
- o Tintillier V, Branche J, Maunoury V, et al. Colonoscopy in patients with haemophilia: the duration of clotting factor coverage must be adjusted to suit the procedure. *Haemophilia* 2013;19(5):e296-8.
- o Tomaszewski M, Bienz M, Kherad O et al. Low endoscopy bleeding risk in patients with congenital bleeding disorders. *Haemophilia* 2019; 25(2):289-95.
- o Veitch AM, Vanbiervliet G, Gershlick AH, et al. Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy, including direct oral anticoagulants: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guidelines. *Endoscopy* 2016;48(4):c1
- o Wiersma T, de Wit N, Drenthen T. NHG-standpunt Bevolkingsonderzoek darmkanker. *Huisarts&Wetenschap* 2013

#### Bewijskracht literatuur

Level 1-3, per paragraaf toegelicht in de samenvatting van de literatuur (resultaten) .

#### Zoekverantwoording

De verschillende onderdelen van de zoekstrategie (zie Tabel 11.3.1) zijn in verschillende combinaties als zoekopdrachten in PubMed gebruikt.

Tabel 11.3.1. Opbouw zoekstrategie PubMed

Keyword	MeSH database	Title and Abstract (tiab)
Hemophilia	("Hemophilia A"[Mesh]) OR "Hemophilia B"[Mesh]	(hemophilia*[Title/Abstract]) OR haemophilia*[Title/Abstract]
Bleeding disorder	"Blood Coagulation Disorders"[Mesh]	(blood coagulation disorder*[Title/Abstract]) OR bleeding disorder*
Fecal occult blood test	Geen Mesh term	(((((fecal occult blood[Title/Abstract]) OR FOB[Title/Abstract]) OR fecal occult blood test[Title/Abstract]) OR FOBT[Title/Abstract]) OR immunological fecal occult blood test[Title/Abstract]) OR (i)FOBT[Title/Abstract]) OR fecal immunology OR FIT[Title/Abstract]
Colon carcinoma	"Colorectal Neoplasms"[Mesh]	(((((colon cancer[Title/Abstract]) OR colon carcinoma[Title/Abstract]) OR colorectal cancer[Title/Abstract]) OR colorectal carcinoma[Title/Abstract]) OR colorectal malignan*[Title/Abstract])
Gastrointestinal bleeding	"Gastrointestinal Hemorrhage"[Mesh]	(((((gastrointestinal hemorrhage[Title/Abstract]) OR gastrointestinal OR GI bleeding[Title/Abstract]) OR colorectal bleeding[Title/Abstract]) OR rectal bleeding[Title/Abstract])
Antithrombotic	("Anticoagulants"[Mesh]) OR "Platelet Aggregation Inhibitors"[Mesh]	((antithrombotic*[Title/Abstract]) OR anticoagulant*[Title/Abstract])
Meta-analysis	"Meta-Analysis" [Publication Type]	meta-analysis[Title/Abstract]
Colonoscopy	"Endoscopy, Gastrointestinal"[Mesh]; (colonoscopy valt onder deze Mesh term)	((coloscopy[Title/Abstract]) OR colonoscopy[Title/Abstract]) OR col OR endoscop*[Title/Abstract]

#### Zoekopdracht (i)FOBT bij patiënten met hemofilie

(((((("Hemophilia A"[Mesh]) OR "Hemophilia B"[Mesh]) OR ((hemophilia\*[Title/Abstract]) OR haemophilia\*[Title/Abstract]))) AND (((((((fecal occult blood[Title/Abstract]) OR FOB[Title/Abstract]) OR fecal occult blood test[Title/Abstract]) OR FOBT[Title/Abstract]) OR immunological fecal occult blood test[Title/Abstract]) OR (i)FOBT[Title/Abstract]) OR fecal immunological test[Title/Abstract]) OR FIT[Title/Abstract])).

Deze zoekopdracht resulteert in 49 publicaties. De resultaten van de zoekstrategie zijn gescreend op titel en samenvatting. Na deze eerste screening blijven er geen publicaties over welke mogelijk interessant zijn voor onze zoekvragen.

Om de mogelijkheid te onderzoeken dat bij andere stollingsstoornissen wel iets bekend is over FOBT, is een nieuwe zoekopdracht gemaakt met het bredere 'keyword' 'bleeding disorder'.

(((((("Blood Coagulation Disorders"[Mesh]) OR blood coagulation disorder\*[Title/Abstract]) OR bleeding disorder\*[Title/Abstract])) AND (((((((fecal occult blood[Title/Abstract]) OR FOB[Title/Abstract]) OR fecal occult blood test[Title/Abstract]) OR FOBT[Title/Abstract]) OR immunological fecal occult blood test[Title/Abstract]) OR (i)FOBT[Title/Abstract]) OR fecal immunological test[Title/Abstract]) OR FIT[Title/Abstract])).

Deze zoekopdracht levert 100 publicaties op, waarna na screening van titel en samenvatting geen publicaties overblijven.

#### Zoekopdracht hemofilie en maligniteiten

(((((("Hemophilia A"[Mesh]) OR "Hemophilia B"[Mesh]) OR ((hemophilia\*[Title/Abstract]) OR haemophilia\*[Title/Abstract]))) AND ((("Colorectal Neoplasms"[Mesh]) OR (((colon cancer[Title/Abstract]) OR colon carcinoma[Title/Abstract]) OR colorectal cancer[Title/Abstract]) OR colorectal carcinoma[Title/Abstract]) OR cancer[Title/Abstract]) OR malignan\*[Title/Abstract])))

De 589 artikelen met brede zoekopdracht zijn niet allemaal gescreend, echter een aantal relevante en geciteerde artikelen zijn interessant bevonden voor de zoekvraag "coloncancer bij patiënten met hemofilie".

#### Zoekopdracht hemofilie en gastrointestinale bloedingen

(((((("Hemophilia A"[Mesh]) OR "Hemophilia B"[Mesh]) OR ((hemophilia\*[Title/Abstract]) OR haemophilia\*[Title/Abstract]))) AND ((("Gastrointestinal Hemorrhage"[Mesh]) OR (((gastrointestinal hemorrhage[Title/Abstract]) OR gastrointestinal bleeding[Title/Abstract]) OR GI bleeding[Title/Abstract]) OR colorectal bleeding[Title/Abstract]) OR rectal bleeding[Title/Abstract])))

Totaal 268 artikelen. Na exclusie van case reports en screening op titel en samenvatting blijven er 12 artikelen over.

#### Zoekopdrachten met betrekking tot de invloed van antistolling op de (i)FOBT

((((((((((fecal occult blood[Title/Abstract]) OR FOB[Title/Abstract]) OR fecal occult blood test[Title/Abstract]) OR FOBT[Title/Abstract]) OR immunological fecal occult blood test[Title/Abstract]) OR (i)FOBT[Title/Abstract]) OR fecal immunological test[Title/Abstract]) OR FIT[Title/Abstract])) AND (((("Anticoagulants"[Mesh]) OR "Platelet Aggregation Inhibitors"[Mesh]) OR ((antithrombotic\*[Title/Abstract]) OR anticoagulant\*[Title/Abstract]) OR antiplatelet)) AND ((("Meta-Analysis" [Publication Type]) OR meta-analysis[Title/Abstract])).

In deze eerste zoekopdracht naar de invloed van antistolling op de (i)FOBT is gezocht naar meta-analyses, om een eerste beeld te verkrijgen over de beschikbare literatuur. De zoekopdracht resulteert in 12

publicaties, welke gescreend zijn op titel en samenvatting. Drie artikelen zijn mogelijk interessant voor onze zoekvraag: Gandhi S, 2013; Nieuwenburg, 2018; de Klerk, 2018.

#### Zoekopdracht colonoscopie bij hemofilie patiënten

((("Hemophilia A"[Mesh]) OR "Hemophilia B"[Mesh]) OR ((hemophilia\*[Title/Abstract] OR haemophilia\*[Title/Abstract])) AND (("Endoscopy, Gastrointestinal"[Mesh]) OR ((coloscopy[Title/Abstract] OR colonoscopy[Title/Abstract] OR endoscop\*[Title/Abstract]))).

Deze zoekopdracht resulteert in 74 publicaties. De resultaten van de zoekstrategie zijn gescreend op titel en samenvatting. Na deze screening blijven er 6 publicaties over welke mogelijk interessant zijn voor onze zoekvraag. Na het controleren van de referenties blijken er 2 publicaties mogelijk van belang die niet gevonden zijn met de initiële zoekstrategie in PubMed: Van Os, 1999; en Astermark, 2012.

#### Evidence tabellen

N.v.t.

#### Overwegingen

De originele zoekvraag over de waarde van de (immunologisch) fecaal occult bloed test in patiënten met hemofilie levert slechts een artikel op met een bruikbare "expert opinie".

Met betrekking tot de deelvragen die behulpzaam zijn bij beantwoorden van de hoofdvraag:

#### Colonoscopie in het kader van het bevolkingsonderzoek darmkanker bij hemofilie patiënten

In het 'NHG-standpunt Bevolkingsonderzoek darmkanker' (Wiersma, 2013) wordt niets beschreven over patiënten met een stollingsstoornis. Wel wordt beschreven wat er gebeurt nadat de uitslag van de (i)FOBT positief blijkt: 'De huisarts komt in beeld als de uitslag van de (i)FOBT positief blijkt. Met de screeningsorganisaties is afgesproken dat de huisarts van de betrokken patiënt 1-2 werkdagen eerder dan de patiënt bericht krijgt, zodat hij of zij de gelegenheid heeft de patiënt van de uitslag op de hoogte te brengen en de betekenis daarvan kan toelichten en verduidelijken. Met het bericht van een positieve uitslag en de afspraak voor een intakegesprek krijgt de patiënt tevens het verzoek contact op te nemen met zijn huisarts, zodat laatstgenoemde relevante medische informatie kan toespelen aan het colonoscopie-centrum (als de huisarts al niet zelf contact had opgenomen met de patiënt). Bij relevante medische informatie gaat het vooral om belangrijke comorbiditeit, zoals cardiovasculaire problemen, eerdere ingrepen in de buik en gebruik van antistolling waarmee rekening gehouden moet worden bij de colonoscopie en eventuele latere operatie.'

#### Coloncarcinoom bij patiënten met hemofilie

Er lijken geen aanwijzingen te zijn dat colorectaal carcinoom een hogere of lagere incidentie heeft bij patiënten met hemofilie vergeleken met de algemene bevolking. Er is om deze reden niet op voorhand indicatie voor een andere wijze van screening op deze vorm van maligniteit dan in de algemene bevolking.

#### Gastro-intestinale bloedingen in patiënten met hemofilie

Er zijn vooral aanwijzingen dat bloedingen uit de bovenste tractus digestivus vaker voorkomen bij patiënten met hemofilie. Over bloedingen uit de onderste tractus digestivus zijn wij niet goed geïnformeerd. Er is om deze reden niet op voorhand indicatie voor een andere wijze van screening op colorectaal carcinoom dan in de algemene bevolking.

#### Wat is de invloed van antistolling op de (i)FOBT

Er zou een hogere 'positivity rate' in patiënten met orale anticoagulantia of NSAID-gebruik zijn. Ook voor patiënten met hemofilie zou deze hogere 'positivity rate' kunnen gelden. Het gevolg is dat hemofilie patiënten in het bevolkingsonderzoek darmkanker vaker een colonoscopie zouden ondergaan dan personen uit de algemene populatie, met het gebruik van stollingsfactoren en het risico op complicaties van dien. Voorts kan worden geconcludeerd dat de nauwkeurigheid van de (i)FOBT bij het opsporen van 'advanced neoplasia' en colorectaal carcinoom vergelijkbaar is tussen patiënten zonder en met orale anticoagulantia of NSAID's. Daarnaast blijkt de positief voorspellende waarde van de (i)FOBT in personen met en zonder antitrombotische medicijnen vergelijkbaar (en voor DAPT-gebruikers zelfs hoger). Dit zou kunnen betekenen dat het gebruik van orale anticoagulantia of NSAID's, door stimulatie van bloedingen uit premaligne laesies, een voordelig effect heeft door meer 'true (i)FOBT positives' te veroorzaken in gebruikers van deze medicijnen. Ook deze hypothese zou bij patiënten met hemofilie kunnen gelden, waardoor men zou kunnen overwegen het verhoogde aantal colonoscopieën verantwoord te vinden.

#### Endoscopie/colonoscopie en het risico op bloedingen

De gevonden literatuur betreft NIET in het bijzonder patiënten met hemofilie maar geeft richting aan het inschatten van risico's van colonoscopie. Diagnostische colonoscopie met of zonder het nemen van biopsie valt onder de laag risico procedures wat betreft bloedingen. Colonoscopie met poliepectomie valt onder de hoog risico procedures. Het risico op bloedingen is afhankelijk van o.a. de grootte van de poliep, locatie, morfologie en de resectie techniek.

#### Colonoscopie in het kader van het bevolkingsonderzoek darmkanker bij hemofilie patiënten

Hemofilie is "relevante comorbiditeit" in het kader van het 'NHG-standpunt Bevolkingsonderzoek darmkanker' en leidt tot de overweging dat de hemofilie patiënt een colonoscopie zou moeten ondergaan in het ziekenhuis waar het hemofiliebehandelcentrum van de patiënt gevestigd is.

### • Uitgangsvraag 11.4 (DDAVP in de oudere patiënt)



Wat zijn contra-indicaties voor het gebruik van DDAVP bij de oudere patiënt met hemofilie?

#### Aanbevelingen

1. Weeg bij het gebruik van DDAVP in de oudere patiënt de voor- en nadelen tegen elkaar af.
2. Geef een vochtbeperking van 1500ml gedurende 24 uur na DDAVP toediening.
3. Overweeg het natrium gehalte te monitoren bij herhaalde DDAVP toedieningen.
4. Gebruik DDAVP niet bij patiënten met hartfalen of ischemisch vaatlijden.

#### Onderbouwing

##### Inleiding

Desmopressine (1-deamino-8-D-arginine-vasopressine, DDAVP) veroorzaakt een stijging in de stollingsfactor VIII (FVIII) en Von Willebrand Factor (VWF) plasmaconcentraties bij patiënten met milde hemofilie A of de ziekte van Von Willebrand (Mannucci, 1997; Franchini, 2007; Leissing, 2014). Van de hemostatische effecten van DDAVP wordt ook gebruik gemaakt bij draagsters van hemofilie A met een verlaagd stollingsfactor VIII gehalte en bij patiënten met een trombocytopenie (Franchini, 2007; Leissing, 2014). DDAVP wordt gebruikt ter behandeling van lichte bloedingen of ter preventie van bloedingen bij kleine ingrepen (Farmacotherapeutisch Kompas; Mannucci, 1997).

DDAVP is een synthetische afgeleide van vasopressine (Farmacotherapeutisch Kompas) en is oorspronkelijk ontwikkeld voor de behandeling van diabetes insipidus (Mannucci, 1997). Vasopressine heeft een anti-diuretisch effect via V2-receptoren in de nieren en wordt daarom ook wel anti-diuretisch hormoon (ADH) genoemd. Activering van V2-receptoren leidt ook tot een verhoging van intracellulaire concentraties van cyclisch adenosine-monofosfaat, met als gevolg exocytose van VWF uit Weibel-Palade lichaampjes van endotheelcellen in de circulatie (Mannucci 1997; Özgönenel, 2006; Franchini, 2010). Daarnaast veroorzaakt vasopressine contractie van glad spierweefsel (via V1-receptoren), met als gevolg een lichte stijging van de bloeddruk en constrictie van de darmen en coronair arteriën (Farmacotherapeutische Kompas). DDAVP activeert voornamelijk V2-receptoren en heeft een sterkere en langer aanhoudende anti-diuretische werking dan vasopressine (Farmacotherapeutisch Kompas; Özgönenel, 2006).

Binding van DDAVP aan V2-receptoren leidt tot een toename van de tubulaire resorptie van water. Belangrijke mogelijke gevolgen, die niet frequent vóórkomen, zijn hyponatriëmie en uiteindelijk waterintoxicatie, waarbij in ernstige gevallen convulsies en bewusteloosheid optreden. Veelvoorkomende milde bijwerkingen door binding aan V2-receptoren, welke vaak het gevolg zijn van snelle infusie, zijn: blozen, tachycardie en hoofdpijn (Farmacotherapeutisch Kompas; Mannucci, 1997; Leissing, 2014; Stoof, 2016). Omdat V1-receptoren minimaal worden geactiveerd door DDAVP, komen bijwerkingen door gastro-intestinale contracties of hypertensie weinig voor (Mannucci, 1997; Leissing, 2014).

#### Conclusies

SORT Grade	Conclusie

N.v.t.	Er is geen literatuur gevonden over een leeftijdsgrens waarboven het gebruik van DDAVP gecontra-indiceerd is.
C	DDAVP kan leiden tot waterretentie en hyponatriëmie. Dit geldt vooral bij ouderen >65 jaar en bij patiënten met cardiale insufficiëntie. (Mannucci, 1997; Farmacotherapeutisch Kompas)
C	Er is een verband tussen DDAVP toediening en het optreden van ischemische vasculaire events. (Castaman, 2008)
C	Het effect van DDAVP op de bloeddruk is eerder verlagend dan verhogend. (Castaman, 2008; Leissing, 2014; Stooft, 2016)

#### Samenvatting literatuur

#### Resultaten

In de 'Guidelines for the management of hemophilia' van de World Federation of Hemophilia (WFH) uit 2012 (Srivastava in Hemophilia WFH guidelines, 2012) wordt aanbevolen om de plasma-osmolaliteit of natriumconcentratie te meten wanneer er herhaaldelijk DDAVP wordt toegediend (Mannucci, 1997; Sica, 2006). Hierbij wordt niet specifiek een leeftijdsgroep genoemd. Ook in de Nederlandse richtlijn uit 2009 wordt aanbevolen het serum natrium gehalte te controleren wanneer DDAVP gedurende meerdere dagen wordt gegeven (NVHB richtlijn, 2009). Overmatige vochtinname (per os of intraveneus) moet worden vermeden de eerste 8-12 uur na toediening, vanwege het risico op waterretentie en hyponatriëmie (NVHB richtlijn, 2009). Hiermee moet ook rekening gehouden worden tijdens de peri- en postoperatieve situatie (NVHB richtlijn, 2009).

Het Farmacotherapeutisch Kompas vermeldt dat er meer kans is op hyponatriëmie bij ouderen vanaf 65 jaar en dat bij langdurige behandeling het serum natrium gehalte regelmatig gecontroleerd dient te worden. Bij tekenen van waterretentie/hyponatriëmie (hoofdpijn, misselijkheid, braken, maagpijn, spierkrampen, duizeligheid, verwardheid, gewichtstoename, malaise, convulsies en coma) moet de behandeling met DDAVP meteen (tijdelijk) gestaakt worden tot volledig herstel is bereikt. Bij hervatting van de behandeling, moet de beperking van de vloeistofinname strikt aangehouden worden en het serum natrium gehalte worden gecontroleerd (Farmacotherapeutisch Kompas).

Prostaglandinesynthetaseremmers en oxytocine versterken het anti-diuretisch effect van DDAVP door inductie van waterretentie/hyponatriëmie. Bij gelijktijdig gebruik van middelen die de afgifte van ADH verstoren, zoals tricyclische antidepressiva, SSRIs, chloorpromazine, carbamazepine en mogelijk sulfonylureumderivaten neemt de kans op waterintoxicatie toe. Bij gelijktijdig gebruik van loperamide neemt de kans op waterretentie/hyponatriëmie toe, door een verdrievoudiging van de plasmaconcentratie van DDAVP. Gelijktijdig gebruik met dimeticon kan de resorptie verminderen. Lithium kan het anti-diuretisch effect verminderen. Een lithium geïnduceerde nefrogene diabetes insipidus kan worden gemaskeerd tijdens gebruik van DDAVP (Farmacotherapeutisch Kompas). De oudere patiënt, en naar verwachting ook de oudere hemofiele patiënt, gebruikt vaak meerdere medicijnen. Van belang is de mogelijkheid op interacties na te gaan wanneer een oudere patiënt met hemofilie behandeld dient te worden met DDAVP.

Een aantal gevallen van arteriële trombose, waaronder myocard infarct, na toediening van DDAVP is vermeld in de literatuur (Bond, 1988; Byrnes, 1988; Manucci, 1989; van Dantzig, 1989; Girolami, 2006). Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van DDAVP in hemofiele patiënten met een voorgeschiedenis van, of een hoog risico op, hart- en vaatziekten (Farmacotherapeutisch Kompas; WFH guidelines, 2012; Castaman, 2008).

Voor behandeling met DDAVP dient het effect van de DDAVP toediening op de verhoging van het stollingsfactor VIII gehalte en het ontstaan van bijwerkingen gecontroleerd te worden (WFH guidelines, 2012; Mannucci, 1997; Castaman, 2009). De DDAVP respons is zeer verschillend tussen individuen, maar binnen dezelfde persoon is het effect van DDAVP consistent (Castaman, 2009; Rodeghiero, 1989). In een studie van Castaman et al. (Castaman, 2009) zijn moleculaire en fenotypische determinanten van de DDAVP respons in volwassenen met milde hemofilie onderzocht. Vijftig patiënten met een mediane leeftijd van 40 jaar (range 19-69) zijn geïncludeerd in de studie. In het volledige cohort, bleken post-DDAVP FVIII:C piek waarden positief geassocieerd met FVIII:C basale waarden ( $p < 0.0001$ ), maar niet met Von Willebrand Factor antigen (VWF:Ag) basale of piek waarden, leeftijd of bloedgroep (multivariate analyse). Echter, in een subgroep analyse van de patiënten met een geïdentificeerde mutatie ( $n=41$ ) bleek leeftijd wel positief geassocieerd ( $p=0.03$ ) met FVIII:C piek waarden. Ook de FVIII:C halfwaardetijd was positief geassocieerd met leeftijd ( $p=0.004$ ). De associatie tussen factor VIII:C piekwaarde na DDAVP infusie en FVIII:C basale waarden alsmede stijging van piekwaarden met toename van de leeftijd werd beschreven door Mauser et al. (Mauser-Bunschoten, 2013).

Als contra-indicaties (onafhankelijk van leeftijd) voor het gebruik van DDAVP worden in het Farmacotherapeutisch Kompas vermeld:

- o Habituele of psychogene polydipsie (die leidt tot een urineproductie > 40 ml/kg/24 uur).
- o Voorgeschiedenis van (verdenking op) cardiale insufficiëntie of andere aandoeningen die gebruik van diuretica vereisen.
- o Hyponatriëmie.
- o Voor nasale, orale en sublinguale toediening:
  - Matig of ernstig nierfalen (creatinineklaring < 50 ml/min).
  - Syndroom of inappropriëte ADH secretie
- o Bij hemostatische indicaties:
  - Instabiele angina pectoris.
  - Gedecompenseerde cardiale insufficiëntie.
  - De ziekte van Von Willebrand type 2B.

#### Referenties

- o Bond L, Bevan D. Myocardial infarction in a patient with hemophilia treated with DDAVP. N Engl J Med 1988;14:318(2):121
- o Byrnes JJ, Larcada A, Moake JL. Thrombosis following desmopressin for uremic bleeding. Am J Hematol 1988;28(1):63-5.
- o Castaman G. Desmopressin for the treatment of haemophilia. Haemophilia 2008;14 Suppl 1:15-20.
- o Castaman G, Mancuso ME, Giacomelli SH, et al. Molecular and phenotypic determinants of the response to desmopressin in adult patients with mild hemophilia A. J Thromb Haemost 2009;7(11):1824-31.
- o van Dantzig JM. Desmopressin and myocardial infarction. Lancet 1989;1(8639):664-5.
- o Di Perna C, Riccardi F, Franchini M, et al. Clinical efficacy and determinants of response to treatment with desmopressin in mild hemophilia A. Semin Thromb Hemost 2013;39(7):732-9.
- o 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(1):11-4.
- o Farmacotherapeutisch Kompas: www.farmacotherapeutischkompas.nl
- o Franchini M, Zaffanello M, Lippi G. The use of desmopressin in mild hemophilia A. Blood Coagul Fibrinolysis 2010;21(7):615-9.
- o Franchini M. The use of desmopressin as a hemostatic agent: a concise review. Am J Hematol. 2007;82(8):731-5.
- o Girolami A, Ruzzon E, Fabris F, et al. A cardiologic evaluation of all 42 cases reported in the literature. Acta Haematol 2006;116:120-5.
- o Leissing C, Carcao M, Gill JC, et al. Desmopressin (DDAVP) in the management of patients with congenital bleeding disorders. Haemophilia 2014;20(2):158-67.
- o Lethagen S. Desmopressin in mild hemophilia A: indications, limitations, efficacy, and safety. Semin Thromb Hemost 2003;29(1):101-6.
- o Mannucci PM, Lusher JM. Desmopressin and thrombosis. Lancet 1989;2(8664):675-6
- o Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first 20 years. Blood 1997;90(7):2515-21.
- o Mauser-Bunschoten EP, Franssen van de Putte DE, Ploos van Amstel HK. Response to desmopressin in patients with mild hemophilia A caused by the F8 c.1910A>G, p.Asn637Ser mutation. J Thromb Haemost 2013; 11: 2179-81.
- o Miesbach W, Krekeler S, Dück O, et al. Clinical assessment of efficacy and safety of DDAVP. Hamostaseologie 2010;30 Suppl 1:S172-5.
- o Nolan B, White B, Smith J, et al. Desmopressin: therapeutic limitations in children and adults with inherited coagulation disorders. Br J Haematol 2000;109(4):865-9.
- o NVHB richtlijn: Richtlijn Diagnostiek en behandeling van hemofilie en aanverwante hemostasestoornissen. Nederlandse Vereniging van Hemofiliebehandelaars (NVHB). 2009.
- o Ozgönenel B, Rajpurkar M, Lusher JM. How do you treat bleeding disorders with desmopressin? Postgrad Med J 2007;83(977):159-63.
- o 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(6):1997-2000.
- o Sica DA, Gehr TWG. Desmopressin: safety considerations in patients with chronic renal disease. Drug Saf 2006; 29: 553-6.
- o Stooft SC, Cnossen MH, de Maat MP, et al. Side effects of desmopressin in patients with bleeding disorders. Haemophilia 2016;22(1):39-45.
- o WFH guideline: Guidelines for the management of hemophilia. Prepared by the Treatment Guidelines Working Group, on behalf of the World Federation of Hemophilia (WFH). 2012.

Table 11.4.1. Opbouw zoekstrategie PubMed 25-01-2019

Keyword	MeSH database	Title and Abstract (tiab)
Hemophilia	("Hemophilia A"[Mesh]) OR "von Willebrand Diseases"[Mesh] OR "Blood Coagulation Disorders"[Mesh]	((hemophilia*[Title/Abstract]) OR haemophilia*[Title/Abstract]) OR von Willebrand disease[Title/Abstract] OR congenital bleeding disorder*[Title/Abstract]
Desmopressin	"Deamino Arginine Vasopressin"[Mesh]	((desmopressin[Title/Abstract]) OR DDAVP[Title/Abstract]) OR 1-deamino-8-D-argi vasopressin[Title/Abstract]
Age	("Aging"[Mesh]) OR "Aged"[Mesh]	((aging[Title/Abstract]) OR ageing[Title/Abstract]) OR elderly[Title/Abstract] OR old [Title/Abstract]
Safety	("Safety"[Mesh]) OR "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"[Mesh]	((safety[Title/Abstract]) OR adverse event*[Title/Abstract]) OR side effect*[Title/Abstract]

De onderdelen van de zoekstrategie (Tabel 11.4.1) zijn op verschillende manieren gecombineerd.

#### Zoekopdracht 1:

De zoekstrategieën van alle 4 de 'keywords' zijn gecombineerd:

```
((((("Hemophilia A"[Mesh]) OR "von Willebrand Diseases"[Mesh]) OR "Blood Coagulation Disorders"[Mesh]) OR (((hemophilia*[Title/Abstract]) OR haemophilia*[Title/Abstract]) OR von Willebrand disease[Title/Abstract] OR congenital bleeding disorder*[Title/Abstract])) AND ("Deamino Arginine Vasopressin"[Mesh]) OR (((desmopressin[Title/Abstract]) OR DDAVP[Title/Abstract]) OR 1-deamino-8-D-arginine-vasopressin[Title/Abstract])) AND (((("Aging"[Mesh]) OR "Aged"[Mesh]) OR (((aging[Title/Abstract]) OR ageing[Title/Abstract]) OR elderly[Title/Abstract] OR old*[Title/Abstract])) AND (((("Safety"[Mesh]) OR "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"[Mesh]) OR ((safety[Title/Abstract]) OR adverse event*[Title/Abstract]) OR side effect*[Title/Abstract]))
```

Deze zoekopdracht resulteert in 28 publicaties. De resultaten van de zoekstrategie zijn gescreend op titel en samenvatting. Na deze eerste screening blijven er 3 publicaties over welke mogelijk interessant zijn voor onze zoekvragen (Tabel 11.4.2).

#### Zoekopdracht 2:

De zoekstrategieën van de volgende 'keywords' zijn gecombineerd: 'hemophilia', 'desmopressin' en 'safety'.

```
((((("Hemophilia A"[Mesh]) OR "von Willebrand Diseases"[Mesh]) OR "Blood Coagulation Disorders"[Mesh]) OR (((hemophilia*[Title/Abstract]) OR haemophilia*[Title/Abstract]) OR von Willebrand disease[Title/Abstract] OR congenital bleeding disorder*[Title/Abstract])) AND ("Deamino Arginine Vasopressin"[Mesh]) OR (((desmopressin[Title/Abstract]) OR DDAVP[Title/Abstract]) OR 1-deamino-8-D-arginine-vasopressin[Title/Abstract])) AND (((("Safety"[Mesh]) OR "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"[Mesh]) OR ((safety[Title/Abstract]) OR adverse event*[Title/Abstract]) OR side effect*[Title/Abstract]))
```

Deze zoekopdracht resulteert in 134 publicaties. De resultaten van de zoekstrategie zijn gescreend op titel en samenvatting. Na deze eerste screening blijven er 8 publicaties, waaronder de 3 publicaties gevonden met zoekopdracht 1 (Tabel 11.4.2), over welke mogelijk interessant zijn voor onze zoekvragen (Tabel 11.4.3).

#### Zoekopdracht 3:

De zoekstrategieën van de volgende 'keywords' zijn gecombineerd: 'hemophilia', 'desmopressin' en 'age'.

```
((((("Hemophilia A"[Mesh]) OR "von Willebrand Diseases"[Mesh]) OR "Blood Coagulation Disorders"[Mesh]) OR (((hemophilia*[Title/Abstract]) OR haemophilia*[Title/Abstract]) OR von Willebrand disease[Title/Abstract] OR congenital bleeding disorder*[Title/Abstract])) AND ("Deamino Arginine Vasopressin"[Mesh]) OR (((desmopressin[Title/Abstract]) OR DDAVP[Title/Abstract]) OR 1-deamino-8-D-arginine-vasopressin[Title/Abstract])) AND (((("Aging"[Mesh]) OR "Aged"[Mesh]) OR (((aging[Title/Abstract]) OR ageing[Title/Abstract]) OR elderly[Title/Abstract] OR old*[Title/Abstract]))
```

Deze zoekopdracht resulteert in 249 publicaties. De resultaten van de zoekstrategie zijn gescreend op titel en samenvatting. Er zijn geen andere mogelijk interessante publicaties gevonden dat degenen die al gevonden waren met zoekopdracht 1 en 2.

#### Evidence tabellen

#### [Tabel 11.4.2. Resultaten zoekopdracht 1](#)

#### [Tabel 11.4.3. Resultaten zoekopdracht 2](#)

#### Overwegingen

#### [Tot welke leeftijd kunnen patiënten met hemofilie veilig behandeld worden met DDAVP?](#)

Met het gevonden bewijs kan er niet gesteld worden dat hemofilie patiënten vanaf een bepaalde leeftijd niet meer behandeld zouden mogen worden met DDAVP. De oudere patiënt heeft meer risico op het ontwikkelen van hyponatriëmie bij de behandeling met DDAVP, met name als er meer dan één dosis gegeven wordt. Het Farmacotherapeutisch Kompas stelt dat dit geldt voor patiënten vanaf 65 jaar. Hier wordt echter geen referentie voor gegeven. Wanneer gedurende meer dagen DDAVP wordt gegeven, dient het serum natrium gehalte gecontroleerd te worden. Overmatige vochtinname moet vermeden worden. Bij tekenen van waterretentie/hyponatriëmie moet de behandeling gestopt worden. De review van Leissing (Leissing, 2014) geeft aan dat hyponatriëmie-gerelateerde bijwerkingen worden veroorzaakt door het antidiuretisch effect van DDAVP, welke 10x hoger is met intraveneus dan met intranasaal gebruik. Er wordt in deze review geen verdere onderbouwing of bewijs hiervoor gegeven.

#### [Wat zijn de contra-indicaties voor het gebruik van DDAVP bij de ouder wordende patiënt met hemofilie?](#)

Absolute contra-indicaties specifiek voor de ouder wordende hemofilie patiënt worden niet vermeld in de literatuur. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van DDAVP in hemofilie patiënten met een voorgeschiedenis van, of een hoog risico op, hart- en vaatziekten (Farmacotherapeutisch Kompas; WFH guidelines, 2012; Castaman, 2008). De oudere patiënt, en naar verwachting ook de oudere hemofilie patiënt, gebruikt vaak meer medicijnen/polyfarmacie. Van belang is de mogelijkheid op interacties na te gaan wanneer overwogen wordt een oudere patiënt met hemofilie te behandelen met DDAVP.

Het besluit om anticoagulantia en trombocytenuitremmers therapie te starten bij patiënten met hemofilie berust, net als in de algemene populatie, op een afweging tussen baten (bescherming tegen trombotische events) en schade (bloedingsrisico). Bij hemofilie is altijd, in meer of mindere mate, het bloedingsrisico hoger dan in de algemene populatie. Of ook de winst door bescherming tegen trombotische events anders is, hangt af van de situatie: patiënten met hemofilie hebben soms wel, maar soms ook niet een lager risico op trombotische events.

In deze richtlijn wordt de algemene uitgangsvraag: "Wat is het beste antitrombotisch beleid bij patiënten met hemofilie?" uitgewerkt in een aantal subvragen die klinisch relevant zijn. De richtlijn geeft geen adviezen voor patiënten die een remmer hebben. De adviezen voor patiënten met hemofilie gelden ook voor draagsters van hemofilie.

In deze uitgangsvraag wordt de volgende terminologie aangehouden:

- Anticoagulantia of antistollingsmiddelen zijn middelen die ingrijpen op de secundaire hemostase, dus heparines (inclusief laag molecuulair gewicht heparines (LMWH)), vitamine K antagonist (VKA) en directe orale anticoagulantia (DOAC).
- Antitrombotica omvat zowel anticoagulantia als trombocytenuitremmers (TAR).

- **Uitgangsvraag 12.1 (Acuut coronair syndroom)**



Onder welke omstandigheden kunnen antitrombotica veilig worden gegeven bij de behandeling van acuut coronair syndroom in patiënten met hemofilie?

#### Aanbevelingen

1. Behandel patiënten met hemofilie die antitrombotica nodig hebben in het kader van acuut coronair syndroom in een multidisciplinair team met een hemofilie behandelaar en een (interventie)cardioloog.
1. Behandel patiënten met hemofilie met een acuut coronair syndroom, na adequate correctie van de stollingsfactordeficiëntie, net als patiënten zonder hemofilie, volgens de actuele cardiologie richtlijnen.
2. Maak een bewuste keuze voor de re-vascularisatie strategie, zodat gebruik van antithrombotica zoveel mogelijk beperkt kan worden.

#### Onderbouwing

##### Inleiding

Deze vraag betreft een situatie waar trombose al is opgetreden. De vraag naar het risico op acuut coronair syndroom bij hemofilie is dus minder relevant. Voor deze vraagstelling wordt alleen naar het bloedingsrisico gekeken.

##### Conclusies

SORT Grade	Conclusie
C	Behandeling van een acuut coronair syndroom met percutane coronair interventie volgens de actuele cardiologie richtlijnen kan in patiënten met hemofilie veilig plaatsvinden onder adequate substitutie therapie. (Kulkarni, 2005)
N.v.t.	Het stollingsfactor gehalte waarbij therapeutische antistolling veilig kan plaatsvinden is in de literatuur niet uitgezocht.

##### Samenvatting literatuur

De prevalentie van ischemische hartziekten (angina pectoris, acuut coronair syndroom) in hemofilie patiënten ouder dan 60 jaar is 15% (Kulkarni, 2005). De cumulatieve incidentie van niet fataal myocardiinfarct is 1,7% in ernstige hemofilie patiënten, 3,6% in niet ernstige patiënten en 4% in algemene populatie (Fransen van de Putte, 2012). De behandeling van acuut coronair syndroom (ACS) omvat onder andere het verrichten van een percutane coronair interventie (PCI), waarbij patiënten tijdens de procedure hoge doseringen anticoagulantia en trombocyt aggregatiemmers krijgen. Deze behandeling is in hemofilie patiënten niet gerandomiseerd uitgezocht. Een artikel beschrijft de toepasbaarheid van de Europese cardiologie richtlijn voor ACS op de populatie van hemofilie patiënten (Staritz, 2013), daarnaast is er een lokale Nederlandse richtlijn prospectief geëvalueerd (Schutgens, 2009; Tuinenburg, 2013). Er zijn meerdere literatuur reviews en case reports gepubliceerd. De meest recente systematische literatuur review is uit 2016, hierin werd onder andere ook de prospectieve evaluatie van de lokale Nederlandse richtlijn meegenomen. De auteurs beschreven in totaal 54 patiënten (20 patiënten ernstig hemofilie A, 5 met matige-ernstige hemofilie A en 19 met milde hemofilie A, 1 patiënt onbekend) met acuut coronair syndroom waarvan 38 patiënten een PCI ondergingen. Vierentwintig van deze patiënten kregen antitrombotica in de acute situatie met een bolus ongefractioneerde heparine gecombineerd met hoge dosis trombocyt aggregatiemmers, twee patiënten kregen low molecular weight heparin (LMWH), vier patiënten bivalirudin en acht patiënten kregen geen antitrombotica. In 33 patiënten was er sprake van adequate factor substitutie (> 70 IE/dL of > 80 IE/dL). Bij in totaal drie patiënten (6%) trad een ernstige bloeding op. Twee patiënten kregen een bloeding ter plaatse van de punctieplek van de arterie femoralis. Een patiënt ontwikkelde een trauma gerelateerde intramusculaire bloeding (Boehnel, 2017).

##### Referenties

- o Boehnel C, Rickli H, Graf L, et al., Coronary angiography with or without percutaneous coronary intervention in patients with hemophilia-Systematic review. Catheter Cardiovasc Interv 2018;92(1):1-15.
- o Fransen van de Putte DE, Fischer K, Makris M, et al., History of non-fatal cardiovascular disease in a cohort of Dutch and British patients with haemophilia. Eur J Haematol 2012;89(4):336-9.
- o Kulkarni R, Soucie JM and Evatt BL. Prevalence and risk factors for heart disease among males with hemophilia. Am J Hematol 2005;79:36-42.
- o Schutgens RE, Tuinenburg A, Roosendaal G et al., Treatment of ischaemic heart disease in haemophilia patients: an institutional guideline. Haemophilia 2009;15:952-8.
- o Staritz P, de Moerloose P, Schutgens R et al. Applicability of the European Society of Cardiology guidelines on management of acute coronary syndromes to people with haemophilia – an assessment by the ADVANCE Working Group. Haemophilia 2013;19:833-40.
- o Tuinenburg A, Damen SA, Ypma PF et al. Cardiac catheterization and intervention in haemophilia patients: prospective evaluation of the 2009 institutional guideline. Haemophilia 2013;19:370-7.

##### Bewijskracht literatuur

##### Level 3

##### Zoeken en selecteren

20-09-2018 Pubmed: (((“acute coronary syndrome”[Mesh] OR “Percutaneous coronary intervention”[MESH])) AND (“Hemophilia A”[Mesh] OR “Hemophilia B”[Mesh] OR hemophil\*[tiab] OR haemophil\*[tiab])). Aantal hits: 33

20-09-2018 Pubmed: (“Hemophilia A”[Mesh] OR “Hemophilia B”[Mesh] OR hemophil\*[tiab] OR haemophil\*[tiab]) AND (“Anticoagulation” [Pharmacological Action] OR “Anticoagulation” [Mesh] OR “Anticoagulants”[Mesh] OR anticoagu\*[tiab] OR antico\*[tiab] OR anti-coagu\*[tiab] OR anticoagula\*[tiab] OR heparin[tiab] OR low molecular weight\*[tiab] OR oral anticoagul\*[tiab] OR LMWH\*[tiab] OR bivalirudin\*[tiab] OR VKA\*[tiab] OR vitamin K antagonists\*[tiab]) AND (“Hemorrhage”[Mesh] OR hemorrhag\*[tiab] OR haemorrhag\*[tiab] OR bleeding[tiab]). Aantal hits: 478.

Vanuit de Pubmed strategie en vanuit de referentielijsten van de geselecteerde artikelen of vanuit de richtlijnen werden in totaal 6 full text artikelen geselecteerd voor deze uitgangsvraag .

Daarnaast werd de Nederlandse richtlijn Antitrombotisch beleid van de Nederlandse Internisten Vereniging geraadpleegd.

##### Overwegingen

De literatuur laat zien dat behandeling van een acuut coronair syndroom met percutane coronair interventie volgens de actuele cardiologie richtlijnen in patiënten met hemofilie veilig kan plaatsvinden onder adequate substitutie therapie. Het is hierbij van belang dat interventies en het voorschrijven van antitrombotica bij hemofilie patiënten met een acuut coronair syndroom gebeuren in nauwe samenspraak tussen de cardioloog en hemofiliebehandelaar. Er worden weinig ernstige bloedingen gezien rondom de PCI procedures, waarbij opgemerkt moet worden dat ongeveer de helft van de beschreven patiënten, milde hemofilie patiënten waren. De bloedingen die optraden tijdens en na PCI waren met name ter plaatse van de insteekopening.

#### • Uitgangsvraag 12.2 (Secundaire preventie van coronaire events)



Onder welke omstandigheden kunnen trombocyt aggregatiemmers veilig worden gegeven in het kader van secundaire preventie van coronaire events?

#### Aanbevelingen

1. Overweeg langdurige behandeling met aspirine (acetylsalicylzuur 80 mg of calciumcarbasalaat 100 mg) bij alle patiënten met hemofilie die een coronair event doormaken. Geef bij ernstige hemofilie reguliere stollingsfactorprofylaxe. Overweeg bij matige hemofilie reguliere stollingsfactorprofylaxe. Geef voor deze indicatie geen stollingsfactorprofylaxe bij milde hemofilie.
2. Overweeg aspirine plus clopidogrel gedurende 1 maand als daar een strikte cardiale indicatie voor bestaat. Geef daar bij ernstige en matig ernstige hemofilie reguliere stollingsfactor profylaxe bij. Overweeg voor deze indicatie alleen stollingsfactorprofylaxe bij milde hemofilie als het individueel bloedingsfenotype daar aanleiding toe geeft.

#### Onderbouwing

## Inleiding

Deze vraag betreft een situatie waar trombose al is opgetreden. De vraag naar het risico op coronaire events bij hemofilie is dus minder relevant. Voor deze vraagstelling wordt alleen naar het bloedingsrisico gekeken.

## Conclusies

SORT Grade	Conclusie
B	De frequentie van bloedingen onder aspirine lijkt wat groter dan in de algemene populatie, maar acceptabel in patiënten met milde hemofilie en in patiënten die stollingsfactorprofylaxe gebruiken. Er zijn weinig data in matig ernstige en ernstige hemofilie zonder stollingsfactorprofylaxe. (Boehnel, 2018; Schutgens, 2009)
N.v.t.	Er zijn onvoldoende data over clopidogrel monotherapie om een uitspraak te kunnen doen over bloedingsrisico.
B	Dubbele trombocytenaggregatieremming gedurende 1 maand lijkt veilig in patiënten met milde hemofilie, en in patiënten met ernstige of matig ernstige hemofilie die stollingsfactorprofylaxe gebruiken. Waarschijnlijk is het niet nodig om die stollingsfactorprofylaxe dagelijks te geven. Ervaring met langduriger dubbele trombocytenaggregatieremming is beperkt. (Boehnel, 2018)

## Samenvatting literatuur

### Resultaten

Boehnel verrichtte een systematische review van PCI in patiënten met hemofilie, de meeste van hen werden behandeld met trombocytenaggregatieremming: Monotherapie met aspirine wordt beschreven in 38 patiënten: 15 milde, 9 matige (wv 3 met profylaxe) en 13 ernstige (wv 10 met profylaxe). Ernstige bloedingen traden op in 2/38 (1 mild, 1 matig zonder profylaxe). Milde bloedingen werden beschreven bij 4/38 (2 mild, 2 ernstig met profylaxe). Monotherapie met clopidogrel wordt beschreven in 4 patiënten, steeds als alternatief voor dubbele trombocytenaggregatieremming; 1x nadat bloeding optrad onder dubbele trombocytenaggregatieremming). Twee van de vier patiënten hadden ernstige hemofilie, beiden zonder profylaxe. Er traden geen bloedingen op, waarbij opgemerkt moet worden dat de duur van behandeling maximaal 9 maanden was. Dubbele trombocytenaggregatieremming met clopidogrel plus aspirine wordt beschreven in 28 patiënten (9 mild (wv 2 op profylaxe), 6 matig (wv 3 op profylaxe), 12 ernstig (wv 9 op profylaxe) en 1 met onbekende ernst). Behandeling met dubbele trombocytenaggregatieremming werd gedurende maximaal 1 maand gegeven in 15/27 patiënten met bekende behandelduur. Bloedingen werden beschreven in 5/28 patiënten: 1 milde patiënt had minor bloeding, 1 matig ernstige patiënt zonder profylaxe had gewrichtsbloedingen. Alle drie de ernstige patiënten zonder profylaxe stopten dubbele trombocytenaggregatieremming vanwege bloedingen. Van de 15 patiënten op profylaxe spotten 5 dagelijks (2 ernstig, 1 matig, 2 mild). Van de milde patiënten waren er 2  $\geq$  25%, 4 10-20% (incl de 2 op profylaxe), 2 < 10% en 1 onbekend (Boehnel, 2009).

Schutgens beschrijft, in a cross-sectionele Europese studie, 9 patiënten op monotherapie aspirine voor boezemfibrilleren (Schutgens, 2009). Tijdens gemiddeld 57 maanden follow-up werden geen bloedingscomplicaties gemeld bij 7 milde patiënten. Een ernstige en een matig ernstige patiënt hadden evenmin bloedingscomplicaties, maar gebruik van profylaxe werd niet beschreven.

### Referenties

- Boehnel C, Rickli H, Graf L, et al., Coronary angiography with or without percutaneous coronary intervention in patients with hemophilia-Systematic review. *Catheter Cardiovasc Interv* 2018;92(1):1-15.
- Martin, K. and N.S. Key, How I treat patients with inherited bleeding disorders who need anticoagulant therapy. *Blood* 2016;128:178-84.
- Schutgens RE, Tuinenburg A, Roosendaal G et al., Treatment of ischaemic heart disease in haemophilia patients: an institutional guideline. *Haemophilia* 2009;15:952-8.

### Bewijskracht literatuur

#### Level 2

#### Zoeken en selecteren

Er is een systematisch literatuursearch verricht in Pubmed (op 17-09-2018) met de volgende zoekstrategie:

("Hemophilia A"[Mesh] OR "Hemophilia B"[Mesh] OR hemophil\*[tiab] OR haemophil\*[tiab])

AND

("Platelet Aggregation Inhibitors" [Pharmacological Action] OR "Platelet Aggregation Inhibitors"[Mesh] OR "Anticoagulants"[Mesh] OR platelet aggregation inhib\*[tiab] OR antiaggreg\*[tiab] OR anti-aggreg\*[tiab] OR platelet inhib\*[tiab] OR antiplatelet\*[tiab] OR anti-platelet\*[tiab] OR platelet antagon\*[tiab] OR anticoagula\*[tiab] OR aspirin[tiab] OR clopidog\*[tiab] OR ticagrel\*[tiab] OR prasugrel\*[tiab] OR dipyridamol\*[tiab])

AND

("Hemorrhage"[Mesh] OR hemorrhag\*[tiab] OR haemorrhag\*[tiab] OR bleeding[tiab])

De zoekstrategie leverde 502 hits op, waarvan 16 in fulltext beoordeeld zijn. Er werden geen interventiestudies gevonden. Verschillende artikelen beschreven single-centre ervaringen met gebruik van TAR. Een systematisch review vat deze data samen voor zover het gebruik na PCI betreft, voor december 2016 (Boehnel, 2017). Overige cohort studies of case-series werden gebruikt voor zover zij gebruik vanaf 2017 beschreven, of gebruik in een andere setting dan na PCI. Er werden verschillende review artikelen gevonden, waarvan 2 (van erkende experts) werden gebruikt voor de overwegingen.

### Overwegingen

In het algemeen wordt ervan uitgegaan dat de indicatie voor trombocytenaggregatieremmers in patiënten met hemofilie na coronaire events dezelfde is als in de algemene populatie (Schutgens, 2009; Martin, 2016). Er zijn geen aanwijzingen dat patiënten met hemofilie bijvoorbeeld een lager risico op een recidief event zouden hebben. De meeste reviews beperken zich tot de cardiale indicaties. Het advies om na een acuut coronair syndroom zo mogelijk langdurig aspirine te gebruiken wordt steeds genoemd. Ook over het beleid na plaatsing van coronaire stents is consensus: zo mogelijk aspirine en clopidogrel, in ieder geval voor de minimale periode die de cardiale richtlijnen adviseren voor patiënten met een hoog bloedingsrisico. Een beperking van de beschikbare reviews is dat vaak dezelfde auteurs worden geciteerd, het gaat dus niet perse om onafhankelijke meningen.

De twee gebruikte reviews adviseren om bij ernstige hemofilie altijd stollingsfactorprofylaxe te geven voor monotherapie aspirine, en bij matig ernstige hemofilie stollingsfactorprofylaxe te overwegen (afhankelijk van vooral bloedingsfenotype). Bij milde hemofilie wordt suppletie niet nodig gevonden.

Bij combinatietherapie met aspirine en clopidogrel is er variatie in het beleid: Martin adviseert om stollingsfactorprofylaxe te geven met een dalspiegel van 10-15 IE/dl, Schutgens een dalspiegel van 30 IE/dl. Dat is (veel) intensiever dan veilig lijkt uit de literatuur. De meeste patiënten met milde hemofilie lijken dubbele plaatjesremming te verdragen zonder suppletie. Bij patiënten met ernstige en matig ernstige hemofilie is er consensus dat stollingsfactorprofylaxe nodig is, maar vaak lijkt het niet nodig om intensiever te suppleren dan met de reguliere stollingsfactorprofylaxe. In alle gevallen moet het individuele bloedingsfenotype worden meegewogen, en is frequent evaluatie met zo nodig aanpassen van de behandeling nodig.

Multidisciplinaire afweging van baten en risico van trombocytenaggregatieremming moet worden gemaakt door cardioloog en hemofiliebehandelaar, zo mogelijk vóór de keuze voor een bepaalde interventie wordt gemaakt (overig beleid rondom PCI wordt elders beschreven). Na start van trombocytenaggregatieremming, al dan niet met aanpassing van het profylactisch regime met stollingsfactor, moet de bloedingsfrequentie frequent worden geëvalueerd en het beleid zo nodig aangepast. Patiënten met hemofilie die een trombocytenaggregatieremmer gebruiken moeten daarbij altijd een protonpompremmer voorgeschreven krijgen.

## • Uitgangsvraag 12.3 (Preventie veneuze trombose)



Wanneer is medicamenteuze preventie van veneuze trombose aangewezen?

### Aanbevelingen

1. Geef reguliere trombose profylaxe aan hemofiele patiënten die in de postoperatieve fase gesuppleerd worden tot een streefwaarde  $\geq 30$  IE/dL. Overweeg bij milde hemofilie de reguliere trombose profylaxe te continueren afhankelijk van het tromboserisico en bloedingsfenotype.
2. Overweeg reguliere trombose profylaxe in de niet-operatieve setting indien het trombose risico hoger wordt ingeschat dan het bloedingsrisico.
3. Let bij de keuze van medicamenteuze trombose profylaxe op potentiële interferentie met stollingsfactor bepalingen.

## Onderbouwing

### Inleiding

Voor de vraag naar tromboseprofylaxe bij hemofiele patiënten zijn zowel het risico op veneuze trombo-embolie relevant als de bloedingsrisico's van medicamenteuze behandeling.

### Conclusies

SORT Grade	Conclusie
C	Spontane trombose komt slechts sporadisch voor bij patiënten met hemofilie. (Girolami, 2006)
A	De incidentie van trombose bij orthopedische chirurgie, grotendeels zonder medicamenteuze tromboseprofylaxe, varieert in de literatuur van 0% tot 4.3%. (Buckner, 2016; Raza, 2016; Perez Botero, 2015)
A	De incidentie van subklinische trombose bij orthopedische chirurgie, grotendeels zonder medicamenteuze tromboseprofylaxe, varieert in de literatuur van 0% tot 10%. (Buckner, 2016; Perez Botero, 2015; Hermans, 2010; Takedani, 2015)
A	Er is geen literatuur die aantoont dat post operatieve veneuze trombo-embolie vaker voorkomt bij patiënten met hemofilie B vergeleken met hemofilie A. (Buckner, 2016; Raza, 2016; Perez Botero, 2015; Hermans, 2010; Takedani, 2015)
C	Een voorgeschiedenis van trombose, een trombofilie factor, of een actieve maligniteit, kan een reden zijn om wel tromboseprofylaxe te geven bij patiënten met hemofilie A en B, zolang er sprake is van adequate substitutie van de stollingsfactordeficiëntie. (Ahmed, 2018)

### Samenvatting literatuur

#### Resultaten

##### Het vóórkomen van veneuze trombose

Over het algemeen wordt gedacht dat patiënten met hemofilie beschermd worden tegen veneuze tromboembolie door hun factor deficiëntie. Er zijn slechts enkele case reports over spontane trombose (Dargaud, 2003; Kashyao, 2006). Een review beschreef 27 patiënten met een niet-katheter gerelateerde trombose tot 2006. Bij 24 patiënten werd een risicofactor gevonden voor het ontstaan van de trombose. De meest voorkomende risicofactoren waren het ondergaan van een operatie, toediening van aPCC (FEIBA®) of rFVIIa (Novoseven®), een onderliggende trombofilie factor, maar ook toediening van FVIII of FIX (Girolami, 2006).

Een systematische review uit 2012 bekeek trombotische complicaties gerelateerd aan factor substitutie in patiënten met hemofilie in prospectieve studies. Er werden 71 studies geïncludeerd met in totaal 5528 patiënten met hemofilie A, hemofilie B en VWD. Binnen de hemofilie patiënten werden er 20 trombotische complicaties beschreven, waarvan 2 in hemofilie A patiënten (0,045%) en 11 in hemofilie B patiënten (1,47%). Dit waren 19 oppervlakkige tromboflebitiden ter plaatse van de infusie plek, bij 1 patiënt werd de aard van trombose niet beschreven. In de groep VWD patiënten werd, naast 5 oppervlakkige tromboflebitiden, 1 diep veneuze trombose en 1 longembolie beschreven bij patiënten die langdurige FVIII/VWF-concentraat kregen in verband met een operatie en waarbij er sprake was van zeer hoge FVIII waarden (248% resp. 450%) (Coppola, 2012).

Tijdens (orthopedische) chirurgie zou bescherming van de lage factor FVIII/FIX wegvallen door het toedienen van factorconcentraten. In een studie uit 1995 werd in patiënten zonder hemofilie, die geen operatie ondergingen, aangetoond dat een FVIII spiegel  $> 150\%$  geassocieerd was met het ontwikkelen van een trombose (OR 4,8 95%CI 2,3-10,0) (Hermans, 2009). Het is ook aangetoond dat de FVIII waarde in de eerste 24 uur na een operatie verdubbelt in patiënten zonder hemofilie (Hernandes, 2009). Echter in hemofilie A patiënten wordt de factor VIII stijging na substitutie voor een operatie nauwkeurig in de gaten gehouden en stijgt de factor VIII vaak niet zo hoog en langdurig als in patiënten zonder hemofilie. Dit geldt natuurlijk niet voor patiënten met hemofilie B. Er is geen literatuur die aantoont dat na gebruik van hooggezuiverd FIX-concentraat postoperatieve trombose vaker voorkomt bij patiënten met hemofilie B ten opzicht van hemofilie A.

Verscheidene studies hebben gekeken naar het voorkómen van trombose tijdens orthopedische chirurgie. Een retrospectieve single center studie uit 2016 rapporteerde 18 patiënten met hemofilie A en 5 met hemofilie B die een totale heup of knieoperatie hadden ondergaan. Trombose profylaxe bestond uit intermitterende pneumatische compressie in 52%, enoxaparine in 4% en 43% van de patiënten kreeg geen trombose profylaxe. Na 1 jaar follow up werd er geen trombose beschreven (Raza, 2016). Een retrospectieve studie uit 2015 beschreef de eigen ervaring met 42 patiënten met hemofilie die in totaal 71 heup- of knieoperaties ondergingen en deed daarnaast een literatuurreview. Alle 42 patiënten kregen als tromboseprofylaxe steunkousen en 2 patiënten kregen LMWH profylaxe. Slechts 1 van de patiënten met een heupfractuur ontwikkelde een symptomatische DVT onder enoxaparine en bleek later ook heterozygoot voor factor V Leiden te zijn. In de literatuurreview werden in totaal 35 studies geïncludeerd, die 1170 procedures in 843 patiënten met hemofilie beschreven. Twee studies rapporteerden een incidentie van subklinische distale DVTs van resp. 0% en 10% (Hermans, 2010; Takedani, 1995). Met het meenemen van hun eigen resultaten kwamen zij uit op een incidentie van 0,5% voor klinische trombose en 0,25% voor subklinische trombose (Perez Botero, 2015). Een prospectieve multicenter studie uit 2016 bekeek de prevalentie van trombose in 46 patiënten die een heup of knieoperatie ondergingen in 11 verschillende centra in Amerika. Bij de helft van de patiënten was er sprake van tromboseprofylaxe in de vorm van IPC, 20% kreeg steunkousen en 4 patiënten kregen LMWH. Bij alle patiënten werd diagnostiek gedaan naar distale diep veneuze trombose 4-6 weken na de operatie. 1 patiënt met milde hemofilie A ontwikkelde een distale diep veneuze trombose, 1 patiënt met ernstige hemofilie A ontwikkelde een longembolie, bij deze patiënt was er sprake van een FVIII piekwaarde van  $>200\%$ . Geen van de patiënten ontwikkelde een subklinische DVT. Prevalentie van DVT in deze studie was 4,3% (95%CI 0,5-14,8%) (Buckner, 2016). In deze studie was er sprake van een majeure bloeding, gedefinieerd als een hemoglobine daling van  $> 2$  punten in 24 uur of transfusie noodzaak bij 18 (40%) patiënten, waaronder 2 van de 4 patiënten die profylactisch LMWH kreeg.

##### Tromboseprofylaxe

Er zijn verschillende internationale surveys gedaan naar hoe tromboseprofylaxe bij PWH in de dagelijkse praktijk wordt toegepast. Een multicenter Europese survey vond dat 50% van de 26 centra trombose profylaxe gaven bij grote orthopedische operaties (Hermans, 2009). Een korte survey onder 140 hemofilie behandel centra in Amerika liet zien dat 67% van de respondenten zouden kiezen voor tromboseprofylaxe in alle patiënten met hemofilie die een heup of knie operatie ondergaan. Van de respondenten die niet bij alle patiënten tromboseprofylaxe zouden geven, zou 78% wel tromboseprofylaxe geven in een geselecteerde groep, bijvoorbeeld patiënten die na substitutie een factorspiegel  $> 100$  IE/dL hadden. De manier van tromboseprofylaxe was steunkousen bij 32%, 24% LMWH, 1% fondaparinux, 3% ongefractioneerde heparine, 4% warfarine en 1% aspirine (Pradhan, 2009).

In 2018 is er een Europese richtlijn verschenen over peri-operatieve tromboseprofylaxe. Hierin is een apart stuk opgenomen over tromboseprofylaxe bij patiënten met een bloedingsziekte. Drie hematologen en 2 anesthesisten hebben de literatuur onderzocht en aanbevelingen gegeven. Zij adviseerden het volgende: "bepaal per patiënt het tromboserisico op basis van de aard van de ingreep en operatie, voorgeschiedenis van trombose of maligniteit, ernst van de hemofilie en bloedingsfenotype; vermijd het toedienen van teveel stollingsfactor en monitor de factorlevels nauwkeurig, vermijd FVIII levels  $> 150$  IE/dL; pas mechanische tromboseprofylaxe in de vorm van steunkousen toe; geef geen routinematig tromboseprofylaxe aan patiënten met hemofilie A of B; als er gekozen wordt voor medicamenteuze tromboseprofylaxe, kies dan voor LMWH onder adequate factorsubstitutie (Ahmed, 2018)".

De Nederlandse richtlijn antitrombotisch beleid uit 2016 geeft bij medicamenteuze tromboseprofylaxe ook de voorkeur aan LMWH.

#### Referenties

- Ahmed A, Kozek-Langenecker S, Muller F, et al. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Patients with preexisting coagulation disorders and after severe

peroperative bleeding. Eur J Anaesthesiol 2018;35(2):96-101.

- o Buckner TW, Leavitt AD, Ragni M, et al. Prospective, multicenter study of postoperative deep-vein thrombosis in patients with haemophilia undergoing major orthopaedic surgery. Thromb Haemost 2016;116:42-9.
- o Coppola A, Franchini M, Makris M, et al. Thrombotic adverse events to coagulation factor concentrates for treatment of patients with haemophilia and von Willebrand disease: a systematic review of prospective studies. Haemophilia 2012;18:e173-87.
- o Dargaud Y, Cruchaudet BB, Lienhart A et al. Spontaneous proximal deep vein thrombosis in a patient with severe haemophilia A. Blood Coagul Fibrinolysis 2003;14:407-9.
- o Girolami A, Scandellari R, Zanon E et al. Non-catheter associated venous thrombosis in hemophilia A and B. A critical review of all reported cases. J Thromb Thrombolysis 2006;21:279-84.
- o Hermanides J, Huijgen R, Henny CP, et al. Hip surgery sequentially induces stress hyperglycaemia and activates coagulation. Neth J Med, 2009;67:226-9.
- o Hermans C, Altisent C, Batorova A, et al. Replacement therapy for invasive procedures in patients with haemophilia: literature review, European survey and recommendations. Haemophilia 2009;15:639-58.
- o Hermans C, Hammer F, Lobet S et al. Subclinical deep venous thrombosis observed in 10% of hemophilic patients undergoing major orthopedic surgery. J Thromb Haemost 2010;8:1138-40.
- o Kashyap R, Sharma LM, Gupta S, et al. Deep vein thrombosis in a patient with severe haemophilia A. Haemophilia 2006;12:87-9.
- o Koster T, Blann AD, Briët E, et al. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. Lancet 1995;345:152-5.
- o Perez Botero J, Spoon DB, Patnaik MS et al. Incidence of symptomatic venous thromboembolism in patients with hemophilia undergoing joint replacement surgery: a retrospective study. Thromb Res 2015;135:109-13.
- o Pradhan SM, Key NS, Boggio L, et al. Venous thrombosis prophylaxis in haemophiliacs undergoing major orthopaedic surgery: a survey of haemophilia treatment centres. Haemophilia, 2009;15:1337-8.
- o Raza S, Kale G, Kim D et al., Thromboprophylaxis and Incidence of Venous Thromboembolism in Patients With Hemophilia A or B Who Underwent High-Risk Orthopedic Surgeries. Clin Appl Thromb Hemost 2016;22:161-5.
- o Richtlijn Antitrombotisch Beleid. Nederlandse Internisten Vereniging. 2016; Available from: [https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/antitrombotisch\\_beleid/antitrombotisch\\_beleid\\_-\\_korte\\_beschrijving.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/antitrombotisch_beleid/antitrombotisch_beleid_-_korte_beschrijving.html).
- o Takedani H, Ohnuma K and Hirose J. Deep venous thrombosis was not detected after total knee arthroplasty in Japanese patients with haemophilia. Haemophilia, 2015. 21(5): p. 585-8.

#### Bewijskracht literatuur

Level 3

#### Zoeken en selecteren

20-09-2018 Pubmed: (((("acute coronary syndrome"[Mesh] OR "Percutaneous coronary intervention"[MESH]))) AND (("Hemophilia A"[Mesh] OR "Hemophilia B"[Mesh] OR hemophil\*[tiab] OR haemophil\*[tiab])). Aantal hits: 33

20-09-2018 Pubmed: ("Hemophilia A"[Mesh] OR "Hemophilia B"[Mesh] OR hemophil\*[tiab] OR haemophil\*[tiab]) AND ("Anticoagulation" [Pharmacological Action] OR "Anticoagulation" [Mesh] OR "Anticoagulants"[Mesh] OR anticoagu\*[tiab] OR antico\*[tiab] OR anti-coagu\*[tiab] OR anticoagula\*[tiab] OR heparin[tiab] OR low molecular weight\*[tiab] OR oral anticoagul\*[tiab] OR LMWH\*[tiab] OR bivalirudin\*[tiab] OR VKA\*[tiab] OR vitamin K antagonists\*[tiab]) AND ("Hemorrhage"[Mesh] OR hemorrhag\*[tiab] OR haemorrhag\*[tiab] OR bleeding[tiab]). Aantal hits: 478.

Vanuit de Pubmed strategie en vanuit de referentielijsten van de geselecteerde artikelen of vanuit de richtlijnen werden in totaal 14 full text artikelen geselecteerd voor deze uitgangsvraag .

Daarnaast werden de Nederlandse richtlijn Antitrombotisch beleid van de Nederlandse Internisten Vereniging en de Richtlijn voor de chirurgische behandeling van hartklep-aandoeningen van de Nederlandse Vereniging voor Thoraxchirurgie geraadpleegd.

#### Overwegingen

Over het algemeen wordt gedacht dat patiënten met hemofilie beschermd worden tegen veneuze tromboembolie door hun factor deficiëntie. De incidentie van spontane trombose in hemofilie patiënten is heel laag. Bij patiënten die een orthopedische operatie en stollingsfactormetastitutie krijgen, vervalt deze bescherming tegen trombose. Niettemin blijft de incidentie van trombose na een operatie laag, variërend in de literatuur van 0% tot 4,3% voor klinische trombose en 0% tot 10% voor subklinische trombose, waarbij er bij de meeste patiënten geen medicamenteuze tromboseprophylaxe gegeven is. Als meest waarschijnlijke verklaring wordt genoemd dat de FVIII bij hemofilie A patiënten die stollingsfactormetastitutie krijgen, nooit zo hoog stijgt als de factor FVIII in de algemene populatie tijdens een operatie. Enkele casus beschrijven trombose in hemofilie en VWD patiënten waarbij er sprake was van een FVIII > 200 IE/dL tijdens substitutie therapie. In de algemene populatie is het hebben van een FVIII > 150 IE/dL geassocieerd met het ontwikkelen van een trombose. Bij het geven van stollingsfactormetastitutie moet dus gewaakt worden voor te hoge FVIII spiegels.

#### Uitgangsvraag 12.4 (Behandeling van trombose)



Onder welke omstandigheden kunnen anticoagulantia veilig worden gegeven bij de therapeutische behandeling van reeds opgetreden trombose in patiënten met hemofilie?

#### Aanbevelingen

1. Neem bij de beslissing over de duur van anticoagulantia bij behandeling van veneuze trombo-embolie de conditie van de patiënt en het bloedingsfenotype mee in de overwegingen.
2. Streef bij de behandeling van veneuze trombo-embolie met therapeutische doseringen anticoagulantia naar een dalspiegel FVIII/FIX van > 20 IE/dL.
3. Geef in principe geen VKA aan patiënten met milde hemofilie B.
4. Houd bij interpretatie van stollingsfactormetingen rekening met de potentiële interferentie door anticoagulantia.

#### Onderbouwing

##### Inleiding

Deze vraag betreft een situatie waar trombose al is opgetreden. De vraag naar het risico op veneuze trombo-embolie bij hemofilie is dus minder relevant. Voor deze vraagstelling wordt alleen naar het bloedingsrisico gekeken.

##### Conclusies

SORT Grade	Conclusie
A	Het korter dan drie maanden behandelen van een diep veneuze trombose leidt tot verhoogd risico op recidief trombose in de algemene populatie. (Schulman, 1995)
N.v.t.	Het gehalte stollingsfactor waarbij therapeutische antistolling veilig kan plaatsvinden is in de literatuur niet uitgezocht.
A	Het gebruik van DOACs in patiënten zonder hemofilie is geassocieerd is met minder intracraniale bloedingen en minder fatale bloedingen ten opzichte van VKA. (Es, 2014; richtlijn antitrombotisch beleid, 2016)
N.v.t.	Er is geen ervaring met DOACs in de behandeling van veneuze tromboembolie bij patiënten met hemofilie.

#### Samenvatting literatuur

#### Resultaten

De behandeling van diep veneuze trombose in patiënten met hemofilie is niet in studies uitgezocht. Uit de beschreven case reports blijkt dat de behandeling van DVT erg varieert (Buckner, 2016; Bicer, 2009; Ettingshausen, 1999) en soms geassocieerd is met bloedingen (Ritchie, 1992). In Nederland wordt een diep veneuze trombose behandeld met directe orale antistollings middelen (DOACs) of LMWH in combinatie met vitamine K antagonist (VKA) voor tenminste 3 maanden. Er zijn aanwijzingen dat het gebruik van DOACs in patiënten zonder hemofilie geassocieerd is met minder intracraniale bloedingen ten opzichte van VKA (RR 0,37 95%CI 0,21-0,68) en minder fatale bloedingen (RR 0,36 95%CI 0,15-0,84) (Es, 2014; richtlijn antitrombotisch beleid, 2016). Echter, er is geen ervaring met DOACs bij patiënten met hemofilie.

Het gehalte stollingsfactor waarbij therapeutische antistolling veilig kan plaatsvinden is in de literatuur niet uitgezocht. Expert opinion in eerdere artikelen neigt naar 30 IE/dL, terwijl in meer recente literatuur zowel 20 als 30 IE/dL wordt genoemd (Schutgens, 2016; Martin, 2016).

Martin et al. adviseert een behandelduur van 1 maand, omdat in de algemene populatie na 1 maand het risico op trombose recidief flink daalt (cumulatieve incidentie na 30 dagen 5,2%, na 90 dagen 8,3%) (Martin, 2016; Heit, 2000). Echter de DURAC studie van Schulman et al. laat zien dat trombose behandeling korter dan 3 maanden leidt tot een hogere recidief kans in de algemene populatie (Schulman, 1995).

#### Referenties

- o Bicer M, Yanar M, and Tuydes O. Spontaneous deep vein thrombosis in hemophilia A: a case report. *Cases J* 2009;2:6390.
- o Buckner TW, Leavitt AD, Ragni M, et al. Prospective, multicenter study of postoperative deep-vein thrombosis in patients with haemophilia undergoing major orthopaedic surgery. *Thromb Haemost*, 2016;116:42-9.
- o van Es N, Coppens M, Schulman S et al. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood* 2014;124:1968-75.
- o Ettingshausen CE, Sauer IM, and Kreuz W. Portal vein thrombosis in a patient with severe haemophilia A and F V G1691A mutation during continuous infusion of F VIII after intramural jejunal bleeding—successful thrombolysis under heparin therapy. *Eur J Pediatr* 1999;158 Suppl 3:S180-2.
- o Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, et al. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2000;160:761-8.
- o Martin K and Key NS. How I treat patients with inherited bleeding disorders who need anticoagulant therapy. *Blood* 2016;128:178-84.
- o Richtlijn Antitrombotisch Beleid. Nederlandse Internisten Vereniging. 2016; Available from: [https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/antitrombotisch\\_beleid/antitrombotisch\\_beleid\\_-\\_korte\\_beschrijving.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/antitrombotisch_beleid/antitrombotisch_beleid_-_korte_beschrijving.html).
- o Ritchie B, Woodman RC, and Poon MC. Deep venous thrombosis in hemophilia A. *Am J Med* 1992;93:699-700.
- o Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1995;332:1661-5.
- o Schutgens RE, van der Heijden JF, Mauer-Bunschoten EP, et al. New concepts for anticoagulant therapy in persons with haemophilia. *Blood* 2016;128:2471-4.

#### Bewijskracht literatuur

Level 3

#### Zoeken en selecteren

20-09-2018 Pubmed: (((“acute coronary syndrome”[Mesh] OR “Percutaneous coronary intervention”[MESH])) AND (“Hemophilia A”[Mesh] OR “Hemophilia B”[Mesh] OR hemophil\*[tiab] OR haemophil\*[tiab])). Aantal hits: 33

20-09-2018 Pubmed: (“Hemophilia A”[Mesh] OR “Hemophilia B”[Mesh] OR hemophil\*[tiab] OR haemophil\*[tiab]) AND (“Anticoagulation” [Pharmacological Action] OR “Anticoagulation” [Mesh] OR “Anticoagulants”[Mesh] OR anticoagu\*[tiab] OR antico\*[tiab] OR anti-coagu\*[tiab] OR anti-coagu\*[tiab] OR heparin[tiab] OR low molecular weight\*[tiab] OR oral anticoagul\*[tiab] OR LMWH\*[tiab] OR bivalirudin\*[tiab] OR VKA\*[tiab] OR vitamin K antagonists\*[tiab]) AND (“Hemorrhage”[Mesh] OR hemorrhag\*[tiab] OR haemorrhag\*[tiab] OR bleeding[tiab]). Aantal hits: 478.

Vanuit de Pubmed strategie en vanuit de referentielijsten van de geselecteerde artikelen of vanuit de richtlijnen werden in totaal 9 full text artikelen geselecteerd voor deze uitgangsvraag .

Daarnaast werd de Nederlandse richtlijn Antitrombotisch beleid van de Nederlandse Internisten Vereniging geraadpleegd.

#### Overwegingen

De behandeling van diep veneuze trombose in hemofilie is niet uitgezocht, in de beschreven casuïstiek wordt er verschillend beleid gevoerd. In Nederland is de behandeling van trombose beschreven in de richtlijn Antitrombotisch beleid en wordt een diep veneuze trombose behandeld met DOACs of LMWH en VKA voor tenminste 3 maanden. Er zijn aanwijzingen dat het gebruik van DOACs in patiënten zonder hemofilie geassocieerd is met minder bloeding complicaties ten opzichte van VKA. Gebruik van VKA geeft een onvoorspelbare (en niet meegenomen in monitoring middels INR) daling van factor IX. Daarmee zijn VKA moeilijk toepasbaar in hemofilie B.

Over het algemeen wordt aangehouden dat voor het geven van therapeutische antistolling (VKA of LMWH) een dalspiegel van factor VIII/IX > 30-20 IE/dL nagestreefd wordt. In de praktijk blijkt 30 IE/dL niet haalbaar voor patiënten met ernstige hemofilie. Daarom adviseert deze richtlijn een dalspiegel > 20 IE/dL. In de algemene populatie wordt geadviseerd een trombose ten minste 3 maanden te behandelen en korter behandelen leidt tot een hogere recidief kans in de algemene populatie. Derhalve sluiten wij aan bij de antitrombotische richtlijn die ten minste 3 maanden antistolling adviseert voor de behandeling van diep veneuze trombose.

#### • Uitgangsvraag 12.5 (Antistolling bij boezemfibrilleren)



Wanneer zijn anticoagulantia aangewezen ter voorkoming van herseninfarct bij boezemfibrilleren?

#### Aanbeveling

1. Geef geen antistolling aan patiënten met ernstige of matig ernstige hemofilie en atriumfibrilleren.
2. Bespreek de onzekerheden van baten en schade van antistolling met patiënten met milde hemofilie en atriumfibrilleren en maak een individuele afweging.
3. Geef geen aspirine voor atriumfibrilleren.

#### Onderbouwing

##### Inleiding

Om deze vraag te kunnen beantwoorden is zowel het risico op herseninfarct bij hemofilie patiënten met boezemfibrilleren relevant als het bloedingsrisico van antistolling. De nadruk in dit deel ligt op het risico op herseninfarct. Het bloedingsrisico van antistolling is eerder uitgewerkt, in de vraag over veneuze tromboembolie.

##### Conclusie

SORT Grade	Conclusie
N.v.t.	Het is niet bekend hoe groot het risico op herseninfarct is in hemofilie patiënten met atriumfibrilleren.

#### Samenvatting literatuur

##### Resultaten

Schutgens beschrijft gemiddeld 57 maanden follow-up in 33 patiënten met AF, zonder trombotische complicaties (2 patiënten op VKA, 9 patiënten op aspirine). Twee patiënten maakten een stroke door voor AF werd vastgesteld: bij een was AF op dat moment uitgesloten, voor de andere was die informatie niet beschikbaar (Schutgens, 2014). Humphries beschrijft 4 pat met AF, van wie er één een stroke heeft doorgemaakt. Er zijn geen details over ernst van hemofilie en aard van stroke (Humphries, 2015).

##### Referenties

- o Humphries TJ, Rule B, Ogonnaya A, et al. Cardiovascular comorbidities in a United States patient population with hemophilia A: A comprehensive chart review. *Adv Med Sci* 2018;63:329-33.
- o Königsbrügge O, Koder S, Riedl J, et al. A new measure for in vivo thrombin activity in comparison with in vitro thrombin generation potential in patients with hyper- and hypocoagulability. *Clin Exp Med*, 2017;17:251-6.
- o Koning de MLY, Fischer K, de Laat B, et al., Comparing thrombin generation in patients with hemophilia A and patients on vitamin K antagonists. *J Thromb Haemost* 2017;15:868-75.
- o Martin K and Key NS, How I treat patients with inherited bleeding disorders who need anticoagulant therapy. *Blood* 2016;128:178-84.
- o Minuk L, Jackson S, Iorio A, et al. Cardiovascular disease (CVD) in Canadians with haemophilia: Age-Related CVD in Haemophilia Epidemiological Research (ARCHER study). *Haemophilia* 2015;21:736-41.
- o Schutgens RE, Klamroth R, Pabinger I, et al. Atrial fibrillation in patients with haemophilia: a cross-sectional evaluation in Europe. *Haemophilia* 2014;20:682-6.
- o Schutgens RE, Klamroth R, Pabinger I, et al. Management of atrial fibrillation in people with haemophilia—a consensus view by the ADVANCE Working Group. *Haemophilia* 2014;20:e417-20.

##### Bewijskracht literatuur

Level 3

##### Zoeken en selecteren

Er is een systematisch literatuursearch verricht in Pubmed (op 17-09-2018) met de volgende zoekstrategie:

("Hemophilia A"[Mesh] OR "Hemophilia B"[Mesh] OR hemophil\*[tiab] OR haemophil\*[tiab])

AND

("Atrial Fibrillation"[Mesh] OR atrial fibrillat\*[tiab])

De zoekstrategie leverde 35 hits op, waarvan 13 in fulltext beoordeeld zijn. Er werden twee cohortstudies gevonden die het voorkomen van herseninfarct bij AF beschrijven. Een aantal andere studies was bruikbaar voor de overwegingen.

##### Overwegingen

Boezemfibrilleren komt bij hemofilie even vaak voor als in de algemene populatie (Martin, 2016; Humphries, 2015; Minuk, 2015; Schutgens, 2014). In een cross-sectionele Europese studie werd een prevalentie van 3,4% gezien in patiënten ouder dan 60 jaar (Schutgens, 2014). Behandelaren schatten het risico op herseninfarct bij AF kleiner in dan in de algemene populatie, maar data ontbreken. Het aantal patiënten met hemofilie en AF dat in de literatuur is beschreven is te klein om een harde uitspraak te doen. Indirect bewijs komt uit metingen van trombinegeneratie.

Om iets te kunnen zeggen over de mate waarin hemofilie patiënten in staat zijn stolsels te maken bij AF, is trombinegeneratie in hen vergeleken met die in gebruikers van vitamine K antagonisten. De Koning beschrijft dat trombinegeneratie in ernstige hemofilie vergelijkbaar is met die in VKA gebruikers. In patiënten met een factor VIII tussen de 1 en 19 IE/dl is de trombinegeneratie vergelijkbaar met VKA gebruikers met een INR van 1,5-1,9. Bij factor VIII spiegels van 20-50IE/dl stijgt de trombinegeneratie verder, tot aan de onderkant van het bereik in gezonde controles (de Koning, 2017). Königsbrügge rapporteert dat de gemiddelde trombinegeneratie in patiënten met ernstige hemofilie A (deels met aantoonbaar exogeen factor VIII) lager is dan in een groep van patiënten zonder hemofilie met AF die diverse antistollingsmiddelen gebruiken (Königsbrügge, 2017).

In de algemene bevolking wordt geen aspirine gegeven voor AF, omdat de afweging tussen baten en schade van dit middel ongunstiger uitvallen dan voor antistolling. Er zijn geen data die ondersteunen dat dit anders is voor patiënten met hemofilie .

## Follow-up, voorlichting, educatie en zelfmanagement

Praktische leidraad voor de follow-up, patiënten voorlichting & educatie, en zelfmanagement van patiënten met een bloedstollingsstoornis.

- Inleiding



De werkgroep bestaande uit leden van de NVHP, NVHV en NVHB, vindt dat voorlichting en educatie van patiënten met een bloedstollingsstoornis van groot belang is om optimale zelfmanagement en therapietrouw te bewerkstelligen zodat de kwaliteit van korte en lange termijn uitkomsten geborgd zijn. Op verschillende manieren wordt in dit document aangegeven hoe (of de wijze waarop) zelfmanagement kan worden bevorderd. De regiovoering hierin verschilt per Hemofiliebehandel-centrum. Er is getracht veel voorkomende vragen te beantwoorden en mogelijke knelpunten in de zorg te identificeren.

Er is geen literatuuronderzoek verricht voor deze uitgangsvraag, omdat vorm en inhoud van de zorg afhankelijk zijn, ons inziens, van de context waar binnen deze zorg geleverd wordt. We hebben ons daarom gebaseerd op de "expert opinion" van de werkgroep, in nauwe samenwerking met patiënten, luisterend naar en gebruikmakend van hun ervaringen.

Na een korte inleiding over de organisatie van de zorg voor patiënten met een bloedstollingsstoornis in Nederland, is getracht om puntsgewijs, in een zo logisch mogelijke volgorde richtlijnen en adviezen voor deze patiëntengroep te benoemen. Uiteraard worden bij elk patiëntcontact, door de contactpersoon belangrijke zaken herhaald. In deze module wordt echter verondersteld dat eerder vermelde kennis bekend is, om herhalingen te voorkomen en de leesbaarheid te vergroten. De stuurgroep beseft dat dit hoofdstuk nooit compleet kan zijn, maar hoopt hiermee wel tot steun te zijn voor patiënten, hun families en behandelaren van patiënten met een bloedstollingsstoornis.

#### Organisatie Hemofiliebehandelcentra

In Nederland is de zorg voor alle patiënten met een bloedstollingsstoornis gecentraliseerd. Deze gespecialiseerde zorg vindt plaats in zes door het Harmonisatie Kwaliteitsbeoordeling in de Zorgsector (HKZ) geaccrediteerde Hemofiliebehandelcentra waarin zowel kinderen als volwassenen worden behandeld. De details t.a.v. de organisatie van deze zorg, verschillen per behandelcentrum maar de organisatie is in grote lijnen vergelijkbaar. Elk hemofiliebehandelteam bestaat uit gespecialiseerde medisch specialisten (internist-hematologen, internist-vasculair geneeskundigen, kinderarts-hematologen), verpleegkundig specialisten, gespecialiseerde verpleegkundigen, maar ook een gespecialiseerde fysiotherapeut, een medisch maatschappelijk werker en eventueel een psycholoog. Het behandelteam werkt nauw samen met andere specialisten (vanuit o.a. orthopedie, revalidatie, infectieziekten, gynaecologie, anesthesie, maag-darm en leverziekten) en paramedici in- en buiten het ziekenhuis om de beste zorg voor elke patiënt vorm te geven.

#### Regievoering

Bij elke fase moet duidelijk zijn wie bij welk soort vraag het aanspreekpunt is voor de patiënt. Ieder Hemofiliebehandelcentrum bepaalt wie verantwoordelijk is voor welk deel van de voorlichting, dit wordt gedeeld met de patiënt zodat deze weet bij wie hij een vraag het best neer kan leggen.

#### Samen beslissen of "shared decision making"

Beslissingen worden zoveel mogelijk genomen samen met de patiënt, dit heet ook wel "shared decision making". Uiteraard kan het voorkomen dat meningen niet overeen komen, dan zal in sommige gevallen het medisch inzicht de doorslag geven.

#### Gebruik

In de uitwerking van dit hoofdstuk komen verschillende stadia in het ziektebeloop & diverse levensfasen aan bod waarbij relevante informatie voor die fase wordt besproken.

### • Indeling



- Overzicht algemene leefregels, die van toepassing zijn op alle stadia in het beloop van de behandeling & de verschillende levensfasen
- Fase 1: Erfelijkheidsadvies in families met een bloedstollingsstoornis
  - A. Rol klinisch geneticus binnen het Hemofiliebehandelcentrum
  - B. Aandachtspunten vanuit het behandelteam m.b.t. erfelijkheid, kinderwens, zwangerschap & bevalling
- Fase 2: Eerste periode na diagnose; alle leeftijden
  - A. Algemeen
  - B. Aandachtspunten voor specifieke groepen zoals: het jonge kind & de ouders, mannelijke patiënten, vrouwelijke patiënten & draagsters van hemofilie
- Fase 3: Na de eerste bloeding(en)
  - A. Start profylaxe bij ernstige bloedstollingsstoornissen; uitgangspunt jonge kinderen (0-4 jaar)
  - B. Omgang met toenemende zelfstandigheid van het kind (>4 jaar)
  - C. Aandacht toenemende mogelijkheden tot zelf management (>8-10 jaar)
- Fase 4: Het oudere kind, de adolescent & de jong volwassene (10-25 jaar)
  - A. Werken aan transitie tot jong volwassene, en volwassen zorg (>10-18 jaar)
  - B. Aandachtspunten t.a.v. jong volwassene (±18-25 jaar)
- Fase 5: Volwassenen & vormgeven maatschappelijke rollen en functies (±26-50 jaar)
- Fase 6: De ouder wordende volwassene (±51-70 jaar)
- Fase 7: De oudere patiënt (±>71 jaar)

### • Overzicht algemene leefregels, die van toepassing zijn op alle stadia in het beloop van de behandeling & de verschillende levensfasen



#### Algemeen t.a.v. behandeling/ "Do's"

- o Contact opnemen & intensief contact onderhouden met Hemofiliebehandelcentrum, rondom bloedingen, trauma/operatieve & tandheelkundige ingrepen of andere risico momenten voor bloedingen
- o Bij patiënten met een ernstige bloedingsneiging  $\geq 1-2$  jaarlijks poliklinisch consult. Bij patiënten met een milde bloedingsneiging minimaal 1x per twee jaar poliklinische afspraak
- o Jaarlijks behandelplan aanpassen, bespreken en meegeven, wanneer afhankelijk van stollingsfactorconcentraten of desmopressine, of andere hemostatica, of status na genterapie; i.o.m. centrum eventueel anders
- o Toegang tot erfelijkheidsadvies door klinisch geneticus binnen Hemofiliebehandelcentrum
- o Diagnose, begeleiding & behandeling bij (verdenking) dragerschap stollingsstoornis, zwangerschap en bevalling
- o Dragen van een SOS amulet of pasje met daarop contactgegevens van het Hemofiliebehandelcentrum en vermelding diagnose, behandeling en stollingsfactorconcentraat
- o Vaccinaties subcutaan laten toedienen
- o Belang gezonde levensstijl: goede voeding, tandheelkundige verzorging, voldoende beweging
- o Belang van sport en lichamelijke activiteit voor spierontwikkeling en daardoor bescherming gewrichten
- o Belang van goede registratie van patiënt en medicatie, introductie en gebruik HemoNED en Vasteprik
- o Inzicht in co-morbiditeit en eventueel overig medicatiegebruik: o.a. pijnstillers, zelfmedicatie, allergieën
- o Aandacht voor psychosociale en psychologische begeleiding voor o.a.: ziekte acceptatie, behandeling van prikangst, bespreekbaar maken van risicodrag. Ook kan gedacht worden aan een leefstijlcoach als begeleider
- o Patiënten worden bij voorkeur gestructureerd gevolgd d.m.v. "doctor" en "patient-reported outcome measures" in de vorm van gevalideerde vragenlijsten (o.a. PROMIS, 5A's, EQ-5D, Haemo-QoL, PROBE) zodat op data gebaseerde conclusies over uitkomsten en beste behandeling kunnen worden geformuleerd

#### Algemeen t.a.v. behandeling/ "Don'ts"

- o Er is een contra-indicatie voor het gebruik van NSAIDs, als ook bewust wel/niet gebruiken andere hemostase beïnvloedende medicatie, zoals antistolling
- o Contactsporten waarbij er een groot risico is op ernstig letsel of hoofdtrauma worden afgeraden.
- o Risico beroepen en loopbaan planning

#### Reizen naar & verblijf in het buitenland

Naast algemene leefregels ook:

- o Douanebrief via Hemofiliebehandelcentrum
- o Informatie over Expertise Centra waar stollingsfactorconcentraat beschikbaar is: Hemophilia Treatment Center Locator (<https://www.euhonet.org/centrelocator/>) & WFH website (<https://www.wfh.org/en/resources-education/treatment-centre-directory>)
- o Bij langdurig verblijf in het buitenland, vroegtijdig overleggen met Hemofiliebehandelcentrum t.a.v. leveringen stollingsfactorconcentraat, contact medisch specialist/behandelcentrum in het buitenland en eventueel richtlijnen m.b.t. minimaal aantal consulten per jaar in eigen Hemofiliebehandelcentrum
- o Zelf contact opnemen en informeren ziektekostenverzekeraar over reis en verblijf

### • Fase 1: Erfelijkheidsadvies in families met een bloedstollingsstoornis en kinderwens



#### A. Rol klinisch geneticus binnen het Hemofiliebehandelcentrum

- o Erfelijkheid van specifieke bloedstollingsstoornis uitleggen, bij voorkeur met partner erbij
- o Tevens voorlichting prenatale en preimplantatie diagnostiek wanneer geïndiceerd en/of gewenst. Eventueel te bespreken:; geslachtsbepaling in maternaal bloed, chorion biopsie, afwegingen t.a.v. afbreken zwangerschap

#### B. Aandachtspunten vanuit het behandelteam m.b.t. erfelijkheid, kinderwens, zwangerschap & bevalling

- o Uitleg belangrijke zaken tijdens zwangerschap: o.a. metingen stollingsfactoren in het bloed, wel of geen geslachtsbepaling via echografie of in bloed. Bespreken eventuele indicatie of wens tot prenatale en/of preimplantatie diagnostiek
- o Uitgebreide aandacht voor behandeling en risico's rondom zwangerschap en bevalling voor moeder en kind
- o Aparte aandacht voor verschillen in opvang en diagnostiek wanneer jongen of meisje verwacht wordt
- o Procedure na geboorte, diagnose stelling bij kind, follow up moeder
- o Bespreken huidige behandelopties / toekomstperspectieven voor neonaat met hemofilie of andere ernstige stollingsstoornis

### • Fase 2: Eerste periode na diagnosestelling; alle leeftijden, alle categorieën patiënten



## A. Algemeen

### Aandoening gerichte informatie

- Introductie inrichting zorg in Nederland en samenstelling eigen behandelteam
- Inzicht primaire en secundaire hemostase stoornissen
- Typische uitingen van bloedstollingstoornissen, inzichten in ernst van eigen stollingsstoornis en soort bloedingen wat betreft locatie en ernst
- Ziekte inzicht, herkennen alarm signalen, risico momenten en aanwijzingen voor een bloeding
- Inzicht typen behandelingen (on demand, profylaxe) maar ook stollingsfactorconcentraat, desmopressine, tranexaminezuur, en andere hemostase bevorderende maatregelen
- Inzicht voordelen en complicaties van beschikbare behandelingen
- Ontwikkelingen binnen vakgebied en behandelingen
- Rol fysiotherapie en ondersteunende maatregelen (ijs, krukken, sling) voor het bevorderen van het herstel van een bloeding
- Rol fysiotherapie en sport voor een goede motorische ontwikkeling
- Wanneer en hoe contact op te nemen met Hemofiliebehandelcentrum
- Opstellen en doornemen behandelplan
- Werkwijze bestellingen stollingsfactorconcentraat, overige behandel- en praktische aspecten (o.a. omgang naaldencontainer)
- Erfelijkheid bespreken, belang familieonderzoek
- Uitleg dragerschap en belang om dit te weten voor familie en toekomstig kindwens
- Belang deelname nationaal register en gebruik digitale logboek. Registratie & toestemmingsformulieren HemoNED/ Vaste prik
- Belangrijke websites en informatiepunten
- Benoemen gevaar internet en minder betrouwbare websites
- Aanbieden om voorlichting te geven aan omgeving (familie, opvang, school, mentor, werk)
- Brief naar huisarts en consultatiebureau (Centrum Jeugd & gezin) met diagnose en advies alle vaccinaties subcutaan
- Inventarisatie behoefte aan lotgenotencontact, ervaringen delen met andere ouders of patiënten
- Benoemen bestaan, belang en waarde Nederlandse Vereniging Hemofilie Patiënten (NVHP). Meegeven informatie en verwijzen naar website
- Kijk op de toekomst: nadruk op belang van sport en lichamelijke activiteiten. Kijk met patiënt vooruit, bespreek verwachtingen en eventuele onzekerheden

Uiteraard worden accenten bij bovenstaande punten anders gelegd wanneer het andere categorieën patiënten wat betreft o.a. ernst van de ziekte, leeftijd, levensfase of andere bijzonderheden.

## B. Aandachtspunten voor specifieke groepen zoals: het jonge kind en de ouders, mannelijke patiënten, vrouwelijke patiënten en draagsters van hemofilie

### Voor vrouwen is aandacht met name van belang m.b.t.:

- Aandacht en voorlichting menarche, menstruaties en belang begeleiding rondom zwangerschap en bevalling
- Zorg dat vrouwelijke patiënten en draagsters worden besproken in zwangerenoverleg van het Hemofiliebehandelcentrum en behandeld worden volgens protocol/partusplan

### En specifiek bij draagsters:

- Uitleg reden stollingsfactor bepaling in bloed en eventueel genetisch onderzoek
- Uitleg welke gevolgen het gemeten factor gehalte heeft
- Genetisch onderzoek vanaf 16 jaar. Zo mogelijk <18e jaar, i.v.m. eigen risico

## • Fase 3: Na eerste bloeding(en)



#### A. Start profylaxe bij ernstige bloedstollingsstoornissen; uitgangspunt jonge kinderen (0-4 jaar)

##### Patiënt/ ouders of voogd gericht

- Herhalen van de eerdere informatie, nagaan wat er is onthouden en aanvullen bij hiaten
- Welke onderwerpen willen ouders/patiënt bespreken?
- Aandacht voor "gewoon opgroeien", voorkomen over-beschermingsmechanismen
- Bewust betrekken andere kinderen in het gezin bij polikliniek bezoek en behandeling
- Aanbieden begeleiding medisch maatschappelijk werk, of pedagogische ondersteuning, of psychologische begeleiding i.v.m. o.a. onbegrip werkgever, moeilijkheden ziekte acceptatie, spanningen binnen de relatie

##### Aandoening gericht

- Voorbereiding & goede informatie over belang profylaxe. Voordelen op korte en lange termijn, mogelijke complicaties (impact, remmer vorming)
- Informatie over product keuze
- Altijd bespreken bloedingen en oorzaak, patronen ontdekken. Evalueren of voldoende profylactische bescherming
- Informatie voordelen & nadelen porth-a-cath (PAC)
- Door een goede benadering bij het prikken, voorkomen van prikangst bij het kind en ouders. Zo nodig extra begeleiding. Overwegen EMDR bij het kind.
- Aanbieden fysiotherapie bij hyperlaxiteit of herstel na bloedingen
- Informatie t.a.v. prikken en rituelen. Impact van profylaxe op dagelijks leven (kind, ouders, andere kinderen, omgeving)
- Bespreken overname thuisbehandeling door ouders; van leren prikken tot ontwikkelen inzicht in bloedingen
- Cyberpoli introduceren ([www.cyberpoli.nl](http://www.cyberpoli.nl)) bij ouders

##### Leeftijd en levensstijl gericht

- Risicovolle omstandigheden in en om het huis (o.a. belang traphekjes)
- Wat is belangrijk voor het gezin? Mogelijkheden & beperkingen binnen het gezin
- Bespreken impact ziekte op ontwikkeling kind
- Adequaat informeren opvang, grootouders/ familie, school zonder angst te zaaien

#### B. Toenemende zelfstandigheid van het groeiende kind (>4 jaar)

##### Patiënt/ ouders of voogd gericht

- Blijvende aandacht voor "gewoon opgroeien", nu aandacht toenemend loslaten door start basisschool
- Bewust betrekken andere kinderen in het gezin bij polikliniek bezoek en behandeling
- Zo nodig begeleiding medisch maatschappelijk werk, of pedagogische ondersteuning, of psychologische begeleiding

##### Aandoening gericht

- Regelmatig bespreken bloedingen en oorzaak, patronen ontdekken. Evalueren of voldoende profylaxe, dosis en frequentie profylaxe zo nodig ophogen
- Aanbieden fysiotherapie bij hyperlaxiteit of herstel na bloedingen en bij synovitis

##### Leeftijd en levensstijl gericht

- Risicovolle omstandigheden in en om het huis (o.a. leren fietsen met helm)
- Bespreken impact ziekte op ontwikkeling kind
- Adequaat informeren school en BSO, zonder angst te zaaien
- Bespreken dat soms vermoedens van kindermishandeling worden geuit bij kinderen met een bloedstollingsstoornis: hoe dit bespreekbaar te maken
- Aanmoedigen deelname activiteiten met lotgenoten contact en ander contact met behandelteams in het kader van educatie& voorlichting, sportiviteit, lotgenoten contact zoals: NVHP activiteiten, voorlichtingsmomenten van Hemofiliebehandelcentra, familie dagen, hemofilie kamp, hemofilie school

#### C. Aandacht toenemende capaciteit tot zelf management (>8-10 jaar)

##### Patiënt/ ouders of voogd gericht

- Aandacht toenemende zelfstandigheid. Informeren omgeving (i.v.m. schoolfeestjes, excursies)
- Belang SOS identificatie bij toenemende zelfstandigheid

##### Aandoening gericht

- Bespreken bloedingen en oorzaak, patronen ontdekken. Evalueren of adequate profylaxe, dosis en frequentie profylaxe zo nodig ophogen

##### Leeftijd en levensstijl gericht

- Empowerment en educatie van het kind d.m.v. bij voorbeeld door het houden van een spreekbeurt, Bob te logeren, kaartspel, Cyberpoli
- Aandacht belang van sport voor goede motoriek en spierontwikkeling.
- Begeleiding bij sportkeuze
- Lotgenoten contact in de vorm van activiteiten met educatie

#### ● Fase 4: Het oudere kind, de adolescent & de jong volwassene (10-25 jaar)



#### Patiënt/ouders of voogd gericht

- Inbreng patiënt, onderwerpen die hij/zij wil bespreken
- Bespreekbaar maken impact op dagelijks leven van ziekte en profylaxe
- Groepsconsulten/ lotgenoten contact d.m.v. activiteiten met educatie
- Aandacht psychosociale ondersteuning bij veranderingen binnen wooneenheid, gezin
- Toenemend tussen 10-18 jaar kind zonder zijn ouders spreken
- >16 jaar transitie naar volwassen zorg

#### Aandoening gericht

- Herkennen bloeding en risico momenten voor bloeding
- Gewrichtsstatus
- Bespreken zelf leren injecteren, waarbij rekening wordt gehouden met mogelijkheden van het kind/ouders en andere omstandigheden
- Goede informatie over behandelplan, belang profylaxe, bestellen stollingsfactorconcentraat, afvoeren materialen (o.a. naaldencontainer)
- Aandacht prikangst bij patiënt

#### Leeftijd en levensstijl gericht

##### A. Werken aan transitie tot jong volwassene, en volwassen zorg (>10-18 jaar)

- Individueel transitieplan doorlopen
- Aandacht ontwikkelen ziekte inzicht en overige punten
- I.v.m. toenemende zelfstandigheid en aanstaande transitie naar volwassen zorg, specifieke aandacht voor: o.a. zelfmanagement t.a.v. profylaxe en registratie toedieningen
- Aandacht voor school-, studie- en/of beroepskeuze
- Benoemen & herkennen risico's van risicovol gedrag
- (alcohol, drugs, extreme sporten, vechten, piercings, tatoeages)
- Implicaties van bloedstollingsstoornis op seksualiteit
- Bijhouden en bespreken van bloedingen door sporten. Mogelijkheid om van sport te wisselen bij teveel risico's op bloedingen
- Aandacht en voorlichting erfelijkheid van bloedstollingsstoornis van patiënt
- Aandacht bij meisjes voor hevig menstrueel bloedverlies, impact en behandeling

##### B. Additionele aandachtspunten t.a.v. jong volwassene (±18-25 jaar)

- Aandacht ziekte-inzicht
- Impact van niet tijdig behandelen van bloedingen en onvoldoende herstel na een bloeding
- Aandacht therapietrouw, discrepantie behandelplan & bestellingen
- Aandacht voor studie- en beroepsopleiding, toekomstige beroepskeuze
- Implicaties van niet meer thuis wonen op zelfmanagement t.a.v. profylaxe
- Implicaties van bloedstollingsstoornis op aangaan relaties en seksualiteit

#### Specifieke aandacht voor reizen naar en verblijf in het buitenland

### • Fase 5: Volwassenen & vormgeven maatschappelijke rollen en functies (±26-50 jaar)



#### Patiënt gericht

- Inbreng patiënt, onderwerpen die hij/zij wil bespreken
- Welke impact heeft stollingsstoornis op dagelijks leven?
- Beroep en eventuele belemmeringen, begrip werkgever/partner

#### Aandoening gericht

- Is de huidige behandeling nog passend of zijn er relevante nieuwe ontwikkelingen van belang in het kader van persoon/levensstijl of levensfase
- Onderscheid tussen pijn door een bloeding en door artrose
- Gewrichtsstatus, activiteiten & participatie in maatschappij/sport
- Alert zijn op ontstaan van remmers bij milde hemofilie A

#### Leeftijd en levensstijl gericht

- Herkennen risicovol gedrag en overbelasting
- Goede begeleiding bij sportkeus/opbouw sportactiviteiten (rol fysiotherapeut)
- Bijhouden en bespreken van bloedingen door sporten. Mogelijkheid om van sport te wisselen bij teveel risico's op bloedingen

#### Kinderwens & zwangerschap

- Zie Fase 1
- Specifiek aandacht voor stollingsfactor bepalen, eventueel DNA diagnostiek bij dochters

#### Reizen/buitenland (actieve vakanties)

### • Fase 6: De ouder wordende volwassene (±51-70 jaar)



#### Patiënt gericht

- Inbreng patiënt, onderwerpen die hij/zij wil bespreken
- Co-morbiditeit & overzicht van huidige medicatie, noodzaak voor operatieve of tandheelkundige ingrepen
- Rol & gezondheid partner/ mantelzorgers

#### Aandoening gericht

- Onderscheid tussen pijn door een bloeding en door artrose
- Past de huidige behandeling nog bij de persoon/levensstijl of levensfase
- Gewrichtsstatus, activiteiten & participatie in maatschappij
- Alert zijn op ontstaan van remmers bij milde hemofilie A
- Adequate pijnstilling wanneer noodzakelijk
- Erfelijkheid bij kinderen & kleinkinderen
- Noodzaak van ondersteunende maatregelen bij artropathie (fysiotherapie)
- Eventueel verwijzen naar revalidatie arts, orthopedisch chirurg, cardioloog, ergotherapeut voor aanpassingen

#### Leeftijd en levensstijl gericht

- Goede begeleiding bij sport keuze, opbouw sportactiviteiten (rol fysiotherapeut), mogelijkheid om van sport te wisselen bij teveel risico's op bloedingen
- Ouder worden & prikken (o.a. tremor, artrose, slechtere visus, fragiele vaten)
- Ouder worden en effect op zelfmanagement (o.a. vergeetachtigheid)
- Bespreken alternatieven als thuis prikken niet lukt
- Noodzaak samenwerken van verschillende specialisten i.v.m. hemofilie, indien co-morbiditeit
- Belang gezonde levensstijl: cardiovasculair risicomanagement
- Woonsituatie en/of verpleeghuiszorg
- Valrisico inschatten eventueel aandacht voor valpreventie
- Psychosociaal welzijn en participatie

#### Reizen/buitenland (actieve of minder actieve vakanties)

### • Fase 7: De oudere patiënt (±>71 jaar)



#### Patiënt gericht

- Inbreng patiënt, onderwerpen die hij/zij wil bespreken
- Co-morbiditeit & overzicht van huidige medicatie, noodzaak voor operatieve of tandheelkundige ingrepen
- Rol & gezondheid partner en mantelzorgers

#### Aandoening gericht

- Proactieve regievoering t.a.v. coördinatie zorg m.b.t. co-morbiditeit
- Onderscheid tussen pijn door een bloeding en door artrose
- Past de huidige behandeling nog bij de persoon/levensstijl of levensfase
- Gewrichtsstatus, activiteiten & participatie in maatschappij
- Indien van toepassing aanbieden fysiotherapie
- Alert zijn op ontstaan remmers bij milde hemofilie A
- Noodzaak van ondersteunende maatregelen bij artropathie (fysiotherapie)
- Adequate pijnstilling
- Mobiliteit ondersteunende maatregelen, hulpmiddelen bij bloedingen en bij artropathie
- Eventueel verwijzen naar revalidatie arts, orthopedisch chirurg, ergotherapeut

#### Leeftijd & levensstijl gericht

- Ouder worden & prikken (o.a. tremor, artrose, slechtere visus, fragiele vaten)
- Bespreken alternatieven als thuis prikken niet lukt
- Noodzaak samenwerken van verschillende specialisten i.v.m. hemofilie, indien co-morbiditeit
- Algemene leeftijdsgebonden zaken bespreekbaar maken: vergeetachtigheid, dementie, afname zelfredzaamheid, verlies partner, sociaal isolement
- Valpreventie
- Woonsituatie en/of verpleeghuiszorg

#### Reizen/buitenland (overwinteren)

### • Belangrijke links / informatie



#### Belangrijke links / informatie

- Hemophilia Treatment Center locator <https://www.euhanet.org/centrelocator/>
- WFH website <https://www.wfh.org/en/resources-education/treatment-centre-directory>
- [www.cyberpoli.nl](http://www.cyberpoli.nl)
- <https://www.zorgvoorbeter.nl/zorgvoorbeter/media/documents/thema/persoonsgerichte-zorg/zorgmodule-zelfmanagement-1-0.pdf>

## Bijlagen

[stroomschema-hemofilie \(151 KB\)](#)

[Preventie van cardiovasculaire risico factoren \(213 KB\)](#)

[Tabel-11.1.2-Summary-of-Findings-Table \(216 KB\)](#)

[Tabel-11.4.2.-Resultaten-zoekopdracht-1- \(125 KB\)](#)

[Tabel-11.4.3.-Resultaten-zoekopdracht-2- \(126 KB\)](#)

[Stroomschema-hemofilie \(310 KB\)](#)

[richtlijn\\_hemofilie\\_2023 \(2 MB\)](#)