

Herziening consensus hemofilie: behandeling en verantwoordelijkheid

E. Briët

en

E.P. Mauser-Bunschoten

Hemofilie is een chronische stollingsstoornis die bij 1400 mannen in Nederland voorkomt. Als gevolg van het ontbreken van stollingsfactor VIII of IX kunnen zich spontaan of na een trauma bloedingen voordoen, die meestal in de grote gewrichten of spieren zijn gelokaliseerd. De bloedingen kunnen tot invaliditeit leiden.

De behandeling, substitutie met het ontbrekende stollingseiwit, is er in de eerste plaats op gericht bloedingen te voorkomen (profylaxe). Een tweede doel is om, bij een optredende bloeding, gewrichtsschade zoveel mogelijk te voorkomen door tijdige en adequate substitutietherapie. Daarnaast wordt door middel van fysiotherapie en sport getracht de lichamelijke conditie op peil te houden.

Factor-VIIIIX-producten die gebruikt worden voor de behandeling van hemofilie werden tot 1992 uitsluitend uit plasma vervaardigd. Sindsdien zijn ook recombinantfactor-VIII-producten op de markt.

Als gevolg van substitutietherapie hebben zich verschillende bijwerkingen voorgedaan, allergische reacties bijvoorbeeld, die met de toenemende zuiverheid van producten echter zeldzaam zijn geworden. Ook kunnen door bloed overdraagbare ziekten, zoals HIV-infectie en hepatitis C, genoemd worden. Sinds de invoering van virusinactiverende methoden heeft zich geen overdracht van hepatitis C en HIV meer voorgedaan. Tenslotte is antistofvorming tegen factor VIII en IX mogelijk, waardoor standaardbehandeling niet goed meer mogelijk is. Vooral bij hemofilie A ontstaan vaak antistoffen (in 25 van de gevallen; bij hemofilie B in 2). Met behulp van immuuntolerantie-inductie, waarbij regelmatig factor VIII wordt toegediend, verdwijnen de antistoffen veelal weer, waardoor een patiënt weer 'normaal' behandelbaar wordt.

Gezien de zeldzaamheid en de complexiteit van de aandoening wordt geadviseerd de begeleiding van hemofiliebehandeling in daartoe gespecialiseerde centra door een multidisciplinair team te laten plaatsvinden. Bovendien is hemofiliebehandeling kostbaar, hetgeen adequate begeleiding des te meer rechtvaardigt. De huidige behandeling is flink verbeterd ten opzichte van 20 jaar geleden. Dit komt vooral tot uiting in een afname van het aantal opnamen en van de opnameduur en in een afname van school- en werkverzuim, waardoor patiënten met hemofilie maatschappelijk aanzienlijk beter functioneren.

Op donderdag 31 oktober 1996 werd een tweede consensusbijeenkomst over hemofilie georganiseerd door de Nederlandse Vereniging van Hemofiliepatiënten (NVHP) in samenwerking met het Centraal Begeleidingsorgaan voor de Intercollegiale Toetsing (CBO), de Nederlandse Vereniging van Hemofiliebehandelaars en alle bij de behandeling van hemofilie betrokken verenigingen: Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst van het Nederlandse Rode Kruis, Federatie van Rode Kruis Bloedbanken, Nederlandsche Internisten Vereeniging, Nederlandse Orthopaedische Vereniging, Nederlandse Vereniging voor Haematologie, Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde, Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie, Nederlandse Vereniging van Artsen voor Revalidatie en Fysische Geneeskunde, Vereniging voor Epidemiologie en Vereniging voor Infectieziekten ([tabel 1](#)). Deze bijeenkomst had tot doel de uit 1987 daterende richtlijnen op onderdelen bij te stellen. De belangrijkste wijzigingen ten opzichte van de eerdere consensustekst zijn in dit artikel samengevat.

Mensen met een chronische ziekte, zoals hemofilie, zijn gedurende hun gehele leven afhankelijk van een goede gezondheidszorg. De in de afgelopen 30 jaar sterk verbeterde behandelingsmogelijkheden hebben ertoe geleid dat de nu ongeveer 1400 mannen met hemofilie in ons land een grote mate van onafhankelijkheid hebben bereikt in hun maatschappelijk functioneren. Van deze patiënten heeft het merendeel (85) hemofilie A (een tekort aan stollingsfactor VIII) en het overige deel hemofilie B (een tekort aan stollingsfactor IX). Bijna de helft van de patiënten heeft een ernstige vorm van hemofilie, dat wil zeggen dat minder dan 1 van de betreffende stollingsfactor in het plasma aanwezig is. Deze vorm wordt gekenmerkt door het optreden van spontane of, door geringe traumata geïnduceerde, grote bloedingen.¹

De meeste bloedingen treden op bij kinderen jonger dan 15 jaar. Na deze leeftijd neemt de bloedingsfrequentie meestal af. Bloedingen treden vooral op in zwaarbelaste gewrichten, zoals enkels, knieën en ellebogen, maar worden ook gezien in grote spiergroepen, zoals de M. quadriceps femoris, de M. iliopsoas en het spierstelsel van de onderarm of van de kuit. In het bijzonder bedreigend zijn bloedingen op kwetsbare plaatsen, zoals in de hals, de buikholte en binnen de schedel na traumata. De gevolgen van bloedingen in het bewegingsapparaat zijn op korte termijn heftige pijn, immobiliteit en onvolledig herstel van functie, en op lange termijn invaliditeit door 'artrose' (hemofilie-artropathie) en spieratrofie. De behandeling van de patiënt is gericht op het voorkómen van bloedingen, zodat blijvende invaliditeit kan worden tegengegaan.

Bij de behandeling kunnen 3 belangrijke doelen worden onderscheiden: (a) de profylactische substitutietherapie, waarmee men het aantal bloedingen tracht te reduceren of zelfs geheel te voorkomen, (b) een zo snel en adequaat mogelijke behandeling van bloedingen, waardoor schade zoveel mogelijk wordt voorkomen, en (c) het verkrijgen en onderhouden van een zo goed mogelijke lichamelijke conditie: een goed ontwikkeld spierstelsel en een goede coördinatie kunnen immers bloedingen voorkomen.² Voor dit laatste is regelmatige training noodzakelijk. Naast activiteiten als lopen, fietsen en schoolgymnastiek is het regelmatig beoefenen van één of meer sporten van belang (bijvoorbeeld tennis, zwemmen, bodybuilding of zelfs skiën). Contactsporten met een grote kans op blessures (bijvoorbeeld voetbal en hockey) dienen vermeden te worden. In de loop der jaren is men veel soepeler gaan denken over wat wel en niet mag. De grootste risico's zijn natuurlijk verbonden aan activiteiten die ook voor anderen gevaarlijk kunnen zijn, zoals boksen. Indien ondanks dit beleid toch invaliderende bloedingen ontstaan, geldt ten aanzien van de korte termijn dat actieve bewegingsoefening van de aangetaste extremiteit het functieletsel van het aangetaste gewricht bevordert. Om invaliditeit op de lange termijn te voorkomen dient in nauw overleg met fysiotherapeut, revalidatiearts of orthopedisch chirurg vastgesteld te worden wat de beleidslijn zal zijn.

SUBSTITUTIETHERAPIE

Bij patiënten met ernstige hemofilie neemt de kans op zware gewrichtsbeschadiging af door profylactische substitutie van de deficiënte stollingsfactor (profylactische therapie) en door vroegtijdige en adequate behandeling van elke gewrichtsbloeding ('on demand'-therapie).³ Profylactische therapie resulteert in minder bloedingen en bij afwezigheid van preëxistente gewrichtsafwijkingen (hemofilie-artropathie) kan zo ernstige artropathie worden voorkomen. Reeds aanwezige gewrichtsafwijkingen neigen echter, zij het trager, tot progressie.

Hoewel profylactische therapie over het algemeen gepaard gaat met een groter gebruik van stollingsfactorconcentraat, zijn de voordelen duidelijk: afname van de bloedingsfrequentie leidt niet alleen tot minder gewrichtsafwijkingen en daarmee tot minder kans op blijvende invaliditeit, maar gaat ook gepaard met minder school- en werkverzuim en ziekenhuisopnamen. Grotere sociale validiteit van de patiënten is hier inherent aan. Bij patiënten met een hoge bloedingsfrequentie verdient profylactische therapie, gestart vóór het ontstaan van irreversibele gewrichtsafwijkingen, de voorkeur boven therapie on demand.⁴ Dit laatste houdt in dat elke bloeding zo snel mogelijk (dat

wil zeggen binnen 1 h) moet worden behandeld met een voldoende hoge dosering van de ontbrekende stollingsfactor.

Bij de substitutiebehandeling van de ziekte van Von Willebrand werd tot voor enkele jaren gebruikgemaakt van cryoprecipitaat. Dit was ten aanzien van bloedingstijdverkorting superieur aan factor-VIII-concentraten, doordat het ook hoogmoleculaire multimeren van Von Willebrand-factor bevatte. Omdat cryoprecipitaat niet 'virusveilig' is, wordt het niet meer geproduceerd. Derhalve is men aangewezen op factor-VIII-concentraten die voldoende Von Willebrand-factor bevatten en effectief zijn bij de ziekte van Von Willebrand. Momenteel wordt in Nederland Haemate P gebruikt. Monoklonale en recombinante factor-VIII-preparaten komen door de zeer lage concentratie Von Willebrand-factor niet in aanmerking voor behandeling van patiënten met de ziekte van Von Willebrand.

Substitutietherapie behelst het toedienen van een plasma-eiwitproduct van bloeddonoren of een met recombinant-DNA-technieken geproduceerd stollingsfactorconcentraat. Helaas is deze behandeling gepaard gegaan met ernstige bijwerkingen. De belangrijkste zijn allergische reacties, overdracht van virale aandoeningen en het ontstaan van antistoffen tegen factor VIII of IX.

Allergische reacties.

Er kan een allergische reactie optreden als gevolg van de toediening van lichaamsvreemde eiwitten. Veelal is dit slechts een tijdelijke urticariële reactie, doch in enkele gevallen zijn ook ernstiger reacties waargenomen, zoals glottisoedeem en anafylactische shock. De kans op deze reacties neemt af naarmate het stollingspreparaat een hogere zuiverheidsgraad heeft. Daarnaast dient het preparaat niet te snel te worden toegediend.

Door bloed overdraagbare ziekten.

De afgelopen 15 jaren hebben in het teken gestaan van de infectie met HIV en aids. Tussen 1978 en 1985 zijn ongeveer 150 Nederlandse hemofiliepatiënten (13) met HIV besmet geraakt.⁵ In de herziene consensustekst is dan ook uitgebreid ingegaan op HIV en aids. Een andere ernstige complicatie is de infectie met het hepatitis-C-virus, die tot 1990 bij circa 80 van de patiënten met ernstige hemofilie is opgetreden.⁶ Dit kan leiden tot chronische leveraandoeningen met alle complicaties ervan. Tegen deze achtergrond is het dan ook begrijpelijk dat er grote bezorgdheid bestaat over de mogelijkheid dat andere en eventuele nieuwe ziekteverwekkers via de stollingsfactorconcentraten worden overgebracht. Hierbij gaat het vooral om hepatitisvirussen en om de prionen. Het risico op hepatitis B is vrijwel geheel geëlimineerd door de combinatie van veilige bloedproducten en vaccinatie van alle nieuwe patiënten. De clusters van hepatitis-A-infecties die zich hebben voorgedaan bij ontvangers van sommige stollingsfactorconcentraten hebben ertoe geleid dat de hemofiliebehandelaars in veel westerse landen, waaronder Nederland, aanbevelen alle seronegatieve patiënten hiertegen te vaccineren.⁷⁸ Net als het hepatitis-A-virus is het parvovirus B19 niet gemakkelijk te elimineren. Klinisch lijkt dit virus niet tot grote problemen te leiden, maar toch wordt getracht de uit plasma bereide producten zodanig te behandelen dat ook deze organismen kunnen worden uitgeschakeld.

Daar bloedplasma altijd een potentiële bron van infectie zal blijven, is veel hoop gevestigd op de nieuwe concentraten die via recombinant-DNA-technieken worden vervaardigd. De prionziekten, zoals de ziekte van Creutzfeldt-Jakob, zijn tot nu toe nimmer bij hemofiliepatiënten waargenomen. Grote waakzaamheid is in dit verband geboden en dit geldt zowel de uit plasma bereide producten als de recombinant-DNA-producten. De verwachting lijkt echter gerechtvaardigd dat het probleem van de infectieoverdracht via stollingsfactorconcentraten goeddeels is opgelost. Het kan op individueel niveau betekenen dat er uitgesproken wensen bestaan voor een bepaald stollingsproduct.

Antistoffen tegen factor VIII of IX.

Deze antistoffen of ‘remmers’ doen zich meestal voor bij patiënten met ernstige hemofilie bij wie er in het geheel geen factor VIII of IX in het plasma aanwezig is.⁹ Het ontstaan van antistoffen in deze groep van patiënten wekt geen verbazing, omdat de geïnfundeerde stollingsfactor voor het immuunapparaat vreemd is. Daarnaast is in 1991 en opnieuw in 1996 gebleken dat het ontstaan van remmers ook kan samenhangen met een bepaald product, dat blijkbaar een immuunrespons kan opwekken bij patiënten met lichte of matig ernstige hemofilie en bij patiënten die al jarenlang probleemloos zijn behandeld.¹⁰ Het is daarom van belang dat patiënten die nieuwe stollingsfactorconcentraten ontvangen zorgvuldig worden onderzocht op het vóórkomen van remmers. De vrees dat recombinantfactor VIII meer remmers zou veroorzaken dan uit plasma gezuiverd factor VIII lijkt niet gerechtvaardigd te zijn. Sinds de vorige consensusbijeenkomst is de behandeling van patiënten met remmers aanzienlijk verbeterd; thans lukt het vaak om de remmers weer te doen verdwijnen.¹¹¹²

PIJNBESTRIJDING

De bij bloedingen optredende pijn dient adequaat te worden bestreden. De voorkeur gaat uit naar analgetica die de bloedplaatjesfunctie niet beïnvloeden en die geen maag- of darmerosies geven, zoals paracetamol of de combinatie daarvan met codeïne. In sommige gevallen zal toch gekozen worden voor een van de niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen, zoals diclofenac of ibuprofen. Acetylsalicylzuur, indometacine en fenylbutazon zijn uit den boze. Tenslotte kan het noodzakelijk zijn om van morfine afgeleide preparaten voor te schrijven; het behoeft geen betoog dat de indicaties hiervoor wegens het verslavingseffect zoveel mogelijk dienen te worden beperkt tot kortdurende behandelingen.

BEHANDELING IN CENTRA

De behandeling van hemofilie houdt meer in dan alleen het toedienen van stollingsproducten. Het erfelijke en chronische karakter van de ziekte en vooral de door leeftijd ontstane verschillen tussen groepen patiënten maken het wenselijk dat de behandeling en begeleiding van patiënten met hemofilie plaatsvinden door of onder supervisie van een beperkt aantal gespecialiseerde centra.¹³ De voorwaarden die gelden voor zo'n centrum kunnen als volgt worden geformuleerd:

- Er dient in het centrum voldoende kennis van en ervaring met de verschillende aspecten van hemofilie te bestaan, zoals de behandeling en preventie van bloedingen, de complicaties van bloedingen, de complicaties van substitutietherapie, de tandheelkundige zorg, de orthopedische behandelingsmogelijkheden, de toepassing van fysiotherapie, de sociale en verzekeringsgeneeskundige problematiek, de genetische aspecten en de daaruit volgende preventiemogelijkheden en voorlichting, alsmede de begeleiding bij zwangerschap van draagsters.
- Er dient een ervaren en multidisciplinair behandelingsteam aanwezig te zijn, bestaande uit een kinderarts, een internist, een orthopeed, een revalidatiearts, een fysiotherapeut, een tandarts of mondheelkundige, een maatschappelijk werker en een psycholoog.
- Patiëntenzorg dient 24 uur per etmaal gegarandeerd te worden. Er dienen laboratoriumfaciliteiten te bestaan voor het verrichten van uitgebreid stollingsonderzoek. In deze centra worden patiënten met hemofilie regelmatig – maar minimaal 1 maal per jaar – voor controle opgeroepen. Tijdens deze controlebezoeken kan informatie worden verstrekt over nieuwe ontwikkelingen in de behandeling en het onderzoek (ook in het kader van farmacovigilantie), kan bijsturing van de substitutiebehandeling worden besproken en kan aandacht besteed worden aan de door de behandeling opgetreden complicaties, zoals virusinfecties of, zoals bij de oudere groep patiënten,

orthopedische problemen. Een dergelijk centrum moet ook 24 uur per etmaal telefonisch gemakkelijk bereikbaar zijn en over de nodige verpleegkundige kennis beschikken voor de begeleiding van de patiënten bij thuisbehandeling.

Alleen centra met een in de behandeling van hemofilie gespecialiseerde afdeling kunnen aan deze voorwaarden voldoen. De behandeling van een of enkele patiënten door een arts die niet aan een dergelijk centrum verbonden is, wordt niet aanbevolen. Het is aangewezen de huisarts voldoende te informeren over hemofilie en de werkwijze van het behandelingscentrum, zodat hij betrokken kan worden bij de behandeling. In Nederland hebben de meeste academische ziekenhuizen goede mogelijkheden voor een optimale hemofiliebehandeling. Daarnaast wordt een groot aantal patiënten gecontroleerd in de Van Creveldkliniek, die nu ondergebracht is bij het Academisch Ziekenhuis te Utrecht. Veel patiënten worden voor dagelijkse problemen begeleid in hun eigen lokale ziekenhuis, terwijl het beleid op lange termijn wordt vastgesteld in overleg met het hemofiliecentrum. Landelijk gezien wordt getracht het behandelingsbeleid zoveel mogelijk te coördineren binnen de Nederlandse Vereniging van Hemofiliebehandelaars.

DE KOSTEN VAN DE HEMOFILIEBEHANDELING

Door de betere en intensievere manier van substitutiebehandeling is de jaarlijks benodigde hoeveelheid factor VIII of IX geleidelijk opgelopen tot meer dan 60 miljoen eenheden.¹⁴ Hierdoor zijn de kosten van de behandeling gestegen. Het is in het verleden moeilijk gebleken om de hiervoor benodigde hoeveelheid bloedplasma in eigen land bij elkaar te brengen; import van plasma en stollingsfactorconcentraten was noodzakelijk om in de behoefte te voorzien. Mede omdat recombinantfactor VIII zijn intrede heeft gedaan, zijn de plasmalogistieke problemen verdwenen. De kosten van de behandeling blijven een punt van aandacht. De richtlijnen die in de herziene consensustekst zijn neergelegd kunnen ertoe bijdragen dat de beschikbare middelen op een doelmatige manier worden aangewend.

Door een gericht systeem van kwaliteitsbeheer, centrale registratie van verbruik en buitenbudgettaire financieringssystemen zouden eventuele inefficiënties in de behandeling snel kunnen worden waargenomen. Ook het gebruik van continue infusies bij operaties in gespecialiseerde centra zou tot kostenbeheersing kunnen leiden.

In verband met de discussie over kosten is het van belang te wijzen op al gerealiseerde kostenbesparingen als gevolg van verbetering van de behandeling, bijvoorbeeld waar het gaat om de daling van het gebruik van de klinische ziekenhuisconsumptie (tabel 2).¹⁵ Naast de afname van de gemiddelde verpleegduur is ook een afname opgetreden van het percentage patiënten dat een opname nodig had. Deze afname is in 1992 minder prominent door het naar voren komen van de gevolgen van virusinfecties en de toename van orthopedische ingrepen bij de oudere generatie. Een nog indrukwekkender afname betreft het gebruik van (poli)klinische voorzieningen als gevolg van de toename van het aantal patiënten met thuisbehandeling.

De verbetering van de behandeling komt ook tot uiting in de afname van het school- en werkverzuim. Het percentage arbeidsongeschikten in de groep met hemofilie is hoger dan het landelijk gemiddelde, wat vooral een gevolg is van de niet of nauwelijks aanwezige behandelingsmogelijkheden in het verleden. Ook politieke besluitvorming ten aanzien van de sociale zekerheid kan de mate waarin voorzieningen op het terrein van de arbeidsongeschiktheid gebruikt worden, beïnvloeden. In tegenstelling tot de oudere generatie is de jongere generatie met hemofilie in staat vrijwel normaal aan het arbeidsproces deel te nemen. Mogelijke belemmeringen in de toegang tot de arbeidsmarkt voor mensen met een chronische ziekte zijn voor deze groep dan ook uit den boze. De percentages voor werkloosheid voor de totale groep patiënten met hemofilie zijn veelal lager dan de landelijke percentages, maar dit kan veroorzaakt worden door het relatief

hogere aantal geheel of gedeeltelijke arbeidsongeschikten (verborgen werkloosheid in een periode van hoogconjunctuur).

De vooruitgang van de hemofiliebehandeling wordt overschaduwed door de gevolgen van de virusinfecties. De voortgaande vergrijzing van de patiëntenpopulatie maakt gecompliceerde orthopedische inhaaloperaties noodzakelijk. De aandacht voor deze complicaties bij andere specialisten maakt het voor veel afdelingen Hematologie misschien minder voor de hand liggend zich nog uitgebreid met de behandeling van patiënten met hemofilie bezig te houden. Ten onrechte: de integratieve aspecten van de hemofiliezorg, alsmede de specifieke taken op het terrein van onderwijs en opleiding van (klinische) hematologen maken een continue aandacht voor de behandeling van patiënten met hemofilie des te noodzakelijker.

De in die zin toegenomen complexiteit van de zorg, alsmede de kosten van behandeling, rechtvaardigen een discussie over centralisatie van de zorg en coördinatie op het terrein van registratie en wetenschappelijk onderzoek.

In de voorbereidingswerkgroep hadden zitting: prof.dr.E.Briët, internist, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam (voorzitter); mw.dr.H.M.van den Berg, kinderartshematoloog, Academisch Ziekenhuis Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht; dr.H.C.J.Eikenboom, arts, Academisch Ziekenhuis, Leiden; dr.J.J.E.van Everdingen, stafmedewerker Centraal Begeleidingsorgaan voor de Intercollegiale Toetsing (CBO), secretaris Medisch Wetenschappelijke Raad CBO, Utrecht; mw.A.de Goede-Bolder, kinderarts, Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam; mw.dr.L.Heijnen, revalidatiearts, Academisch Ziekenhuis, Utrecht De Trappenberg, Huizen; mr.J.J.B.Hulst, ervaringsdeskundige Nederlandse Vereniging van Hemofiliepatiënten (NVHP), Badhoevedorp; mw.C.J.E.Kaandorp, arts, stafmedewerker CBO, Utrecht; mw.dr.E.P.Mauser-Bunschoten, arts, Academisch Ziekenhuis, Utrecht; dr.J.van der Meer, internist, Academisch Ziekenhuis, Groningen; dr.J.T.M.van der Meer, internistinfectioloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam; dr.H.K.Nieuwenhuis, internisthematoloog, Academisch Ziekenhuis, Utrecht; mw.dr.M.Peters, kinderartshematoloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam; dr.H.W.Reesink, internisthepatoloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam; dr.P.Reiss, internistinfectioloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam; dr.P.H.Reitsma, biochemicus, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam; Academisch Ziekenhuis, Leiden; dr.A.C.van Rinsum, orthopedisch chirurg, Academisch Ziekenhuis, Utrecht; dr.F.R.Rosendaal, klinisch epidemioloog, Academisch Ziekenhuis, Leiden; prof.dr.J.J.Sixma, internisthematoloog, Academisch Ziekenhuis, Utrecht; C.Smit, ervaringsdeskundige NVHP, Badhoevedorp; mw.dr.J.Stibbe, internisthematoloog, Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt, Rotterdam; P.F.W.Strengers, arts, Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst van het Nederlandse Rode Kruis, Amsterdam; mw.M-A.C.S.de Vries-van der Weerd, klinisch geneticus, Academisch Ziekenhuis, Leiden; H.J.C.de Wit, apotheker Bloedbank Noord-Nederland, Leeuwarden; dr.J.W.van 't Wout, internistinfectioloog, Academisch Ziekenhuis, Leiden.

Aanvaard op 27 October 1997

Namens de werkgroep die de consensus voorbereidde.

Academisch Medisch Centrum, afd. Inwendige Geneeskunde, Amsterdam.

Prof.dr.E.Briët, internist.

Academisch Ziekenhuis, Van Creveldkliniek, Utrecht.

Mw.dr.E.P.Mauser-Bunschoten, arts.

Correspondentieadres: dr.J.J.E.van Everdingen, Centraal Begeleidingsorgaan voor de Intercollegiale Toetsing (CBO), Postbus 20.064, 3502 LB Utrecht.

Literatuur

1. Brettler DB, Levine PH. Clinical manifestations and therapy of inherited coagulation factor deficiency. In: Colman RW, Hirsch J, Marder VJ, Salzman EW, editors. Haemostasis and

- thrombosis. 3rd ed. Toronto:Lippincott, 1994.
2. Bloom AL. The management of patients with inherited bloodcoagulation disorders. In: Bloom AL, Forbes CD, Thomas DP, Tuddenham EGD, editors. Hemostasis and thrombosis. 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1994.
 3. Petrini P, Lindvall N, Egberg N, Blomback M. Prophylaxis with factor concentrates in preventing hemophilic arthropathy. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1991;13:280-7.
 4. Nilsson IM, Berntorp E, Lofqvist T, Pettersson H. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J Intern Med* 1992;232:25-32.
 5. Mauser-Bunschoten EP. Complications of hemophilia care proefschrift. Utrecht: Universiteit Utrecht, 1995.
 6. Mauser-Bunschoten EP, Bresters D, Drimmelen AA van, Roosendaal G, Cuypers HT, Reesink HW, et al. Hepatitis C infection and viremia in Dutch hemophilia patients. *J Med Virol* 1995;45:241-6.
 7. Mannucci PM, Gdovin S, Gringeri A, Colombo M, Mele A, Schinaia N, et al. Transmission of hepatitis A to patients with hemophilia by factor VIII concentrates treated with organic solvent and detergent to inactivate viruses. *Ann Intern Med* 1994;120:1-7.
 8. Peerlinck K, Vermeylen J. Acute hepatitis in patients with haemophilia A letter. *Lancet* 1993;341:179.
 9. Briët E, Roosendaal FR, Kreuz W, Rasi V, Peerlinck K, Vermeylen J, et al. High titer inhibitors in severe haemophilia A. A meta-analysis based on eight long-term follow-up studies concerning inhibitors associated with crude or intermediate purity factor VIII products letter. *Thromb Haemost* 1994;72:162-4.
 10. Roosendaal FR, Nieuwenhuis HK, Berg HM van den, Heijboer H, Mauser-Bunschoten EP, Meer J van der, et al. A sudden increase in factor VIII inhibitor development in multitransfused hemophilia A patients in the Netherlands. Dutch Hemophilia Study Group. *Blood* 1993;81:2180-6.
 11. Mauser-Bunschoten EP, Nieuwenhuis HK, Roosendaal G, Berg HM van den. Low-dose immune tolerance induction in hemophilia A patients with inhibitors. *Blood* 1995;86:983-8.
 12. Brackmann HH. The treatment of inhibitors against factor VIII by continuous treatment with factor VIII and activated prothrombin complex concentrates. In: Mariani G, Russo MA, Mandelli F, editors. Activated prothrombin complex concentrates. New York: Praeger, 1982:194-205.
 13. Standards and criteria for the care of persons with congenital bleeding disorders. New York: National Hemophilia Foundation, 1994.
 14. Overzicht van de Bloedtransfusie in Nederland 1994. Amsterdam: College voor de Bloedtransfusie van het Nederlandse Rode Kruis, 1996.
 15. Roosendaal FR. Hemophilia: the best of times, the worst of times proefschrift. Leiden: Rijksuniversiteit Leiden, 1989.