

## Hemofilie

31 januari 2019

Auteur: C.H. van Ommen, S. Gouw, M.H. Clossen

### Inleiding

Hemofilie is een zeldzame, erfelijke vorm van bloedingsziekte met een geslachtsgebonden overervingspatroon. Bij ongeveer 90% van de patiënten wordt de bloedingsneiging veroorzaakt door een tekort aan werkzaam stollingsfactor VIII (hemofilie A), bij de overige patiënten berust dit op een tekort aan werkzaam stollingsfactor IX (hemofilie B). Hemofilie komt voor in ernstige vorm (factor VIII/IX < 0.01 IU/ml), matig-ernstige vorm (factor VIII/IX 0.01-0.05 IU/ml) en milde vorm (factor VIII/IX 0.05-0.40 IU/ml). Jaarlijks worden in Nederland ongeveer 20 kinderen geboren met hemofilie, waarvan bijna de helft ernstige hemofilie heeft.

### Pathofysiologie

Hemofilie A en B worden veroorzaakt door mutaties in respectievelijk het factor VIII gen en het factor IX gen. In ongeveer 30% van de jongens betreft het een nieuwe mutatie en is de familieanamnese negatief.

### Kliniek

Bij ernstige hemofilie kunnen spontane bloedingen optreden, bijvoorbeeld in de spieren en gewrichten. Bij matig-ernstige en milde hemofilie treden bloedingen vooral op na een trauma of bij medische ingrepen. Alle vaccinaties worden daarom subcutaan toegediend en niet intramusculair, omdat dit tot ernstige spierbloedingen kan leiden.

### Diagnostiek

De diagnose kan gesteld worden op basis van de anamnese en lichamelijk onderzoek. Bij de anamnese let men op bloedingen, zoals hematomen, nabloeden na de hielprik, spier- en/of gewrichtsbloedingen, aanhoudende frenulum bloeding en bloedingen na operaties (adenotonsillectomie), ingrepen (kiesextracties) of trauma. Ook is de familieanamnese zeer belangrijk. Bij verdenking hemofilie wordt bloed afgenomen voor APTT, PT en FVIII of FIX activiteit bepaling. Patiënten met hemofilie hebben een verlengde APTT bij een normale PT. Bij een factor VIII of factor IX concentratie van 0.30 IU/ml en hoger kan de APTT echter normaal zijn. Aangezien factor IX een vitamine K afhankelijke stollingsfactor is, kan geen goede analyse gedaan worden bij een vitamine K deficiëntie of gebruik van vitamine K antagonisten. Vlak na de geboorte dient men rekening te houden met het feit dat het factor IX fysiologisch verlaagd is.

Tijdens inspanning, stress en infecties worden hogere factor VIII concentraties dan normaal gevonden bij patiënten met milde hemofilie A.

Met behulp van DNA diagnostiek kan de desbetreffende mutatie in het FVIII of FIX gen worden aangetoond.

### Behandeling

In het geval van acute bloedingen of voor operatieve ingrepen worden patiënten met hemofilie behandeld met stollingsfactor concentraten. Momenteel worden meestal recombinant stollingsfactorproducten toegediend aan zowel patiënten met hemofilie A (FVIII concentraat) als patiënten met hemofilie B (FIX concentraat). De dosis en frequentie van toediening van stollingsfactor concentraten is afhankelijk van het klinisch beeld en de ernst van hemofilie. Langwerkende stollingsfactorconcentraten zijn recent geregistreerd en worden toenemend gebruikt. Ook zijn er momenteel nieuwe middelen die subcutaan worden toegediend.

Behandeling met DDAVP (1-deamino-8-D-arginine-vasopressine, Minrin® intraveneus; Octostim® neusspray) is mogelijk in een deel van de patiënten met milde hemofilie A. Vooraf aan het toedienen

van DDAVP wordt het effect hiervan op de factor VIII concentratie getest. DDAVP wordt niet gegeven aan hele jonge kinderen vanwege de potentiële bijwerkingen (hyponatriemie).

Kinderen met ernstige hemofilie starten na de eerste gewrichtsbloeding of na een andere ernstige bloeding met profylactische behandeling ter voorkoming van spontane bloedingen in gewrichten en spieren. De profylactische behandeling met de huidige stollingsfactorconcentraten bestaat uit 2 tot 3 maal per week intraveneus toedienen bij hemofilie A en 1 tot 2 maal per week voor hemofilie B. Met langwerkende stollingsfactorconcentraten is 1x in de 5 dagen of 1x per week voldoende. Jonge kinderen worden door hun ouders/verzorgers geprikt. Rond de tijd dat de kinderen naar de middelbare school gaan leren zij zelf om stollingsfactoren intraveneus toe te dienen. Alle kinderen en volwassenen in Nederland met hemofilie zijn onder behandeling bij een van de Hemofiliebehandelcentra.

Voor meer informatie over de behandeling en complicaties van de behandeling, zoals remmerontwikkeling: zie Richtlijn Diagnostiek en behandeling van hemofilie. Deze is te vinden op [www.hematologienederland.nl](http://www.hematologienederland.nl)

### **Valkuilen**

Factor IX is na de geboorte altijd fysiologisch verlaagd, ongeveer de helft van de volwassen waarden. Stress (moeizame bloedafnames), infecties en inspanning verhogen de concentratie van factor VIII in het bloed bij milde hemofilie A patiënten. Herhaalde bloedafname kan soms nodig zijn om de diagnose te stellen.

Bij milde hemofilie A en B kan de APTT normaal zijn. Controleer bij een verdenking op milde hemofilie altijd de factor VIII en factor IX-activiteit.  
naar boven

### **Literatuur**

Leebeek FW, Mauser Bunschoten EP. Nieuwe richtlijn diagnostiek en behandeling van hemofilie en aanverwante hemostasestoornissen. (*Ned Tijdschr Hematol 2010;7:107-14*)

De herziening van deze Hemofilie consensus richtlijn wordt in 2020 verwacht.

### **Links**

Richtlijn Diagnostiek en behandeling van hemofilie en aanverwante hemostase stoornissen.

[www.hematologienederland.nl](http://www.hematologienederland.nl)

patiënten informatie: [www.nvhp.nl](http://www.nvhp.nl) (Nederlandse vereniging voor hemofiliepatiënten). De patiëntenorganisatie heeft uitgebreide brochures beschikbaar over de ziekte, erfelijkheid en de behandeling.

[www.wfh.org](http://www.wfh.org): wereldfederatie van hemofilie