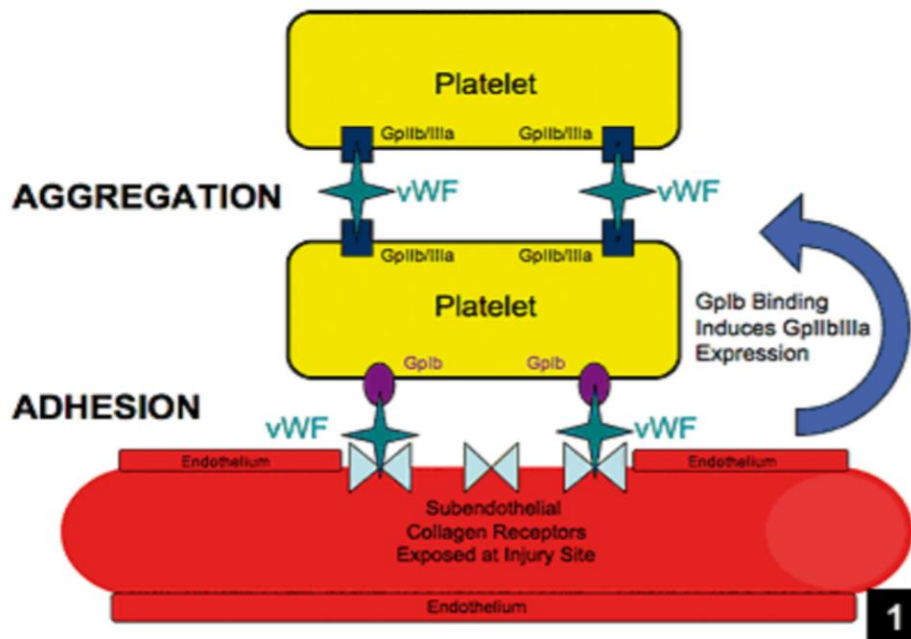


Ziekte van Von Willebrand (VWD) en zwangerschap en bevalling

Doel

Preventie van maternale en foetale complicaties ante-, durante- en postpartum door tijdige en juiste herkenning en behandeling van verhoogde bloedingsneiging.

Kennisdomein



Figuur 1: De rol van von Willebrand factor in trombocyten adhesie aan de beschadigde vaatwand en de daarop volgende trombocytenaggregatie, Gp=Glycoproteïne.

Definitie van de Ziekte van Von Willebrand

Von Willebrandfactor (VWF) functioneert als kleefeiwit voor de adhesie van bloedplaatjes en als dragereiwit voor factor VIII. Bij de ziekte van Von Willebrand is sprake van een verlaagde (type 1) of abnormaal functionerende (type 2) of afwezige (type 3) Von Willebrandfactor.

Klinisch gedraagt zich een type 1 of 2 van de ziekte van Von Willebrand als een trombopathie: er zijn slijmvliesbloedingen en directe nabloedingen na operaties. Bij type 3 wordt de kliniek ook bepaald door een tekort aan factor VIII (ontbreken van VWF als dragereiwit van factor VIII geeft een sterkverkorte overleving van factor VIII), er kunnen dan ook gewrichtsbloedingen optreden.

De diagnose wordt gesteld op basis van kliniek en laboratoriumonderzoek: bloedgroep, aPTT, VWF:Ag, FVIII:C, VWF:RCF en op indicatie RIPA (wordt alleen aanvullend ingezet bij verdenking type 2b) en VWF multimerenpatroon.

Symptomen met betrekking tot zwangerschap en bevalling

Abnormaal vaginaal bloedverlies, frequent blauwe plekken, bloedneuzen, fluxus postpartum (met name late fluxus) en ook buiten de zwangerschap bloeding na verwonding, chirurgie of tandextractie

Graviditeit

- In het algemeen stijgen de waarden van VWF in de zwangerschap. Dit geldt ook voor vrouwen zonder MVW, om deze reden wordt als streefwaarde voor de partus 80% aangehouden. Buiten de zwangerschap en voor ingrepen in de zwangerschap (invasieve prenatale diagnostiek, neuraxiale pijnstilling) wordt 50% als voldoende aangehouden.
- De meeste vrouwen met milde type 1 ziekte van Von Willebrand (VWD) bereiken waarden > 80%. Bij de andere typen blijven de waarden vaak < 80%. Rondom de partus is dan in die groep patiënten suppletie nodig. Als de waarde < 50% blijft, is ook suppletie bij bovengenoemde invasieve ingrepen nodig.

Werkwijze

Zo snel mogelijk checken of patiënte bij de hematologie afdeling van het UMCG bekend is!

Algemeen

In principe zijn alle patiënten met VWD bekend bij de hematologie van het UMCG. Daar hebben zij al informatie gekregen over overerving, risico's en behandeling van VWD. Tevens hebben zij schriftelijke informatie bij zich betreffende hun specifieke situatie in geval van consult elders.

Preconceptieel advies

- Een preconceptie advies bij de klinische genetica, hematoloog en obstetrie wordt dringend geadviseerd.
- Genetische aspecten/overerving:
 - Autosomaal dominant: (type 1, vrijwel alle types 2A, 2B en 2M)
 - Autosomaal recessief: (type 2N, type 3, sommige type 1 en 2a)
- Mutatie analyse kan worden uitgevoerd (in Nijmegen) indien de ziekte-veroorzakende mutaties binnen een familie zijn geïdentificeerd.
- Als de vader VWD heeft kan dit ook consequenties hebben voor de partusbeleid wegens mogelijke foetale risico's. De foetus erft de mutatie die vader heeft. Als de vader in stresssituatie in staat is om zijn VWF te doen stijgen, zal dit ook bij de foetus gebeuren. Zie ook [flowchart](#).
- Voorlichting:
 - normaal tot verhoogd risico op bloedverlies in eerste trimester en spontane abortus
 - verhoogde kans op bloedingscomplicaties bij miskraam verhoogde kans op fluxus postpartum (tot 50%)
 - in sommige gevallen (zie verder) hogere kans op sectio caesarea in verband met contra-indicatie MBO/vacuümextractie.
- Indicatie voor klinische partus en klinisch kraambed

Durante graviditeit

- Beleid altijd in overleg met hematoloog, controleer of patiënte bekend is bij de hematologie als niet, verwijs patiënte in het eerste trimester naar de stollingspoli

- Hb, VWF:Rcf, VWF:Ag en Factor VIII bepalen in 1e en 3e trimester (AD 32-34 weken)
- Indien wens tot invasieve prenatale diagnostiek (chorionvillus biopsie of amniocentese) bij waarden van Factor VIII:C, VWF:Rcf of VWF:Ag <50% plan voor suppletie (Haemate-P) in overleg met hematoloog
- Brief met gemaakte afspraken van patiënte in EPIC zetten. Tevens kopie maken voor patiënte zelf (heeft in principe informatie via hematoloog)
- Denk er aan om bij AD 34 weken Haemate-P via regie verpleegkundige op afd. L3VA te bestellen (46471).
- Consult anesthesie AD 30 weken in verband met bij sommige typen VWD mogelijke contra-indicatie epidurale of spinale anesthesie.
- Bij VWF \geq 50% in principe geen bezwaar tegen epidurale/spinale analgesie
- Voor i.m. injecties (bijv. steroïden voor foetale longrijping) bij VWF < 50% overleggen met stollingsarts of suppletie nodig is.

Antepartum / bij binnenkomst op VK

- Afname Hb, trombocyten, kruisbloed
- Suppletie zoals afgesproken door hematoloog

Durante partu

Zie ook [flowchart](#).

Maternaal

- Suppletie zoals afgesproken door de hematoloog
- Waakinfuus op indicatie
- Geen epiduraal of spinale analgesie als VWF

Foetaal

- Bij sommige VWD typen met dominante overerving bestaat kans op foetale bloedingsproblemen bij de foetus/neonaat. Zie Advies van stollingsarts en geneticus.
- Ook als de vader een dominante vorm van VWD heeft, heeft het kind kans op VWD. De foetus erft de mutatie die de vader heeft. Als de vader in een stresssituatie in staat is om zijn VWF te doen stijgen tot > 50%, zal dit ook bij de foetus plaats vinden.
- Als er kans is dat de foetus een VWF/FVIII onder de 50% heeft (dus kans op stollingsafwijking) dan geldt:
 1. Geen schedelelektrode, geen MBO's
 2. Bij voorkeur geen vacuümextractie, eventueel wel uitgangs forcipale extractie.
 3. Gezien deze beperkingen en daarmee het verhoogde risico op een sectio, is mutatieanalyse laat in de zwangerschap te overwegen als de foetus at risk is voor de ziekte van Von Willebrand met dergelijke waarden (De kans is immers ook 50% dat de foetus geen VWD heeft, waardoor er bij een niet aangedane foetus geen extra maatregelen (zoals contra-indicatie voor de vacuüm extractie, schedelelektrode en/of geen MBO) nodig zijn.
- Navelstrengbloed voor bepaling FVIII, VWF:Rcf en VWF:Ag heeft geen zin omdat door stress VWF en o.a. FVIII verhoogd kunnen zijn.

Post partum

Maternaal

- kans op bloedingsproblemen bij episiotomie, of perineaal haematoom

- instructie aan patiënte m.b.t. persistent of opnieuw ernstig vaginaal bloedverlies na 2-3 weken (stollingsfactoren weer terug op normale, niet-zwangere, waarden; “delayed postpartum haemorrhage” risico 20- 25%)

Neonataal

- Consult kinderarts, onderzoek op de poli kinderhematologie op een leeftijd van 9 maanden als kind begint met lopen
- Als vader een autosomaal dominante vorm van VWD heeft kan het kind aangedaan zijn
- Geen intramusculaire injecties bij neonaat
- Geen NSAID's als analgetica

NB. Als VWD prenataal onderzocht is en niet aangetoond is, heeft het kind geen VWD en zijn bovenstaande maatregelen niet nodig.

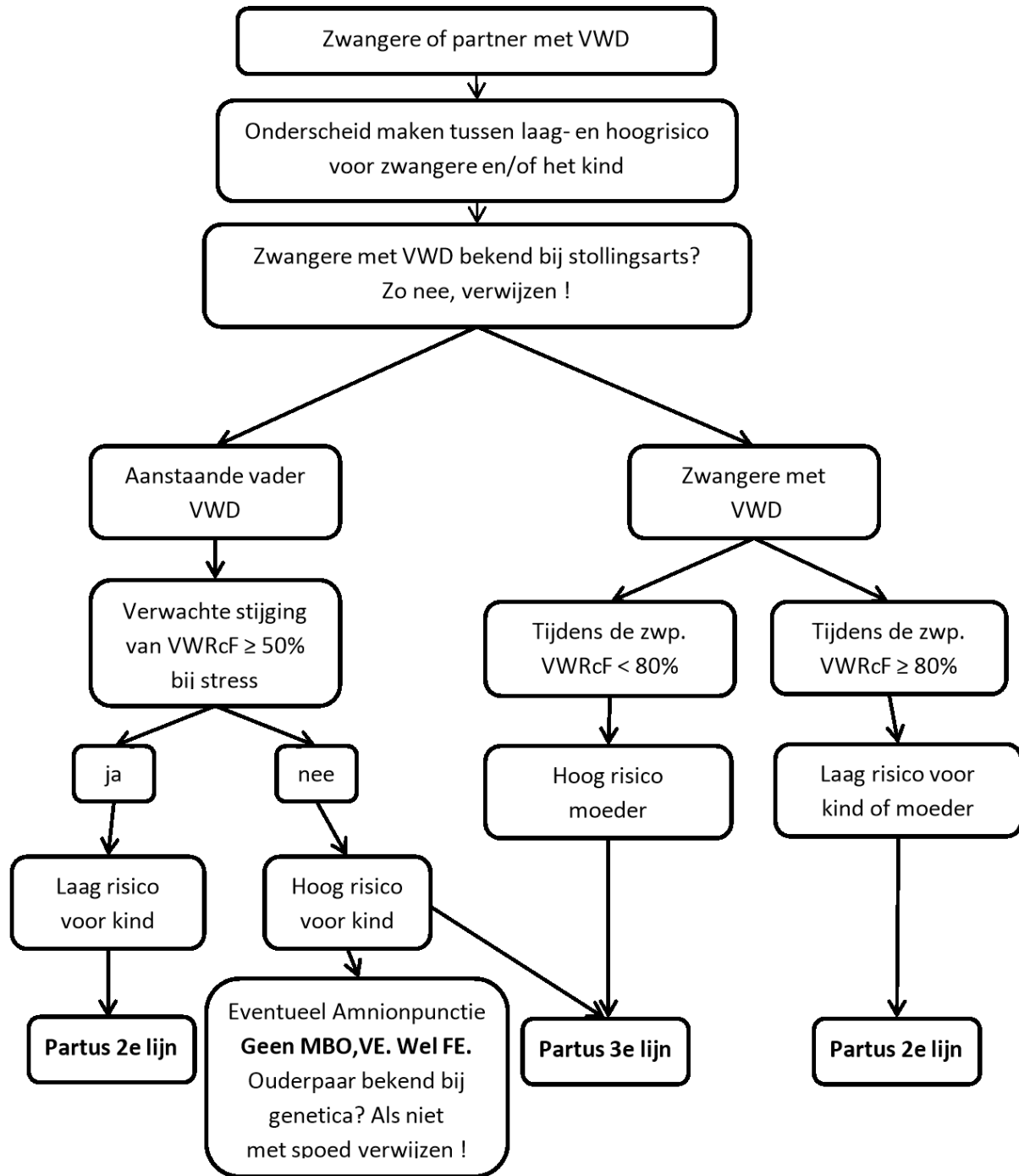
Screening

Indien fluxus opgetreden is zonder duidelijke oorzaak (atonie, retentio placentae, ruptuur) en patiënte bekend is met hevig menstrueel bloedverlies sinds de menarche patiënte verwijzen naar de hematoloog.

Profylaxe, behandeling en medicamenten

- **Haemate-P** →(VWF/Factor VIII-concentraat bereid uit humaan vers plasma; bij zwangere middel van de 1e keuze. Bij niet-zwangere middel bij ongevoeligheid voor desmopressine) zie [Farmacotherapeutisch Kompas](#)
- **Desmopressine** → zie [Farmacotherapeutisch Kompas](#) en Lareb. Hoewel epidemiologische gegevens ontbreken, is gebruik van desmopressine tijdens de zwangerschap eventueel gerechtvaardigd voor de indicaties diabetes insipidus en de ziekte van Von Willebrand. Er zijn tot nu toe geen aanwijzingen voor een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen. (bron Lareb). Echter in verband met vasoconstrictie is desmopressine zeker geen middel van eerste keuze. Cave kans op hyponatriëmie.
- **Tranexaminezuur** →zie [Farmacotherapeutisch Kompas](#) Tranexaminezuur passeert de placenta. De beperkte ervaring in humane zwangerschappen betreft vooral de tweede helft van de zwangerschap. Er is tot nu toe geen verhoogde kans gevonden op stollingscomplicaties of op andere nadelige effecten bij de foetus.

Flowchart



Referenties

1. [NVOG richtlijn Menorragie](#)
 2. Clinical diagnosis of von Willebrand disease. A.B. Federici. Haemophilia (2004), 10, (suppl. 4), 169-176
 3. Von Willebrand's disease: clinical management. A.B. Federici. Haemophilia (2006), 12, (suppl. 3), 152-158
 4. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor. J.E. Sadler et al, the Working Party on von Willebrand Disease Classification. J Thromb Haemost (2006), 4, 2103-2114
 5. Von Willebrand Disease. A.H. James. Obstet Gynecol Surv (2006), vol 61, 2, 136-145
 6. Current understanding of von Willebrand's disease in women – some answers, more questions. P.A. Kouides. Haemophilia (2006), 12, (suppl. 3), 143-151
 7. SOGC clinical practice guidelines Number 163: Gynaecological and obstetric management of women with inherited bleeding disorders. Int J of Gynecol and Obstet. (2006), 95, 75-87
 8. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7014/?log\\$=disease6_name#von-willebrand.Genetic_Counseling](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7014/?log$=disease6_name#von-willebrand.Genetic_Counseling)
 9. Kadir et al. Frequency of inherited bleeding disorders in women with menorrhagia. Lancet 1998;351:485-9
 10. Kroonen et al. Orthopedic manifestations and management of patients with von Willebrand disease. Orthopedics 2008;31:issue 3.
 11. Kouides et al. Hemostasis and menstruation: appropriate investigation for underlying disorders of hemostasis in women with excessive menstrual bleeding. Fertil Steril 2005;84:1345–51.
 12. Committee Opinion Von Willebrand Disease in Woman. ACOG December 2013;22: No 6.
 13. De Wee et al. Gynaecological and obstetric bleeding in moderate and severe von Willebrand disease. Thrombosis and Haemostasis 106.5/2011
-