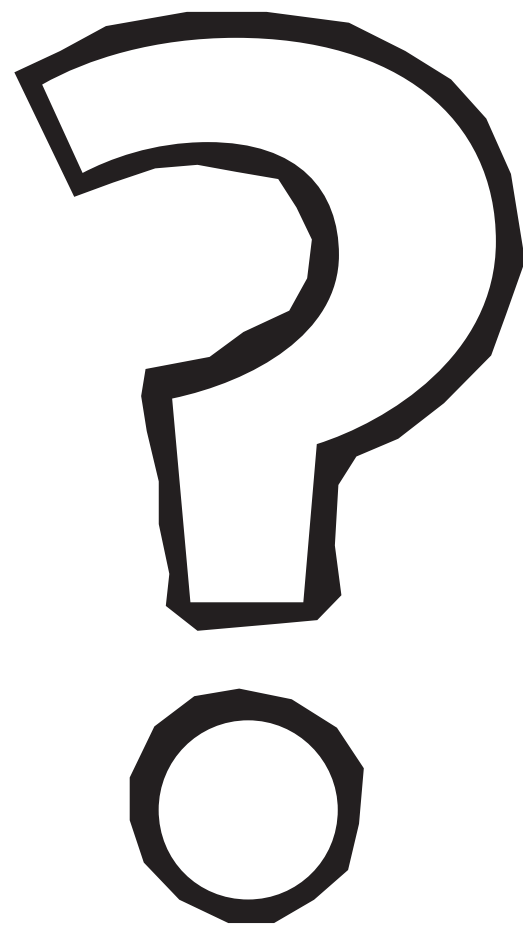


110 vragen en antwoorden

over draagsterschap van hemofilie





Inhoudsopgave

Inleiding	
1. Hemofilie	4
2. Bloedstolling	6
3. Erfelijkheid	7
4. Draagsters	11
5. Draagsteronderzoek	13
6. Stollingsonderzoek bij (mogelijke) draagsters	15
7. Draagsters met een laag stollingspercentage	15
8. Medische ingrepen en blessures	16
9. Medicatie	19
10. Kinderwens	21
11. Erfelijkheidsonderzoek	22
12. Prenataal erfelijkheidsonderzoek	23
13. Pre-implantatie diagnostiek: alleen dochters	25
14. Zwangerschap en bevalling	26
15. Hemofiliebehandelcentra in Nederland	28
16. Klinisch genetische centra	30
Handige websites	
Colofon	

Inleiding

Al in de Babylonische Talmud in de vijfde eeuw blijkt dat men rekening hield met een geslachtsgebonden overerving van hemofilie. Als in die tijd twee zonen overleden aan een nabloeding na een circumcisie (besnijdenis), dan hoefde de derde zoon de ingreep niet te ondergaan. In 1803 is de eerste publicatie over de overerving van hemofilie verschenen en is bekend dat erfelijkheid een cruciale rol speelt bij hemofilie. Hoewel mannen met hemofilie altijd de erfelijke aanleg doorgeven aan hun dochters, zijn er nog steeds dochters van mannen met hemofilie die niet weten dat zij per definitie draagster zijn. Elders in deze brochure volgt een verdere uitleg hierover. Vaak heerst de opvatting dat draagsters geen tot weinig klachten hebben. Onderzoek heeft uitgewezen dat ook draagsters last kunnen hebben van een verhoogde bloedingsneiging.

De consequenties van draagsterschap kwam vaak pas in beeld als er een kindervens was of tijdens een zwangerschap. Sinds begin jaren tachtig is er erfelijkheidsadviesing beschikbaar, en hiermee kwam er meer aandacht voor draagsteronderzoek en goede en tijdige informatie over de mogelijkheden voor gezinsplanning. Dit bevordert de keuzevrijheid in het wel of geen risico nemen om een kind met hemofilie te krijgen, en maakt ouders bewust wat draagsterschap voor een dochter kan betekenen.

Het was al sinds 1970 bekend dat draagsters wel degelijk een verminderde stolling kunnen

hebben. Echter, hier werd zelden aandacht aan besteed. Gelukkig is dat de laatste jaren veranderd. Alle (mogelijke) draagsters wordt nu geadviseerd om al op de kinderleeftijd het stollingspercentage van factor VIII of IX te laten bepalen. Uit onderzoek blijkt dat twintig tot dertig procent van de draagsters nabloedingen heeft na een medische ingreep. Het risico op nabloedingen voor draagsters is mogelijk twee tot drie maal hoger dan voor niet-draagsters. Sommige draagsters van hemofilie A en B hebben in feite milde hemofilie. Bij uitzondering kan een draagster ook matig-ernstige of ernstige hemofilie hebben. Zij worden hetzelfde behandeld als jongens met hemofilie.

In deze brochure zullen alle facetten van het draagsterschap worden belicht. De brochure is nooit af. Mocht u vragen missen in deze brochure, laat u het ons weten.

De antwoorden zijn gebaseerd op de huidige kennis en mogelijkheden. U kunt altijd bij uw behandelaar of de NVHP informeren naar nieuwe ontwikkelingen.

Alle draagsters en deskundigen die een bijdrage hebben geleverd aan deze brochure: heel hartelijk dank hiervoor.

Een boek draag je op, een brochure doorgaans niet. Maar toch draagt het bestuur van de Nederlandse Vereniging van Hemofilie-Patiënten deze brochure op aan alle draagsters en toekomstige draagsters van hemofilie.

*Drs. Eugenie M.G.J. Schipper-Reintjes,
draagster en bestuurslid*

1 Hemofilie

1. Wat is hemofilie

Hemofilie is een erfelijke (aangeboren) geslachtsgebonden afwijking van de bloedstolling, die voornamelijk voorkomt bij mannen. De afwijking zit op het X-chromosoom. Dit leidt tot een verminderde bloedstolling en heeft zo een verhoogde bloedingsneiging tot gevolg.

2. Welke vormen van hemofilie zijn er en in welke mate komt hemofilie voor

Hemofilie A, waarbij de factor VIII activiteit geheel of gedeeltelijk ontbreekt, en Hemofilie B, waarbij het factor IX activiteit geheel of gedeeltelijk ontbreekt.

3. Hoe wordt de ernst van hemofilie bepaald

De ernst van de hemofilie wordt bepaald door de hoeveelheid factor VIII of IX die door het lichaam zelf nog wordt geproduceerd. Gesproken wordt van ernstige (minder dan 1%), matig-ernstige (tussen 1 en 5%) en milde hemofilie (meer dan 5%).

4. Is de vorm en mate van hemofilie erfelijk

De vorm van hemofilie én de ernst zijn erfelijk bepaald. Komt in de familie ernstige hemofilie B (minder dan 1% factor IX) voor, dan zullen alle hemofiliepatiënten in deze familie ernstige hemofilie B (minder dan 1% factor IX) hebben. Ditzelfde geldt voor matig-ernstige hemofilie en milde hemofilie.

Voor hemofilie A geldt hetzelfde.

5. Hoe en waar wordt de diagnose gesteld

De diagnose hemofilie wordt gesteld door bloedonderzoek. Deze diagnose kan worden bevestigd met behulp van DNA-onder-

zoek waarbij de mutatie wordt aangetoond. Dit onderzoek wordt verricht in in gespecialiseerde genetische laboratoria. Elk hemofiliebehandelcentrum en grote ziekenhuizen (die geen hemofiliebehandelcentrum zijn) hebben zo'n stollingslaboratorium.

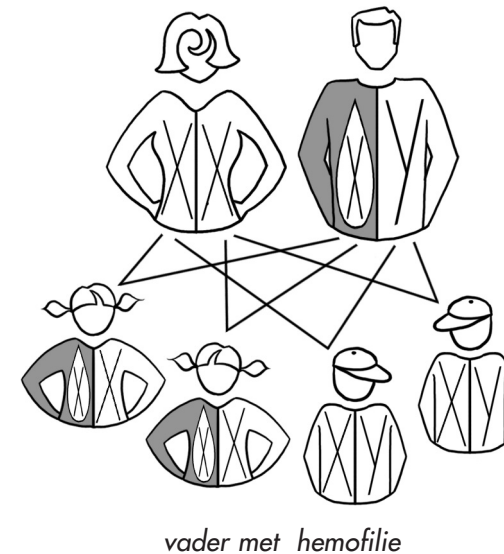
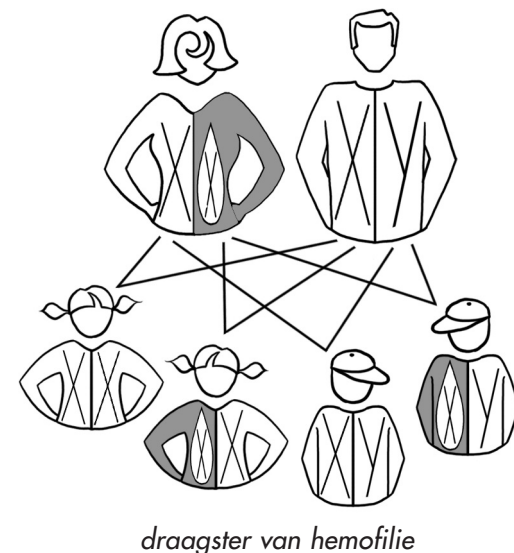
Voor hemofiliebehandelcentra, zie pagina 28.

6. Is bloederziekte hetzelfde als hemofilie

Vroeger werd wel gesproken over 'bloederziekte'. Dit is een andere naam voor hemofilie die tegenwoordig niet meer wordt gebruikt.

7. Hoe krijg je hemofilie

Hemofilie is een erfelijke aandoening waarbij vrouwen de ziekte overdragen en zonen met hemofilie kunnen krijgen. Dochters van hemofiliepatiënten zijn altijd draagster en dochters van draagsters kunnen ook weer draagster zijn. Zij hebben een kans van 50% om ook draagster te zijn. Voor uitleg: zie hoofdstuk Erfelijkheid.



8. Kan hemofilie ook spontaan optreden

Bij 30% - 50% van de kinderen die met hemofilie worden geboren, is er sprake van een spontane mutatie. Zij zijn de eerste patiënt met hemofilie in een familie. Bij deze hemofiliepatiënt (of zijn moeder) is de overerfbare DNA-afwijking (mutatie) als eerste, dus nieuw ontstaan.

Hemofilie is aangeboren en ontstaat niet 'spontaan' gedurende het leven.

9. Toch wel eens gehoord dat hemofilie later in het leven spontaan kan ontstaan, is dit een fabeltje

Dit is geen fabeltje, maar dan is er sprake van verworven hemofilie. Deze ziekte is niet erfelijk en komt zowel bij mannen als vrouwen voor. Er is dan sprake van afbraak van het eigen factor VIII.

10. Kun je erfelijke hemofilie ook op latere leeftijd krijgen

Nee, hemofilie is altijd aangeboren. Wel kan de diagnose soms op latere leeftijd worden gesteld. Veelal is dan sprake van milde hemofilie.

11. Vrouwen kunnen toch ook een laag stollingspercentage hebben

Er zijn inderdaad vrouwen die een zodanig laag factor VIII of IX percentage hebben dat zij behandeld moeten worden als een hemofiliepatiënt. Oorzaak: zie ook hoofdstuk 3, Erfelijkheid.

12. Kunnen vrouwen dan toch hemofilie hebben

Ja, bij een klein deel van de draagsters is het stollingspercentage zo laag dat je van hemofilie kunt spreken. Meestal gaat het dan om de milde vorm, bij uitzondering om matig ernstige of ernstige hemofilie.

13. Is hemofilie te genezen

Nee, hemofilie kan niet worden genezen. Wel is goede behandeling van hemofilie mogelijk met behulp van stollingsfactorconcentraten.

2 Bloedstolling

14. Wat is de bloedstolling

Bloedstolling is een zeer ingewikkeld, maar ingenieus proces dat uw leven lang aan het werk is om wondjes te dichten, zowel inwendig als uitwendig.

15. Waaruit bestaat bloed

Bloed bestaat uit bloedplasma (met o.a. stollingseiwitten), bloedplaatjes, witte bloedlichaampjes en rode bloedlichaampjes.

16. Hoe vindt de bloedstolling plaats

Het proces van de bloedstolling wordt in twee delen gesplitst, te weten de 'eerste bloedstolling' en de 'tweede bloedstolling'. In medische termen heet dit de primaire hemostase en de secundaire hemostase. Hemostase is een ander woord voor bloedstolling.

Primaire hemostase

Voor deze 'eerste' bloedstolling zijn bloedplaatjes nodig. Bij een wondjes verzamelen de bloedplaatjes zich om het gat te dichten. Zij vormen een soort plug van losse stenen. De 'Willebrandfactor' (een stollingseiwit) fungeert als 'lijm' tussen de bloedplaatjes.

Secundaire hemostase

In de 'tweede fase' van de bloedstolling ontstaat er een netwerk om de bloedplaatjes van fibrine, een soort 'cement'. Fibrine is een soort cement. Dit zorgt ervoor dat het bloedstolsel stevig is. Ondertussen kan de kapotte vaatwand worden gerepareerd.

17. Wat gaat er bij hemofilie mis

Bij hemofilie wordt het netwerk ('cement') niet goed aangemaakt door een tekort aan een van de stollingseiwitten. De secundaire

hemostase, tweede bloedstolling verloopt dus niet goed.

18. Wat is het gevolg als dit netwerk niet goed wordt aangemaakt

Het netwerk valt uit elkaar en er ontstaat een nabloeding, een blauwe plek of een gewrichts- of spierbloeding.

19. Bloedt iemand met hemofilie meer dan iemand zonder hemofilie

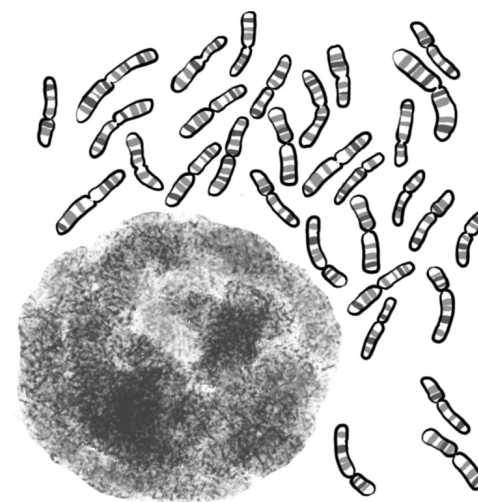
Iemand met hemofilie bloedt niet meer dan een persoon zonder hemofilie, maar langer. Het bloed stolt dus wel, maar bij hemofilie is het stolsel minder sterk. Vaak is toch een behandeling nodig om het stollen te bevorderen en het stolsel sterker te maken. Kleine sneetjes en schaafwonden geven meestal geen problemen, tenzij het korstje eraf valt.



3 Erfelijkheid

20. Hoe ziet overerving er schematisch uit

Een mens heeft 23 paar, ofwel 46 chromosomen. Een kind krijgt zowel van zijn moeder als van zijn vader, één van de twee chromosomen van een paar doorgegeven. Zo heeft het kind weer 46 chromosomen: de helft van vader en de helft van moeder. Het drieëntwintigste paar bevat een X en Y, deze worden de geslachtschromosomen genoemd.



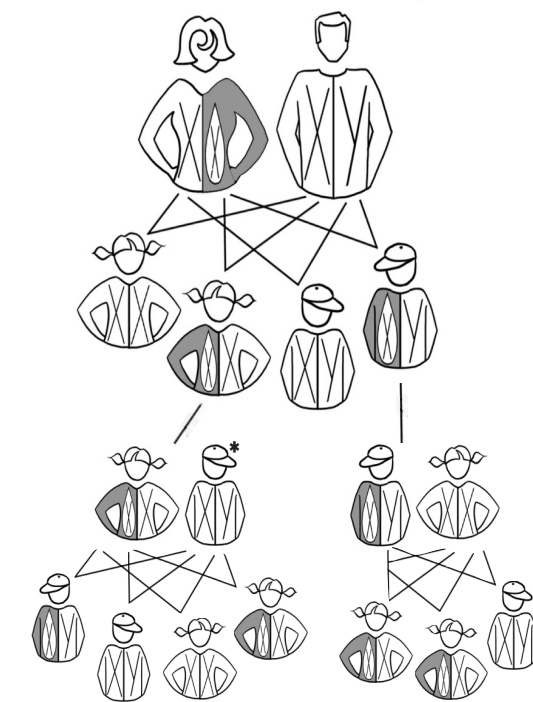
21. Hebben vrouwen en mannen hetzelfde chromosoompatroon

Nee, er is een verschil. En dit verschil bepaalt of iemand een vrouw of een man is. Een vrouw beschikt over twee X-chromosomen (XX). De man beschikt over één X-chromosoom en een Y-chromosoom (XY). Het Y-chromosoom bevat de informatie voor een ontwikkeling als man.

22. Waarom heeft de man hemofilie bij een 'aangedane X' van de moeder

Hemofilie, het tekort aan stollingsfactor VIII of IX, wordt veroorzaakt door een afwijking in het factor VIII-gen of het factor IX-gen

op het X-chromosoom. Een man heeft één X-chromosoom, geërfd van zijn moeder, en dus één factor-VIII en IX-gen. Wanneer dit ene factor-VIII of IX-gen afwijkend is zal hij hemofilie hebben.

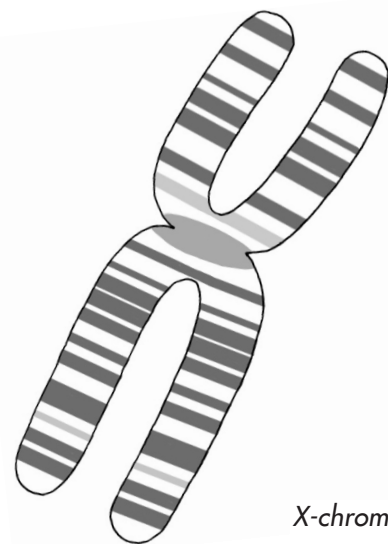


23. Waarom kunnen zonen van hemofiliepatiënten geen hemofilie hebben

Voor een zoon is een X en een Y nodig. De X komt van moeder en de Y van vader. De Y bepaalt het mannelijk geslacht en heeft met de bloedstolling niets te maken. De genetische afwijking die hemofilie veroorzaakt, zit op het X-chromosoom. De aanleg voor hemofilie wordt dus nooit doorgegeven via de Y.

* Zie schema vraag 22 uiterst rechts

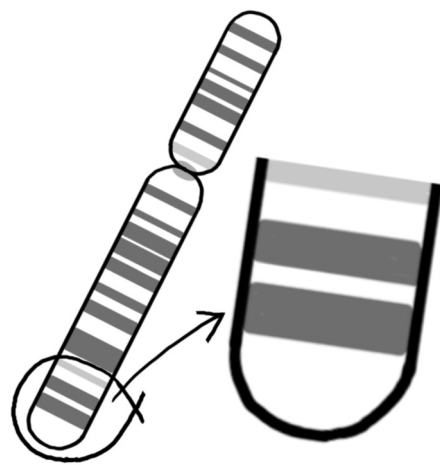
Hoe ziet een (X-)chromosoom er uit



X-chromosoom

24. Waar liggen de genen voor factor VIII en IX op het X-chromosoom

De genen voor factor VIII en IX liggen dichtbij elkaar op het onderste uiteinde van het X-chromosoom. Deze genen zijn weer onder te verdelen in kleinere eenheden die exonen worden genoemd. De exonen bevatten de feitelijke code voor de aanmaak van het stollingseiwit.



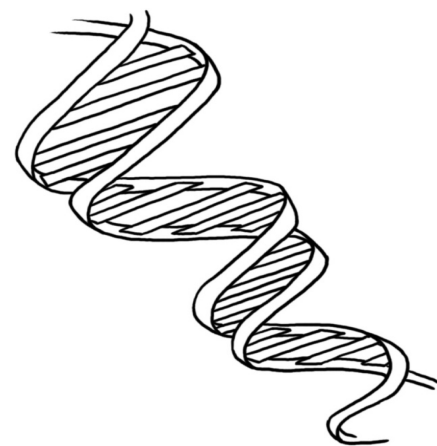
detail X-chromosoom

Het factor VIII-gen telt 26 exonen.
Het factor IX-gen bevat acht exonen.

Elk exon bestaat op zijn beurt weer uit enkele honderden tot duizenden zogenaamde basenparen die achter elkaar gerangschikt zijn als kralen aan een snoer. Het gehele factor VIII-gen bestaat uit meer dan 186.000 basen, het factor IX-gen is kleiner en bevat 34.000 basen.

25. Wat voor soorten basen zijn er

Er zijn vier verschillende soorten basen aangegeven, als A,C,G of T. Een enkele verandering in de base--volgorde (een C in plaats van een T bijvoorbeeld) kan voldoende zijn om hemofilie A of B te veroorzaken, omdat de code daardoor ernstig verstoord kan worden. Ook kan een deel van een gen, en bij uitzondering het hele gen ontbreken. Dat is ook het geval bij een 'inversie'. Een inversie is de DNA-afwijking die bij ongeveer veertig procent van de mensen met ernstige hemofilie A voorkomt.



DNA spiraal

26. Waarom hebben draagsters meestal geen hemofilie

Draagsters hebben naast het X-chromosoom met het afwijkende factor VIII- of IX-gen ook nog een normaal X-chromosoom. Dit compenseert zodat de meeste draagsters voldoende stollingsfactor hebben voor een normale bloedstolling.

27. Wat kan de oorzaak zijn van een laag stollingspercentage bij vrouwen

Er kan sprake zijn van meer of mindere extreme lyonisatie. Dat is het mechanisme dat er voor zorgt dat gezonde vrouwen niet 200% factor VIII (of IX) hebben maar 100% net als mannen. De reden is dat in iedere cel maar één van de twee X-chromosomen actief is. Normaal is de helft van de normale en de helft van de afwijkende X-chromosoom actief. Een enkele keer slaat de balans naar één kant door. Wordt in de meeste cellen het normale X-chromosoom uitgeschakeld, dan kan een draagster een te laag stollingspercentage hebben. Een tweede oorzaak kan zijn dat een vrouw twee afwijkende X-chromosomen heeft geërfd, bijvoorbeeld als de vader hemofilie heeft én de moeder draagster is.

28. Wat is lyonisatie

Bij vrouwen is in iedere cel maar één van de twee X-chromosomen actief. Als een vrouw draagster is zal in het algemeen het normale en het afwijkende X-chromosoom net zo vaak uitgeschakeld zijn. Daardoor hebben draagsters gemiddeld circa 50% factor VIII (of IX). Hoe meer normale X-chromosomen inactief zijn, hoe lager het stollingspercentage. In zeldzame gevallen worden alle gezonde X-chromosomen uitgeschakeld en heeft de vrouw dus ernstige

hemofilie. Lyonisatie is meestal de oorzaak van milde hemofilie bij vrouwen.

29. Is de mutatie in het DNA voor iedere familie met hemofilie hetzelfde

Nee, de afwijking wisselt per familie. Er zijn honderden verschillende afwijkingen bekend, zowel voor hemofilie A als hemofilie B. Alleen bij ernstige hemofilie A wordt in ongeveer 40% dezelfde DNA-mutatie gevonden. Dit is de 'inversie'.

30. Hoeveel procent kans heeft een draagster op een kind met hemofilie

Draagsters hebben bij elke zwangerschap 25% kans op een kind met hemofilie. Vrouwen die op grond van DNA onderzoek geen draagster blijken te zijn, hebben geen verhoogd risico.

31. Als het om een zoon gaat hoeveel procent kans heeft hij dan op hemofilie

Draagsters hebben 50% kans dat zij de aanleg voor hemofilie doorgeven aan hun zonen. Als de aanleg is doorgegeven, heeft de zoon ook hemofilie. Heeft de zoon het gezonde X-chromosoom geërfd, dan heeft hij geen hemofilie.

32. Als de zoon geen hemofilie heeft, kan hij dan de erfelijke aanleg nog doorgeven aan zijn kinderen

Nee, dat kan niet, hij bezit immers niet het 'aangedane X-chromosoom' van zijn moeder.

33. Hoeveel procent kans heeft een draagster om het draagsterschap door te geven aan haar dochter

Draagsters hebben 50% kans dat zij het draagsterschap doorgeven aan hun →

dochters. Is het aangedane X-chromosoom doorgegeven, dan is de dochter draagster.

34. Zit hemofilie altijd in de familie

Nee, er kan ook sprake zijn van een spontane mutatie. Bij ongeveer dertig tot vijftig procent van de mensen met hemofilie ontstaat de afwijking spontaan, dat wil zeggen, de patiënt is de eerste en enige persoon met hemofilie in de familie. De mutatie, de afwijking in het DNA, is dan nog maar recent in de familie ontstaan. Meestal is de moeder de eerste draagster in de familie.

35. Kan de aanleg voor hemofilie al eerder in de familie voorkomen zonder dat er een jongetje met hemofilie wordt geboren

Dat kan in principe wel, maar hoe meer 'gezonde' jongens/mannen er in de familie voorkomen hoe kleiner de kans is. Als een kind de eerste en enige met hemofilie in de familie is, kan de mutatie (verandering) in het erfelijk materiaal als eerste bij het kind met hemofilie ontstaan zijn (spontane mutatie). Maar het kan ook zijn dat de afwijking bij de moeder of zelfs bij de grootmoeder is ontstaan. Omdat vrouwen meestal geen klachten hebben, wordt de hemofilie dan niet eerder ontdekt. Pas wanneer een jongetje wordt geboren die de mutatie erft komt dit aan het licht. Als eenmaal een spontane mutatie heeft plaats gevonden, is dit vervolgens erfelijk en kan het doorgegeven worden op dezelfde manier zoals hierboven is beschreven. Tenslotte kan het ook voorkomen dat familieleden niet weten dat hemofilie in de familie voorkomt waardoor het lijkt dat het om een geïsoleerd 'spontane' patiënt gaat.



36. Wat is kiembaanmosaïcisme

Wanneer de moeder van een geïsoleerde patiënt geen draagster blijkt te zijn, heeft zij toch een verhoogd risico van ongeveer 7% om een tweede kind met hemofilie te krijgen. Dit komt omdat niet één eikel, waar haar eerste zoon met hemofilie uit is ontstaan, maar meerdere van haar eicellen de aanleg voor hemofilie kunnen bevatten. Dit noemt men kiembaanmosaïcisme

Kiembaanmosaïcisme kan ook voorkomen in een gezonde grootvader of gezonde grootmoeder van de hemofiliepatiënt; een deel van de zaad- of eicellen bevat dan de mutatie; zijzelf zijn gezond oftewel geen draagster, maar toch kunnen zij de mutatie aan meer dochters doorgegeven hebben.

37. Kan de ernst van hemofilie in een familie verschillend zijn

De ernst van de hemofilie in een familie is doorgaans constant. Wanneer er ernstige hemofilie in de familie voorkomt zullen ook 'nieuwe jongens met hemofilie' aan de ernstige vorm lijden. Dat geldt ook voor matig-ernstige hemofilie en milde hemofilie. Wel kan het klinische beeld wat verschillen per patiënt, ook al hebben ze eenzelfde stollingspercentage.

4 Draagsters

38. Wat is een draagster

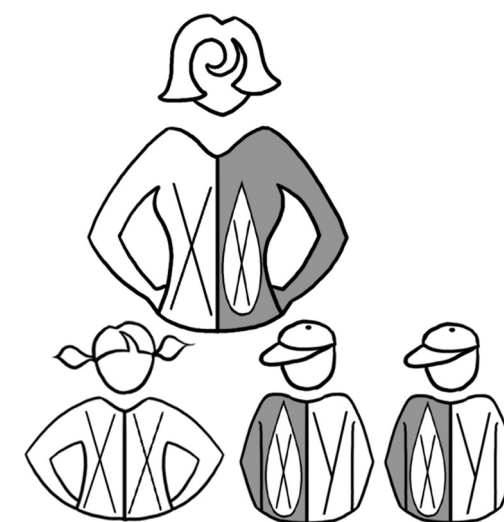
Een draagster is letterlijk 'de draagster van de erfelijke aanleg voor een bepaalde aandoening', in ons geval hemofilie.

39. Kun je, zonder onderzoek van tevoren weten of je draagster bent

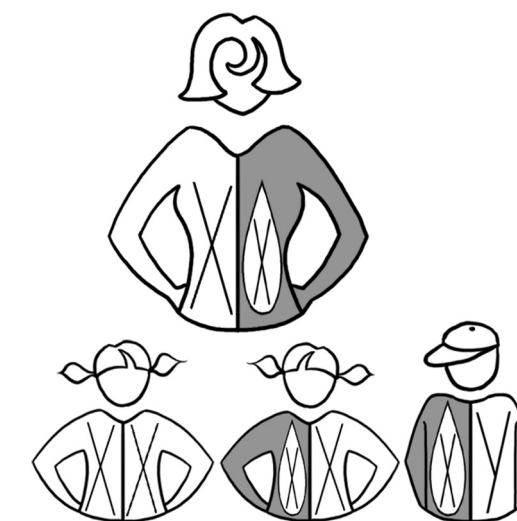
Ja, vrouwen die een vader hebben met hemofilie zijn per definitie draagster. Evenals vrouwen die zelf een kind hebben met hemofilie en bij wie hemofilie in de familie voorkomt. Dit worden obligate (zekere) draagsters genoemd

Zeker draagster zijn:

- een vrouw met minimaal twee zoons met hemofilie
- een vrouw met één zoon met hemofilie en een dochter die draagster is.



vrouw met minimaal twee zoons met hemofilie



vrouw met één zoon met hemofilie en een dochter die draagster is

40. Wanneer heb je onderzoek nodig om te weten of je draagster bent

Wanneer er sprake is van hemofilie in de familie van moeders kant, of wanneer een vrouw als eerste in een familie een kind met hemofilie heeft gekregen. Dit kan worden getest in een Universitair Medisch Centrum op de polikliniek Klinische Genetica of in de Van Creveldkliniek, afdeling hematologie UMC Utrecht. Dit kan via een verwijzing van elk hemofiliebehandelcentrum. Iedere huisarts of specialist kan verwijzen voor een erfelijkheidsonderzoek.

41. Wie is obligaat draagster

- dochter van een hemofiliepatiënt (het betreft hier alle dochters)
- moeder met 1 zoon en een broer, oom, neef, opa met hemofilie
- moeder van 2 of meer zonen met hemofilie
- moeder met 1 zoon met hemofilie en een dochter die draagster is en eventueel al een zoon met hemofilie heeft

5 Draagsteronderzoek

42. Wie is mogelijk draagster

- zus van hemofiliepatiënt
- een vrouw met een grootvader, oom of neef met hemofilie aan moederszijde van de familie
- moeder met 1 zoon met hemofilie bij wie de ziekte verder niet in de familie voorkomt
- dochter van een draagster

43. Wanneer weet je zeker of je draagster bent

Wanneer je op grond van de stamboom obligaat draagster bent. Of wanneer DNA-onderzoek heeft aangetoond dat je draagster bent. Alleen stollingsonderzoek geeft minder zekerheid.

44. Ik heb geen klachten, kan ik dan toch draagster zijn

Ja, vrouwen die draagster zijn hebben doorgaans geen of weinig klachten over bloedingen, tenzij zij een verlaagd factor VIII of IX hebben. Een normaal factor VIII- of IX-gehalte wil dus niet zeggen dat iemand geen draagster is.

45. Is de familiegeschiedenis belangrijk bij draagsteronderzoek

De kans op draagsterschap is afhankelijk van de familiegeschiedenis. Zoals al eerder gesteld zijn obligate draagsters vrouwen die op grond van de familiegeschiedenis zeker draagster zijn.

Voor mogelijke draagsters is er sprake van een kans op draagsterschap. Deze kans is afhankelijk van de relatie tot de hemofiliepatiënt(-en) en het familiair of geïsoleerd voorkomen van hemofilie. Als hemofilie in de familie voorkomt is de kans op draag-

sterschap voor een vrouw die een broer met hemofilie heeft 50% en voor een vrouw die een oom met hemofilie heeft, 25%. De moeder van een geïsoleerde hemofiliepatiënt, dus van een patiënt die de eerste en enige is in zijn familie, heeft 80% kans om draagster te zijn.

46. Mijn zoon is de enige met hemofilie in de familie, is draagsteronderzoek dan belangrijk

30% - 50% van de kinderen die met hemofilie worden geboren zijn de eerste en enige patiënt met hemofilie in een familie, men spreekt ook wel van een geïsoleerde patiënt. De overerfbare DNA afwijking is dan pas recent in de familie ontstaan (spontane mutatie). In 80% blijkt de moeder toch al draagster te zijn.

Draagsteronderzoek is dus zeker belangrijk voor de moeder, zussen en andere vrouwelijke familieleden van een geïsoleerde patiënt.

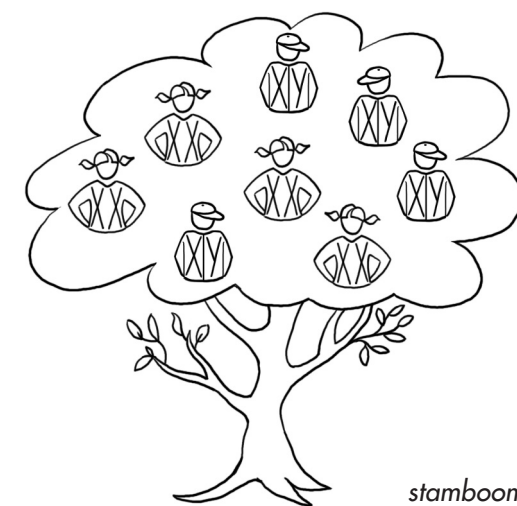


47. Waar dient draagsteronderzoek voor

Dit dient om na te gaan of een vrouw draagster is van hemofilie en daardoor kans heeft kinderen met hemofilie te krijgen. Dit onderzoek wordt uitgevoerd aan de hand van stamboomgegevens en bloedonderzoek.

48. Wat is stamboomonderzoek en wanneer is dit nodig

Bij een stamboomonderzoek wordt een stamboom getekend waarbij wordt aangegeven wie in de familie hemofilie heeft en wie niet.



Voor erfelijkheidsonderzoek is altijd een stamboom nodig. Er worden gegevens over de familie gevraagd, bijvoorbeeld wie wel en wie geen hemofilie heeft en om welke vorm en ernst het gaat. Aan de hand hiervan wordt een stamboom getekend. Dit maakt het mogelijk om te bepalen in hoeverre hemofilie in de familie voorkomt, of er sprake is van een nieuwe 'familie', en wie er (mogelijk) draagster zijn.

49. Is stamboomonderzoek voldoende om het draagsterschap te bepalen

Voor een deel van de vrouwen wel. Zij blijken op grond van de stamboom obligate (zekere) draagster te zijn. Maar voor andere vrouwen kan alleen een kans op het draagsterschap worden afgeleid. Dit kan een eerste indicatie zijn voor de noodzaak om verder onderzoek te verrichten. Het vervolgonderzoek is het DNA-onderzoek.

50. Wat is DNA-onderzoek

Dit is het onderzoek van het erfelijke materiaal zelf. Hierbij wordt onderzoek gedaan naar de afwijking, de mutatie in het DNA, die de hemofilie in de familie veroorzaakt.

Draagsteronderzoek is alleen mogelijk wanneer eerst in de familie wordt onderzocht welke afwijking in het DNA de hemofilie veroorzaakt. Dit onderzoek vindt bij voorkeur plaats bij een patiënt met hemofilie. Degene die om advies vraagt, moet zelf eventueel de familieleden om medewerking vragen. In veel families is inmiddels de mutatie bekend. Dan kan direct onderzoek naar het draagsterschap worden gedaan. Deze techniek maakt het voor de meeste vrouwen mogelijk om met zekerheid te weten te komen of zij wel of geen draagster zijn.

Voor DNA-onderzoek is bloedafname nodig.

51. Levert DNA-onderzoek altijd voldoende informatie

Nee, in een enkel geval wordt met de huidige technische mogelijkheden geen duidelijke afwijking in het DNA aangetoond. Dan kan stollingsonderzoek verdere ophel-

dering verschaffen. Bij stollingsonderzoek wordt de hoeveelheid stollingsfactor VIII of IX gemeten. Echter, een normaal stollingsfactorpercentage sluit draagsterschap niet uit!

52. Hoe lang bewaart de afdeling Klinische genetica onze gegevens

De verzamelde gegevens blijven meerdere generaties bewaard. De verzamelde gegevens in de familiestamboom zijn weer van belang voor andere (mogelijke) draagsters van diezelfde familie.

53. Voor wie is draagsteronderzoek zinvol
Draagsteronderzoek is van belang voor alle familieleden in de vrouwelijke lijn van mensen met hemofilie, zoals moeder, dochters, zussen, tantes en nichten van moederszijde.

54. Is er een minimum leeftijd voor draagsteronderzoek met behulp van DNA

Uitgangspunt is dat een vrouw weloverwogen de beslissing kan nemen of zij wel of niet wil weten of zij draagster is. Het leeftijds criterium is hiervoor 16 jaar. Dit is vastgelegd in een wettelijke richtlijn: de Wet op de Geneeskundige Behandelingsovereenkomst (WBG0).

55. Mijn dochter van 14 jaar wil het toch wel weten

Het is raadzaam dit eerst als ouders te bespreken met een klinisch geneticus of met een hemofiliebehandelaar. Na uitgebreid overleg met de ouders en de dochter kan in geval van bijzondere redenen een uitzondering worden gemaakt. Het is mogelijk dat specialisten hierover van mening verschillen.

56. Ik ben vast geen draagster: de hemofilie zit 'ver weg in de familie'

Uit onderzoek is gebleken dat familieleden die verder afstaan van de persoon met hemofilie dan de eerste of tweede lijn, hun kans op draagsterschap vaak te laag schatten.

57. Wat heb je aan draagsteronderzoek

Door draagsteronderzoek komen familieleden in de vrouwelijke lijn te weten of zij een verhoogd risico hebben om een kind met hemofilie te krijgen.

58. Is stollingsonderzoek hetzelfde als een erfelijkheidsonderzoek

Nee. Dit wordt vaak met elkaar verward. Stollingsonderzoek bepaalt het percentage van de stolling in het bloed.



6 Stollingsonderzoek bij (mogelijke) draagsters

59. Waarom is stollingsonderzoek zinvol
Stollingsonderzoek is zinvol voor een (mogelijke) draagster om een verhoogde bloedingsneiging voor haar zelf na te gaan. Dit is belangrijk bij medische ingrepen en onderzoeken, operaties, kiesextracties en ongevallen vooral van buik en hoofd, of bij een eventuele toekomstige bevalling. In deze gevallen zijn passende maatregelen noodzakelijk als het stollingspercentage te laag is.

60. Is dit ook zinvol bij mogelijke draagsters op jonge leeftijd

Ook voor jonge kinderen is het aan te bevelen om het stollingspercentage een keer te laten bepalen. Zeker voorafgaand aan medische ingrepen (amandelen knippen of andere operatieve ingrepen) is het belangrijk dat van een meisje het stollingspercentage bekend is. Dit geldt zowel voor obligate (zekere) draagsters als voor mogelijke draagsters.

Let op: een mogelijke draagster kan een hoog stollingspercentage bezitten. Dit betekent **niet** dat zij geen draagster is. Draagsters kunnen een volledig normale stolling hebben.



7 Draagsters met een laag stollingspercentage

61. Het stollingspercentage is lager dan 50-60%: heb ik hemofilie

Bij gezonde mensen ligt de normale waarde van FVIII tussen de 50-150%. Bij draagsters kan het FVIII of FIX verlaagd zijn. Bij draagsters met een FVIII of FIX spiegel < 50% is de kans op bloedingen toegenomen. Je zou dan ook kunnen spreken van milde hemofilie en de draagsters moeten dan ook als een milde hemofiliepatiënt worden behandeld.

62. Wat zijn de kenmerken van een lage stollingsactiviteit

De kenmerken van draagsters met een lage stollingsactiviteit kunnen bloedingen zijn na het trekken van tanden en kiezen, na het verwijderen van de keel- of neusamandelen, na chirurgische ingrepen, verwondingen en na een bevalling. Soms is er sprake van hevig bloedverlies bij menstruaties, blauwe plekken en neusbloedingen.

63. Heb ik dan toch hemofilie

In feite wel, hoewel het vaak niet zo benoemd wordt. U bent een draagster met een verlaagd stollingspercentage die behandeld moet worden als een patiënt met (milde) hemofilie. Wees ervan bewust dat als u tegen een arts zegt dat u milde hemofilie hebt, de reactie zal zijn 'dat kan niet'. Meld dus altijd dat u draagster bent met een laag stollingspercentage.

64. Levert de 'milde' hemofilie problemen voor mij op

De milde hemofilie levert doorgaans geen problemen op in het dagelijkse leven. Het is wel belangrijk dat u er aandacht aan schenkt bij medische ingrepen.

8 Medische ingrepen en blessures

65. Waarom moet ik bekend zijn in een hemofiliebehandelcentrum *

Het is van belang dat u weet of u een laag stollingspercentage heeft. In dat geval kan het hemofiliebehandelcentrum een behandelplan opstellen voor eventuele ingrepen, ongevallen of een bevalling.

* Voor lijst van de centra zie pagina 28.

66. Wat is een behandelplan

Aan de hand van de diagnose zal een hemofiliebehandelaar, verbonden aan een hemofiliebehandelcentrum, een behandelplan opstellen. Hier staat onder meer beschreven wanneer behandeld moet worden en met welk stollingsproduct.

Het is een maatregel van het ministerie van VWS dat behandeling en controle altijd in een hemofiliebehandelcentrum moet plaatsvinden. Deze maatregel is sinds het jaar 2000 van kracht.

67. Ik heb een verlaagde stollingsactiviteit, maar niet ernstig. Is een behandelplan dan toch nodig

In dit geval denkt men al snel 'er is niets aan de hand, als het zover is merk ik het wel'. En dat is een misverstand.

Het is van groot belang dat er in een hemofiliebehandelcentrum een behandelplan wordt opgesteld. Dit kan van groot belang zijn in geval van medische ingrepen (ook tandheelkundige) en bevallingen. In elk geval moet er een brief zijn van een stollingsarts uit een hemofiliebehandelcentrum met een behandeladvies.

Hebt u een verlaagde stollingsactiviteit en moet u een chirurgische ingreep ondergaan, zorg er dan altijd voor dat de hematoloog op de hoogte is en dat er vooraf een behandelplan voor u is opgesteld. Verzekert u zich ervan dat de specialist contact heeft gehad met uw hematoloog. Kan deze niet aantonen dat er overleg is geweest, laat u dan – indien mogelijk – niet eerder opereren dan dat u zekerheid heeft omtrent uw behandelplan tijdens en na de ingreep.

Het kan de voorkeur verdienen om de ingrepen te laten plaatsvinden in het hemofiliebehandelcentrum.

68. Welke bloedingen komen veel voor bij draagsters met een verlaagde stolling

Draagsters met een lage stolling hebben 10 tot 20% meer kans op bloedingen na het trekken van tanden en kiezen, na het verwijderen van keel- of neusamandelen, na chirurgische ingrepen, bij verwondingen en na een bevalling. Er zijn ook aanwijzingen dat de kans op hevig bloedverlies bij de menstruatie wat hoger is. Dit zijn de draagsters met een relatief lage stolling. De bloedingsneiging is mede afhankelijk van de hoogte van het eigen stollingspercentage en de aard van de ingreep.

69. Waar moet u op letten bij medisch handelen

Wees er bedacht op dat bloedingen pas enige tijd ná een medische ingreep (kunen) optreden!

Als u een ingreep ondergaat is het van groot belang om te melden dat er sprake is van een verlaagde stollingsactiviteit. Wees hier dus alert op!

Het heeft de voorkeur ingreep – hoe klein dan ook – te laten plaatsvinden in het ziekenhuis waar ook een behandelcentrum voor hemofilie is. Wijs uw arts erop dat er vooraf overleg moet plaatsvinden met de behandelende hemofiliearts. Mocht dit om bepaalde redenen anders zijn, sta erop dat er vooraf overleg is geweest met de stollingsarts: of bel zelf!

70. Waar moet ik op letten na een ongeval of overbelasting

Wees alert op het feit dat een bloeding zelden direct na een ongeval of overbelasting ontstaat. Al lijkt het overdreven – want er is toch niets aan de hand – neem na een ongeval/verwonding altijd contact op met het hemofiliebehandelcentrum! Hoe eerder de behandeling plaatsvindt, des te geringer is de kans op een bloeding. Door een snelle behandeling worden bloedingen voorkomen. Soms kunnen er dagen voorbij gaan voordat een bloeding doorzet als er niet wordt behandeld.

71. Is het raadzaam een Medic Alert penning of SOS plaatje te dragen

Voor draagster met een laag stollingspercentage is het raadzaam een penning of een plaatje te dragen met de vermelding dat er sprake is van milde hemofilie.

72. Moet ik bij een ernstig ongeval, net als hemofiliepatiënten ook naar een hemofiliebehandelcentrum

Ja zeker! Bij een ernstig ongeval is het voor een draagster met een laag stollingspercentage van groot belang naar het dichtstbijzijnde hemofiliebehandelcentrum te worden gebracht en niet naar het dichtstbijzijnde ziekenhuis. Mocht u toch in een ziekenhuis

terechtkomen dat geen behandelcentrum is: laat altijd contact opnemen met het behandelcentrum waar u bekend bent!

73. Waar moet ik op letten bij vaccinaties

Soms kan het nodig zijn om voor een verre reis vaccinaties te halen. Wees er op alert dat bij een laag stollingspercentage er niet in spier gespoten mag worden. Alle vaccinaties moeten onderhuids plaatsvinden.

74. Hoe moeten wonden worden behandeld

Bij oppervlakkige wondjes kan men volstaan met het schoonmaken van de wond en zonodig een pleister of drukverband. Bij een grotere wond moet eerst, volgens voorschrift van de hemofiliebehandelaar stollingsfactorconcentraat of DDAVP worden toegediend en daarna moet pas de wond behandeld worden. Als er gehecht moet worden is het van groot belang dat er eerst contact op wordt genomen met de hemofiliebehandelaar. Bij ernstig letsel of bij twijfel altijd contact opnemen met het behandelcentrum.

In bepaalde gevallen wordt een patiënt met milde hemofilie preventief behandeld met stollingsfactorconcentraat. Dit is in ieder geval noodzakelijk bij een medische ingreep.

Het is van belang dat het verband niet wordt verwisseld. Als het verband er wordt afgehaald door iemand die niet goed op de hoogte is van hemofilie, kan het stolsel dat zich op de wond heeft gevormd worden stuk getrokken en de wond zal opnieuw gaan bloeden.

75. Wanneer moet ik contact opnemen met het hemofiliebehandelcentrum

Bij twijfel, een ongeval of medische ingrepen, hoe simpel ook (het trekken van tanden en kiezen of verwijderen van wratten): altijd eerst contact (laten) opnemen met het desbetreffende hemofiliebehandelcentrum, ook al zegt de desbetreffende (tand-)arts dat het een kleine ingreep is!

Alle verwondingen aan het hoofd moeten direct aan de hemofiliebehandelaar worden gemeld om te overleggen wat gedaan moet worden.

Een verwonding aan het hoofd kan blijvende schade veroorzaken of zelfs levensbedreigend zijn door een bloeding binnen de schedel, als er niet snel en adequaat wordt behandeld. Dus wanneer er een harde val is gemaakt op het hoofd én in geval van een hersenschudding: neem **altijd** contact op met het hemofiliebehandelcentrum. Er kan een bloeding in het hoofd optreden; zelfs al is er aan de buitenkant niets te zien.

76. Hoe moet er worden gehandeld bij een blessure

Een verrekte spier of een verstuikt gewricht moeten worden gemeld in het hemofiliebehandelcentrum. Dit omdat deze verwondingen gepaard gaan met bloedingen. Hoe langer de behandeling van een dergelijke blessure wordt uitgesteld, hoe groter de kans op complicaties. Vaak wordt de blessure wel behandeld en de hemofilie niet! Bij een herhaalde bloeding in hetzelfde gewricht zonder duidelijke reden is het van belang de oorzaak te laten onderzoeken door een specialist die ook bekend is

met hemofilie. De hemofiliebehandelaar kan eventueel doorsturen naar een orthopedisch chirurg voor nader onderzoek. Een vroege behandeling vermindert de kans op complicaties, pijn, lang veelvuldige bezoeken aan het ziekenhuis en blijvende schade.

77. Moeten er maatregelen worden genomen ten aanzien van tandheelkundige zorg

Goede preventieve zorg voor het gebit is belangrijk. Poets de tanden en ga minimaal éénmaal per jaar voor controle naar de tandarts. Het vermindert de kans op tal van problemen. Een verwaarloosd gebit geeft een hoge kans op tandvlesbloedingen en ontstekingen.

Stel de tandarts op de hoogte van het feit dat u draagster bent van hemofilie en een verlaagd stollingspercentage heeft. Wanneer het gaat om extracties (het trekken van tanden of kiezen) is overleg tussen de tandarts en het hemofiliebehandelcentrum van belang. Vaak is toediening van stollingsfactorconcentraat nodig voor de extractie en andere mondheelkundige ingrepen. De tandarts of kaakchirurg mag dus niet trekken of opereren voordat er overleg is geweest met het hemofiliebehandelcentrum. U kunt eventueel de NVHP-folders 'hemofilie en de tandarts' en 'milde hemofilie' aan uw tandarts geven.

78. Zijn er medische handelingen verboden

Om bloedingen te voorkomen zijn onderstaande medische handelingen bij draagsters met een lage stolling **verboden**:

- elke medische ingreep zonder voorafgaand overleg met hemofiliebehandelcentrum
- injecties in de spieren
- toediening van medicatie die de bloedstolling beïnvloedt zoals aspirine- en specifieke pijn- en ontstekingsremmers (NSAIDS). Bij twijfel altijd contact opnemen met de apotheek of de hemofiliearts
- puncties zonder voorafgaande toediening van stollingsfactorconcentraat of DDAVP. Dat wil zeggen puncties (injecties) in gewrichten, slagaders of groot bloedvat in de hals of een ruggenmergprik
- circulair gipsen; d.w.z. dat het gips rond om dicht is
- dagelijks verwisselen van verband
- scopiën zonder stollingscorrectie*
- biopsiën zonder stollingscorrectie*

* deze ingrepen kunnen veelal wel met een stollingscorrectie worden uitgevoerd. Dit moet altijd in overleg met het hemofiliebehandelcentrum.

79. Zijn er bepaalde medicijnen verboden
Medicijnen waar bloedverdünnende stoffen in zitten of die de functie van de bloedplaatjes beïnvloeden zijn verboden. Dit zijn geneesmiddelen die acetylsalicylzuur (aspirine®) bevatten en specifieke pijn en ontstekingsremmers (NSAIDS). Bij twijfel altijd contact opnemen met de apotheek of de hemofiliearts. Laat bij de apotheek registreren dat u geen medicijnen verstrekt mag worden die deze stoffen bevatten.

80. Als de stollingsactiviteit zo laag is dat deze behandeld moet worden; welke mogelijkheden zijn er

Voor mensen die aangemerkt worden als 'milde hemofilie' zijn er verschillende opties, afhankelijk van de aard van de ingreep en aard van de hemofilie. Dit zijn DDAVP, Tranexaminezuur (Cyklokapron®) en stollingsfactorconcentraten.

81. DDAVP

Dit wordt gebruikt bij patiënten met een milde vorm van hemofilie A, draagsters van hemofilie A met een laag percentage factor VIII en mensen met een milde vorm van de ziekte van von Willebrand. Voordat DDAVP kan worden toegediend, wordt eerst onderzocht of DDAVP voldoende stijging van het factor VIII-gehalte geeft. Voor en na de toediening van DDAVP vindt bloedonderzoek plaats. Bij deze test wordt DDAVP via een infuus in dertig minuten toegediend. Bij dit bloedonderzoek wordt onder meer onderzocht of het factor VIII is genormaliseerd. Bij acute bloedingen of een medische ingreep is het effect dan bekend. DDAVP kan worden toegediend door een neusspray of via een infuus. Dit laatste vindt in het ziekenhuis plaats.



De neusspray wordt voorgeschreven aan diegenen die regelmatig DDAVP nodig hebben, en ouder zijn dan 6 jaar. DDAVP mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan vier jaar, bij nierbloedingen en mogelijk hersenletsel. Bij een nierbloeding moet je veel drinken. DDAVP houdt vocht vast in het lichaam. Hierdoor ontstaat misselijkheid en een snelle hartslag. Bij vermeend hersenletsel kan door het vasthouden van het vocht een verhoogde druk in de hersenen ontstaan.

82. Tranexaminezuur (Cyklokapron®)

Dit middel wordt gebruikt bij slijmvliesbloedingen. Het is verkrijgbaar in tabletvorm. De apotheek kan dit tot een poeder malen. Tranexaminezuur mag niet worden gebruikt bij nierbloedingen, omdat dit teveel stolsels geeft met kolieken als gevolg. Tranexaminezuur werkt ook bij een versterkte menstruatie. Het heeft geen effect bij spier- en gewrichtsbloedingen.

Tranexaminezuur remt de afbraak van bloedstolsel. De toediening wordt bij medische ingrepen zonodig de avond voor de ingreep gestart en zeven tot tien dagen na de ingreep gebruikt.

83. Stollingsfactorconcentraten

Factor VIII- of IX-contraat uit plasma bereid, of een recombinantproduct factor VIII of IX. Deze stollingsproducten worden uitsluitend in overleg met een hemofiliebehandelcentrum toegediend. Deze stollingsfactorconcentraten worden intraveneus (in een bloedvat) toegediend.

84. Werkt DDAVP ook bij draagsters met hemofilie B

Nee, bij draagsters van hemofilie B met een verlaagde stolling is toediening van factor IX stollingscontraat de enige manier om de stolling te corrigeren.

85. Werkt Tranexaminezuur ook bij draagsters met hemofilie B

Ja, bij draagsters met hemofilie B werkt Tranexaminezuur ook.



10 Kinderwens

Ook draagsters en hun partner kunnen een kinderwens hebben. Echter, weten dat je draagster bent van hemofilie brengt een extra beslissing met zich mee. Zo kunnen een draagster en haar partner besluiten dat zij het risico om een jongetje met hemofilie te krijgen aanvaarden, maar ook dat zij dit willen uitsluiten. Hiervoor is prenataal onderzoek mogelijk.

De beslissing om het risico op het krijgen van een jongetje met hemofilie uit te sluiten, is alleen een **weloverwogen** beslissing als deze op grond van goede informatie is genomen! Ervaringen met hemofilie in de familie kunnen een vertekend beeld geven, vooral als het om oudere patienten gaat. Wetende wat de mogelijkheden voor behandeling vandaag de dag zijn, kan de uiteindelijke beslissing belangrijk beïnvloeden. Als een draagster en haar partner op grond van goede informatie besluiten om de geboorte van een jongetje met hemofilie te willen voorkómen door prenataal onderzoek dan is het belangrijk dat deze beslissing gesteund en gerespecteerd wordt.

Ieder ouderpaar is vrij om te kiezen of zij prenataal onderzoek wil laten verrichten of niet.

Uitgebreide informatie over de huidige behandelingsmogelijkheden voor hemofilie, het risico op een kind met hemofilie en het onderzoek tijdens de zwangerschap kan gegeven worden door de klinisch geneticus en de hemofiliebehandelaar.

86. Wanneer laat je invasief prenataal onderzoek doen

Invasief prenataal onderzoek is onderzoek



tijdens de zwangerschap door middel van een vlokcentest. Door middel van DNA-onderzoek van die vlokken is het mogelijk om betrouwbaar vast te stellen of de ongeboren baby de aanleg voor hemofilie heeft geërfd. Als het om een jongetje met hemofilie gaat kan besloten worden om de zwangerschap af te laten breken (abortus). Zo kan de geboorte van een jongetje met hemofilie worden voorkomen.

Invasief onderzoek is onderzoek met een ingreep die een bepaald risico met zich meebrengt voor de zwangerschap. (spontane miskraam)

De beslissing van de aanstaande ouders om onderzoek tijdens de zwangerschap te laten verrichten, hangt nauw samen met persoonlijke ervaringen met hemofilie, de grootte van het risico om een kind met hemofilie te krijgen en de ernst van de hemofilie in de familie.

Wanneer een draagster en haar partner van te voren al weten dat zij de geboorte van een jongetje met hemofilie accepteren wordt met invasief prenataal onderzoek onnodig risico voor de zwangerschap gelopen. In dat geval wordt wel een goede begeleiding van de zwangerschap en de bevalling geadviseerd. Zie hiervoor de vragen bij 'zwangerschap en bevallen'.

11 Erfelijkheids- onderzoek

87. Is erfelijkheidsonderzoek van belang bij kindervens

Het is van het grootste belang, dat iedere (mogelijke) draagster, ruim vóór de zwangerschap erfelijkheidsonderzoek laat doen. Dit omdat draagsteronderzoek, vooral als daar meer familieleden bij betrokken zijn, de nodige tijd in beslag neemt. Bovendien kunnen dan alle keuzemogelijkheden en maatregelen bij de gezinsplanning goed worden besproken. Zo kan ieder ouderpaar ook goed geïnformeerd zijn eigen beslissing nemen om al dan niet invasief prenataal onderzoek te laten verrichten.

88. Is erfelijkheidsonderzoek ook belangrijk voor obligate (zekere) draagsters

Het is in ieder geval van groot belang dat ook obligate draagsters goed zijn geïnformeerd over alle keuzemogelijkheden en maatregelen bij de gezinsplanning. Mochten zij invasief prenataal onderzoek wensen, dan is voorbereidend DNA-onderzoek nodig.

89. Waar kan erfelijkheidsonderzoek plaatsvinden en wat is de gang van zaken

Voor een erfelijkheidsonderzoek kan een vrouw/echtpaar verwezen worden naar de polikliniek Klinische Genetica van één van de Universitair Medische Centra in Nederland en het hemofiliebehandelcentrum de Van Creveldkliniek afdeling hematologie van het UMC Utrecht. Nadere informatie over dit onderzoek kan in elk hemofiliebehandelcentrum worden gegeven.

De gang van zaken

De gang van zaken is als volgt::

- *Eerste gesprek:*
Familieanamnese
Maken van een stamboom, informatie over overerving, kans op draagsterschap, DNA onderzoek, keuzemogelijkheden.
- *Onderzoek (zodig):*
Opvragen medische gegevens (vorm en ernst van de hemofilie; eventueel bekende mutatie)
Mutatieonderzoek bij een familielid met hemofilie
DNA onderzoek (mogelijke) draagster, stollingsonderzoek.
- *Uitslaggesprek:*
Uitslag DNA onderzoek
Keuzemogelijkheden
Bespreken van het ziektebeeld hemofilie en de huidige behandelmogelijkheden, bij verlaagde stolling doorverwijzing naar hemofilie behandelcentrum.



12 Prenataal erfelijk- heidsonderzoek

90. Moet erfelijkheidsonderzoek vóór of tijdens de zwangerschap plaatsvinden

Het is van belang dat vóór een eventuele zwangerschap gestart wordt met de procedure, zodat een echtpaar goed geïnformeerd een keuze kan maken uit de verschillende opties voor gezinsplanning en eventuele prenatale diagnostiek goed voorbereid kan worden. Dit geldt ook voor obligate draagsters.

91. Waar wordt prenataal erfelijkheidsonderzoek verricht

Voor erfelijkheidsonderzoek kan een vrouw/echtpaar verwezen worden naar de afdeling klinische genetica, van één van de Universitair Medische Centra in Nederland en het hemofiliebehandelcentrum de Van Creveldkliniek afdeling hematologie van het UMC Utrecht.

92. Moet de zwangerschap worden afgebroken als er sprake is van een jongetje met hemofilie

Bij prenataal onderzoek wordt in principe ervan uitgegaan dat dit traject wordt ingegaan omdat de draagster en haar partner geen jongetje met hemofilie geboren willen laten worden. Wanneer blijkt dat de vrouw zwanger is van een jongetje met hemofilie zal in principe de zwangerschap worden afgebroken.

Echter, de draagster en haar partner hebben het volste recht om op ieder moment van mening te veranderen en uiteindelijk te besluiten om de zwangerschap toch uit te dragen.

93. Welke mogelijkheden zijn er om te onderzoeken of de draagster zwanger is van een jongetje met hemofilie

Er zijn een aantal mogelijkheden, elk in een verschillend stadium van de zwangerschap.

Y-PCR

Y-PCR is een relatief nieuwe techniek waarbij het geslacht van het embryo door DNA-onderzoek in het moederlijk bloed wordt bepaald. Deze techniek wordt in het UMC Utrecht aangeboden en recent ook in het Leids Universitair Medisch Centrum en het AMC in Amsterdam. Of andere centra dit aanbieden kunt u navragen bij de overige poliklinieken Klinische Genetica of bij een hemofiliebehandelcentrum.

Het bloed wordt afgenomen in de negende week van de zwangerschap. Het bloed wordt opgestuurd naar het laboratorium van Sanquin in Amsterdam, ook wel bekend als de bloedbank. De uitslag duurt ongeveer een week.

Indien men prenatale diagnostiek overweegt is dit een mogelijke eerste stap. Als de vrouw zwanger blijkt te zijn van een meisje dan hoeft er geen verder prenataal (DNA-)onderzoek plaats te vinden naar hemofilie. Hiermee kan een vlokentest worden vermeden. Blijkt het een jongetje te zijn, dan kan vervolgens een vlokentest worden gedaan om na te gaan of hij hemofilie heeft.

In 10% van de gevallen kan met een test in het moederlijk bloed geen uitslag over het geslacht worden gegeven. Dan is altijd een vlokentest nodig.

Y-PCR is niét geïndiceerd ter bepaling van het beleid rond de bevalling. Het onderzoek is duur en levert niet altijd een duidelijk resultaat op, terwijl met een echo in de 18-20e week van de zwangerschap zeer betrouwbaar een geslacht kan worden bepaald.

Vlokkentest (chorionvillusbiopsie)

De vlokkentest is alleen zinvol indien de ouders van plan zijn de zwangerschap te laten afbreken in het geval het ongeboren kind hemofilie blijkt te hebben. Natuurlijk kan men tijdens elke fase van het onderzoek nog van mening veranderen en van verder onderzoek of een afbreken van de zwangerschap afzien. De beslissing om een zwangerschap af te breken is zwaar en kan veel spanning opleveren.

Een vlokkentest wordt gedaan in ongeveer de 10e -11e week van de zwangerschap. Eerst wordt het geslacht bepaald. Indien er sprake is van een jongetje, wordt met DNA-onderzoek bepaald of het jongetje hemofilie heeft of niet. De uitslag van de geslachtsbepaling duurt circa één à twee dagen. Het onderzoek naar de aanwezigheid van hemofilie duurt één tot twee weken. De mogelijkheid voor afbreking van de zwangerschap ligt dan nog steeds meestal vóór de 14e week van de zwangerschap.

Een vlokkentest wordt aangeduid als een invasief onderzoek. Wat betekent dit

Er wordt met een instrument het lichaam ingegaan om weefsel af te nemen. Er is dus een risico aan verbonden. Het risico op een miskraam als gevolg van het onderzoek bedraagt ongeveer 0,5 %..

Vruchtwateronderzoek

Een vruchtwateronderzoek wordt later in de zwangerschap verricht. Dit betekent ook een latere uitslag. Hoe later de afbreking van een zwangerschap bij een jongetje met hemofilie hoe zwaarder dit lichamelijk én psychisch voor de vrouw is. In bijna alle gevallen is dit onderzoek vervangen door de vlokkentest.

Echo

Voor draagsters die niet kiezen voor prenataal onderzoek zal het vooral van belang zijn om te weten of zij zwanger zijn van een jongetje. In dat geval zijn speciale maatregelen voor moeder en zoon rond de bevalling aangewezen. Dit onderzoek kan gedaan worden bij een zwangerschapsduur van 18 – 20 weken.

Een echtpaar kan er voor kiezen om het geslacht niet te weten totdat de baby is geboren. Ook dit heeft consequenties voor de bevalling. Voor meer informatie: zie de vragen bij 'bevallen'

94. Worden de kosten vergoed

Erfelijkheidsonderzoek, DNA-onderzoek en prenataal onderzoek worden vergoed via de basisverzekering. Toch doet u er verstandig aan om voorafgaand aan dit onderzoek toestemming te vragen aan uw verzekering zodat u later niet voor onaangename financiële verrassingen komt te staan. Soms is wel een machtiging nodig.

95. Waar wordt dit onderzoek gedaan

Erfelijkheidsonderzoek is mogelijk bij de polikliniek Klinische Genetica van alle Universitaire Medische Centra in Nederlanden de Van Creveldkliniek hematologie UMC Utrecht.

13 Pre-implantatie genetische diagnostiek: alleen dochters

Sinds enkele jaren is het voor draagsters van hemofilie mogelijk om in aanmerking te komen voor pre-implantatie diagnostiek.

96. Wat is pre-implantatie diagnostiek

Dit is een methode waarbij een embryoselectie plaatsvindt voorafgaand aan de zwangerschap. Deze behandeling is alleen mogelijk in combinatie met een IVF-behandeling (reageerbuisbevruchting). Embryo's worden buiten de baarmoeder ontwikkeld en in het geval van hemofilie worden alleen de vrouwelijke embryo's worden in de baarmoeder geplaatst (getransplanteerd). De vrouwelijke embryo kan overigens wel draagster zijn.

97. Wat zijn de eisen om hiervoor in aanmerking te komen

Om voor deze techniek in aanmerking te komen dient het draagsteronderzoek te zijn voltooid.

De vrouw moet jonger zijn dan veertig jaar. Bij een vrouw boven de veertig jaar is stimulatie van de eierstokken niet goed meer mogelijk. Bovendien mag er geen sprake zijn van overgewicht.

98. Wat is de procedure

Allereerst vindt uitgebreide informatie en evaluatie plaats door de betrokken klinisch geneticus. Na hormonale stimulatie worden ongeveer 10 eicellen gerekruteerd en door middel van ICSI (Intra Cellulair Sperm Injection) bevrucht. In het 8-cellige stadium worden 1-2 cellen van elk embryo verwijderd en onderzocht op geslacht. Vervolgens worden één of twee vrouwelijke embryo's in de baarmoeder geïmplant. Vooral nog vindt in geval van hemofilie alleen geslachtsbepaling plaats.

99. Wat is de betrouwbaarheid en het succespercentage

De kans op een succesvolle zwangerschap bedraagt ongeveer 16% per gestarte behandeling en 27 % per behandeling waarin het daadwerkelijk tot een embryo-transplantatie komt. De betrouwbaarheid is 98-99%.

100. Wat zijn de nadelen

Nadelen van deze procedure zijn dat mensen die gewoon zwanger kunnen worden nu een IVF-behandeling moeten ondergaan. Zo'n IVF-behandeling is een bijzonder stressvolle procedure met een beperkte kans op een succesvolle zwangerschap. Het voordeel in vergelijking met een vlokkentest is dat ouders niet hoeven te besluiten tot een zwangerschapsafbreking om de geboorte van een kind met hemofilie te voorkomen.

101. Waar kan PGD plaatsvinden

Het Genetisch Centrum van het Academisch Ziekenhuis in Maastricht (azM) is momenteel het enige centrum in Nederland waar deze vorm van diagnostiek plaatsvindt. De IVF behandeling kan ook in Utrecht plaatsvinden terwijl het genetisch onderzoek in Maastricht wordt gedaan. Voor adressen zie pagina 30.



14 Zwangerschap en bevallen

102. Stijgt het factor VIII of factor IX-gehalte in de zwangerschap

Het factor VIII gehalte stijgt tijdens de zwangerschap. Bij vrouwen met een relatief laag gehalte vóór de zwangerschap wordt geadviseerd om in de zevende maand de stollingsfactor VIII- activiteit opnieuw te meten. Op grond hiervan kan in samenspraak tussen de verloskundige of gynaecoloog en hemofiliebehandelaar het beleid rond de bevalling worden bepaald, bijvoorbeeld of stollingsfactorconcentraat nodig is voor de bevalling. Het factor VIII-gehalte daalt onmiddellijk na de bevalling.

Het factor IX-gehalte verandert niet tijdens de zwangerschap.

103. Is het belangrijk om het geslacht te weten als u in verwachting bent

Het is niet noodzakelijk, maar wel wenselijk om te weten of u van een jongen of een meisje zwanger bent. Het wel of niet weten heeft consequenties voor het beleid rond de bevalling.

Zie verder het beleid rond de bevalling in diverse situaties.

104. Wat is het beleid rond de bevalling indien *geslacht onbekend* is

1. Er wordt vanuit gegaan dat er een jongetje met hemofilie geboren kan worden. Overleg met een hemofiliebehandelaar (van de moeder), de gynaecoloog en eventueel de kinderarts is noodzakelijk voorafgaand aan de bevalling. De bevalling dient in een hemofiliebehandelcentrum plaats te vinden.
2. Een natuurlijke bevalling verdient de voorkeur. Wanneer er problemen verwacht worden, bijv. bij een abnormale ligging van het kind, heeft een keizersnee de voorkeur

boven een tang- of vacuümverlossing.

Geadviseerd wordt om geen schedelelektrodes te gebruiken ter bepaling van het hartritme van het kind.

3. Direct na de geboorte **van een jongetje** het factor VIII of IX gehalte laten bepalen. Dit kan in navelstrengbloed. In de praktijk blijkt dat dit niet altijd een duidelijke uitslag geeft, met name in het geval van lichte hemofilie. Dan is het nodig om bloed bij de baby af te nemen.

4. Zolang onbekend is of het jongetje hemofilie heeft géén injecties in de spieren.

5. Zolang onbekend is of het jongetje hemofilie heeft en de bevalling is moeizaam verlopen, of er is ook maar de geringste verdenking op een bloeding, uit voorzorg behandelen met stollingsfactor.

105. Wat is het beleid rond de bevalling wanneer het *een meisje* is

1. Als moeder bekend is met laag factor VIII of IX gehalte: poliklinisch bevallen in een hemofiliebehandelcentrum in verband met mogelijke nabloedingen van de moeder
2. Wanneer het factor VIII of IX -gehalte normaal is, zijn er geen speciale maatregelen nodig. De bevalling kan naar keuze aan het echtpaar thuis of poliklinisch plaatsvinden onder leiding van een verloskundige of gynaecoloog.

106. Wat is het beleid rond de bevalling wanneer het *een jongetje zonder hemofilie* is

1. Als moeder bekend is met lage stolling: poliklinisch bevallen in een hemofiliebehandelcentrum in verband met mogelijke nabloedingen van de moeder
2. Wanneer het factor VIII of IX -gehalte normaal is, zijn er geen speciale maatregelen

nodig. De bevalling kan naar keuze aan het echtpaar thuis of poliklinisch plaatsvinden onder leiding van een verloskundige.

107. Wat is het beleid rond de bevalling wanneer het *geslacht een jongetje met hemofilie* is

1. Overleg met een hemofiliebehandelaar (van de moeder), de gynaecoloog en met de kinderarts is noodzakelijk voorafgaand aan de bevalling.

2. Bij voorkeur een poliklinische bevalling in een hemofiliebehandelcentrum in verband met de **multidisciplinaire** behandeling van moeder en kind.

3. Een natuurlijke bevalling verdient de voorkeur. Wanneer er problemen verwacht worden, bijvoorbeeld bij een abnormale ligging van het kind, heeft een keizersnee de voorkeur boven een tang- of vacuümverlossing. Geadviseerd wordt om geen routine-schedelelektrodes te gebruiken ter bepaling van het hartritme van het kind.

4. Direct na de geboorte het factor VIII of IX gehalte laten bepalen. Dit kan uit navelstrengbloed. In de praktijk blijkt dat dit niet altijd een duidelijke uitslag geeft, met name in het geval van lichte hemofilie. Dan is het nodig om bloed bij de baby af te nemen.

5. Zolang onbekend is of het jongetje hemofilie heeft géén injecties in de spieren.

6. Zolang onbekend is of het jongetje hemofilie heeft en de bevalling is moeizaam verlopen, of er is ook maar de geringste

verdenking op een bloeding uit voorzorg behandelen met stollingsfactorconcentraat.

7. Na de geboorte moet het kind worden nagekeken door een kinderarts.

108. Wat is streng verboden bij een bevalling

1. Routine-electroden op de schedel van de baby in verband met een cephaal hemaatoom, tenzij er een indicatie is om elektroden te plaatsen.
2. Gebruik van vacuümpomp (zuignap), alleen in geval van nood bij het kind.



15 Hemofiliebehandelcentra in Nederland

109. Waar kunnen volwassenen terecht

Amsterdam

Academisch Medisch Centrum (AMC)

Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam (Zuid-Oost)

arts: P. W. Kamphuisen

algemeen telefoonnummer 020 566 9111

hemofiliebehandelcentrum 020 566 5964

telefoonnummer overdag 020 566 5964

VU Medisch Centrum

De Boelelaan 1117, 1081 HV Amsterdam

arts: prof.dr.P.C.Huijgens / dr. S. Zweegman

algemeen telefoonnummer 020 444 4444

telefoonnummer overdag 020 444 2604

telefoonnummer overige uren 020 444 2160

voor spoedgevallen 020 444 4444,

tracer 98248

Breda

Amphia ziekenhuis locatie Molengracht

Molengracht 21, 4818 CK Breda

arts: G.J. Goverde

algemeen telefoonnummer 076 525 8000

telefoonnummer overdag 076 595 3022

telefoonnummer overige uren 076 595 4047

(vragen naar dienstdoende internist)

voor spoedgevallen zie overige uren

Den Haag

HagaZiekenhuis, locatie Leyenburg

Leyweg 275, 2545 CH Den Haag

arts: drs. P.F. Ypma

algemeen telefoonnummer 070 361 0000

telefoonnummer overdag 070 359 2556

telefoonnummer overige uren 070 359 2664

voor spoedgevallen zie overige uren

Eindhoven

Máxima Medisch Centrum

Ds. Fliednerstraat 1, 5631 BM Eindhoven

arts: dr. M.R. Nijziel / dr. M.W. Dercksen

algemeen telefoonnummer 040 888 8000

telefoonnummer overdag 040 888 5320

telefoonnummer overige uren 040 888 8000

(spoedeisende hulp)

voor spoedgevallen zie overige uren

Groningen

UMC Groningen

Hanzeplein 1, 9713 EZ Groningen

arts: prof.dr. J. van der Meer

algemeen telefoonnummer 050 361 6161

telefoonnummer overdag 050 361 2791

telefoonnummer overige uren 050 361 6161

voor spoedgevallen zie overige uren

Haarlem

Kenemer Gasthuis, locatie Elisabeth

Gasthuis

Boerhaavelaan 22, 2035 RC Haarlem

arts: dr. P.W.G. van der Linden

algemeen telefoonnummer 023 552 5252

telefoonnummer overdag 023 552 2165

telefoonnummer overige uren 023 552 2280

(spoedeisende hulp)

voor spoedgevallen zie overige uren

Heerlen

Atrium Heerlen

Henri Dunantstraat 5, 6401 CX Heerlen

arts: dr. P. Voogt

algemeen telefoonnummer 045 576 6666

telefoonnummer overdag 045 576 6578

telefoonnummer overige uren 045 576 6666

(dienstdoende internist)

voor spoedgevallen zie overige uren

Leiden

LUMC (Leids Universitair Medisch Centrum)

Albinusdreef 2, 2333 ZA Leiden

arts: dr. F.J.M. van der Meer /

dr. H.C.J. Eikenboom

algemeen telefoonnummer 071 526 9111

telefoonnummer overdag 071 526 3589

telefoonnummer overige uren 071 526 9111

(dienstdoende stollingsarts)

voor spoedgevallen zie overige uren

Maastricht

Academisch Ziekenhuis Maastricht

P. Debeyelaan 25, 6202 AZ Maastricht

arts: dr. K. Hamulyák

algemeen telefoonnummer 043 387 6543

telefoonnummer overdag 043 387 4781

telefoonnummer overige uren 043 387 6543

(vragen naar dienstdoende hematoloog)

voor spoedgevallen zie overige uren

Nijmegen

UMC St. Radboud

Geert Grooteplein Zuid 8,

6525 GA Nijmegen

arts: dr. I. Nováková

algemeen telefoonnummer 024 361 1111

telefoonnummer overdag 024 361 4762

telefoonnummer overige uren 024 361 5041

voor spoedgevallen zie overige uren

Rotterdam

Erasmus MC

Dr. Molewaterplein 40, 3015 GD Rotterdam

arts: dr. F.W.G. Leebeek /

drs. M.J.H.A. Kruij

algemeen telefoonnummer 010 463 9222

telefoonnummer overdag 010 463 3224

telefoonnummer overige uren 010 463 9222

(vragen naar dienstdoende hematoloog)

voor spoedgevallen zie overige uren

Utrecht

UMC Utrecht

Heidelberglaan 100, 3584 CX Utrecht

arts: dr. R. Schutgens / dr. K. Nieuwenhuis

algemeen telefoonnummer 030 250 9111

telefoonnummer overdag 030-250 7655

telefoonnummer overige uren 030 250 9111

(vragen naar wacht assistent interne genees-

kunde)

voor spoedgevallen zie overige uren

Van Creveldkliniek hematologie UMCU

arts: dr. H.M. v.d. Berg

dr. E.P. Mauser-Bunschoten

dr. G. Roosendaal

dr. R. Schutgens

telefoonnummer overdag 030 250 8450

telefoonnummer overige uren 030 250 9111

(vragen naar dienstdoende arts van de

Van Creveldkliniek)

voor spoedgevallen zie overige uren



16 Klinische Genetische Centra

110. Instituten voor erfelijkheidsonderzoek

Amsterdam

AMC (Academisch Medisch Centrum)

Afdeling Klinische Genetica
Meibergdreef 9
1100 DD Amsterdam
telefoon: 020 566 5281/566 8726
(ma t/m vr 8.30 – 17.00 uur)

VUmc (VU medisch centrum)

Afdeling Klinische Genetica
De Boelelaan 1117
1081 HV Amsterdam
telefoon: 020 444 0150
(ma t/m vr 9.00 – 16.00 uur)

Groningen

UMC Groningen (Universitair Medisch Centrum Groningen)

Afdeling Klinische Genetica
Hanzeplein 1
9713 GZ Groningen
telefoon: 050 361 7229
(ma t/m vr 8.00 – 17.00 uur)

Leiden

LUMC (Leids Universitair Medisch Centrum)

Afdeling Klinische Genetica
Albinusdreef 2
2333 ZA Leiden
telefoon: 071 526 8033
(ma t/m vr 8.30 – 16.30 uur)

Maastricht

Academische Ziekenhuis Maastricht

Afdeling Klinische Genetica,
erfelijkheidsvoorlichting
P. de Debeylaan 26
6202 AZ Maastricht
telefoon: 043 387 5855
(ma t/m vr 8.30 – 16.30 uur)

Locatie Veldhoven

Maxima Medisch Centrum

Afdeling klinische genetica
Afdeling Veldhoven
De Run 4620
5504 DB Veldhoven
telefoon 040 888 8300
(ma t/m vr 8.30 – 16.30 uur)

Nijmegen

UMC St. Radboud (Universitair Medisch

Centrum Sint Radboud)
Klinisch Genetisch Centrum Nijmegen
Geert Grooteplein 10
6500 HB Nijmegen
telefoon 024 361 3946
(ma t/m vr 8.30 – 16.30 uur)

Rotterdam

Erasmus MC (Erasmus Medisch Centrum)

Afdeling Klinische Genetica
Westzeedijk 112
3016 AH Rotterdam
telefoon: 010 463 6915
(ma t/m vr 10.00 – 12.00 en
14.00 – 16.00 uur)

Utrecht

UMC Utrecht (Universitair Medische

Centrum Utrecht)
Afdeling Medische Genetica
Locatie Wilhelmina Kinderziekenhuis
Lundlaan 6
3584 EA Utrecht
telefoon: 030 250 3800 (8.30 – 16.30 uur)



Handige websites voor algemene informatie over erfelijkheid

www.vsop.nl

De VSOP (Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties) is een samenwerkingsverband van 57 ouder- en patiëntenorganisaties betrokken bij erfelijkheidsvraagstukken. De NVHP is hier ook lid van.

www.erfelijkheid.nl

Deze site van het erfocentrum (onderdeel van de VSOP) biedt objectieve en betrouwbare informatie over:

- erfelijke ziekten en aandoeningen
- erfelijkheid (DNA, genen en chromosomen)
- zwangerschap en kindwens

www.bogi.nl

Informatie over erfelijkheid.
Doelgroep: bovenbouw basisonderwijs.

www.kalitim.nl

Informatie over erfelijkheid.
Doelgroep: turkstaligen.

www.vkgn.org

Vereniging Klinische Genetica Nederland. (VKGN)

Via deze website is de brochure 'Erfelijkheid wat is dat' te downloaden



Colofon

Dit is een uitgave van de Nederlandse Vereniging van Hemofilie-Patiënten (NVHP)
1e druk april 2007

*Uit blijf van waardering voor het werk van de NVHP hebben farmaceutische bedrijven
deze brochure financieel mogelijk gemaakt*

Bayer BV
NovoNordisk Farma BV
Stichting Sanquin Bloedvoorziening
Wyeth Pharmaceuticals

Tekst en eindredactie

drs. J.A. Willemse, coördinator

Tekst en adviezen

Mw. J.E.M. van Diemen-Homan, genetisch consulent Leids Universitair Medisch Centrum
Prof. dr. J. Geraedts, hoofd afdeling Klinische Genetica Academisch Ziekenhuis Maastricht
Dr. F.W.G. Leebeek, hematoloog Erasmus MC Rotterdam
Dr. E. Mauser, Van Creveldkliniek hematologie UMC Utrecht
Dr. E.M.G.J. Schipper-Reintjes, bestuurslid NVHP
Dr. A.H.J.T. Vriends, klinisch geneticus Leids Universitair Medisch Centrum

Ontwerp en opmaak: Irene Witmajer, eenopeen-ontwerpers BNO

Illustraties: Marina Maas en Irene Witmajer (omslagillustratie)

Druk: Gerritsen Offset

Nederlandse Vereniging van Hemofilie-Patiënten (NVHP)

Jan van Gentsstraat 130
1171 GN Badhoevedorp
telefoon: +31 (0) 20 659 9021
telefax: +31 (0) 20 659 6030
e-mail: nvhp@nvhp.nl
website: www.nvhp.nl

bankrekeningnummer 16 26 00 429 t.n.v. NVHP Badhoevedorp