

Postpartumbloedingen bij vrouwen met vonwillebrandziekte of hemofiledraagsters in Nederland

Primary postpartum hemorrhage in women with von Willebrand disease or carriership of hemophilia despite specialized care

drs. S.C.M. Stoof¹, drs. H.W. van Steenbergen², A. Zwagemaker³, dr. Y.V. Sanders¹, dr. S.C. Cannegieter⁴, dr. J.J. Duvekot⁵, prof. dr. F.W.G. Leebeek⁶, dr. M. Peters⁷, dr. M.J.H.A. Kruijff⁸ en prof. dr. H.C.J. Eikenboom⁸

Samenvatting

Zwangere vrouwen met bloedingsziekten behoeven specialistische zorg om een postpartumbloeding (PPH) te voorkomen. In internationale richtlijnen wordt geadviseerd profylactisch stollingsfactorconcentraat te geven bij de partus indien stollingsfactorwaarden <0,50 IU/ml zijn in het derde trimester. De optimale dosis en duur van de behandeling is echter onbekend. Het doel van onze studie was om de uitkomsten van het huidige beleid te bestuderen bij vrouwen met vonwillebrandziekte (VWZ) of dragerschap van hemofilie. Er zijn retrospectief 185 bevallingen bij 154 vrouwen geïncludeerd tussen 2002-2011. Er is informatie verzameld over bloedverlies, kenmerken van de bloedingsziekte en obstetrische risicofactoren. De uitkomst was het optreden van primaire PPH, gedefinieerd als ≥ 500 ml bloedverlies binnen 24 uur postpartum en ernstige PPH als ≥ 1.000 ml bloedverlies. Primaire PPH trad op bij 62 bevallingen (34%),

waarvan 14 (8%) resulteerden in ernstige PPH. Bij 26 bevallingen is er profylactisch stollingsfactorconcentraat gegeven, omdat de stollingsfactorwaarden <0,50 IU/ml waren in het derde trimester, waarvan er 14 (54%) resulteerden in PPH. Er bleek een verhoogd risico te zijn op primaire PPH bij bevallingen die profylactisch stollingsfactorconcentraat kregen in vergelijking met bevallingen zonder profylactische behandeling (OR 2,7, 95%-BI 1,2-6,3). Concluderend was de primaire PPH-incidentie het hoogste bij bevallingen met de laagste stollingsfactorwaarden in het derde trimester, ondanks profylactische toediening van stollingsfactoren. Op dit moment is de specialistische zorg van vrouwen met bloedingsziekten onvoldoende gezien de hoge incidentie van PPH. Verdere studies zijn nodig om het bevallingsbeleid te optimaliseren in deze patiëntenpopulatie. (*Ned Tijdschr Hematol 2016;13:49-56*)

Summary

Pregnant women with bleeding disorders require specialized peripartum care to prevent postpartum hemorrhage (PPH). If third trimester coagulation factor levels are <0.50 IU/ml, prophylactic treatment is indicated

and administered according to international guidelines. However, optimal dose and duration are unknown and bleeding may still occur. The aim of this study was to investigate the outcome in women with von Willebrand

¹promovendus, afdeling Hematologie, Erasmus Universitair Medisch Centrum, ²medisch student, afdeling Hematologie, Leids Universitair Medisch Centrum, ³medisch student, afdeling Kinderhematologie, Academisch Medisch Centrum, ⁴klinisch epidemioloog, afdeling Klinische epidemiologie, Leids Universitair Medisch Centrum, ⁵gynaecoloog, afdeling Obstetrie en Gynaecologie, Erasmus Universitair Medisch Centrum, ⁶internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Erasmus Universitair Medisch Centrum, ⁷kinderarts-hematoloog, afdeling Kinderhematologie, Academisch Medisch Centrum, ⁸internist-hematoloog/vasculair geneeskundige, afdeling Trombose en Hemostase en Einthoven Laboratorium voor experimentele vasculaire geneeskunde, Leids Universitair Medisch Centrum. Correspondentie graag richten aan dhr. prof. dr. H.C.J. Eikenboom, afdeling Trombose en Hemostase, Leids Universitair Medisch Centrum, postbus 9600, 2300 RC Leiden, tel.: 071 526 18 93, e-mailadres: h.c.j.eikenboom@lumc.nl Belangenconflict: onderzoeksbeurzen van CSL Behring, Baxter, Novo Nordisk en Pfizer, alle niet gerelateerd aan dit onderzoek.

Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: hemofilie, partus, postpartumbloeding, profylactisch stollingsfactorconcentraat, ziekte van Von Willebrand

Keywords: delivery, hemophilia, postpartum hemorrhage, prophylactic replacement therapy, von Willebrand disease

disease (VWD) or hemophilia carriership treated according to current practice guidelines. From the period 2002-2011, 185 deliveries in 154 VWD women or hemophilia carriers were retrospectively included. Data on blood loss, bleeding disorder characteristics and obstetric risk factors were obtained. The outcome was primary PPH, defined as blood loss ≥ 500 ml within 24 hours postpartum and severe PPH as blood loss ≥ 1000 ml. Primary PPH was observed in 62 deliveries (34%), 14 (8%) of which resulted in severe PPH. In 26 deliveries prophylactic treatment was administered due to factor

levels below the 0.50 IU/ml cut-off in the third trimester, 14 (54%) of which were complicated by PPH. We found an increased primary PPH risk in deliveries given prophylactic treatment compared with deliveries without (OR 2.7, 95% CI 1.2-6.3). In conclusion, primary PPH incidence was highest in deliveries with the lowest factor levels in the third trimester. Currently, delivery outcome in women with bleeding disorders is unsatisfactory, given the high PPH incidence despite specialized care. Future studies are required to optimize management of deliveries in this patient population.

Inleiding

Vonwillebrandziekte (VWZ) is de meest voorkomende erfelijke bloedingsziekte en wordt veroorzaakt door een kwantitatief (type 1 en 3) of een kwalitatief (type 2) defect van vonwillebrandfactor (VWF).¹ Hemofilie A en B zijn X-gebonden bloedingsziekten resulterend in een tekort aan stollingsfactor VIII (FVIII) of stollingsfactor IX (FIX). Ongeveer 80% van de hemofiliedraagsters heeft stollingsfactorwaarden die hoog genoeg zijn voor een normale hemostase. Er is echter een grote spreiding in deze waarden en een verhoogde bloedingsneiging is gerapporteerd bij draagsters met lage stollingsfactoren.² Zwangerschap wordt gezien als een periode met toegenomen stollingsactiviteit door diverse veranderingen in de hemostase, waaronder grote stijgingen van VWF en FVIII en een minimale stijging van FIX.^{3,4} Over het algemeen zijn deze stijgingen minder groot bij vrouwen met bloedingsziekten vergeleken met gezonde vrouwen.^{5,6} Internationale richtlijnen vermelden dat stollingsfactorwaarden, zoals VWF, FVIII en FIX, lager dan 0,50 IU/ml in het derde trimester van de zwangerschap onvoldoende zijn voor adequate hemostase tijdens de partus. In dat geval dient profylactisch stollingsfactorconcentraat te worden gegeven om postpartumbloedingen (PPH) te voorkomen.^{7,8} De optimale dosis en duur van behandeling zijn echter onbekend.

PPH is een belangrijke oorzaak van wereldwijde maternale sterfte.⁹ De incidentie van ernstige primaire PPH (≥ 1.000 ml bloedverlies binnen 24 uur postpartum) in de algemene Nederlandse bevolking is 4,5%.¹⁰ In een eerdere studie van onze groep rapporteerde 51% van vrouwen met (matig-)ernstige VWZ het optreden van PPH.¹¹ In andere studies wordt een PPH-incidentie tussen 20-40% beschreven bij vrouwen met VWZ of hemofiliedragerschap.^{6,12-15} Het doel van onze studie was om de uitkomsten van het huidige beleid te bestuderen bij zwangere vrouwen met bloedingsziekten in 3 hemo-

filiebehandelcentra (HBC) in Nederland. Deze studie werd eerder in uitgebreidere vorm gepubliceerd en voor aanvullende details verwijzen we u naar dat artikel.¹⁶

Patiënten en methoden

Studieopzet

We hebben een retrospectieve cohortstudie uitgevoerd in 3 hemofiliebehandelcentra: het Erasmus Universitair Medisch Centrum, het Leids Universitair Medisch Centrum en het Amsterdam Medisch Centrum. Geschikte patiënten waren vrouwen met VWZ of hemofiliedragerschap bevallen tussen 1 januari 2002 en 31 december 2011. Bevallingen die plaatsvonden na ten minste 16 weken zwangerschap en tot aan het optreden van een eerste PPH zijn geïnccludeerd. Exclusiecriteria waren: bloedingsziektediagnose na de zwangerschap of als gevolg van een eerdere PPH en onbekend aantal weken zwangerschap. Alle vrouwen zijn geïdentificeerd met behulp van maandelijkse rapportages van hemofiliebesprekingen gericht op zwangerschapsbeleid en patiëntendossiers. De diagnose was gebaseerd op stollingsfactorwaarde, DNA-analyse en/of familieanalyse. Gedurende de 10-jarige periode is er een uniform bevallingsbeleid gebruikt, gebaseerd op de Nederlandse hemofilieconsensus.^{17,18}

Uitkomstmaat

De primaire uitkomstmaat was primaire PPH gedefinieerd als ≥ 500 ml bloedverlies binnen 24 uur postpartum. Ernstige primaire PPH was gedefinieerd als ≥ 1.000 ml bloedverlies binnen 24 uur postpartum, zoals beschreven in de WHO-definitie.⁹ Secundaire uitkomstmaat was het gebruik van profylactisch stollingsfactorconcentraat.

Dataverzameling

De hoeveelheid bloedverlies is verkregen uit partusverslagen en was gebaseerd op visuele inschatting. Naast

Tabel 1. Studiepopulatiekarakteristieken.

	Patiënten (n=154)		Bevallingen (n=185)		Stollingsfactorwaarde buiten zwangerschap*	
Mediane leeftijd bij bevalling, jaren			31	(24-37)		
Mediane pariteit			0	(0-2)		
Bloedingsziekte						
Type 1 VWZ	49	(31,8)	56	(30,3)	0,48	(0,22-0,78)
Type 2 VWZ	12	(7,8)	15	(8,1)	0,10	(0,05-0,30)
Hemofilie A-dragerschap	78	(50,6)	95	(51,4)	0,65	(0,36-1,15)
Hemofilie B-dragerschap	15	(9,7)	19	(10,3)	0,67	(0,22-0,93)
Aantal bevallingen per vrouw gedurende 10-jarige periode						
1			126			
2			25			
3			3			
VWZ=vonwillebrandziekte. Gegevens zijn weergegeven als aantal (%) of mediaan (10 ^e -90 ^{ste} percentiel). *VWF (VWF:Act) bij VWZ (FVIII-activiteit (FVIII:C) bij type 2N-VWZ), FVIII:C bij hemofilie A-dragerschap en FIX-activiteit (FIX:C) bij hemofilie B-dragerschap.						

bloedverlies werd ook informatie verzameld over obstetrische risicofactoren, stollingsfactorwaarde in het derde trimester (25-40 weken) en indien beschikbaar buiten de zwangerschap en aan het begin van de zwangerschap, profylactische toediening van stollingsfactorconcentraat en het gebruik van antifibrinolytica. Doorgaans wordt profylactisch stollingsfactorconcentraat toegediend aan het einde van de eerste fase van de bevalling (ongeveer 7 cm ontsluiting). Het wordt gedoseerd op basis van lichaamsgewicht (eenheden/kg), derde trimester stollingsfactorwaarden en streefspiegels van 1,00 IU/ml. De volgende stollingsfactorwaarden zijn verzameld: VWF-activiteit, gemeten met de VWF ristocetine cofactorassay of VWF-activiteitassay, (VWF:Act) bij VWZ (FVIII-activiteit (FVIII:C) bij type 2N-VWZ), FVIII:C bij hemofilie A-dragerschap en FIX-activiteit (FIX:C) bij hemofilie B-dragerschap. De bepalingen zijn uitgevoerd in de lokale HBC's.

Statistische methoden

We hebben logistische regressies gebruikt om de associatie tussen bloedingsziektekarakteristieken en primaire

PPH te modeleren (oddsratio's (OR) en 95%-betrouwbaarheidsintervallen (BI)). Daarnaast is er een zogenoemde 'propensity score' berekend voor obstetrische risicofactoren voor PPH op basis van risicoschattingen in de literatuur. Met deze gewogen score kon worden gecorrigeerd voor bekende obstetrische risicofactoren in de logistische regressie.

Resultaten

Er waren in totaal 470 zwangerschappen tussen 2002-2011 waarvan 214 geëxcludeerd zijn op basis van de genoemde exclusiecriteria. Nog 71 zijn geëxcludeerd omdat er geen informatie was over de hoeveelheid bloedverlies (n=42) of omdat er geen begeleiding had plaatsgevonden vanuit een HBC (n=29). De totale studiepopulatie bestond uit 185 zwangerschappen bij 154 vrouwen, van wie het merendeel hemofilie A-draagster was (n=78; 50,6%) of type 1 VWZ had (n=49; 31,8%) (zie Tabel 1).

Bij 62 van de 185 zwangerschappen (34%) werd de bevalling gecompliceerd door PPH binnen 24 uur, waarvan er 14 (8%) ernstig waren (≥1.000 ml). Het geschatte

Tabel 2. Bloedingsziektenmerken en incidentie van postpartumbloeding (PPH).

	Totaal n	Mediaan geschat bloedverlies in ml (95%-BI)	PPH (≥500 ml) n (%)	Ernstige PPH (≥1.000 ml) n (%)
Bloedingsziekte	185		62	14
Hemofilie A-dragerschap	95	300 (300-400)	28 (29,5%)	5 (5,3%)
Hemofilie B-dragerschap	19	400 (300-500)	7 (36,8%)	2 (10,5%)
Type 1 VWZ	56	400 (300-500)	21 (37,5%)	3 (5,4%)
Type 2 VWZ	15	300 (200-1000)	6 (40%)	4 (26,7%)
Profylactisch stollingsfactorconcentraat				
Nee	159	300 (300-400)	48 (30,2%)	9 (5,7%)
Ja	26	500 (300-600)	14 (53,8%)	5 (19,2%)
Stollingsfactorwaarde in 3^e trimester*				
≥1,00 IU/ml	93	300 (300-400)	30 (32,3%)	6 (6,5%)
0,50-0,99 IU/ml	33	400 (300-500)	11 (33,3%)	2 (6,1%)
<0,50 IU/ml	23	400 (300-600)	11 (47,8%)	4 (17,4%)

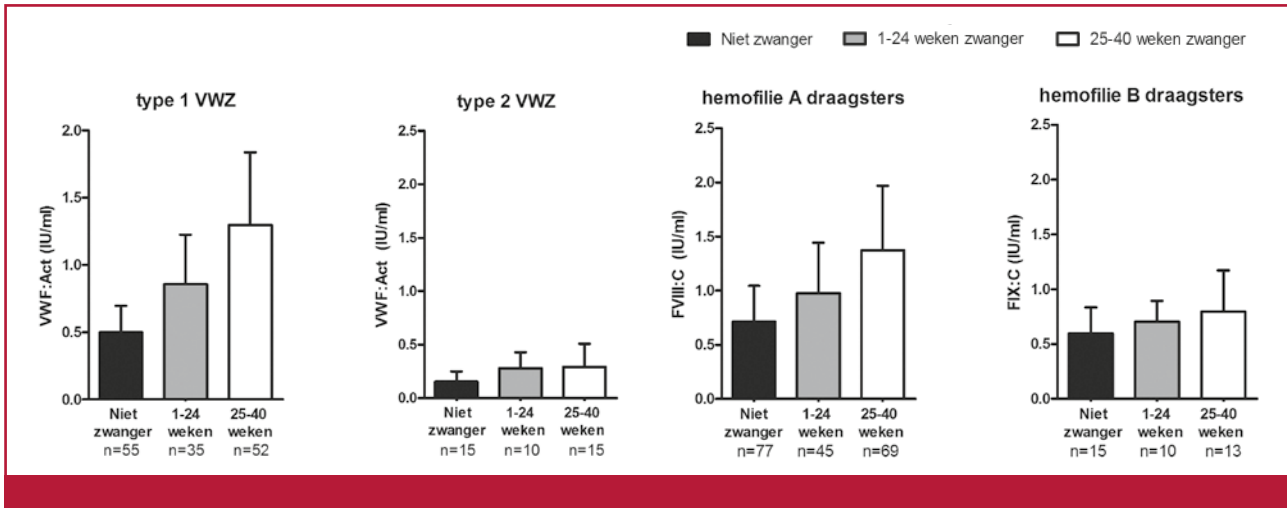
VWZ=vonwillebrandziekte.
 *Geen gegevens beschikbaar over stollingsfactorwaarde in 3^e trimester bij n=36; gemeten voor toediening profylactisch stollingsfactorconcentraat.

mediane bloedverlies was 300 ml (95%-BI 300-400 ml), wat niet verschilde tussen de verschillende bloedingsziekten (zie *Tabel 2*).

De stollingsfactorwaarden stegen gedurende de zwangerschap bij alle bloedingsziekten (zie *Figuur 1*). De gemiddelde stollingsfactorwaarde (VWF:Act bij VWZ (FVIII:C bij type 2N-VWZ), FVIII:C bij hemofilie A-dragerschap, FIX:C bij hemofilie B-dragerschap) in het derde trimester was $1,21 \pm 0,60$ IU/ml bij zwangerschappen zonder primaire PPH, $1,21 \pm 0,66$ IU/ml bij zwangerschappen met 500-999 ml bloedverlies en $0,92 \pm 0,70$ IU/ml bij zwangerschappen met ernstige primaire PPH. Bij 163 zwangerschappen was er een stollingsfactorwaarde bekend buiten de zwangerschap en bij 69 (42%) was dit $<0,50$ IU/ml. Van deze 69 zwangerschappen hadden 23 nog steeds $<0,50$ IU/ml in het derde trimester (gemiddelde stollingsfactorwaarde $0,22 \pm 0,13$ IU/ml). Conform de Nederlandse hemofilieconsensus werd profylactisch stollingsfactorconcentraat toegediend (zie *Tabel 2*): 6 type 1 VWZ, 12 type 2 VWZ, 1 hemofilie A-draagster en 4 hemofilie B-draagsters. Bij nog 3 zwangerschappen

werd profylactisch stollingsfactorconcentraat toegediend: bij 1 met onbekende stollingsfactorwaarde, bij 1 type 2N-VWZ-patiënt waarbij FVIII:C 0,53 IU/ml was en bij 1 type 1 VWZ-patiënt met VWF:Act 1,03 IU/ml, maar VWF:Ag 0,40 IU/ml. Profylactische behandeling bestond uit VWF-FVIII-concentraat voor VWZ en FVI-II- of FIX-concentraat voor hemofilie A- of B-dragerschap. DDAVP werd niet toegediend. In totaal werd er in 26 van 185 zwangerschappen (14%) profylactisch stollingsfactorconcentraat toegediend (zie *Tabel 2*) en in alle gevallen werd de vooraf besproken dosis gegeven. Van 23 bevallingen waren de doseringsgegevens van het toegediende stollingsconcentraat bekend. Bij alle 23 werd de startdosis stollingsconcentraat toegediend tijdens de ontsluiting. Bij 17 van 23 bevallingen (74%) werd een vervolgdosis gegeven. De precieze tijd van toediening van de vervolgdosis was onbekend.

We vonden een inverse relatie tussen primaire PPH en derde trimester stollingsfactorwaarden: $\geq 1,00$ IU/ml, 300 ml (95%-BI 300-400 ml), 0,50-0,99 IU/ml, 400 ml (95%-BI 300-500 ml) en $<0,50$ IU/ml, 400 ml (95%-BI



Figuur 1. Stijging van stollingsfactorwaarden tijdens de zwangerschap. Op de y-assen zijn stollingsfactoractiviteitwaarden weergegeven: VWF:Act bij VWZ (FVIII:C bij type 2N-VWZ), FVIII:C bij hemofilie A-dragerschap en FIX:C bij hemofilie B-dragerschap. Op de x-assen is het aantal weken van de zwangerschap weergegeven.

300-600 ml) (zie Tabel 2). Aangezien alle zwangerschappen met een derde trimester stollingsfactorwaarde <0,50 IU/ml profylactisch stollingsfactorconcentraat hebben gehad, was het niet mogelijk om voor deze mediator te corrigeren en zo het directe effect van stollingsfactorwaarde op bloedingsrisico te bestuderen. Bij 14 van de 26 bevallingen (54%) waarbij profylactisch stollingsfactorconcentraat is toegediend, trad er primaire PPH op waarvan 5 (19%) ernstig (zie Tabel 2). Deze waren verdeeld over de verschillende bloedingsziekten: 4 type 1 VWZ, 6 type 2 VWZ, 3 hemofilie B-draagsters en 1 hemofilie A-draagster. Er was een verhoogd risico op primaire PPH (≥ 500 ml binnen 24 uur postpartum) in het geval van profylactische toediening in vergelijking met geen profylactische toediening na correctie voor type ziekte (OR 3,9; 95%-BI 1,2-12,4) (zie Tabel 3, pagina 54). Bij bijna alle zwangerschappen (166/173; 96%; 12 onbekend) was er ≥ 1 obstetrische risicofactor voor PPH (uterus atonie, placenta praevia, keizersnede, verlengd derde stadium van bevalling (≥ 30 minuten), retentio placentae, pre-eclampsie, episiotomie, meerlingzwangerschap, kunstverlossing, perineale laceraties, koorts, macrosomie, inductie, bijstimulatie, nullipara, leeftijd ≥ 35 jaar). Er is een 'propensity score' berekend van deze risicofactoren gebaseerd op in de literatuur vermelde risicoschattingen.^{19,20} De mediane score in deze populatie was 6,1 (10-90^{ste} 1,9-12,0). Na het toevoegen van deze 'propensity score' aan het model, waardoor is gecorrigeerd voor bekende obstetrische risicofactoren, was het risico op primaire PPH (≥ 500 ml) met profylactisch stollingsfactorconcentraat (OR 3,2; 95%-BI 0,9-11,0).

Discussie

In onze studie hebben wij de uitkomsten van het huidige zwangerschapsbeleid van de Nederlandse hemofilieconsensus bestudeerd in een groot cohort zwangerschappen bij vrouwen met VWZ of hemofiliedragerschap. Wij vonden een primaire PPH-incidentie van 34%, waarvan 8% ernstige PPH betrof. Een verhoogde incidentie van primaire PPH (≥ 500 ml binnen 24 uur postpartum) in deze populatie is ook in andere studies beschreven, al kunnen de incidenties hiervan overschat zijn doordat het merendeel berustte op patiëntrapportage.^{12-15,21}

Onze resultaten suggereren een associatie tussen lage derde trimester stollingsfactorwaarden en primaire PPH. Bij 23 van 185 zwangerschappen (12%) is er profylactisch stollingsfactorconcentraat gegeven bij de bevalling, omdat derde trimester stollingsfactorwaarden onder 0,50 IU/ml waren. Desondanks resulteerden 11 bevallingen (48%) in PPH. Stollingsfactorwaarden buiten de zwangerschap leken niet indicatief voor derdetrimesterwaarden en PPH.

Wij veronderstelden dat vrouwen met bloedingsziekten die voor de bevalling profylactisch stollingsfactorconcentraat kregen toegediend volgens de Nederlandse hemofilieconsensus, geen verhoogd risico op PPH zouden hebben vergeleken met de normale bevolking. Er bleek echter een verhoogd risico op primaire PPH bij bevallingen die profylactisch stollingsfactorconcentraat kregen toegediend in vergelijking met bevallingen zonder profylactische toediening (OR 3,9; 95%-BI 1,2-12,4). Dit is in lijn met een recente studie van James et al. die signi-

Tabel 3. Risicoschattingen van bloedingsziektenmerken voor PPH.

	PPH (≥500ml) vs. geen PPH						Ernstige PPH (≥1.000ml) vs. geen PPH					
	OR _{ruw} 95%-BI		OR _{cor} † 95%-BI		OR _{cor} ‡ 95%-BI		OR _{ruw} 95%-BI		OR _{cor} † 95%-BI		OR _{cor} ‡ 95%-BI	
Bloedingsziekte												
Hemofilie A-dragerschap	1*				1*		1*				1*	
Hemofilie B-dragerschap	1,4	(0,5;3,9)			0,9	(0,3;3,0)	2,2	(0,4;12,9)			1,2	(0,1;13,1)
Type 1 VWZ	1,4	(0,7;2,9)			0,9	(0,4;2,2)	1,1	(0,3;5,1)			0,5	(0,1;4,1)
Type 2 VWZ	1,6	(0,5;4,9)			1,4	(0,4;5,7)	6,0	(1,3;26,4)			3,8	(0,4;34,0)
Profylactisch stollingsfactorconcentraat												
Nee	1*		1*		1*		1*		1*		1*	
Ja	2,7	(1,2;6,3)	3,9	(1,2;12,4)	3,2	(0,9;11,0)	5,1	(1,5;17,8)	3,0	(0,4;20,0)	5,2	(0,4;64,7)
Stollingsfactorwaarde in 3^e trimester*												
≥1,00 IU/ml	1*		1*		1*		1*		1*		1*	
0,50-0,99 IU/ml	1,1	(0,5;2,4)	1,1	(0,4;2,6)	0,8	(0,3;2,3)	1,0	(0,2;5,1)	0,5	(0,1;3,3)	0,02	(0;5,7)
<0,50 IU/ml	1,9	(0,8;4,9)	2,0	(0,6;7,0)	1,8	(0,4;7,8)	3,5	(0,9;14,3)	0,8	(0,1;8,6)	1,6	(0,05;53,4)

VWZ=vorwillebrandziekte, OR=oddsratio, BI=betrouwbaarheidsinterval.

*referentiecategorie, †profylactisch stollingsfactorconcentraat gecorrigeerd voor type bloedingsziekte; stollingsfactorwaarde in 3^e trimester gecorrigeerd voor type bloedingsziekte, ‡gecorrigeerd voor de hierboven vermelde factoren plus de 'propensity score'.

ficant meer bloedverlies vonden bij vrouwen die profylactisch waren behandeld met stollingsfactorconcentraat in vergelijking met onbehandelde vrouwen (615 ml (473.758) vs. 448 ml (379.517)).²² Tegelijkertijd had de meerderheid van onze studiepopulatie ≥1 obstetrische risicofactor. Na correctie voor deze risicofactoren was de OR voor primaire PPH met profylactische behandeling 3,2 (95%-BI 0,9-11,0).

Een opbrengst na profylactische toediening van stollingsfactorconcentraat is niet standaard gemeten, waardoor het mogelijk is dat streefspiegels van 1,00 IU/ml niet zijn gehaald, resulterend in bloedverlies. Dosisaanpassingen op basis van de verkregen spiegel werden niet standaard gedaan en kunnen hebben geleid tot onderdosereren. Niettemin is bij alle patiënten de geadviseerde profylactische dosis toegediend gebaseerd op streefspiegels van 1,00 IU/ml.

In deze studie zijn gegevens verzameld vanuit 3 HBC's

over een 10-jarige periode, wat heeft geresulteerd in een groot cohort zwangerschappen bij vrouwen met bloedingsziekten. Selectie van zwangerschappen als gevolg van PPH is voorkomen door alle opeenvolgende zwangere vrouwen met bloedingsziekten te includeren en door vrouwen te excluderen gediagnosticeerd met een bloedingsziekte als gevolg van een eerdere PPH. Ook zijn zwangerschappen geëxcludeerd die optraden na een eerdere PPH, omdat het aannemelijk is dat behandeling bij een volgende bevalling in deze gevallen geïntensiveerd is.

Door het ontbreken van informatie over PPH bij 42 zwangerschappen zou de incidentie overschat kunnen zijn. Als we aannemen dat deze 42 zwangerschappen niet gecompliceerd zijn door PPH, zou de incidentie van ernstige primaire PPH echter nog steeds 14 van 227 zwangerschappen zijn (6,2%). De incidentie van ernstige primaire PPH in de Nederlandse populatie is

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Er is een verhoogd risico op primaire postpartumbloedingen bij vrouwen met bloedingsziekten die profylactisch stollingsfactorconcentraat krijgen.
2. Een verklaring voor het verhoogde risico zou een te lage streefspiegel van de stollingsfactor kunnen zijn in geval van profylactische behandeling.
3. Mogelijke verbeteringen omvatten: gelijktijdig gebruik van antifibrinolytica en eventueel gebruik van 2 uterotonica (oxytocine + misoprostol), het meten van opbrengst na profylactische toediening van stollingsfactorconcentraat, betere monitoring en als blijkt dat spiegels onvoldoende hoog zijn dienen vervolgdoses te worden gegeven. Ook kan worden nagedacht over een hogere stollingsfactorstreefspiegel ten tijde van de bevalling.

4,5%.¹⁰ Het is aannemelijk dat de daadwerkelijke incidentie ergens tussen 6,2% en 8% ligt. De exacte timing van PPH binnen 24 uur postpartum was onbekend en speculatie over de invloed van afnemende stollingsfactorwaarden was daardoor niet mogelijk. Het gebruik van visueel geschat bloedverlies zou aanleiding kunnen hebben gegeven voor significante verschillen tussen waarnemers, aangezien er ook verschillende centra betrokken waren, en overschatting van bloedverliesvolume, vooral bij vrouwen die profylactisch worden behandeld en waarschijnlijk meer worden gecontroleerd. In het algemeen leidt visuele inschatting van bloedverlies echter tot een onderschatting en als gevolg daarvan kunnen er PPH-gevallen gemist zijn.²³ Het gebruik van visuele inschatting van bloedverlies is nog niet geëvalueerd bij vrouwen met bloedingsziekten. Toch worden deze gegevens routinematig verzameld in de perinatale registratie voor bijna alle bevallingen in Nederland en gebruikt voor evaluatie van het beleid.^{24,25}

Onze resultaten suggereren dat het noodzakelijk is om stollingsfactorwaarden te meten na het profylactisch toedienen van stollingsfactorconcentraat. Aangezien stollingsfactorwaarden in het derde trimester en direct postpartum 50-100% hoger zijn vergeleken met waarden buiten de zwangerschap bij vrouwen zonder bloedingsziekten, zouden VWF- en FVIII-streefspiegels voor profylactische behandeling van zwangere vrouwen met bloedingsziekten misschien dichterbij 1,50-2,00 IU/ml moeten liggen ten tijde van de bevalling in plaats van de huidige streefspiegel van 1,00 IU/ml. Bovendien zou gelijktijdige behandeling met antifibrinolytica en het gebruik van 2 uterotonica moeten worden overwogen bij vrouwen met derde trimester stollingsfactorwaarden onder 0,50 IU/ml. Onze ontbrekende gegevens tonen

aan dat terugkoppeling tussen de verloskundige/gynaecoloog en de hematoloog moet worden verbeterd.

Conclusie

Onze studie laat zien dat de uitkomst van het huidige bevallingsbeleid bij vrouwen met bloedingsziekten onvoldoende is gezien de hoge incidentie van primaire PPH, ondanks specialistische zorg in hemofiliebehandelcentra. Dit geldt met name voor vrouwen met lage stollingsfactorwaarden in het derde trimester die profylactisch worden behandeld met stollingsfactorconcentraat tijdens de partus. Prospectieve studies zijn nodig om onze bevindingen te onderbouwen en om het bevallingsbeleid voor vrouwen met bloedingsziekten te optimaliseren.

Dit manuscript is een bewerkte versie van Stoof et al. Haemophilia 2015;21:505-12.

Referenties

1. Castaman G, et al. Principles of care for the diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Haematologica* 2013;98:667-74.
2. Plug I, et al. Bleeding in carriers of hemophilia. *Blood* 2006;108:52-6.
3. Hellgren M. Hemostasis during normal pregnancy and puerperium. *Semin Thromb Hemost* 2003;29:125-30.
4. Szececi PB, et al. Haemostatic reference intervals in pregnancy. *Thromb Haemost* 2010;103:718-27.
5. Fondenvila CG, et al. Persistence of low platelet adhesiveness in von Willebrand disease during pregnancy. *Platelets* 1997;8:155-7.
6. James AH. Von Willebrand disease. *Obstet Gynecol Surv* 2006;61:136-45.
7. Lee CA, et al. 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;12:301-36.
8. Srivastava A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*

2013;19:e1-47.

9. Organization WHO. WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage. 2012.

10. Prick BW, et al. Regional differences in severe postpartum hemorrhage: a nationwide comparative study of 1.6 million deliveries. *BMC Pregnancy Childbirth* 2015;15:43.

11. De Wee EM, et al. Gynaecological and obstetric bleeding in moderate and severe von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 2011;106:885-92.

12. Chi C, et al. Pregnancy in carriers of haemophilia. *Haemophilia* 2008;14:56-64.

13. 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.

14. Kadir RA, et al. The obstetric experience of carriers of haemophilia. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:803-10.

15. Kadir RA, et al. Pregnancy in women with von Willebrand's disease or factor XI deficiency. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:314-21.

16. Stoof SC, 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.

17. Leebeek FW, et al. Draagsters van hemofilie: bloedingsneiging, prenatale diagnostiek, zwangerschap en bevalling. Richtlijn diagnostiek en behandeling van hemofilie en aanverwante hemostasestoornissen. Alphen aan den Rijn: Van

Zuiden Communications B.V.; 2009:39-49.

18. NVHP/CBO/NVHB. Draagsteronderzoek en prenatale diagnostiek. Syllabus Consensus Hemofilie: behandeling en verantwoordelijkheid. 1996:5-6.

19. Combs CA, et al. Factors associated with postpartum hemorrhage with vaginal birth. *Obstet Gynecol* 1991;77:69-76.

20. Stones RW, et al. Risk factors for major obstetric haemorrhage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993;48:15-8.

21. Kirtava A, et al. Medical, reproductive and psychosocial experiences of women diagnosed with von Willebrand's disease receiving care in haemophilia treatment centres: a case-control study. *Haemophilia* 2003;9:292-7.

22. James AH, et al. Postpartum von Willebrand factor levels in women with and without von Willebrand disease and implications for prophylaxis. *Haemophilia* 2015;21:81-7.

23. Al Kadri HM, et al. Visual estimation versus gravimetric measurement of postpartum blood loss: a prospective cohort study. *Arch Gynecol Obstet* 2011;283:1207-13.

24. Netherlands Fpr. Perinatal care in the Netherlands 2010. Table 511, 2010.

25. Zwart JJ, et al. Severe maternal morbidity during pregnancy, delivery and puerperium in the Netherlands: a nationwide population-based study of 371,000 pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 2008;115:842-50.

Ontvangen 3 september 2015, geaccepteerd 12 januari 2016.