

Patient Care 2001; 28 (9): 61-67

Met toestemming overgenomen uit Patient Care. Overname door bezoekers van deze site en andere derden is niet toegestaan.

Klinische genetica (19): hemofilie

H. de Nijs Bik, Kinderarts (senior), Den Haag

Dr. C.T.R.M. Schrandt-Stumpel, Klinisch geneticus/kinderarts Stichting Klinische Genetica Zuid-Oost Nederland

Redactionele coördinatie:

K. Wils

hemofilie (*hemofil*) – bloedstollingsfactoren (*blood coagulation factors*) – fibrinogeen (*fibrinogen*) – coagulantia (*coagulants*)

Hemofilie of bloederziekte is een stoornis in de bloedstolling die wordt gekenmerkt door een verhoogde neiging tot bloeden. De aandoening is geslachtsgebonden – ze komt uitsluitend voor bij mannen. De familiale anamnese en DNA-onderzoek kunnen de kansen op hemofilie helpen inschatten.

EXPRESINFORMATIE

Hemofilie A komt aanzienlijk meer voor dan hemofilie B. De A-vorm wordt veroorzaakt door de afwezigheid of deficiëntie van stollingsfactor VIII.

Voorkomen

Hemofilie A komt het meest voor: 85% van de hemofiliepatiënten heeft een verminderde activiteit van stollingsfactor VIII. De prevalentie is circa 1:12000, wat in Nederland overeenkomt met ongeveer 1500 patiënten. In de helft van de gevallen zijn de bloedingen ernstig, 10% heeft een matige coagulatiestoornis, terwijl de overige mannen zelden uitgebreide hematomen, gewrichtsbloedingen of hematurie vertonen. De ernst van het fenotype correleert nauw met de factor-VIII-spiegels in het serum (zie tabel).

Tabel	
Factor-VIII- of factor-IX-spiegels bij hemofiliepatiënten*	
< 2%	ernstige hemofilie
2-5%	matige hemofilie
5-40%	milde hemofilie
* gerelateerd aan de 'normale' waarden	

Hemofilie B (15% van de patiënten) komt met een prevalentie van ongeveer 1:60.000 aanzienlijk minder vaak voor. Bij hemofilie B is er een tekort aan activiteit van stollingsfactor IX.

Pathogenese hemofilie A

De normale bloedstolling vindt plaats via een cascade van reacties. Op het internet wordt deze opeenvolging van reacties voorgesteld door 'schematische' domino-

stenen, die steeds door de voorgaande steen worden omvergetikt, totdat het lek in de bloedvatwand is gedicht en de bloeding stopt. Bij hemofilie A is één factor (dus één dominosteent, factor VIII) deficiënt of afwezig, waardoor vanaf die plaats geen steen meer omver gaat en 'het lek' open blijft. De hemofilie-A-patiënt vertoont bloedingen bij lage factor-VIII-spiegels (< 1-2%), bij een abnormaal en disfunctueel factor-VIII-molecuul en/of bij een kritische hoeveelheid remmers (zie complicaties) in het serum, die het effect van factor VIII uitschakelen. De trombocyten, maar zeker ook factoren V en VIII, vervullen bij de coagulatie een essentiële rol. Bij een beschadigde wand van het bloedvat worden ter plekke bloedplaatjes geaggregeerd en wordt het instabiele stolsel tezamen met de resultante van de bloedstollingscascade tot een stolsel gevormd. Elke etappe bestaat uit de proteolytische splitsing van een stollingsfactor. Het eindproduct van zo'n splitsing induceert vervolgens de splitsing van de volgende factor, tot uit protrombine trombine ontstaat.

Trombine zet fibrinogeen om in fibrinemonomeren en -polymeren, die zich – onder invloed van factor XIIIa – uit factor XII organiseren tot het onoplosbare fibrine (deze laatste reactie staat ook weer onder invloed van het hierboven reeds ‘aangemaakte’ trombine). Het geactiveerde factor-VIII-eiwit is tevens een essentiële cofactor voor factor IXa: het accelereert de katalyse van de omzetting van factor X in Xa. De coagulatie ontstaat dus na een groot aantal opeenvolgende enzymatische reacties; de functie van factor VIII en factor IX zijn daarbij essentieel.

EXPRESINFORMATIE

Bloedingen zijn het belangrijkste klinische kenmerk van hemofilie. Meestal ontstaan deze na een minimaal trauma. De behandeling bestaat hoofdzakelijk uit substitutie van stollingsfactor VIII of IX.

Klinisch beeld

Bloedingen – vooral nabloedingen bij jongens – zijn kenmerkend voor ernstige vormen van hemofilie. De bloedingen kunnen zich voordoen na een circumcisie of op peuterleeftijd, als het kind op onderzoekstocht uitgaat. Tijdens de anamnese wordt gevraagd naar het familiair voorkomen van hemofilie. Vaak weet de familie zelf al dat het kind een risico van hemofilie heeft omdat de ziekte ook al voorkomt bij andere jongens in de familie. Bij ten minste 50% van de neonati met ernstige hemofilie A worden bloedingen opgemerkt.

Casus

De ouders van Flip waren bezorgd over de veelvuldige ‘blauwe plekken’ die het kereltje de laatste tijd vertoonde. Een sneetje op de onderarm, opgedaan door een krab van een kat, ging na een dag opnieuw bloeden. Hij was het eerste kind van Joke en Frans en tien maanden oud.

De perinatale periode was ongestoord verlopen, er waren tijdens de partus en daarna geen pathologische bloedingen waargenomen. Ook het doorknippen van de navelstreng had geen problemen opgeleverd. De familieanamnese was blanco voor een verhoogde bloedingsneiging. De reguliere inentingen aan Flip gaven, behoudens een lichte lokale zwelling, geen aanleiding tot complicaties. Het ontwikkelingsniveau en het overig lichamelijk onderzoek waren conform de leeftijd: Flip liet zich tot zit optrekken en bleef dan redelijk goed in balans zitten.

Aan de huid ter hoogte van de spina iliaca anterior superior en ook verspreid over de romp en aan de laterale zijde van de onderste extremiteiten – vooral in de regio van de knieën – toonde het onderzoek licht verheven, centraal vast aanvoelende hematomen aan; de gewrichten waren niet gezwollen. Het wondje van de kattenkrab was weer droog. De gemeten groeiparameters waren alle op de P50. Op vermoeden van een stollingsstoornis werd nader onderzoek verricht: de protrombintijd en trombinestollingstijd waren normaal. De geactiveerde partiële tromboplastinetijd (APTT) was met 115 seconden (normaal: 35-45 seconden) verlengd.

Stollingsfactoren: VIII 1%, IX normaal.

Conclusie: ernstige hemofilie A. DNA-onderzoek toonde een inversie in het hemofilie-A-gen aan; Joke, zijn moeder, bleek draagster van de mutatie. Momenteel overwegen zij een tweede zwangerschap. Moeilijk hierbij is vooral of zij een tweede zoon met hemofilie kunnen verantwoorden. De zwangerschap afbreken wegens deze aandoening is voor hen geen optie.

Karakteristieke symptomen bij ernstige hemofilie zijn de volgende.

- **Ogenschijnlijk spontane bloedingen bij een minimaal trauma.** In ernstige gevallen kunnen bij neonaten hersenbloedingen optreden (bij een factor-VIII-concentratie in het serum van 1%- 2%). Pasgeborenen zijn extra gevoelig voor bloedingen vanwege de lage vitamine-K-afhankelijke factoren, inclusief factor IX. Zij zijn bovendien letselgevoelig tijdens de baring, hoewel een factor-VIII-stijging bij het kind tijdens de geboorte gebruikelijk is. In het algemeen treden er regelmatig (spontane) bloedingen op bij een sterke reductie (meer dan 70-80%) tot complete afwezigheid van functionele stollingseiwitten.

- **Haemarthros** (bloeding in het gewricht) met uiteindelijk een invalidisering door ernstige bewegingsbeperking als gevolg van kraakbeenbeschadiging. Vooral in de grote gewrichten (knieën, ellebogen en enkels) ontstaat later nogal eens een artrogene contractuur.

Een vroeg symptoom is een aura van tinteling of warmte, gevolgd door toenemende pijn en afnemende beweeglijkheid van het gewricht. Bij het lichamelijk onderzoek is er bewegingsbeperking; het gewricht voelt ook warm aan, is rood verkleurd en gezwollen, en doet pijn.

• **Spierbloedingen** in bijvoorbeeld de musculus iliopsoas of in de onderarm ('compartimentsyndroom') zijn niet ongebruikelijk. Bij immobiliteit treedt spieratrofie op.

• **Hematurie en neus- en mondslijmvliesbloedingen** komen voor. Gastro-intestinale bloedingen worden weinig gezien.



Laboratoriumtests

De bloedingstijd bij hemofilie is normaal; de APTT – ter beoordeling van de intrinsieke weg van de bloedcoagulatie – is verlengd. Het onderzoek van serumfactor VIII dan wel IX toont een afgenomen functie of een verlaagd gehalte. Bij het vermoeden van hemofilie A kan DNA-onderzoek overwogen worden (zie 'Genetische aspecten'): de helft van de patiënten met ernstige hemofilie A heeft een inversie van exon 22.

Therapie

Wegens de vele facetten van hemofilie is een multidisciplinaire benadering wenselijk.

Bij bloedingen wordt stollingsfactor VIII of IX gesubstitueerd in een dosis zoals binnen de behandelingsrichtlijnen wordt gehanteerd. De ouders of de patiënten zelf dienen deze therapie zelf thuis toe. Bij ernstige gevallen van hemofilie wordt een profylactische behandeling toegepast.

Psychosociale begeleiding is belangrijk gezien het per definitie chronische beloop van de aandoening; bovendien worden profylaxe en behandeling steeds meer door de familie of de patiënt zelf uitgevoerd.

Lichaamsbeweging en een passende vorm van sportbeoefening (geen contactsporten) zijn zeer wenselijk. De beroepskeuze moet afgestemd zijn op de potentiële problemen. Pijnstillers met acetylsalicylzuur zijn gecontraïndiceerd, paracetamol kan wel.

Bij een lichte vorm van hemofilie A kan therapie met DDAVP^a (1-desamino-8-D-arginine-vasopressine ofwel desmopressine) overwogen worden. DDAVP prikkelt de endotheelcel tot de uitscheiding van gepreformeerde factor VIII (de in-vivostimulatie van de productie of de afscheiding van de deficiënte eiwitten). DDAVP is alleen werkzaam bij lichte vormen van hemofilie A en bij de ziekte van von Willebrand en is gecontraïndiceerd bij nierbloedingen. De mogelijkheden van genterapie worden onderzocht, maar moeten anno 2001 nog als experimenteel worden beschouwd.

De ziekte van von Willebrand-Jürgens

Erik A. von Willebrand (1870-1949), Fins hoogleraar interne geneeskunde en hematoloog, beschreef na zijn emeritaat op 75-jarige leeftijd een erfelijke bloederziekte. Hij diagnosticeerde de aandoening bij zeven mannen en zestien vrouwen uit 66 families, allemaal woonachtig in Marieheim op het eiland Åland in de Botnische Golf. R. Jürgens, een hematoloog uit Leipzig, was co-auteur van het artikel, waarin deze aandoening 'constitutieve trombopathie' werd genoemd (1933). Deze 'pseudo-hemofilie A' heeft een autosomaal-dominante wijze van overerving.

Het is een in principe milde congenitale stollingsstoornis, die gebaseerd is op een kwantitatieve en kwalitatieve deficiëntie van de von-Willebrandfactor (VWF). De functie van de VWF is tweërlei: in de eerste plaats het initiëren van de primaire hemostase door het 'lijmen' van de bloedplaatjes aan de endotheelcel en de aggregatie of agglutinatie van de trombocyten onderling. Voorts stabiliseert de VWF factor VIII door zich eraan te binden. Het klinisch beeld is wisselend, meestal is er een milde stollingsstoornis. Soms komen na kleine ingrepen episodische bloedingen voor. In tegenstelling tot hemofilie bloeden bij deze aandoening juist de slijmvlies, vooral de gingivae. De ziekte van von Willebrand komt veel vaker voor dan hemofilie A: er wordt wel een incidentie van 1:100-200 opgegeven. Door de lichte symptomen wordt de aandoening niet vaak gedetecteerd. Het gen ligt op chromosoom 12p12-pter.

Het trombocytenaantal is normaal, maar protrombintijd en bloedingstijd zijn verlengd. De APTT kan verlaagd zijn. Er bestaan tegenwoordig methoden om de von-Willebrandfactor te bepalen. De eventuele therapie bestaat uit DDAVP (zie hierboven), soms is toediening van factor-VIII-concentraten nodig.

a. desmopressine = Minrin, Octostim

EXPRESINFORMATIE

Tachtig procent van de hemofiliepatiënten heeft een belaste familiale voorgeschiedenis. Of bij de erfelijkheidsvoorlichting DNA-onderzoek gewenst is, hangt af van de vragen. Prenatale diagnostiek bij een zwangerschap stelt veel paren voor ethische conflicten. Bij pre-implantiediagnostiek kunnen in principe mannelijke embryo's zonder hemofilie mutatie in de uterus worden geplaatst.

De vloek van de Coburgs

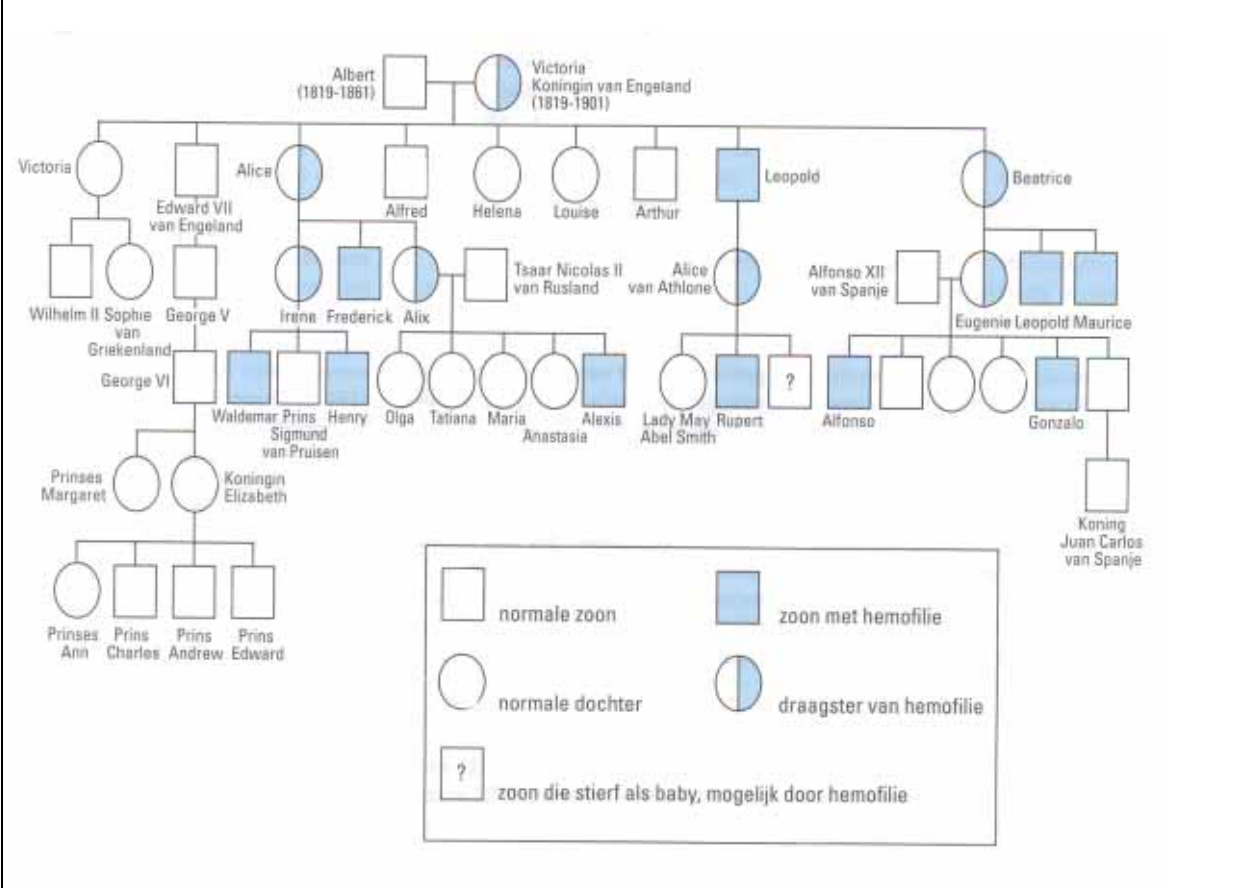
Hemofilie speelde een belangrijke rol in de geschiedenis van Europa. De ziekte trof immers Europa's belangrijkste vorstenhuis: de Coburgs.

De aandoening deed zich voor het eerst voor bij Leopold, het achtste kind van de Britse vorstin Victoria (1819-1901). Victoria zelf was draagster van de ziekte, haar broer was patiënt. Via Victoria's dochters Alice en Beatrice (beiden draagster) werd de aandoening doorgegeven aan het nageslacht.

Alices dochter Alix trouwde met tsaar Nicolas II, zodat ook de Russische keizerlijke familie te maken kreeg met hemofilie. Hun zoontje Alexis, de troonopvolger, bleek aan de ziekte te lijden. Hij had een ernstige vorm van hemofilie met vrijwel spontane gewrichtsbloedingen. Het was naar aanleiding van Alexis' ziekte dat de tsarina een beroep deed op Gregory Rasputin, de beruchte monnik die zichzelf genezende krachten toedichtte. Rasputin lijkt de toestand van de jonge prins daadwerkelijk te hebben verbeterd, en verwierf zo geleidelijk grote invloed aan het Russische hof.

Kroonprins Alexis overleed op 14-jarige leeftijd, zij het niet aan hemofilie; hij werd samen met de andere leden van de keizerlijke familie geëxecuteerd door de Bolsjewisten.

Via Victoria's dochter Beatrice ten slotte, zette de 'vloek van de Coburgs' zich verder in het Spaans koninklijk huis. De huidige koning Juan Carlos is niet aangedaan maar twee broers van zijn vader waren beiden patiënt.



Genetische aspecten

Zowel hemofilie A als B wordt geslachtsgebonden overgeërfd; jongens en mannen hebben de aandoening en vrouwen dragen de aanleg. De zonen van hemofiliepatiënten zijn gezond, maar alle dochters zijn obligaat dragers. Een draagster die met een normale partner is getrouwd, heeft 50% kans op een gezonde zoon en 50% op een zoon met hemofilie; 50% van de dochters is weer draagster. Circa 80% van de patiënten heeft een belaste familieanamnese, de overige gevallen zijn het gevolg van een spontane mutatie. Het factor-VIII-gen ligt op de lange arm van het X-chromosoom (op Xq28) en is zeer groot (186 kilobase; het bevat 26 exonen). Inmiddels zijn in het hemofilie-A-gen meer dan 80 mutaties beschreven.

De meest voorkomende mutatie is een inversie, die bij ongeveer 50% van de ernstig aangedane patiënten optreedt. Als een mutatie bij een patiënt bekend is, kunnen de vrouwen in de familie betrouwbaar op dragerschap onderzocht worden. Dit is van wezenlijk belang, omdat lang niet alle draagsters in een familie verlaagde stollingsfactoren vertonen (door lyonisatie worden soms wel en soms geen lagere waarden gevonden).

Het factor-IX-gen is gelokaliseerd op band Xq27.1, heeft 34 kb en bevat 8 exonen. In dit gen zijn ook heel veel verschillende mutaties beschreven. Meer dan 30% van de mutaties is gelegen in de CG-dinucleotiden met vaak een argininesubstituut.

Complicaties van hemofilie

- Bij 15% van de behandelde hemofiliepatiënten wordt **besmetting met HIV** vastgesteld. Nederlandse circa 150 met HIV besmette hemofiliepatiënten. De contaminatie van donorbloed ontstaat door pooling van zeer veel donaties. Door intensieve, microbiële productcontrole zijn dergelijke infectietransmissies sedert 1990 uitgesloten (CLB, Amsterdam).
- Een grote dreiging nu is het uitbreken van **hepatitis C** onder hemofiliepatiënten. De overdracht verloopt op dezelfde wijze als bij HIV, maar het kan 15 jaar of langer duren voor de ziekte tot uiting komt. Hemofiliepatiënten die met hepatitis C besmet zijn, hebben vaak een virusvariant die zich moeilijk laat behandelen; levertransplantatie is de enige echte optie. Soms is behandeling mogelijk met interferon alfa. Maar de 'sustained response' van deze therapie bedraagt slechts 10-20% en het middel gaat gepaard met een sterk verhoogd risico van levercirrose en hepatocellulair carcinoom. In Nederland loopt momenteel een studie om de omvang van de hepatitis-C-besmetting en de gevolgen daarvan in kaart te brengen (via de NVHP, de Nederlandse Vereniging van Hemofilie Patiënten).
- In theorie zou ook een **besmetting met prion** (geen virus, maar een giftig eiwit) mogelijk kunnen zijn. Maar gelukkig is deze infectie niet waargenomen en ontwikkelde zich onder hemofiliepatiënten tot op heden geen ziekte van Creutzfeld-Jakob, de humane variant van BSE (de 'gekkekoeienziekte').
- **Antistoffen** ofwel 'remmers' door een immunologische reactie tegen factor VIII of IX worden bij circa 20% van de vooral ernstig aangedane hemofiliepatiënten gevonden; hierdoor reageren zij niet meer adequaat op toegediende stollingsfactorconcentraten. Met andere woorden: de patiënt blijft doorbloeden ondanks adequate toediening van stollingsfactorconcentraten. Reeds bij kinderen worden antilichamen gevonden; deze worden aangemaakt binnen de eerste vijftig tot honderd donaties van factorconcentraten. Als gevolg hiervan kunnen levensbedreigende situaties ontstaan. Sinds kort is men in staat om recombinant antihemofiliefactor (octocog alfa^a) in het laboratorium te fabriceren. Bloedstollingsfactor VIII wordt hierbij geproduceerd door zoogdiercellen, die bewerkt zijn met humaan DNA dat is verkregen door toepassing van recombinant DNA-technologie. De voordelen zijn, nog afgezien van de veel grotere productiemogelijkheid, dat infectie vermeden wordt en dat de ontwikkeling van 'remmers' wordt gemitigeerd.

a. Recombinate

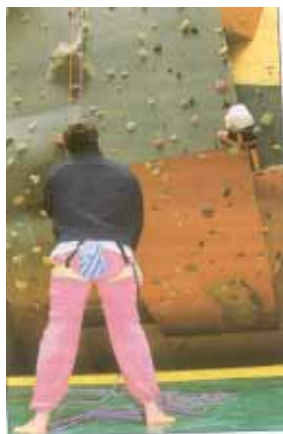
Erfelijkheidsvoorlichting

We bekijken de volgende situaties: een kind met hemofilie A met blanco familiegeschiedenis; eenzelfde kind met een positieve geschiedenis; een vrouw met kinderwens en hemofilie in de familie; en een man met hemofilie en kinderwens.

- De geboorte van een kind met hemofilie, veroorzaakt door een nieuwe mutatie, is een behoorlijke schok voor de ouders en de familie (zie casus). In ongeveer 50% van de gevallen is het mogelijk de mutatie op DNA-niveau vast te stellen. Als dit zo is, dan kan betrouwbaar onderzocht worden of de moeder draagster is (2/3 kans) of niet (1/3 kans). Als de mutatie gevonden is (en de moeder is onderzocht) dan is prenatale diagnostiek een van de handelingsopties voor de ouders. Ook als de moeder geen mutatie draagt in het bloed, moet met een licht verhoogd risico rekening gehouden worden vanwege het zogenaamde kiemcelmosaïcisme, en komt de vrouw dus voor prenatale diagnostiek in aanmerking.

Onderzoek binnen de patiëntenvereniging en de eigen ervaring leren echter dat prenatale diagnostiek wegens hemofilie A door lang niet alle draagsters aangevraagd wordt. Zonder mutatieonderzoek is prenatale diagnostiek technisch niet aan de orde. Kansberekeningen vanuit een de novo X-gebonden aandoening is mogelijk maar biedt lang niet altijd daadwerkelijke hulp aan paren die moeten beslissen over eventuele verdere gezinsplanning.

- Als een jongen met hemofilie geboren wordt in een familie waarin de ziekte al voorkomt, is de te verwachten ernst dezelfde als bij zijn mannelijke verwanten. Als de ouders het risico tevoren kennen en accepteren, moet dit gerespecteerd worden. Als zij bij de huisarts over een en ander komen praten, is het goed om te weten dat de te verwachte ernst van de hemofilie steeds constant is binnen een familie. Een vrouw die op grond van de stamboom 50% of 25% kans op dragerschap heeft, wil voor een zwangerschap vaak weten of zij wel of niet draagster is van de aandoening. Soms kunnen lichte symptomen, zoals nabloedingen bij menstruaties of tandheelkundige ingrepen, erop wijzen dat de vrouw draagster is. Lichte afwijkingen bij het stollingsonderzoek kunnen eveneens een uiting zijn van dragerschap, maar een normaal stollingsonderzoek is geen garantie dat de vrouw geen draagster is. DNA-onderzoek is dan belangrijk: als het niet lukt om de mutatie bij een aangedane mannelijke patiënt te vinden, kan DNA-koppelingsanalyse gedaan worden. Met deze techniek worden de X-chromosomen tussen aangedane en niet-aangedane mannen en hun vrouwelijke verwanten vergeleken en kan met een behoorlijke betrouwbaarheid vastgesteld worden of een vrouw al dan niet draagster is van de aandoening. Prenatale diagnostiek is technisch mogelijk als het risicohaplotype in een familie bekend is. Als een draagster bevalt van een zoon (met dus 50% kans op hemofilie) wordt een klinische bevalling geadviseerd. Hierbij wordt beter geen vacuümextractie toegepast, want een pasgeborene met ernstige hemofilie heeft een kleine kans op een cerebrale bloeding. Bij zonen van een (mogelijke) draagster wordt postpartum stollingsonderzoek (en zo mogelijk DNA-onderzoek) in navelstrengbloed verricht om de diagnose te bevestigen of uit te sluiten.



- Als een vrouw een of meerdere mannelijke verwanten met hemofilie in de familie heeft – bijvoorbeeld een broer en oom langs moeders kant – heeft zij a priori een verhoogd risico van dragerschap. Een en ander kan voor haar individueel uitgezocht worden met stollings- en DNA-onderzoek. Met het DNA-onderzoek wordt eerst geprobeerd om bij een levende patiënt de mutatie (meestal de inversie) te vinden. Lukt dit niet, dan wordt DNA-koppelingsonderzoek voorgesteld. Lukt het mutatieonderzoek wel, dan kan zij rechtstreeks onderzocht worden op dragerschap met een betrouwbaarheid van 100%. DNA-koppelingsanalyse vereist deelname van zoveel mogelijk familieleden met en zonder de aandoening, en van de betrokken vrouwelijke familieleden (obligaat carrier of niet). DNA-onderzoek neemt geruime tijd in beslag.

- Een man met hemofilie. Per definitie is elke dochter van deze man draagster van de aandoening. Zonen krijgen zijn Y-chromosoom en hebben dus geen verhoogd risico op hemofilie. De hemofilie komt dus in theorie weer bij kleinzonen naar voren, als de dochter het aangedane X-chromosoom heeft doorgegeven. Deze wetenschap is niet altijd makkelijk voor een man, c.q. echtpaar.

Prenatale diagnostiek en pre-implantatiediagnostiek

Draagsters van hemofilie kunnen voor prenatale diagnostiek kiezen, die bij voorkeur uit DNA-onderzoek bestaat. Tevoren moet dus ofwel de mutatie in de familie bekend zijn, of moet DNA-koppelingsonderzoek informatief gebleken zijn. Afhankelijk van hun ervaring met de aandoening zijn er evenwel veel paren die de geboorte van een jongen met de aandoening accepteren of van eigen kinderen afzien. Prenatale diagnostiek tijdens een (zeer gewenste) zwangerschap stelt veel paren voor onoplosbare ethische conflicten.

Anders is het wanneer pre-implantatiediagnostiek (PGD) wordt aangeboden in plaats van prenatale diagnostiek (zie deel 4 in deze serie). Immers, bij PGD is er nog geen sprake van een zwangerschap als de test wordt gedaan; na de geslachtsbepaling worden alleen meisjes (dus zeker geen hemofiliepatiënten) teruggeplaatst in de uterus.

Op dit moment (augustus 2001) wordt een specifieke PGD-test ontwikkeld om aan te tonen of het embryo aanleg heeft voor hemofilie of niet. Ook mannelijke embryo's zonder aanleg kunnen dan teruggeplaatst worden, zodat draagsters ook gezonde zonen kunnen krijgen. De ethische discussie of in deze situatie meisjes die draagster zijn wel of niet teruggeplaatst worden, is nog niet afgerond.

Epiloog

Hemofilie is een zeldzame diagnose voor de huisarts, maar vormt wel een zware belasting voor de patiënt, zijn familie en omgeving. De erfelijke overdracht via vrouwen in een familie noopt mensen tot nadenken bij de gezinsplanning. De behandeling met stollingsfactor is deels naar de thuissituatie verplaatst, maar nog niet zonder complicaties. Een multidisciplinaire aanpak is hier sterk gewenst. De huisarts kan hierin de centrale figuur zijn.

Aanbevolen lectuur:

Centraal Bureau voor de Bloedtransfusiedienst, Amsterdam. Informatie betreffende antihemofilie preparaten. Vademecum Diagnostisch onderzoek; 1997.

Van den Brande JL, Heymans HSA, Monnens LAH (red). Kindergeneeskunde. 3de editie. Maarssen: Elsevier/Bunge; 1998.

Varenkamp I et al. Carrier testing and prenatal diagnosis for haemophilia: experiences and attitudes for 549 potential and obligate carriers. *Am J Med Genet* 1990;37:147-154.

Aanbevolen websites

Nederlandse Vereniging van Hemofilie-Patiënten

www.nvhp.nl

The Haemophilia Society

www.haemophilia.org.uk

Dankbetuiging

De auteurs danken dr. B. Grantzen, kinderarts/hemato-oncoloog in het azM te Maastricht, voor het kritisch doorlezen van het manuscript.

Adres voor correspondentie:

Dr. C. Schrander-Stumpel, klinisch geneticus/kinderarts

Stichting Klinische Genetica Zuid Oost Nederland

Postbus 1475

6201 BL Maastricht

email: connie.schrander@gen.unimaas.nl