

De ziekte van Von Willebrand in Nederland

Von Willebrand disease in the Netherlands

E.M. de Wee

Samenvatting

Op 26 oktober 2011 promoveerde mw. drs. E.M. de Wee aan het Erasmus Medisch Centrum te Rotterdam op het promotieonderzoek getiteld 'De ziekte van Von Willebrand in Nederland'. Promotor is prof. dr. F.W.G. Leebeek van het Erasmus Medisch Centrum te Rotterdam. De belangrijkste bevindingen uit het proefschrift staan hieronder beschreven.

(*Ned Tijdschr Hematol* 2012;9:39-41)

Summary

On October 26th 2011, E.M. de Wee defended her thesis entitled 'Von Willebrand disease in the Netherlands' at the Erasmus Medical Center in Rotterdam. Promotor is F.W.G. Leebeek MD, PhD, from the Erasmus Medical Center Rotterdam. The most important findings of this thesis are described below.

Inleiding

De ziekte van Von Willebrand ('Von Willebrand disease'; VWD) is de meest voorkomende erfelijke bloedingsziekte, met een prevalentie van 0,5-1:100 in de algemene bevolking. De meeste patiënten hebben de milde vorm, VWD type 1.¹ De matig-ernstige en ernstige vorm, waaronder type 2 en 3 en sommige type 1-patiënten, komt veel minder vaak voor. Deze groep patiënten heeft een von-willebrandfactor (VWF) gehalte van 30% of lager. In 2007 is een landelijk multicentrumonderzoek gestart naar de matig-ernstige en ernstige vorm van de ziekte van Von Willebrand: het Willebrand-in-Nederland (WiN)-onderzoek, waaraan in totaal 806 mensen hebben deelgenomen. Het doel van het onderzoek was de symptomatologie, de gevolgen en de invloed op de kwaliteit van leven bij patiënten met VWD te bestuderen. In *Tabel 1* zijn de patiëntenkarakteristieken van het WiN-cohort weergegeven.

Bloedingsfenotype bij patiënten met ziekte van Von Willebrand

Het WiN-onderzoek heeft bloedingsymptomen van

666 volwassenen (waarvan 64% vrouw) met matig-ernstige en ernstige VWD geëvalueerd.² Het bloedingsfenotype werd bepaald met de Tosetto-bloedingscore (BS), die wordt gebruikt om de ernst en frequentie van bloedingen te kwantificeren.³ De meest voorkomende bloedingsymptomen waren mondbloedingen (100%), menorrhagie (85% van de vrouwen), huidbloedingen (77%) en langdurig bloeden van kleine wondjes (77%). Bloedingen zoals gewrichtsbloedingen, maag-darmbloedingen en bloedingen van het centrale zenuwstelsel komen minder frequent voor (<10%), met name bij patiënten met VWD type 2 en type 3. De bloedingscore was significant verschillend tussen de verschillende typen VWD. Patiënten met VWD type 1 hadden de laagste score en patiënten met VWD type 3 hadden de hoogste score. Het bloedingsfenotype was afhankelijk van de VWF en de factor VIII (FVIII)-plasma spiegels. Patiënten met lage spiegels (<10%) hadden meer bloedingen dan patiënten met een hoge spiegel (≥10%). Bij type 3-patiënten was het FVIII-niveau een belangrijke determinant. Gewrichtsbloedingen traden vooral op bij patiënten met FVIII-spiegels <5%.

Auteur: mw. dr. E.M. de Wee, arts-assistent radiotherapie, afdeling Radiotherapie, kamer GS-57, Erasmus Universitair Medisch Centrum, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam, tel.: 010 704 13 66, e-mailadres: e.dewe@erasmusmc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: dit onderzoek is ondersteund door Stichting Hemophilia en CSL Behring ('unrestricted grant').

Trefwoorden: bloeden, kwaliteit van leven, menorrhagie, ziekte van Von Willebrand

Key words: bleeding, menorrhagia, quality of life, Von Willebrand disease

Tabel 1. Patiëntenkarakteristieken van het Willebrand-in-Nederland-cohort.

n=806			
geslacht	mannen (n, %)	325	40%
	vrouwen (n, %)	481	60%
leeftijd	mannen (mediaan, range)	36	0-81
	vrouwen (mediaan, range)	44	0-83
type VWD	1 (n, %)	374	58%
	2 (n, %)	234	36%
	3 (n, %)	41	6%
VWF: Ag*	mediaan IU/dl, IQR	29	18-45
VWF: CB*	mediaan IU/dl, IQR	23	7-50
VWF: Act*	mediaan IU/dl, IQR	23	8-52
FVIII: C*	mediaan IU/dl, IQR	51	33-72
* n=649, gebaseerd op patiënten van wie plasma beschikbaar was. VWD=ziekte van Von Willebrand, VWF=von-willebrandfactor, FVIII=factor VIII, Ag=antigeen, CB=collageenbinding, Act=activiteit, IQR='inter quartile range'.			

Vrouwen met ziekte van Von Willebrand

VWD is een autosomale erfelijke aandoening, dit betekent dat mannen en vrouwen in gelijke mate zijn aangedaan. Bij vrouwen is VWD echter vaker klinisch manifest, door vrouwspecifieke bloedingen, zoals overvloedige menstruatie en bloedingen rondom de bevalling. De meeste vrouwen hebben menorrhagie, waarvoor bijna alle vrouwen hormonale anticonceptiva gebruiken of hebben gebruikt (hormoontherapie, de pil of hormoonspiraal) om menstrueel bloedverlies te verminderen. Andersom, van alle vrouwen met een overvloedige menstruatie heeft 11-16% de ziekte van Von Willebrand.⁴ Uit de WiN-studie bleek dat een hoog percentage (20%) van de vrouwen met VWD in Nederland een hysterectomie heeft ondergaan, voornamelijk vanwege hevig menstrueel bloedverlies.⁵ Een hysterectomie werd vaker gecompliceerd door een bloeding als VWD nog niet was gediagnosticeerd vóór de operatie. Het is daarom van het allergrootste belang dat artsen denken aan erfelijke bloedingsziekten, inclusief VWD, als oorzaak van overmatig menstrueel bloedverlies. Bij deze vrouwen hadden andere behandelingsmogelijkheden, zoals DDAVP en/of tranexaminezuur, mogelijk geresulteerd in minder menstrueel bloedverlies. Meer dan de helft van de vrouwen heeft aangegeven overmatig te hebben

gebloed na de geboorte van een kind. Bovendien was een bloedtransfusie na de bevalling vaker nodig bij vrouwen met VWD in vergelijking met de algemene bevolking (11 versus 1-7%). Bij 52% van zwangerschapsverlies was curettage noodzakelijk vanwege bloedingen. Deze studie toonde een gemiddeld aantal levendgeborenen van 1,9 per vrouw, dat vergelijkbaar is met de algemene Nederlandse bevolking. Dit suggereert dat het hebben van VWD het aantal nakomelingen niet beïnvloedt.⁵

Invloed van fibrinolyse op het bloedingsfenotype bij ziekte van Von Willebrand

Bij patiënten met VWD is er een grote variatie in bloedingsneiging, die niet volledig is gerelateerd aan VWF-spiegels.³ Eerdere studies hebben aangetoond dat variabiliteit in de vorming van trombine (trombinogeneratie) kan leiden tot verschillen in bloedingsfenotype bij patiënten met VWD.⁶ De hypothese was, dat een verhoogde fibrinolyse kan leiden tot een ernstiger bloedingsfenotype. Om deze vraag te beantwoorden is de fibrinolytische potentiaal (clot-lysis-tijd; CLT) van 638 patiënten met matig-ernstige of ernstige VWD gemeten. Een grote variabiliteit in CLT werd gevonden bij personen met VWD, zoals

Aanwijzingen voor de praktijk

- 1. Vrouwen met chronische menorrhagie en (matig-)ernstige ziekte van Von Willebrand ondergaan vaker een hysterectomie dan vrouwen met chronische menorrhagie zonder de ziekte van Von Willebrand.**
- 2. Patiënten met de ziekte van Von Willebrand hebben een verminderde kwaliteit van leven, hetgeen sterk afhankelijk is van het type en bloedingsfenotype.**

eerder is beschreven bij gezonde individuen. De fibrinolytische potentiaal was sterk afhankelijk van leeftijd en geslacht. Er werd geen associatie gevonden tussen VWF- of FVIII-spiegels en de fibrinolytische potentiaal, noch tussen bloedingsfenotype en fibrinolyse. Derhalve is geconcludeerd dat de plasmafibrinolytische potentiaal geen invloed heeft op het bloedingsfenotype in dit cohort van patiënten met matig-ernstige en ernstige VWD, en dat de variabiliteit in bloedingsfenotype niet kan worden verklaard door verschillen in fibrinolytische capaciteit.

Kwaliteit van leven met de ziekte van Von Willebrand

Er werd bij VWD-patiënten een lagere kwaliteit van leven gevonden dan in de algemene bevolking.^{7,8} De negatieve gevolgen van VWD waren afhankelijk van het type VWD. Een ernstiger bloedingsfenotype was sterk geassocieerd met een lagere kwaliteit van leven. Niet alleen fysieke schalen zijn aangetast, maar ook emotionele en sociale schalen. Patiënten met VWD type 3 hadden een kwaliteit van leven die vergelijkbaar was met hemofiliepatiënten.

Conclusie

Het Willebrand-in-Nederland-onderzoek heeft veel inzicht gegeven in de symptomatologie, de ernst van bloedingsverschijnselen en de invloed op de kwaliteit van leven en is de basis van verder onderzoek naar de ziekte van Von Willebrand. In de komende jaren zullen in het vervolgonderzoek (WiN2) bij deze grote populatie patiënten nieuwe onderzoeksvragen worden beantwoord. Voor inlichtingen kunt u contact opnemen met de studietoördinator Yvonne Sanders

(win@erasmusmc.nl) of de onderzoeksleider prof. dr. F.W.G. Leebeek.

Referenties

1. Sadler JE, Budde U, Eikenboom JC, Favaloro EJ, Hill FG, Holmberg L, et al. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand factor. *J Thromb Haemost* 2006;4:2103-14.
2. De Wee EM, Mauser-Bunschoten EP, Van der Bom JG, Degenaar-Dujardin ME, Eikenboom HC, De Goede-Bolder A, et al. ISTH meeting abstracts. Determinants of bleeding phenotype in patients with moderate or severe von Willebrand disease. *J Thromb Haemost* 2011 (Volume 9, Supplement 2: P-MO-458).
3. Tosetto A, Rodeghiero F, Castaman G, Goodeve A, Federici AB, Battlé J, et al. A quantitative analysis of bleeding symptoms in type 1 von Willebrand disease: results from a multicenter European study (MCMDM-1 VWD). *J Thromb Haemost* 2006;4:766-73.
4. Miller CH, Philipp CS, Stein SF, Kouides PA, Lukes AS, Heit JA, et al. The spectrum of haemostatic characteristics of women with unexplained menorrhagia. *Haemophilia* 2011;17:e223-9.
5. De Wee EM, Knol HM, Mauser-Bunschoten EP, Van der Bom JG, Eikenboom JC, Fijnvandraat K, et al. Gynaecological and obstetric bleeding in moderate and severe von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 2011;106:885-92.
6. Rugeri L, Beguin S, Hemker C, Bordet JC, Fleury R, Chatard B, et al. Thrombin-generating capacity in patients with von Willebrand's disease. *Haematologica* 2007;92:1639-46.
7. De Wee EM, Fijnvandraat K, De Goede-Bolder A, Mauser-Bunschoten EP, Eikenboom JC, Brons PP, et al. Impact of von Willebrand disease on health related quality of life in a pediatric population. *J Thromb Haemost* 2011;9:502-9.
8. De Wee EM, Mauser-Bunschoten EP, Van der Bom JG, Degenaar-Dujardin ME, Eikenboom HC, Fijnvandraat K, et al. Health-related quality of life among adult patients with moderate and severe von Willebrand disease. *J Thromb Haemost* 2010;8:1492-9.

Ontvangen 14 september 2011, geaccepteerd 8 december 2011.