

# Het componeren van een behandeling op maat voor patiënten met een aangeboren bloedstollingstoornis (SYMPHONY-onderzoek consortium)

Orchestrating personalised treatment for patients with bleeding disorders (SYMPHONY research consortium)

dr. M.H. Cnossen<sup>1</sup>, dr. S.H. Reitsma<sup>2</sup>

## SAMENVATTING

Recentelijk heeft een groep Nederlandse onderzoekers, verenigd in het SYMPHONY-consortium, een subsidie van € 4,1 miljoen verworven die beschikbaar is gesteld door NWO in het kader van de Nationale Wetenschaps Agenda ronde 2018-2019. Graag informeren wij u over dit samenwerkingsverband dat zes jaar zal lopen, van eind 2019 tot eind 2025. In SYMPHONY werken patiënten, artsen en wetenschappers vanuit diverse achtergronden en specialismen samen om de behandeling van kinderen en volwassenen met een bloedstollingsstoornis te personaliseren. Dit wil zeggen het inrichten van een behandeling op maat, voor elk individu, in elke levensfase, met voor de maatschappij acceptabele kosten. Hierbij wordt gestreefd naar een behandeling die toenemend op grond van bloedingsneiging wordt ingericht in plaats van zoals momenteel op basis van de hoeveelheid nog aanwezige stollingsfactor óf op basis van huidige nog inadequate bloedplaatjesfunctietesten. Dit willen wij realiseren door ontdekkingen te forceren op het gebied van diagnostiek (nieuwe testen, verbetering bloedplaatjesfunctie-

diagnostiek), behandeling ('value based health care', m-health-modules, farmacokinetisch-gestuurd doseren van medicatie, ethische overwegingen) en de pathofysiologie van de bloedstolling ('proteomics', celkweeksystemen).

(NED TIJDSCHR HEMATOL 2020;17:198-205)

## SUMMARY

Recently, the Dutch research consortium SYMPHONY was awarded a grant of € 4.1 million by the Governmental Research Institute NWO in the context of the Nationale Wetenschaps Agenda (NWA) call 2018-2019. With this publication, we aim to inform (pediatric) hematologists with regard to this collaboration that will accomplish its targets during the coming six years, from the end of 2019 until the end of 2025. Within the SYMPHONY consortium patients, medical specialists and clinical, translational and fundamental researchers are working together to orchestrate personalised treatment for all patients with a bleeding disorder. In other words, to identify best treatment for each individual, in each phase of life at acceptable societal costs. Ultimately,

<sup>1</sup>kinderarts-hematoloog en hoofdonderzoeker SYMPHONY, <sup>2</sup>projectleider SYMPHONY, Erasmus MC-Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam, namens het SYMPHONY-onderzoek consortium. SYMPHONY-medeaanvragers en -partners zijn vermeld aan het eind van het artikel.

Correspondentie graag richten aan: mw. dr. S.H. Reitsma, projectleider SYMPHONY, Erasmus MC-Sophia Kinderziekenhuis, Postbus 2060, 3000 CB Rotterdam, tel.: 010 703 82 00, e-mailadres: symphony@erasmusmc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: toekenning NWO-Nationale Wetenschapsagenda (NWA)-subsidie 2018-2019.

**Trefwoorden:** behandeling op maat, bloedplaatjesfunctiestoornissen, bloedstollingstoornis, ethiek, farmacokinetiek, gentherapie, gezondheidseconomie, hemofilie, kosten, trombocytopathie, von-Willebrand-ziekte, waardegedreven zorg

**Keywords:** bleeding disorder, ethical, gene therapy, health economics, hemophilia, personalised treatment, pharmacokinetics, platelet function disorders, treatment costs, value-based health care, von Willebrand disease

ONTVANGEN 11 FEBRUARI 2020, GEACCEPTEERD 11 MEI 2020.

we aim to base treatment choice on bleeding tendency instead of on the residual coagulation factor measured in the individual or based on results of current inadequate platelet function tests. We will realize this by combining innovations in the areas of

diagnostic testing (novel tests, improvement platelet function tests), treatment (value based health care, m-health modules, pharmacokinetic-guided dosing, ethical considerations) and fundamental research (proteomics, cellular systems).

## INLEIDING

In Nederland zijn er naar schatting 180.000 kinderen en volwassenen met een aangeboren bloedstollingsstoornis; sommigen nog zonder diagnose. Patiënten ervaren frequente bloedingen van slijmvliezen en in spieren en gewrichten, die zorgen voor ongemak en pijn. Wanneer bloedingen niet tijdig en/of adequaat worden behandeld kunnen morbiditeit en zelfs mortaliteit het gevolg zijn.

Defecten die leiden tot een bloedstollingsstoornis zijn divers. Zo kunnen afwijkingen in het collageen, die de bloedvaatwand en de mate van vasoconstrictie beïnvloeden, kwantitatieve en/of kwalitatieve bloedplaatjesdefecten, kwantitatieve en/of kwalitatieve defecten aan von-Willebrand-factor zoals bij de ziekte van von Willebrand, leiden tot defecten in de primaire hemostase. Defecten in de secundaire hemostase worden veroorzaakt door de bekendere stollingsfactordeficiënties zoals hemofilie A (stollingsfactor VIII) en hemofilie B (stollingsfactor IX) of zeldzamere, geïsoleerde stollingsfactordeficiënties (zoals stollingsfactor II, V, VII, XI, XIII).<sup>1</sup> Daarnaast kan sprake zijn van afwijkende fibrinolyse, door deficiëntie van een remmer van de fibrinolyse (PAI-1, alfa-2-antiplasmine).<sup>2</sup> Daarnaast is er een grote categorie patiënten met een onbegrepen bloedingsneiging waarbij geen diagnose kan worden gesteld met de huidige diagnostische testen.

Aangeboren bloedstollingsstoornissen worden autosomaal dominant, autosomaal recessief of X-gebonden recessief overgeërfd. Ze kunnen zich echter ook de novo presenteren. De leeftijd van presentatie en diagnose variëren sterk en zijn afhankelijk van de bloedingsneiging, een eventuele positieve familiegeschiedenis, geslacht, overige risicofactoren voor bloedingen, levenswijze, activiteitenpatroon en comorbiditeit.

## STREVEN NAAR DIAGNOSE OP BASIS VAN BLOEDINGSNEIGING; EEN NIEUWE BENADERING

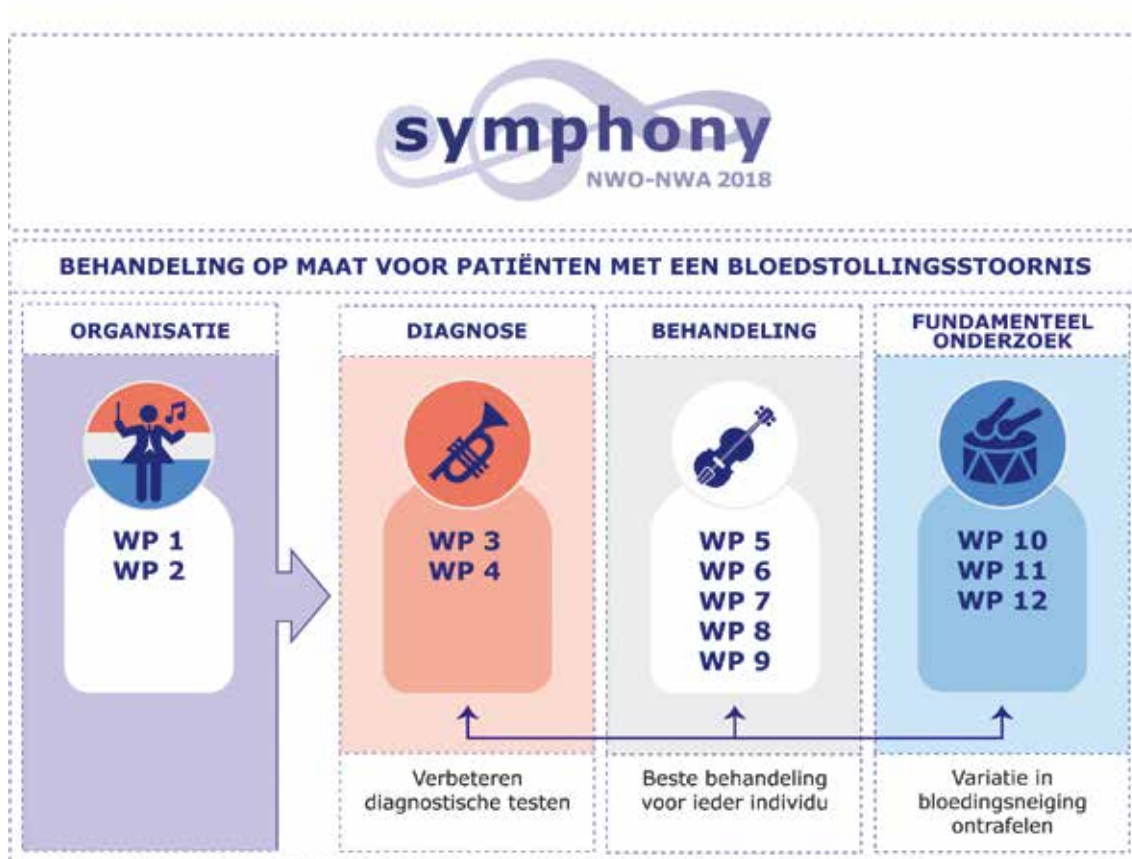
De diagnose van een bloedstollingsstoornis wordt op dit moment bepaald door de hoeveelheid en functionaliteit van de bloedplaatjes of door de resterende hoeveelheden stollingsfactoractiviteit in het plasma van patiënten. De bloedingsneiging van een individuele patiënt, ook wel het bloedingsfenotype genaamd, is echter niet altijd op basis hiervan te voorspellen. Dit kan doordat de testen die de werking van

bloedplaatjes meten nog inadequaat zijn. Maar ook zien we dat patiënten met identieke genmutaties en identieke stollingsfactorplasmaspiegels zich met een volstrekt andere bloedingsneiging kunnen presenteren. Met andere woorden, er is binnen een specifieke ziektecategorie een grote heterogeniteit in bloedingsfenotype dat niet wordt verklaard door de huidige testen. Naast het verschil in bloedingsfenotype varieert ook de effectiviteit van een behandeling per patiënt. Dit kan leiden tot een verhoogd risico op bloedingen en lagere of hogere stollingsfactorniveaus na suppletie therapie met factorconcentraten of desmopressine dan verwacht op basis van de doseringen die wij toedienen op basis van de huidige richtlijnen.

Kortom, in de praktijk blijkt ondanks de goede zorg die nu wordt geleverd, dat er zowel wat betreft diagnostiek als behandeling ruimte is voor verbetering. Het gebrek aan diepgaande kennis over de interindividuele variatie in bloedingsfenotype en de variatie in de effectiviteit van behandelingen leidt tot risico's van onderdiagnostiek en zowel onder- als overbehandeling van patiënten. Onderzoek naar de onderliggende pathofysiologische mechanismen van deze interindividuele variatie in bloedingsfenotype zal leiden tot betere diagnosestelling en behandeling met zichtbare gevolgen op de kwaliteit van leven van patiënten.

## VERBETERING NODIG VAN HUIDIGE DIAGNOSTISCHE TESTEN

De interindividuele variatie in bloedingsfenotype kan met huidige testen niet worden gemeten en kan daardoor ook niet worden voorspeld. Daarnaast geven verschillende testen ('one stage assay', 'chromogenic assay') regelmatig verschillende uitkomsten en is het onbekend welke test het meest correleert met het bloedingsfenotype van de patient.<sup>9</sup> De diagnose van bloedplaatjesfunctiedefecten op basis van de 'light transmission aggregometry' (LTA)-test, is niet toereikend qua sensitiviteit en specificiteit. Tevens is deze techniek alleen beschikbaar in een beperkt aantal laboratoria, zijn grote hoeveelheden bloed nodig en is specifieke kennis nodig om deze test uit te voeren en om de resultaten te interpreteren.<sup>10</sup> Nog zorgelijker is dat bij de helft van alle patiënten met een klinisch relevante bloedingsneiging die worden doorverwezen naar een tertiair centrum met de



**ORGANISATIE**

- WP 1: Management
- WP 2: Kennisdisseminatie en ondernemerschap

**THEMA 1 VERBETERING VAN DIAGNOSTISCHE MOGELIJKHEDEN**

- WP 3: Nieuwe diagnostische testen voor stollingsfactor-deficiënties
- WP 4: Geavanceerde diagnostische testen voor plaatsjesfunctiedefecten

**THEMA 2 BEHANDELING OP MAAT EN BEPALEN BESTE BEHANDELING VOOR ELK INDIVIDU**

- WP 5: Waardegedreven zorgsystematiek voor klinische follow-up
- WP 6: Farmacokinetisch (PK)-gestuurd doseren van factorconcentraten en desmopressine op basis van

- WP 7: populatie-PK-modellen
- WP 8: Implementatie van nieuwe behandelstrategieën met behulp van m-health-systemen
- WP 9: Kosten en effectiviteit van behandeling op maat van patiënten met een bloedstollingsstoornis
- WP 9: Ethische dilemma's bij behandelkeuzes

**THEMA 3 KENNISVERDIEPING MET BETREKKING TOT DE PATHOFYSIOLOGIE VAN DE HEMOSTASE**

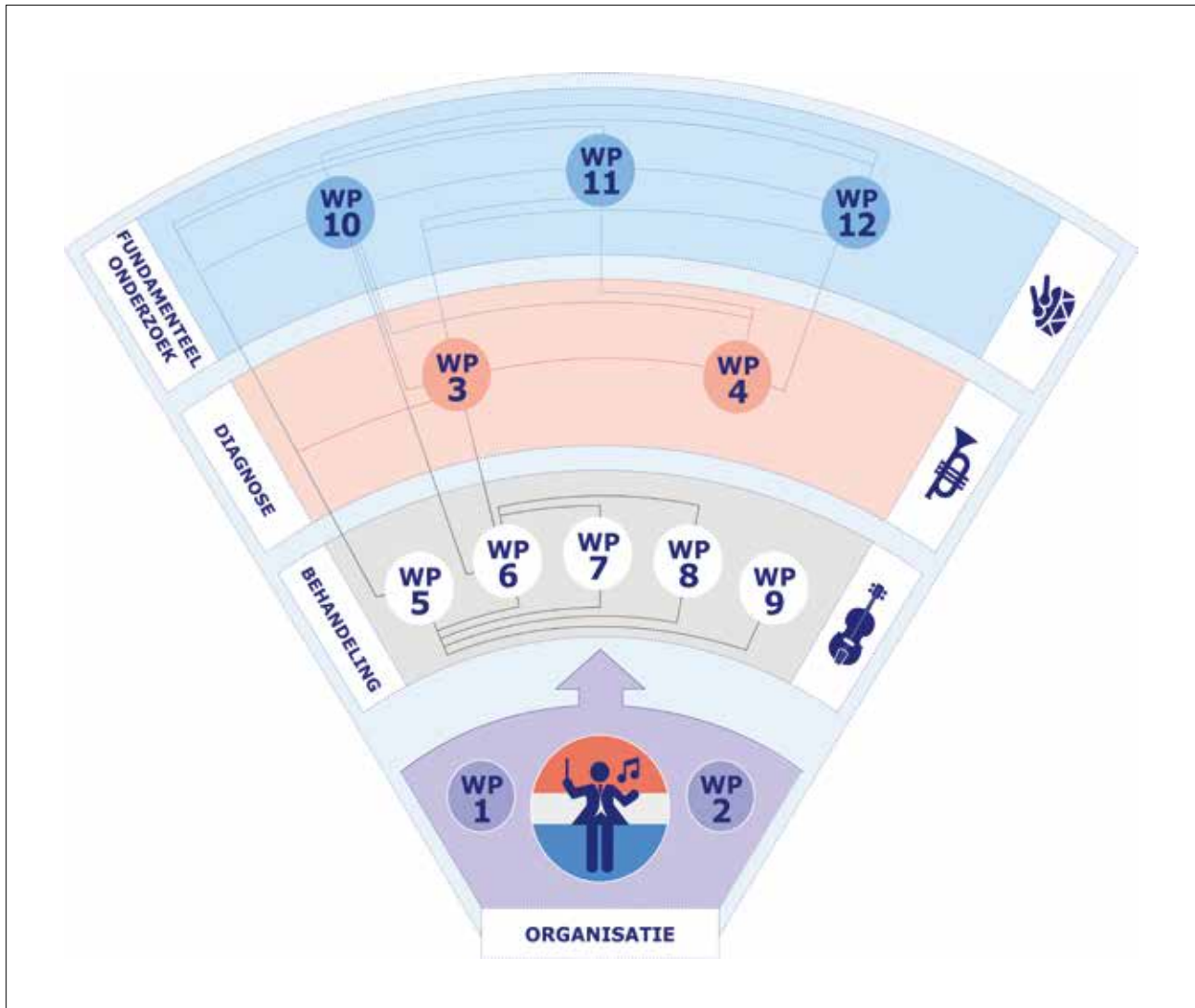
- WP 10: De betekenis van het proteoom voor het bloedingsfenotype
- WP 11: Onderzoek naar genetische achtergronden van plaatsjesfunctiedefecten door middel van iPS-celmodelsystemen
- WP 12: Vasculaire endotheel celmodelsystemen ter verklaring van het bloedingsfenotype

**FIGUUR 1.** SYMPHONY bestaat uit drie pijlers waarin onderzoek wordt verricht. De thema's: diagnostiek, behandeling en fundamenteel onderzoek.

beschikbare diagnostische testen geen diagnose kan worden gesteld.<sup>3,4</sup> Concluderend, het ontwikkelen van verbeterde en alternatieve diagnostische testen is noodzakelijk. Deze nieuwe diagnostische testen zouden 1) het klinisch bloedingsfenotype moeten weerspiegelen, 2) kunnen voorspellen wat het bloedingsrisico is in diverse omstandigheden en 3) een behandeling betrouwbaar moeten kunnen monitoren.

**HUIDIGE BEHANDELINGEN**

Vanaf het moment dat patiënten in de westerse wereld worden gediagnostiseerd met een bloedstollingsstoornis worden zij op basis van hun diagnose behandeld. Dit kan profylactisch zijn, dan wel 'on demand' bij bloedingen of rondom een operatieve ingreep. Een behandeling kan bestaan uit het vervangen van de abnormale of afwezige bloedcellen of



**FIGUUR 2.** De intensieve samenwerking tussen de drie SYMPHONY-thema's en de verschillende 'workpackages' (WP's) wordt in deze figuur weergegeven. Dit samenspel tussen laboratoria, kliniek en fundamenteel onderzoek is uniek voor SYMPHONY en heeft de potentie doorbraken te realiseren die niet eerder mogelijk waren.

deficiënte stollingsfactoren met intraveneus toegediende bloedproducten (plasma, bloedplaatjes), uit plasma afkomstige of recombinante stollingsfactorconcentraten. Sinds de introductie zijn stollingsfactorconcentraten kostbaar. In 2015 werden de kosten hiervoor in Nederland beraamd op € 130 miljoen.<sup>5</sup> Vanwege deze hoge kosten worden deze behandelingen in Nederland alleen gegeven door de zes gecertificeerde hemofiliebehandelcentra (Erasmus MC, UMC Utrecht, UMCG, Amsterdam UMC, LUMC-Hagaziekenhuis, Radboudumc-Maastricht UMC-Maxima Medisch Centrum) en is deze medicatie slechts minimaal beschikbaar in ontwikkelingslanden. Een belangrijke complicatie ten gevolge van een behandeling met stollingsfactorconcentraten is de ontwikkeling van anti-factor-VIII of anti-factor-IX remmende antistoffen tegen de ontbrekende stollingsfactor, waardoor de huidige

standaardbehandeling onwerkzaam wordt. Hierdoor zijn duurere 'by-passing products' noodzakelijk zoals recombinant factor VIIa en/of geactiveerde stollingsfactorconcentraat om bloedingen te behandelen of als profylaxe. Desmopressine is een goedkoper, synthetisch geproduceerd vasopressine-achtig hormoon dat von-Willebrand-factor en daardoor factor VIII mobiliseert vanuit het eigen vasculair endotheel naar het circulerend plasma, waardoor bloedingen vaak effectief kunnen worden behandeld bij patiënten met een niet-ernstige vorm van hemofilie A of von-Willebrand-ziekte.<sup>6</sup> Recente multicenterstudies laten zien dat de huidige manier van doseren van stollingsfactorconcentraten en desmopressine gebaseerd op het actuele lichaamsgewicht leidt tot zowel onderdosering, met risico op bloedingen, als overdosering, met excessieve kosten en potentiële trombose tot gevolg.<sup>7,8</sup>



**FIGUUR 3.** SYMPHONY is een samenwerkingsverband tussen diverse academische centra, onderzoeksinstituten, NVHP patiëntenvereniging, diverse vakverenigingen en drie farmaceutische bedrijven.

### OPKOMENDE NIEUWE BEHANDELINGEN MET ONBEKENDE EFFECTIVITEIT EN VEILIGHEID

Er zijn grote veranderingen op komst wat betreft de behandelingen van bloedstollingsstoornissen. Van deze nieuwe behandelingen zijn de effectiviteit, (langetermijn)bijwerkingen en daarom ook de positionering en hoe deze optimaal te gebruiken, nog grotendeels onduidelijk.<sup>11</sup> Om deze reden zijn de doelstellingen van SYMPHONY zeer actueel. Naar verwachting zullen deze behandelingen de hoge zorgkosten voor patiënten met een bloedstollingsstoornis verder verhogen. De belangrijkste nieuwe therapieën zijn:

- *Langerwerkende of 'extended half-life' (EHL) stollingsfactorconcentraten*

Verschillende EHL-stollingsfactorconcentraten voor hemofilie A en B zijn ontwikkeld die langer werken doordat zij verminderd worden geklaard door modificaties van het betreffende stollingseiwit met polyethyle glycol (PEG), fusie met recombinant humaan albumine of een fusie met Fc-regio van humane IgG.<sup>12-15</sup> Doseerervaringen zijn alsnog minimaal en gebaseerd op resultaten uit klinische studies met homogene, geselecteerde patiëntenpopulaties. Populatie farmacokinetische (PK) doseermodellen zijn nodig om deze concentraten optimaal geïndividualiseerd te doseren op basis van PK en de PK op den duur te koppelen aan de bloedingsneiging, en zogenoemde PK-farmacodynamiek (PD)-modellen te construeren.

- *Emicizumab*

Emicizumab is een bispecifiek monokonaal antilichaam dat geactiveerd factor IX en factor X verbindt, waardoor de functie van factor VIII wordt nagebootst met significant effect op de hemostase.<sup>16</sup> Dit medicijn is reeds geregistreerd en beschikbaar voor patiënten met remmers in Nederland na fase 4-studies, waarin ook operatieve patiënten en kinderen zijn geïncludeerd, hoewel minimaal. Het wordt in principe een keer per week subcutaan toegediend, maar er wordt onderzocht of een viervoudige dosis elke vier weken volstaat. Verschillende bijwerkingen en complicaties zijn gemeld en worden nog nader onderzocht.

- *Fitusiran*

Fitusiran is een subcutaan toegediend 'small insertional' RNA (siRNA) dat het eigen endogene antitrombine van de patiënt bindt, waardoor de antitrombotische activiteit van antitrombine gedeeltelijk wordt geblokkeerd en meer trombine wordt gevormd.<sup>17</sup> Op deze manier wordt de hemostatische balans hersteld bij zowel patiënten met hemofilie A als B en ook andere zeldzame geïsoleerde stollingsfactordeficiënties. Onderzoeken zijn herstart na het tijdelijk staken van inclusies wegens een ernstige bijwerking.

- *Gentherapie*

Gentherapie is ontwikkeld en bestudeerd bij volwassenen met ernstige en matig ernstige hemofilie A en B.<sup>18-21</sup> Verscheidene veelbelovende fase 3-registratiestudies zijn momenteel gaande. Eerste resultaten laten stabiel verhoogde



**FIGUUR 4.** SYMPHONY-consortium tijdens de eerste 'kick-off meeting' op 24 september 2019 met (in alfabetische volgorde): Emile van den Akker, Ruben Bierings, Maartje van den Biggelaar, Anske van der Bom, Marjon Cnossen (hoofdonderzoeker), Mariëtte Driessens, Jeroen Eikenboom, Geertje Goedhart, Samantha Gouw, Rieke van der Graaf, Masja de Haas, Jan Hazelzet, Kimberley Koliijn, Marieke Kruij, Frank Leebeek, Ron Mathôt, Felix van der Meer, Karina Meijer, Sander Meijer, Stephan Meijer, Iris van Moort, Hans Kristian Ploos van Amstel, Simone Reitsma (projectmanager), Eliza Roest, Saskia Schols, Rolf Urbanus, Jan Voorberg. Ontbrekend: Mettine Bos, Annelien Bredenoord, Lex Burdorf, Karin Fijnvandraat, Kathelijn Fischer, Lotte Haverman, Elise Huisman, Nikki van Leeuwen, Hester Lingsma, Moniek de Maat, Wim Ninaber, Jan Schipper, Roger Schutgens, vertegenwoordigers van betrokken farmaceutische bedrijven. Er is bij dit door NWO-NWA gesubsidieerde 'investigator-initiated' onderzoeksconsortium geen sprake van een belangenconflict en/of afhankelijkheid van derden met betrekking tot financiële ondersteuning.

stollingsfactorspiegels zien met een milder bloedingsfenotype. Duur van dit effect en de langetermijn(bij)effecten zijn nog onbekend. Belemmerend is dat behandelingen met AAV-gebaseerde gentherapie mogelijk niet voor alle patiënten beschikbaar zijn wegens aanwezige antilichamen tegen virale vectoren.<sup>22</sup>

### WAAR STAAN WE OP DIT MOMENT MET DE DIAGNOSE EN BEHANDELING VAN BLOEDSTOLLINGSSTOORNISSEN?

- Huidige behandelstrategieën zijn suboptimaal en leiden kritisch bezien tot zowel onder- als overbehandeling, zoals wordt aangetoond door de multicenter OPTI-CLOT/ToWiN/DAVID-studies, leidend tot een verhoogd risico op

bloedingen, trombose en/of excessieve kosten.<sup>8,23</sup>

- Op dit moment komen nieuwe dure therapieën beschikbaar. In potentie zullen deze de patiëntuitkomsten verbeteren, tegelijkertijd zullen ze naar alle waarschijnlijkheid ook de zorgkosten voor de maatschappij verhogen. De effectiviteit, (langetermijn)bijwerkingen en daarvoor de positionering en optimaal gebruik van deze nieuwe behandelingen is onbekend. Bovendien is het onduidelijk welke patiënten voordeel hebben van welke behandeling. Patiënten behandeluitkomsten worden momenteel niet adequaat gemonitord. Systematische documentatie van zowel patiëntgerapporteerde als patiënt-gerelateerde uitkomstmaten en behandelkosten kunnen helpen bepalen welke (toekomstige) behandeling het beste is voor elk individu, in welke levensfase, rekening houdend met de kosten.
- Er zijn belangrijke hiaten in onze kennis van het hemostatische proces. Kennis over de interindividuele variatie in bloedingsfenotype is minimaal, maar cruciaal voor het inrichten van een behandeling op maat. Hierdoor kan, afhankelijk van de ernst van de bloedingsneiging en de potentiële schade door symptomen en complicaties van de ziekte, een keus worden gemaakt tussen producten en een behandelstrategie worden bepaald, kosten en risico's van innovatieve therapieën afwegend in het besluitvormingsproces.

SYMPHONY beoogt het volgende te bereiken met een unieke multidimensionale aanpak, nog nooit eerder vertoond:

1. Optimalisatie van huidige behandeling door behandelingen op maat aan te bieden leidend tot een hogere kwaliteit van zorg en acceptabele zorgkosten.
  - Ontwikkelen van nieuwe diagnostische testen die het hemostatisch potentiaal meten.
  - Een paradigmaverschuiving in doseren, zorgend voor een optimale behandeling van patiënten met zowel de huidige standaard 'half-life' (SHL) en nieuwe 'extended half-life' (EHL) stollingsfactorconcentraten door populatie-PK-modelgeleide dosering in plaats van doseren op basis van lichaamsgewicht.<sup>24</sup> Met als ultiem doel het ontwikkelen van PK-PD-modellen, waarbij stollingsfactorniveau wordt gekoppeld aan bloedingsrisico.
  - Inzicht in de etiologie van interindividuele variatie en modificatie van bloedingsfenotype door fundamenteel onderzoek, gebruikmakend van 'proteomics' en celkweeksystemen met geavanceerde moleculaire genetische technieken.
2. Algoritmen voor complexe klinische besluitvorming over nieuwe therapeutische mogelijkheden door systematische documentatie van patiëntkarakteristieken en gezondheidsuitkomsten, gerapporteerd door zowel arts als patiënt/

## AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** Nieuwe behandelingen voor bloedstollingsstoornispatiënten zijn in ontwikkeling en komen binnenkort beschikbaar, waarvan de effectiviteit, (langetermijn)bijwerkingen en daarom ook de positionering en toepassing onduidelijk zijn. De verwachting is dat hiermee zorgkosten nog verder zullen stijgen. Er is behoefte aan algoritmen die toekomstige zorginrichtingsvragen kunnen structureren om behandelkeuzes verantwoord te kunnen maken.
- 2** Het SYMPHONY-consortium is een discipline-overstijgende samenwerking waarin we samen met patiënten de beste behandeling voor elke patiënt, in elke levensfase, met voor de maatschappij acceptabele kosten nastreven, waarbij behandelkeuzes worden gemaakt op basis van de bloedingsneiging van de patiënt. Kortom, een behandeling op maat voor elk individu.

ouders, nog nooit eerder voor bloedstollingsstoornissen uitgevoerd. Registratie volgens op waardegedreven zorg gebaseerde gezondheidszorgmethodiek, met ook documentatie van sociale zorgkosten.

3. Patiënt-georkestreerde implementatie van zorginnovaties gebruikmakend van m-health-modules door brede integratie van de patiëntperspectieven in alle innovaties binnen SYMPHONY om duurzame zorginnovaties te genereren. Zo zal er ook kwalitatief onderzoek plaatsvinden bij patiënten naar morele en ethische dilemma's ten aanzien van nieuwe therapieën met bijbehorende risico's. M-health-modules zullen worden ontworpen en gemaakt naar de richtlijnen van de Patiënten Federatie Nederland en Persoonlijke Gezondheids Omgevingen (PGO)-support en gebaseerd zijn op de co-creatie reeds gerealiseerd in het nationale HemoNed-patiëntenregistratiesysteem.

Mogelijke betekenis voor de praktijk:

- Diepgaande kennis over de interindividuele variatie in bloedingsneiging en de variatie in effect van behandeling ontbreekt en kan de behandeling van patiënten optimaliseren.

### SYMPHONY 'OP TOURNEE'

De komende maanden willen wij jullie kennis laten maken met de interindividuele variatie binnen het interdisciplinaire SYMPHONY-consortium. Wie zijn de mensen achter dit bijzondere project? Wat doen zij en wat motiveert hen? Net als een orkest gaat SYMPHONY op tournee door heel Nederland. Bij elke NTVH-editie een mooi, kort interview om de toon alvast te zetten. De 'theme leaders' Masja de Haas, Frank Leebeek en Jan Voorberg zullen we als eerste hiervoor uitnodigen. Kunt u niet wachten, kijk dan alvast op de website: [www.symphonyconsortium.nl](http://www.symphonyconsortium.nl).

## REFERENTIES

1. Fijnvandraat K, Cnossen MH, Leebeek FW, et al. Diagnosis and management of haemophilia. *BMJ* 2012;344:e2707.
2. Palla R, Peyvandi F, Shapiro AD. Rare bleeding disorders: diagnosis and treatment. *Blood* 2015;125:2052-61.
3. Gebhart J, Hofer S, Panzer S, et al. High proportion of patients with bleeding of unknown cause in persons with a mild-to-moderate bleeding tendency: results from the Vienna Bleeding Biobank (VBB). *Haemophilia* 2018;24:405-13.
4. Quiroga T, Mezzano D. Is my patient a bleeder? A diagnostic framework for mild bleeding disorders. *Am Soc Hematol Educ Program* 2012;2012:466-74.
5. Zorgautoriteit N. Onderzoeksrapport - Toegankelijkheid en betaalbaarheid van geneesmiddelen in de medisch specialistische zorg [updated 11-12-2017]. Te raadplegen via [https://puc.overheid.nl/nza/doc/PUC\\_3308\\_22/1/](https://puc.overheid.nl/nza/doc/PUC_3308_22/1/).
6. Svensson PJ, Bergqvist PB, Juul KV, et al. Desmopressin in treatment of haematological disorders and in prevention of surgical bleeding. *Blood Rev* 2014;28:95-102.
7. Coppola A, Franchini M, Makris M, et al. Thrombotic adverse events to coagulation factor concentrates for treatment of patients with haemophilia and von Willebrand disease: a systematic review of prospective studies. *Haemophilia* 2012;18:e173-87.
8. Hazendonk HC, Lock J, Mathot RA, et al. Perioperative treatment of hemophilia A patients: blood group O patients are at risk of bleeding complications. *J Thromb Haemost* 2016;14:468-78.
9. Peyvandi F, Oldenburg J, Friedman KD. A critical appraisal of one-stage and chromogenic assays of factor VIII activity. *J Thromb Haemost* 2016;14:248-61.
10. Cattaneo M, Cerletti C, Harrison P, et al. Recommendations for the standardization of light transmission aggregometry: a consensus of the Working Party from the Platelet Physiology Subcommittee of SSC/ISTH. *J Thromb Haemost* 2013.
11. Agency EM. Haemophilia registries workshop: European Medicines Agency; 2018. Te raadplegen via [www.ema.europa.eu/en/events/haemophilia-registries-workshop](http://www.ema.europa.eu/en/events/haemophilia-registries-workshop).
12. Collins PW, Young G, Knobe K, et al. Recombinant long-acting glyco-

- PEGylated factor IX in hemophilia B: a multinational randomized phase 3 trial. *Blood* 2014;124:3880-6.
13. Nolan B, Mahlangu J, Perry D, et al. Long-term safety and efficacy of recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII-Fc) in subjects with haemophilia A. *Haemophilia* 2016;22:72-80.
14. Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV, et al. Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. *N Engl J Med* 2013;369:2313-23.
15. Santagostino E, Martinowitz U, Lissitchkov T, et al. Long-acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in hemophilia B: results of a phase 3 trial. *Blood* 2016;127:1761-9.
16. Shima M, Hanabusa H, Taki M, et al. Factor VIII-mimetic function of humanized bispecific antibody in hemophilia A. *N Engl J Med* 2016;374:2044-53.
17. Pasi KJ, Rangarajan S, Georgiev P, et al. Targeting of antithrombin in hemophilia A or B with RNAi therapy. *N Engl J Med* 2017;377:819-28.
18. George LA, Sullivan SK, Giermasz A, et al. Hemophilia B gene therapy with a high-specific-activity factor IX variant. *N Engl J Med* 2017;377:2215-27.
19. Miesbach W, Meijer K, Coppens M, et al. Gene therapy with adeno-associated virus vector 5-human factor IX in adults with hemophilia B. *Blood* 2018;131:1022-31.
20. Nathwani AC, Reiss UM, Tuddenham EG, et al. Long-term safety and efficacy of factor IX gene therapy in hemophilia B. *N Engl J Med* 2014;371:1994-2004.
21. Rangarajan S, Walsh L, Lester W, et al. AAV5-factor VIII gene transfer in severe hemophilia A. *N Engl J Med* 2017;377:2519-30.
22. Dunbar CE, High KA, Joung JK, et al. Gene therapy comes of age. *Science* 2018;359(6372).
23. Hazendonk H, Heijdra JM, De Jager NC, et al. Analysis of current perioperative management with Haemate((R)) P/Humate P((R)) in von Willebrand disease: identifying the need for personalized treatment. *Haemophilia* 2018;24:460-70.
24. Hazendonk H, Van Moort I, Mathot RA, et al. Setting the stage for individualized therapy in hemophilia: What role can pharmacokinetics play? *Blood Rev* 2018;32:265-71.