**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: 14-11-26 06:43
Inititatiefnemer: NVvH
Autorisatiedatum: 2023-06-29
Geautoriseerd door:

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.

Initiatief en autorisatie:

Initiatief:

- Nederlandse Vereniging van Hemofiliebehandelaars

Geautoriseerd door:

- Nederlandse Vereniging voor Hematologie (NVvH)
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK)
- Nederlandse Vereniging van Internisten Vasculaire Geneeskunde (NVIVG)
- Nederlandse Vereniging Hemofilie Verpleegkundigen (NVHV)

# Richtlijninformatie

## Verantwoording

### Onderwerp

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

### Doel

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen en instructies ter ondersteuning van de dagelijkse praktijk van de diagnostiek, behandeling en follow-up van zeldzame stollingsfactordeficiënties. Voorafgaande aan de ontwikkeling van de richtlijn zijn uitgangsvragen geformuleerd. Deze vragen volgen uit een knelpuntinventarisatie verricht onder medisch specialisten en verpleegkundig specialisten werkzaam binnen het vakgebied en in de Hemofiliebehandelcentra, en ook samen met patiëntvertegenwoordigers. 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 een zeldzame stollingsfactordeficiëntie. 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 een zeldzame stollingsfactordeficiëntie, zoals internisten (hematologen en vasculair geneeskundigen), kinderartsen, hemofilie verpleegkundigen, en verpleegkundig specialisten/physician assistants.

## 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 een zeldzame stollingsfactor deficiëntie 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 B. Laros, internist-hematoloog Radboudumc (NVHB)
- Dr K. Meijer, internist-hematoloog UMCG (NVHB, tevens namens NVvH)
- Dr H. van Ommen, kinderhematoloog Erasmusmc (NVHB)
- Dr S. Schols, internist-hematoloog Radboudumc (NVHB)
- Dr P. Ypma, internist-hematoloog Haga Ziekenhuis (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)<br>Sprekersgeld: Roche, Celgene<br>Reisbeurs: Roche<br>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, Nova Nordisk, Novartis |

| | |
|---|---|
| | CSL Behring, Sobi Biogen, Novo Nordisk, Novartis, Nordic Pharma, NWO (NWA 1160.18.038), ZonMw, Dutch “Innovatiefonds Zorgverzekeraars”<br>Steering board: Roche, Bayer, Novartis |
| B. Laros | geen |
| K. Meijer | Onderzoekbeurs: Bayer, Baxter, Pfizer<br>Sprekersgeld: Aspen, BMS, Boehringer Ingelheim, Bayer<br>Reisbeurs: Bayer<br>Consultant: uniQure<br>Adviseur: College ter Beoordeling van Geneesmiddelen |
| H. van Ommen | Onderzoeksbeurs: Bayer, OctaPharma, CSL Behring |
| S.Schols | Onderzoekbeurs: Bayer<br>Sprekersgeld: Takeda<br>Reisbeurs: Bayer, Takeda<br>Adviseur: Novo Nordisk, Novartis |
| P. Ypma | Onderzoekbeurs: Sanquin |

### Methode ontwikkeling en werkwijze

Voor de 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.

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.

### Inbreng patientenperspectief

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

## Samenvatting

## Algemeen

## Overzicht uitgangsvragen

| Zeldzame stollingsfactordeficiënties | |
|---|---|
| 1. | Wanneer moet er aan een zeldzame stollingsfactordeficiëntie worden gedacht? |
| 2. | Wat is het therapeutisch beleid bij bloedingen en operaties bij afibrinogenemie, hypofibrinogenemie en dysfibrinogenemie? |
| 3. | Wat is het therapeutisch beleid bij bloedingen en operaties bij een protrombine deficiëntie? |
| 4. | Wat is het therapeutisch beleid bij bloedingen en operaties bij een factor V deficiëntie? |
| 5. | Wat is het therapeutisch beleid bij bloedingen en operaties bij een factor VII deficiëntie? |
| 6. | Wat is het therapeutisch beleid bij bloedingen en operaties bij een factor X deficiëntie? |
| 7. | Wat is het therapeutisch beleid bij bloedingen en operaties bij een factor XI deficiëntie? |
| 8. | Wat is het therapeutisch beleid bij bloedingen en operaties bij een factor XIII deficiëntie? |
| | Addendum tabel 1 (Profylactische behandeling) |
| | Addendum tabel 2 (Behandeling bij bloedingen en ingrepen) |

## Uitgangsvraag 1 (Wanneer denken aan zeldzame stollingsfactordeficiëntie)

**Wanneer moet er aan een zeldzame stollingsfactordeficiëntie worden gedacht?**

**Aanbevelingen**

1. **Verricht aanvullend laboratoriumonderzoek naar individuele stollingsfactorspiegels indien een patiënt met een verhoogde bloedingsneiging een verlengde APTT en/of PT heeft.**
2. **Meet de individuele stollingsfactorspiegels bij een patiënt met een verhoogde bloedingsneiging bij wie screenend hemostaseonderzoek geen afwijkingen heeft laten zien (inclusief fibrinogeen activiteit, factor XIII activiteit en $\alpha_2$ antiplasmine activiteit).**

3. **Meet de betreffende stollingsfactor spiegel bij personen met een eerstegraads familielid met een zeldzame stollingsfactordeficiëntie.**

**Onderbouwing**

**Inleiding**

**Patiënten met een zeldzame stollingsfactordeficiëntie hebben in het algemeen een mild bloedingsfenotype, zonder spontane bloedingen. Echter er is een slechte correlatie tussen de stollingsfactorspiegels in het bloed en de mate waarin bloedingen voorkomen.**

**Conclusies**

| SORT Grade | Conclusie |
|---|---|
| B | Patiënten met een zeldzame stollingsfactordeficiëntie hebben in het algemeen een mild bloedingsfenotype zonder spontane bloedingen, uitzondering hierop zijn patiënten met een ernstige stollingsfactordeficiëntie *(Karimi, 2008; Mariani, 2005; Palla, 2015)* |
| B | De meest voorkomende bloedingen bij patiënten met een zeldzame stollingsfactordeficiëntie zijn slijmvliesbloedingen, bloedingen tijdens ingrepen (20%), menorragie, bloedingen bij spontane abortussen en na vaginale partussen (20%) *(Karimi, 2008; Mariani, 2005; Palla, 2015)* |
| B | Het klinisch fenotype van een patiënt met een zeldzame stollingsfactordeficiëntie verschilt per zeldzame stollingsfactordeficiëntie. Slechts bij een minderheid van de zeldzame stollingsfactordeficiënties is een directe correlatie tussen de factorspiegel en de bloedingsneiging. *(Palla, 2015)* |
| A | Het overervingspatroon van zeldzame stollingsfactordeficiënties is autosomaal recessief, behalve voor hypo-/dysfibrinogenemie en enkele gevallen van een FXI deficiëntie *(*Summary of Mutations causing rare bleeding disorders – International Society on Thrombosis and Haemostasis, Inc. (isth.org) *)* |
| B | Er is een grote variatie in correlatie tussen factorspiegels en de bloedingsneiging in de verschillende zeldzame stollingsfactordeficiënties *(Peyvandi, 2012)* |
| C | De klinische karakteristieken van vele zeldzame stollingsfactordeficiënties zijn incompleet gedocumenteerd in eerdere studies *(Mumford, 2014)* |

**Samenvatting literatuur**

**Resultaten**

Er zijn geen studies verricht die de diagnostische testen analyseren om een zeldzame stollingsfactorstoornis op te sporen en hierbij zo compleet mogelijk in het stellen van de diagnose te zijn.

**Referenties**


- Atiq F, Saes JL, Punt MC, et al. Major differences in clinical presentation, diagnosis and management of men and women with autosomal inherited bleeding disorders. EClinicalMedicine 2021;32:100726.
- Karimi M, Menegatti M, Afrasiabi A, et al. Phenotype and genotype report on homozygous and heterozygous patients with congenital factor X deficiency. Haematologica 2008;93(6):934-8.
- Kouides PA, Phatak PD, Burkart P, et al. Gynaecological and obstetrical morbidity in women with type I von Willebrand disease: results of a patient survey. Haemophilia 2000;6(6):643-8.
- Mannucci PM, Duga S, Peyvandi F. Recessively inherited coagulation disorders. Blood 2004;104(5):1243-52.
- Mariani G, Herrmann FH, Dolce A, et al. Clinical phenotypes and factor VII genotype in congenital factor VII deficiency. Thromb Haemost 2005;93(3):481-7.
- Mumford AD, Ackroyd S, Alikhan R, et al. Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol 2014;167(3):304-26.
- Palla R, Peyvandi F, Shapiro AD. Rare bleeding disorders: diagnosis and treatment. Blood 2015;125(13):2052-61.
- Peyvandi F, Palla R, Menegatti M, et al. Coagulation factor activity and clinical bleeding severity in rare bleeding disorders: results from the European Network of Rare Bleeding Disorders. J Thromb Haemost 2012;10(4):615-21.
- Peyvandi F, Palla R, Menegatti M, et al. Introduction. Rare bleeding disorders: general aspects of clinical features, diagnosis, and management. Semin Thromb Hemost 2009;35(4):349-55.
- Ruiz-Sáez A. Thrombosis in rare bleeding disorders. Hematology. 2012;17 Suppl 1:S156-8.
- Saes JL, Verhagen MJA, Meijer K, et al. Bleeding severity in patients with rare bleeding disorders: real-life data from the RBiN study. Blood Adv 2020;4(20):5025-34.


**Bewijskracht literatuur**

Level 3, 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**

Er zijn geen evidence tabellen, omdat er geen systematisch literatuuronderzoek werd verricht.

**Overwegingen**

<u>Epidemiologie</u>

Zeldzame congenitale stollingsfactordeficiënties vormen een heterogene groep stollingsstoornissen van de secundaire hemostase, te weten deficiënties van fibrinogeen, factor II, V, gecombineerde V & VIII, VII, X, XI en XIII. Zeldzame stollingsfactordeficiënties hebben in het algemeen autosomaal recessief overervingspatroon waardoor ernstige deficiënties een lage incidentie hebben, variërend van 1 op 500.000 voor factor VII deficiëntie tot 1 op de 2 tot 3 miljoen voor factor II en factor XIII deficiëntie (Mannucci, 2009). Uitzonderingen op de autosomale recessieve overerving vormen hypo-en dysfibrinogenemie en sommige vormen van factor XI deficiëntie. In bevolkingsgroepen met een hoge mate van consanguiniteit (bloedverwantschap) worden zeldzame stollingsfactor deficiënties vaker waargenomen.

<u>Klinisch fenotype</u>

De meeste kennis over het bloedingsfenotype van patiënten met een zeldzame stollingsfactordeficiëntie is afkomstig van twee grote onderzoeken, te weten dat van de World Federation of Haemophilia (WFH, www.wfh.org) en een grote Europese cross-sectionele studie van de European Network of Rare Bleeding Disorders (EN-RBD) (Peyvandi, 2012). Het bloedingsfenotype varieert

sterk tussen verschillende zeldzame stollingsfactordeficiënties, maar ook tussen patiënten met dezelfde stollingsfactordeficiëntie. Patiënten met een ernstige stollingsfactordeficiëntie hebben vaak direct na de geboorte ernstige bloedingen, zoals navelstrengbloedingen en intracerebrale bloedingen. Heterozygote patiënten hebben in het algemeen een mild bloedingsfenotype zonder spontane bloedingen met een predispositie voor mucocutane bloedingen en bloedverlies na invasieve ingrepen. Bij vrouwen wordt vaker menorragie en postpartum bloedingen beschreven (Mariani, 2005; Karimi, 2008). Daarnaast laten vrouwen met een zeldzame stollingsfactordeficiëntie een hogere incidentie zien van ovariële (cyste) bloedingen, endometriose, endometriale hyperplasie, poliepen en fibromen in de baarmoeder, naast een hogere incidentie aan miskramen, vaginaal bloedverlies tijdens zwangerschap en postpartum bloedingen (Kouides, 2000; Ruiz-Sáez, 2012).

Correlatie kliniek en stollingsfactorspiegels

Zeldzame stollingsfactordeficiënties worden in het algemeen gekenmerkt door een matige correlatie tussen de ernst van het optreden van bloedingen en de hoogte van de stollingsfactor. De beste correlatie werd gevonden voor deficiënties van fibrinogeen, deficiëntie van gecombineerde factor V en VIII, deficiënties van factor X en factor XIII. Een zwakke associatie werd gevonden voor factor V en factor VII en bij factor XI werd helemaal geen associatie gevonden tussen de ernst van het bloedingsfenotype en het stollingsfactorpercentage (Peyvandi, 2012). Soortgelijke resultaten werden gevonden voor de relatie tussen het stollingsfactorpercentage en de ernst van de symptomen binnen het Nederlandse cohort van patiënten met een zeldzame stollingsfactordeficiëntie, de RBiN) (Saes, 2020). Ook in dit cohort werden specifieke bloedingssymptomen gevonden die bij vrouwen veel voorkomen, zoals menorragie en postpartum bloedingen (Atiq, 2021).

Diagnostiek

De eerste stap in de diagnostiek naar een zeldzame stollingsfactordeficiëntie is het meten van stollingstijden als de PT en APTT. Een afwijkende PT met een normale APTT wijst in de richting van een factor VII deficiëntie, en een afwijkende APTT met een normale PT kan op een factor VIII, factor IX en factor XI deficiëntie duiden (hemofilie A en B vallen buiten het bestek van deze richtlijn). Indien zowel de PT als de APTT verlengd zijn, zonder dat de patiënt medicatie gebruikt die dit kan veroorzaken, kan sprake zijn van een deficiëntie van factor II, V, X, V & VIII of fibrinogeen. Voor een factor XIII deficiëntie is alleen een activiteitsmeting van factor XIII betrouwbaar, omdat de stollingstijden APTT en PT bij een deficiëntie niet verlengd zullen zijn. Bij verlengde stollingstijden kan een mengproef de aanwezigheid van een remmende antistof identificeren. Stollingsfactoractiviteitsmetingen kunnen ingezet worden om het stollingsfactorpercentage te achterhalen bij verlengde stoltijden. Echter normale stoltijden (zowel normale PT als normale APTT) sluit een milde stollingsfactor deficiëntie niet uit.

Moleculaire diagnostiek is erop gericht om pathogene genetische varianten aan het licht te brengen (Peyvandi, 2009). Het uitvoeren van moleculaire diagnostiek kan helpen het overervingspatroon beter te begrijpen en adequate genetische counseling uit te voeren in geval van een kinderwens. Meer informatie over pathogene genetische varianten bij zeldzame stollingsfactordeficiënties kan gevonden worden in de database van de ISTH (Summary of Mutations causing rare bleeding disorders – International Society on Thrombosis and Haemostasis, Inc. (isth.org). Bij 5 tot 10% van patiënten met een ernstige stollingsfactordeficiëntie worden met genetisch onderzoek geen afwijkingen gevonden.

Follow up van patiënten

De lage incidentie van patiënten met een zeldzame stollingsfactordeficiëntie maakt dat de kennis over de bloedingssymptomen en bijbehorende behandeling en follow up niet algemeen bekend is. Daarom moeten patiënten met een zeldzame stollingsfactordeficiëntie behandeld en opgevolgd worden in een hemofiliebehandelcentrum. Hier kan tevens genetische counseling plaatsvinden in het geval van een kinderwens en familiescreening

## Uitgangsvraag 2 (Afibrinogenemie, hypofibrinogenemie en dysfibrinogenemie)

Wat is het therapeutisch beleid bij bloedingen en operaties bij afibrinogenemie, hypofibrinogenemie en dysfibrinogenemie?

**Aanbevelingen**

1. Behandel milde bloedingen en kleine ingrepen bij afibrinogenemie, hypofibrinogenemie en hemorragische dysfibrinogenemie met alleen tranexaminezuur in een maximale dosering van 3 tot 4 gram per dag.
2. Behandel grote bloedingen en grote ingrepen bij afibrinogenemie, hypofibrinogenemie en hemorragische dysfibrinogenemie met een fibrinogeenconcentraat en een streefdalspiegel van >1,5 g/L.

3. **Overweeg profylaxe te starten met een fibrinogeenconcentraat bij patiënten met een evidente bloedingsneiging op basis van de voorgeschiedenis of familie anamnese en een fibrinogeen spiegel <0,1 g/L en start dan eenmaal in de week met een streefdalspiegel >0,5 g/L.**
4. **Start profylaxe met een fibrinogeenconcentraat bij zwangere vrouwen met een eigen fibrinogeenspiegel <0,5 g/L direct aan het begin van de zwangerschap en doseer tweemaal per week met een streefdalspiegel >1,0 g/L tijdens de zwangerschap.**
5. **Streef een dalspiegel >1,5 g/L na rondom de partus en de eerste 24 uur na de partus om het risico te verlagen op bloedingen.**
6. **Geef routine tromboseprofylaxe na een chirurgische ingreep of in het kraambed aan patiënten met een dysfibrinogenemie die geen medische voorgeschiedenis hebben van bloedingen. Indien er een harde indicatie is voor tromboseprofylaxe bij dysfibinogenemie patiënten die wel een voorgeschiedenis hebben met bloedingen wordt aanbevolen de tromboseprofylaxe te combineren met een fibrinogeenconcentraat.**
7. **Neem bij de beslissing om patiënten met een afibrinogenemie tromboseprofylaxe te geven, de persoonlijke medische voorgeschiedenis van bloedingen en trombose mee, evenals de duur van de behandeling met fibrinogeenconcentraat.**

**<u>Onderbouwing</u>**

**Inleiding**

**Patiënten met een fibrinogeendeficiëntie kunnen fenotypisch in twee verschillende groepen worden onderverdeeld: stoornissen met een te lage spiegel van fibrinogeen (a- en hypofibinogenemie) en stoornissen met alleen een verminderde activiteit maar een normale antigeenspiegel (dysfibrinogenemie). De behandeladviezen rondom fibrinogeendeficiëntie worden bemoeilijkt door het optreden van spontane trombose bij patiënten met een dysfibrinogenemie.**

**Conclusies**

| SORT Grade | Conclusie |
|---|---|
| B | De meest voorkomende bloedingssymptomen van patiënten met een fibrinogeendeficiëntie bestaan uit slijmvliesbloedingen, weke delen bloedingen, menorragie en bloedingen rondom ingrepen *(Peyvandi, 1999; Acharya, 2004; Viswabandya, 2010)* |
| B | Een fibrinogeen dalspiegel van >1,0 – 1,5 g/L is voldoende om een spontane of trauma-gerelateerde bloeding te behandelen *(Peyvandi, 2006; Bornikova, 2011)* |
| B | Een streefdalspiegel van >1,0 – 1,5 g/l wordt doorgaans bereikt met een fibrinogeenconcentraat in een dosering van 50-100 mg/kg elke 2 dagen. Door een hogere klaring hebben kinderen een hogere dosering of frequentie van dosering nodig om dezelfde streefdalspiegel te krijgen *(Peyvandi, 2006; Bornikova, 2011)* |
| B | Profylaxe met een streefdalspiegel van >0,5 g/L vermindert het risico op spontane bloedingen bij patiënten met een eigen fibrinogeenspiegel <0,1 g/L, met name op de zeer ernstige complicatie intracraniële bloeding *(Parameswaran, 2000; Peyvandi, 2006)* |

| | |
|---|---|
| B | Een standaard profylaxe doseringsregime tijdens de zwangerschap met een streefdalspiegel van >0,6 – 1,0 g/L en rondom de partus van >1.5 g/L voorkomt veel bloedingscomplicaties, echter niet allemaal *(Bornikova, Peyvandi et al. 2011)*. In het beloop van een zwangerschap zijn bij het vorderen van de zwangerschap hogere doseringen fibrinogeenconcentraat nodig om eenzelfde streefdalspiegel te behouden *(Roqué, 2004; Saes, 2020)* |
| B | In een cohort van patiënten met een dysfibrinogenemie bleek 53% asymptomatisch te zijn, 26% bloedingsneiging te hebben en 21% veneuze en/of arteriële trombose te hebben ontwikkeld. Er is geen associatie gevonden tussen de fibrinogeenactiviteit en het klinisch fenotype*(Haverkate, 1995)* |

**Samenvatting literatuur**

**Resultaten**

Er zijn geen gerandomiseerde studies uitgevoerd naar de behandeling van fibrinogeenstoornissen.

Deficiënties van fibrinogeen worden bij voorkeur met een (plasma-derived) fibrinogeenconcentraat behandeld. Bij de dosering is het goed om rekening te houden dat bij kinderen (leeftijd <16 jaar) de halfwaarde tijd korter is (Manco-Johnson, 2009). Gemiddeld leidt een dosering van 4-6 gram fibrinogeen concentraat bij een 70kg wegende volwassen patiënt tot een plasma fibrinogeen spiegel stijging van 1,0 tot 1,5 g/L (= 60mg fibrinogeen concentraat /kg lichaamsgewicht). Bij kinderen is voor eenzelfde plasma fibrinogeen spiegelstijging een hogere dosering fibrinogeenconcentraat per lichaamsgewicht nodig (Peyvandi, 2006; Bornikova, 2011). De halfwaardetijd van fibrinogeen concentraat is 2 tot 5 dagen, waardoor het de aanbeveling heeft om fibrinogeen eenmaal per twee tot vier dagen te doseren bij langdurige behandeling, in een dosering van 50-100mg/kg (Mumford, 2014). De duur van suppletie met fibrinogeen is afhankelijk van de ernst van de bloeding of de omvang van een operatie. Streefwaarden bij bloedingen is een plasma fibrinogeen waarde van ≥ 1,5 g/L bij ernstige bloedingen en grote operaties.

Een gangbaar profylactisch regime bij patiënten met een afibrinogenemie is een dosering van 30 – 60 mg fibrinogeenconcentraat per kg lichaamsgewicht per week om een spiegel van 0,5 – 1,0 g/L te krijgen (Parameswaran, 2000; Peyvandi, 2006). Profylactische behandeling wordt aanbevolen bij patiënten met een afibrinogenemie die een familieanamnese hebben met spontane bloedingen of een eigen voorgeschiedenis hebben met bloedingen. Milde bloedingen bij een hypofibrinogenemie (vaak slijmvliesbloedingen) kunnen met monotherapie tranexaminezuur behandeld worden. Het toedienen van fibrinogeenconcentraat aan patiënten met een dysfibrinogenemie met een trombotisch fenotype, dient alleen te geschieden bij evidente bloedingen (Mumford, 2014).

**Referenties**


- Acharya SS, Coughlin A, Dimichele DM. Rare Bleeding Disorder Registry: deficiencies of factors II, V, VII, X, XIII, fibrinogen and dysfibrinogenemias. J Thromb Haemost 2004;2(2):248-56.
- Bornikova L, Peyvandi F, Allen G, et al. Fibrinogen replacement therapy for congenital fibrinogen deficiency. J Thromb Haemost 2011;9(9):1687-704.
- Dupuy E, Soria C, Molho P, et al. Embolized ischemic lesions of toes in an afibrinogenemic patient: possible relevance to in vivo circulating thrombin. Thromb Res. 2001;102(3):211-9.
- Fried K, Kaufman S. Congenital afibrinogenemia in 10 offspring of uncle-niece marriages. Clin Genet 1980;17(3):223-7.
- Goodwin TM. Congenital hypofibrinogenemia in pregnancy. Obstet Gynecol Surv 1989;44(3):157-61.
- Haverkate F, Samama M. Familial dysfibrinogenemia and thrombophilia. Report on a study of the SSC Subcommittee on Fibrinogen. Thromb Haemost 1995;73(1):151-61.
- Kadir R, Chi C, Bolton-Maggs P. Pregnancy and rare bleeding disorders. Haemophilia 2009;15(5):990-1005
- Manco-Johnson MJ, Dimichele D, Castaman G, et al. Pharmacokinetics and safety of fibrinogen concentrate. J Thromb Haemost 2009;7(12):2064-9.
- Miesbach W, Scharrer I, Henschen A, et al. Inherited dysfibrinogenemia: clinical phenotypes associated with five different

fibrinogen structure defects. Blood Coagul Fibrinolysis 2010;21(1):35-40.
- de Moerloose P, Casini A, Neerman-Arbez M. Congenital fibrinogen disorders: an update. Semin Thromb Hemost 2013;39(6):585-95.
- Mumford AD, Ackroyd S, Alikhan R, et al. Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol 2014;167(3):304-26.
- Parameswaran R, Dickinson JP, de Lord S, et al. Spontaneous intracranial bleeding in two patients with congenital afibrinogenaemia and the role of replacement therapy. Haemophilia 2000;6(6):705-8.
- Peyvandi F, Mannucci PM. Rare coagulation disorders. Thromb Haemost 1999;82(4):1207-14.
- Peyvandi F, Haertel S, Knaub S, et al. Incidence of bleeding symptoms in 100 patients with inherited afibrinogenemia or hypofibrinogenemia. J Thromb Haemost 2006;4(7):1634-7.
- Roqué H, Stephenson C, Lee MJ, et al. Pregnancy-related thrombosis in a woman with congenital afibrinogenemia: a report of two successful pregnancies. Am J Hematol 2004;76(3):267-70.
- Saes JL, Laros-van Gorkom BAP, Coppens M, et al. Pregnancy outcome in afibrinogenemia: Are we giving enough fibrinogen concentrate? A case series. Res Pract Thromb Haemost 2020;4(2):343-6.
- Shapiro SE, Phillips E, Manning RA, et al. Clinical phenotype, laboratory features and genotype of 35 patients with heritable dysfibrinogenaemia. Br J Haematol 2013;160(2):220-7.
- Stirling Y, Woolf L, North WR, et al. Haemostasis in normal pregnancy. Thromb Haemost 1984;52(2):176-82.
- Viswabandya A, Baidya S, Nair SC, et al. Clinical manifestations of combined factor V and VIII deficiency: a series of 37 cases from a single center in India. Am J Hematol 2010;85(7):538-9.

**Bewijskracht literatuur**

Level 3, 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**

Er zijn geen evidence tabellen, omdat er geen systematisch literatuuronderzoek werd verricht.

**Overwegingen**

Epidemiologie

Afibrinogenemie (fibrinogeenspiegel <0,1 g/L) met een geschatte prevalentie van 1 op de 1.000.000 wordt veroorzaakt door een homozygote recessieve overerving van pathogene genetische varianten. Heterozygote genetische varianten leiden in de regel tot een hypofibrinogenemie. Dysfibrinogenemie wordt doorgaans veroorzaakt door een dominante autosomale genetische variant in een functioneel domein van één van de fibrinogeen coderende genen, *FGA, FGB* of *FGG* (Haverkate, 1995; de Moerloose, 2013). A- en hypofibrinogenemie worden gekenmerkt door een lagere fibrinogeen activiteit en antigeen spiegel, terwijl een dysfibrinogenemie gekenmerkt wordt door een discrepantie tussen een duidelijk verlaagde fibrinogeenactiviteit en een hogere antigeen spiegel.

Klinisch fenotype

De meest ernstige bloedingssymptomen, waaronder intracraniële bloedingen en navelstrengbloedingen, worden vooral gerapporteerd bij afibrinogenemie (Fried, 1980). Hypofibrinogenemie wordt vooral gekenmerkt door slijmvliesbloedingen, bloedingen uit de tractus urogenitalis, bloedingen rondom ingrepen, bevallingen of trauma gerelateerd (Peyvandi, 1999; Acharya, 2004; Viswabandya, 2010). Arteriële en veneuze trombose, slechte wondgenezing en miltruptuur worden bij zowel patiënten met een afibrinogenemie als een hypofibrinogenemie gezien (de Moerloose, 2013). In een groot cohort van 250 patiënten met een dysfibrinogenemie werd gevonden dat meer dan de helft (53%) van de onderzochte populatie geen klinische symptomen had, 26% had een bloedingsepisode doorgemaakt en 21% een veneuze of arteriële trombose (Haverkate, 1995). Deze verdeling in symptomatologie werden later in andere studies ook gevonden (Miesbach, 2010; Shapiro, 2013). Er is geen relatie gevonden

tussen de fibrinogeen activiteit en het bloedingsfenotype bij dysfibrinogenemie (Haverkate, 1995).

Obstetrische zorg

De fysiologische stijging van fibrinogeen tijdens het derde trimester van de zwangerschap blijft doorgaans uit bij vrouwen met een a- of hypofibrinogenemie (Stirling, 1984). er wordt aangeraden om zwangere vrouwen met een afibrinogenemie of een ernstige hypofibrinogenemie gedurende de zwangerschap profylaxe fibrinogeenconcentraat toe te dienen met een streefspiegel van >0,6 – 1,0 g/L  en rondom de partus >1,5 g/L. Bij vordering van de zwangerschap zal de fibrinogeendosering omhoog moeten om dezelfde streefspiegel te kunnen behouden (Roqué, 2004). Zonder deze profylaxe is er een hoge incidentie van vaginaal bloedverlies, spontane miskramen, ante-partum bloedingen en postpartum bloedingen (Goodwin, 1989; Dupuy, 2001; Roqué, 2004; Kadir, 2009).

## Uitgangsvraag 3 (Protrombine deficiëntie)

Wat is het therapeutisch beleid bij bloedingen en operaties bij een protrombine deficiëntie?

**Aanbevelingen**

1. Behandel milde bloedingen en kleine ingrepen met monotherapie tranexaminezuur bij patiënten met een milde protrombinedeficiëntie, in een maximale dosering van 3 tot 4 gram per dag.
2. Neem bij het doseren van protrombine complex concentraat (PCC) als vuistregel dat toediening van 1 IE factor II per kg lichaamsgewicht leidt tot ongeveer een stijging in plasma van 2 IE/dL*
3. Behandel grote bloedingen en grote ingrepen met PCC als eerste keus middel in een dosering van 20-40 IE factor II/kg i.v. PCC met onderhoud van 10-20 IE factor II/kg elke 2 dagen om een streefdalspiegel factor II >20 IE/dL te bereiken.
4. Overweeg het starten van profylaxe bij patiënten met een ernstige protrombine deficiëntie <1 IE/dL en een medische voorgeschiedenis van ernstige (spontane) bloedingen of een familie anamnese met ernstige (spontane) bloedingen in een dosering van 20-40 IE factor II/kg PCC eenmaal in de week om een streefdalspiegel te bereiken van >10 IE/dL.
5. Behandel zwangere vrouwen met een protrombine spiegel <20 IE/dL bij start van de partus ongeacht de modus van de partus (vaginaal of sectio) met PCC in een dosering van 20-40 IE factor II/kg i.v. om een streefdalspiegel factor II >20 IE/dL te bereiken. Herhaal eventueel behandeling met PCC in een dosering van 10-20 IE factor II/kg i.v. elke 48 uur tot hemostase is bereikt, met een minimale duur van 3 dagen.

**Flacons PCC (Protrombinecomplex concentraat) zijn gelabeld met het aantal eenheden factor IX dat er in zit. Echter het aantal eenheden factor II verschilt per merk PCC. Er moet dus gedoseerd worden op het aantal eenheden factor II dat voor het desbetreffende product in het farmacotherapeutisch kompas vermeld staat. Voor factor II toediening geldt dat zowel met Beriplex als Cofact 1 IE factor II per kg lichaamsgewicht leidt tot een stijging van het factor II gehalte van 2 IE/dL.*

**Onderbouwing**

**Inleiding**

Protrombine deficiënties hebben binnen de groep van de zeldzame stollingsfactordeficiënties één van de laagste prevalenties waardoor klinische data schaars is.

**Conclusies**

| SORT Grade | Conclusie |
|---|---|
| B | Patiënten met een milde protrombine deficiëntie (factor II spiegel >10 IE/dL) hebben een mild bloedingsfenotype bestaande uit hoofdzakelijk mucocutane bloedingen, weke delen bloedingen, milde gewrichts- en spierbloedingen, bloedingen direct na een ingreep en menorragie *(Girolami, 1998; Peyvandi, 1999; Acharya, 2004)* |

| | |
|---|---|
| B | Een therapeutische dosering van PCC met 20-30 IE/kg PCC i.v. laat de factor II spiegel met 40 – 60 IE/dL stijgen, uitgaande van een factor II activiteit stijging van 2 IE/dL per IE/kg PCC met een halfwaardetijd van 60 uur *(Lechler, 1999; Ostermann, 2007) (referentie betreft Beriplex)* |
| C | Geschat wordt dat 15-25 ml/kg omniplasma voldoende is om de factor II spiegel te laten stijgen met 30 – 40 IE/ml *(Mumford, 2014)* |
| C | Profylaxe met PCC is noodzakelijk bij ernstige protrombine deficiënties met een medische voorgeschiedenis van ernstige bloedingen of een familieanamnese van ernstige bloedingen *(Todd, 2010; Mumford, 2014)* |
| C | Protrombine deficiënties kunnen leiden tot miskramen, peri- en postpartum bloedingen (Catanzarite, 1997; Peyvandi 1999). Tijdens een bevalling wordt aangeraden om PCC in een dosering van 20-40 IE/kg i.v. toe te dienen *(Catanzarite, 1997)* |

**Samenvatting literatuur**

**Resultaten**

Er zijn geen gerandomiseerde studies in de literatuur beschikbaar over de behandeling van patiënten met een protrombine deficiëntie. Hemostatische behandeling van een milde protrombine deficiëntie bestaat uit suppletie van PCC bij (trauma-gerelateerde) bloedingen of preventieve behandeling rondom een invasieve ingreep. De opbrengst van factor II per IE/kg toegediende PCC is 2 IE/dL. PCC heeft een halfwaardetijd voor factor II van gemiddeld 60 uur (Ostermann, 2007). Een therapeutische dosering van 20-30 IE/kg PCC laat de FII spiegel stijgen met 40 – 60 IE/dL. Gezien de lange halfwaardetijd is een toedieningsfrequentie van elke 2-3 dagen voor een onderhoudsbehandeling voldoende om een streefspiegel van factor II >20 IE/dL te krijgen (Lechler, 1999). Indien er geen PCC beschikbaar is, kan als alternatief plasma gegeven worden in een dosering van 15-25 ml/kg waarbij de factor II spiegel met 30 – 40 IE/dL zal stijgen (Mumford, 2014). Profylactische behandeling is alleen geïndiceerd bij patiënten met een ernstige protrombine deficiëntie (factor II <1 IE/dL) en indien er sprake is van een medische voorgeschiedenis met ernstige spontane bloedingen of een relevante familie anamnese met bloedingen (Palla, 2015). Een gangbaar profylactisch regime is 20 – 40 IE/kg PCC eenmaal in de week (Palla, 2015).

**Referenties**


- Acharya SS, Coughlin A, Dimichele DM. Rare Bleeding Disorder Registry: deficiencies of factors II, V, VII, X, XIII, fibrinogen and dysfibrinogenemias. J Thromb Haemost 2004;2(2):248-56.
- Andrew M, Paes B, Milner R, et al. Development of the human coagulation system in the full-term infant. Blood 1987;70(1):165-72.
- Catanzarite VA, Novotny WF, Cousins LM, et al. Pregnancies in a patient with congenital absence of prothrombin activity: case report. Am J Perinatol 1997;14(3):135-8.
- Girolami A, Scarano L, Saggiorato G, et al. Congenital deficiencies and abnormalities of prothrombin. Blood Coagul Fibrinolysis 1998;9(7):557-69.
- Lancellotti S, Basso M, De Cristofaro R. Congenital prothrombin deficiency: an update. Semin Thromb Hemost 2013;39(6):596-606.
- Lechler E. Use of prothrombin complex concentrates for prophylaxis and treatment of bleeding episodes in patients with hereditary deficiency of prothrombin, factor VII, factor X, protein C protein S, or protein Z. Thromb Res 1999;95(4 Suppl 1):S39-50.
- Mannucci PM, Duga S, Peyvandi F. Recessively inherited coagulation disorders. Blood 2004;104(5):1243-52.
- Mazodier K, Arnaud L, Mathian A, et al. Lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome: report of 8 cases and review

of the literature. Medicine (Baltimore) 2012;91(5):251-60.
- Mumford AD, Ackroyd S, Alikhan R, et al. Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol 2014;167(3):304-26.
- Ostermann H, Haertel S, Knaub S, et al. Pharmacokinetics of Beriplex P/N prothrombin complex concentrate in healthy volunteers. Thromb Haemost 2007;98(4):790-7.
- Palla R, Peyvandi F, Shapiro AD. Rare bleeding disorders: diagnosis and treatment. Blood 2015;125(13):2052-61.
- Peyvandi F, Mannucci PM. Rare coagulation disorders. Thromb Haemost 1999;82(4):1207-14.
- Saes JL, Laros-van Gorkom BAP, Coppens M, et al. Pregnancy outcome in afibrinogenemia: Are we giving enough fibrinogen concentrate? A case series. Res Pract Thromb Haemost 2020;4(2):343-6.
- Stirling Y, Woolf L, North WR, et al. Haemostasis in normal pregnancy. Thromb Haemost. 1984;52(2):176-82.Todd T, Perry DJ. A review of long-term prophylaxis in the rare inherited coagulation factor deficiencies. Haemophilia 2010;16(4):569-83.

**Bewijskracht literatuur**

Level 3, 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**

Er zijn geen evidence tabellen, omdat er geen systematisch literatuuronderzoek werd verricht.

**Overwegingen**

Epidemiologie

Een ernstige protrombine deficiëntie (factor II spiegel <1 IE/dL) heeft een lage prevalentie van 1 op 2.000.000 personen (Mannucci, 2004) en wordt veroorzaakt door een homozygote autosomale genmutatie. In theorie is een onderscheid bekend in een hypoprotrombine deficiëntie met een verlaging van de protrombine activiteit en een dysprotrombinemie, waarbij er een discrepantie bestaat tussen de activiteit en antigeen van protrombine (Mannucci, 2004).

Klinisch fenotype

Patiënten met een ernstige protrombine deficiëntie (FII spiegel <10 IE/dL) hebben de meest ernstige bloedingen bestaande uit intracraniële bloedingen, bloedingen uit de navelstrengstomp en gastro-intestinale bloedingen (Girolami, 1998; Peyvandi, 1999; Acharya, 2004). Milde protrombine deficiëntie (factor II >10 IE/dL, heterozygote genetische varianten) heeft een mild bloedingsfenotype dat bestaat uit met name mucocutane bloedingen, weke delen bloedingen, menorragie en bloedingen direct na een invasieve ingreep (Acharya, 2004). Dit is beschreven in 43 patiënten met een protrombine deficiëntie uit de VS, Iran en India en werd later in een andere registratie ook gevonden (Girolami, 1998). Er is geen goede correlatie tussen de ernst van het bloedingsfenotype en de spiegel van protrombine (Lancellotti, 2013; Saes, 2020). Verworven protrombine deficiëntie kan optreden in het kader van een lupus anticoagulans en wordt vaak op basis van de kliniek onderscheiden van een congenitale protrombine deficiëntie (geen bloedingsneiging). De PT en APTT en bijbehorende mengproeven zijn dan afwijkend met de aanwezigheid van antifosfolipiden antistoffen (Mazodier, 2012) .

Pediatrische zorg

In gezonde, niet aangedane neonaten is het factor II gehalte vlak na de geboorte tussen 26 – 70 IE/dL door een nog niet optimaal werkende lever en productie van protrombine (Andrew, 1987). Het aantonen van een protrombine deficiëntie kan daarom pas 6 maanden na de geboorte plaatsvinden. Ook hier geldt dat een profylactisch regime met PCC alleen voor de ernstige protrombine deficiënties toegepast wordt met een (familie) anamnese van ernstige bloedingen, bestaande uit een dosering van 20 – 40 IE/kg om de 5 tot 7 dagen (Todd, 2010).

Obstetrische zorg

Het factor II gehalte stijgt niet tijdens een zwangerschap (Stirling, 1984). In twee case series van totaal 22 zwangere vrouwen met een factor II deficiëntie werden hoge prevalenties gevonden van miskramen, peripartum en postpartum bloedingen (Catanzarite, 1997; Peyvandi, 1999). Om deze bloedingen tijdens de partus en in het kraambed te voorkomen, wordt aangeraden PCC in een dosering van 20 – 40 IE/kg vlak voor de partus te geven(Catanzarite, 1997).

## Uitgangsvraag 4 (Factor V deficiëntie)

Wat is het therapeutisch beleid bij bloedingen en operaties bij een factor V deficiëntie?

**Aanbevelingen**

1. Geef bij milde bloeding of kleine ingreep alleen tranexaminezuur in een maximale dosering van 3 tot 4 gram per dag.
2. Geef bij ernstige bloedingen of majeure chirurgie plasma, met een streefdalspiegel van 15-20 IE/dL. Begin met 15-25 ml/kg, geef daarna 10 ml/kg elke 12 uur en pas aan op basis van spiegelmetingen. Overweeg naast plasma, bloedplaatjestransfusie (in plasma) bij ernstige bloedingen of grote ingrepen.
3. Geef voor bevalling of sectio plasma, met een streeftopspiegel van 20-40 IE/dL en een streefdalspiegel van 20 IE/dL. Begin met 15-25 ml/kg, geef daarna 10 ml/kg elke 12 uur en pas aan op basis van spiegelmetingen.

**Onderbouwing**

**Inleiding**

Homozygote factor V deficiëntie heeft een prevalentie van 1 per 1.000.000. De bloedingsneiging is meestal minder ernstig dan bij hemofilie. Er worden met name slijmvliesbloedingen (neusbloedingen, heftig menstrueel bloedverlies) en bloedingen na ingrepen/trauma gezien. Een minderheid van de patiënten heeft een ernstige bloedingsneiging met intracerebrale bloedingen. Bij een factor V van 2-10 IE/dL is de bloedingsneiging matig ernstig, een spiegel boven de 20 IE/dL lijkt het hemostatisch niveau te zijn. Er is een zwak verband tussen de factor V spiegel en bloedingsneiging (Peyvandi, Palla 2012; Tabibian, 2019).

Van factor V bevindt zich 20% in de α- granulae van de trombocyten. Naast geïsoleerde factor V deficiëntie (op basis van mutaties in het factor V gen) bestaan er ook gecombineerde deficiënties van factor V en factor VIII (op basis van mutaties in LMAN1 en MCFD2) (Peyvandi, Palla, 2012; Peyvandi, Di Michele, 2012; Tabibian, 2019).

Er zijn remmers tegen factor V beschreven na behandeling met plasma. Ook verworven factor V deficiëntie op basis van een remmer komt voor (Menegatti, 2019; Tabibian, 2019).

Voor de beantwoording van deze uitgangsvraag is gebruik gemaakt van de vorige richtlijn Hemofilie en aanverwante stollingsstoornissen van de NVHB (2010) en de UKHCDO Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders (Mumford, 2014). Beide adviseren om factor V te suppleren middels plasma, de dosering hiervan is gebaseerd op één cohort studie (Horowitz, 1998). Beide geven als alternatief de transfusie van trombocyten.

Aanvullend is een literatuur search gedaan op ‘factor V deficiency’, gelimiteerd tot na 2014. Hierbij werd een niet-systematische review van Menegatti en Peyvandi uit 2019 gevonden (Menegatti, 2019). Deze is wel gebruikt, omdat de inschatting is dat de auteurs de literatuur goed kennen. Deze review leverde geen nieuwe inzichten.

De literatuursearch leverde geen nieuwe inzichten voor wat betreft suppletie van factor V. Er is een preklinische studie met een plasma-derived concentraat gepubliceerd, maar er zijn nog geen klinische data (Bulato, 2018). Er is succesvolle ex-vivo toepassing van CRISPR/CAS9 in factor V deficiëntie beschreven, maar de resulterende levercellen (gedifferentieerd uit pluripotente stamcellen) zijn niet teruggeplaatst in de patiënt (Nakamura, 2020).

**Conclusies**

| SORT Grade | Conclusie |
|---|---|

| | |
|---|---|
| B | Plasma 15 ml/kg is effectief voor de behandeling van bloedingen en preventie van bloedingen bij ingrepen bij patiënten met een factor V deficiëntie. Dit verhoogt de factor V spiegel met 15 IE/dL *(Horowitz, 1998)* |
| C | Een alternatieve bron van factor V is trombocytentransfusie *(Mumford, 2014)* |

**Referenties**


- Bulato C, Novembrino C, Anzoletti MB, et al. “In vitro” correction of the severe factor V deficiency-related coagulopathy by a novel plasma-derived factor V concentrate. Haemophilia 2018;24(4); 648–656.
- DesPain AW, Kshetrapal A, Kousa YA, et al. Management of intracranial hemorrhage in severe factor V deficiency and definitive treatment with liver transplantation. Pediatr Transplant 2018;22(1):1–4.
- Gupta GK, Hendrickson JE, Bahel P, et al. Factor V activity in apheresis platelets: Implications for management of FV deficiency. Transfusion 2021;61(2):405–409.
- Horowitz MS, Pehta JC. SD plasma in TTP and coagulation factor deficiencies for which no concentrates are available. Vox Sang 1998;74(SUPPL. 1):231–235.
- Menegatti M, Peyvandi F. Treatment of rare factor deficiencies other than hemophilia. Blood 2019;133(5);415–424.
- Mumford AD, Ackroyd S, Alikhan R, et al. Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders: A United Kingdom haemophilia centre doctors’ organization guideline on behalf of the British committee for standards in haematology. Br J Haematol 2014;167(3);304–326.
- Nakamura, T, Morishige, S, Ozawa, H, et al. Successful correction of factor V deficiency of patient-derived iPSCs by CRISPR/Cas9-mediated gene editing. Haemophilia 2020;26(5):826–833.
- Peyvandi F, Di Michele D, Bolton-Maggs PHB, et al. Classification of rare bleeding disorders (RBDs) based on the association between coagulant factor activity and clinical bleeding severity. J Thromb Haemost 2012;10(9):1938–1943.
- Peyvandi F, Palla R, Menegatti M, et al. Coagulation factor activity and clinical bleeding severity in rare bleeding disorders: Results from the European Network of Rare Bleeding Disorders. J Thromb Haemost 2012;10(4):615–621.
- Tabibian S, Shiravand Y, Shams M, et al. A Comprehensive Overview of Coagulation Factor v and Congenital Factor v Deficiency. Semin Thromb Hemost 2019;45(5):523–543.


**Bewijskracht literatuur**

Level 3, 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. De aanbevelingen zijn geheel gebaseerd op de eerdere UK en Nederlandse richtlijn. De onderbouwing van deze beide richtlijnen is matig, omdat er weinig bewijs is. Voor de UK richtlijn geldt dat alle aanbeveling gegradeerd zijn als 2C (Grade systematiek). De aanbeveling voor start van profylaxe is niet overgenomen, maar hieronder in de overwegingen genoemd, omdat deze situatie weinig voorkomt.

**Zoekverantwoording**

Niet van toepassing.

**Evidence tabellen**

Er zijn geen evidence tabellen, omdat er geen systematisch literatuuronderzoek werd verricht.

**Overwegingen**

Bij de diagnostiek van factor V deficiëntie moet overwogen worden of het om een verworven factor V deficiëntie als gevolg van remmende antistoffen kan gaan: de bloedingsneiging is namelijk ook bij een ernstige factor V deficiëntie vaak mild, en beschreven wordt dat de diagnose in de helft van de gevallen pas op volwassen leeftijd wordt gesteld. Het onderscheid kan gemaakt worden

met een  PT/ APTT mengproef. Ook moet de mogelijkheid van een gecombineerde factor V/factor VIII deficiëntie worden overwogen: bepaal dus altijd een factor VIII in families met een factor V deficiëntie.

Er bestaan (nog) geen commercieel verkrijgbare factor V concentraten. Voor suppletie kan gebruikt gemaakt worden van plasma, eventueel in combinatie met trombocytenconcentraat als additionele bron van factor V. Hierbij is belangrijk dat trombocyten in PAS-C vloeistof nauwelijks nog factor V bevatten, er moeten voor deze indicatie trombocyten in plasma gebruikt worden (Gupta, 2021). Dit dient dan vooraf bij Sanquin te worden aangemeld, omdat de verwerking van deze trombocytenproducten een aantal dagen in beslag neemt.

De streefspiegel voor suppletie is 15-20 IE/dL. In de Nederlandse richtlijn werd daarnaast nog een streefwaarde van 50 IE/dL aangegeven voor ernstige, levensbedreigende bloedingen of grote operaties. In de UK richtlijn staat dat niet.  Om de streefspiegel te bereiken wordt plasma 15-25 ml/kg gegeven. Bij grote ingrepen wordt gedurende 10 dagen gesuppleerd. De Nederlandse richtlijn adviseert toediening elke 24 uur, de UK richtlijn elke 12 uur. Bij een beschreven halfwaardetijd van 16-36 uur lijkt de dosering elke 12 uur rationeler.

Als met plasma niet wordt uitgekomen, kunnen aanvullend trombocyten (in plasma) worden gegeven. Bij patiënten met allergie voor plasma of met remmers is behandeling met recombinant geactiveerd factor VII beschreven, bij patiënten met remmers is daarnaast ook behandeling met een groot volume plasma en IVIG beschreven (Mumford, 2014).

Hoewel factor V deficiëntie meestal een relatief milde bloedingsneiging geeft, zijn er wel patiënten beschreven met intracerebrale bloedingen. Dergelijke patiënten kunnen behandeld worden met profylactische plasma infusies (UK guideline: 20 ml/kg tenminste 2x/week; er is ook casuïstiek van levertransplantatie in een dergelijke patiënt (DesPain, 2018). In dergelijke gevallen is het advies om de internationale literatuur te raadplegen en met collega's te overleggen.

## Uitgangsvraag 5 (Factor VII deficiëntie)

Wat is het therapeutisch beleid bij bloedingen en operaties bij een factor VII deficiëntie?

**Aanbevelingen**

1. Geef voor alle bloedingen en operaties bij patiënten met een laag bloedingsrisico uitsluitend tranexaminezuur in een maximale dosering van 3 tot 4 gram per dag.
2. Geef bij kleine bloedingen of kleine ingrepen bij patiënten met een hoog bloedingsrisico uit de medische voorgeschiedenis of familie anamnese een combinatie van tranexaminezuur maximaal 3-4 gram per dag, gecombineerd met recombinant geactiveerd Factor VII 20 µg/kg of plasma-derived FVII 15 – 30 IE/kg elke 12 uur gedurende de eerste 24 uur.
3. Geef bij ernstige bloedingen of majeure chirurgie bij patiënten met een hoog bloedingsrisico (factor VII activiteit <10 IE/dL of factor VII activiteit ≥10-30 IE/dL mét een bloedingsfenotype) recombinant FVIIa in een dosering van 15-30 µg/kg of plasma-derived FVII 20 – 40 IE/kg elke 4-6 uur voor een minimum van drie dagen.
4. Geef bij bevallingen bij vrouwen met een factor VII activiteit <20 IE/dL in het derde trimester die een sectio caesarea krijgen of een hoog bloedingsrisico hebben (uit de medische voorgeschiedenis of familieanamnese), recombinant FVIIa in een dosering van 15-30 µg /kg of plasma-derived FVII 20 – 40 IE/kg elke 4-6 uur voor een minimum van drie dagen. Bij vrouwen zonder bloedingshistorie met factor VII deficiëntie, overweeg recombinant FVIIa 15-30 µg/kg of plasma-derived FVII 20 – 40 IE/kg alleen bij fluxus postpartum als toevoeging aan het lokale fluxus post partum protocol.
5. Overweeg protrombinecomplexconcentraat (PCC)* indien recombinant FVIIa en plasma-derived FVII niet beschikbaar zijn.
6. Overweeg profylaxe voor onbepaalde tijd bij patiënten met factor VII act <1 IE/dL en/of bij een (familie) met ernstige bloedingsfenotype met recombinant FVIIa 20-40 µg/kg of plasma-derived FVII 10 – 40 IE/kg drie keer per week.

**Flacons PCC (Protrombinecomplex concentraat) zijn gelabeld met het aantal eenheden factor IX dat er in zit. Echter het aantal eenheden factor VII verschilt per merk PCC. Er moet dus gedoseerd worden op het aantal eenheden factor VII dat voor het desbetreffende product in het farmacotherapeutisch kompas vermeld staat. Voor factor VII toediening geldt dat met Beriplex 1 IE factor VII per kg lichaamsgewicht leidt tot een stijging van het factor VII gehalte van ongeveer 2 IE/dL, en met Cofact 1 IE factor VII per kg lichaamsgewicht leidt tot een stijging van het factor VII gehalte van 1 IE/dL.*

**Onderbouwing**

**Inleiding**

Van de zeldzame stollingsfactordeficiënties komt factor VII deficiëntie het meeste voor. Het heeft een prevalentie van 1:500.000. Er worden met name slijmvliesbloedingen, weke delen bloedingen, maar ook gewrichtsbloedingen en retroperitoneale bloedingen gezien. Spontane intracraniële bloedingen worden gerapporteerd in 16-18% van de gevallen. Bij een factor VII spiegel van <1-10 IE/dL is de bloedingsneiging meestal ernstig, met risico op spontane grote bloedingen. Bij een factor VII spiegel tussen 10-20 IE/dL is het bloedingsrisico matig, met een risico op milde spontane bloedingen en uitgelokte bloedingen. Bij een factor VII spiegel tussen de 20-50 IE/dL is er een laag bloedingsrisico. Er is echter een variabel klinisch beeld met matig tot ernstige bloedingen bij een factor VII gehalte tussen 1 en 20 IE/dL. Heterozygote dragers met een factor VII spiegel tussen 40 en 60 IE/dL zijn meestal asymptomatisch. Hemostase wordt bereikt bij een factor VII gehalte boven de 20-30 IE/dL.

Factor VII deficiëntie erft autosomaal recessief over en kan berusten op zowel een kwantitatief als een kwalitatief defect. Factor VII remmende antistoffen kunnen ontstaan na behandeling met recombinant geactiveerd factor VII (rFVIIa) of plasma-FVII concentraat. Daarnaast kan een verworven factor VII deficiëntie ontstaan, in het kader van een (lever)synthese afwijking, bij vitamine K tekort of diffuse intravasale stolling; in deze situaties komt de factor VII deficiëntie dan gecombineerd met andere stollingsfactordeficiënties voor. Geïsoleerde verworven factor VII deficiëntie die immuun-gemedieerd is komt voor bij onderliggende maligniteit, postpartum, postoperatief of bij een infectie.

**Conclusies**

| Sort Grade | Conclusie |
|---|---|
| B | Bij een factor VII waarde van >25 IE/dL zijn de meeste patiënten asymptomatisch *(Peyvandi, 2012a)* |
| B | Bij een factor VII waarde van <10 IE/dL is er een verhoogd risico op (spontane) ernstige bloedingen *(Peyvandi, 2012b)* |
| C | 1 IE factor VII concentraat/kg geeft een stijging van plasma factor VII gehalte van 2 IE/dL *(Leebeek, 2012)* |
| B | Bij kleine bloedingen of ingrepen kan een combinatie van tranexaminezuur maximaal 3-4 g per dag, gecombineerd met recombinant FVIIa 20 µg/kg elke 12 uur gedurende de eerste 24 uur gegeven worden *(Mumford, 2014)* |
| B | Bij grote bloedingen of chirurgische ingrepen kan recombinant FVIIa 15-30 µg/kg elke 4-6 uur gegeven worden, met een streefdalspiegel van >20 IE/dL. Alternatieven, in geval recombinant FVIIa niet beschikbaar is, zijn plasma FVII concentraten (30-40 IE/kg) of protrombine complex concentraat (PCC) *(Menegatti, 2019; Palla, 2015)* |
| C | Bij milde factor VII deficiëntie stijgt het factor VII gehalte tijdens de zwangerschap, bij ernstige factor VII deficiëntie stijgt het factor VII gehalte niet. Er wordt geadviseerd om de factor VII waarde bij AD 30 weken te meten. Suppletie van recombinant FVIIa wordt geadviseerd bij factor VII activiteit <10-20 IE/dL en een bloedingsanamnese *(Bannow, 2018; Loddo, 2019)* |

| | |
|---|---|
| C | Profylaxe kan overwogen worden bij patiënten met factor VII activiteit <1 IE/dL en/of bij een (familie) met ernstige bloedingsfenotype met recombinant FVIIa 20-40 µg/kg drie keer per week. Alternatief in geval recombinant FVIIa niet beschikbaar is, is plasma factor VII concentraat 10-40 IE/kg 3 keer per week *(Mumford, 2014; Palla, 2015)* |

**Samenvatting Literatuur**

**Resultaten**

Er zijn geen gerandomiseerde studies uitgevoerd naar de behandeling van patiënten met een factor VII deficiëntie. Gezien de matige associatie tussen factoractiviteit en bloedingsneiging, spontaan en perioperatief, wordt niet alleen de ernst van de deficiëntie maar ook het bloedingsfenotype van de patiënt betrokken bij de aanbevelingen voor suppletietherapie.

Voor de suppletie van factor VII zijn de opties:

1. Recombinant geactiveerd FVII (Novoseven®): geregistreerd (o.a.) voor preventie en behandeling van bloedingen bij patiënten met een geïsoleerde congenitale factor VII deficiëntie. Dit product heeft de voorkeur.
2. Plasma factor VII: 1 IE factor-VII-concentraat/kg geeft een stijging van 2 IE/dL van het factor-VII-gehalte
3. Protrombinecomplexconcentraat (PCC) (Cofact®, Beriplex®, Octaplex®). Dit concentraat bevat naast uit plasma verkregen factor VII ook de factoren II, IX en X. De hoeveelheid factor VII/ml opgelost PCC wisselt per fabrikant.
4. Omniplasma bevat ongeveer 1 IE/mL FVII.

De halfwaardetijd van factor VII is kort, circa vijf uur, hetgeen herhaalde suppletie meermalen per dag noodzakelijk maakt bij ernstige bloedingen. Het grote benodigde volume bij gebruik van plasma en de beperkte beschikbaarheid van plasma factor VII hebben tot gevolg dat deze opties minder de voorkeur genieten. Een review over de bijwerkingen van recombinant FVIIa laat een risico op een veneuze of arteriële trombo-embolie zien van 22.5% bij factor VII deficiëntie patiënten (Neufeld, 2015). Hierbij wordt echter ook aangegeven dat het risico op een trombo-embolie bij factor VII deficiënte patiënten ook zonder stollingsfactorsuppletie hoger ligt dan bij andere zeldzame stollingsfactor deficiënties. Een mogelijk nadeel van protrombinecomplexconcentraat is de trombogene bijwerking, met name in combinatie met gebruik van antifibrinolytica. (Bernardi, 2021; Mariani, 2011; Sevenet, 2017). Antifibrinolytica worden geadviseerd bij ingrepen met gering bloedingsrisico of milde bloedingen in een maximale dosering tranexaminezuur van 3-4 g per dag

De streefspiegel voor suppletie is 20 IE/dL (dalspiegel), echter bij toediening van recombinant FVIIa is het monitoren van prothrombinetijd of factor VII activiteit niet betrouwbaar. Bij gebruik van plasma factor VII, plasma of protrombinecomplexconcentraat kan bij bloedingen en operatieve ingrepen controle van het factor-VII-plasmagehalte worden toegepast.

Mariani et al beschrijven in enkele situaties continue infusie met recombinant FVIIa met toepassing van verschillende doseringen (5-76 µg/kg per 24u) (Mariani, 2011).

Postoperatieve bloedingen zijn gerapporteerd bij verschillende factor VII activiteiten. Het risico op postoperatieve bloedingen is dan ook vooral afhankelijk van het eerdere bloedingsfenotype en de aard van de ingreep (12 Benlakhal, 2011). Bij een factor VII activiteit boven 30 IE/dL wordt over het algemeen perioperatief geen suppletie geadviseerd. Bij een waarde tussen 10 – 30 IE/dL wordt suppletie perioperatief geadviseerd bij kinderen en patiënten met bloedingen in de (familie) anamnese.

Obstretisch beleid

Bij vrouwen met milde factor VII deficiëntie stijgt de factor VII activiteit gedurende de zwangerschap. Er wordt geadviseerd in het derde trimester de factor VII activiteit te meten (Bannow, 2018). Bij ernstige factor VII deficiëntie wordt amper of geen stijging gezien in de zwangerschap. De halfwaardetijd van recombinant FVIIa is in de zwangerschap mogelijk korter (Robinson, 2019). Suppletie van recombinant FVIIa rondom de bevalling wordt geadviseerd bij een factor VII waarde <10-20 IE/dL bij 30 weken zwangerschap gemeten en een bloedingsanamnese (Bannow, 2018; Loddo, 2019). Een systematische review van 94 bevallingen in 62 vrouwen met factor VII deficiëntie, met een mediane factor VII activiteit van 5.5 IE/dL, liet zien dat er in 32% van de bevallingen factor VII gesuppleerd werd (Baumann Kreuziger, 2013). Hierbij werden er in 10% van de bevallingen met profylaxe en in 13% van de bevallingen zonder profylaxe postpartum bloedingen gezien. Op basis van dit artikel werd geadviseerd om recombinant FVIIa

beschikbaar te hebben bij een postpartum bloeding of chirurgische interventie, maar niet preventief. Er wordt in het algemeen terughoudendheid geadviseerd m.b.t. neuraxis blokkade bij factor VII deficiëntie met waardes van factor VII < 30 IE/dL bij 30 weken zwangerschap (Lee, 2020).

In de literatuur zijn meerdere gevallen beschreven van patiënten met factor VII deficiëntie die een uitgelokte veneuze trombo-embolie ontwikkelden, zowel met als zonder suppletie van factor VII (Girolami, 2011; Marty, 2008). Dit suggereert dat tromboseprofylaxe bij patiënten met een factor VII deficiëntie overwogen moet worden na operatieve ingrepen en bevallingen.

Profylactische toediening van recombinant FVIIa (20-40 µg/kg 2-3 maal per week) wordt geadviseerd bij patiënten met ernstige bloedingen zoals intracraniële bloeding of (herhaalde) hemarthros of gastro-intestinaal bloedverlies (Palla, 2015; Sevenet 2017; Siboni, 2015; van Geffen, 2013) en dient overwogen te worden bij patiënten met een positieve familieanamnese voor ernstige bloedingen. Er is één gerandomiseerde studie verricht met een langerwerkend factor VII concentraat bij factor VII deficiënte patiënten, echter dit product is niet op de markt gekomen en daarom niet beschikbaar voor profylaxe (Laros-van Gorkom, 2020).

Het optreden van remmende antistoffen tegen factor VII is beschreven bij ernstige factor VII deficiëntie in 2,6% (Batorova, 2014; Franchini, 2018). Deze antistoffen ontstonden zowel na toediening van plasma factor VII-concentraat als recombinant FVIIa-concentraat (Mariani, 2011).

**Referenties**


- Bannow BS, Konkle BA. Inherited bleeding disorders in the obstetric patient. Transfus Med Rev 2018;32(4):237-43.
- Batorova A, Mariani G, Kavakli K, et al; STER Study Group. Inhibitors to factor VII in congenital factor VII deficiency. Haemophilia 2014;20(02):e188–91.
- Baumann Kreuziger LM, Morton CT, Reding MT. Is prophylaxis required for delivery in women with factor VII deficiency? Haemophilia 2013;19(6): 827-32.
- Benlakhal F, Mura T, Schved JF, et al.; French Study Group of Factor VII Deficiency. A retrospective analysis of 157 surgical procedures performed without replacement therapy in 83 unrelated factor VII-deficient patients. J Thromb Haemost 2011;9(6):1149-56F.
- Bernardi F, Mariani G. Biochemical, molecular and clinical aspects of coagulation factor VII and its role in hemostasis and thrombosis. Haematologica 2021;106(2):351-62.
- Franchini M, Marano G, Mengoli C, et al. Inhibitors in patients with congenital bleeding disorders other than hemophilia. Semin Thromb Hemost 2018;44(6):595-603.
- Girolami A, Bertozzi I, Rigoni I, et al. Congenital FVII deficiency and thrombotic events after replacement therapy. Journal of thrombosis and thrombolysis 2011; 32(3):362-7.
- Laros-van Gorkom B A, Holme PA, Joch C, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a recombinant fusion protein linking activated coagulation factor VII with human albumin (rVIIa-FP) in patients with congenital FVII deficiency. Hematology 2020;25(1): 17-25.
- Lee EJ, Burey L, Abramovitz S, et al. Management of pregnancy in women with factor VII deficiency: A case series. Haemophilia 2020;26(4):652-6.
- Leebeek FW, Mauser-Bunschoten EP, editors. Overige congenitale stollingsfactor deficiënties en congenitale trombocytopathie. In:. *Richtlijn diagnostiek en behandeling van hemofilie en aanverwante hemostasestoornissen,*
- Loddo A, Cornacchia S, Cane FL, et al. Prophylaxis of peripartum haemorrhage using recombinant factor VIIa (rfVIIa) in pregnant women with congenital factor VII deficiency: A case report and literature review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2019;235:77-80.
- Mariani G, Dolce A, Batorova A, et al.; STER and the International Factor VII Deficiency Study Groups Recombinant, activated factor VII for surgery in factor VII deficiency: a prospective evaluation – the surgical STER. Br J Haematol 2011;152(3):340-6.
- Marty S., Barro C, Chatelain B, et al. The paradoxical association between inherited factor VII deficiency and venous thrombosis. Haemophilia 2008;14 (3): 564-70.
- Menegatti M, Peyvandi F. Treatment of rare factor deficiencies other than hemophilia. Blood 2019;133(5):415-24.
- Mumford AD, Ackroyd S, Alikhan R, et al.; BCSH Committee. Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol 2014;167(3):304-26.
- Neufeld EJ, Négrier C, Arkhammar P, et al. Safety update on the use of recombinant activated factor VII in approved indications. Blood Reviews 2015; 29(S1):S34-41.
- Palla R, Peyvandi F, Shapiro AD. Rare bleeding disorders: diagnosis and treatment. Blood 2015;125(13):2052-61.
- Peyvandi F, Palla R, Menegatti M et al., European Network of Rare Bleeding Disorders Group. Coagulation factor activity and

clinical bleeding severity in rare bleeding disorders: results from the European Network of Rare Bleeding Disorders. J Thromb Haemost 2012a;10(4):615-21.
- Peyvandi F, Di Michele D, Bolton-Maggs PHB, et al. Project on Consensus Definitions in Rare Bleeding Disorders of the Factor VIII/Factor IX Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Classification of rare bleeding disorders (RBDs) based on the association between coagulant factor activity and clinical bleeding severity. J Thromb Haemost 2012b;10(9):1938-43.
- Robinson KS. An overview of inherited factor VII deficiency. Transfus Apher Sci 2019;58(5):569-71.
- Sevenet PO, Kaczor DA, Depasse F. Factor VII deficiency: from basics to clinical laboratory diagnosis and patient management. Clin Appl Thromb Hemost 2017;23(7):703-10.
- Siboni SM, Biguzzi E, Mistretta C, et al. Long-term prophylaxis in severe factor VII deficiency. Haemophilia 2015;21(6):812-9.
- van Geffen M, Mathijssen NC, Holme PA, et al. Pharmacodynamics of recombinant activated factor VII and plasma-derived factor VII in a cohort of severe FVII deficient patients. Thromb Res 2013;132(1):116-22.

**Bewijskracht literatuur**

Level 3, consistent

**Zoeken en selecteren**

Voor de beantwoording van deze uitgangsvraag is gebruik gemaakt van de richtlijn Hemofilie en aanverwante stollingsstoornissen van de NVHB (2010) en de UKHCDO Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders (2014). Aanvullend is een literatuur search gedaan op “inherited factor VII deficiency”, gelimiteerd tot na 1-1-2014 (in verband met de UKHCDO-guideline publicatiedatum), dit leverde 85 publicaties op waarvan het grootste deel uitsluitend case reports of diagnostische rapportages. In totaal werden de bevindingen van bovenstaande publicaties gebruikt om aanbevelingen voor het beleid bij bloedingen en operaties bij factor VII-deficiëntie nader te formuleren. Het betrof hier voor een groot deel reviews / aanbevelingen door experts en een enkele publicatie vanuit de Seven Treatment Evaluation Registry (STER).

**Zoekverantwoording**

Niet van toepassing.

**Evidence tabellen**

Er zijn geen evidence tabellen, omdat er geen systematisch literatuuronderzoek werd verricht.

**Overwegingen**

<u>Epidemiologie</u>

Homozygote factor VII-deficiëntie heeft een prevalentie van 1: 500.000 en is na hemofilie A en hemofilie B de meest voorkomende homozygote stollingsfactor-deficiëntie.

<u>Klinisch fenotype</u>

Op basis van het artikel van Peyvandi et al. zijn de meeste patiënten met een factor VII waarde van 25 IE/dL of meer asymptomatisch (Peyvandi, 2012a). Een factor VII activiteit <10 IE/dL is geassocieerd met risico op (spontane) ernstige bloedingen (Peyvandi, 2012b).

Het type bloedingen bij factor VII deficiëntie is variabel; naast hematomen en hemarthros (“secundaire hemostase-type” bloedingen) komen vooral epistaxis, menorragie en ecchymosen voor (“primaire hemostase type” bloedingen). De bloedingsneiging is eveneens variabel, ongeveer 12% van patiënten met homozygote factor VII deficiëntie heeft een zeer ernstige of ernstige bloedingsneiging, gedefinieerd als centraal zenuwstelsel- bloedingen, gastro-intestinale bloedingen en/of gewrichtsbloedingen. Bij 20% van de patiënten worden levensbedreigende bloeding of bloedingen met langdurige gevolgen (handicap) beschreven. (Bernardi, 2021). De meeste patiënten met ernstige bloedingen hebben een factor VII activiteit van 0-21 IE/dL. Patiënten met een factor VII waarde van 15-35 IE/dL zijn meestal asymptomatisch. Heterozygote factor VII deficiëntie leidt over het algemeen tot een factor VII activiteit van 40-60 IE/dL. Deze patiënten zijn over het algemeen asymptomatisch (Mumford, 2014) en hoeven ook geen standaard factor VII concentraat voorafgaand aan operaties. De associatie tussen de factor VII activiteit en bloedingsfenotype is echter variabel.

Verworven factor VII-deficiëntie komt voor in het kader van een (lever)synthese afwijking, een vitamine K tekort of een diffuse

intravasale stolling. In deze gevallen is er meestal geen sprake van een geïsoleerd factor VII tekort, maar is er een combinatie met andere stollingsfactordeficiënties. Wel heeft factor VII de kortste halfwaardetijd van alle factoren die gemaakt worden in de lever, waardoor een factor VII deficiëntie bij bovengenoemde oorzaken vaak het meest op de voorgrond staat. Suppletie van vitamine K kan een verworven factor VII deficiëntie op basis van vitamine K deficiëntie corrigeren. Geïsoleerde verworven factor VII deficiëntie kan ontstaan op basis van autoantistoffen tegen factor VII, meestal in het kader van een maligniteit en soms postpartum of postoperatief na suppletie met factor VII (Sevenet, 2017). Bij de diagnostiek van factor VII deficiëntie moet de mogelijkheid van verworven deficiëntie op basis van een remmer worden overwogen en uitgesloten door middel van een PT (protrombinetijd) gebaseerde mengproef.

## Uitgangsvraag 6 (Factor X deficiëntie)

Wat is het therapeutisch beleid bij bloedingen en operaties bij een factor X deficiëntie?

**Aanbevelingen**

1. Behandel milde bloedingen of kleine ingrepen met monotherapie tranexaminezuur in een maximale dosering 3 tot 4 gram per dag.
2. Neem bij het doseren van protrombine complex concentraat (PCC) als vuistregel dat toediening van 1 IE factor X per kg lichaamsgewicht leidt tot ongeveer een stijging in plasma van 2 IE/dL*.
3. Behandel ernstige bloedingen of grote chirurgische ingrepen met PCC in een dosering van 20-30 IE factor X /kg, gevolgd door 10-20 IE factor X/kg PCC elke 24 uur met een streef factor X spiegel van >20 IE/dL.
4. Geef plasma in een dosering van 15-25 ml/kg (FFP of omniplasma) indien PCC niet beschikbaar is.
5. Overweeg langdurige profylaxe met PCC in een dosering van 20-30 IE factor X/kg twee tot drie maal per week in geval van een bloedingshistorie of familie anamnese of een factor X spiegel <2 IE/dL, hanteer een streef factor X spiegel van >10 IE/dL bij volwassenen en >20 IE/dL bij kinderen.
6. Behandel vrouwen die een factor X spiegel in het derde trimester van hun zwangerschap hebben <30 IE/dL én een bloedingsfenotype of een indicatie voor sectio caesarea vóór de bevalling met PCC in een dosering van 20-40 IE factor X/kg met een streefspiegel >40 IE/dL. Continueer therapie met PCC in een dosering van 10-20 IE factor X/kg een maal per dag gedurende ten minste 3 dagen met een streef spiegel >30 IE/dL.

** Flacons PCC (Protrombinecomplex concentraat) zijn gelabeld met het aantal eenheden factor IX dat er in zit. Echter het aantal eenheden factor X verschilt per merk PCC. Er moet dus gedoseerd worden op het aantal eenheden factor X dat voor het desbetreffende product in het farmacotherapeutisch kompas vermeld staat. Voor factor X toediening geldt dat zowel met Beriplex als Cofact 1 IE factor X per kg lichaamsgewicht leidt tot een stijging van het factor X gehalte van ongeveer 2 IE/dL.*

**Onderbouwing**

**Inleiding**

Factor X deficiëntie is een van de meest zeldzame stollingsfactor deficiënties waarbij ernstige deficiënties (<10 IE/dL) gepaard gaan met (spontane) intracraniële bloedingen en navelstrengbloedingen Voor ernstige factor X deficiëntie is dan ook profylactische behandeling geïndiceerd.

**Conclusies**

| SORT Grade | Conclusie |
|---|---|
| B | Bloedingen komen frequenter voor en nemen toe in ernst bij een factor X gehalte < 10 IE/dL *(Peyvandi, 1999; Acharya, 2004; Herrmann, 2006; Viswabandya, 2012)* |

| | |
|---|---|
| B | Milde factor X deficiënties gaan gepaard met bloedingssymptomen zoals slijmvliesbloedingen, weke delen bloedingen, gewrichtsbloedingen, gastro-intestinale bloedingen en menorragie *(Herrmann, 2006)* |
| B | Postpartum bloedingen komen frequent voor bij vrouwen met een factor X deficiëntie *(Girolami, 2006; Nance, 2012)* |
| B | Intracraniële bloedingen en bloedingen vanuit de navelstreng kunnen het eerste symptoom zijn van een ernstige factor X deficiëntie *(Peyvandi, 1999; Acharya, 2004; Herrmann, 2006)* |
| B | Bij behandeling met PCC treedt een stijging van de factor X activiteit op van 2 IE/dL voor elke IE factor X/kg met een halfwaardetijd van 30 uur *(Ostermann, 2007)* |
| B | Toediening van plasma in een dosering van 15-25 ml/kg is een alternatieve behandeling als PCC niet beschikbaar is *(Bolton-Maggs, 2004; Brown, 2008)* |
| B | Profylactische toediening van PCC bij patiënten met een factor X spiegel < 1 – 3 IE/dL met een ernstige bloedingsfenotype wordt geadviseerd *(Todd, 2010; Peyvandi 2021)* |
| B | Resultaten en uitkomsten van het gebruik van factor X concentraten zijn niet veel beschreven in de literatuur *(Karimi, 2012)* |

**Samenvatting literatuur**

**Resultaten**

**Bij geringe bloedingen en als ondersteuning bij ingrepen wordt tranexaminezuur geadviseerd in een dosering van 15 mg/kg (volwassenen) tot 20 mg/kg (kinderen> 1 jr) iedere 6-8 uren per os of intraveneus (; Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas. Beschikbaar via https://farmacotherapeutischkompas.nl ; Mumford, 2014).**

**De therapeutische beschikbare opties voor hereditaire factor X deficientie bestaan uit protrombinecomplexconcentraat (PCC) of plasma. In Nederland gebruikte plasma's zijn quarantaine plasma (Q plasma) en Omniplasma (https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/bloedtransfusiebeleid/plasmatransfusies.html) en voor kinderen fresh frozen plasma. Factor X concentraat (plasma- derived factor X, Coagadex) is door de European Medical Agent (EMA) goedgekeurd, maar er is zeer beperkte ervaring met het gebruik ervan (https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/coagadex#product-information-section; Peyvandi, 2021).**

**De halfwaardetijd van factor X is ongeveer 30 uur, gemeten in gezonde vrijwilligers (Ostermann, 2007).**

**De behandeling van verworven factor X deficientie in het kader van AL amyloidose met PCC kan ineffectief zijn vanwege snelle "klaring" van factor X uit de circulatie door opname in amyloidfibrillen. Behandeling van ernstige bloeding met eptacog alfa (Novoseven®) is beschreven in casuistische mededelingen (Boggio, 2001; Chaudhary, 2013). Tevens is behandeling van de onderliggende plasmacelkloon met tumorgerichte therapie effectief, op termijn stijgt de factor X concentratie bij vermindering van amyloid in de weefsels (Uprichard, 2002).**

PCC

In Nederland zijn verschillende PCC's beschikbaar, Cofact® (Sanquin) is opgenomen in het geneesmiddelenvergoedingssysteem. Cofact wordt gedoseerd in IE per kg, gebaseerd op de concentratie IE factor IX in de opgeloste vloeistof voor injectie. Per ml Cofact bevat het concentraat ten minste 14 IE factor X (https://www.farmacotherapeutischkompas.nl). Per ml Beriplex bevat het concentraat 22 IE factor X (Ostermann, 2007). De gemiddelde stijging van factor X activiteit na PCC infusie bedraagt 2 IE/dL per IE factor X/kg toegediende Cofact. Bij toediening van 20-30 IE factor X per kg is de verwachte stijging van factor X activiteit 40 – 60 IE/dL. Postoperatief en bij ernstige bloedingen worden herhaalde toedieningen geadviseerd iedere 1-2 dagen waarbij een spiegel van >20 IE/dL wordt nagestreefd (Peyvandi, 2021; Mumford, 2014; Lechler, 1999). Over de duur van de suppletie is weinig bekend, bij grote ingrepen wordt een duur van 6 dagen geadviseerd (Lechler, 1999). Bij herhaalde toediening van hoge dosering PCC zou door accumulatie van –met name- protrombine en factor X (de factoren met de langste halfwaardetijd, resp 30 en 60 uren), een verhoogd tromboserisico kunnen optreden, hoewel dit gering is bij hereditaire factordeficienties (Sorensen, 2011).

Plasma

Plasmatoediening is een alternatief indien PCC niet beschikbaar is. De aanbevolen dosering is 15-25ml/kg (Bolton-Maggs, 2004; Brown, 2008; Peyvandi, 2021). Aanbevolen vervolgdosering is 3-6 ml/kg één tot twee maal daags (afhankelijk van de ernst van de bloeding) (Bolton-Maggs, 2004; Brown, 2008; Peyvandi, 2021). Mogelijke complicaties van (herhaalde) plasmatoediening zijn: allergische reacties, volume overbelasting en TRALI (transfusion related acute lung injury) (Peyvandi, 2021).

Profylaxe

Profylactische behandeling van factor X deficiëntie wordt geadviseerd voor patienten met een hoog risico op (herhaalde) gastrointestinale, intracerebrale- of gewrichtsbloedingen (Todd, 2010; Menegatti, 2009). Profylaxe is beschreven met toediening van PCC 15-20 IE/kg 2-3 maal per week (Auerswald, 2006; Peyvandi, 2021) en met een factor X concentraat eenmaal per week 20 IE/kg (Karimi, 2012). Een streefdalspiegel level van ≥ 10 IE/dL wordt geadviseerd bij het gebruik van profylaxe (Peyvandi, 2021).

**Referenties**


- Acharya SS, Coughlin A, Dimichele DM. Rare Bleeding Disorder Registry: deficiencies of factors II, V, VII, X, XIII, fibrinogen and dysfibrinogenemias. J Thromb Haemost 2004;2(2):248-56.
- Anwar M, Hamdani SNR, Ayyub M, et al. Factor X deficiency in North Pakistan. J Ayub Med Coll 2004; 16: 1–4.
- Auerswald G. Prophylaxis in rare coagulation disorders — factor X deficiency. Thromb Res 2006;118 Suppl 1:S29-31.
- Boggio L, Green D. Recombinant human factor VIIa in the management of amyloid-associated factor X deficiency. Br J Haematol 2001;112(4):1074-5.
- Bolton-Maggs PH, Perry DJ, Chalmers EA, et al. The rare coagulation disorders–review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. Haemophilia 2004 Sep;10(5):593-628
- Brown DL, Kouides PA. Diagnosis and treatment of inherited factor X deficiency. Haemophilia 2008;14(6):1176-82.
- Chaudhary P, Wakim J, Khadim H, et al. Acquired factor X deficiency in systemic amyloidosis: management of two cases. Haemophilia 2013;19(6):e375-6.
- Choufani EB, Sanchorawala V, Ernst T, et al. Acquired factor Xdeficiency in patients with amyloid light-chain amyloidosis:incidence, bleeding manifestations, and response to high-dose chemotherapy. Blood 2001;97(6):1885–1887.
- Condie RG. A serial study of coagulation factors XII,XI and X in plasma in normal pregnancy and inpregnancy complicated by pre-eclampsia. Br J Obstet Gynaecol 1976;83:636–9.
- Girolami A, Randi ML, Ruzzon E, et al. Pregnancy and oral contraceptives in congenital bleeding disorders of the vitamin K-dependent coagulation factors. Haematol 2006;115(1-2):58-63.
- Herrmann FH, Auerswald G, Ruiz-Saez Aet al. Factor X deficiency: clinical manifestation of 102 subjects from Europe and Latin America with mutations in the factor 10 gene. Haemophilia 2006;12(5):479-89.
- https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/bloedtransfusiebeleid/plasmatransfusies.html
- https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/coagadex#product-information-section
- Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas. Beschikbaar via https://farmacotherapeutischkompas.nl
- Karimi M, Vafafar A, Haghpanah S, et al. Efficacy of prophylaxis and genotype-phenotype correlation in patients with severe Factor X deficiency in Iran. Haemophilia 2012;18(2):211-5.
- Lechler E. Use of prothrombin complex concentrates for prophylaxis and treatment of bleeding episodes in patients with hereditary deficiency of prothrombin, factor VII, factor X, protein C protein S, or protein Z. Thromb Res 1999;95(4 Suppl 1):S39-50.

- Mannucci PM, Duga S, Peyvandi F. Recessively inherited coagulation disorders. Blood 2004;104(5):1243-52.
- Menegatti M, Peyvandi F. Factor X deficiency. Semin Thromb Hemost 2009;35(4):407-15.
- Mumford AD, Ackroyd S, Alikhan R, et al. Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol 2014;167(3):304-26.
- Nance D, Josephson NC, Paulyson-Nunez K, et al. Factor X deficiency and pregnancy: preconception counselling and therapeutic options. Haemophilia 2012;18(3):e277-85.
- Ostermann H, Haertel S, Knaub S, et al. Pharmacokinetics of Beriplex P/N prothrombin complex concentrate in healthy volunteers.Thromb Haemost 2007;98(4):790-7.
- Peyvandi F, Mannucci PM, Lak M, et al. Congenital factor X deficiency: spectrum of bleeding symptoms in 32 Iranian patients. Br J Haematol 1998;102(2):626-8.
- Peyvandi F, Mannucci PM. Rare coagulation disorders. Thromb Haemost 1999;82(4):1207-14.
- Peyvandi F, Di Michele D, Bolton-Maggs PH, et al. Classification of rare bleeding disorders (RBDs) based on the associationbetween coagulant factor activity and clinical bleeding severity. J Thromb Haemost 2012;10:1938–43.
- Peyvandi F, Auerswald G, Austin SK, et al. Diagnosis, therapeutic advances, and key recommendations for the management of factor X deficiency. Blood Rev 2021; 50:100833.
- Szecsi PB, Jørgensen M, Klajnbard A, et al.Haemostatic reference intervals in pregnancy. Thromb Haemost 2010;103(4):718-27.
- Sørensen B, Spahn DR, Innerhofer P, et al. Clinical review: Prothrombin complex concentrates–evaluation of safety and thrombogenicity. Crit Care 2011;15(1):201.
- Todd T, Perry DJ. A review of long-term prophylaxis in the rare inherited coagulation factor deficiencies. Haemophilia 2010;16(4):569-83.
- Uprichard J, Perry DJ. Factor X deficiency. Blood Rev 2002;16(2):97-110.
- Viswabandya A, Baidya S, Nair SC, et al. Correlating clinical manifestations with factor levels in rare bleeding disorders: a report from Southern India. Haemophilia 2012;18(3):e195-200


**Bewijskracht literatuur**

Level 3, 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**

Er zijn geen evidence tabellen, omdat er geen systematisch literatuuronderzoek werd verricht.

**Overwegingen**

Epidemiologie

Homozygote factor X deficiëntie heeft een zeer lage prevalentie van 1 op 1.000.000 patiënten (Mannucci, 2004). De afwijking wordt veroorzaak door autosomaal recessieve overerving. Het factor X-gen is gecodeerd op de lange arm van chromosoom 13. Verworven factor X deficiëntie wordt beschreven bij lever insufficiëntie/vitamine K-deficiëntie, bij AL-amyloïdose (9% van patiënten), en zelden bij infectie, sommige medicamenten en maligniteiten (Choufani, 2001; Uprichard, 2002).

Klinisch fenotype

Vanuit een aantal registratie studies is naar voren gekomen dat de meest prevalente symptomen van milde factor X deficiëntie slijmvliesbloedingen (in het bijzonder epistaxis) zijn, naast weke delen bloedingen, gewrichtsbloedingen, gastro-intestinale bloedingen, navelstrengbloeding en menorragie (Peyvandi, 1999; Uprichard, 2002; Acharya, 2004; Herrmann, 2006; Viswabandya, 2012). Intracraniële bloedingen worden in 9-21% van de symptomatische patiënten waargenomen (Herrmann, 2006; Peyvandi, 2021). De meest ernstige bloedingen worden gerapporteerd bij een factor X spiegel <0.10 IE/ml (Peyvandi, 1999; Acharya, 2004; Herrmann, 2006; Viswabandya, 2012). De volgende indeling kan worden gebruikt: patiënten met factor X activiteit >40%, 10-40% of

<10% zijn respectievelijk: merendeels asymptomatisch, vertonen geringe spontane of traumatische bloedingsneiging of hebben een hoog risico op (spontane) ernstige bloedingen (Peyvandi, 2012; Peyvandi, 2021). Bij heterozygotie voor factor X deficiëntie wordt een factor percentage van ±50% beschreven. Deze patiënten/individuen zijn in het algemeen asymptomatisch (Herrmann, 2006).

Obstetrische zorg

Gedurende de zwangerschap stijgt de factor X activiteit, echter deze stijging is gering (1,3 x uitgangswaarde) (Condie, 1976; Szecsi, 2010). Bij vrouwen met ernstige deficiëntie van factor X is suppletie rondom de bevalling noodzakelijk (Girolami, 2006; Nance, 2012). Geadviseerd wordt in het eerste en derde trimester factor spiegels te bepalen en voor de bevalling wordt over het algemeen een factor X activiteit van 20-40 IE/dL nagestreefd (Nance, 2012), in de Britse richtlijn wordt echter >40 IE/dL geadviseerd (Mumford, 2014). Een toediening van 20-40 IE/kg PCC voor de bevalling, gevolgd door een dagelijkse toediening van 10-20 IE/kg gedurende drie dagen na de bevalling wordt geadviseerd (Mumford, 2014). Zwangerschap en bevalling dienen in een hemofiliebehandelcentrum plaats te vinden in een multidisciplinair team waarbij ook kinderarts-neonatoloog is betrokken en controle van navelstrengbloed en neonatale periode wordt aanbevolen (Nance, 2012).

Pediatrische zorg

Neonaten kunnen een fysiologisch verlaagd factor X hebben als gevolg van de nog onrijpe lever. In de eerste 6 maanden na de geboorte stijgt deze spiegel langzaam door rijping van de lever. Intracraniële bloedingen zijn beschreven bij 9-26% van de patiënten met een factor X deficiëntie en deze treden het meest frequent op in de neonatale periode (Brown, 2008; Peyvandi, 1998). Navelstrengbloedingen zijn ook regelmatig in de neonatale periode beschreven waarbij in een studie 28% van de neonaten met een factor X deficiëntie <10% een navelstrengbloeding had (Peyvandi, 1998). Daarnaast zijn ook bloedingen na circumcisie beschreven waardoor een factor X deficiëntie aan het licht kwam (Anwar, 2004).

## Uitgangsvraag 7 (Factor XI deficiëntie)

Wat is het therapeutisch beleid bij bloedingen en operaties bij een factor XI deficiëntie?

**Aanbevelingen**

1. Controleer de aanwezigheid van remmende antistoffen bij een factor XI spiegel <10 IE/dL voor een invasieve ingreep of voor een partus indien in het verleden factor XI therapie is gegeven.
2. Behandel kleine traumatische bloedingen of kleine invasieve ingrepen bij patiënten ongeacht het bloedingsprofiel met tranexaminezuur, in een maximale dosering van 3 tot 4 gram per dag.
3. Geef bij voorkeur geen tranexaminezuur met recombinant factor XI concentraat gezien het verhoogde risico op trombotische complicaties.
4. Behandel ernstige bloedingen en grote invasieve ingrepen bij patiënten met een hoog bloedingsrisico profiel* met een factor XI concentraat in een dosering van 10-15 IE/kg zonder tranexaminezuur of geef 15-25 ml/kg plasma in combinatie met tranexaminezuur.
5. Behandel zwangere vrouwen met een factor XI spiegel < 15 IE/dL in het derde trimester vlak voor de partus met 10-15 IE/kg factor XI concentraat of de combinatie 15-25 ml/kg plasma met tranexaminezuur, ongeacht de modus operandi van de partus.
6. Overweeg zwangere vrouwen met een factor XI spiegel van 15 – 70 IE/dL in het derde trimester van de zwangerschap en die een medische voorgeschiedenis hebben van bloedingen of die geen eerdere invasieve ingrepen hebben doorgemaakt, te behandelen met tranexaminezuur 3 maal daags 1 g gedurende ten minste 3 dagen na de partus.
7. Behandel zwangere vrouwen met een factor XI spiegel 15 – 70 IE/dL in het derde trimester zonder bloedingen bij eerdere invasieve ingrepen alleen met een factor XI concentraat of tranexaminezuur rond de partus bij abnormaal bloedverlies.

* Hoog bloedingsrisicoprofiel = bijkomende stollingsstoornis, een persoonlijke voorgeschiedenis met bloedingen of tandheelkundige ingrepen of ingrepen betreffende orofaryngeale of genito-uretrale tractus.

**Onderbouwing**

**Inleiding**

**Factor XI deficiëntie is een zeldzame stollingsfactordeficiëntie die gekenmerkt wordt door de zeer matige correlatie tussen het factor niveau en de mate van bloedingsneiging. De behandeling van milde factor XI deficiëntie is gebaseerd op de combinatie van factorspiegels en persoonlijke bloedingsneiging.**

**Conclusies**

| SORT Grade | Conclusie |
|---|---|
| B | Remmende antistoffen tegen factor XI verhogen de kans op chirurgische bloedingen en verlagen de opbrengst na behandeling met een factor XI product. Het voorkomen van remmende antistoffen tegen factor XI is beschreven in een aantal case reports na FXI behandeling en bij 7 van de 188 patiënten met een bekende genetische variant die hoog prevalent is binnen de Ashkenazi Joodse populatie *(Ginsberg, 1993; Teruya, 2000; Salomon, 2003)* |
| B | Bloedverlies bij factor XI deficiëntie komt vooral voor in het geval van de aanwezigheid van bijkomende stollingsstoornissen, een voorgeschiedenis van bloedingen, het ondergaan van tandheelkundige ingrepen en ingrepen in het orofaryngeale of urogenitale gebied *(Collins, 1995; Brenner, 1997; Salomon, 2006; Myers, 2007)* |
| B | De kans op chirurgische bloedingen neemt toe bij een factor XI spiegel <20 IE/dL, echter de heterogeniteit van het bloedingsfenotype is groot *(Ragni, 1985; Bolton-Maggs, 2014)* |
| B | Trombose is beschreven bij het gebruik van factor XI concentraten bij dosis gelijk of groter dan 30 IE/kg waarbij een piekspiegel >70 IE/dL wordt bereikt of bij gelijktijdig gebruik van factor XI concentraat met tranexaminezuur *(Bolton-Maggs, 2004)* |
| B | Tranexaminezuur is effectief gebleken in het voorkomen van bloedingen bij de behandeling van kleine ingrepen *(Berliner, 1992)* en bij hevig menstrueel bloedverlies *(Lee, 2006)* |
| B | Postpartum hemorragie (PPH) treedt relatief frequent op bij vrouwen met een factor XI deficiëntie (15%) *(Chi, 2012)*. Obstetrische bloedingen worden vaak waargenomen bij vrouwen met een persoonlijke voorgeschiedenis van bloedingen *(Myers, 2007)* |

**Samenvatting literatuur**

**Resultaten**

**Er zijn geen gerandomiseerde studies verricht naar de behandeling van patiënten met een factor XI deficiëntie. De behandeling van factor XI deficiënte patiënten is vooral gericht op het voorkomen van bloedingen rondom invasieve ingrepen en behandelen van**

trauma-gerelateerde bloedingen. Bijkomende risicofactoren op bloedingen bij patiënten met een factor XI deficiëntie zijn additionele stollingsstoornissen, persoonlijke bloedingsvoorgeschiedenis, tandheelkundige ingrepen en ingrepen de tracti orofaryengeus en urogenitalis (Collins, 1995; Brenner, 1997; Salomon, 2006; Myers, 2007).

De opbrengst van factor XI concentraten is 2 IE/dL per IE/kg met een plasma halfwaardetijd van 50 uur (Bolton-Maggs, 1992) . Hierdoor is een dosering van 10-20 IE/kg vaak al voldoende om tijdens ingrepen hemostase te kunnen bereiken. Trombotische complicaties zijn beschreven bij het gebruik van factor XI concentraten (Bolton-Maggs, 2004). De geadviseerde dosis van factor XI concentraten zou niet meer dan 30 IE/kg moeten zijn met een top spiegel van maximaal 70 IE/dL en geen gecombineerd gebruik met tranexaminezuur (Bolton-Maggs, 2004). Een alternatieve therapie zonder trombotisch risico is het geven van plasma (Bolton-Maggs, 2004; Keeling, 2008), waarbij de meeste plasmatransfusies een gemiddelde opbrengst hebben van 70 – 90 IE/dL. Voor kleine ingrepen en hevig menstrueel bloedverlies volstaat monotherapie tranexaminezuur vaak (Berliner, 1992; Lee, 2006).

In een aantal case reports is de ontwikkeling van remmende antistoffen beschreven na het gebruik van factor XI concentraat (Ginsberg, 1993, Teruya, 2000). In 7 van 188 patiënten met een factor XI deficiëntie werd een remmer gevonden na behandeling met een factor XI concentraat (Salomon, 2003). In eerdere studies is behandeling met immuunsuppressie en plasmawisseling verricht (Teruya, 2000), waarbij bloedingen onder controle kwamen met rFVIIa (Kenet, 2009; Livnat, 2009).

**Referenties**


- Berliner S, Horowitz I, Martinowitz U, et al. Dental surgery in patients with severe factor XI deficiency without plasma replacement. Bl Coag Fibrinol 1992;3(4):465-8.
- Bolton-Maggs PH, Young Wan-Yin B, McCraw AH, et al. Inheritance and bleeding in factor XI deficiency. Br J Haematol 1988;69(4):521-8.
- Bolton-Maggs PH, Wensley RT, Kernoff PB, et al. Production and therapeutic use of a factor XI concentrate from plasma. Thromb Haemost 1992;67(3):314-9.
- Bolton-Maggs PH, Patterson DA, Wensley RT, et al. Definition of the bleeding tendency in factor XI-deficient kindreds–a clinical and laboratory study. Thromb Haemost 1995;73(2):194-202.
- Bolton-Maggs PH, Perry DJ, Chalmers EA, et al. The rare coagulation disorders–review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. Haemophilia 2004;10(5):593-628.
- Bolton-Maggs P, Goudemand J, Hermans C, et al. FXI concentrate use and risk of thrombosis. Haemophilia 2014;20(4):e349-51.
- Brenner B, Laor A, Lupo H, et al. Bleeding predictors in factor-XI-deficient patients. Bl Coag Fibrinol 1997;8(8):511-5.
- Chi C, Kadir RA. Inherited bleeding disorders in pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2012;26(1):103-17.
- Collins PW, Goldman E, Lilley P, et al. Clinical experience of factor XI deficiency: the role of fresh frozen plasma and factor XI concentrate. Haemophilia 1995;1(4):227-31.
- Ginsberg SS, Clyne LP, McPhedran P, et al. Successful childbirth by a patient with congenital factor XI deficiency and an acquired inhibitor. Br J Haematol 1993;84(1):172-4.
- Mannucci PM, Duga S, Peyvandi F. Recessively inherited coagulation disorders. Blood 2004;104(5):1243-52.
- Kadir R, Chi C, Bolton-Maggs P. Pregnancy and rare bleeding disorders. Haemophilia 2009;15(5):990-1005.
- Keeling D, Tait C, Makris M. Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. A United Kingdom Haemophilia Center Doctors' Organisation (UKHCDO) guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. Haemophilia 2008;14(4):671-84.
- Kenet G, Lubetsky A, Luboshitz J, et al. Lower doses of rFVIIa therapy are safe and effective for surgical interventions in patients with severe FXI deficiency and inhibitors. Haemophilia 2009;15(5):1065-73.
- Lee CA, Chi C, Pavord SR, et al. The obstetric and gynaecological management of women with inherited bleeding disorders–review with guidelines produced by a taskforce of UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. Haemophilia 2006;12(4):301-36.
- Livnat T, Tamarin I, Mor Y, et al. Recombinant activated factor VII and tranexamic acid are haemostatically effective during major surgery in factor XI-deficient patients with inhibitor antibodies. Thromb Haemost 2009;102(3):487-92.
- Myers B, Pavord S, Kean L, et al. Pregnancy outcome in Factor XI deficiency: incidence of miscarriage, antenatal and postnatal haemorrhage in 33 women with Factor XI deficiency. Bjog 2007;114(5):643-6.
- Palla R, Peyvandi F, Shapiro AD. Rare bleeding disorders: diagnosis and treatment. Blood 2015;125(13):2052-61.
- Peyvandi F, Di Michele D, Bolton-Maggs PH, et al. Classification of rare bleeding disorders (RBDs) based on the association between coagulant factor activity and clinical bleeding severity. J Thromb Haemost 2012;10(9):1938-43.
- Ragni MV, Sinha D, Seaman F, et al. Comparison of bleeding tendency, factor XI coagulant activity, and factor XI antigen in 25 factor XI-deficient kindreds. Blood 1985;65(3):719-24.

- Salomon O, Zivelin A, Livnat T, et al. Prevalence, causes, and characterization of factor XI inhibitors in patients with inherited factor XI deficiency. Blood 2003;101(12):4783-8.
- Salomon O, Steinberg DM, Seligshon U. Variable bleeding manifestations characterize different types of surgery in patients with severe factor XI deficiency enabling parsimonious use of replacement therapy. Haemophilia 2006;12(5):490-3.
- Shpilberg O, Peretz H, Zivelin A, et al. One of the two common mutations causing factor XI deficiency in Ashkenazi Jews (type II) is also prevalent in Iraqi Jews, who represent the ancient gene pool of Jews. Blood 1995;85(2):429-32.
- Teruya J, Styler M. Management of factor XI inhibitor for cardiac intervention: successful treatment with immunosuppressive therapy and plasma exchange. Haemophilia 2000;6(3):158-61.


**Bewijskracht literatuur**

Level 3, 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**

Er zijn geen evidence tabellen, omdat er geen systematisch literatuuronderzoek werd verricht.

**Overwegingen**

<u>Epidemiologie</u>

Factor XI is een zeldzame stollingsstoornis met zowel een autosomaal recessief overervingspatroon, hetgeen resulteert in een prevalentie van 1 op 1.000.000 ernstige aangedane patiënten, en als een autosomaal dominant overervingspatroon met een prevalentie van 1 op 30.000 aangedane patiënten (Mannucci, 2004). In bepaalde bevolkingsgroepen is de prevalentie hoger, zoals bij Ashkenazi Joodse populatie (Shpilberg, 1995).

<u>Klinisch fenotype</u>

De meeste patiënten met een milde factor XI deficiëntie zijn asymptomatisch. In twee UK series met 128 factor XI deficiënte patiënten had 65% geen bloedingssymptomen. Van de patiënten die wel een verhoogde bloedingsneiging hadden, bleken de meeste gecorreleerd aan ingrepen en trauma (Bolton-Maggs, 1988). Met name ingrepen in weefsels met een hoge fibrinolytische activiteit kunnen bij een factor XI deficiëntie bloeden (Palla, 2015), zoals tandextracties, ingrepen in de orofaryngeale holte en tractus urogenitalis (Salomon, 2006). Bij vrouwen met een factor XI deficiëntie wordt hevig menstrueel bloedverlies gemeld en een hogere incidentie op postpartum bloedingen (Bolton-Maggs, 1995). Er is een zeer zwakke correlatie tussen de spiegel van factor XI en de mate van bloedingsneiging: in de EN-RBD registratie studie werd bij 125 factor XI deficiënte patiënten ernstige bloedingen gevonden bij patiënten met een factor XI spiegel van 9 – 41 IE/dL en asymptomatische patiënten hadden een factor XI gehalte van 14 – 39 IE/dL (Peyvandi, 2012).

<u>Pediatrische zorg</u>

Neonaten kunnen een fysiologisch verlaagd factor XI gehalte hebben als gevolg van de nog onrijpe lever. Bij neonaten is een brede range van factor XI activiteit gevonden, van 10 – 68 IE/dL. In de eerste 6 maanden na de geboorte stijgt deze spiegel langzaam door rijping van de lever, waardoor het aan te bevelen is een diagnose factor XI deficiëntie pas na 6 maanden vast te stellen. In het verleden zijn bij neonaten met een factor XI deficiëntie ernstige bloedingen waargenomen tijdens en na het ondergaan van een circumcisie (19% in een UK serie (Collins, 1995) en <2% in een Israëlische studie (Salomon, 2006). Om bloedingen te voorkomen wordt monotherapie tranexaminezuur geadviseerd tot 8 dagen na de circumcisie.

<u>Obstetrische zorg</u>

Het factor XI gehalte stijgt nauwelijks in het derde trimester van de zwangerschap (Kadir, 2009). Postpartum bloedingen traden in twee case series op in 15% van de zwangere vrouwen met een factor XI deficiëntie (Myers, 2007; Chi, 2012). Het optreden van postpartum bloedingen is met name gecorreleerd aan een eerdere voorgeschiedenis van bloedingen in plaats van aan het factor XI

gehalte (Myers, 2007). Het al dan niet opstellen van een partusplan is dan ook met name afhankelijk van de aanwezigheid van bloedingen in de voorgeschiedenis.

## Uitgangsvraag 8 (Factor XIII deficiëntie)

Wat is het therapeutische beleid bij bloedingen en operaties bij een factor XIII deficiëntie?

**Aanbevelingen**

1. Start primaire profylaxe met een factor XIII concentraat onmiddellijk na het stellen van de diagnose ernstige factor XIII deficiëntie (factor XIII < 1 IE/dL).
2. Overweeg profylaxe met een factor XIII concentraat bij matige factor XIII deficiëntie (factor XIII < 30 IE/dL) met een positieve (familie) anamnese voor bloedingen.
3. Start profylaxe in een dosering van 20-40 IE/kg factor XIII concentraat elke 4 weken, waarbij gestreefd wordt naar een dalspiegel tussen 10 en 20 IE/dL.
4. Overweeg bij milde bloedingen en kleine ingrepen alleen tranexaminezuur te geven.
5. Overweeg bij grote bloedingen en grote ingrepen naast tranexaminezuur extra factor XIII concentraat in dosering van 10-40 IE/kg te geven, afhankelijk van het tijdstip van de laatste profylaxe en de grootte van de bloeding en ingreep, en streef naar een dal factor XIII activiteit > 20 IE/dL.
6. Monitor tijdens de zwangerschap intensief de profylaxe en streef naar een factor XIII activiteit van > 20 IE/dL tijdens de hele zwangerschap.
7. Overweeg extra factor XIII concentraat te geven voor de bevalling in dosering van 10 tot 40 IE/kg, afhankelijk van het tijdstip van de laatste profylactische gift.

**Onderbouwing**

**Inleiding**

Factor XIII circuleert in het bloed als een tetrameer en bestaat uit 2 factor XIII A sub-eenheden en 2 factor XIII B sub-eenheden. In bloedplaatjes en in monocyten bestaat factor XIII uit de twee factor XIII A sub-eenheden (Bagoly, 2019). FXIII wordt geactiveerd door trombine, waarbij twee vrije, geactiveerde factor XIII A sub-eenheden ontstaan. Deze verstevigen het stolsel door dwarsverbindingen te maken tussen de fibrinemoleculen onderling, en tussen fibrine en α2-antiplasmine, waardoor de fibrinolyse geremd wordt. Factor XIII draagt ook bij aan weefselherstel en embryonale implanting (Schroeder, 2013).

Factor XIII deficiëntie is een autosomaal recessieve aandoening waarbij er een tekort bestaat aan plasma factor XIII activiteit door kwantitatieve of (zelden) kwalitatieve defecten in het factor XIII A- eiwit (> 95%). Heel zelden wordt factor XIII deficiëntie veroorzaakt door een kwantitatief defect in het factor XIII B- eiwit. De prevalentie van factor XIII deficiëntie is 1 op de 2 000 000 (Mannucci, 2004). Er is een classificatie van factor XIII deficiëntie gemaakt op basis van de associatie tussen de stollingsfactor activiteit en de ernst van de bloedingen (Peyvandi, 2012). De factor XIII activiteit is respectievelijk < 1 IE/dL, < 30 IE/dL, en ≥ 30 IE/dL in ernstige, matige en milde factor XIII deficiëntie.

**Conclusies**

| SORT Grade | Conclusie |
|---|---|
| C | Ernstige bloedingen (navelstompbloedingen, intracraniële bloedingen) komen al op jonge leeftijd frequent voor bij patiënten met homozygote of compound heterozygote factor XIII deficiëntie *(Ivaskevicius, 2007; Viswabandya, 2012)* |

| | |
|---|---|
| C | Patiënten met een factor XIII-B sub-eenheid deficiëntie hebben een milder fenotype dan de patiënten met een factor XIII-A sub-eenheid deficiëntie *(Ivaskevicius, 2007)* |
| C | Er bestaat een sterke associatie tussen factor XIII activiteit en de ernst van de bloedingen *(Peyvandi, 2012; Menegatti, 2017)* |
| C | In een cross-sectionele studie van 33 patiënten hadden patiënten met een ernstige initiële bloeding (oa navelstomp bloeding, intracerebrale bloeding) een factor FXIII activiteit tussen 0 en 11 IE/dL *(Peyvandi, 2012)* |
| C | In een cross-sectionele studie van 64 patiënten was de kans op een ernstige initiële bloeding 50% bij een factor XIII activiteit van 15 IE/dL en > 90% bij een factor XIII activiteit van < 5 IE/dL *(Menegatti, 2017)* |
| B | Profylactisch plasma factor XIII concentraat met initiële dosis van 40 IE/kg elke 4 weken en dalspiegel tussen 5 en 20 IE/dL is veilig en effectief in preventie van spontane bloedingen *(Ashley, 2015)* |
| B | Recombinant factor XIII concentraat in dosering 35 IE/kg elke 4 weken met een gemiddelde dalspiegel van 17 – 19 IE/dL is veilig en effectief in preventie van spontane bloedingen *(Inbal, 2012; Kerlin, 2017; Carcao, 2018)* |
| C | De incidentie van bloedingen bij kleine ingrepen is laag bij gebruik van profylactische dosering van 10 IE/kg plasma factor XIII concentraat voor de ingreep in combinatie met tranexaminezuur *(Naderi, 2017)* |
| C | De incidentie van bloedingen bij kleine ingrepen is laag bij gebruik van profylactische dosering van 35 IE/kg recombinant factor XIII concentraat tot 21 dagen voor de ingreep in combinatie met tranexaminezuur *(Carcao, 2018)* |
| C | De incidentie van bloedingen bij grote ingrepen is laag bij gebruik van 30 tot 50 IE/kg plasma FXIII concentraat vlak voor de ingreep en op dag 3 na de ingreep *(Naderi, 2012)* |
| C | In een literatuur review kreeg 124 van de 136 factor XIII deficiënte vrouwen een miskraam zonder factor XIII concentraat profylaxe. Met factor XIII concentraat profylaxe kregen 5 van de 45 vrouwen met factor XIII deficiëntie een miskraam. *(Sharief, 2013)* |

**Samenvatting literatuur**

**Resultaten**

Er zijn geen gerandomiseerde studies verricht naar de behandeling van patiënten met een factor XIII deficiëntie. In een internationale registratie van 104 patiënten met factor XIII deficiëntie waren de meest belangrijke bloedingssymptomen: subcutane bloedingen (57%), navelstomp bloedingen (56%), spierbloedingen (49%), bloeding na chirurgie (40%), gewrichtsbloedingen (36%), en intracerebrale bloedingen (34%). In deze registratie hadden patiënten met een factor XIII-B sub-eenheid deficiëntie een milder bloedingsfenotype dan de patiënten met een factor XIII-A sub-eenheid deficiëntie (Ivaskevicius, 2007). In een retrospectieve registratie van 88 patiënten in India met factor XIII deficiëntie was navelstrengbloeding het meest frequent voorkomend (83%), gevolgd door subcutane bloedingen (56%), mucosale bloedingen (32%) en intracraniële bloedingen (13%) (Viswabandya, 2012). De eerste bloedingen traden bij 78% van de patiënten op in het eerste levensjaar.

In een cross-sectionele studie van de European Network of Rare Bleeding Disorders (EN-RBD) met in totaal 489 patiënten, waarvan 33 met factor XIII deficiëntie, werd een sterke associatie gevonden tussen factor XIII activiteit in het bloed en de klinische ernst van initiële bloedingen. De factor XIII activiteit in asymptomatische patiënten lag tussen 11 en 51 IE/dL (mediaan 31 IE/dL). Patiënten met spontane ernstige bloedingen (o.a. navelstomp bloeding, intracerebrale bloeding) hadden een factor XIII activiteit tussen 0 en 11 IE/dL (mediaan 0 IE/dL) (Peyvandi, 2012). De vervolgstudie van 64 patiënten, gebruik makend van de Prospective Rare Bleeding Disorders database (PRO-RBDD), laat zien dat de kans op een ernstige bloeding heel snel stijgt bij factor XIII waarden < 20 IE/dL, met een kans van 50% bij een factor XIII activiteit van 15 IE/dL en > 90% bij een factor XIII activiteit van < 5 IE/dL (Menegatti, 2017).

Profylaxe

Door de grote kans op ernstige bloedingen, zoals een intracraniële bloeding, krijgen de meeste patiënten met factor XIII deficiëntie langdurig profylaxe met factor FXIII concentraat. In 2015 werd een prospectieve, multicenter, open-label studie van 52 weken gepubliceerd over het gebruik van plasma-factor XIII concentraat (Fibrogammin®) in 41 patiënten met een congenitale factor XIII deficiëntie (gemiddelde leeftijd 19 jaar, range < 1 jaar-42 jaar). Na een dosis van 40 IE/kg factor XIII concentraat was de maximale plasma concentratie 9 ± 2 IE/dL en de halfwaardetijd 6.6±2.29 dagen (Janbain, 2015). Plasma factor XIII concentraat werd intraveneus gegeven met een initiële dosis van 40 IE/kg elke 4 weken. Er werd een dalspiegel aangehouden van 5 tot 20 IE/dL. Spontane bloedingen die factor XIII concentraat behandeling nodig hadden (primaire eindpunt) traden niet op tijdens de studieperiode (Ashley, 2015). Wel waren er 5 spontane bloedingen zonder factor XIII concentraat behandeling, en 8 trauma gerelateerde bloedingen, waarvan er twee behandeld werden met factor XIII concentraat. Met factor XIII concentraat profylaxe was de gemiddelde bloedingsfrequentie lager dan de historische bloedingsfrequentie (0.37 versus 2.5 bloedingen/patiënt/jaar, respectievelijk). De gemiddelde dalspiegel van factor XIII activiteit lag tussen 12 en 16 IE/dL.

Recombinant factor XIII concentraat (NovoThirteen®) is een recombinant factor XIII product dat alleen factor XIII A- sub eenheid bevat. Het kan dus niet gebruikt worden bij patiënten met factor XIII B sub-eenheid deficiëntie. De farmacokinetiek is ongeveer gelijk aan die van plasma factor XIII concentraat. In een prospectieve studie werden 41 patiënten ≥ 6 jaar (gemiddeld 26.4 jaar; range 7-60 jaar) geïncludeerd met factor XIII A sub-eenheid deficiëntie. Zij kregen om de 4 weken 35 IE/kg recombinant factor XIII concentraat profylactisch toegediend gedurende 1 jaar. De gemiddelde dalspiegel was 19 ± 5 IE/dL. Er traden geen spontane bloedingen op. Wel werden er 5 trauma gerelateerde bloedingen behandeld met factor XIII concentraat. De gemiddelde bloedingsfrequentie was lager dan de historische bloedingsfrequentie (14 vs 2.91 bloedingen/patiënt/jaar, respectievelijk) voor on-demand therapie (Inbal, 2012). Ook in 6 kinderen < 6 jaar oud (gemiddeld 3 jaar; range 1-4 jaar) was profylactische toediening met recombinant factor XIII concentraat (elke 4 weken, 35 IE/kg) veilig en effectief. Er traden geen bloedingscomplicaties op tijdens 1 jaar follow-up. Alle gemeten dalspiegels waren > 10 IE/dL (gemiddeld 19 IE/dL) (Kerlin, 2017).

In de follow-up studie van Carcao et al. (Carcao, 2018) kregen 60 patiënten (gemiddelde leeftijd 26 jaar; range 7-77 jaar) recombinant factor XIII concentraat (35 IE/kg elke 4 weken) toegediend voor > 1 jaar, hierbij was de gemiddelde bloedingsfrequentie 0.043/patiënt/jaar en de gemiddelde spontane bloedingsfrequentie 0.011/patiënt/jaar. De gemiddelde factor XIII dalspiegel was 17 IE/dL. Er ontstonden geen remmers.

Chirurgie

Naderi et al. beschreven 164 kleine en grote operaties in patiënten met factor XIII deficiëntie (mediane leeftijd 14 jaar; range 15 dagen – 47 jaar), die maandelijks 10 IE/kg factor XIII concentraat kregen als profylaxe. De operaties werden gepland vlak voor de maandelijkse profylaxe gift. Kleine operaties (n=27) kregen 10 IE/kg voor de procedure samen met tranexaminezuur; 30 IE/kg factor XIII concentraat en tranexaminezuur werd gegeven voor circumcisies (n=30). Bij grote ingrepen werd 30 IE/kg factor XIII concentraat gegeven voor de ingreep en op dag 3 (n=88). De behandeling van neurochirurgische ingrepen bestond uit 50 IE/kg

factor XIII concentraat voor de ingreep en op dag 3 (n=11). Twee patiënten kregen een bloeding: 1 patiënt op dag 4 na circumcisie en 1 patiënt op dag 6 na hysterectomie.

In de studie van Carcao et al. werden onder profylaxe met factor XIII concentraat 12 kleine chirurgische ingrepen (meeste tandheelkundige ingrepen) verricht zonder extra factor XIII concentraat. Deze ingrepen vonden plaats binnen 7 (n=8) of binnen 10-21 dagen (n=4) na de laatste profylactische dosis van 35 IE/kg. Bij 4 procedures (tandheelkundige ingrepen en colonscopie) werd tranexaminezuur gegeven (Carcao, 2018). Er traden geen bloedingen op tijdens en na de ingrepen (Carcao, 2018).

Obstetrie

Vrouwen met factor XIII deficiëntie hebben een groot risico op miskramen. Een literatuur review van case series en case reports laat zien dat 124 van de 136 vrouwen met factor XIII deficiëntie een miskraam kregen zonder profylaxe met een factor XIII concentraat. Met profylaxe hadden 5 van de 45 vrouwen met factor XIII deficiëntie een miskraam (Sharief, 2013). Tijdens de zwangerschap daalt de factor XIII activiteit (Sharief, 2014). Hogere dalwaarden zijn noodzakelijk om bloedingen te voorkomen. Daarom wordt de frequentie en/of dosis van factor XIII concentraat tijdens de zwangerschap vaak verhoogd (Naderi, 2012; Sharief, 2013). In een prospectieve observationele studie in Iran kregen 17 vrouwen 10 IE/kg factor XIII concentraat elke 4 weken voor de zwangerschap en elke 2 weken tijdens de zwangerschap. Factor XIII activiteit werd niet bepaald. Alle vrouwen voltooiden de zwangerschap met succes (Naderi, 2012). In de systematische literatuur review van Sharief et al. was de factor XIII activiteit bij 41 zwangere vrouwen die met factor XIII concentraat profylaxe een succesvolle zwangerschap en bevalling hadden, tussen 3 en 70 IE/dL (mediaan 12 IE/dL) gedurende de zwangerschap en tussen 19 en 62 IE/dL (mediaan 35 IE/dL) tijdens de bevalling (Sharief, 2013). Desondanks was de frequentie van postpartum bloedingen hoog: deze trad op bij 16 van de 65 bevallingen (25%). Bij 8 van de 65 bevallingen was geen factor XIII concentraat gegeven.

**Referenties**


- Ashley C, Chang E, Davis J, et al. Efficacy and safety of prophylactic treatment with plasma-derived factor XIII concentrate (human) in patients with congenital factor XIII deficiency. Haemophilia 2015;21(1):102-108.
- Bagoly Z, Muszbek L. Factor XIII: What does it look like? J Thromb Haemost 2019;17(5):714-716.
- Carcao M, Altisent C, Castaman G,et al. Recombinant FXIII (rFXIII-A2) Prophylaxis Prevents Bleeding and Allows for Surgery in Patients with Congenital FXIII A-Subunit Deficiency. Thromb Haemost 2018;118(3):451-460.
- Inbal A, Oldenburg J, Carcao M, et al. Recombinant factor XIII: a safe and novel treatment for congenital factor XIII deficiency. Blood 2012;119(22):5111-5117.
- Ivaskevicius V, Seitz R, Kohler HP, ey al. International registry on factor XIII deficiency: a basis formed mostly on European data. Thromb Haemost 2007;97(6):914-921.
- Janbain M, Nugent DJ, Powell JS, et al. Use of Factor XIII (FXIII) concentrate in patients with congenital FXIII deficiency undergoing surgical procedures. Transfusion 2015;55(1):45-50.
- Kerlin BA, Inbal A, Will A, et al. Recombinant factor XIII prophylaxis is safe and effective in young children with congenital factor XIII-A deficiency: international phase 3b trial results. J Thromb Haemost 2017;15(8):1601-1606.
- Mannucci PM, Duga S, Peyvandi F. Recessively inherited coagulation disorders. Blood 2004;104(5):1243-1252.
- Menegatti M, Palla R, Boscarino M, et al. Minimal factor XIII activity level to prevent major spontaneous bleeds. J Thromb Haemost 2017;15(9):1728-1736.
- Menegatti M, Peyvandi F. Treatment of rare factor deficiencies other than hemophilia. Blood 2019;133(5):415-424.
- Mumford A D, Ackroyd S, Alikhan R, et al. Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol 2014;167(3):304-326.
- Naderi M,Haghpanah S, Miri-Aliabad G et al. A large case series on surgical outcome in congenital factor XIII deficiency in Iran. J Thromb Haemost 2017;15(12):2300-2305. .
- Peyvandi F, Di Michele D, Bolton-Maggs PH, et al. Classification of rare bleeding disorders (RBDs) based on the association between coagulant factor activity and clinical bleeding severity. J Thromb Haemost 2012;10(9):1938-1943.
- Peyvandi F, Palla R, Menegatti M, et al. Coagulation factor activity and clinical bleeding severity in rare bleeding disorders: results from the European Network of Rare Bleeding Disorders. J Thromb Haemost 2012;10(4):615-621.
- Schroeder V, Kohler HP. New developments in the area of factor XIII. J Thromb Haemost 2013;11(2):234-244.
- Sharief LA, Kadir RA. Congenital factor XIII deficiency in women: a systematic review of literature. Haemophilia 2013;19(6):e349-357.
- Sharief LT, Lawrie AS, Mackie IJ, et al. Changes in factor XIII level during pregnancy. Haemophilia 2014;20(2):e144-148.
- Viswabandya A, Baidya S, Nair SC, et al. Correlating clinical manifestations with factor levels in rare bleeding disorders: a

report from Southern India. Haemophilia 2012;18(3):e195-200.

**Bewijskracht literatuur**

Level 3, consistent

**Zoeken en selecteren**

Er werd voor deze uitgangsvraag geen systematisch literatuuronderzoek verricht. Er werd gebruik gemaakt van eerdere gepubliceerde evidence-based richtlijn uit 2014, aangevuld met bij de auteurs bekende relevante reviews en studies.

**Zoekverantwoording**

Niet van toepassing.

**Evidence tabellen**

Er zijn geen evidence tabellen, omdat er geen systematisch literatuuronderzoek werd verricht.

**Overwegingen**

Profylaxe

Factor XIII activiteit bij gezonde neonaten varieert tussen 27 en 131 IE/dL. De diagnose factor XIII deficiëntie is dus goed te stellen in (navelstreng)bloed op de neonatale leeftijd. Aangezien ernstige bloedingen, o.a. intracraniële bloedingen, spontaan voorkomen vanaf jonge leeftijd, is het noodzakelijk om snel na de diagnose te starten met profylactisch factor XIII concentraat (Ivaskevicius, 2007; Viswabandya, 2012).

Er bestaat een duidelijk associatie tussen factor XIII activiteit in het bloed en de ernst van de bloedingen. Uit de literatuur wordt niet helemaal duidelijk welke dalspiegel aangehouden moet worden tijdens profylactische behandeling. De studie van Menegatti raadt een dalspiegel aan van 15 IE/dL bij initiële profylaxe. Dit komt overeen met het advies van het “British Committee for Standards in Haematology (BCSH)”. Zij adviseren op basis van de hierboven genoemde profylaxe studies, te starten met profylactisch factor XIII concentraat in een dosering van 20 tot 40 IE/kg elke 4 weken, strevend naar een dalspiegel tussen 10 en 20 IE/dL. In een recente review van 2019 in Blood adviseert Menegatti om profylactisch plasma factor XIII concentraat te starten in dosering van 20-40 IE/kg elke 4 weken en recombinant factor XIII concentraat in een dosering van 35 IE/kg elke 4 weken.

Behandeling bloedingen en chirurgie

Door de lange halfwaarde tijd van factor XIII concentraat en op basis van onder andere de studies van Naderi et al. en Carcao et al. adviseert de BCSH om kleine bloedingen en kleine ingrepen te behandelen met alleen tranexaminezuur (Mumford, 2014). Voor grote bloedingen en ingrepen wordt geadviseerd om een extra toediening plasma factor XIII concentraat (10 – 40 IE/kg) te overwegen, afhankelijk van het tijdstip van de laatste profylaxe gift en de ernst van de bloeding. Menegatti adviseert om factor XIII activiteit > 20 IE/dL te houden tijdens operaties (Mumford, 2014; Menegatti, 2019).

Obstetrie

Profylactisch factor XIII concentraat is noodzakelijk om miskramen te voorkomen bij vrouwen met ernstige factor XIII deficiëntie. Er worden hogere dalwaarden van factor XIII geadviseerd bij zwangere vrouwen met factor XIII deficiëntie om subchoriale hematomen en vervolgens miskramen te voorkomen. Het is daarom belangrijk om het profylactisch beleid bij zwangeren goed te monitoren. Het is niet duidelijk welke dalspiegel aangehouden moet worden voor een succesvolle zwangerschap en veilige bevalling. De BSCH adviseert om de factor XIII profylaxe te intensiveren naar elke 2 à 3 weken om de factor XIII activiteit > 20 IE/dL te houden tijdens de zwangerschap en een extra toediening factor XIII concentraat (10-40 IE/kg) te overwegen bij de bevalling, afhankelijk van het tijdstip van de laatste factor XIII concentraat gift/toediening (Mumford, 2014). Menegatti et al. adviseert om de dalspiegel > 10 – 20 IE/dL te houden tot de 22$^{ste}$ week van de zwangerschap. Bij het begin van de bevalling adviseren zij factor XIII activiteit te verhogen tot > 30 IE/dL door de intervallen tussen de factor XIII concentraat toedieningen te verkorten (Menegatti, 2019).

## Addendum

**Tabel 1. Doseringsschema langdurige profylaxe en streefdalspiegels**

| Zeldzame stollingsfactor deficiëntie | Dosering hemostase product | Geadviseerde streefdalspiegel | Halfwaardetijd product |
|---|---|---|---|
| Fibrinogeen | Fibrinogeen concentraat 30-60 mg/kg eenmaal per week | > 0,5 g/L | 2 – 4 dagen |
| Protrombine | PCC 20 – 40 IE factor II/kg eenmaal per week[#]<br>Plasma 10-15 ml/kg eenmaal per week | > 10 IE/dL | 3 – 4 dagen (PCC)<br>36 uur (plasma) |
| Factor V | Plasma 20ml/kg 2 maal per week | > 20 IE/dL | 36 uur (plasma) |
| Factor VII | Recombinant FVIIa 20 – 40 µg/kg 3 maal per week<br>Pd FVII 10 – 40 IE/kg | >10 IE/dL | 3 uur (rFVIIa)<br>4 – 6 uur (pdFVII) |
| Factor X | PCC 20 – 30 IE factor X/kg 2 tot 3 maal per week[#]<br>Factor X concentraat 20 -40 IE/kg 1 tot 2 per week<br>Plasma 15-25 ml/kg eenmaal per week | >10 IE/dL (volwassenen)<br>>20 IE/dL (kinderen) | 3- 4 dagen (PCC)<br>40 uur (factor X product)<br>36 uur (plasma) |
| Factor XI | Geen data beschikbaar | | 40 -70 uur |
| Factor XIII | Factor XIII concentraat 20 – 40 IE/kg elke 4 weken | 10-20 IE/dL | 9 – 12 dagen |

*[#] Flacons PCC (Protrombinecomplex concentraat) zijn gelabeld met het aantal eenheden factor IX dat er in zit. Echter het aantal eenheden factor II en factor X verschillen per merk PCC. Er moet dus gedoseerd worden op het aantal eenheden factor II respectievelijk factor X dat voor het desbetreffende product in*

*het farmacotherapeutisch kompas vermeld staat. Voor zowel factor II als voor factor X geldt dat toediening van 1IE factor II of FX per kg lichaamsgewicht leidt tot een stijging van de factor II, respectievelijk factor X van 2 IE/dL.*

**Tabel 2. Doseringsschema van kleine ingrepen/bloeding en grote ingrepen/bloedingen**

| Zeldzame stollingsfactor deficiëntie | Kleine ingrepen / bloedingen[#] | | Grote ingrepen / bloedingen[##] | |
|---|---|---|---|---|
| | Dosering hemostase product | Streefdal-spiegel | Dosering hemostaseproduct | Streefdal-spiegel |
| Fibrinogeen | Fibrinogeen concentraat 30-60 mg/kg eenmaal per dag voor max. 3 dagen | >0,5-1 g/L | Fibrinogeen concentraat 60-90 mg/kg eenmaal per dag voor max 5-10 dagen | >1,5 g/L |
| Protrombine | PCC 20-40 IE factor II/kg eenmaal elke 3 dagen[+]<br><br>Plasma 10-15 ml/kg eenmaal per dag voor max. 3 dagen | >10 IE/dL | PCC 20-40 IE factor II/kg eenmaal elk 2 dagen voor max. 5-10 dagen[+]<br><br>Plasma 20ml/kg eenmaal per dag voor max. 5-10 dagen | >20 IE/dL |
| Factor V | Plasma 15-20 ml/kg eenmaal per dag voor max. 3 dagen | >20 IE/dL | Plasma 20-25 ml/kg eenmaal per dag tot max 5-10 dagen | >20 IE/dL |
| Factor VII | Recombinant FVIIa 20-30 µg/kg elke 12 uur voor max 2-3 dagen<br><br>pdFVII 15 – 30 IE/kg elke 12 uur voor max 2-3 dagen | >10 IE/dL | Recombinant FVIIa 15-30 µg/kg elke 4-6 uur tot max 5-7 dagen<br><br>pdFVII 20 – 40 IE/kg elke 4-6 uur voor max 5-7 dagen | >20 – 30 IE/dL |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Factor X | Factor X concentraat 10-20 IE/kg eenmaal per dag tot max 3 dagen<br><br>PCC 10 IE factor X/kg eenmaal per dag tot max. 3 dagen+<br><br>Plasma 10-15 ml/kg eenmaal per dag tot max 3 dagen | >10 IE/dL | Factor X concentraat 20-30 IE/kg eenmaal per dag tot max 5-7 dagen<br><br>PCC 20-30 IE factor X/kg eenmaal per dag per dag tot max 5-7 dagen+<br><br>Plasma 20-25 ml/kg eenmaal per dag tot max 5-7 dagen | >20 IE/dL |
| Factor XI | Geen onderscheid in omvang procedure voor dosering:<br>Factor XI concentraat 10-15 IE/kg eenmaal elke 2 dagen<br><br>Plasma 15 – 25 ml/kg eenmaal per dag | > 20 – 30 IE/dL | | |
| Factor XIII | Factor XIII concentraat 10 IE/kg eenmalig | >5 IE/dL | Factor XIII concentraat 20-40 IE/kg eenmaal elke 7 dagen | >20 IE/dL |

**#Kleine ingrepen = ingrepen/bloedingen waarbij geen langdurige verhoging van stollingsfactor spiegel wordt aanbevolen zoals epistaxis, beginnende haemartros en tandvleesbloedingen.**

**##grote ingrepen/bloedingen = ingrepen/bloedingen waarbij na een oplaaddosering gedurende meerdere dagen een minimale stollingsfactorspiegel nagestreefd moet worden, zoals een voortschrijdende spier- en gewrichtsbloeding, andere ernstige bloedingen en ernstig trauma**

**+** ***Flacons PCC (Protrombinecomplex concentraat) zijn gelabeld met het aantal eenheden factor IX dat er in zit. Echter het aantal eenheden factor II en factor X verschillen per merk PCC. Er moet dus gedoseerd worden op het aantal eenheden factor II respectievelijk factor X dat voor het desbetreffende product in het farmacotherapeutisch kompas vermeld staat. Voor zowel factor II als voor factor X geldt dat toediening van 1IE factor II of factor X per kg lichaamsgewicht leidt tot een stijging van de factor II, respectievelijk factor X van 2 IE/dL.***

## Bijlagen