

Nieuwe richtlijn diagnostiek en behandeling van hemofilie en aanverwante hemostasestoornissen

New Dutch guidelines for diagnosis and treatment of haemophilia and allied disorders

Auteurs F.W.G. Leebeek en E.P. Mauser-Bunschoten

Trefwoorden DDAVP, draagster, factor IX, factor VIII, hemofilie, stollingsfactorconcentraat, trombocytopathie, ziekte van von Willebrand

Keywords carrier, coagulation factor concentrate, DDAVP, factor IX, factor VIII, haemophilia, thrombocytopathy, von Willebrand disease

Samenvatting

Recentelijk is een nieuwe richtlijn voor de diagnostiek en behandeling van hemofilie en aanverwante hemostasestoornissen, zoals de ziekte van von Willebrand, gepubliceerd. Deze richtlijn is opgesteld door hemofiliebehandelaars in samenwerking met andere medisch specialisten die betrokken zijn bij de behandeling van hemofiliepatiënten en de Nederlandse Vereniging van Hemofilie-Patiënten. In dit artikel vatten we de belangrijkste nieuwe ontwikkelingen samen over diagnostiek en behandeling van hemofilie en over de organisatie van de zorg in Nederland. De Nederlandse Vereniging van Hemofilie Behandelaars hoopt door middel van deze richtlijn de kwaliteit van de zorg voor patiënten met hemofilie en aanverwante hemostasestoornissen in Nederland te optimaliseren.

(Ned Tijdschr Hematol 2010;7:107-14)

Summary

Recently new guidelines for the diagnosis and treatment of hemophilia and allied disorders, including von Willebrand disease for the Netherlands have been published. These guidelines were written by the Dutch Hemophilia Treaters Society, in co-operation with other specialists involved in hemophilia care and the National Hemophilia Patient Society. This article summarizes the most important new developments on diagnosis and care of hemophilia. Also the organization of hemophilia care in the Netherlands is discussed briefly. With these guidelines the Dutch Hemophilia Treaters organization aims to optimize the care for patients with hemophilia and other bleeding disorders.

Inleiding

In 1987 werd het eerste hemofilie consensusdocument opgesteld, waarin aan de hand van stellingen landelijke overeenstemming werd bereikt over de behandeling van hemofilie, om zo voorwaarden te creëren voor een optimale behandeling van hemofiliepatiënten.¹ In 1996 volgde een nieuwe consensus

hemofiliebehandeling, waarin nieuwe ontwikkelingen werden samengevat.²

De afgelopen jaren zijn er veel ontwikkelingen geweest in hemofiliebehandeling en zijn er nieuwe inzichten verkregen in de behandeling van complicaties. De belangrijkste verandering in de afgelopen jaren in de hemofiliezorg betreft de aanwijzing van

Tabel 1. Specificatie van de omschrijving 'hemofilie' en aanverwante hemostasestoornissen.

congenitale hemofilie A
draagster van hemofilie A
verworven hemofilie A
congenitale hemofilie B
draagster van hemofilie B
verworven hemofilie B
morbus von Willebrand waarvoor behandeling met stollingsproducten nodig is
verworven morbus von Willebrand
congenitale (geïsoleerde) stollingsfactordeficiënties
congenitale trombocytopathie

Tabel 2. Hemofiliebehandelcentra in Nederland.

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

hemofiliebehandelcentra in het jaar 2000, zoals vastgelegd in de beleidsvisie 'Hemofilie en aanverwante stoornissen' van de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport.³ In *Tabel 1* is aangegeven welke aandoeningen hiertoe behoren. De zorg is nu geconcentreerd in hemofiliebehandelcentra in de academische ziekenhuizen en een beperkt aantal algemene ziekenhuizen (zie *Tabel 2*). Het doel van de concentratie van zorg is te komen tot verbetering van de behandeling van patiënten met hemofilie en andere stollingsstoornissen. De afgelopen jaren heb-

ben stollingsfactorproducten een sterke ontwikkeling doorgemaakt. Er zijn meer en albumine-vrije recombinant factor VIII (FVIII)-concentraten en er is een recombinant FIX-product op de markt gekomen. Plasmaproducten zijn veiliger geworden en nieuwe besmettingen met door bloedoverdraagbare virussen of andere ziekteverwekkers zijn niet meer gemeld. Wetenschappelijk gezien is er in het afgelopen decennium veel vooruitgang geboekt. Door middel van cohortonderzoek was de waarde van profylaxe ter voorkoming van bloedingen reeds aan-

Tabel 3. Substitutie met factor VIII (FVIII) en FIX bij hemofilie A en B (oplaaddosis en onderhoudsdosering bij intermitterende (IT) en continue toediening (CI)).

Ernst van de bloeding	Initiële dosis (E/kg, bolusinjectie)		Initiële streef plasmaspiegel (IE/ml)	Onderhoudsdosis tijdens IT (E/kg)		Streef plasmaspiegel tijdens IT (IE/ml)	Streef plasmaspiegel tijdens CI (IE/ml)
	FVIII	FIX		FVIII (2 dd)	FIX (1 dd)		
licht	15	30	0,3	-	-	-	
ernstig	25	50	0,5	12,5	25	>0,25	>0,40
levensbedreigend	50	100	1,0	25	50	>0,50	>0,80

getoond, maar recentelijk zijn de eerste gerandomiseerde studies uitgevoerd, waarin de waarde van profylaxe van hemofilie A-patiënten met stollingsfactorconcentraten werd bevestigd.⁴

De hemofiliebehandelaars, verenigd in de Nederlandse Vereniging van Hemofilie Behandelaars (NVHB) hebben een nieuwe richtlijn opgesteld in samenwerking met andere medisch specialisten, die betrokken zijn bij de behandeling van hemofiliepatiënten en de Nederlandse Vereniging Van Hemofilie-Patiënten (NVHP).⁵ Bij het opstellen van de richtlijn is gebruikgemaakt van literatuurstudies en literatuur-zoekstrategieën. De literatuur werd ingedeeld naar de mate van bewijskracht. Indien dit mogelijk was, werden de aanbevelingen gebaseerd op ondersteunend bewijs uit wetenschappelijk onderzoek, anders werd de 'expert opinion' weergegeven.^{6,7} De NVHB hoopt door middel van deze richtlijn de kwaliteit van de zorg voor patiënten met hemofilie en aanverwante stoornissen te optimaliseren.

Hemofilie en andere erfelijke stollingsstoornissen

Hemofilie is een zeldzame, erfelijke vorm van bloederziekte met een geslachtsgebonden overervingspatroon. Dit betekent dat alleen mannen hemofilie kunnen krijgen en vrouwen als draagster de ziekte doorgeven. In Nederland zijn ongeveer 1.600 patiënten met hemofilie. Bij ongeveer 90% van de patiënten wordt de bloedingsneiging veroorzaakt door een tekort aan stollingsfactor VIII (FVIII, hemofilie A), bij de overigen berust dit op een tekort aan stollingsfactor IX (FIX, hemofilie B). De afwijking wordt veroorzaakt door mutaties in het *FVIII*- en *FIX*-gen. Hemofilie komt voor in verschillende mate van ernst, wat is gebaseerd op de hoeveelheid FVIII of FIX die in de circulatie aanwezig is. Men spreekt van ernstige hemofilie indien het FVIII- of FIX-gehalte <0,01 E/ml is, matig-ernstige hemofilie indien dit gehalte 0,01-0,05 E/ml is, en milde hemofilie indien het ge-

halte 0,05-0,40 E/ml is. Bij ernstige hemofilie treden vaak spontaan bloedingen op, bijvoorbeeld in spieren en gewrichten, bij matig-ernstige en milde hemofilie treden bloedingen met name op na trauma of bij ingrepen. Ook andere erfelijke stollingsfactordeficiënties, waaronder ziekte van von Willebrand, een tekort aan fibrinogeen, factor II, V, VII, X, XI en XIII, en erfelijke bloedplaatjesfunctiestoornissen leiden tot een bloedingsneiging. De aard en ernst van de bloedingsymptomen, alsmede de behandeling is afhankelijk van de ontbrekende stollingsfactor.

Behandeling van hemofilie

In het geval van bloedingen of voor operatieve ingrepen worden patiënten met hemofilie behandeld met stollingsfactorconcentraten. Tegenwoordig wordt veelal gebruikgemaakt van recombinant stollingsfactorproducten, die nu zowel voor hemofilie A als B beschikbaar zijn. Omdat patiënten met ernstige hemofilie vaak spontane bloedingen hebben in met name gewrichten en spieren, krijgt het overgrote deel van de patiënten ter voorkoming hiervan 2 tot 3-maal per week intraveneus stollingsfactoren toegediend (profylactische behandeling). Deze patiënten behandelen zichzelf doorgaans thuis of, in geval van jonge kinderen, worden zij door hun ouders/verzorgers geprikt. Hiervoor krijgen de patiënten of ouders/verzorgers een zorgvuldige instructie en training. De dosis en frequentie van toediening van stollingsfactorconcentraten is afhankelijk van het klinisch beeld en wordt voorgeschreven door de artsen van het hemofiliebehandelcentrum. Bij acute bloedingen dient zo snel mogelijk stollingsfactorconcentraat te worden toegediend, waarna eventueel verdere diagnostiek kan plaatsvinden. Behandeling met stollingsfactorconcentraten kan zowel via bolusdoseringen (intermitterende toediening) plaatsvinden, als via continue infusie. De dosering en duur van de behandeling is sterk afhankelijk van de aard en ernst van de bloeding (zie *Tabel 3*). In de richtlijn

wordt de behandeling van bloedingen in specifieke situaties, zoals spierbloedingen of hoofdtrauma, uitgebreid besproken. Een invaliderende en veel voorkomende bloeding betreft de gewrichtsbloeding. Deze dient direct te worden behandeld om schade in het gewricht zo veel mogelijk te beperken. Daarnaast wordt geadviseerd om zolang er een bewegingsbeperking is, bijvoorbeeld bij een bloeding in de knie, enkel of heup, met krukken te lopen. Als de bloeding 24 uur is gestopt, kan geleidelijk worden belast. Oefentherapie wordt geadviseerd als er na stoppen van de bloeding restverschijnselen zijn. Pijnbestrijding dient bij hemofiliepatiënten adequaat te zijn, waarbij NSAIDs relatief gecontra-indiceerd zijn. De voorkeur gaat uit naar paracetamol, eventueel gecombineerd met codeïne. Ook kunnen COX-2-remmers worden toegepast. Indien er onvoldoende respons is, kunnen morfinepreparaten worden overwogen.

Operaties vinden plaats in hemofiliebehandelcentra, omdat FVIII- of FIX-spiegels moeten worden bepaald en daar de expertise aanwezig is om de operaties te begeleiden. Voor iedere operatie dient overlegd te worden met de hemofiliebehandelaar. Afhankelijk van de aard van de ingreep, de ernst van de hemofilie en het gewicht van de patiënt wordt de dosering van de stollingsfactoren vastgesteld. Voor aanvang van de operatie dient het stollingsfactorgehalte in het bloed bekend te zijn. De duur van toediening varieert sterk en stollingsfactorministering substitutie kan soms tot enkele weken na de operatie noodzakelijk zijn. Bij milde hemofilie A kan ook 1-deamino-8-D-arginine-vasopressine (DDAVP; ook bekend als desmopressine) worden gebruikt, mits tevoren de respons op DDAVP bekend is door een testdosering te geven.

Kinderen met hemofilie

Jaarlijks worden in Nederland ongeveer 40 kinderen geboren met hemofilie, waarvan bijna de helft ernstige hemofilie heeft. Bij ongeveer 30-50% van de kinderen met hemofilie berust de aandoening op een spontane mutatie en is de familieanamnese negatief. Dit kan leiden tot langdurige vertraging in het stellen van de diagnose en soms tot verdenking van kindermishandeling. Bij alle kinderen met een bloedingsneiging dient daarom stollingsdiagnostiek te worden ingezet. Geadviseerd wordt om een volledig bloedbeeld, protrombinetijd, 'activated partial thromboplastin time' (APTT), fibrinogeen, FVIII, FIX, vonwillebrandactiviteit en een test voor de

functie van de primaire hemostase, bijvoorbeeld de Platelet Function Analyzer-100® te verrichten. Indien de diagnose 'hemofilie 'A' of 'B' wordt gesteld, wordt een kind bij bloedingen behandeld met recombinant stollingsfactorconcentraat. Alle vaccinaties worden subcutaan toegediend en niet intramusculair, omdat dit tot ernstige spierbloedingen kan leiden. Kinderen met ernstige hemofilie starten na de eerste gewrichtsbloeding of na een andere ernstige bloeding met profylactische behandeling. Een van de complicaties van de infusie van FVIII bij patiënten met hemofilie A is het optreden van remmende antistoffen. Dit treedt op bij ongeveer 30% van de kinderen met ernstige hemofilie A. Daarom wordt met regelmaat een titer van remmende antistoffen bepaald. Indien een remmende antistof wordt vastgesteld, is behandeling met stollingsfactorconcentraat niet meer effectief en dienen bloedingen te worden behandeld met geactiveerd protrombinecomplexconcentraat of recombinant factor VIIa. Om de remmende antistoffen te elimineren wordt gestart met immuuntolerantietherapie volgens gestandaardiseerde protocollen. Hierbij wordt 3 tot 7 dagen per week een hoge dosis van hetzelfde stollingsfactorconcentraat toegediend waarop de remmer is ontstaan. Bij de meeste patiënten wordt tolerantie bereikt na 6-12 maanden, waarna zij weer normaal met FVIII behandelbaar zijn.

De diagnose 'hemofilie' geeft uiteraard veel psychosociale problemen, waarvoor in de behandelcentra veel aandacht wordt besteed, zoals ondersteuning door hemofilieverpleegkundigen en maatschappelijk werkers voor zowel de kinderen als de ouders.

Draagsters van hemofilie

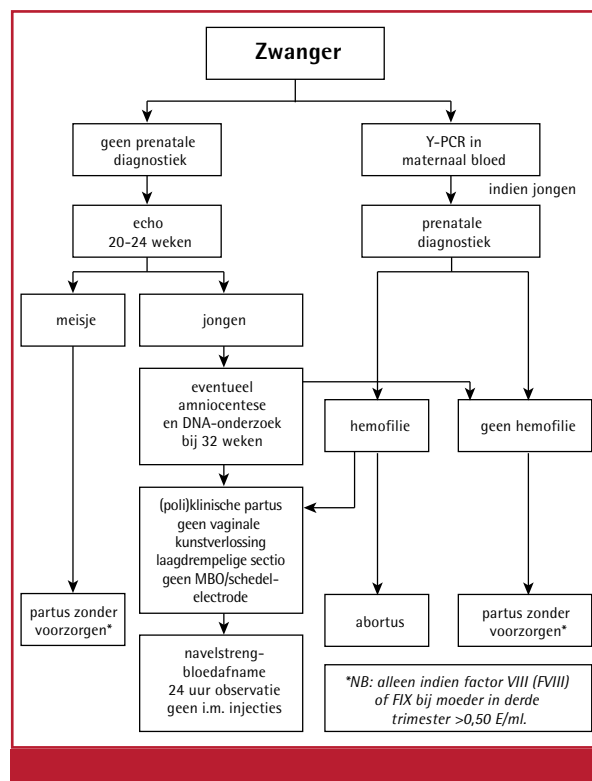
Indien de diagnose 'hemofilie' bij een jongen wordt gesteld is het advies om in de familie onderzoek te doen naar draagsters. Bij deze (potentiële) draagsters wordt het stollingsfactorniveau bepaald op de kinderleeftijd en genetisch onderzoek vindt plaats vanaf de leeftijd van 16 jaar. In een recent onderzoek onder draagsters in Nederland was het gemiddelde FVIII- of FIX-gehalte 0,60 IE/ml, met een spreiding van 0,05-2,19 IE/ml.⁸ Draagsters van hemofilie met een verlaagd FVIII of FIX (<0,50 IE/ml) hebben potentieel een verhoogde bloedingsneiging. Draagsters wordt geadviseerd om zich te laten registreren en behandelen in een hemofiliebehandelcentrum. Zij kunnen dan een behandeladvies krijgen bij bloedingen en rondom operaties, zoals ook voor hemofiliepatiënten geldt. Draagsters hebben vaak last van

menorrhagie, waarvoor behandeling met tranexaminezuur, DDAVP of de pil mogelijk is. Voor alle draagsters van hemofilie is erfelijkheidsvoorlichting en begeleiding rondom zwangerschap noodzakelijk. Bij kinderwens dient bijtijds contact te worden opgenomen met een hemofiliebehandelcentrum voor genetische adviezen en eventueel aanvullend onderzoek. Aan de behandelcentra in de academische ziekenhuizen is een afdeling Klinische Genetica verbonden. Voor alle zwangere draagsters wordt het beleid rondom de partus voor zowel moeder als kind in overleg tussen hematoloog, kinderarts, klinisch geneticus en gynaecoloog opgesteld. Indien het een jongen betreft met (mogelijk) hemofilie, heeft een zo atraumatisch mogelijke partus de voorkeur. Uiteraard dient microbloedonderzoek, plaatsing van een schedelelectrode en een kunstverlossing bij een kind met (mogelijk) hemofilie te worden vermeden. Er bestaat een lage drempel voor een sectio caesarea. In *Figuur 1* is een beslisboom opgenomen met het beleid betreffende prenataal onderzoek en partus bij zwangere draagsters. Voor verdere details verwijzen wij naar hoofdstuk 3 van de richtlijn.⁵

Ouderen met hemofilie

Inmiddels is door de behandeling met stollingsfactoren de levensverwachting van hemofiliepatiënten in Nederland gestegen tot boven de 70 jaar, als de infecties met hepatitis-C-virus en hiv buiten beschouwing worden gelaten. Dit betekent dat deze patiëntengroep ook te maken krijgt met de 'normale' comorbiditeit ten gevolge van de toegenomen levensverwachting. De hemofiliebehandelaar moet dan ook betrokken worden bij de coördinatie van de zorg, bijvoorbeeld rondom medische interventies. In de nieuwe richtlijn is voor het eerst een hoofdstuk opgenomen over de oudere hemofiliepatiënt. Er worden aanbevelingen gedaan voor het beleid rondom cardiovasculaire (niet-chirurgische) interventies en het gebruik van anticoagulantia voor patiënten met ischemische hart- en vaatziekten. In het algemeen dient antistollingstherapie bij hemofiliepatiënten te worden vermeden. Bij patiënten die een hersen- of hartinfarct hebben meegemaakt kan dit echter geïndiceerd zijn. Een lage dosis aspirine wordt vaak goed verdragen. Bij patiënten die een stentplaatsing hebben ondergaan, wordt geadviseerd om zowel aspirine als clopidogrel te gebruiken, en tegelijkertijd profylactische dosering van FVIII of FIX toe te dienen.

Bij de oudere patiënten zijn er ook complicaties van



Figuur 1. Beslisboom voor het beleid bij zwangere draagsters van hemofilie A of B.

hemofilie ten gevolge van recidiverende gewrichtsbloedingen in het verleden. Hierdoor is er vaak een ernstige hemofiliearthropathie die een speciale, multidisciplinaire behandeling en begeleiding vereist samen met orthopedisch chirurgen, revalidatieartsen en fysiotherapeuten. In de afgelopen decennia zijn er vele gewrichtsvervangende operaties verricht van de knie en heup, maar ook van enkel of schouder. Alleen patiënten met een pijnlijke invaliderende artropathie die niet reageert op conservatieve behandeling, komen in aanmerking voor gewrichtsvervangende operaties of enkelartrodesen.

Bij veel oudere hemofiliepatiënten zijn complicaties opgetreden ten gevolge van de behandeling in het verleden, zoals besmetting met hiv, wat bij 16% van de patiënten in Nederland is opgetreden, of een chronische hepatitis-C-infectie (meer dan 60% van de patiënten). Hiervoor zijn bij de meeste patiënten inmiddels specifieke antivirale behandelingen gegeven. Bij hemofiliepatiënten met chronische hepatitis C is regelmatige controle van leverfuncties en echografie van de lever noodzakelijk. Ook kan de mate van fibrose van de lever worden bepaald door middel van een Fibroscan.⁹ Ondanks deze zorg overlijden er jaarlijks enkele hemofiliepatiënten aan leverfalen of een hepatocellulair carcinoom.

Tabel 4. Keuze 1-deamino-8-D-arginine-vasopressine (DDAVP-) of vonwillebrandfactor (vWF)/factor VIII (FVIII)-concentraat bij de behandeling van de verschillende types van de ziekte van von Willebrand.

Type Von Willebrand	Preparaatkeuze	Opmerking
type 1	DDAVP	DDAVP meestal effectief; bij onvoldoende effectiviteit vWF/FVIII-concentraat
type 2A	vWF/FVIII-concentraat	DDAVP soms wel effectief; proefbehandeling geïndiceerd
type 2B	vWF/FVIII-concentraat	DDAVP gecontra-indiceerd in verband met verergeren trombocytopenie
type 2M	vWF/FVIII-concentraat	DDAVP meestal niet effectief; proefbehandeling geïndiceerd
type 2N	vWF/FVIII-concentraat of DDAVP	DDAVP vaak goede respons, maar snelle daling van FVIII; voor kleine bloedingen of ingrepen wel bruikbaar
type 3	vWF/FVIII-concentraat	DDAVP niet werkzaam
'platelet'-type	trombocytentransfusie en vWF/FVIII-concentraat	DDAVP gecontra-indiceerd in verband met verergeren trombocytopenie; ook vWF/FVIII-concentraat kan trombocytopenie verergeren

De ziekte van von Willebrand en overige hemostasestoornissen

De ziekte van von Willebrand is de meest voorkomende autosomale erfelijke bloedingsziekte en wordt gekenmerkt door een tekort aan werkzaam vonwillebrandfactor (vWF). Bij type 1 (75-80% van de patiënten) is er een verlaagde plasmaconcentratie van vWF, bij type 2 (20% van de patiënten) vertoont het vWF kwalitatieve afwijkingen en bij type 3 (<5%) is er geen vWF aantoonbaar. Type 1 wordt gekenmerkt door een milde tot matig-ernstige bloedingsneiging, maar de klinische expressie is sterk variabel. Er zijn verschillende defecten in het vWF die kunnen leiden tot een type 2 ziekte van von Willebrand. Type 3 is zeldzaam en wordt autosomaal recessief overgeërfd, deze patiënten hebben ernstige bloedingen van de slijmvliezen, maar ook gewrichts- en spierbloedingen door een sterk verlaagd FVIII. De behandeling is afhankelijk van het type ziekte. Voor type 1 kan veelal gebruik worden gemaakt van DDAVP, dat FVIII en vWF in het bloed verhoogt door uitstoot vanuit endotheelcellen. Hiermee kan de vWF- en FVIII-spiegel 2- tot 4-voudig stijgen. Bij patiënten met type 2 kan soms DDAVP gebruikt worden, maar meestal is de respons onvoldoende en dient een concentraat van FVIII/vWF, bereid uit plasma van bloeddonoren, intraveneus te worden toegediend. Patiënten met type 3 worden bij bloedingen of ingrepen altijd behandeld met FVIII/vWF-concentraat. In *Tabel 4* zijn de huidige behandeladvie-

zen voor de ziekte van von Willebrand samengevat. Hemofilie en de ziekte van von Willebrand komen soms ook verworven voor. Dit kenmerkt zich door een bloedingsneiging die zich op oudere leeftijd manifesteert en een negatieve familieanamnese. Vaak betreft het patiënten met een onderliggende hematologische aandoening, zoals 'monoclonal gammopathy of undetermined significance' (MGUS) of een maligniteit (solide of hematologisch), maar een verworven hemofilie kan ook post-partum optreden. Omdat de diagnostiek en behandeling van deze aandoeningen vaak moeizaam is, wordt geadviseerd deze patiëntengroep te verwijzen naar een hemofiliebehandelcentrum. In hoofdstuk 11 van de richtlijn worden andere erfelijke stollingsfactordeficiënties en trombocytopathie besproken.⁵ Omdat deze aandoeningen zeer zeldzaam zijn en patiënten met gespecialiseerde stollingsfactorpreparaten moeten worden behandeld is het advies om ook deze patiënten in een hemofiliebehandelcentrum te behandelen.

Organisatie van de zorg

De zorg voor patiënten met hemofilie en aanverwante stollingstoornissen bestaat met name uit de begeleiding van de patiënten bij het voorkomen, en zo nodig behandelen, van bloedingen door het gebruik van stollingsfactorconcentraten, en de coördinatie van de behandeling bij operaties en traumata. De zorg vraagt echter ook om andere specifieke exper-

Aanwijzingen voor de praktijk

1. De zorg voor patiënten met hemofilie en aanverwante hemostasestoornissen is geconcentreerd in hemofiliebehandelcentra.
2. Bij een voorgenomen operatie of ingreep bij een hemofiliepatiënt dient altijd tevoren overleg plaats te vinden met de hemofiliebehandelaar.
3. Iedere hemofiliepatiënt heeft een individueel behandelplan, waarin diagnose en behandelstrategie is opgenomen.
4. Draagsters van hemofilie kunnen een bloedingsneiging hebben op basis van een verlaagd stollingsfactorgehalte.
5. Zwangere draagsters van hemofilie dienen verwezen te worden naar een hemofiliebehandelcentrum voor erfelijkheidsadvies en begeleiding van zwangerschap en partus.

tise, onder andere door de complicaties van de ziekte en van de behandeling. De zorg voor hemofiliepatiënten vereist daarom multidisciplinaire expertise en vaardigheden die alleen kunnen worden opgedaan wanneer er voldoende hemofiliepatiënten in een ziekenhuis worden behandeld en gevolgd. Dit wordt ook als voorwaarde gesteld in een Europees consensusdocument over de behandeling van hemofilie.¹⁰ Gezien de lage prevalentie van de ziekte is het daarom logisch en noodzakelijk dat de zorg voor hemofilie in gespecialiseerde hemofiliebehandelcentra is geconcentreerd.

In een hemofiliebehandelcentrum is een multidisciplinair behandelteam aanwezig. Dit team bestaat uit een hematoloog of internist en kinderarts, hemofilieverpleegkundige, fysiotherapeut, orthopedisch chirurg, revalidatiearts en maatschappelijk werker. Vaak zijn ook een klinisch geneticus, gynaecoloog, en maag-darm-leverarts betrokken. De internist (-hematoloog) of kinderarts is als hemofiliebehandelaar primair verantwoordelijk voor de behandeling van de hemofiliepatiënt en coördineert de multidisciplinaire zorg van de patiënt. Alle patiënten met hemofilie hebben een individueel behandelplan, waarin de aard en ernst van de hemofilie en de behandeling is vastgelegd. Iedere patiënt kan adequaat worden behandeld door de beschikbaarheid van verschillende stollingsfactorconcentraten.

In een hemofiliebehandelcentrum worden hemofiliepatiënten minstens 1 keer per jaar poliklinisch gezien en worden eventuele operaties of ingrepen uitgevoerd. In het centrum zijn speciële laboratoriumvoorzieningen voor stollingsonderzoek en moet gedurende 24 uur per dag hemostaseonderzoek (onder andere FVIII- en FIX-bepalingen en remmerbepaling) kunnen worden verricht. Behandeling met stollingsfactorproducten vindt normaliter plaats in een hemofiliebehandelcentrum. Bij ernstige of levensbedreigende bloedingen of operaties moet de

patiënt daarom naar een ziekenhuis met hemofiliebehandelcentrum worden verwezen. In overleg met de Ambulancezorg Nederland is afgesproken dat patiënten met hemofilie direct worden getransporteerd naar een ziekenhuis met een hemofiliebehandelcentrum, mits de klinische conditie van de patiënt dit mogelijk maakt, en de patiënt zelf aangeeft dat hij hemofilie heeft door een medische informatiekaart of SOS-penning. Soms kan het in acute situaties medisch noodzakelijk zijn om aan een patiënt stollingsfactorconcentraat toe te dienen in een dichtbij gelegen ziekenhuis dat geen hemofiliebehandelcentrum is, en de patiënt daarna alsnog vervoerd wordt naar een hemofiliebehandelcentrum. Voorop staat dat de behandeling met stollingsproducten niet onnodig vertraagd mag worden door logistieke problemen. Bij kinderen die nog niet thuis door de ouders worden geprikt, bijvoorbeeld voor profylaxe, kunnen de stollingsfactoren in een nabijgelegen ziekenhuis door de kinderarts worden toegediend. De afspraak is dat het vaststellen van de dosering van stollingsfactoren die worden gebruikt voor de behandeling van hemofilie en aanverwante stoornissen, altijd onder verantwoordelijkheid van een arts uit een hemofiliebehandelcentrum plaatsvindt. Hiervoor dient een behandelovereenkomst te worden opgesteld, waarin een behandelplan is opgenomen, dat door de behandelend arts en de hemofiliebehandelaar is ondertekend. De praktische toediening van stollingsfactoren geschiedt onder verantwoordelijkheid van het ziekenhuis waar de toediening plaats heeft.

Het is van groot belang om een goede registratie te hebben van de aan een patiënt uitgegeven en toegepaste stollingsfactoren. Ervaringen in het verleden, zoals de overdracht van virale infecties en het optreden van remmende antistoffen door toediening van stollingsfactorproducten, hebben het belang van een goede

registratie van de uitgifte en het gebruik van de stollingsfactoren aangetoond. Het hemofiliebehandelcentrum registreert daarom de aan iedere individuele patiënt uitgegeven stollingsfactorconcentraten in het kader van artikel 6 van het Besluit bloedproducten van 3 april 1999. Door goede registratie van bijwerkingen kunnen calamiteiten tijdig worden onderkend zodat verdere schade wordt voorkomen. Daarnaast is er door de NVHB een calamiteitenplan opgesteld dat in werking treedt bij onverwachte ernstige bijwerkingen of plotselinge tekorten aan producten.

Conclusie

In de nieuwe richtlijn wordt op basis van recente literatuur een overzicht gegeven over de huidige stand van zaken bij de diagnostiek en behandeling van hemofilie en aanverwante hemostasestoornissen. Hoewel de behandeling is geconcentreerd in 13 hemofiliebehandelcentra in Nederland, komen hematologen en andere medisch specialisten ook regelmatig in aanraking met deze patiëntengroep. Ofschoon het beleid altijd in overleg met de hemofiliebehandelaar dient plaats te vinden, is kennis van deze ziektebeelden en de wijze van organisatie van de zorg ook voor andere artsen van groot belang.

De complete richtlijn is terug te vinden op de website van de Nederlandse Vereniging voor Hematologie en het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Een gedrukt exemplaar is op te vragen bij het secretariaat van de NVHB via e.mauserbunschoten@umcutrecht.nl.

Referenties

1. Nederlandse Vereniging van Hemofiliebehandelaren i.o. CBO. Consensus bijeenkomst. *Behandeling van Hemofilie 1987* (ISBN 90-6910-040-1 CIP).
2. NVHP/CBO/NVHB, *Syllabus Consensus Hemofilie: behandeling en verantwoordelijkheid*, 1996 (ISBN 90-6919-191-2).
3. Borst-Eijlers E. *Beleidsvisie hemofilie*. *Staatscourant* 1999; 161:8 te raadplegen via www.minvws.nl (bekeken op 7 april 2010).
4. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, et al. *Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia*. *N Engl J Med* 2007;357:535-44.
5. Leebeek FW, Mauser-Bunschoten EP, Eds. *Nederlandse Vereniging van Hemofiliebehandelaars. Richtlijn diagnostiek en behandeling van hemofilie en aanverwante hemostasestoornissen*. Alphen aan de Rijn: Van Zuiden Communications B.V.; 2009 (ISBN 978-90-8523-195-0).
6. Lee CA, Chi C, Pavord SR, Bolton-Maggs PH, Pollard D, Hinchcliffe-Wood A, et al. *The obstetric and gynaecological management of women with inherited bleeding disorders-review guidelines produced by a taskforce of UK Haemophilia Centre Doctors' organization*. *Haemophilia* 2006;12:301-36.
7. Bolton-Maggs PH, Stobart K, Smyth RL. *Evidence-based treatment of haemophilia*. *Haemophilia* 2004;10(suppl 4):20-4.
8. Plug I, Mauser-Bunschoten EP, Brocker-Vriens AH, van Amstel HK, Van der Bom JG, Van Diemen-Homan JE, et al. *Bleeding in carriers of hemophilia*. *Blood* 2006;108:52-6.
9. Posthouwer D, Mauser-Bunschoten EP, Fischer K, Van Erpecum KJ, De Knegt RJ. *Significant liver damage in patients with bleeding disorders and chronic hepatitis C: non-invasive assessment of liver fibrosis using transient elastography*. *J Thromb Haemostas* 2007;5:25-30.
10. Colvin BT, Astermark J, Fischer K, Gringeri A, Lassila R, Schramm W, et al. *European principles of haemophilia care*. *Haemophilia* 2008;14:361-74.

Ontvangen 18 december 2009, geaccepteerd 5 januari 2010.

Correspondentieadres

Dhr. prof. dr. F.W.G. Leebeek, internist-hematoloog en voorzitter NVHB

Erasmus Medisch Centrum
Afdeling Hematologie
Postbus 2040
3000 CA Rotterdam
Tel.: 010 703 49 35
E-mailadres: f.leebeek@erasmusmc.nl

Dhr. dr. E.P. Mauser-Bunschoten, arts en secretaris NVHB

Universitair Medisch Centrum
Van Creveld Kliniek - Afdeling Hematologie
Huispost: C01 425
Postbus 85500
3508 GA Utrecht

Deze bijdrage is geschreven namens de Nederlandse Vereniging van Hemofilie Behandelaars (NVHB). De complete lijst van auteurs van de richtlijn is weergegeven op pagina 7 van de richtlijn.

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: De richtlijn is tot stand gekomen zonder financiële ondersteuning van producenten van stollingsfactoren. De schriftelijke uitgave van de richtlijn is mogelijk gemaakt door financiële steun van Stichting Haemophilia.