

Hemofiliedragerschap en zwangerschap

Beleid bij dragsters van hemofilie in de zwangerschap

Kennisdomein

Definitie

Hemofilie is een geslachtsgebonden recessieve erfelijke aandoening van het stollingssysteem waarbij factor VIII (hemofilie A) of factor IX (hemofilie B) ontbreekt of verlaagd is waardoor er bloedingscomplicaties kunnen ontstaan.

Erfelijkheid

In families waarin hemofilie voorkomt zullen dochters van mannen met hemofilie altijd draagster zijn. Vrouwen uit families waarin hemofilie voorkomt en die via de vrouwelijke lijn verwant zijn aan een hemofilie patiënt hebben a priori een verhoogde kans om draagster te zijn. Moeders met een zoon met hemofilie met een negatieve familieanamnese kunnen draagster zijn van een nieuwe mutatie. De nieuwe mutatie kan ook bij de zoon met hemofilie zelf ontstaan.

Dragerschap

Draagsters kunnen maar hoeven geen verlaagd factor VIII/IX te hebben. Als de waarde normaal is, hebben zij geen verhoogd bloedingsrisico. Hoe groot dit bloedingsrisico is hangt af van de ernst van de hemofilie binnen de familie en van de mate van Lyonisatie, d.w.z. de verhouding waarin haar beide X-chromosomen geïnactiveerd zijn. Tijdens de zwangerschap loopt het factor VIII van hemofilie A draagsters op en het factor IX van hemofilie B draagsters niet.

Hemofilie A en B worden veroorzaakt door mutaties in de respectievelijke genen. Het is mogelijk om in de zwangerschap DNA onderzoek te doen bij een mannelijke foetus, op voorwaarde dat de mutatie bij de zwangere bekend is.

Preconceptioneel

- Indien niet bekend is of de a.s. moeder draagster is, dan dient zij primair naar de klinisch geneticus verwezen te worden. Deze verricht zonodig onderzoek en zorgt dat het paar over de aard en gevolgen van de aandoening geïnformeerd raken zodat zij een geïnformeerde keuze kunnen maken.
- Prenatale diagnostiek, pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD wordt via de genetica geregeld), eiceldonatie of adoptie zijn onderwerpen die aan bod komen.

Indien de a.s. moeder draagster is, dan is TEVENS een preconceptioneel consult geïndiceerd bij de gynaecoloog en de hematoloog voor het informeren en preconceptioneel bepalen van het advies en beleid rondom eventuele prenatale diagnostiek en het beleid durante partu.

Zwangerschap

Het beleid in de zwangerschap bij hemofilie draagsters is voor de zwangere draagster afhankelijk van haar bloedingsrisico. Uitvoeren van prenatale diagnostiek is op persoonlijke visie van zwangere. Het beleid voor het kind tijdens de zwangerschap en de partus is onafhankelijk van de ernst van de hemofilie binnen de familie.

In de zwangerschap dient de gynaecoloog zowel moeder als kind te begeleiden in samenspraak met de hematoloog, de klinisch geneticus en zo nodig de kinderarts. Dit multidisciplinaire team streeft er naar dat iedere zwangere draagster een consult krijgt bij de gynaecoloog, hematoloog en de klinisch geneticus, bij voorkeur in het eerste trimester, om het beleid in de zwangerschap en durante partu gezamenlijk vast te stellen.

Beide aspecten zijn in dit protocol beschreven. De patiënte wordt op de EPIC-patiëntenlijst: ZES geplaatst voor MDO.

Uitgangspunt is dat de begeleiding van de zwangere daar gebeurt waar ook de partus plaats vindt. De partus vindt plaats in het hemofiliebehandelcentrum als er sprake is van een jongen met (mogelijk) hemofilie of als de zwangere een factor VIII of IX gehalte heeft van <80% in het derde trimester. Ingrepen tijdens de zwangerschap vinden eveneens plaats in het hemofiliebehandelcentrum indien voor de ingreep het factor VIII of IX gehalte <80% bedraagt. Ook bij een zwangere met een factor VIII of IX gehalte van >80% vindt de bevalling bij voorkeur plaats in het hemofiliebehandelcentrum. Als de begeleiding niet in het hemofiliebehandelcentrum plaats vindt is het advies partus begeleiding in de 2e lijn en niet in de 1e lijn.

De zwangere draagster

Tijdens iedere zwangerschap dient de stollingsstatus bekend te zijn. Bij de meeste draagsters is in het verleden een basale waarde bepaald. Als het factor VIII of IX basaal [groter dan of gelijk aan] 80% is, is opnieuw meten in principe niet nodig. Deze inschatting wordt gemaakt door de hematoloog. In alle andere gevallen wordt in het eerste trimester opnieuw bepaald. Als factor VIII in het eerste trimester verlaagd is, wordt dit in het derde trimester opnieuw bepaald. Deze laatste waarde bepaalt het beleid durante partu. De spiegel van factor IX verandert niet tijdens de zwangerschap. Het is niet nodig en niet wenselijk om rondom de partus opnieuw stollingswaarden te bepalen. Gebruik van acetylsalicylzuur kan een verhoogde bloedingsneiging veroorzaken. Bij indicatie overleggen met hematoloog of er op basis van stollingsstoornis bezwaar is.

Invasieve ingrepen en partus

De klinisch geneticus stelt de indicatie voor de prenatale diagnostiek op het GENIN spreekuur en is verantwoordelijk voor de logistiek rondom de foetale geslachtsbepaling in maternaal bloed en de DNA-diagnostiek.

Bloedingsneiging is een relatieve contra-indicatie voor invasieve prenatale DNA-diagnostiek (chorionvillus biopsie (CVB) of amnionpunctie (AP)).

Invasieve diagnostiek dient dus voorafgegaan te worden door consult van de klinisch geneticus en een consult van de hematoloog van het hemofiliebehandelcentrum UMCG voor het bepalen van de stollingsstatus.

De hematoloog bepaalt of er aanvullende maatregelen (bijvoorbeeld het toedienen van stollingsfactoren) rondom een ingreep geïndiceerd zijn. Voor invasieve ingrepen in de zwangerschap en neuraxiale pijnstilling moet de factor VIII of IX spiegel >50% zijn.

Voor de partus geldt een streefwaarde van 80%.

- Als de spiegel van factor VIII of IX >80% bedraagt, is er voorafgaand aan de partus geen suppletie nodig. Patiënte heeft een medische indicatie voor een klinische partus, bij voorkeur in het UMCG. Eventueel kan de partus in de tweede lijn plaatsvinden (zie eerder).

- Het gebruik van DDAVP (desmopressine) is in de zwangerschap gecontra-indiceerd. Suppletie met recombinante stollingsfactoren is zowel bij een ongecompliceerde vaginale bevalling geïndiceerd als bij een sectio, episiotomie of manuele placentaverwijdering, en ook bij rupturen en andere oorzaken voor bloedingen. Bij fluxus postpartum moet ook bij een verlaagde spiegel van factor VIII of IX gezocht worden naar een eventuele obstetrische oorzaak van de fluxus. Naast de oorzakelijke behandeling van de fluxus zal in overleg met de hematoloog ook suppletie moeten worden gegeven. Bij suppletie wordt gestreefd naar een factor VIII of IX gehalte van minimaal 80% ten tijde van de partus. De suppletie wordt toegediend zodra de zwangere in partu is. Bij het berekenen van de dosering suppletie wordt rekening gehouden met het factor VIII of IX gehalte van de zwangere. Verder kan ervan uitgegaan worden dat 1 EH/kg factor VIII een stijging geeft van het factor VIII gehalte van 2% en 1 EH/kg factor IX een stijging van het factor IX gehalte van 1%. Tot slot moet rekening gehouden worden met een halfwaardetijd van het toegediende factor VIII van 12 uur en van factor IX van 24 uur.

Wens tot epiduraal als pijnstilling en dragerschap van hemofilie

Er is vaak verwarring over dragerschap van het Hemofilie-gen en zwangerschap. Vrouwelijke patiënten die draagster zijn hebben vaak een normale hoeveelheid factor VIII en IX.

Soms hebben ze een verminderde hoeveelheid factor VIII of IX maar dat hoeft geen problemen te geven. Deze patiënten worden minimaal 1 x in hun leven gezien en een percentage stollingsfactor bepaald. Dit percentage verandert niet gedurende het leven en wordt in de zwangerschap alleen maar hoger. Elke zwangere krijgt een partusbeleid van de stollingsarts. Als de patiënt veilig een epiduraal kan krijgen staat dat in de brief. Het is niet nodig stollingsfactoren nog een keer te bepalen vlak voor het prikken van de epiduraal aangezien deze nooit lager zal zijn dan toen het beleid werd gemaakt. Dit scheelt een hoop onnodig werk voor het lab. En wachttijd voor de patiënt.

Het kind

Als de foetus van het mannelijk geslacht is heeft hij een kans van 50% om hemofilie te hebben. In principe wordt hiernaar onderzoek gedaan, zie onder.

Bij de partus van een jongen met hemofilie of een jongen waarvan niet bekend is of hij hemofilie heeft is een vaginale kunstverlossing door middel van vacuüm extractie en invasieve foetale bewaking met behulp van een schedelelektrode gecontra-indiceerd in verband met de (mogelijke) bloedingsneiging bij de foetus. Mocht er tijdens de partus toch een kunstverlossing moeten plaatsvinden, dan heeft de forcipale extractie de voorkeur boven de vacuümextractie. Bij een a priori hoge kans op obstetrische problemen durante partu dient een primaire sectio caesarea overwogen te worden.

Bij een partus van een meisje is er geen contra-indicatie voor een kunstverlossing of invasieve foetale bewaking. Derhalve is er, als de foetus een meisje blijkt te zijn, geen indicatie voor invasieve prenatale diagnostiek.

Het a.s. ouderpaar heeft een aantal keuzes in de zwangerschap. Omdat de status van het kind van belang is voor het beleid durante partu, is er een indicatie voor prenatale invasieve diagnostiek op enig moment in de zwangerschap. Er zijn meerdere opties, waarbij het beleid gevormd wordt op geleide van de wensen van het aanstaande ouderpaar.

Prenatale diagnostiek

Het paar kan kiezen uit één van de volgende mogelijkheden:

1. Vanaf 9 weken zwangerschap is een foetale geslachtsbepaling in maternaal bloed mogelijk. Deze geslachtsbepaling dient altijd geïnfomeerd te worden met geavanceerd echo onderzoek. Bij een mannelijke foetus is er een indicatie voor invasieve prenatale DNA-diagnostiek. De geslachtsbepaling in maternaal bloed en het bespreken van de uitslag wordt geregeld door de klinisch geneticus.

Bij 10-12 weken zwangerschap kan het paar kiezen voor een chorionvillus biopsie (CVB), als er sprake is van een mannelijke foetus. Deze ingreep brengt een miskraamrisico met zich mee van ca. 0,3-0,5%. In de villi wordt DNA onderzoek gedaan naar hemofilie. Tevens wordt er, als het paar dat wil, QF-PCR onderzoek naar chromosoom 13, 18 en 21 en geslachtschromosomale afwijkingen, verricht.

Mocht de foetus hemofilie hebben, dan kan het paar er voor kiezen om de zwangerschap af te breken.

Bij de ingreep wordt 20 mg extra vlokken afgenomen voor het DNA-onderzoek. Het verzenden van het materiaal naar het DNA-laboratorium en het bespreken van de uitslagen wordt geregeld door de klinisch geneticus.

2. Later in de zwangerschap kan na 18-20 weken door middel van geavanceerd ultrageluidonderzoek (GUO, derde lijn) het geslacht van het kind worden bepaald. Als de foetus een jongen blijkt te zijn, kan een vruchtwaterpunctie (AP) verricht worden bij ca. 34 weken zwangerschap VOORAF dient de klinisch geneticus geïnformeerd worden om de logistiek het in gang zetten. Deze ingreep heeft een complicatie risico van 0,3% (PPROM (preterm prelabour rupture of the membranes) en een verhoogde kans op een preterme partus). Het verzenden van het materiaal naar het DNA-laboratorium en het bespreken van de uitslagen wordt geregeld door de klinisch geneticus.
3. 'De optie 'niets doen' is een keuzemogelijkheid voor het ouderpaar, maar heeft vanuit medisch oogpunt nadelen. De status van de foetus is immers van belang voor het beleid durante partu. Indien het ouderpaar geen invasieve diagnostiek wil, zal bij een mannelijke foetus durante partu gehandeld worden alsof de foetus hemofilie heeft en mogelijk sneller overgegaan worden tot een sectio. In deze situatie is de kans 50% dat de sectio achteraf niet nodig geweest was. Dit geldt ook voor de situatie dat het geslacht helemaal niet bekend is. Bij een jongetje bij wie prenataal geen diagnostiek is gedaan wordt postpartum de stollingsstatus bepaald (zie hieronder).

De opvang van een jongen met hemofilie of van een jongen met een verhoogde kans op hemofilie

Indien prenataal bekend is dat een jongen hemofilie kan hebben of heeft, wordt prenataal consult aan de ouders met de kinderhematoloog of kinder hemofilieverpleegkundige aangeboden. DNA onderzoek naar hemofilie hoeft postpartum niet overgedaan te worden als dat prenataal al is gebeurd. Postpartum wordt dus in overleg met de kinderhematoloog de stollingsstatus van het kind bepaald. Dit geschiedt uit citraat bloed afgenomen middels een perfecte venapunctie; het gebruik van navelstrengbloed kan leiden tot vals negatieve en vals positieve uitslagen. Na een moeizame uitdrijving kan suppletie geïndiceerd zijn.

Zodra mogelijk worden moeder en kind ontslagen uit het ziekenhuis. Revisie door de kinderhematoloog voor het bespreken van de uitslagen.

Logistiek bij hemofilie draagsters in de zwangerschap

Amenorroeduur	Actie	Opmerking:
8 weken	Termijnecho Consult hematoloog: controleren stollingswaarden.	Checken of patiënte op ZES lijst in EPIC staat/komt Checken of patiënte al een afspraak heeft bij de klinische genetica en obstetrie. Zo nodig verwijzen.
9 weken	Consult klinische genetica op GENIN via secretariaat prenatale diagnostiek: counseling over opties t.a.v. prenatale diagnostiek en, indien gewenst, geslachtsbepaling in matернаal bloed. Bij mannelijke foetus gesprek met kinderhematoloog aanbieden.	Checken of patiënte op ZES lijst in EPIC staat/komt Checken of patiënte al een afspraak heeft bij de hematologie en obstetrie. Zo nodig verwijzen.
10-12 weken	Bij mannelijke foetus: CVB* indien hematoloog akkoord.	Indien hemofilie aanwezig: optie van afbreken van de zwangerschap bespreken
12-16 weken	Bij mannelijke foetus: AP*	Indien hemofilie aanwezig: optie van afbreken van de zwangerschap bespreken
18-20 weken	Echoscopisch geslacht bepaling (of bevestiging).	
30 weken	Tweede consult hematoloog: controleren stollingswaarden en opstellen behandelplan partus en kraamperiode Consult POPA: bespreken mogelijkheden pijnstilling durante partu.	
34 weken	AP indien mannelijke foetus.	Klinisch geneticus regelt de logistiek rondom de ingreep. Uitslag DNA onderzoek is binnen twee weken bekend. De uitslag wordt door de klinisch geneticus z.s.m. per telefoon de dienstdoend obstetricus, onafhankelijk van de uitkomst, en de kinderhematoloog, indien de foetus hemofilie heeft, doorgegeven en maakt een notitie in EPIC. Als de foetus hemofilie heeft, wordt de ouders een prenataal opnieuw een gesprek met de kinderhematoloog aangeboden.
Partus	Handelen conform behandelplan hematoloog. Vrouwelijke foetus of mannelijke foetus zonder hemofilie én geen bijzondere voorzorgsmaatregelen voor moeder: klinische partus bij voorkeur in het UMCG, eventueel in de tweede lijn ander ziekenhuis met behandelplan, géén contra-indicatie voor kunstverlossingen. Mannelijke foetus met bewezen hemofilie of onbekend of hij hemofilie heeft: klinische partus in UMCG, contra-indicatie voor kunstverlossing d.m.v. vacuümextractie, schedel elektrode en MBO. Postpartum kinderhematoloog in consult.	

	Er is dan geen indicatie voor opnieuw DNA onderzoek bij het kind.	
--	---	--

* inclusief QF-PCR onderzoek gericht op standaard chromosoomafwijkingen
