Nederlandse Vereniging voor Hematologie

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: 07-11-26 18:15
Inititatiefnemer: NVHB
Autorisatiedatum: 2025-03-04
Geautoriseerd door:

Autoriserende verenigingen

Nederlandse Vereniging voor Hematologie (NVvH)

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK)

Nederlandse Vereniging van Internisten Vasculaire Geneeskunde (NVIVG)

Nederlandse Vereniging Hemofilie Verpleegkundigen (NVHV)

Autorisatie datum en geldigheid

Elke 3 jaar bepaalt het bestuur van de Nederlandse Vereniging van Hemofiliebehandelaars of deze richtlijn of module nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn om een herzieningstraject te starten. De Nederlandse Vereniging van Hemofiliebehandelaars is als houder van deze richtlijn de eerst verantwoordelijke wat betreft de actualiteit van deze richtlijn. De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijke verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de eerstverantwoordelijke over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

Richtlijninformatie

Verantwoording

Doel

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen en instructies ter ondersteuning van de dagelijkse praktijk van de diagnostiek, behandeling en follow-up van verworven stollingsstoornissen die gepaard gaan met een verhoogd bloedingsrisico. Voorafgaande aan de ontwikkeling van de richtlijn zijn uitgangsvragen geformuleerd. Deze vragen volgen uit een knelpuntinventarisatie verricht bij medisch specialisten en verpleegkundig specialisten 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 en therapeutisch beleid van patiënten met verworven stollingsstoornissen. 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 verworven stollingsstoornissen, zoals internisten (hematologen en vasculair geneeskundigen), kinderartsen, en hemofilie verpleegkundigen/verpleegkundig specialisten.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2021 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met verworven stollingsstoornissen 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 1 jaar aan de totstandkoming van de richtlijn.

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

- 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, tevens namens NVvH) – hoofdredactie
- Dr M.H. Cnossen, kinderarts-hematoloog Erasmus MC-Sophia Kinderziekenhuis (NVHB, tevens namens NVK) – hoofdredactie
- Dr K. Meijer, internist-hematoloog UMCG (NVHB, tevens namens NVvH)
- Dr L. Nieuwenhuizen, internist-hematoloog Máxima MC (NVHB)
- Dr L.F.D. van Vulpen, internist-hematoloog UMCU (NVHB)

Overige leden van de NVHB en de NVHV en vertegenwoordigers van de NVHP 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 onderhielden 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, Landsteiner Stichting Bloedtransfusie Research (LSBR), Trombosestichting Nederland (TSN), NWO (NWA 1160.18.038; TTW 18712) Sprekersgeld: Roche, Celgene Reisbeurs: Roche Editor: HemaSphere
E.A.M. Beckers	Onderzoekbeurs: Bayer
M.H. Cnossen	Onderzoek-, onderwijs- en reisbeurzen: Pfizer, Baxter/Baxalta/Shire/Takeda, Bayer Schering Pharma, CSL Behring, Sobi Biogen, Novo Nordisk, Novartis, Nordic Pharma, NWO (NWA 1160.18.038), ZonMw, Dutch “Innovatiefonds Zorgverzekeraars” Steering board: Roche, Bayer, Novartis
K. Meijer	Onderzoekbeurs: Bayer, Baxter, Pfizer Sprekersgeld: Aspen, BMS, Boehringer Ingelheim, Bayer Reisbeurs: Bayer Consultant: uniQure Adviseur: College ter Beoordeling van Geneesmiddelen
L. Nieuwenhuizen	geen
L.F.D. van Vulpen	Onderzoekbeurs: NovoNordisk

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. 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

De Nederlandse Vereniging van Hemofiliebehandelaars heeft het initiatief genomen een ‘evidence-based’ richtlijn te ontwikkelen voor het beleid bij verworven stollingsstoornissen.

Overzicht uitgangsvragen

Verworven hemofilie A	
1.	Welke vervolgonderzoeken moeten worden verricht bij patiënten met verworven hemofilie A?
2.	Wat is de behandeling van bloedingen bij verworven hemofilie A?
3.	Wat is de rol van emicizumab in de preventie van bloedingen bij verworven hemofilie A?
4.	Wat is de behandeling gericht op het eradiceren van de remmer bij verworven hemofilie A?
Verworven ziekte van Von Willebrand	
5.	Wat is de behandeling van verworven ziekte van Von Willebrand?

Verworven hemofilie A

- Uitgangsvraag 1 (Vervolgonderzoek bij verworven hemofilie A)

Welke vervolgonderzoeken moeten worden verricht bij patiënten met verworven hemofilie A?

Aanbeveling

1. **Onderzoek patiënten met niet-zwangerschapsgerelateerde verworven hemofilie A op de aanwezigheid van een geassocieerde, onderliggende aandoening.**

Onderbouwing

Inleiding

De diagnose verworven hemofilie A moet worden overwogen bij een patiënt met spontane subcutane- (met name ecchymosen), weke delen-, mucosale-, retroperitoneale- of intracraniële bloedingen, bij onverwachte bloedingen na invasieve ingrepen en een geïsoleerd verlengde APTT zonder een positieve familieanamnese. Trauma-gerelateerde bloedingen en gewrichtsbloedingen zijn minder vaak voorkomend ten opzichte van de congenitale hemofilie. De diagnose verworven hemofilie wordt gesteld op basis van een verlaagde factor VIII activiteit met een positieve factor VIII specifieke remmer. De APTT is verlengd en normaliseert niet in een mengproef met normaal plasma. In het geval van zwakke autoantistoffen kan de APTT nog normaal zijn en kan pas een effect worden gevonden na incubatie gedurende ten minste twee uur. Bij patiënten met verworven hemofilie A is meestal sprake van een type 2 inactivatiekinetiek: complete inactivatie vindt pas plaats na dissociatie van de von Willebrandfactor. Dit verklaart dat zelfs bij restactiviteit van factor VIII ernstige bloedingen kunnen optreden.

De differentiaal diagnose van een patiënt met een hemorragische diathese en geïsoleerd verlengde APTT bestaat uit deficiënties van factor VIII, IX, XI of von Willebrandfactor, danwel remmers hiertegen.

De diagnostiek die bedoeld wordt in deze uitgangsvraag is de diagnostiek gericht op het vinden van een mogelijke onderliggende aandoening bij patiënten met een reeds aangetoonde verworven hemofilie A.

onderliggende aandoening bij patiënten met een reeds aangetoonde verworven hemofilie A.

Conclusies

SORT Grade	Conclusie
B	In ongeveer de helft van de patiënten met verworven hemofilie A wordt een associatie gevonden met een auto-immuunziekte, (hematologische) maligniteit, huidaandoening of zwangerschap *(verschillende cohortstudies, zie tabel 1.1)*
n.v.t.	Er zijn geen studies die aantonen dat screenend onderzoek naar een onderliggende aandoening bij verworven hemofilie A de behandeling of uitkomst beïnvloedt.

Samenvatting literatuur

Resultaten

Tabel 1.1

	(Green 1981)	(Morrison 1993)	(Delgado 2003)*	(Collins 2007)	(Knoebl 2012)	(Borg 2013)	(Huang2015)	(Tiede 2015)	(Árokszállási 2018)	(Schep 2021)
Aantal patiënten	215	68	234	150	501	82	65	102	19	130
Idiopathisch	44%	55%	58%	63%	52%	55%	52%	67%	53%	63%
Solide of hematologische maligniteit	6%	12%	18%	15%	12%	22%	12%	13%	21%	18%
Auto-immuun ziekte	17%	17%	9%	17%	12%	15%	6%	20%	5%	10%
Zwangerschap	7%	11%	15%	2%	8%	7%	5%	5%	21%	5%
Medicatie	5%	3%			3%		17%			1,5%
Dermatologische aandoeningen	4%	2%		3%	1%		5%			

Anders	17%				16%	1%	3%			

* Literatuur review van 20 retro- en prospectieve studies

Er zijn geen studies die de incidentie van bovenstaande aandoeningen vergelijken met een gematchte populatie zonder verworven hemofilie A. Er zijn tevens geen studies naar het effect van behandeling van een geassocieerde aandoening op de uitkomst van de verworven hemofilie A.

Referenties

- Árokszállási, A., Rázsó, K., Ilonczai, P., et al., A decade-long clinical experience on the prophylactic use of activated prothrombin complex concentrate in acquired haemophilia A: a case series from a tertiary care centre, *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2018;29(3):282-7.
- Borg, J. Y., Guillet, B., Le Cam-Duchez, V., et al., Outcome of acquired haemophilia in France: the prospective SACHA (Surveillance des Auto antiCorps au cours de l'Hémophilie Acquise) registry, *Haemophilia*, 2013;19(4):564-70.
- Collins, P. W., Hirsch, S., Baglin, T. P., et al., Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation, *Blood*, 2007;109(5):1870-7.
- Delgado, J., Jimenez-Yuste, V., Hernandez-Navarro, F., et al., Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors, *Br J Haematol*, 2003;121(1):21-35.
- Green, D. and Lechner, K., A survey of 215 non-hemophilic patients with inhibitors to Factor VIII, *Thromb Haemost*, 1981;45(3):200-3.
- Huang, S. Y., Tsay, W., Lin, S. Y., et al., A study of 65 patients with acquired hemophilia A in Taiwan, *J Formos Med Assoc*, 2015;114(4):321-7.
- Knoebl, P., Marco, P., Baudo, F., et al., Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2), *J Thromb Haemost*, 2012;10(4):622-31.
- Morrison, A. E., Ludlam, C. A. and Kessler, C., Use of porcine factor VIII in the treatment of patients with acquired hemophilia, *Blood*, 1993;81(6):1513-20.
- Schep, S. J., van Dijk, W. E. M., Beckers, E. A. M., et al., Treatment of acquired hemophilia A, a balancing act: results from a 27-year Dutch cohort study, *Am J Hematol*, 2021;96(1):51-9.
- Tiede, A., Klamroth, R., Scharf, R. E., et al., Prognostic factors for remission of and survival in acquired hemophilia A (AHA): results from the GTH-AH 01/2010 study, *Blood*, 2015;125(7):1091-7.

Bewijskracht literatuur

Level 2, consistent

Zoeken en selecteren

Er werd voor deze uitgangsvraag geen systematisch literatuuronderzoek verricht. Er werd gebruik gemaakt van gepubliceerde richtlijnen, aangevuld met bij de auteurs bekende relevante recente studies.

Zoekverantwoording

Niet van toepassing.

Evidence tabellen

Geen evidence tabellen, omdat er geen systematisch literatuuronderzoek werd verricht. Zie verder tabel 1.1.

Overwegingen

In ongeveer de helft van de patiënten met verworven hemofilie A wordt een associatie gevonden met een auto-immuunziekte, (hematologische) maligniteit, huidaandoening of zwangerschap. Dit is hoger dan de frequentie van deze aandoeningen in de algemene populatie. Er zijn geen studies naar het effect van gerichte behandeling van een geassocieerde aandoening op de uitkomst van de verworven hemofilie A of de overleving van deze patiëntenpopulatie in het algemeen.

Diagnostiek naar en behandeling van een mogelijk geassocieerde aandoening kan tot problemen leiden wegens eventuele

noodzaak tot interventies met bijbehorend bloedingsrisico.

Op basis van deze overwegingen is het advies bij niet-zwangerschapsgerelateerde verworven hemofilie A door middel van uitgebreide anamnese en lichamelijk onderzoek te screenen op mogelijke geassocieerde, onderliggende aandoeningen. Op basis van de bevindingen hierbij dient gericht verdere diagnostiek verricht te worden zoals CT hals/thorax/abdomen, M-proteïne screening en auto-immuunserologie.

- **Uitgangsvraag 2 (Behandeling van bloedingen bij verworven hemofilie A)**

Wat is de behandeling van bloedingen bij verworven hemofilie A?

Aanbevelingen

1. Behandel patiënten met verworven hemofilie A met bloedingscomplicaties met geactiveerd protrombinecomplex (aPCC) of recombinant geactiveerd stollingsfactor VII (rFVIIa).
2. Ga bij uitblijven van respons op de initieel gestarte factor VIII bypassing agent over op de andere factor VIII bypassing agent.

Onderbouwing

Inleiding

Verworven hemofilie A is een zeldzame aandoening met een incidentie van 1-3 per 1,5 miljoen per jaar (Collins, 2007). De piekincidentie ligt bij 20-40 jaar en boven de 65 jaar. De meest vóórkomende autoantistoffen zijn IgG antistoffen tegen factor VIII. De diagnose verworven hemofilie A moet worden overwogen bij acute of recent ontstane bloedingen en een geïsoleerd verlengde APTT zonder een positieve familieanamnese voor stollingsstoornissen. Ongeveer 5% van de patiënten heeft geen bloedingen. Bloeding gerelateerde mortaliteit is met de huidige behandelopties gedaald van 22% naar 4-8% (Schep, 2021).

Deze patiënten dienen behandeld te worden in een hemofiliebehandelcentrum met een factor VIII bypassing agent, zoals geactiveerd protrombinecomplex (FEIBA®) of recombinant geactiveerd stollingsfactor VII (NovoSeven®) (Árokszállási, 2018, Borg, 2013). Met beide behandelopties is jarenlange ervaring en kan hemostase worden bereikt bij >90% van de patiënten (Collins, 2007, Delgado, 2003).

Conclusies

SORT Grade	Conclusie
C	Ernstige bloedingen bij verworven hemofilie A dienen direct behandeld te worden *(Tiede, 2020)*
B	Bloedingscomplicaties bij patiënten met verworven hemofilie A kunnen het beste behandeld worden met een factor VIII bypassing agent, waarbij aPCC en rFVIIa gelijkwaardig zijn gebleken *(Collins, 2013)*
B	Bij het uitblijven van respons op de initieel gestarte factor VIII bypassing agent, wordt geadviseerd om over te gaan op behandeling met de andere factor VIII bypassing agent *(Collins, 2013)*
B	Gelijktijdige behandeling met tranexaminezuur naast factor VIII bypassing agents kan overwogen worden *(Baudo, 2012)*

B	Als behandeling met beide factor VIII bypassing agents faalt, kan behandeling met recombinant porcine factor VIII (rpFVIII) zolang beschikbaar of hoge dosering stollingsfactor concentraat in combinatie met immunosuppressiva en immunoadsorptie overwogen worden *(Tarantino, 2017)*

Samenvatting literatuur

Resultaten

Er is geen gerandomiseerd onderzoek verricht naar de behandeling van bloedingen bij verworven hemofilie A. Gebleken is, dat patiënten met geen of minimale bloedingen mede gezien het risico op trombose complicaties bij gebruik van bypassing agents, het beste conservatief behandeld kunnen worden (Collins, 2007).

Bij ernstige bloedingen is directe behandeling aangewezen. Op basis van opgedane ervaringen in hemofiliebehandelcentra en retrospectief onderzoek wordt aanbevolen patiënten met verworven hemofilie A met ernstige bloedingen te behandelen met geactiveerd protrombinecomplex (aPCC, FEIBA®) in een dosering van 50-100 IE/kg 2-3 daags met een maximum dosering van 200 IE/kg/dag, of recombinant geactiveerd stollingsfactor VII (rFVIIa, NovoSeven®) in een dosering van 90 µg/kg elke 2 tot 3 uur tot hemostase bereikt is, waarna het dosisinterval verlengd kan worden tot achtereenvolgens elke 4, 6, 8 of 12 uur (Sallah, 2004; Tiede, 2018; Collins, 2013).

De duur van behandeling met aPCC of rFVIIa is afhankelijk van het type en de ernst van de bloeding. Een periode met geleidelijke afbouw in dosering en interval is vaak nodig na het verkrijgen van hemostase om recidief bloedingen te voorkomen. Het behandeleffect van aPCC en rFVIIa is niet direct vergeleken voor bloedingen bij patiënten met verworven hemofilie A, hoewel een indirecte vergelijking liet zien dat beide behandelopties hemostatisch gelijkwaardig zijn (Baudo, 2012). Ook wat betreft het risico op trombo-embolische en cardiovasculaire complicaties lijken beide bypassing agents gelijkwaardig. Deze complicaties worden bij zowel aPCC als rFVIIa gerapporteerd in 0-5% van de patiënten. Indien behandeling met de geïnitieerde factor VIII bypassing agent faalt, is het overgaan op behandeling met de andere factor VIII bypassing agent succesvol gebleken. Het gelijktijdig gebruik van beide bypassing agents dient vermeden te worden.

Naast de factor VIII bypassing agents zijn er diverse andere behandelopties. Een alternatief voor behandeling met factor VIII bypassing agents is het gebruik van recombinant varkens-stollingsfactor VIII (susoctocog alfa; Obizur®), bereid via DNA-recombinatietechniek (recombinant porcine factor VIII – rpFVIII). Behandeling met rpFVIII is succesvol gebleken in 86% van de patiënten met verworven hemofilie A. De startdosering bij bloedingen is 200 IE/kg gevolgd door een gelijke dosis iedere 4-12 uur op geleide van factor VIII spiegelbepaling en kliniek (Kruse-Jarres, 2015). Voor de juiste FVIII spiegelbepaling onder susoctocog behandeling, neem vooraf contact op met uw klinisch chemicus. Recent onderzoek laat zien dat een startdosering van 100 IE/kg voor de meeste patiënten waarschijnlijk volstaat (Tarantino, 2017).

Behandeling met stollingsfactor VIII concentraat of desmopressine wordt bij grote bloedingen afgeraden omdat het behandeleffect onvoorspelbaar is en deze middelen tevens minder effectief zijn gebleken dan bypassing agents (Baudo, 2012; Mudad, 1993). Er is controversie over het additioneel gebruik van tranexaminezuur bij behandeling van bloedingen met bypassing agents. Hoewel trombo-embolische complicaties slechts zelden zijn gerapporteerd, en dan vaker bij aPCC dan bij rFVIIa, lijkt enige terughoudendheid ten aanzien van het gelijktijdig gebruik van tranexaminezuur en bypassing agents gerechtvaardigd (Baudo, 2012; Baudo, 2004; Freedman, 2003; Holmström, 2012; Tiede, 2015). Er zijn aanwijzingen dat het gebruik van hoge concentraties (100 IE/kg/dag) stollingsfactor VIII in combinatie met immunoadsorptie, IVIG en immunosuppressiva (Bonn-Malmö protocol) bloedingen bij verworven hemofilie A succesvol kan stoppen, daarom kan deze behandeloptie worden overwogen als behandeling met bypassing agents faalt (Kruse-Jarres, 2015; Zeitler, 2005).

Referenties

- Árokszállási, A., Rázsó, K., Ilonczai, P., et al., A decade-long clinical experience on the prophylactic use of activated prothrombin complex concentrate in acquired haemophilia A: a case series from a tertiary care centre, *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2018;29(3):282-7.
- Baudo, F., Collins, P., Huth-Kühne, A., et al., Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry, *Blood*, 2012;120(1):39-46.
- Baudo, F. and de Cataldo, F., Acquired hemophilia: a critical bleeding syndrome, *Haematologica*, 2004;89(1):96-100.

- Baudo, F. and de Cataldo, F., Acquired hemophilia: a critical bleeding syndrome, *Haematologica*, 2004;89(1):96-100.
- Borg, J. Y., Guillet, B., Le Cam-Duchez, V., et al., Outcome of acquired haemophilia in France: the prospective SACHA (Surveillance des Auto antiCorps au cours de l'Hémophilie Acquise) registry, *Haemophilia*, 2013;19(4):564-70.
- Collins, P. W., Hirsch, S., Baglin, T. P., et al., Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation, *Blood*, 2007;109(5):1870-7.
- Delgado, J., Jimenez-Yuste, V., Hernandez-Navarro, F., et al., Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors, *Br J Haematol*, 2003;121(1):21-35.
- Freedman, J., Rand, M. L., Russell, O., et al., Immunoadsorption may provide a cost-effective approach to management of patients with inhibitors to FVIII, *Transfusion*, 2003;43(11):1508-13.
- Holmström, M., Tran, H. T. and Holme, P. A., Combined treatment with APCC (FEIBA®) and tranexamic acid in patients with haemophilia A with inhibitors and in patients with acquired haemophilia A–a two-centre experience, *Haemophilia*, 2012;18(4):544-9.
- Kruse-Jarres, R., St-Louis, J., Greist, A., et al., Efficacy and safety of OBI-1, an antihaemophilic factor VIII (recombinant), porcine sequence, in subjects with acquired haemophilia A, *Haemophilia*, 2015;21(2):162-70.
- Mudad, R. and Kane, W. H., DDAVP in acquired hemophilia A: case report and review of the literature, *Am J Hematol*, 1993;43(4):295-9.
- Sallah, S., Treatment of acquired haemophilia with factor eight inhibitor bypassing activity, *Haemophilia*, 2004;10(2):169-73.
- Schep, S. J., van Dijk, W. E. M., Beckers, E. A. M., et al., Treatment of acquired hemophilia A, a balancing act: results from a 27-year Dutch cohort study, *Am J Hematol*, 2021;96(1):51-9.
- Tarantino, M. D., Cuker, A., Hardesty, B., et al., Recombinant porcine sequence factor VIII (rpFVIII) for acquired haemophilia A: practical clinical experience of its use in seven patients, *Haemophilia*, 2017;23(1):25-32.
- Tiede, A., Collins, P., Knoebl, P., et al., International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A, *Haematologica*, 2020;105(7):1791-801.
- Tiede, A., Klamroth, R., Scharf, R. E., et al., Prognostic factors for remission of and survival in acquired hemophilia A (AHA): results from the GTH-AH 01/2010 study, *Blood*, 2015;125(7):1091-7.
- Tiede, A. and Worster, A., Lessons from a systematic literature review of the effectiveness of recombinant factor VIIa in acquired haemophilia, *Ann Hematol*, 2018;97(10):1889-901.
- W Collins, P., Chalmers, E., Hart, D., et al., Diagnosis and management of acquired coagulation inhibitors: a guideline from UKHCDO, *Br J Haematol*, 2013;162(6):758-73.
- Zeitler, H., Ulrich-Merzenich, G., Hess, L., et al., Treatment of acquired hemophilia by the Bonn-Malmo Protocol: documentation of an in vivo immunomodulating concept, *Blood*, 2005;105(6):2287-93.

Bewijskracht literatuur

Level 3, consistent.

Zoeken en selecteren

Er werd voor deze uitgangsvraag een literatuursearch verricht in Pubmed, Cochrane en MEDLINE met de zoektermen "acquired", "hemophilia", "bleeding" en "treatment". Dit resulteerde in 2393 publicaties. Na titel en abstract screening en selectie publicatiedatum van de laatste 5 jaar werden er 116 publicaties geselecteerd en in zijn geheel bestudeerd. De overige publicaties werden geëxcludeerd op basis van het ontbreken van relevante informatie over de vraag of geen volledig artikel beschikbaar of publicatie niet in het Nederlands, Engels of Duits. Uiteindelijk bleken er 88 publicaties geschikt. De referenties van deze artikelen werden tevens gecontroleerd op gemiste relevante artikelen. Dit leverde nog eens 2 bruikbare publicaties op. Tevens werd er gebruik gemaakt van een eerder gepubliceerde evidence-based richtlijn, aangevuld met bij de auteurs bekende relevante reviews en richtlijnen.

Zoekverantwoording

De literatuursearch werd verricht in Pubmed, Cochrane en MEDLINE. Publicaties werden gecontroleerd op relevantie (case reports, prospectieve, retrospectieve studie, meta-analyses en review artikelen).

Evidence tabellen

Geen evidence tabellen, omdat er geen resultaten uit gerandomiseerd onderzoek beschikbaar zijn.

Overwegingen

Gezien de ernst en zeldzaamheid van verworven hemofilie A dienen patiënten behandeld te worden in een hemofiliebehandelcentrum zodra de diagnose wordt vermoed of is bevestigd. Interventies (biopsie, centraal veneuze lijn etc.) dienen bij patiënten met verworven hemofilie A vermeden te worden om bloedingscomplicaties te voorkomen. Het gebruik van desmopressine of hoge dosis factor VIII kan onder strikte klinisch controle overwogen worden bij kleine bloedingen met controle van de recovery. Bij grote bloedingen wordt het gebruik van factor VIII en desmopressine afgeraden. Houd bij gebruik van desmopressine in deze kwetsbare populatie rekening met de gebruikelijke contra-indicaties.

- **Uitgangsvraag 3 (Emicizumab bij verworven hemofilie A)**

Wat is de rol van emicizumab in de preventie van bloedingen bij verworven hemofilie A?

Aanbevelingen

1. Start emicizumab in combinatie met immuunsuppressieve therapie bij patiënten met verworven hemofilie A met een bloedingsneiging in afwachting van respons op immuunsuppressieve therapie.
2. Combineer emicizumab niet met aPCC en start emicizumab niet in situaties waarin behandeling met aPCC voorzien wordt (ongecontroleerde bloeding, geplande grote ingreep).
3. Gebruik emicizumab bij verworven hemofilie A met een versneld oplaadschema van 6 mg/kg op dag 1 en 3 mg/kg op dag 2, gevolgd vanaf dag 8 door onderhoud 1,5 mg/kg elke week.
4. Stop emicizumab zodra respons op immuunsuppressie zichtbaar is in een stijging van de factor VIII activiteit > 30 IE/dL gemeten in chromogene assay met boviene reagentia.
5. Stop emicizumab indien er geen effect is op de bloedingsneiging of indien wordt afgezien van immuunsuppressieve behandeling.
6. Registreer gebruik van emicizumab bij verworven hemofilie A in het landelijk register HemoNed.

Onderbouwing

Inleiding

Emicizumab (Hemlibra®) is een recombinant gehumaniseerd bispecifiek antilichaam met affiniteit voor factor IX en factor X en kan op die manier de functie van factor VIII overnemen. Gebruik van emicizumab is geregistreerd voor routineprofylaxe bij patiënten met hemofilie A met remmers tegen factor VIII en bij patiënten zonder remmers met ernstige hemofilie A (factor VIII < 1 IE/dL) of matig-ernstige hemofilie A (1-5 IE/dL) met een ernstig bloedingsfenotype.

Sinds 14-11-2024 is er ook vergoeding voor de off-label indicatie voor gebruik van emicizumab bij patiënten met verworven hemofilie A, een verworven tekort aan factor VIII door de vorming van autoantistoffen.

Conclusies

SORT Grade	Conclusie
B	Emicizumab is succesvol beschreven bij off-label gebruik in verschillende cases en grotere case series *(Chen, 2021; Chen 2023; Engelen, 2023; Tiede, 2023; Shima, 2024)*
B	Een snel oplaadschema wordt gebruikt om eerder een therapeutische spiegel te bereiken *(Shima, 2023; Tiede, 2023; Shima, 2024)*

C	Emicizumab wordt alleen ingezet in combinatie met immuunsuppressieve therapie en is geen alternatief voor immuunsuppressieve therapie.
n.v.t.	Het risico op trombo-embolische complicaties bij gebruik van emicizumab in verworven hemofilie A is onbekend.

Samenvatting literatuur

Resultaten

Emicizumab is succesvol beschreven bij verworven hemofilie A in verschillende cases en grotere case series. In de afgelopen 3 jaar zijn 4 retrospectieve cohort studies gepubliceerd waarin 84 patiënten met emicizumab zijn behandeld naast immuunsuppressieve therapie waarin evidente afname van het aantal bloedingen (Chen, 2023; Chen, 2021; Engelen, 2023; Poston, 2024). Er werden geen trombotische complicaties gezien.

Tevens zijn er twee open-label studies gepubliceerd *(Shima, 2024; Tiede, 2023)*. In de Japanse studie in 12 patiënten die emicizumab naast immuunsuppressieve therapie kregen werden geen major bleeds meer gezien (voor start 77 major bleeds). Er was één asymptomatische DVT *(Shima, 2024)*.

In de Duitse open-label studie in 47 patiënten met verworven hemofilie A die emicizumab kregen om start van immuunsuppressieve therapie uit te stellen, werden weinig doorbraakbloedingen gezien *(Tiede, 2023)*. Wel overleden er 4 patiënten (2 gerelateerd aan bloeding, 1 aan COVID-19, 1 aan hartstilstand). Een posthoc analyse liet zien dat doorbraakbloedingen niet gerelateerd konden worden aan baseline karakteristieken. Wel was een slechte WHO performance score geassocieerd met meer ernstige adverse events *(Burgmann, 2024)*.

De Duitse open label studie is vergeleken met een eerdere studie in 101 patiënten die alleen immuunsuppressieve therapie kregen *(Hart, 2024)*. Het bloedingsrisico, geschat middels een negatief binominaal model, was 68% lager in patiënten die met emicizumab werden behandeld. Er was geen verschil in infecties.

In beide open-label studies werd gebruik gemaakt van een snel oplaadschema van 6mg/kg op dag 1 en 3mg/kg op dag 2. Al 1 dag na de eerste toediening is er sprake van een meetbare plasmaspiegel en concentraties >30ug/mL worden behaald binnen 48 uur *(Kloeter, 2024)*.

In congenitale hemofilie A is er een risico op trombotische micro-angiopathie bij combinatie van emicizumab met hoge doseringen geactiveerd protrombine complex (aPCC/FEIBA®) ≥100 IU/kg/dag ≥24 uur. Bovendien lijken in congenitale hemofilie A zonder remmers trombo-embolische risico's (myocardinfarct) voor te komen in patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico (Lee, 2020). In de beschreven casus waarin emicizumab werd gebruikt zijn geen trombo-embolische complicaties beschreven, echter dit betreft een geselecteerde populatie met beperkte follow-up.

Referenties

- Chen, E. C., Gibson, W., Temoczko, P., et al., Emicizumab for the treatment of acquired hemophilia A: Retrospective review of a single-institution experience, *Haemophilia*, 2023;29(1):84-9.
- Chen, S. L., Ellsworth, P., Kasthuri, R. S., et al., Emicizumab reduces re-hospitalization for bleeding in acquired haemophilia A, *Haemophilia*, 2021;27(4):e585-e8.
- Engelen, M. M., Vandesande, J., De Bent, J., et al., Emicizumab for acquired haemophilia A: A case series, *Haemophilia*, 2023;29(4):1049-55.
- Hart, C., Klamroth, R., Sachs, U.J., et al. Emicizumab versus immunosuppressive therapy for the management of acquired hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2024; 22(10):2692-701.
- Kloeter, T., Keller, M., Metze, M., et al. Emicizumab plasma levels after accelerated saturation in acquired haemophilia A. *Haemophilia* 2024; 30(5):1227-9.
- Lee, L., Moreno, K., Kuebler, P., et al. Summary of thrombotic or thrombotic microangiopathy events in persons with hemophilia A taking emicizumab. Virtual 2020;
- Shima, M., Amano, K., Ogawa, Y., et al., A prospective, multicenter, open-label phase III study of emicizumab

- Shima, M., Amano, K., Ogawa, Y., et al., A prospective, multicenter, open-label phase III study of emicizumab prophylaxis in patients with acquired hemophilia A, *J Thromb Haemost*, 2023;21(3):534-45.
- Shima, M., Suzuki, N., Nishikii, H., et al. Final Analysis Results from the AGEHA Study: Emicizumab Prophylaxis for Acquired Hemophilia A with or without Immunosuppressive Therapy. *Thromb Haemost* Online ahead of print.
- Tiede, A., Kemkes-Matthes, B. and Knöbl, P., Should emicizumab be used in patients with acquired hemophilia A?, *J Thromb Haemost*, 2021;19(3):637-44.
- Tiede, A., Hart, C., Knöbl, P., et al., Emicizumab prophylaxis in patients with acquired haemophilia A (GTH-AHA-EMI): an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 study, *Lancet Haematol*, 2023;10(11):e913-e21.

Bewijskracht literatuur

Level 3, consistent.

Zoeken en selecteren

Er is een literatuursearch verricht in PubMed (op 2-4-2021) met de volgende zoekstrategie:

“acquired AND (haemophilia OR hemophilia) AND (emicizumab OR hemlibra OR ACE910)”.

Dit leverde 23 hits op, waarvan zes case reports, één case serie, twee *ex vivo* onderzoeken en twee dieronderzoeken. De overige studies betroffen opiniestukken of reviews.

De search werd geüpdatet op 12-12-2024 waarbij 62 nieuwe resultaten werden gevonden waarvan 10 publicaties geschikt bleken.

Zoekverantwoording

Niet van toepassing.

Evidence tabellen

Geen evidence tabellen, omdat er geen resultaten uit gerandomiseerd onderzoek beschikbaar zijn.

Overwegingen

Aangezien het gebruik van emicizumab in verworven hemofilie A off-label is en het een kwetsbare populatie betreft dient een goede afweging gemaakt te worden tussen het verlagen van de bloedingsfrequentie en het risico op trombo-embolische complicaties.

In patiënten met verworven hemofilie en een bloedingsneiging kan gebruik van emicizumab overwogen worden in afwachting van het effect van immunosuppressieve therapie. Emicizumab dient niet gebruikt te worden als alternatief voor immunosuppressieve therapie.

Voor behandeling met emicizumab wordt het doseringsschema geadviseerd zoals gebruikt door Tiede et al 2023 en Shima et al 2024. In beide studies werd een snel oplaadschema gebruikt van 6 mg/kg op dag 1 en 3 mg/kg op dag 2, gevolgd door 1,5 mg/kg/wk onder strikt monitoren van de factor VIII activiteit. Het betreft een populatie met een sterke spontane bloedingsneiging waarbij snel bereiken van therapeutische spiegels gewenst is.

Indien emicizumab gestart wordt bij patiënten met nog een actieve behandeling met bypassing agents, bijvoorbeeld omdat er sprake is van recidiverende bloedingen, is het advies te switchen naar rFVIIa voor start emicizumab. Emicizumab mag in geen geval gecombineerd worden met hoge dosis aPCC gezien het risico op trombotische complicaties in deze toch al kwetsbare populatie.

Gezien de complexiteit van de laboratoriumbepalingen bij patiënten met verworven hemofilie en gebruik van emicizumab, is goede en directe communicatie tussen de hemofiliebehandelaar en de klinisch chemicus van groot belang.

- Uitgangsvraag 4 (Eradicatie remmer bij verworven hemofilie A)

Wat is de behandeling gericht op het eradiceren van de remmer bij verworven hemofilie A?

Aanbevelingen

1. Behandel patiënten bij voorkeur met combinatiebehandeling bestaande uit steroïden met cyclofosfamide of rituximab conform tabel 4.1.
2. Overweeg monotherapie steroïden in individuele gevallen op basis van te verwachten therapie-gerelateerde toxiciteit.

Onderbouwing

Inleiding

Het doel van de behandeling met immunosuppressiva bij verworven hemofilie A is om de verworven hemofilie in remissie te brengen en daarmee het bloedingsrisico te reduceren.

Conclusies

SORT Grade	Conclusie
C	Behandeling met immunosuppressiva dient zo snel mogelijk gestart te worden onafhankelijk van de onderliggende oorzaak *(expert opinion/consensus)*
B	Patiënten met een laag risico (FVIII > 1 IE/dL en remmer < 20 BU) hebben een goede kans op complete remissie met steroïden monotherapie behandeling *(Collins, 2007)*
B	Er zijn aanwijzingen dat patiënten met een hoog risico (factor VIII < 1 IE/dL en remmer > 20 BU) een snellere en betere respons kans hebben met combinatie behandeling bestaand uit steroïden met cyclofosfamide of rituximab *(Tiede, 2020)*
B	Bij falen van eerstelijnsbehandeling kan in de tweedelijns behandeling het beste behandeld worden met rituximab of cyclofosfamide, afhankelijk van welke nog niet gebruikt is in de eerstelijns behandeling *(Tiede, 2020)*
B	Er zijn aanwijzingen dat naast cyclofosfamide en rituximab ook mycofenolaatmofetil in de eerste en tweede lijn gebruikt kan worden *(Obaji, 2019)*
B	Behandeling met hoge dosis intraveneus immunoglobulines (IVIG) resulteert in geen of een beperkte respons *(Schwartz, 1995)*
B	Als eerste en tweedelijns behandeling faalt en bij ernstige bloedingen kan behandeling volgens het Bonn-Malmö protocol, bestaande uit immunosuppressiva, IVIG, immunoadsorptie en hoge dosering FVIII worden overwogen *(Zeitler, 2005)*

Samenvatting literatuur

Resultaten

Resultaten

Hoewel spontane remissie van verworven hemofilie A bij onbehandelde patiënten beschreven is, wordt dit niet aangeraden omdat spontane remissie onvoorspelbaar is (Lottenberg, 1987). De meest gangbare definitie van complete remissie is een blijvend genormaliseerd factor VIII gehalte en een niet te detecteren remmer na staken van de immunosuppressiva (Collins, 2007). Partiële remissie wordt gedefinieerd als een factor VIII > 50 IE/dL en het uitblijven van bloedingen na staken van hemostatische behandeling gedurende tenminste 24 uur (Tiede, 2015). In principe wordt immunosuppressiva onafhankelijk van de onderliggende oorzaak zo snel mogelijk gestart (Huth-Kühne, 2009; Tiede, 2020).

Er is geen gerandomiseerd onderzoek verricht naar de behandeling met immunosuppressiva bij verworven hemofilie A. De behandeladviezen zijn gebaseerd op retrospectief en een enkel prospectief onderzoek naast jarenlange ervaring. De kans op respons en remissie varieert sterk tussen patiënten met een kans van 50-80% en een mediane tijd tot respons van 5 tot 10 weken (Schep, 2021; Tiede, 2015). Patiënten die zich presenteren met een hoog factor VIII gehalte en een lage titer remmer reageren vaker goed op immunosuppressiva dan andere patiënten (Collins, 2007; Tiede, 2015). Na staken van de immunosuppressiva wordt er recidief ziekte beschreven bij 25% van de patiënten (Leebeek, 2021). Het recidief risico lijkt hoger in patiënten met een onderliggende lymfoproliferatieve of auto-immuunaandoening (Mizrahi, 2019; Salaj, 2020). De mortaliteit van verworven hemofilie A is substantieel en treedt op bij 32-38% van de patiënten (Huth-Kühne, 2009; Schep, 2021). Mortaliteit is voornamelijk het gevolg van infecties bij immunosuppressiva gebruik of door de onderliggende ziekte (maligniteit) of hogere leeftijd (Bitting, 2009; Delgado, 2003; Schep, 2021). Het is tevens gebleken dat enige voorzichtigheid bij start van immunosuppressiva is geboden bij kwetsbare patiënten met een WHO performance score >2, omdat deze patiënten een 4x verhoogd risico hebben op immunosuppressiva gerelateerde mortaliteit, en dan met name infecties (Bitting, 2009).

Er zijn diverse immunosuppressieve behandelopties waaronder steroïden, rituximab en cyclofosfamide. Diverse studies tonen aan dat behandeling met prednison 1mg/kg/dag gedurende 4-6 weken resulteert in een complete remissie bij 60-70% van de patiënten (Collins, 2012; Delgado, 2003; Huth-Kühne, 2009). Bij de combinatiebehandeling met steroïden en cyclofosfamide (50-150mg/dg) is dit 70-80%. De totale overleving en ziektevrije overleving is niet verschillend tussen steroïden monotherapie en combinatiebehandeling. Ook de mediane tijd tot respons is niet verschillend en is 35 dagen (2-360 dagen). In een recente Nederlandse retrospectieve studie bij 143 patiënten met verworven hemofilie A resulteerde behandeling met steroïden monotherapie bij slechts 35,2% in een complete remissie (Schep, 2021). Dit in vergelijking met een complete remissie bij 67,7-83,3% van de patiënten met combinatiebehandeling. Infectiecomplicaties werden gezien bij 10,6% van de patiënten met steroïden monotherapie en bij 37,5-40% van de patiënten met combinatiebehandeling. Het voordeel van combinatiebehandeling versus monotherapie in de eerstelijns behandeling blijft derhalve onduidelijk.

Bij patiënten die na 3 weken behandeling op steroïden monotherapie geen respons tonen, kan er worden overwogen tweedelijnsbehandeling met rituximab of een andere immunosuppressivum te starten aangezien 83% van de patiënten dan alsnog een partiële remissie bereikt (Tiede, 2015). Bij patiënten die na 3 weken behandeling met steroïden monotherapie nog geen partiële remissie hebben, maar wel een continue verbetering van factor VIII en remmer titer hebben laten zien gedurende de behandeling, kan worden overwogen om niet te escaleren naar tweedelijnsbehandeling aangezien alle patiënten uiteindelijk alsnog een partiele remissie bereiken, mediaan na 28 dagen (Tiede, 2015).

Hoewel weinig onderbouwd met data, wordt aanbevolen om bij falen van eerstelijnsbehandeling in de tweede lijn te behandelen met rituximab of cyclofosfamide, afhankelijk van welke nog niet gebruikt is in de eerstelijns behandeling (Tiede, 2020).

Recente studies laten zien dat mycofenolaatmofetil (MMF) ook een mogelijke behandeloptie is bij verworven hemofilie A. Met MMF zijn zowel in gebruik in de eerste lijn in combinatie met steroïden als in de tweede lijn complete en partiële remissies beschreven in een dosering van 1g/dag gedurende 1 week, gevolgd door 2g/dag gedurende nog 1 week (Obaji, 2019).

Behandeling met hoge dosis intraveneus immunoglobulines (IVIG) wordt niet aanbevolen, omdat dat geen of beperkte respons heeft laten zien bij patiënten met verworven hemofilie A in een enkele studie (Schwartz, 1995).

Bij patiënten met ernstige en levensbedreigende bloedingen die tevens falen op bypassing agents en/of eradicatie therapie kan worden overwogen volgens het Bonn-Malmö protocol, bestaande uit immunosuppressiva, IVIG, immunoadsorptie en hoge dosering factor VIII, te behandelen. Snelle respons met verkrijgen van hemostase en eradicatie van de remmer binnen 2-4 dagen is beschreven met een complete remissie van 88% na 14 dagen (Zeitler, 2005).

Referenties

- Bitting, R. L., Bent, S., Li, Y., et al., The prognosis and treatment of acquired hemophilia: a systematic review and meta-analysis, *Blood Coagul Fibrinolysis* , 2009;20(7):517-23.
- Collins, P., Baudo, F., Knoebl, P., et al., Immunosuppression for acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2), *Blood*, 2012;120(1):47-55.
- Collins, P. W., Hirsch, S., Baglin, T. P., et al., Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation, *Blood*, 2007;109(5):1870-7.
- Delgado, J., Jimenez-Yuste, V., Hernandez-Navarro, F., et al., Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors, *Br J Haematol*, 2003;121(1):21-35.
- Huth-Kühne, A., Baudo, F., Collins, P., et al., International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A, *Haematologica*, 2009;94(4):566-75.
- Leebeek, F. W. G., New Developments in Diagnosis and Management of Acquired Hemophilia and Acquired von Willebrand Syndrome, *Hemasphere*, 2021;5(6):e586.
- Lottenberg, R., Kentro, T. B. and Kitchens, C. S., Acquired hemophilia. A natural history study of 16 patients with factor VIII inhibitors receiving little or no therapy, *Arch Intern Med*, 1987;147(6):1077-81.
- Mizrahi, T., Doyon, K., Dubé, E., et al., Relapse pattern and long-term outcomes in subjects with acquired haemophilia A, *Haemophilia*, 2019;25(2):252-7.
- Obaji, S., Rayment, R. and Collins, P. W., Mycophenolate mofetil as adjunctive therapy in acquired haemophilia A, *Haemophilia*, 2019;25(1):e59-e65.
- Salaj, P., Geierová, V., Ivanová, E., et al., Identifying risk factors and optimizing standard of care for patients with acquired haemophilia A: Results from a Czech patient cohort, *Haemophilia*, 2020;26(4):643-51.
- Schep, S. J., van Dijk, W. E. M., Beckers, E. A. M., et al., Treatment of acquired hemophilia A, a balancing act: results from a 27-year Dutch cohort study, *Am J Hematol*, 2021;96(1):51-9.
- Schwartz, R. S., Gabriel, D. A., Aledort, L. M., et al., A prospective study of treatment of acquired (autoimmune) factor VIII inhibitors with high-dose intravenous gammaglobulin, *Blood*, 1995;86(2):797-804.
- Tiede, A., Collins, P., Knoebl, P., et al., International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A, *Haematologica*, 2020;105(7):1791-801.
- Tiede, A., Klamroth, R., Scharf, R. E., et al., Prognostic factors for remission of and survival in acquired hemophilia A (AHA): results from the GTH-AH 01/2010 study, *Blood*, 2015;125(7):1091-7.
- Zeitler, H., Ulrich-Merzenich, G., Hess, L., et al., Treatment of acquired hemophilia by the Bonn-Malmo Protocol: documentation of an in vivo immunomodulating concept, *Blood*, 2005;105(6):2287-93.

Bewijskracht literatuur

Level 3, consistent.

Zoeken en selecteren

Er werd voor deze uitgangsvraag een literatuursearch verricht in Pubmed, Cochrane en MEDLINE met de zoektermen "acquired", "hemophilia", "inhibitor", "immunosuppressant" en "treatment". Dit resulteerde in 1050 publicaties. Na titel en abstract screening werden er 26 publicaties geselecteerd en in zijn geheel bestudeerd. De overige publicaties werden geëxcludeerd op basis van het ontbreken van relevante informatie over de vraag of geen volledig artikel beschikbaar of publicatie niet in het Nederlands, Engels of Duits. Uiteindelijk bleken er 26 publicaties geschikt. De referenties van deze artikelen werden tevens gecontroleerd op gemiste relevante artikelen. Dit leverde nog eens 1 bruikbare publicaties op. Tevens werd er gebruik gemaakt van een eerder gepubliceerde evidence-based richtlijn, aangevuld met bij de auteurs bekende relevante reviews.

Zoekverantwoording

De literatuursearch werd verricht in Pubmed, Cochrane en MEDLINE. Publicaties werden gecontroleerd op relevantie (case reports, prospectieve, retrospectieve studie, meta-analyses en review artikelen).

Evidence tabellen

Geen evidence tabellen, omdat er geen resultaten uit gerandomiseerd onderzoek beschikbaar zijn.

Overwegingen

In de keuze voor behandeling van eradicatie van de remmer dient op individueel patiënt niveau een afweging gemaakt te

worden van de toxiciteit van de behandeling en de kans op respons in combinatie met de duur tot respons (duur van blootstelling aan risico van de behandeling).

Hoewel er geen prospectief gerandomiseerd bewijs is, adviseren diverse richtlijnen wel onderscheid te maken in hoog en laag risico patiënten. Bij hoog risico patiënten, welke gedefinieerd zijn als patiënten met factor VIII < 1 IE/dL en een remmer titer >20 BU, wordt geadviseerd om steroïden te combineren met cyclofosfamide. Voor laag risico patiënten (factor VIII ≥ 1 IE/dL, remmer titer ≤20 BU) kan steroïden monotherapie worden overwogen. Deze aanbeveling is gebaseerd op het gegeven dat bij combinatiebehandeling de tijd tot remissie in een enkele, maar niet elke, studie korter was. Daarnaast toonde een studie aan dat bij hoog risico patiënten de kans op het bereiken van een partiële remissie met steroïden monotherapie binnen 21 dagen onwaarschijnlijk is met een negatief voorspellende waarde van 84%. Overweeg bij patiënten die na 3 weken behandeling op steroïden monotherapie geen respons tonen, hier cyclofosfamide of rituximab aan toe te voegen.

Bij zwangerschapsgerelateerde verworven hemofilie A kan er vanwege de toxiciteit van combinatietherapie overwogen worden om monotherapie met steroïden te starten. Zwangeren met verworven hemofilie A worden multidisciplinair behandeld, waarbij vanwege risico op transplacentaire overdracht naast obstetricus ook kinderhematoloog is betrokken.

Complicaties treden op bij 66% van de patiënten en relapse van ziekte treedt op bij 12-18% van de patiënten met een mediane tijd van 138 dagen. Derhalve kan overwogen worden om patiënten ook na complete remissie gedurende tenminste het eerste jaar intensief te vervolgen, en te instrueren bij klachten en/of ingrepen contact op te nemen.

Tabel 4.1: Dosering immuunsuppressiva ter eradicatie van de remmer

Medicament	Dosering	Behandelduur
Prednison	1mg/kg/dag	4-6 weken, nadien taperen
Cyclofosfamide	1,5-2mg/kg/dag	6 weken
Rituximab	375mg/m^2 1x/week	4 weken
Mycofenolaatmofetil (MMF)	2d1000mg	3 maanden

Verworven ziekte van Von Willebrand

- **Uitgangsvraag 5 (Behandeling verworven ziekte van Von Willebrand)**

Wat is de behandeling van verworven ziekte van Von Willebrand?

Aanbevelingen

1. Diagnosticeer en behandel zo mogelijk de onderliggende oorzaak van een verworven VWD.
2. Geef bij acute bloedingen Von Willebrand factor (VWF) concentraat of DDAVP, met controle van opbrengst en duur van respons.
3. Geef bij acute bloedingen of geplande ingrepen bij IgG M-proteïne geassocieerde verworven VWD IVIG, combineer bij acute bloedingen met VWF concentraat of DDAVP.

Onderbouwing

Inleiding

Verworven ziekte van Von Willebrand (VWD) is bijna altijd geassocieerd met een onderliggende ziekte, waarvan de belangrijkste groepen circulatoire afwijkingen, myelo- en lymfoproliferatieve ziekten en auto-immuunziekten zijn (Federici, 2000). De incidentie is onbekend, maar lijkt te stijgen met het toenemende gebruik van extracorporele circulatie, zoals left ventricular assist devices (LVADs).

Conclusies

SORT Grade	Conclusie
B	In verworven VWD waarbij immunologisch-gemedieerde klaring van VWF een rol speelt, is IVIG vaak effectief *(Federici, 1998)*
B	In alle vormen van verworven VWD kan suppletie door middel van VWF concentraat of DDAVP kortdurend effectief zijn *(Federici, 1998)*
B	Onderzoek naar de onderliggende oorzaak van verworven VWD heeft therapeutische consequenties *(Federici, 2000; Federici, 1998)*
C	De onderliggende oorzaak van verworven VWD moet zo mogelijk worden behandeld *(gereviewed in (Langer, 2021; Leebeek, 2021))*
B	De behandeling van cardiovasculaire oorzaken voor verworven VWD is vaak effectief *(gereviewed in (Mehta, 2019))*

Samenvatting literatuur

Resultaten

Er zijn geen recente internationale richtlijnen voor de behandeling van verworven VWD. De UKHCDO richtlijn over Von Willebrand uit 2014 noemt alleen narratief dat waar mogelijk de oorzaak moet worden weggenomen, dat verworven VWD in het kader van een IgG M-proteïne vaak respondeert op IVIG en dat andere behandelmogelijkheden VWF concentraat, DDAVP, plasmaferese en immuunadsorptie zijn (Laffan, 2014). Er zijn geen gerandomiseerde studies (RCTs) of systematische reviews van non-RCT studies op dit gebied.

Er is een studie uit 1998 waarin 10 patiënten met verworven VWD geassocieerd met een M-proteïne behandeld worden met zowel DDAVP als VWF concentraat als IVIG (Federici, 1998). Voor allen werd een kortdurende respons op zowel DDAVP als VWF-concentraat gezien, met normalisatie na 1 uur en terugkeer op baseline na 4 uur. In de 8/10 patiënten met een IgG M-proteïne gaf IVIG een goed resultaat, met stijging tussen dag 1 en dag 4, die ongeveer twee weken aanhield. Na 21 dagen was er terugkeer op baseline. De twee patiënten met een IgM M-proteïne lieten nauwelijks respons op IVIG zien.

In 2000 is door Federici et al data uit een ISTH register van verworven VWD gepubliceerd (Federici, 2000). Van 186 patiënten hadden er 89 een onderliggende lymfoproliferatieve ziekte, 29 een myeloproliferatieve en 39 een cardiovasculaire aandoening. In de overige 29 patiënten werden veel verschillende oorzaken gemeld, slechts één patiënt werd 'idiopathisch' genoemd. 72% presenteerde zich met bloedingssymptomen, de overige 28% werd gediagnosticeerd naar aanleiding van afwijkend routine laboratoriumonderzoek. In alle patiënten waren meerdere behandelmodaliteiten ingezet bij bloedingen. In de meerderheid was DDAVP en/of VWF-concentraat gebruikt, met een 'clinical response' (zonder dat daarvan een definitie werd gegeven) in ongeveer één derde. IVIG werd gegeven aan patiënten met een lymfoproliferatieve ziekte, en was daar ook in één derde effectief. Plasmaferese, corticosteroïden en immuunsuppressie/chemotherapie werden ingezet in

respectievelijk 32, 63 en 66 patiënten, met gerapporteerde effectiviteit tussen de 19 en 35%. Er was geen duidelijk patroon zichtbaar bij welke onderliggende aandoening welke behandeling het meest succesvol was, en bij de interpretatie van deze data moet natuurlijk rekening gehouden worden met bias by indication.

Er zijn drie recent gepubliceerde narratieve reviews, die zich baseren op bovenstaande data en op een aantal case reports/case series (Franchini, 2020; Langer, 2021; Leebeek, 2021). Ondanks de beperkingen van de literatuur is er tussen deze reviews duidelijk overeenstemming over de behandeling van bloedingen bij verworven VWD. Bij IgG M-proteïne en auto-immuunziekten (waar immunologische mechanismen van versnelde klaring van VWF een rol spelen) wordt in eerste instantie IVIG geadviseerd. Als een snelle respons is geïndiceerd, kan dit worden gecombineerd met VWF concentraat of DDAVP. Bij circulatoire oorzaken (waaronder aortaklepstenose) en myeloproliferatieve ziekten (waar mechanische beschadiging en adsorptie een rol spelen) wordt in eerste instantie VWF concentraat of DDAVP geadviseerd. Daarbij moet rekening worden gehouden met korte halfwaardetijd van VWF. Voor IgM M-proteïne wordt plasmaferese geadviseerd. Tenslotte wordt rFVIIa genoemd als behandelingsmogelijkheid als andere opties hebben gefaald.

Hoewel er meerdere cohorten zijn waarin de onderliggende oorzaken voor verworven VWD gerapporteerd worden, zijn er geen studies die de diagnostiek naar onderliggende ziekten voor verworven VWD evalueren.

Het resultaat van behandeling van de onderliggende ziekten wordt gerapporteerd in case reports/case series (gereviewed in (Langer, 2021; Leebeek, 2021; Mehta, 2019)). Het corrigeren van circulatoire afwijkingen en behandeling van myeloproliferatieve ziekte leidt meestal tot resolutie van de verworven VWD. Chemo-immunotherapie als behandeling van IgG MGUS lijkt meestal niet succesvol.

Referenties

- Federici, A. B., Rand, J. H., Bucciarelli, P., et al., Acquired von Willebrand syndrome: data from an international registry, *Thromb Haemost*, 2000;84(2):345-9.
- Federici, A. B., Stabile, F., Castaman, G., et al., Treatment of acquired von Willebrand syndrome in patients with monoclonal gammopathy of uncertain significance: comparison of three different therapeutic approaches, *Blood*, 1998;92(8):2707-11.
- Franchini, M. and Mannucci, P. M., Acquired von Willebrand syndrome: focused for hematologists, *Haematologica*, 2020;105(8):2032-7.
- Laffan, M. A., Lester, W., O'Donnell, J. S., et al., The diagnosis and management of von Willebrand disease: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology, *Br J Haematol*, 2014;167(4):453-65.
- Langer, A. L. and Connell, N. T., Acquired von Willebrand Syndrome, *Hematol Oncol Clin North Am*, 2021;35(6):1103-16.
- Leebeek, F. W. G., New Developments in Diagnosis and Management of Acquired Hemophilia and Acquired von Willebrand Syndrome, *Hemasphere*, 2021;5(6):e586.
- Mehta, R., Athar, M., Girgis, S., et al., Acquired Von Willebrand Syndrome (AVWS) in cardiovascular disease: a state of the art review for clinicians, *J Thromb Thrombolysis*, 2019;48(1):14-26.
- Muslem, R., Caliskan, K. and Leebeek, F. W. G., Acquired coagulopathy in patients with left ventricular assist devices, *J Thromb Haemost*, 2018;16(3):429-40.

Bewijskracht literatuur

Level 3, consistent.

Zoeken en selecteren

Er is gezocht naar internationale richtlijnen en recente reviews, waarbij referenties niet-systematisch zijn nagezocht. Daarnaast is er een literatuursearch verricht in PubMed (op 14-09-2021) met zoekstrategie "acquired AND willebrand", gefilterd op 'RCT' en 'systematic reviews'.

Er is afgezien van een volledige, systematische literatuursearch omdat uit vooraf kennis van de auteur en de reviews duidelijk was dat er niet meer relevante studies beschikbaar zijn.

Zoekverantwoording

Niet van toepassing.

Evidence tabellen

Geen evidence tabellen, omdat er geen resultaten uit gerandomiseerd onderzoek beschikbaar zijn.

Overwegingen

Verworven VWD moet worden onderscheiden van niet eerder gediagnosticeerde aangeboren VWD. Een aangeboren VWD kan minder waarschijnlijk gemaakt worden door een negatieve familieanamnese en ontbreken van genetische afwijkingen in het VWF gen. Een verworven VWD wordt meer waarschijnlijk als de bloedingsneiging recent ontstaan is en als er een aandoening wordt gevonden die geassocieerd is met verworven VWD.

Een cardiale/circulatoire oorzaak is meestal evident, zo nodig moet een aortastenose of ander klepgebrek worden uitgesloten. De volgende stap is het uitsluiten van een hypothyreoïdie, van een myelo- of lymfoproliferatieve ziekte (volgens de geldende hematologische richtlijnen), en het uitsluiten van een auto-immuunziekte door middel van serologie.

Bij verworven VWD in de setting van een extracorporele circulatie of kunsthart (LVAD) is er ook het probleem dat in een dergelijke circulatie antistolling nodig is om trombose te voorkomen (Muslem, 2018). Hiervoor moeten, in samenspraak met de cardioloog, individuele afwegingen worden gemaakt. Deze verworven VWD wordt ook vaak gecompliceerd door gastro-intestinale arterioveneuze malformaties, die gemakkelijk bloeden. Behandeling met thalidomide en octreotide is hiervoor beschreven (gereviewed in (Langer, 2021)). Bij behandeling met DDAVP moet rekening worden gehouden met de bekende contra-indicaties.

Voor verworven VWD waar het niet mogelijk is de onderliggende oorzaak te behandelen, en waar behandeling met IVIG, VWF concentraat of DDAVP niet volstaat, is geen goed onderbouwd advies te geven. Behandeling moet dan worden geïndividualiseerd, gestuurd door beschrijvingen van case reports of case series, en in overleg met collega’s.

In situaties waarin behandeling met DDAVP en/of IVIG wordt overwogen, wordt geadviseerd om een DDAVP test (met metingen na 1, 4 en 6 uur) en IVIG test (met herhaalde VWF metingen na 1,2 dagen en na 1 en 2 weken) verricht te worden. Houd bij behandeling rekening met kortere halfwaardetijden en controleer zo nodig.

Bijlagen