

# Von Willebrand ziekte en zwangerschap

L. E. van Rheenen-Flach, A.C. Bolte, S. Zweegman en K.P.M. van Galen

## Inleiding

Von Willebrand ziekte (vWZ) is een stoornis in de primaire hemostase die zich met name uit in mucosale bloedingen. Andere oorzaken hiervan kunnen trombocytopenie of -pathie zijn. Bij de primaire hemostase hechten trombocyten aan de beschadigde vaatwand waarna trombocytenactivatie en -aggregatie optreedt. Deze hechting kan direct of via tussenkomst van von Willebrand factor (vWF). VWF, dat geproduceerd wordt door endotheelcellen en megakaryocyten, komt vrij na endotheelschade. Direct hierna vormen zich biologisch actieve vWF multimeren die de trombocytenbinding versterken. Verder functioneert vWF als dragereiwit voor factor VIII (FVIII), hetgeen noodzakelijk is voor een normale overlevingsduur van FVIII in de circulatie.<sup>1,2</sup>

Ongeveer 1-2% van de gezonde populatie heeft een verlaagd vWF. Dit leidt lang niet altijd tot een klinisch significante bloedingsneiging. De diagnose vWZ wordt gesteld op basis van de combinatie van klinische verschijnselen, familiair voorkomen en afwijkingen in het laboratoriumonderzoek.<sup>1,3</sup> In Nederland is de zorg rondom ernstige vWZ-patiënten gecentraliseerd in een aantal hemofilie behandelcentra (HBC).

### *Verschillende typen von Willebrand ziekte*

Er zijn drie verschillende typen vWZ. De meest voorkomende typen zijn autosomaal dominant overerfbaar. Zie tabel 1.

- Type 1, een partiële kwantitatieve vWF deficiëntie, komt bij 70-80% van alle vWZ patiënten voor.<sup>4</sup> Bij dit type is de bloedingsneiging is doorgaans mild.
- Type 2 heeft een aantal verschillende vormen en betreft kwalitatieve afwijkingen. Er is een verlaagde vWF activiteit terwijl de concentratie slechts licht verlaagd of normaal is. De bloedingsneiging is matig tot ernstig. Belangrijk is te weten dat type 2B gepaard gaat met een verhoogde adhesie van vWF aan de trombocyt waardoor een trombocytopenie ontstaat. Bij type 2N ontstaat juist een tekort aan FVIII, omdat de binding van vWF aan factor VIII door een mutatie verhinderd is.<sup>4</sup>
- Bij het meest ernstige en zeldzame type 3, is nagenoeg geen vWF aanwezig en daardoor is er ook geen dragercapaciteit voor FVIII.<sup>4</sup>

Ernstige bloedingsneiging bij vWZ komt vooral voor als het FVIII-gehalte laag is. Door FVIII-tekort ont-

staat ook een secundaire hemostasestoornis, waarbij spier- en gewrichtsbloedingen kunnen optreden.<sup>4</sup>

## **vWZ en zwangerschap**

In de zwangerschap is er vanaf het 2<sup>e</sup> trimester een fysiologische stijging van vWF en FVIII. Bij patiënten met vWZ type 1 is er een verbetering van het ziektebeeld. Postpartum daalt de concentratie van vWF weer naar 'niet zwangere' waarden. Dit kan enkele uren tot dagen duren en is slecht te voorspellen. Bij type 2 stijgt de vWF hoeveelheid, echter gezien het kwalitatieve defect stijgt de vWF activiteit meestal niet. Bij type 3 treedt geen stijging op, omdat er vrijwel geen vWF synthese is.<sup>4,5</sup>

### *Prenatale diagnostiek en overerving*

Het gen voor vWZ is gelokaliseerd op de korte arm van chromosoom 12. In tegenstelling tot hemofilie is overerving niet geslachtsgebonden.<sup>2,6,7</sup> In de dagelijkse praktijk wordt diagnostiek op genetisch niveau lang niet altijd uitgevoerd, omdat de anamnese in combinatie met laboratorium onderzoek meestal voldoende is om vWZ te classificeren.<sup>3</sup> Bovendien is het genotype niet goed voorspellend voor de bloedingsneiging en zijn niet alle genetische mutaties bekend.<sup>8</sup> Waarschijnlijk zal er alleen worden gevraagd naar prenatale diagnostiek indien er een eerder kind in het gezin is met type 3 vWZ. Voor advies hierover kan de patiënt naar de klinische genetica worden verwezen.

Er is weinig gepubliceerd over het uitvoeren van een amnionpunctie of chorionvillus biopsie bij patiënten met vWZ. Indien er een indicatie is voor invasieve diagnostiek wordt geadviseerd te overleggen met de hematoloog over eventuele stollingscorrectie.

### *Zwangerschapsbegeleiding en partus*

vWZ is een medische indicatie (categorie: stollingstoornissen).<sup>9</sup> Zwangerschapsbegeleiding en partus dienen bij voorkeur plaats te vinden in een HBC. Laboratoriumonderzoek in het eerste trimester is met name nodig als de diagnostiek pre-conceptieel nog niet compleet of dubieus is. In het derde trimester is laboratorium onderzoek nodig om de bloedingsneiging durante partu te voorspellen en afspraken over medicatie te maken. Het is verstandig om dit vast te leggen in een partusplan in overleg met de hematoloog en de anesthesist. Verder dient

laboratorium onderzoek plaats te vinden bij invasieve ingrepen, bloedingscomplicaties of een dreigende premature partus.

Een sectio wordt niet op andere dan normaal geldende obstetrische indicaties geadviseerd.<sup>2,4,6</sup>

Er is geen verhoogd risico op zwangerschapscomplicaties. Wel is er een kans op ernstiger verloop van bloedingscomplicaties, zowel in het eerste trimester als postpartum.<sup>2,4,6</sup> Ook wordt er meer melding gemaakt van antepartum bloedingen en anemie.<sup>10</sup>

Over een mogelijk verhoogd risico op miskramen bij vWZ is de literatuur niet geheel eenduidig.<sup>11,12,13</sup> In een recente retrospectieve studie rapporteert de Wee et al. (Willebrand in Nederland (WiN) studie groep) 294 vrouwen, met 115 miskramen of abortus provocatus of intra uteriene vruchtdood bij wie in 52% ingrijpen vanwege overmatig bloedverlies noodzakelijk was.<sup>12</sup> Logischerwijs is een zelfde ernstiger verloop te verwachten bij een extra uteriene graviditeit. In de WiN studie was het gemiddelde aantal levendgeborenen voor vrouwen ouder dan 40 jaar vergelijkbaar met de algemene bevolking.<sup>12</sup>

De Win studie groep beschrijft in totaal 691 zwangerschappen in 314 vrouwen. 51% van de vrouwen geeft aan meer bloedverlies te hebben gehad dan normaal wordt geacht bij een bevalling.<sup>12</sup> Hoewel het hier gaat om niet geobjectiverde gegevens en zelfrapportage aanleiding kan geven tot overschatting, lijkt dit fors verhoogd ten opzichte van de getallen van de Landelijke Verloskunde Registratie (LVR2): 7,5% fluxus van meer dan 1 liter in alle tweedelijns bevallingen in 2010.<sup>14</sup> De gemelde incidentie van fluxus post partum bij vrouwen met vWZ varieert tussen 20-59%.<sup>2,4,6,10</sup> Ook is er een hogere incidentie van 'late fluxus' (tot 6 weken postpartum), bloeding uit episiotomie en vaginahematom. Er wordt geadviseerd om post partum de vWF activiteit en FVIII te controleren en minimaal 3 dagen boven de 50% te houden en minimaal 5 dagen in geval van een sectio.<sup>6,11</sup> In de praktijk kan dit bij type 1 spontaan zo zijn en is te overwegen laboratoriumcontrole alleen af te spreken op geleide van het bloedverlies.

#### Anesthesie

Regionale anesthesie (spinaal/epiduraal) is in principe gecontraïndiceerd bij bloedingsneiging vanwege de kans op het ontstaan van hematomen.<sup>15,16</sup> Er is geen consensus over bij welke waarde van de vWF en FVIII dit risico aanvaardbaar is. Er zijn 74 casus beschreven over ongecompliceerde regionale anesthesie bij vrouwen bij wie door de fysiologische veranderingen in de zwangerschap (64 patiënten), danwel door medicatie of transfusie (10 patiënten) de bloedstelping genormaliseerd was.<sup>16</sup> Geadviseerd wordt om tijdens de zwangerschap reeds advies aan de anesthesist te vragen.<sup>4</sup> Een probleem met continue epidurale analgesie ten opzichte van een spinale punctie is het moment

van verwijdering van de katheter, omdat post partum de bloedingsneiging weer kan zijn toegenomen. Ook intramusculaire injecties zijn gecontraïndiceerd bij bloedingsneiging. Intraveneuze analgesie is dan de meest aanvaardbare optie.<sup>15</sup>

#### Foetale en neonatale consequenties

Het plaatsen van een schedelelektrode, het verrichten van micro bloed onderzoek of het verrichten van een vaginale kunstverlossing wordt afgeraden, hoewel er geen complicaties van zijn gerapporteerd.<sup>4</sup> Waarschijnlijk komt dit door fysiologisch verhoogde concentraties van vWF bij de foetus durante partu (bij type 3 vWZ zal deze stijging niet optreden).<sup>2</sup> Stollingsonderzoek in navelstrengbloed is niet betrouwbaar. Alleen bij type 3 ziekte kunnen in het navelstrengbloed zeer lage waarden van vWF gevonden worden.<sup>17</sup> De restricties ten aanzien van de invasieve handelingen tijdens de partus gelden ook als de vader vWZ heeft.

De kinderarts zal de baby vervolgen. Er wordt geadviseerd te wachten met intramusculaire vaccinaties totdat de diagnostiek bij het kind afgerond is.<sup>15</sup> Van de hielprik zijn geen complicaties bekend. Zekerheidshalve kan 5 minuten afgedrukt worden.<sup>11</sup>

#### Behandelopties (zie tabel 3)

*Desmopressine/DDAVP* (synthetisch vasopressine) zorgt voor secretie van vWF uit de endotheelcellen en een stijging van FVIII. Het effect van DDAVP dient bij elke patiënt ten minste eenmaal (preconceptioneel) te zijn vastgesteld aangezien er variatie is in respons. Toediening van DDAVP kan elke 12 tot 24 uur worden herhaald. Door het uitputten van de voorraden in de endotheelcellen neemt bij herhaalde toedieningen het effect af.<sup>18</sup> Het middel is niet geschikt voor behandeling van bloedingen bij type 2B en type 3 ziekte.<sup>2</sup>

RIVM en Briggs vermelden dat er geen goede epidemiologische data zijn over het gebruik van desmopressine tijdens de zwangerschap. Een verhoogd risico op congenitale afwijkingen is er niet, en gebruik bij diabetes insipidus en vWZ is eventueel gerechtvaardigd.<sup>19,20</sup> Foetaal en neonataal zijn er geen schadelijke effecten bekend.<sup>4,17</sup> Het gebruik van desmopressine door lacterende vrouwen wordt niet afgeraden.<sup>19,20</sup>

Bij DDAVP is er kans op bijwerkingen vanwege het antidiuretisch effect. Verder kan het vasodilatatie en uterus contracties geven, maar deze werking is veel minder sterk dan van natuurlijk vasopressine.<sup>21</sup> Het antidiuretisch effect van DDAVP houdt 24 uur aan. Na toediening dient overmatige vochtinname te worden vermeden om waterretentie en daardoor hypopatriëmie te voorkomen.<sup>2,18</sup> Het bijhouden van een vochtbalans en controle van de elektrolyten maakt het gebruik veiliger.

Haemate P/ humate P® en Wilfactin® zijn bloedproducten die FVIII en vWF bevatten. Ze zijn bij alle typen vWZ werkzaam voor de behandeling van een bloeding. De dosering wordt geïndividualiseerd op basis van het gewicht van de patiënt, de ernst van de bloeding en de laatst gemeten factor concentraties. Toediening kan elke 12 tot 24 uur herhaald worden. Deze middelen werken direct.<sup>2</sup>

Haemate P® en Wilfactin® kunnen transfusie reacties geven. Er is geen bezwaar tegen het gebruik tijdens zwangerschap of borstvoeding. Doordat bij patiënten met vWZ het FVIII normaal geproduceerd wordt, kan behandeling gemakkelijk een sterke FVIII stijging geven waardoor trombotische complicaties kunnen optreden.<sup>2</sup> Men dient hierop alert te zijn en

extreem hoge FVIII spiegels (>200% ofwel 2 IE/ml) te vermijden.<sup>18</sup>

Bij type 2B en diepe trombocytopenie kan toevoeging van trombocytentransfusie worden overwogen.<sup>6</sup> DDAVP en Haemate P® wordt gegeven in combinatie met *cyklokapron/tranexaminezuur*, een antifibrinolyticum. Dit geldt met name voor DDAVP dat kortdurend de fibrinolyse stimuleert.<sup>18</sup>

Er zijn geen nadelige effecten voor de foetus of neonaat gemeld, hoewel dit middel in grote mate over de placenta gaat.<sup>19</sup> In verband met te weinig ervaring wordt het gebruik in de zwangerschap afgeraden.<sup>20</sup> Cyklokapron gaat in geringe mate over in borstvoeding, hiervan zijn geen nadelige effecten gemeld.<sup>4</sup>

Tabel 1. Typen vWZ

Type vWZ	Omschrijving	Reactie op desmopressine	Erfelijkheid
1	Kwantitatieve deficiëntie van vWF	Goed	AD
2A	Kwalitatief defect met verlies van multimeren	Matig	AD
2B	Kwalitatief defect met verhoogde binding aan trombocyten	Contra-indicatie trombopenie	AD
2M	Kwalitatief defect met normale multimeren	Matig	AD
2N	Kwalitatief defect met verminderde binding aan FVIII	Matig	AR
3	Afwezigheid van vWF	Slecht	AR

AD = autosomaal dominant, AR = autosomaal recessief

Tabel 2. Behandeloptyes

Behandeloptyes	Werking	Toediening	(Relatieve) contra-indicaties
desmopressine	Maakt vWF vrij uit endotheel en geeft stijging FVIII	0,3ug/kg in 100cc NaCl 0,9% iv, in 30 min inlopen Pieffect na 30-60 min Alternatief: intranasaal 300ug (Octostim®) NB doseren op preconceptioneel gewicht	Epilepsie (Pre-)eclampsie Hyponatriëmie Polydipsie Type 2B vWZ Cardiovasculair lijden
Haemate P®	Stollingsfactor vWF:FVIII=1 : 2,5	20-40 IE/kg iv* gedoseerd op FVIII	Allergie Bekende remmer**
Wilfactin®	Stollingsfactor vWF:FVIII=1 : 10	50 IE/kg iv* gedoseerd op vWF	Allergie Bekende remmer**
tranexaminezuur	Remt de fibrinolyse	3-4dd 1000mg per os of iv	Actieve trombose

\* De dosering van Haemate P® en Wilfactin® wordt geïndividualiseerd op basis van het gewicht van de patiënt, de ernst van de bloeding en de laatst gemeten factor concentraties.

\*\* In zeldzame gevallen kan bij eerdere toediening van de stollingsfactor een remmer tegen het product zijn ontstaan waardoor het minder goed werkt (overigens geen reden voor terughoudendheid in het voorschrijven). Dit is bekend bij de hematoloog en die zal een alternatief product of hogere dosis voorschrijven.

Tabel 3. Samenvatting

<b>Pre-conceptioneel</b>
- Door hematoloog: type vWZ bepalen en indien van toepassing reactie op desmopressine testen - Door perinatoloog: uitleg over risico's, behandeling en overerving - Optioneel: verwijzen naar klinische genetica
<b>Zwangerschap</b>
- 1e trimester: indien type ziekte bekend geen aanvullend onderzoek nodig. Eventuele invasieve prenatale diagnostiek plannen i.o.m. hematoloog ter voorkoming van bloedingscomplicaties - 2e trimester: geen bijzonderheden - 3e trimester: laboratoriumonderzoek, partus plan opstellen in overleg met hematoloog en anesthesist
<b>Partus</b>
- Stollingscontrole en -correctie volgens partus plan - In principe geen SE/MBO of vaginale kunstverlossing. NB: dit geldt ook als het een autosomaal dominante vorm betreft waarbij alleen vader is aangedaan - Kinderarts in consult
<b>Post partum</b>
- 1e lijn informeren over kans op late bloedingen

## Conclusie

Vrouwen met vWZ lopen een verhoogd risico op bloedingscomplicaties rondom de zwangerschap. Te verwachten problemen hangen af van het vWZ type en de ernst. Met name post partum dient men bedacht te zijn op bloedingen doordat de fysiologische stijging van vWF in de zwangerschap weer verdwijnt. Een tijdig opgesteld geïndividualiseerd behandel- en partus plan is essentieel om bloedingsproblemen te voorkomen.

## Literatuur

- Fijnheer, R. & H.M., van den Berg, Hoofdstuk 19. *Erfelijke en verworven bloedingsneiging*. In: Handboek hematologie. Redactie: Lowenberg et al. De Tijdstroom. Jan 2008.
- Roqué, H., E. Funia & C.J. Lockwood, *Von Willebrand disease and pregnancy*. J Matern Fetal Med. 2000 Sep-Oct;9(5):257-66.
- Sadler, J.E. & F. Rodeghiero, *ISTH SSC Subcommittee on von Willebrand Factor*. Provisional criteria for the diagnosis of VWD type 1. J Thromb Haemost. 2005 Apr;3(4):775-7.
- Kujovich, J.L., *Von Willebrand disease and pregnancy*. J Thromb Haemost. 2005 Feb;3(2):246-53.
- Hanna, W., D. McCarroll, T. McDonald, et al., *Variante von Willebrand's disease and pregnancy*. Blood. 1981 Nov;58(5):873-9.
- Pacheco, L.D., M.M Constantine, G.R. Saade, S. Mucowski, G.D.V. Hankins & A.C. Sciscione, *Von Willebrand disease and pregnancy: a practical approach for the diagnosis and treatment*. Am J Obstet Gynecol. 2010 Sep;203(3):194-200.
- Castaman, G., A. Tosetto & F. Rodeghiero, *Pregnancy and delivery in women with von Willebrand's disease and different von Willebrand factor mutations*. Haematologica. 2010 Jun;95(6):963-9.
- Goodeve, A., J. Eikenboom, G. Castaman, et al., *Phenotype and genotype of a cohort of families historically diagnosed with type 1 von Willebrand disease in the European study, Molecular and Clinical Markers for the Diagnosis and Management of Type 1 von Willebrand Disease (MCMDM-1VWD)*. Blood. 2007 Jan;109(1):112-21.
- Eindrapport van de Commissie Verloskunde van het College voor zorgverzekeringen*. Verloskundig Vademecum 2003. Diemen: College voor zorgverzekeringen, 2003.
- James, A.H. & M.G. Jamison, *Bleeding events and other complications during pregnancy and childbirth in women with von Willebrand disease*. J Thromb Haemost 2007 5:1165-9
- Lee, C.A., C. Chi, S.R. Pavord, et al., *UK Haemophilia Centre Doctors' Organization*. The obstetric and gynaecological management of women with inherited bleeding disorders. Review with guidelines produced by a taskforce of UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. Haemophilia. 2006 Jul;12(4):301-36.
- de Wee, E.M., M. Knol, E.P. Mauser-Bunschoten, et al., *Gynaecologic and obstetric bleeding in moderate and severe von Willebrand disease*. Thromb Haemost. 2011 Nov;106(5):885-892.
- Foster, P.A., *The reproductive health of women with von Willebrand Disease unresponsive to DDAVP: results of an international survey*. On behalf of the Subcommittee on von Willebrand Factor of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH. Thromb Haemost. 1995 Aug;74(2):784-90.
- de Neef, T. & A. Franx, *Wat ons opvalt in de LVR2: Recente trends*. Ned Tijdschr Obstet Gynaecol 2011 124:421-3

15. Demers, C., C. Derzko, M. David, et al., *Gynaecologic and obstetric management of women with inherited bleeding disorders*. SOGC Clinical Practical Guidelines. J Obstet Gynaecol Can. 2005 Jul;27(7):707-32.
16. Choi, S. & R. Brull, *Neuraxial techniques in obstetric and non-obstetric patients with common bleeding diatheses*. Anesth Analg. 2009 Aug;109(2):648-60.
17. Giangrande, P.L.F., *Treatment of hemophilia: no. 29. Pregnancy in women with inherited bleeding disorders*. Feb 2003. World Federation of Haemophilia. www.wfh.org
18. Leebeek, F.W. & E.P. Mauser-Bunschoten, *Richtlijn diagnostiek en behandeling van hemofilie en aanverwante hemostase stoornissen*. Nederlandse Vereniging van Hemofilie Behandelaren. Van Zuiden Communications B.V. 2009.
19. Briggs, G.G., R.K. Freeman & S.J. Yaffe, *Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk*. 7th edition, Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2005.
20. *Geneesmiddelen, zwangerschap en borstvoeding*. RIVM. Stichting Health Base. 5e editie, 2011.
21. Trigg, D.E., I. Stergiotou, P. Peitsidis, R.A. Kadir, *A Systematic Review: The use of desmopressin for treatment and prophylaxis of bleeding disorders in pregnancy*. Haemophilia. 2012 Jan;18(1):25-33.
22. Sánchez-Luceros, A., S.S. Meschengieser, K. Turdó, et al., *Evaluation of the clinical safety of desmopressin during pregnancy in women with a low plasmatic von Willebrand factor level and bleeding history*. Thromb Res. 2007 120(3):387-90.

### Samenvatting

In dit artikel wordt achtergrond informatie gegeven over von Willebrand ziekte, de verschillende typen van deze ziekte en de klinische consequenties voor zwangerschap en bevalling. Er is een verhoogd risico op bloedingscomplicaties, met name post partum. De behandelopties in de vorm van medicatie en transfusie worden toegelicht.

### Trefwoorden

Von Willebrand ziekte, von Willebrand factor, erfelijke stollingsstoornissen, zwangerschap, partus, bloeding

### Summary

In this article we provide background and information about von Willebrand disease, the different types and the clinical consequences for pregnancy and delivery. The main complication is (postpartum) hemorrhage. Treatment options such as medication and transfusion are described.

### Keywords

Von Willebrand disease, von Willebrand factor, inherited bleeding disorders, pregnancy, delivery, hemorrhage

### Belangenverstrengeling

Geen gemelde financiële belangenverstrengeling

### Auteurs

Drs. Leonie (L.E.) van Rheenen-Flach, gynaecoloog, Spaarne Ziekenhuis, Hoofddorp  
 Dr. Annemieke (A.C.) Bolte, gynaecoloog/perinatoloog, VU Medisch Centrum, Amsterdam  
 Dr. Sonja (S.) Zweegman, hematoloog, VU Medisch Centrum, Amsterdam  
 Drs. Karin (K.P.M.) van Galen, hematoloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht afdeling Hematologie/Van Creveldkliniek, Utrecht

### Correspondentie

Karin van Galen  
 Van Creveldkliniek  
 Heidelberglaan 100  
 Postbus 85500  
 3508 GA Utrecht  
 e k.p.m.vangalen@umcutrecht.nl  
 t 088 7558450, f 088 7555438