

Vrouwspecifieke bleedingsproblemen bij aangeboren stollingsstoornissen

Women specific bleeding problems in inherited bleeding disorders

drs. M.C. Punt¹, prof. dr. K.W.M. Bloemenkamp², prof. dr. M.Y. Bongers³, E. Grimberg⁴, dr. M.J.H.A. Kruij⁵, prof. dr. H.C.J. Eikenboom⁶, dr. E.P. Mauser-Bunschoten⁷ en dr. K.P.M. van Galen⁷

SAMENVATTING

Eén op de honderd vrouwen heeft een erfelijke stollingsstoornis. In dit overzichtsartikel worden de prevalentie, de behandeling en het voorkomen van vrouwspecifieke bleedingsproblemen bij erfelijke stollingsstoornissen besproken. Vrouwen met aangeboren stollingsstoornissen hebben vaker dan mannen klinische verschijnselen door de extra hemostatische uitdaging van menstruatie en bevalling. De diagnostiek van deze ziekten blijkt nog steeds een uitdaging, met een aanzienlijke diagnostische vertraging als gevolg. Ongeveer 20% van de vrouwen met hevig menstrueel bloedverlies (HMB) heeft een onderliggende stollingsstoornis. HMB is geassocieerd met een verminderde kwaliteit van leven. Om de best mogelijke behandeling te realiseren, is goed overleg en afstemming tussen de gynaecoloog, hemofilie-behandelaar of internist-hematoloog en de vrouw in kwestie nodig. Het risico op postpartumbloedingen bij vrouwen met een stollingsstoornis is ondanks de huidige zorg nog steeds verhoogd ten opzichte van de algemene populatie. Ruim voor de bevalling dient dan ook een partusplan te worden opgesteld, zodat alle noodzakelijke gegevens en behandeladviezen vastliggen voor een veilige bevalling.

(NED TIJDSCHR HEMATOL 2018;15:265-70)

SUMMARY

Inherited bleeding disorders affect almost 1 per 100 women. This review discusses the prevalence, treatment and prevention of women's specific hematologic challenges in inherited bleeding disorders. Women with these disorders experience the clinical effects of their bleeding disorders more often than men due to the additional hematologic challenges of menstruation and childbirth. Assessment of these disorders remains challenging, as diagnostic delay is still a major problem. About 20% of the women with heavy menstrual bleeding (HMB) have an underlying bleeding disorder. In these patients, HMB is significantly associated with a reduction in quality of life. Gynecologic and hematologic expertise and patient involvement is necessary to realize the most optimal treatment for each patient. Yet, these women are still at a greater risk for postpartum hemorrhage compared to the general population. A delivery plan should be made well in advance and entail all necessary information and recommendations to ensure a safe delivery.

¹arts-onderzoeker, afdeling Van Creveldkliniek, UMC Utrecht, Universiteit Utrecht, ²gynaecoloog, afdeling Obstetrie, UMC Utrecht, Universiteit Utrecht, ³gynaecoloog, afdeling Gynaecologie, Maxima Medisch Centrum Eindhoven, en Research School Grow, Universiteit Maastricht, ⁴Nederlandse Hemofilie Patiëntenvereniging NVHP, ⁵internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Erasmus MC, ⁶internist-hematoloog/vasculair geneeskundige, afdeling Trombose en Hemostase, LUMC, ⁷internist-hematoloog, afdeling Van Creveldkliniek, UMC Utrecht, Universiteit Utrecht. Correspondentie graag richten aan mw. dr. K.P.M. van Galen, afdeling Van Creveldkliniek, UMC Utrecht, Universiteit Utrecht, Heidelberglaan 100, 3584 CX Utrecht, tel.: 088 755 84 50, e-mailadres: k.p.m.vangalen@umcutrecht.nl

Financiële ondersteuning en belangenconflicten: J. Eikenboom heeft financiële steun gekregen voor wetenschappelijk onderzoek van CSL Behring en voor onderwijsactiviteiten van Roche. K. van Galen heeft financiële steun gekregen voor wetenschappelijk onderzoek van Bayer en CSL Behring. De overige auteurs hebben geen belangenconflicten.

Trefwoorden: bleeding, menstruatie, stollingsstoornis, vrouw, zwangerschap

Keywords: bleeding disorder, menstruation, pregnancy, women

INLEIDING

Ongeveer één op de honderd vrouwen heeft een aangeboren stollingsstoornis.^{1,2} Vrouwen zijn zich daar lang niet altijd van bewust. Vrouwspecifieke bloedingsproblemen zoals hevig menstrueel bloedverlies (HMB) en postpartumbloedingen komen relatief vaak voor en hebben meestal een obstetrische of gynaecologische oorzaak. Toch speelt een onderliggende stollingsstoornis niet zelden een belangrijke rol. Helaas is er vaak sprake van een jarenlange vertraging in diagnostiek.^{3,4} Daarnaast is gebleken dat de huidige behandeling van zwangere vrouwen met een stollingsstoornis onvoldoende effectief is om postpartumbloedingen te voorkomen.⁵ Ook de behandeling van HMB is niet optimaal, getuige de ervaringsverhalen van patiënten.⁶ In dit overzichtsartikel bespreken we de prevalentie, de behandeling en het voorkomen van vrouwspecifieke bloedingsproblemen bij aangeboren stollingsstoornissen.

VROUWEN EN AANGEBOREN STOLLINGSSTOORNISSEN

Aangeboren stollingsstoornissen zoals von Willebrandziekte (vWZ), hemofiliedragerschap, trombocytopathie en andere zeldzame stollingsstoornissen kunnen bloedingsproblemen veroorzaken bij vrouwen. vWZ is de meest voorkomende erfelijke stollingsstoornis met een prevalentie van ongeveer één op de honderd personen in de algemene populatie.² Het klinische spectrum varieert van subcutane, tandvles- en neusbloedingen bij mildere varianten van vWZ tot aan intestinale en gewrichtsbloedingen bij de meest ernstige vormen met een bijkomend verlaagd factor VIII (FVIII).^{7,8} Vrouwen met stollingsstoornissen komen sneller in de problemen door bloedingen bij de menstruatie en bevalling. Binnen de 'Willebrand in Nederland'-studie, een landelijke cross-sectionele cohortstudie waaraan meer dan 800 matige en ernstige vWZ-patiënten (Von Willebrandfactor (vWF)-activiteit ≤ 30 IU/dl) hebben deelgenomen, bleek dat 81% van de vrouwen HMB rapporteerde. Ook meende 51% van de vrouwen in deze studie meer bloedverlies in het kraambed te hebben gehad dan bij een normale bevalling mag worden verwacht.⁹

Hemofilie is een geslachtsgebonden erfelijke stollingsstoornis waarbij er een tekort is aan FVIII bij hemofilie A of factor IX (FIX) bij hemofilie B. Een tekort aan deze factoren veroorzaakt een verhoogd bloedingsrisico, met name gewrichtsbloedingen.¹⁰ Hoewel gewrichtsbloedingen voornamelijk bij mannen met hemofilie voorkomen, kunnen hemofiliedragers ook een verhoogde bloedingsneiging hebben. Als gevolg van het lynoniatieproces wisselt het FVIII- of FIX-percentage per draagster, waarbij de helft van de draagsters een FVIII- of FIX-gehalte lager dan 50 IU/dl heeft.^{10,11} Er is een relatie tussen

dragerschap en een verminderde kwaliteit van leven, onder andere gerelateerd aan de hevigheid van de menstruatie.¹²

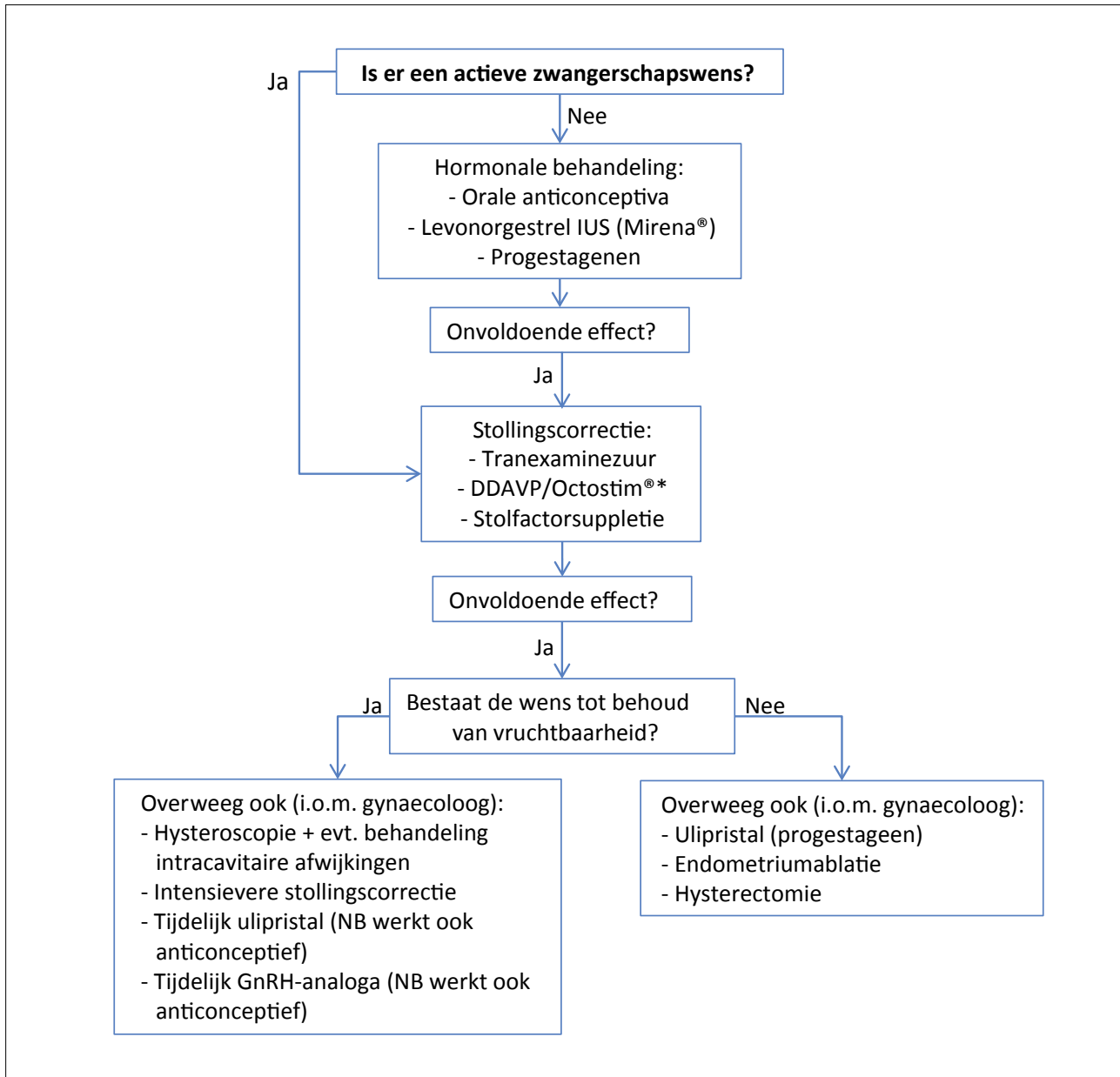
Bij trombocytopathie is de functie van de aanwezige trombocyten verminderd, waardoor mucocutane bloedingen, HMB en bloedingen bij een operatie of bevalling kunnen optreden. De diagnose beslaat een breed klinisch spectrum van een milde tot zeer ernstige primaire hemostasestoornis.¹ Bij andere zeldzame erfelijke stollingsstoornissen komen eveneens vrouwspecifieke bloedingsproblemen voor. HMB is beschreven bij zeldzame stollingsfactordeficiënties waaronder FV-, FVII- en FX-deficiëntie.¹³ Hypofibrinogenemie en FXIII-deficiëntie kunnen zowel leiden tot bloedingsproblemen als tot herhaalde miskramen.^{13,14} Een Iraanse studie beschreef een verhoogde incidentie rond 42% van zowel primaire fluxus postpartum, als van late postpartumbloedingen bij 25 vrouwen met zeldzame erfelijke stollingsziekten, waaronder vier vrouwen met trombocytopathie.¹⁵

HEVIG MENSTRUEEL BLOEDVERLIES EN AANGEBOREN STOLLINGSSTOORNISSEN

Eén op de vijf vrouwen met HMB blijkt een onderliggende stollingsstoornis te hebben.¹⁹ Bij een positieve familieanamnese, HMB vanaf de menarche en/of andere anamnestiche aanwijzingen voor een stollingsstoornis dient dan ook aanvullend stollingsonderzoek te worden verricht.²⁰ Bij adolescenten met een stollingsstoornis is HMB in 15% van de gevallen beschreven als de enige manifestatie van hun stollingsstoornis.³

HMB wordt gedefinieerd als excessief menstrueel bloedverlies dat interfereert met de fysieke, sociale, emotionele en of materiële kwaliteit van het leven van de vrouw.¹⁶ Klinisch kan dit zich onder andere uiten in ijzerebreksanemie, de noodzaak tot het elk uur verwisselen van verbanden, een langere duur van de menstruatie en verzuim van school of werk. Een gevalideerde meetmethode om de mate van menstrueel bloedverlies te objectiveren is de 'menstruatiescorekaart', waarmee de hoeveelheid bloedverlies per cyclus kan worden geschat.¹⁷

Bekende gynaecologische oorzaken van hevig en abnormaal menstrueel bloedverlies worden geclassificeerd volgens de 'Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique' (FIGO); de PALM-COEIN-classificatie. PALM staat voor poliep, adenomyose, leiomyoom en maligniteit. De essentiële oorzaken worden samengenomen in COEIN: coagulopathie, ovariële disfunctie, endometrium, iatrogen en 'nog onbekend'.¹⁸ De belangrijkste gynaecologische oorzaken zijn een anovulatoire cyclus (ovariële disfunctie), adenomyose, leiomyomen en endometriose. De anovulatoire cyclus komt vooral voor rondom de menarche en de overgang. Een volledige gynaecologische evaluatie is geïndiceerd om eventueel



FIGUUR 1. Algoritme behandelmogelijkheden chronisch HMB bij stollingsstoornissen. HMB=hevig menstrueel bloedverlies, IUS='intra-uterine device', DDAVP=desmopressing (Minrin®), GnRH='gonadotropine releasing hormone'.

*150 microgram per verstuwingsdosis, 1 dd 2 puffs, let op vochtbeperking, zie tekst.

behandelbare onderliggende pathologie uit te sluiten.¹⁶ Doordat vrouwen vaak vanaf de eerste menstruatie deze klachten hebben en het menstruatiepatroon herkenbaar is van vrouwelijke familieleden met mogelijk dezelfde erfelijke stollingsstoornis, wordt niet altijd (direct) medisch advies gevraagd bij HMB. Het belang van bewustwording en een goede, gerichte bloedingsanamnese is daarom evident. Een verhoogde bloedingscore bij een gestructureerde vragenlijst blijkt een hoge voorspellende waarde te hebben op het vinden van een onderliggende stollingsstoornis bij aanvullend onderzoek.²¹

Bij vrouwen met vWZ is HMB het meest voorkomende symptoom; 80% van hen ervaart dit.^{9,20,22} In de 'Willebrand in Nederland'-studie werden bijna alle vrouwen met HMB (99%) hiervoor behandeld, meestal met hormonale anticonceptie. Maar liefst één op de vijf vrouwen in deze studie had een hysterectomie ondergaan, van wie meer dan de helft nog in de vruchtbare leeftijd.⁹

Shankar et al. toonden aan dat 13% van de vrouwen met onverklaard HMB uiteindelijk werd gediagnosticeerd met vWZ.²³ Niet zelden presenteren vrouwen met vWZ zich met een hevige menarche.²⁴ Toch blijkt de diagnose vWZ moeilijk

te stellen door de heterogeniteit van de stoornis, het ontbreken van een eenvoudige test en van uniforme diagnostische criteria. De gemiddelde tijdsduur tussen het eerste contact met een specialist over een doorgemaakte bloeding en de diagnose vWZ bedroeg in een Amerikaanse studie 669 dagen.⁴ Patiënten werden bovendien regelmatig meermaals door specialisten gezien voordat uiteindelijk de diagnose werd gesteld.

Hemofiliedraagsters rapporteren vaker HMB indien zij een stollingsfactorconcentratie van <40 IU/dl hadden (61% van deze vrouwen), in vergelijking met 57% bij een stollingsfactorconcentratie tussen 40-60 IU/dl en 48% van de vrouwen met een concentratie van >60 IU/dl. Dit laatste percentage is nog altijd bijna twee keer hoger ten opzichte van de algemene populatie.²⁵ Vrouwen met een stollingsfactorconcentratie <0,60 IU/dl kregen vaker ijzersuppletie en ervoeren significant vaker beperkingen in hun dagelijks leven ten gevolge van de hevige bloedingen in vergelijking met draagsters met een normaal stollingsfactorgehalte.¹⁰

Gestoorte trombocytenuitstroomingen zijn beschreven bij 28-51% van de vrouwen met onverklaard HMB.²⁶⁻²⁸ Andersom lijken deze vrouwen ook vaak HMB te rapporteren, zoals 51% van de vrouwen met het Bernard-Soulier-syndroom en 98% van de vrouwen met de ziekte van Glanzmann.²⁹ De prevalentie van HMB bij zeldzame stollingsfactordeficiënties is niet goed bekend. Vanuit het Radboudumc is recent de RBIN ('Rare Bleeding disorders In the Netherlands')-studie opgestart naar bloedingsproblemen bij zeldzame stollingsstoornissen, die hierin meer inzicht zal geven.³⁰

BEHANDELMOGELIJKHEDEN BIJ HEVIG MENSTRUEEL BLOEDVERLIJES

De optimale behandeling is afhankelijk van de onderliggende oorzaak, een eventuele actieve zwangerschapswens en de persoonlijke keuze van de vrouw. Behandeling kan bestaan uit hormonale behandeling en stollingsfactorcorrectie.¹⁶ Wanneer er geen zwangerschapswens meer bestaat, kan ook worden gekozen voor endometriumablatie of hysterectomie (zie Figuur 1, pagina 267).³¹

Bij acuut hevig menstrueel bloedverlies, gedefinieerd als menstrueel bloedverlies waarvoor met spoed behandeling nodig is, wordt in eerste instantie tranexaminezuur voorgeschreven (per os of intraveneus maximaal 3 dd 1.000-1.500 mg gedurende 5-7 dagen afhankelijk van het gewicht en de nierfunctie).³² Tevens kan hormonale behandeling worden gestart na beoordeling van de uterus met een vaginale echo om de endometriumdikte en eventueel aanwezige intracavitair afwijken te beoordelen. Ook kan correctie van de stollingsfactoren naar 80-100 IU/dl met DDAVP 0,3 microgr/kg intraveneus of neusspray 150 microgr/dosis (300 micro-

gram per dag in een dosis), stollingsfactorconcentraat of zelfs trombocytentransfusie geïndiceerd zijn, afhankelijk van de onderliggende stollingsziekte. Op de dag van het gebruik van DDAVP dient, in verband met vochtretentie met kans op hyponatriëmie, een vochtbeperking van 1-1,5 liter gedurende de 24 uur te worden aangehouden.³³

Bij chronisch hevig menstrueel bloedverlies bestaat de eerste keuze uit hormonale behandeling met de anticonceptiepil (OAC) of een levonorgestrelspiraal (Mirena®).³⁴ Als dit onvoldoende werkt of wanneer er een actieve zwangerschapswens is, wordt vanaf de eerste dag van de menstruatie daarnaast met tranexaminezuur gestart gedurende 5-7 dagen.^{16,35} Bij onvoldoende resultaat kan DDAVP als neusspray of stollingsfactorconcentraat als maandelijks profylaxe worden overwogen.³⁶ Bij onvoldoende effect van bovenstaande maatregelen, en als er geen actieve, maar wel mogelijk toekomstige zwangerschapswens bestaat, zijn tijdelijk ulipristal (progestageen) of GnRH-analoga te overwegen. Als er geen (toekomstige) zwangerschapswens is, kan ook worden gekozen voor een meer definitieve oplossing, zoals endometriumablatie of een hysterectomie. Er is een keuzekaart ontwikkeld die vrouwen kan helpen met de keuze van behandeling (www.consultkaart.nl, 'Veel bloedverlies tijdens ongesteld zijn'). Het gebruik van NSAID's is relatief gecontra-indiceerd bij vrouwen met een stollingsstoornis in verband met het additionele trombocytenuitstroomremmende effect. Een belangrijk aandachtspunt is ijzersuppletie, per os of intraveneus, bij ijzerdeficiëntie door HMB. Voor meisjes met een erfelijke stollingsstoornis is goede voorlichting belangrijk, nog voor de menarche, zodat tijdige juiste begeleiding en behandeling bij hevige menstruatie kan worden ingezet.

ZWANGERSCHAP EN AANGEBOREN STOLLINGSSTOORNISSEN

Gedurende de zwangerschap en bevalling hebben vrouwen met een stollingsstoornis en het eventueel aangedane kind een verhoogd risico op bloedingen. Het belang van preconceptionele counseling is groot: met de juiste begeleiding vóór aanvang van de zwangerschap zijn de toekomstige ouders geïnformeerd over de erfelijkheid, eventuele complicaties, maar ook de mogelijkheden voor prenatale diagnostiek en eventuele behandelmogelijkheden om overerving te voorkomen. Dit laatste geldt met name voor hemofiliedraagsters, waar embryoselectie mogelijk is met behulp van een IVF-traject en pre-implantatie genetische diagnostiek.

Tijdens een normale zwangerschap ontstaat een toenemend protrombotisch stollingsprofiel, waarbij de concentratie van stollingsfactoren pieken en de anticoagulante factoren dippen rondom de bevalling. Hoofdrospelers hierbij zijn FVIII en vWF waarvan de concentraties met meer dan 200% kunnen

stijgen. Postpartum neemt de fibrinolyse toe, door de verminderde synthese van placentair plasminogeen activator inhibitor-2 en stijging van tissue plasminogeenactivator.¹⁴ Vrouwen met aangeboren stollingsstoornissen, zoals vWZ en hemofiliedraagsters, behalen niet altijd dezelfde fysiologische waarden als de normale zwangere populatie. Het risico op postpartumbloedingen is daardoor aanzienlijk.^{5,37-43} Een Nederlandse retrospectieve studie bekeek de incidentie van postpartumbloedingen (PPH) bij vrouwen met vWZ en hemofiliedraagsters.⁵ Deze vrouwen bleken een verhoogde incidentie van vroege PPH te hebben. Vierendertig procent had 500 ml bloedverlies of meer binnen 24 uur postpartum en 10% had ernstige PPH (1.000 ml bloedverlies of meer), ten opzichte van respectievelijk 19% en 5% in de algemene populatie.⁵

BEHANDELING OM POSTPARTUMBLOEDINGEN TE VOORKOMEN

Bij vrouwen met een stollingsstoornis dient ruim voor de uitgerekende datum een duidelijk partusplan te worden opgesteld door de betrokken behandelaars. Dit partusplan dient minimaal de diagnose, het stollingsbeleid afhankelijk van de modus partus, het beleid ten aanzien van het kind, het beleid voor de anesthesist en beleid voor eventuele stollingscorrectie in het kraambed te bevatten. Tranexaminezuur leidt tot een significante afname van vroege postpartumbloedingen bij vrouwen zonder stollingsstoornissen en wordt dan ook voor vrouwen met stollingsstoornissen geadviseerd.⁴⁴ De fysiologisch gestegen stollingsfactoractiviteit daalt in de eerste week na de bevalling tot bijna de preconceptionele waarde. Langer gebruik van tranexaminezuur vermindert de kans op late nabloedingen en kan ook worden gegeven in combinatie met borstvoeding.⁴²

VWZ

Maatregelen ter preventie van PPH bij vrouwen met vWZ hangen af van het type vWZ en de vWF-activiteit gedurende het derde trimester van de zwangerschap. Hierbij wordt als afkapwaarde 50 IU/dl van de uitgangswaarde voor FVIII en vWF aangehouden.¹⁴ Bij mild type 1 vWZ kan de vWF-activiteit voldoende stijgen gedurende de zwangerschap. Dan kan worden volstaan met tranexaminezuur en zo nodig DDAVP rondom de bevalling. Bij ernstig type 1 vWZ, type 2 vWZ waarbij het vWF disfunctioneel is, en type 3 vWZ is preventieve behandeling met vWF- of vWF/FVIII-concentraat geïndiceerd rondom de bevalling. Bij type 2b bestaat ook het risico op toename van trombocytopenie; het disfunctionele vWF stijgt in de zwangerschap en bindt versterkt aan de GPIIb-receptor op de trombocyten. Soms is naast vWF-concentraat daarbij ook trombocytentransfusie nodig.

HEMOFILIEDRAAGSTERS

Bij hemofilie-A-draagsters stijgt het FVIII spontaan in de zwangerschap en volstaat behandeling met tranexaminezuur en DDAVP in het merendeel van de gevallen. Wanneer het FVIII niet spontaan >50 IU/dl stijgt is behandeling met FVIII-concentraat noodzakelijk. Bij hemofilie-B-draagsters met een verlaagd FIX treedt nauwelijks stijging van het FIX tijdens de zwangerschap op en zijn FIX-suppletie en tranexaminezuur geïndiceerd.

TROMBOCYTOPATHIE EN ZELDZAME STOLFACTORDEFICIËNTIES

Vrouwen met een trombocytopenie hebben een verhoogd risico van 7-14% op postpartumbloedingen ondanks trombocytentransfusie.⁴⁵ Een trombocytentel <50 x 10⁹/l en een voorgeschiedenis van ernstige bloedingen voor aanvang van de zwangerschap zijn hierbij risicofactoren waarmee rekening moet worden gehouden bij het opstellen van het partusplan.⁴⁵

Ook bij de zeldzame stollingsstoornissen vinden stollingsfactorsuppletie en eventuele additionele maatregelen plaats, waaronder preventief tranexaminezuur. Bij deze vrouwen wordt een individueel advies gegeven, afhankelijk van de onderliggende diagnose en voorgeschiedenis met betrekking tot eventuele bloedingen, trombose en het beloop van eerdere zwangerschappen.⁴⁶

BELEID MET BETREKKING TOT DE NEONAAT

Bij een mogelijk aangedaan kind dient de partus atraumatisch te verlopen, wat duidelijk in het partusplan moet worden vermeld. Dit is geen indicatie voor een primaire keizersnee, maar een eventuele kunstverlossing (vacuümextracties, tangverlossingen) en microbloedonderzoek bij de neonaat zijn relatief gecontra-indiceerd. Dit advies betekent in de praktijk dat het risico op een secundaire keizersnee groter is. Bij patiënten met een milde variant van vWZ, en dochters/niet aangedane zonen van hemofiliedraagsters, hoeft geen rekening te worden gehouden met een verhoogd bloedingsrisico bij het kind. Prenatale diagnostiek is dus van belang voor het obstetrische beleid.

TOEKOMST

Met de huidige nieuwe inzichten over vrouwspecifieke stollingsproblematiek is de huidige hemofiliebehandelrichtlijn aan vervanging toe.⁴⁷ Momenteel wordt deze behandelrichtlijn herschreven. Aanpassingen voor vrouwen zullen waarschijnlijk zijn: verhoogde streefwaarden voor stollingsfactoren naar meer fysiologische waarden tijdens de bevalling en het preventief gebruik van tranexaminezuur, naast een intensief

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** Eén op de vijf vrouwen met hevig menstrueel bloedverlies heeft een onderliggende stollingsstoornis. Een zorgvuldige bloedingsanamnese is van groot belang.
- 2** Hevig menstrueel bloedverlies is een veelvoorkomend probleem bij vrouwen met aangeboren stollingsstoornissen en behandeling op maat is noodzakelijk.
- 3** Bij vrouwen met een erfelijke stollingsstoornis en een zwangerschapswens is counseling in een hemofiliebehandelcentrum geïndiceerd.
- 4** Bij een zwangerschap dient, onder regie van het hemofiliebehandelcentrum, een multidisciplinair partusplan te worden opgesteld om bloedingsproblemen bij moeder en kind te voorkomen.

obstetrisch beleid bij dreigende PPH. Dit jaar zal de PRIDE-studie van start gaan om vrouwen die worden behandeld volgens deze nieuwe richtlijn, in de peripartumperiode prospectief te vervolgen en onder andere de hoeveelheid bloedverlies in kaart te brengen.

Tot slot is de VSOP (patiëntenorganisatie voor zeldzame aandoeningen) het afgelopen jaar gestart met het pilotproject 'Samen beslissen'. Een onderdeel hiervan is gewijd aan vrouwen met aangeboren stollingsstoornissen. Dit project heeft enerzijds als doel patiënten meer inzicht te geven in de beschikbare zorg en anderzijds om een toename van bewustwording bij zorgverleners te bereiken, zodat een mogelijke onderliggende stollingsstoornis bij vrouwspecifieke bloedingsproblemen minder vaak wordt gemist.

CONCLUSIE

Vrouwen met stollingsstoornissen komen sneller in de problemen door bloedingen bij menstruatie en bevalling. De vertraging in diagnostiek vormt echter nog steeds een probleem voor deze groep vrouwen. Hevig menstrueel bloedverlies

is geassocieerd met een verminderde kwaliteit van leven. De behandeling ervan kan bij een bekende onderliggende stollingsstoornis beter op de patiënt worden afgestemd. Samenwerking tussen gynaecologen en hemofiliebehandelaren/internist-hematologen is belangrijk om de best mogelijke behandeling te realiseren. Het risico op postpartumbloedingen bij vrouwen met een stollingsstoornis is met de huidige zorg nog steeds sterk verhoogd ten opzichte van de algemene populatie. Aanpassing van de behandeladviezen in de landelijke richtlijn voor hemofilie en aanverwante stollingsstoornissen, en het gebruik van een gestructureerd partusplan kunnen deze risico's in de toekomst hopelijk verminderen.

REFERENTIES

Het complete artikel met de referentielijst is te vinden op www.ariesz.nl.

ONTVANGEN 9 JANUARI 2018, GEACCEPTTEERD 3 MEI 2018.

REFERENTIES

1. Blaauwgeers M, et al. Congenitale trombocytopathie: huidige diagnostiek en toekomstperspectief. *Ned Tijdschr Hematol* 2016;13:323-40.
2. Leebeek FW, et al. Von Willebrand's Disease. *N Engl J Med* 2016;375:2067-80.
3. Srivaths LV, et al. Differences in bleeding phenotype and provider interventions in postmenarchal adolescents when compared to adult women with bleeding disorders and heavy menstrual bleeding. *Haemophilia* 2017;63-9.
4. Sidonio RF, et al. Impact of diagnosis of von Willebrand disease on patient outcomes: Analysis of medical insurance claims data. *Haemophilia* 2017;23:743-9.
5. Stoof S, et al. Primary postpartum haemorrhage in women with von Willebrand disease or carriership of haemophilia despite specialised care: a retrospective survey. *Haemophilia* 2015;21:505-12.
6. <http://www.annabelle.nooteboom.fhj.nl/snowball/hevige-menstruaties-bij-vrouwen-met-stollingsziekten>.
7. De Wee EM, et al. Determinants of bleeding phenotype in adult patients with moderate or severe von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 2012;108:683-92.
8. Van Galen KP, et al. Joint bleeds in von Willebrand disease patients have significant impact on quality of life and joint integrity: a cross-sectional study. *Haemophilia* 2015;21:e185-92.
9. De Wee EM, et al. Gynaecological and obstetric bleeding in moderate and severe von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 2011;106:885-92.
10. Plug I, et al. Bleeding in carriers of hemophilia. *Blood* 2006;108:52-6.
11. Gilbert L, et al. Haemophilia A carriers experience reduced health-related quality of life. *Haemophilia* 2015;21:761-5.
12. Kadir RA, et al. Pregnancy in women with von Willebrand's disease or factor XI deficiency. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:314-21.
13. Dorgalaleh A, et al. Morbidity and mortality in a large number of Iranian patients with severe congenital factor XIII deficiency. *Ann Hematol* 2016;95:451-5.
14. Kouides PA. Present day management of inherited bleeding disorders in pregnancy. *Expert Rev Hematol* 2016;9:987-95.
15. Shahbazi S, et al. Impact of inherited bleeding disorders on pregnancy and postpartum hemorrhage. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2012;23:603-7.
16. Davies J, et al. Heavy menstrual bleeding: an update on management. *Thromb Res* 2017;151: S70-7.
17. Kadir RA, et al. Assessment of menstrual blood loss and gynaecological problems in patients with inherited bleeding disorders. *Haemophilia* 1999;5:40-8.
18. Munro MG, et al. FIGO classification system (PALM-COIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. *Int J Gynecol Obstet* 2013;113:3-13.
19. Kadir RA, et al. Frequency of inherited bleeding disorders in women with menorrhagia. *Lancet* 1998;351:485-9.
20. Ragni MV, et al. Von Willebrand factor for menorrhagia: a survey and literature review. *Haemophilia* 2016;22:397-402.
21. Azzam HA, et al. The condensed MCMDM-1 VWD bleeding questionnaire as a predictor of bleeding disorders in women with unexplained menorrhagia. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2012;23:311-5.
22. James AH. Von Willebrand disease. *Obstet Gynecol Surv* 2006;61:136-45.
23. Shankar M, et al. Testing for von Willebrand disease in women with menorrhagia: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2004;104:381-8.
24. Seravalli V, et al. Prevalence of hemostatic disorders in adolescents with abnormal uterine bleeding. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2013;26:285-9.
25. Fraser IS, et al. Prevalence of heavy menstrual bleeding and experiences of affected women in a European patient survey. *Int J Gynecol Obstet* 2015;128:196-200.
26. Miller CH, et al. The spectrum of haemostatic characteristics of women with unexplained menorrhagia. *Haemophilia* 2011;17:223-30.
27. Mills HL, et al. Platelet function defects in adolescents with heavy menstrual bleeding. *Haemophilia* 2014;20:249-54.
28. Philipp CS, et al. Platelet functional defects in women with unexplained menorrhagia. *J Thromb Haemost* 2003;1:477-84.
29. James AH. Women and bleeding disorders. *Haemophilia* 2010;16(Suppl 5):60-7.
30. Saes J, et al. RBN: zeldzame bloedingsstoornissen in Nederland. *Ned Tijdschr Hematol* 2017;14:251-5.
31. Huq FY, et al. Changes in the levels of factor VIII and von Willebrand factor in the puerperium. *Haemophilia* 2012;18:241-5.
32. James AH, et al. State of the art: von Willebrand disease. *Haemophilia* 2016;22(Suppl 5):54-9.
33. Stoof SC, et al. Side effects of desmopressin in patients with bleeding disorders. *Haemophilia* 2016;22:39-45.
34. Chi C, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for the management of heavy menstrual bleeding in women with inherited bleeding disorders: long-term follow-up. *Contraception* 2011;83:242-7.
35. Miller CH, et al. Changes in von Willebrand factor and factor VIII levels during the menstrual cycle. *Thromb Haemost* 2002;87(6):1082-3.
36. Kouides PA, et al. Multisite management study of menorrhagia with abnormal laboratory haemostasis: a prospective crossover study of intranasal desmopressin and oral tranexamic acid. *Br J Haematol* 2009;145:212-20.
37. Chi C, et al. Pregnancy in carriers of haemophilia. *Haemophilia* 2008;14:56-64.
38. James AH, et al. Hemostatic assessment, treatment strategies, and hematology consultation in massive postpartum hemorrhage: results of a quantitative survey of obstetrician-gynecologists. *Int J Womens Health* 2015;7:873-81.
39. Sood SL, et al. A prospective study of von Willebrand factor levels and bleeding in pregnant women with type 1 von Willebrand disease. *Haemophilia* 2016;22:e562-4.
40. Govorov I, et al. Postpartum hemorrhage in women with von Willebrand disease - a retrospective observational study. *PLoS One* 2016;11:e0164683.
41. Malec LM, et al. Postpartum haemorrhage in women with von Willebrand disease: an observational study of the Pennsylvania Health Care Cost Containment Council (PHC4) database. *Haemophilia* 2015;21:e442-5.
42. Hawke L, et al. Obstetric bleeding among women with inherited bleeding disorders: a retrospective study. *Haemophilia* 2016;22:906-11.
43. James AH, et al. Bleeding events and other complications during pregnancy and childbirth in women with von Willebrand disease. *J Thromb Haemost* 2007;5:1165-9.
44. Shakur H, et al. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017;389:2105-16.
45. Noris P, et al. Analysis of 339 pregnancies in 181 women with 13 different forms of inherited thrombocytopenia. *Haematologica* 2014;99:1387-94.
46. Kouides P. Antifibrinolytic therapy for preventing VWD-related postpartum hemorrhage: indications and limitations. *Blood Adv* 2017;1(11):699-702.
47. Leebeek F, et al. Richtlijn diagnostiek en behandeling van hemofilie en aanverwante hemostasestoornissen. Nederlandse Vereniging van Hemofilie Behandelaren. 2009.