

# Richtlijn Diagnostiek en Behandeling van de ziekte van Von Willebrand 2020

[LINK: direct naar overzicht uitgangsvragen](#)

**Volledige titel:** Diagnostiek en Behandeling van de ziekte van Von Willebrand

**Initiatiefnemer:** Nederlandse Vereniging van Hemofiliebehandelaars (NVHB)

**Autoriserende verenigingen:**

Nederlandse Vereniging voor Hematologie (NVvH)

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK)

Nederlandse Vereniging van Internisten Vasculaire Geneeskunde (NVIVG)

Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG)

Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN)

**Autorisatiedatum:** 03-02-2021

## Colofon

Richtlijn Diagnostiek en Behandeling van de ziekte van Von Willebrand 2020

©2021

Nederlandse Vereniging van Hemofiliebehandelaars (NVHB)

Secretariaat p/a Universitair Medisch Centrum Utrecht

Postbus 85500, 3508 GA Utrecht

## Inhoudsopgave

Richtlijn Diagnostiek en Behandeling van de ziekte van Von Willebrand 2020.....	1
I. Algemeen .....	3
Aanleiding .....	3
Doel en doelgroep.....	3
Overzicht uitgangsvragen .....	4
II. Behandeling .....	5
Uitgangsvraag 1 (Beleid in kader zwangerschap bij ziekte van Von Willebrand) .....	5
Aanbevelingen .....	5
Onderbouwing .....	6
Overwegingen.....	11
III. Verantwoording .....	17
Algemeen .....	17
Ontwikkeling .....	18

## I. Algemeen

De ziekte van Von Willebrand is de meest voorkomende erfelijke bloedingsziekte en wordt gekenmerkt door een tekort aan werkzaam von Willebrand factor (VWF). VWF bevordert enerzijds de adhesie van bloedplaatjes, en anderzijds dient het als dragereiwit voor stollingsfactor VIII. De bloedingsneiging bij de ziekte van Von Willebrand uit zich vooral door bloedingen in huid en slijmvliezen en bloedingen na trauma of operatie. Bij ernstigere vormen van de ziekte van Von Willebrand komen ook bloedingen in spieren en gewrichten voor.

De ziekte van Von Willebrand wordt onderverdeeld in drie verschillende vormen. Bij type 1 is er een mild verlaagde plasmaconcentratie van VWF, bij type 2 is het VWF afwijkend van structuur en/of functie, en bij type 3 is er (nagenoeg) geen VWF in het plasma aantoonbaar. Op basis van specifieke fenotypische kenmerken wordt type 2 onderverdeeld in types 2A, 2B, 2M en 2N. De ziekte van Von Willebrand heeft een autosomaal overervingspatroon. Meestal is er sprake van autosomaal dominante overerving (type 1, 2A, 2B, 2M), maar sommige vormen erven recessief over (type 2N, 3, en een enkele vorm van 2A).

De behandeling van de ziekte van Von Willebrand bestaat uit het verhogen van de hoeveelheid circulerend VWF door ofwel stimulatie van secretie van endogeen VWF via toediening van desmopressine (DDAVP), ofwel door infusie van exogeen VWF. Er zijn zowel uit plasma bereide als recombinante VWF concentraten beschikbaar die al of geen factor VIII bevatten. In de afgelopen jaren zijn er nieuwe VWF concentraten op de markt gekomen met verschillende verhoudingen in VWF en factor VIII, zijn de beschikbare diagnostische bepalingen voor meting van de VWF activiteit uitgebreid, en zijn er nieuwe inzichten gepubliceerd aangaande diagnostische criteria, aard en ernst van de bloedingsneiging.

### Aanleiding

De introductie van nieuwe stollingsconcentraten, de ontwikkelingen in de behandeling van de ziekte van Von Willebrand en de lange termijn sinds de vorige richtlijn, gepubliceerd in 2009, maakt de herziening van de richtlijn Diagnostiek en Behandeling van de ziekte van Von Willebrand noodzakelijk. Beoogd is uniformiteit in behandeling te creëren met een richtlijn die door de verschillende specialismen en beroepsgroepen gedragen wordt.

De Nederlandse Vereniging van Hemofiliebehandelaars heeft daarom het initiatief genomen een multidisciplinaire, 'evidence-based' richtlijn te ontwikkelen voor het beleid bij de ziekte van Von Willebrand.

### Doel en doelgroep

#### *Doel*

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen en instructies ter ondersteuning van de dagelijkse praktijk van de diagnostiek, behandeling en follow-up van de ziekte van Von Willebrand bij kinderen en volwassenen. Voorafgaande aan de ontwikkeling van de richtlijn zijn uitgangsvragen geformuleerd. Deze vragen volgen uit een knelpuntinventarisatie verricht bij medisch specialisten, verpleegkundig specialisten en paramedici werkzaam binnen het vakgebied en in de Hemofiliebehandelcentra als ook samen met patiënten (vertegenwoordigers). De meest relevante knelpunten zijn uitgewerkt tot uitgangsvragen. Dit betreft een beperkt aantal problemen in de dagelijkse praktijk rond het diagnostisch, therapeutisch en follow-up beleid van patiënten met de

ziekte van Von Willebrand. De uitgangsvragen vormen de basis voor de verschillende modules van deze richtlijn.

De richtlijn beoogt derhalve niet een volledig leerboek te zijn. De richtlijn is bedoeld om aanbevelingen te geven, daar waar in de dagelijkse praktijk de belangrijkste knelpunten bestaan en tracht een betere uniformiteit van behandeling van deze patiënten in Nederland te bewerkstelligen, met name ook op die gebieden waar bewijs ontbreekt. Deze richtlijn is zoveel mogelijk gebaseerd op wetenschappelijke onderzoek of consensus. Het niveau van bewijsvoering staat vermeld in de tekst.

### *Doelgroep*

Deze richtlijn is bestemd voor alle professionals die betrokken zijn bij de diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met de ziekte van Von Willebrand, zoals internisten (hematologen en vasculair geneeskundigen), kinderartsen, hemofilie verpleegkundigen/verpleegkundig specialisten en gynaecologen.

### Overzicht uitgangsvragen

<b>Behandeling</b>		
1	<a href="#">Hoe is de prenatale diagnostiek en het beleid in de zwangerschap en bij de partus van vrouwen met de ziekte van Von Willebrand?</a>	<a href="#">Tabel 1.1</a>

## II. Behandeling

### Uitgangsvraag 1 (Beleid in kader zwangerschap bij ziekte van Von Willebrand)

Hoe is de prenatale diagnostiek en het beleid in de zwangerschap en bij de partus van vrouwen met de ziekte van Von Willebrand?

#### Aanbevelingen

##### Aanbevelingen m.b.t. de moeder met de ziekte van Von Willebrand (VWD)

1. Adviseer multidisciplinaire counseling in een hemofiliebehandelcentrum aan patiënten (M/V) met VWD en een zwangerschapswens, zowel preconceptioneel als voor het bespreken van het maternale en neonatale beleid en de mogelijkheden van prenatale diagnostiek tijdens de zwangerschap
2. Laat zwangere vrouwen met VWD en een eigen Von Willebrand factor activiteit (VWF:Act) of factor VIII activiteit (FVIII:C) < 80 IE/dL in het derde trimester in een hemofiliebehandelcentrum bevallen
3. Behandel vrouwen met VWD met in het derde trimester van de zwangerschap een VWF:Act of FVIII:C < 80 IE/dL rond de bevalling profylactisch met stollingsfactor suppletie of DDAVP en houd daarbij de volgende streefwaarden aan:
  - ten tijde van de bevalling: eenmalig een beoogde piekspiegel VWF:Act en FVIII:C van 150 IE/dL met stollingsfactorsuppletie
    - daarnaast een trombocytenaantal  $\geq 50 \times 10^9/l$  in het geval van VWD type 2B
  - in het kraambed na een ongecompliceerde **vaginale partus**: gedurende minimaal 3 dagen een beoogde dalspiegel VWF:Act en FVIII:C  $\geq 50$  IE/dL
  - in het kraambed na een **keizersnede of instrumentele partus** gedurende minimaal 5 dagen een dalspiegel VWF:Act en FVIII:C  $\geq 50$  IE/dL en dalspiegel FVIII:C  $\geq 30$  IE/dL tot minimaal 10 dagen postpartum
4. Geef postpartum tranexaminezuur bij alle vrouwen met VWD, ongeacht het VWF:Act of FVIII:C gehalte in het derde trimester, vanaf het afklemmen van de navelstreng 1000mg iv. én vervolgens in het kraambed 3dd 1000mg per os zolang als nodig
5. Adviseer voor de toepassing van neuraxiale technieken een minimale streefwaarde van VWF:Act  $\geq 50$  IE/dL en FVIII:C  $\geq 50$  IE/dL, alsmede een trombocytenaantal minimaal  $\geq 50 \times 10^9/l$ , ten tijde van het inbrengen én verwijderen van een evt. epidurale/spinale catheter/naald. Bied bij type 2 en 3 VWD in alle gevallen vooraf counseling door een anesthesioloog aan

##### Aanbevelingen m.b.t. prenatale diagnostiek

6. Bied invasieve prenatale diagnostiek aan bij een bekende VWD mutatie met kans op een foetus met ernstige VWD, d.w.z. ernstige type 1, type 2 en type 3 VWD. Adviseer voorafgaand aan een vlokentest/vruchtwaterpunctie zo nodig stollingsfactor correctie m.b.v. VWF/FVIII concentraat met eenmalig een beoogde piekspiegel FVIII:C en VWF:Act  $\geq 50$  IE/dL

## Aanbevelingen betreffende de neonat met (mogelijk) VWD

7. Laat de geboorte van een neonat met (mogelijk) ernstige VWD atraumatisch én in een hemofiliebehandelcentrum plaats vinden i.v.m. het toegenomen risico op intracraniale bloedingen

→ [Terug naar overzicht uitgangsvragen.](#)

## Onderbouwing

### Inleiding

Bij vrouwen zonder stollingsstoornis treedt een fysiologische stijging op van VWF en FVIII tijdens de zwangerschap. Ten tijde van de bevalling pieken de waardes van FVIII en vWF naar gemiddeld 270 IE/dL en 330 IE/dL (Huq, 2012; Szecsi, 2010). Vrouwen met VWD bereiken deze piekwaardes niet. Bovendien zakt de vWF en FVIII activiteit binnen week na de bevalling weer terug tot bijna baseline, wat het risico op een late postpartum bloeding vergroot (Hawke, 2016; James, 2015; Sood, 2016). Een toenemend aantal retrospectieve klinische studies laat zien dat het risico op postpartum bloedingen bij vrouwen met VWD in de eerste 24 uur na de bevalling én het risico op late postpartum bloedingen sterk verhoogd is, ondanks behandeling. De kans op maternale sterfte is mogelijk 10x hoger t.o.v. de gezonde populatie. Uit een groot retrospectief Nederlands onderzoek bleek dat, ondanks het advies in de vorige landelijke richtlijn om de stolling te corrigeren bij een VWF:Act of FVIII:C <50 IE/dL rond de 30e zwangerschapsweek, in 38% van de bevallingen een postpartum bloeding (≥500 ml) optrad, zo'n 2x vaker in vergelijking met de algemene Nederlandse populatie (Bais, 2004; Leebeek, 2009; Stoof, 2015).

### Conclusies

<b>SORT grade</b>	<b>Conclusie</b>
C	Voor zwangere vrouwen met een verlaagde VWF / FVIII activiteit is bevallen in een hemofiliebehandelcentrum sterk gewenst ( <i>expert opinion/consensus</i> )
C	Een piekspiegel van VWF / FVIII van 150 IE/dL ten tijde van de bevalling is meer fysiologisch dan 100 IE/dL en zou het aantal postpartum bloedingen mogelijk kunnen verminderen ( <i>expert opinion/consensus</i> )
C	Een minimale duur van de stollingscorrectie met streefdalspiegels VWF en FVIII activiteit ≥ 50 IE/dL van 3 dagen na een spontane vaginale bevalling en 5 dagen na een keizersnede is noodzakelijk ( <i>expert opinion/consensus</i> )
C	Het gebruik van tranexaminezuur wordt sterk aanbevolen om de kans op zowel een directe als late postpartum bloeding te verminderen ( <i>expert opinion/consensus</i> )
C	Er is geen contra-indicatie voor het uitvoeren van spinale of epidurale anesthesie mits de VWF / FVIII activiteit ≥ 50 IE/dL bedragen rondom de procedure ( <i>expert opinion/consensus</i> )
C	Bij een neonat met (mogelijk) ernstige of matig ernstige VWD is een atraumatische partus noodzakelijk om de kans op perinatale bloedingen te verminderen ( <i>expert opinion/consensus</i> )
C	Prenatale diagnostiek wordt aanbevolen bij een foetus mogelijk aangedaan met

## Samenvatting literatuur

### Resultaten

#### Incidentie postpartumbloedingen bij de ziekte van Von Willebrand

In een groot retrospectief Nederlands cohort onderzoek naar 71 partussen van 61 vrouwen met type 1 en 2 VWD bleek dat in 38% van de bevallingen een postpartum bloeding ( $\geq 500$  ml) optrad, ondanks profylactische behandeling bij een VWF:Act of FVIII:C  $< 50$  IE/dL rond de 30e zwangerschapsweek (Stoof, 2015). In een Zweedse retrospectieve observationele studie naar 34 vrouwen met 59 bevallingen was de incidentie van primaire postpartumbloedingen 44% en van secundaire postpartumbloedingen 12%. Patiënten met type 3 VWD liepen het grootste risico (mediane hoeveelheid bloedverlies type 1 VWD 450ml, n=39; type 2 VWD 425ml, n=14 en type 3 VWD 1374ml, n=4 bevallingen)(Govorov, 2017).

In een Amerikaanse studie gebaseerd op US Nationwide Inpatient Sample data tussen 2000-2003 hadden vrouwen met VWD (n=4067) een hogere kans op een postpartumbloeding (OR 1.5, 95%CI 1.1-2.0), bloedtransfusie (OR 4.7, 95%CI 3.2-7.0) en 10x hoger risico maternale sterfte geassocieerd met bloedtransfusie, in vergelijking met vrouwen zonder VWD (James, 2007) Malec et al. beschreven een PPH incidentie van 5.5% bij 506 vrouwen met VWD gebaseerd op ICD-9 codes in Pennsylvania (Malec, 2015) Het Centers for Disease Control and Prevention Universal Data Collection surveillance systeem in de USA heeft in 2009 een speciale vrouwen module ingebouwd voor de hemofiliebehandelcentra. Hierin werd bij 38% van 119 vrouwen met een stollingsstoornis en tenminste 1 zwangerschap (de meerderheid had VWD) een postpartum bloeding gerapporteerd (Byams, 2011) In een Noorse populatie registratiestudie hadden 3501 vrouwen een ernstige postpartum bloeding (1,1%  $> 1,5$ ltr) tussen 1999 en 2004 waarbij een duidelijke associatie werd gezien met VWD (ernstige postpartum bloeding bij 4,6% van 65 vrouwen met VWD: OR 3.31, 95%CI 1.01-10.9) (Al-Zirqi, 2008).

In een prospectieve observationele cohort studie, beschrijven James et al. (USA) geen excessief bloedverlies postpartum bij 35 zwangerschappen van 32 vrouwen met VWD. Wel zagen zij gemiddeld meer bloedverlies bij de bevalling van de vrouwen die behandeld waren met VWF concentraat (n=15) of DDAVP (n=2) in vergelijking met 24 type 1 VWD vrouwen die geen stollingsfactor correctie kregen (mediaan bloedverlies 615 vs. 448ml). Tranexaminezuur werd niet gegeven. Bloedverlies in het kraambed, geschat m.b.v. een aangepaste menstruatie scorekaart en Hb/Ht daling, was de eerste drie weken na de bevalling niet significant verschillend t.o.v. 40 gezonde controles, maar nadien wel significant meer tot 6 weken postpartum (James, 2015) In een andere prospectieve Amerikaanse studie was de mediane hoeveelheid bloedverlies 528ml bij 12 vrouwen met type 1 VWD, waarvan 1 vrouw een ernstige bloeding had bij uterusatonie en een andere vrouw een late postpartumbloeding had na 48u waarvoor DDAVP neusspray nodig was. Drie vrouwen waren behandeld met VWF concentraat bij de bevalling en in het kraambed en drie vrouwen rapporteerden een voorgeschiedenis van een postpartumbloeding (Sood, 2016).

#### Behandeling rondom de bevalling en prenatale diagnostiek bij vrouwen met VWD

##### Stollingsfactorcorrectie

Er zijn geen gerandomiseerde of observationele studies verricht naar de meest optimale target levels voor VWF/factor VIII rondom de bevalling bij vrouwen met VWD. Zoals hierboven beschreven blijkt echter de prevalentie van zowel primaire als late postpartum bloedingen hoog bij vrouwen met VWD, ondanks suppletie van stollingsfactoren met in internationale richtlijnen geadviseerde streefspiegel van 100 IE/dL ten tijde van de bevalling en dalspiegels > 50 IE/dL gedurende 3-5 dagen in het kraambed (Nichols, 2008; Pavord, 2017).

### DDAVP

Er zijn geen gerandomiseerde studies gedaan naar het gebruik van DDAVP ter preventie van of behandeling van bloedingen bij zwangere vrouwen met een aangeboren stollingsstoornis (Karanth, 2015). Er is ervaring opgedaan met het gebruik van DDAVP tijdens de zwangerschap en bij de bevalling van vrouwen met VWD, waarbij een stijging van het FVIII en VWF werd waargenomen en waarbij het middel veilig lijkt te kunnen worden gebruikt (Mannucci, 2005; Trigg, 2012). De meest recente UK richtlijn adviseert mede o.b.v. farmacologische overwegingen om als eerste keus DDAVP 0,3microgram/kg iv. te gebruiken om de VWF:Act en het FVIII te corrigeren >50 IE/dL bij een bekende respons (Pavord, 2017).

### Trombocytentransfusie

Bij patiënten met VWD type 2B met een verhoogde affiniteit van VWF voor GPIb is bekend dat het trombocytenaantal daalt tijdens de zwangerschap door de spontane stijging van het dysfunctionele VWF. Bij deze categorie patiënten is bij ongeveer de helft van de patiënten trombocytentransfusie rondom tenminste één bevalling gegeven (n=17 beschreven cases), meestal naast VWF suppletie (Biguzzi, 2015).

### Tranexaminezuur

Tranexaminezuur leidt bij vrouwen zonder stollingsstoornis tot een significante afname van postpartum bloedingen en is bovendien geassocieerd met een afname van maternale mortaliteit wanneer een postpartumbloeding optreedt (Li, 2017; Shakur, 2017). In het kraambed daalt de VWF activiteit binnen een week naar bijna baseline. Na drie weken is de waarde hetzelfde als voor de zwangerschap (James, 2015; Sood, 2016). Daarnaast neemt de fibrinolyse postpartum toe, door de verminderde synthese van placentair plasminogeen activator inhibitor-2 en een gelijktijdige stijging van tissue plasminogeen activator (Kouides, 2016). In een retrospectief statusonderzoek naar de uitkomst van 62 zwangerschappen bij 33 vrouwen met aangeboren stollingsstoornissen, waarvan 47 bij vrouwen met VWD, bleek dat de kans op een ernstige late bloeding in het kraambed significant lager was als tranexaminezuur na ontslag door gebruikt werd, zonder dat dit leidde tot trombose (Hawke, 2016). Er werd geen trombose effect gezien van tranexaminezuur in een grote retrospectieve analyse van 256 zwangere vrouwen met een stollingsstoornis, waarvan 168 een keizersnede ondergingen.

### **Neuraxiale anesthesie**

Choi et al. vonden in de literatuur gegevens over 72 vrouwen met VWD waarbij epidurale en spinale anesthesie rondom de bevalling ongecompliceerd is verlopen, met in 10 gevallen vooraf stollingscorrectie, waaronder enkele type 3 VWD patiënten (Choi, 2009). Chi et al. rapporteerden 14 ruggenprikken rondom de partus (epiduraal, spinaal of beide) bij 13 VWD patiënten, zonder



bloedingscomplicaties en waarbij vooraf geen stollingscorrectie nodig was (Chi, 2009). Sood rapporteert 7x epidurale anesthesie bij type 1 VWD zonder complicaties (Sood, 2016). Het risico op ernstige complicaties na neuraxiale anesthesie, zoals een spinaal/epiduraal hematoom, is erg klein, in de orde van 0.85 per 100.000 procedures (95%CI 0-1.8 per 100.000), waarbij de kans iets hoger is na epidurale t.o.v. spinale anesthesie. Vanwege deze lage incidentie is niet te kwantificeren in welke mate dit risico verhoogd is bij VWD patiënten rondom de bevalling, maar waarschijnlijk is het risico klein (Choi, 2009; Harrop-Griffiths, 2013; Moen, 2008). De meest recente UK richtlijn adviseert de VWF:Act en FVIII:C waarde te corrigeren >50 IE/dL vooraf insertie en verwijdering van een epidurale catheter en voor spinale anesthesie. Centrale neuraxiale anesthesie wordt in deze richtlijn afgeraden bij type 3 VWD en extra voorzichtigheid bij type 2 VWD geadviseerd, omdat in theorie de bijkomende trombocytendysfunctie niet goed zou kunnen worden gecorrigeerd met stollingsfactor suppletie (Pavord, 2017).

### Neonatale uitkomsten

Er zijn geen cohort studies verricht naar het voorkomen van intracranieële bloedingen bij pasgeborenen met VWD. Echter neonaten met type 3 VWD hebben waarschijnlijk wel een verhoogd risico o.b.v. een sterk verlaagd VWF en factor VIII. Er is één case report beschreven van een pasgeborene met type 3 VWD en een hersenbloeding, mogelijk secundair aan een sinustrombose. Deze auteurs hebben in een database van zeer groot Deens geboortecohort laten nakijken of VWD was vastgesteld bij neonaten met een intracranieële bloeding na de geboorte, maar dit bleek niet het geval terwijl wel routinematig stollingsonderzoek werd verricht in voorkomende gevallen (Wetzstein, 2006). De meest recente UK richtlijn adviseert een atraumatische partus voor neonaten met (mogelijk) type 2 of type 3 VWD (Pavord, 2017).

### Referenties

- Al-Zirqi I, Vangen S, Forsen L, et al. Prevalence and Risk Factors of Severe Obstetric Haemorrhage. *BJOG* 2008;115(10):1265–72.
- Bais JM et al. Postpartum Haemorrhage in Nulliparous Women: Incidence and Risk Factors in Low and High Risk Women: A Dutch Population-Based Cohort Study on Standard ( $\geq 500$  ml) and Severe ( $\geq 1000$  ml) Postpartum Haemorrhage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;115(2):166–72.
- Biguzzi E et al. Management of Pregnancy in Type 2B von Willebrand Disease: Case Report and Literature Review. *Haemophilia* 2015;21(1):e98-103.
- Byams VR et al. Surveillance of Female Patients with Inherited Bleeding Disorders in United States Haemophilia Treatment Centres. *Haemophilia* 2011;17 Suppl 1:6–13.
- Chi C et al. Pregnancy in Carriers of Haemophilia. *Haemophilia* 2008;14(1):56–64.
- Chi C, Kulkarni A, Lee CA et al. The Obstetric Experience of Women with Factor XI Deficiency. *Acta obstet gynecol Scand* 2009;88(10):1095–100.
- Choi S, Brull R. Neuraxial Techniques in Obstetric and Non-Obstetric Patients with Common Bleeding Diatheses. *Anesth analg* 2009;109(2):648–60.
- Dahlke JD et al. Prevention and Management of Postpartum Hemorrhage: A Comparison of 4 National Guidelines. *Am J Obst Gynecol* 2015;213(1):76.e1-76.e10.
- Goodeve AC. Enhanced Carrier and Prenatal Diagnosis in the Italian Haemophilia B Population. *Blood Transfusion* 2007;5(3):117–9.
- Goodeve A, James P. Von Willebrand Disease. In eds. Margaret P Adam et al. Seattle (WA), 1993.
- Govorov I et al. Correction: Postpartum Hemorrhage in Women with Von Willebrand Disease

- A Retrospective Observational Study." *PloS one* 2017;12(2):e0172185.
- Harrop-Griffiths W et al. Regional Anaesthesia and Patients with Abnormalities of Coagulation: The Association of Anaesthetists of Great Britain & Ireland the Obstetric Anaesthetists' Association Regional Anaesthesia UK. *Anaesthesia* 2013;68(9):966–72.
  - Hawke L et al. Obstetric Bleeding among Women with Inherited Bleeding Disorders: A Retrospective Study." *Haemophilia* 2016;22(6):906–11.
  - Huq FY et al. Changes in the Levels of Factor VIII and von Willebrand Factor in the Puerperium. *Haemophilia* 2012;18(2):241–5.
  - James AH et al. Postpartum von Willebrand Factor Levels in Women with and without von Willebrand Disease and Implications for Prophylaxis. *Haemophilia* 2015;21(1):81–7.
  - James AH, Jamison MG. Bleeding Events and Other Complications during Pregnancy and Childbirth in Women with von Willebrand Disease. *J Thromb Haemost* 2007;5(6):1165–9.
  - Kadir RA et al. Pregnancy in Women with von Willebrand's Disease or Factor XI Deficiency. *Br J Obst Gynaecol* 1998;105(3):314–21.
  - Karanth L, Barua A, Kanagasabai S et al. Desmopressin Acetate (DDAVP) for Preventing and Treating Acute Bleeds during Pregnancy in Women with Congenital Bleeding Disorders. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015;9(9): CD009824.
  - Kouides P A. Present Day Management of Inherited Bleeding Disorders in Pregnancy. *Exp Rev Hematol* 2016;9(10):987–95.
  - Lak M, Peyvandi F, Mannucci PM. Clinical Manifestations and Complications of Childbirth and Replacement Therapy in 385 Iranian Patients with Type 3 von Willebrand Disease. *Br J Haematol* 2000;111(4):1236–9.
  - Leebeek FW, Mauser-Bunschoten EP. Richtlijn Diagnostiek En Behandeling van Hemofilie En Aanverwante Hemostasestoornissen. Nederlandse Vereniging van Hemofilie Behandelaren. 2009
  - Li C et al. Is Prophylactic Tranexamic Acid Administration Effective and Safe for Postpartum Hemorrhage Prevention? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine* 2017;96(1): e5653.
  - Malec LM et al. Postpartum Haemorrhage in Women with von Willebrand Disease: An Observational Study of the Pennsylvania Health Care Cost Containment Council (PHCC) Database. *Haemophilia* 2015;21(5):e442-5.
  - Mannucci PM. Use of Desmopressin (DDAVP) during Early Pregnancy in Factor VIII-Deficient Women. *Blood* 2005;105(8):3382.
  - Moen V, Irestedt L. Neurological Complications Following Central Neuraxial Blockades in Obstetrics. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008;21(3):275–80.
  - Nichols W L et al. Von Willebrand Disease (VWD): Evidence-Based Diagnosis and Management Guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel Report (USA). *Haemophilia* 2008;14(2):171–232.
  - Pavord S et al. Management of Inherited Bleeding Disorders in Pregnancy: Green-Top Guideline No. 71 (Joint with UKHCDO). *BJOG* 2017;124(8):e193–263.
  - 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. *The Lancet* 2017;389(10084):2105–16.
  - Sood S et al. A Prospective Study of von Willebrand Factor Levels and Bleeding in Pregnant Women with Type 1 von Willebrand Disease. *Haemophilia* 2016;22(6):e562–4.
  - 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(4):505–12.
  - Szecsi, PB et al. Haemostatic Reference Intervals in Pregnancy. *Thromb Haemost* 2010;103(4):718–27.

- Trigg DE et al. A Systematic Review: The Use of Desmopressin for Treatment and Prophylaxis of Bleeding Disorders in Pregnancy. *Haemophilia* 2012;18(1):25–33.
- Wetzstein V et al. Intracranial Hemorrhage in a Term Newborn with Severe von Willebrand Disease Type 3 Associated with Sinus Venous Thrombosis. *Haematologica* 2006;91(12 Suppl):ECR60.

### Bewijskracht literatuur

Level 3, consistent

#### *Zoeken en selecteren*

Er werd voor deze uitgangsvraag een brede systematische review verricht met de volgende zoektermen: "Inherited Bleeding Disorders", "Hemophilia", "Von Willebrand Disease", "Pregnancy" and "Postpartum Hemorrhage", zonder restricties. Dit resulteerde in 6788 publicaties waarvan er 5468 overbleven na ontdubbelen. Na titel en abstract screening werden 446 publicaties geselecteerd voor selectie o.b.v. de volledige tekst. Dit resulteerde in 81 relevante publicaties met originele patiënten data t.a.v. beleid rondom de bevalling (59 specifiek over VWD, 19 specifiek over hemofilie en 4 over beiden) en 213 andere relevante publicaties, waaronder reviews en richtlijnen. De overige publicaties werden geëxcludeerd op basis van het ontbreken van originele patiënt data (n=48) of full tekst niet beschikbaar (n=103).

#### *Zoekverantwoording*

De literatuursearch werd verricht in de volgende elektronische databases: CENTRAL, Cochrane library, MEDLINE, EMBASE, CINAHL. Na ontdubbelen zijn referentielijsten van geselecteerde artikelen en relevante reviews gecontroleerd op mogelijk relevante studies die gemist konden zijn bij de initiële search. Studies met originele patiëntendata, zowel observationeel (inclusief case series, case reports, cohort studies) als interventie studies (gerandomiseerd/quasi gerandomiseerd) werden geïnccludeerd. Artikelen in een andere taal dan Nederlands, Engels of Duits en reviews zijn geëxcludeerd. Eén reviewer heeft titels en abstracts gescreend op mogelijke relevantie. Twee reviewers hebben onafhankelijk van elkaar alle beschikbare volledige teksten van mogelijk relevante artikelen gescreend op de in- en exclusie criteria.

Datum laatste literatuur search: 16-2-2018

#### *Evidence tabellen*

Geen

### Overwegingen

#### **Ad aanbeveling 1:**

De meeste vormen van VWD tonen een autosomaal dominant patroon van overerving, waarbij de kans 1 : 2 is dat een kind van een vader óf moeder met VWD is aangedaan. Gezien de relatief hoge prevalentie van VWD is het bovendien aan te raden dat de partner van een VWD patiënt gescreend wordt d.m.v. hematologisch laboratorium onderzoek op VWD bij een verhoogde bloedingsneiging. Dit omdat een dubbele mutatie kan leiden tot een ernstiger fenotype met consequenties voor de partus. Wanneer de partner aangedaan is met VWD kan DNA-onderzoek uiteraard verricht worden, met de kanttekening dat niet altijd een mutatie wordt geïdentificeerd en soms sprake is van een variant van onbekende betekenis (VUS). Overigens is bij type 1 VWD is de klinische penetrantie zeker geen 100% en kan bovendien in lang niet alle gevallen een oorzakelijke mutatie worden aangetoond

(Goodeve, 2007). Wanneer de moeder VWD heeft, loopt zijzelf een verhoogd risico op een postpartum bloeding, met de nodige consequenties, zoals beschreven in deze richtlijn. Het is dan ook belangrijk dat aspirant ouderparen met VWD vooraf goed geïnformeerd zijn en eventuele DNA-diagnostiek tijdig laten inzetten. Type 3 VWD erft autosomaal recessief over (Goodeve, 1993). Het is daarom wenselijk dat liefst nog vóór de zwangerschap, of in elk geval ruim voor de partus, is onderzocht of de partner eveneens VWD (dragerschap) kan hebben: er is een verhoogde kans op een aangedaan kind indien de partner consanguin is, danwel familieleden heeft met VWD of zelf evidente bloedingssymptomen (zie ook Ad aanbeveling 6). Bij preconceptionele counseling is bij voorkeur een hemofilie behandelaar, klinisch geneticus en gynaecoloog (obstetricus) betrokken. Daarnaast zijn tijdens de zwangerschap bij counseling en het opstellen van een partusplan ook de anesthesist en kinderhematoloog betrokken.

### **Ad aanbeveling 2:**

Het advies om de bevalling in een hemofiliebehandelcentrum te laten plaatsvinden is gebaseerd op de aanwezige expertise voor moeder en kind, vergoeding van stollingsfactoren en 24u beschikbaarheid van laboratoriumfaciliteiten om minimaal de FVIII:C te monitoren rondom de bevalling. Ruim voor de uitgerekende datum dient een partusplan te zijn opgesteld i.o.m. de hemofilie behandelaar, gynaecoloog, anesthesioloog en kinderarts. Het advies is om bij uiterlijk 24 weken zwangerschap een voorlopig partusplan klaar te hebben en dit zo nodig bij te stellen o.b.v. bereikte stollingswaarden in het 3<sup>e</sup> trimester. Dit plan wordt gedocumenteerd en besproken. In dit partusplan staat minimaal beschreven wat de diagnose is, het stollingsbeleid afhankelijk van de modus partus, het beleid ten aanzien van het kind, het beleid voor de anesthesioloog en eventuele noodzakelijke stollingscorrectie in het kraambed (Expert opinion/SORT Level 3C).

Voor vrouwen met milde vormen van VWD waarbij in het derde trimester van de zwangerschap de VWF:Act en FVIII:C gestegen zijn tot > 80 IE/dL en waarbij de neonat geen (mogelijk) ernstige VWD heeft, hangt de locatie van de bevalling af van het individuele bloedingsfenotype van de vrouw en dient de locatie van de bevalling in het multidisciplinaire overleg te worden vastgesteld. Deze vrouwen mogen bij een minimale, persoonlijke bloedingsanamnese eventueel ook in de eerste lijn bevallen.

### **Ad aanbeveling 3:**

Bij vrouwen zonder stollingsstoornis pieken de waardes van FVIII:C en vWF naar gemiddeld 270 IE/dL en 330 IE/dL ten tijde van de bevalling (Huq, 2012; Szecsi, 2010). Zwangere vrouwen met VWD bereiken deze fysiologische piekwaarden niet, wat een mogelijke verklaring vormt voor het verhoogde risico op postpartum bloedingen (Chi, 2008; James, 2015; Stoof, 2015). Vooral een ernstige postpartum bloeding vanaf 1000ml bloedverlies in de eerste 24uur na de bevalling is sterk geassocieerd met een verhoogde kans op maternale sterfte (Dahlke, 2015). Daarom is in de huidige richtlijn besloten om een hogere, meer fysiologische piekspiegel VWF:Act en FVIII aan te houden ten tijde van de bevalling van 150 IE/dL. Dit beleid wordt in de prospectieve Prides studie geëvalueerd.

De intensiteit van de stollingsmedicatie rondom de bevalling is afhankelijk van het stolfactor percentage in het derde trimester van de zwangerschap, waarbij het doseringsadvies uit de onderstaande tabel 1 als leidraad kan worden gebruikt. Er is bewust voor gekozen om DDAVP pas te

gebruiken ná het afklemmen van de navelstreng, i.v.m. de beperkte ervaring tijdens de zwangerschap en mogelijke bijwerkingen voor de neonaat.

**Tabel 1.1: Peripartum stollingscorrectie bij VWD**

Stofactorgehalte derde trimester	In partu*¥	Na afklemmen navelstreng¥	Bij fluxus ≥ 500ml¥ †	Kraambed¥
VWF ≥ 80 IE/dL en FVIII ≥ 80 IE/dL	-	TXA	DDAVP	TXA zo nodig
VWF en/of FVIII < 80 IE/dL	VWF- of VWF/FVIII concentraat	TXA	Overweeg extra stofactor concentraat of DDAVP	TXA en VWF- of VWF/FVIII concentraat indien VWF/FVIII < 50 IE/dL zakt
Type 2B VWD trombocyten aantal ( <b>naast stofactor</b> o.b.v. bovenstaande streefwaarden)	Trombocyten concentraat indien trombocyten aantal < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	TXA	Overweeg extra trombocyten concentraat afh. trombocytenaantal	TXA en VWF- of VWF/FVIII concentraat indien VWF/FVIII < 50 IE/dL zakt

Legenda: TXA= Tranexaminezuur; VWF= Von Willebrandfactor activiteit; FVIII= Factor VIII activiteit; DDAVP= desmopressine (Minrin®); \*In partu: verwachte uitdrijving < 2uur; ¥Zie tekst hieronder voor **Streefwaarden** en **Dosering**; †daarnaast behandeling volgens lokale fluxus protocol.

→ [Terug naar overzicht uitgangsvragen.](#)

### Streefwaarden

- Tijdens de bevalling (in partu) is de beoogde piekspiegel VWF:Act/FVIII:C 150 IE/dL en trombocytenaantal ≥ 50 x 10<sup>9</sup>/l.
- In het kraambed: Streefwaarden VWF:Act en FVIII:C afhankelijk van de modus partus:
  - Normale vaginale partus: post partum dalspiegel ≥ 50 IE/dL gedurende 3-5 dagen.
  - Sectio Caesarea of instrumentele partus: post partum dalspiegel ≥ 50 IE/dL gedurende 5-7 dagen en FVIII ≥ 30 IE/dL op dag 8-14 post sectio (minimaal 10 dagen ≥ 30 IE/dL).

Indien de VWF activiteit niet cito beschikbaar is: varen op de cito factor VIII uitslagen.

### Doseringen

- Dosering DDAVP (Minrin®): 0,3 microgram/kg iv. in 50-100ml 0,9% NaCl in 20 min. **LET OP** vochtbeperking gedurende 24 uur na DDAVP: vochtinname = maximaal de vochtoutput (inclusief bloedverlies) + 1 ltr. Contra-indicatie: hyponatriemie en (relatief) pre-eclampsie/HELLP syndroom i.v.m. het risico op vochtretentie en hyponatriemie.
- Dosering factor VIII concentraat: gewenste stijging factor VIII in IE/dL x lichaamsgewicht x 0.5

- Dosering VWF concentraat: gewenste stijging VWF in IE/dL x lichaamsgewicht x 0.65 o.b.v. VWF  
**LET OP:** Haemate P bevat 2400 E VWF:Act per 1000 E FVIII:C. Wilate bevat 500 E VWF:Act per 500 E FVIII:C. Wilfactin bevat per 1000 E VWF:Act nauwelijks FVIII:C. Veyvondi bevat alleen VWF en slechts sporen FVIII.
- Dosering Tranexaminezuur: 1 gram iv. na afklemmen navelstreng, gevolgd door 3dd 1000mg per os zolang als nodig, in elk geval totdat de noodzakelijke frequentie van het verschonen van de kraamverbanden duidelijk is verminderd (bv. minder dan elke 3 uur).

**NB** Er is geen contra-indicatie voor profylactisch LMWH in het kraambed zolang de stolling volledig gecorrigeerd/genormaliseerd is. Het gebruik van DDAVP, tranexaminezuur en/of stollingsfactor vormt géén contra-indicatie voor het geven van borstvoeding (<https://www.lareb.nl/teratologie-nl/borstvoeding/>).

#### **Ad aanbeveling 4:**

Het is aan te raden 1000mg tranexaminezuur intraveneus te geven bij de bevalling, na het afklemmen van de navelstreng, omdat dit ook bij vrouwen zonder stollingsstoornis leidt tot een significante afname van postpartum bloedingen en bovendien geassocieerd is met een afname van maternale mortaliteit indien een postpartumbloeding optreedt (Li, 2017; Shakur, 2017). Daarnaast neemt de fibrinolyse postpartum toe, door de verminderde synthese van placentair plasminogeen activator inhibitor-2 en een gelijktijdige stijging van tissue plasminogeen activator (Kouides, 2016) In de literatuur is beschreven dat het aantal late nabloedingen in het kraambed verminderde als tranexaminezuur langer door gebruikt werd, zonder dat dit leidde tot trombose (Hawke, 2016) Het is onbekend hoe lang Tranexaminezuur dient te worden voorgezet na de bevalling. In de studie van Hawke et al. varieerde de behandelduur van 5 dagen tot 6 weken postpartum (mediaan 3 weken, n=36). Het lijkt raadzaam om de behandeling met Tranexaminezuur in elk geval te continueren zolang de noodzakelijke frequentie van het verschonen van kraamverbanden nog hoog is (bijvoorbeeld vaker dan elke 3 uur). Het gebruik van Tranexaminezuur vormt géén contra-indicatie voor het geven van borstvoeding. Het middel gaat in kleine hoeveelheid wel over in de moedermelk, maar hiervan zijn geen schadelijke effecten bekend (<https://www.lareb.nl/teratologie-nl/borstvoeding/>).

#### **Ad aanbeveling 5:**

Het risico op ernstige complicaties na neuraxiale anesthesie, zoals een spinaal/epiduraal hematoom wordt bij VWD na spontane normalisatie o.b.v. stollingsfactorsuppletie in de literatuur als zodanig laag ingeschat dat dit in elk geval niet opweegt tegen het toegenomen risico van algehele anesthesie bij een keizersnee. Ook voor het ontraden van epidurale anesthesie t.b.v. pijnstilling tijdens de bevalling zijn de bloedingsrisico's te laag. Wel is aan te raden, met het oog op de spaarzame literatuurgegevens voor deze categorie patiënten, om ook alternatieve mogelijkheden voor pijnstilling te bepreken. In overeenstemming met internationale richtlijnen is er geen contra-indicatie voor neuraxiale anesthesie na normalisatie van de stollingswaarden bij VWD: VWF:Act en FVIII:C >50 IE/dL L. **LET OP** deze streefwaarden gelden ook bij het verwijderen van een eventueel epiduraal katheter (Choi, 2009; Harrop-Griffiths, 2013; Moen, 2008). Overigens ontraadt de meest recente UK richtlijn centrale neuraxiale anesthesie bij type 3 VWD en wordt extra voorzichtigheid bij type 2 VWD geadviseerd, omdat in theorie de bijkomende trombocytendysfunctie niet goed kan

worden gecorrigeerd met stollingsfactor suppletie (Pavord, 2017). De trombocytengrens van  $50 \times 10^9/l$  is conform de landelijke transfusie richtlijn en in overeenstemming met de NVA-richtlijn neuraxisblokkade. In elk geval dienen alle zwangere vrouwen met VWD de mogelijkheid te krijgen om de voor- en nadelen van de verschillende opties voor pijnstilling tijdens de bevalling vooraf te bespreken met een ervaren anesthesioloog.

#### **Ad aanbeveling 6:**

Zwangeren met een verhoogd risico op een kind met een ernstig type VWD horen gezien te worden vroeg in het eerste trimester in een hemofiliebehandelcentrum. Het advies is hen tevens te verwijzen naar een klinisch geneticus. De klinisch geneticus kan aan de hand van de familieanamnese nazoeken of de oorzakelijke mutatie bij patiënte of in de familie reeds bekend is ofwel genetisch onderzoek verrichten (bij voorkeur echter preconceptioneel, zie Ad 1). Dit geldt dus ook als de aanstaande vader een autosomaal dominante vorm van ernstige type 1 of type 2 VWD heeft. Type 3 VWD erft autosomaal recessief over.

Als de zwangere of haar partner is aangedaan met een ernstige vorm van VWD type 3 met autosomaal recessieve overerving, zijn de risico's voor het kind op het hebben van VWD afhankelijk van de kans op dragerschap bij de partner. Ga na of de partner een verhoogde kans heeft om ook een drager of draagster te zijn. Bijvoorbeeld als er sprake is van een consanguine relatie of bij een positieve familieanamnese.

Het tijdstip van invasieve, prenatale diagnostiek hangt samen met de keuze van de zwangere en haar partner in overleg met de klinisch geneticus. Indien het paar kiest voor beëindiging van de zwangerschap als de foetus een ernstige vorm van VWD heeft, dan wordt verwezen naar de gang van zaken zoals beschreven in de richtlijn hemofilie. Dit is zelden het geval. Indien het paar kiest voor een vruchtwaterpunctie om de diagnose van een ernstige vorm van VWD vast te stellen ten behoeve van het obstetrisch beleid, wordt dit rond 32-34 weken zwangerschap verricht. Er is waarschijnlijk geen verhoogde kans op een vroeggeboorte of foetale complicatie bij een vruchtwaterpunctie in het derde trimester. Direct voorafgaande aan een eventuele vlokcentest of vruchtwaterpunctie dient wel zo nodig aan de moeder stollingsfactorcorrectie te worden gegeven m.b.v. VWF/FVIII concentraat met eenmalig een beoogde piekspiegel FVIII:C en VWF:Act  $\geq 50$  IE/dL.

Het doel van de late vruchtwaterpunctie is het aanpassen van het beleid durante partu indien de foetus een ernstige vorm van VWD heeft, aangezien dan een atraumatische partus dient te worden nagestreefd. Als er sprake is van een ernstige vorm van VWD, dan bestaat er naast een atraumatische partus ook een indicatie voor een bevalling in een ziekenhuis met een hemofiliebehandelcentrum. Bij een neonaat met (mogelijk) ernstige VWD, d.w.z. ernstige type 1, type 2 en type 3 VWD is het advies de bevalling zo atraumatisch mogelijk te laten verlopen, conform de richtlijn bij hemofilie. Als niet bekend is of de foetus mogelijk is aangedaan met mogelijk ernstige VWD, is er ook een indicatie voor een bevalling in een ziekenhuis met een hemofiliebehandelcentrum. Bij een 'atraumatische partus' zijn het plaatsen van een schedelelektrode, het doen van microbloedonderzoek, een vaginale stuitbevalling en met name een vaginale kunstverlossing (vacuüm- en forcipale extractie) alsook intramusculaire injecties bij de neonaat gecontra-indiceerd.

Omdat het advies 'atraumatische partus' bij een foetus met een ernstige vorm van VWD er in de praktijk toe leidt dat sneller wordt overgegaan tot een keizersnede met daarbij behorende hogere maternale risico's, is het belangrijk om in het geval van een verhoogde kans op een foetus met ernstige vorm van VWD expliciet de mogelijkheid van prenatale diagnostiek ten behoeve van het obstetrische beleid, in het bijzonder m.b.t. het beleid gericht op de foetus, met het paar te bespreken. De maternale risico's van een keizersnede zijn niet alleen geldend voor de index zwangerschap maar ook voor de zwangerschappen daarna.

#### **Ad aanbeveling 7:**

Intracraniële bloedingen zijn zelden beschreven bij neonaten met VWD, slechts een enkele casus. Een keizersnede dient daarom alleen te worden verricht op obstetrische indicaties. Op theoretische gronden is het advies de bevalling zo atraumatisch mogelijk te laten verlopen bij een neonaat met (mogelijk) ernstige VWD, d.w.z. type 1 met onvoldoende respons op DDAVP, type 2 en type 3 VWD, conform de richtlijn bij hemofilie. In noodsituaties waarbij conversie naar een sectio meer risico's oplevert dan een kunstverlossing, heeft een forcipale extractie de voorkeur boven een vacuümextractie. Bij een instrumentele bevalling dient altijd de kinderarts geconsulteerd te worden om een intracraniële bloeding uit te sluiten en zo nodig met spoed bloedstollingsdiagnostiek in te zetten.

Bij neonaten met (mogelijk) niet-ernstige type 1 VWD is het bloedingsrisico rondom de partus dermate laag door spontane stijging van vWF en FVIII rondom de partus, dat dit niet opweegt tegen de hogere maternale risico's bij een atraumatische partus. Type 1 VWD wordt als niet-ernstig beschouwd als de aangedane ouder een goede respons heeft op DDVAP, danwel spontane normalisatie van VWF:Act en FVIII:C in de loop van de zwangerschap (stijging VWF:Act en FVIII:C  $\geq 80$  IE/dL) (Kadir, 1998; Lak, 2000; Nichols, 2008; Wetzstein, 2006).



## III. Verantwoording

### Algemeen

#### *Autorisatie datum en geldigheid:*

Elke 3 jaar bepaalt het bestuur van de Nederlandse Vereniging van Hemofiliebehandelaars of deze richtlijn of module nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn om een herzieningstraject te starten. De Nederlandse Vereniging van Hemofiliebehandelaars is als houder van deze richtlijn de eerst verantwoordelijke wat betreft de actualiteit van deze richtlijn. De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijke verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de eerstverantwoordelijke over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

#### *Initiatief en autorisatie:*

Initiatief: Nederlandse Vereniging van Hemofiliebehandelaars

Geautoriseerd door:

Nederlandse Vereniging voor Hematologie (NVvH)

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK)

Nederlandse Vereniging van Internisten Vasculaire Geneeskunde (NVIVG)

Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG)

Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN)

#### *Doel en doelgroep:*

##### Doel

Ontwikkelen van een multidisciplinaire, 'evidence-based' richtlijn voor het beleid bij ziekte van Von Willebrand.

##### Doelgroep

De richtlijn beoogt een praktisch handvat te bieden aan "professionals" die betrokken zijn bij de diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met de ziekte van Von Willebrand. Op de website [www.hematologienederland.nl](http://www.hematologienederland.nl) wordt de patiënt informatie aangepast aan de inhoud van deze richtlijn.

#### *Implementatie:*

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren. De richtlijn is/wordt digitaal verspreid onder alle relevante beroepsgroepen. Daarnaast wordt er een toelichting op de richtlijn aangeboden aan het Nederlands Tijdschrift voor Hematologie. Ook is de richtlijn in te zien op de website van de Nederlandse Vereniging voor Hematologie en zal een link naar de richtlijn geplaatst worden op de website van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

## Ontwikkeling

### *Samenstelling werkgroep:*

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2017 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met hemofilie en vertegenwoordigers van de patiënten (zie hiervoor de samenstelling van de werkgroep). De werkgroep leden zijn door hun (beroeps)verenigingen gemandateerd voor deelname. De werkgroep werkte gedurende 2,5 jaar aan de totstandkoming van de richtlijn.

De werkgroep is verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze richtlijn en bestond uit:

- Prof. Dr H.C.J. Eikenboom, internist-hematoloog/vasculair geneeskundige LUMC (NVHB, tevens namens NVIVG) – voorzitter, hoofdredactie
- Dr E.A.M. Beckers, internist-hematoloog Maastricht UMC (NVHB) - hoofdredactie
- Dr M.H. Cnossen, kinderarts-hematoloog Erasmus MC-Sophia Kinderziekenhuis (NVHB, tevens namens NVK) - hoofdredactie
  
- Dr K.P.M. van Galen, internist-hematoloog UMCU (NVHB)
- Dr M.J.H.A. Kruij, internist-hematoloog Erasmus MC (NVHB)
- Dr D.E. Fransen van de Putte, klinisch geneticus UMCU (Vereniging Klinische Genetica Nederland, VKGN)
- Dr M.F.C.M. Knapen, gynaecoloog-perinatoloog, Erasmus MC (Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, NVOG)
  
- Prof. Dr F.W.G. Leebeek, internist-hematoloog Erasmus MC (NVHB, tevens namens NVvH)
- Prof. Dr K. Meijer, internist-hematoloog UMCG (NVHB, tevens namens NVvH)
  
- Dhr. S.L.A. Meijer (Nederlandse Vereniging van Hemofilie-Patiënten, NVHP)
- Dhr. A. Plat (Nederlandse Vereniging van Hemofilie-Patiënten, NVHP)

Met ondersteuning van:

- Overige leden van de NVHB hebben tijdens het proces opgetreden als klankbord

### *Belangenverklaringen:*

De werkgroep leden hebben schriftelijk verklaard of ze in de laatste vijf jaar een (financieel ondersteunde) betrekking onderhielden met commerciële bedrijven, organisaties of instellingen die in verband staan met het onderwerp van de richtlijn. In onderstaande tabel wordt een overzicht gegeven met de belangen van bij de ontwikkeling van deze richtlijn betrokken personen.

Naam	Belangen
H.C.J. Eikenboom	Onderzoekbeurs: CSL Behring Sprekersgeld: Roche, Celgene Reisbeurs: Roche
E.A.M. Beckers	Onderzoekbeurs: Bayer
M.H. Cnossen	Onderzoek-, onderwijs- en reisbeurzen: Pfizer, Baxter/Baxalta/Shire, Bayer Schering Pharma, CSL Behring, Sobi Biogen, Novo Nordisk, Novartis, Nordic Pharma Steering board: Roche, Bayer

K.P.M. van Galen	Onderzoekbeurs: CSL Behring, Bayer
M.J.H.A. Kruij	Onderzoekbeurs: Pfizer, Sobi, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, Bayer
D.E. Fransen van de Putte	geen
M.F.C.M. Knapen	geen
F.W.G. Leebeek	Onderzoekbeurs: CSL Behring, Takeda (Shire), uniQure Consultant: uniQure, BioMarin, Takeda Lid DSMB: Roche
K. Meijer	Onderzoekbeurs: Bayer, Pfizer, Sanquin, Sprekersgeld: Bayer, Sanquin, Boehringer Ingelheim, BMS, Aspen Reisbeurs: Bayer Consultant: uniQure
S.L.A. Meijer	geen
A. Plat	geen

*Inbreng patiënten perspectief:*

In deze richtlijn worden de patiënten vertegenwoordigd door afgevaardigden van de Nederlandse Vereniging van Hemofilie-Patiënten (NVHP).

*Methode ontwikkeling:*

Voor de uitgangsvraag is een systematische literatuursearch verricht.

*Werkwijze:*

Er werd voor de uitgangsvraag aan de hand van specifieke zoektermen gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke studies in de elektronische database van CENTRAL, Cochrane library, MEDLINE, EMBASE, CINAHL. Tevens werd aanvullend gezocht naar studies aan de hand van de literatuurlijsten van de geselecteerde artikelen. In eerste instantie werd gezocht naar studies met de hoogste mate van bewijs. De geselecteerde artikelen werden gebruikt om de uitgangsvraag te beantwoorden. De databases waarin is gezocht, de zoekactie of gebruikte trefwoorden van de zoekactie en de gehanteerde selectiecriteria zijn te vinden bij de uitgangsvraag.