

# Diagnostiek en behandeling van de aangeboren en verworven vorm van de ziekte van von Willebrand

**Auteur** F.W.G. Leebeek

**Trefwoorden** Ziekte van von Willebrand; desmopressine; verworven vorm van de ziekte van von Willebrand; bloedingsneiging.

## Samenvatting

De ziekte van von Willebrand is de meest voorkomende erfelijke bloedingsziekte. Hierbij zijn een aantal subtypen te onderscheiden, gebaseerd op karakteristieke diagnostische kenmerken. De behandeling van type 1, het meest voorkomende, bestaat uit het toedienen van desmopressine.

Von Willebrand ziekte type 2 en 3 worden behandeld met een concentraat van factor VIII/von Willebrand-factor.

De verworven vorm is zeldzaam en wordt meestal veroorzaakt door autoantistoffen tegen de von Willebrand-factor of de aanwezigheid van een monoclonale gammopathie. De behandeling is afhankelijk van de onderliggende oorzaak en bestaat uit toediening van desmopressine, een concentraat van factor VIII/von Willebrand-factor of uit toediening van immunoglobulines.

*(Ned Tijdschr Hematol 2004;1(1):8-16)*

## Inleiding

In 1926 beschreef dr. Erik von Willebrand een familiale bloedingsneiging die zowel bij mannen als bij vrouwen voorkwam; hetgeen later de ziekte van von Willebrand werd genoemd. Von Willebrand presenteerde enkele familieleden met een ernstige hemofilieachtige bloedingsneiging die past bij de zeldzame, ernstige, vorm van de ziekte van von Willebrand type 3.<sup>1</sup> Inmiddels is bekend dat de ziekte van von Willebrand de meest frequent voorkomende erfelijke oorzaak van een bloedingsneiging is. De ziekte wordt veroorzaakt door een tekort aan von Willebrand-factor (VW-factor) of een afwijkend molecuul van de VW-factor.

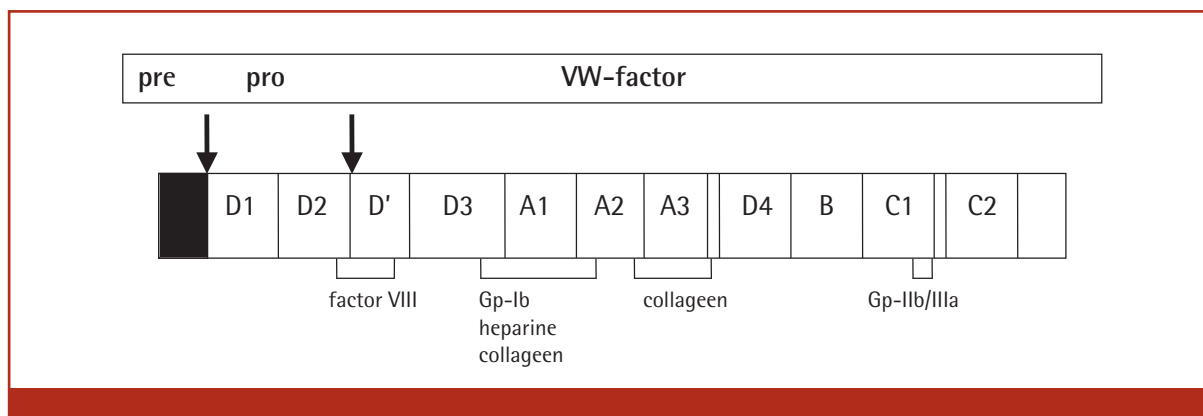
## Von Willebrand-factor

De VW-factor is een eiwit dat wordt gesynthetiseerd in endotheelcellen en megakaryocyten.<sup>2</sup> Het gen is gelegen op chromosoom 12, heeft een grootte van 180 Kb en omvat 52 exonen. De VW-factor is een groot eiwit van ongeveer 270 kDa en is opgebouwd uit multimeren, waarbij de hogegewichtsmultimeren het meest actief zijn. Het molecuul van de VW-factor bevat diverse domeinen, die alle een specifieke functie hebben (zie *Figuur 1*). De VW-factor heeft

twee belangrijke functies. Ten eerste speelt de VW-factor een essentiële rol bij de adhesie van bloedplaatjes aan de matrixeiwitten van het subendotheel en bij de bloedplaatjesaggregatie. Ten tweede stabiliseert de VW-factor factor VIII in de circulatie, doordat het als een dragereiwit fungeert. Er is een grote variatie in de plasmaspiegels van de VW-factor, onder andere door ABO-bloedgroep, stress, hormonale invloeden en zwangerschap.

## Ziekte van von Willebrand

De ziekte van von Willebrand kenmerkt zich door een levenslange bloedingsneiging die vaak slijmvliesgerelateerd is, zoals neusbloedingen, bloedingen na kiesextracties en operaties, bijvoorbeeld een (adeno-)tonsillectomie. Bij vrouwen treedt vaak menorrhagie op. De ernst van de bloedingsneiging is sterk wisselend. Bij sommige individuen wordt de ziekte nooit onderkend, omdat zij geen ingrepen of operaties ondergaan. Andere patiënten hebben een levenslange bloedingsneiging. Het feit dat bloedingsproblemen in de algemene populatie zonder bloedstollingsstoornissen ook frequent voorkomen, maakt de diagnostiek nog moeilijker.<sup>3</sup> Daarom is een positieve familieanamnese



**Figuur 1.** Schematische weergave van het von Willebrand-factormolecuul met de verschillende domeinen. De specifieke bindingsplaatsen zijn aangegeven in het molecuul. VW-factor= von Willebrand-factor, Gp=glycoproteïne.

voor het stellen van de diagnose zeer belangrijk.<sup>3,4</sup> In 1994 is een classificatie opgesteld voor de verschillende vormen van de ziekte van von Willebrand.<sup>5</sup> Type 1 wordt veroorzaakt door een tekort aan een normaal functioneel molecuul van de VW-factor. Dit is het meest frequent voorkomende type en omvat 75-80% van de patiënten. Type 2 wordt veroorzaakt door de aanmaak van een afwijkend molecuul. Type 2 wordt onderverdeeld in een aantal subtypes (zie *Tabel 1*, op pagina 10). Type 3 is zeldzaam en de VW-factor is daarbij niet meetbaar in het plasma. De classificatie is belangrijk omdat de verschillende typen van de ziekte van von Willebrand alle een andere behandeling vereisen.

### Diagnostiek

De diagnose ziekte van von Willebrand is niet altijd eenvoudig te stellen. De bloedingstijd hoeft niet altijd verlengd te zijn en de hoeveelheid VW-factor in het bloed kan sterk variëren door diverse factoren, zoals een acute fase, inspanning, stress en oestrogenen. Daardoor kan soms pas na een herhaalde bepaling van VW-factor de diagnose gesteld of uitgesloten worden. Indien anamnestic een duidelijke haemorrhagische diathese bestaat, is de aanbeveling om bij normale uitslagen van de VW-factor het onderzoek ten minste tweemaal te herhalen.<sup>4</sup> Er is ook een sterke variatie in de spiegels van de VW-factor gedurende de menstruele cyclus bij vrouwen, waarbij de laagste waarden worden gevonden in de vroege folliculaire fase (rond dag zes van de cyclus).<sup>6</sup> Dit is de reden waarom wordt aangeraden juist tijdens die fase te testen. Tevens is bij individuen met bloedgroep O de concentratie van de VW-factor ongeveer 25% lager dan bij de overige bloedgroepen, zonder dat er sprake hoeft te zijn van de ziekte van von Willebrand.<sup>7</sup> De normaalwaarden van

de VW-factor verschillen voor de diverse laboratoria. Als ondergrens van normaal wordt beneden de 2,5 percentiel (het gemiddelde minus tweemaal de standaarddeviatie) van een controlepopulatie aangehouden (in de literatuur is de normaalwaarde ongeveer 40 tot 240% van het gemiddelde).<sup>4</sup> Of een verschillende normaalwaarde aangehouden dient te worden voor patiënten met bloedgroep O en de overige bloedgroepen is nog steeds onderwerp van discussie.<sup>4</sup> Als eerste screening voor stoornissen in de primaire hemostase wordt de voorkeur gegeven aan de bepaling van de occlusietijd met de 'platelet function analyser' (PFA-100®, Dade Behring) in plaats van een bepaling van de bloedingstijd. De PFA-100® is ontwikkeld om stoornissen in de primaire hemostase op te sporen. De occlusietijd ('closure time') is verlengd bij patiënten met de ziekte van von Willebrand, trombocytopenie en trombocytopathie. De waarde van de occlusietijd bij de diagnostiek van de ziekte van von Willebrand is aangetoond in diverse recente studies.<sup>8,9</sup> De sensitiviteit en specificiteit is hoog, met name bij type 2. De diagnose wordt uiteindelijk gesteld op basis van een verlaagde concentratie van de VW-factor, zowel immunologisch (VW-factor antigeen) als functioneel met de ristocetine-cofactoractiviteit (Rco) en/of collageenbindingsactiviteit (Cba). Indien zowel het antigeen als de activiteit gelijkmatig verlaagd is, is er sprake van de ziekte van von Willebrand type 1. Bij een normaal antigeen maar een verlaagde activiteit is er sprake van type 2. Hierbij kan gebruik worden gemaakt van de VW-factor activiteit/antigeenratio. Een type 2 wordt gekenmerkt door een ratio <0,7.<sup>10</sup> Met aanvullend onderzoek, waaronder multimeeranalyse, kan een onderverdeling worden gemaakt in verschillende types 2. Zo ontbreken bij type 2A en 2B de hogegewichtsmultimeren. Aanvullend wordt een trombocytanaggregatietest met lage concentratie

Tabel 1. Indeling van de verschillende typen van de ziekte van von Willebrand.

Type	Incidentie	Definitie	Kenmerken						
			PFA/ bloedings- tijd	VW-factor ag	VW-factor act (Rco/Cba)	factor VIII:C	RIPA	multi- meren	DDAVP- respons
1	70-80%	lage concentratie functioneel normale VW-factor	n/↑	↓	↓	↓	n/↓	n	goed
2A	10-20%	functioneel afwijkende VW-factor met toegenomen gevoeligheid voor proteolyse	↑	n/↓	↓↓	n/↓	↓	HMW ↓↓↓	matig
2B	5%	functioneel afwijkende VW-factor met toegenomen affiniteit voor trombocyten	↑	n/↓	↓	n/↓	.	HMW ↓	contra- indicatie- trombopenie!
2M	5%	functioneel afwijkende VW-factor met verlaging Rcf-activiteit	↑	n/↓	Rcf ↓	n/↓	n	n	matig
2N (Normandy)	<5%	functioneel afwijkende VW-factor met afgenomen affiniteit voor factor VIII:C	n	n	n	↓↓	n	n	slecht
3	<5%	absoluut afwezige VW-factor	↑↑	↓↓↓	↓↓↓	↓↓	afwezig	afwezig	geen respons

*PFA='platelet function analyser' (occlusietijd), VW-factor=van Willebrand-factor, Rco=ristocetine-cofactoractiviteit, Cba=collageenbindingsactiviteit, RIPA=ristocetinegeïnduceerde plaatjesaggregatie, DDAVP=1-deamino-8-D-arginine vasopressine en HMW=hogegewichtsmultimeren.*

**Tabel 2. Samenvatting van de richtlijnen van de Nederlandse Consensus Hemofilie voor de behandeling van patiënten met de ziekte van von Willebrand.<sup>21</sup>**

Indicatie	Dosis/streefconcentratie*
spontane of traumatische slijmvliesbloeding kiesextracties	eenmalige infusie van 20 E/kg  eenmalige infusie, waarbij factor VIII:C toeneemt tot >0,5 E/ml in combinatie met een antifibrinolyticum**
operatieve ingrepen - grote operaties	preoperatief factor VIII:C>0,8 E/ml gedurende 7-10 dagen factor VIII:C>0,5 E/ml
- kleine operaties	preoperatief factor VIII:C>0,8 E/ml gedurende 3 dagen>0,5 E/ml gevolgd door nog 4-7 dagen>0,3 E/ml

*Factor VIII:C=factor VIII-stollingsactiviteit, \*=1 E factor VIII/kg concentraat factor VIII/VW-factor verhoogt factor VIII:C met 0,02 E/ml en \*\*=bijvoorbeeld tranexaminezuur 4 dd 1 gram, gedurende 7 dagen.*

ristocetine uitgevoerd. Bij type 2B is sprake van een verhoogde gevoeligheid van VW-factor voor ristocetine en ontstaat ook bij deze lage concentratie plaatjes-aggregatie. Dit is pathognomonisch voor de ziekte van von Willebrand type 2B. Een schematisch overzicht van de diagnostiek van de ziekte van von Willebrand is gegeven in *Figuur 2*, op pagina 12.

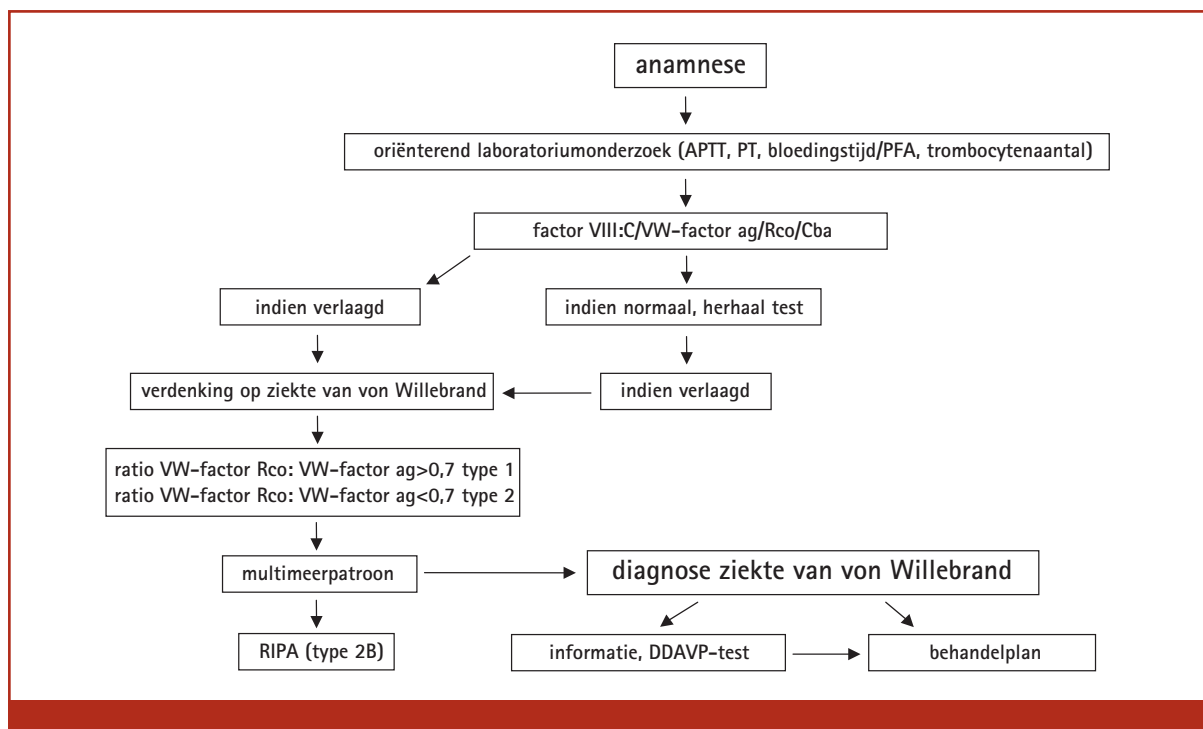
### Genetische achtergrond

Bij patiënten met de ziekte van von Willebrand type 2 zijn met behulp van moleculaire diagnostiek diverse mutaties gevonden in het gen coderend voor de VW-factor.<sup>11</sup> Mutaties in het A1-domein zijn geassocieerd met type 2B. Type 2N (Normandy) wordt veroorzaakt door een mutatie in de N-terminale regio van de VW-factor. Door de grootte van het gen van de VW-factor en de vele verschillende mutaties die gevonden zijn, is moleculaire diagnostiek nog geen bruikbare techniek om patiënten met de ziekte van von Willebrand op te sporen. Moleculaire diagnostiek zou hierbij van grote waarde kunnen zijn, omdat de diagnostiek van type 1 op basis van plasma VW-factor alleen nog steeds moeizaam is. Helaas is tot op heden slechts een klein aantal mutaties gevonden en is voor de meeste patiënten nog geen gendefect vastgesteld. Een studie in Europees verband is op dit moment gaande om meer inzicht te verkrijgen.

### Behandeling van de ziekte van von Willebrand

De behandeling van de ziekte van von Willebrand is

afhankelijk van het type ziekte en de ernst en de aard van de bloedingen. De belangrijkste behandeling bestaat uit het voorkomen van bloedingen bij ingrepen. Bij een milde vorm van de ziekte van von Willebrand (type 1) is behandeling met 1-deamino-8-D-arginine vasopressine ((DDAVP) desmopressine, een synthetisch vasopressineanalogue) vaak voldoende. DDAVP zorgt voor een verhoging van de endogene factor VIII en de VW-factor in de circulatie, door uitstoot van VW-factor uit het endotheel.<sup>12</sup> Het is effectief bij patiënten die een kiesextractie of een operatie moeten ondergaan. DDAVP kan voorafgaand aan een ingreep intraveneus worden gegeven (0,3 µg/kg lichaamsgewicht in 15-30 minuten in 50 ml NaCl 0,9%). Een nadeel hiervan is, dat de werking kort is (maximaal 16 uur) en slechts enkele dagen gegeven kan worden. Bij herhaalde toediening wordt namelijk een uitdoving van het effect gezien en treedt geen verhoging van de concentratie van de VW-factor meer op.<sup>13</sup> Als milde bijwerkingen worden hypotensie, roodheid van het gelaat en tachycardie gezien. Ernstige, maar zeldzame, complicaties zijn waterintoxicatie met ernstige hyponatriëmie en arteriële trombotische complicaties, zoals een myocardinfarct of een herseninfarct.<sup>14</sup> De toediening van DDAVP bij type 2B is gecontra-indiceerd, omdat het een trombocytopenie kan veroorzaken. Intranasale toediening door een neusspray (Octostim®) wordt gebruikt voor thuisbehandeling, bijvoorbeeld bij patiënten met overvloedige menstruaties. Bij slijmvliesgerelateerde bloedingen dient ook een antifibrinolyticum worden toegevoegd aan de behandeling,



**Figuur 2.** Schematisch overzicht van de diagnostiek van de ziekte van von Willebrand. De ratio VW-factor Rco:VW-factor ag kan het onderscheid tussen type 1 en 2 meestal vereenvoudigen. APTT=geactiveerde partiële tromboplastinetijd, PT=protrombine-tijd, PFA='platelet function analyser' (occlusietijd), VW-factor= von Willebrand-factor, Rco=ristocetine-cofactoractiviteit, Cba= collageenbindingsactiviteit, ag=antigeen, RIPA=ristocetinegeïnduceerde plaatjes aggregatie en DDAVP=1-deamino-8-D-arginine vasopressine.

zoals tranexaminezuur. Bij een tandheelkundige ingreep wordt geadviseerd om dit 7 dagen te gebruiken, te starten de avond voorafgaand aan de ingreep in een dosering van 4 maal daags 1 gram.

Indien patiënten niet goed responderen op DDAVP of er een contra-indicatie bestaat, zoals coronair lijden of zwangerschap, dient suppletie met concentraat van factor VIII/VW-factor gegeven te worden. Bij de meeste patiënten met type 2 en alle patiënten met type 3 dient ook concentraat van factor VIII/VW-factor te worden toegediend. Het product dat in Nederland het meest wordt gebruikt is Haemate P® (Aventis Behring), een concentraat van factor VIII en VW-factor bereid uit plasma. Recent is een studie uitgevoerd met Immunate® (Baxter), eveneens een concentraat van factor VIII/VW-factor. Immunate® is geregistreerd voor toediening bij patiënten met de ziekte van von Willebrand met een verlaagde spiegel van factor VIII. Immunate® is een dubbel virusgeïnactiveerd concentraat van factor VIII/VW-factor. In diverse batches werd een lage activiteit van de VW-factor vastgesteld. Deze lage activiteit werd ook bevestigd in een farmacokinetische studie, waarbij een lage activiteit van de VW-factor *in vivo* werd vastgesteld.<sup>15</sup> Tot op heden werd de dosering van factor VIII/VW-

factor bij de behandeling van de ziekte van von Willebrand berekend op basis van de spiegels van factor VIII, omdat deze snel kunnen worden gemeten. Bij toediening van 1 E factor VIII/ kg lichaamsgewicht wordt een factor VIII-stijging in het plasma verkregen van 2% (ofwel 0,02 E/ml). Door de verschillen in concentratie van factor VIII en VW-factor tussen diverse preparaten van factor VIII/VW-factor, lijkt dosering op basis van spiegels van factor VIII niet optimaal. De dosering dient te worden berekend op basis van de werkelijke activiteit van VW-factor in het concentraat van factor VIII/VW-factor.<sup>16</sup> Bij patiënten met de ziekte van von Willebrand type 2A, waarbij de spiegels van factor VIII vaak hoger zijn dan de activiteit van VW-factor, zal de dosering van het concentraat van factor VIII/VW-factor op basis van spiegels factor VIII theoretisch kunnen leiden tot relatief te lage spiegels VW-factor. In de praktijk komt dit niet voor bij het gebruik van Haemate P®, omdat de concentratie en activiteit van de VW-factor in dit concentraat ruim tweemaal zo hoog zijn als die van factor VIII. Inmiddels worden studies verricht naar de dosering op basis van de activiteit (Rco) van VW-factor.<sup>16-18</sup> Helaas zijn de bloedingstijd en de occlusietijd gemeten met de PFA-100® niet bruikbaar

**Tabel 3. Oorzaken en mechanismen van de verworven vorm van de ziekte van von Willebrand.**

Categorie	Ziektebeeld	Verondersteld mechanisme*
hematologische ziekten		
-monoclonale gammopathie	MGUS/multipel myeloom M. Waldenström	autoantistoffen autoantistoffen
-lymfoproliferatieve ziekte	CLL/NHL	autoantistoffen + adsorptie celoppervlak
-myeloproliferatieve ziekte	essentiële trombocytose polycythaemia vera	adsorptie bloedplaatjes adsorptie bloedplaatjes
maligniteiten	Wilms-tumor maagcarcinoom	adsorptie celoppervlak adsorptie bloedplaatjes
immunologische ziekten	SLE MCTD hypothyreoïdie	autoantistoffen autoantistoffen verminderde synthese
medicatie	ciprofloxacine valproïnezuur HES	proteolyse ? adsorptie macromoleculen
overige	aortastenose angiodysplasie TD	mechanische afbraak ?

\* =bij sommige ziektebeelden spelen meerdere mechanismen een rol, MGUS=monoclonale gammopathie, CLL=chronische lymfatische leukemie, NHL=non-Hodgkin lymfoom, SLE=systemische lupus erythematosus, MCTD='mixed connective tissue disease', HES='hydroxy-ethyl-starch' en TD=tractus digestivus.

voor het monitoren van de toediening van concentraat van factor VIII/VW-factor.<sup>19</sup> In de toekomst zullen nieuwe goed opgezette studies nodig zijn om de beste therapeutische toepassing en monitoring van concentraten van factor VIII/VW-factor te onderzoeken. Inmiddels wordt een recombinant VW-factor ontwikkeld. Dit is echter voorlopig nog niet beschikbaar voor gebruik bij patiënten met de ziekte van von Willebrand.<sup>20</sup> Een samenvatting van de huidig geldende richtlijnen van de Nederlandse Consensus Hemofilie voor de behandeling van patiënten met de ziekte van von Willebrand is weergegeven in *Tabel 2*, op pagina 11.<sup>21</sup>

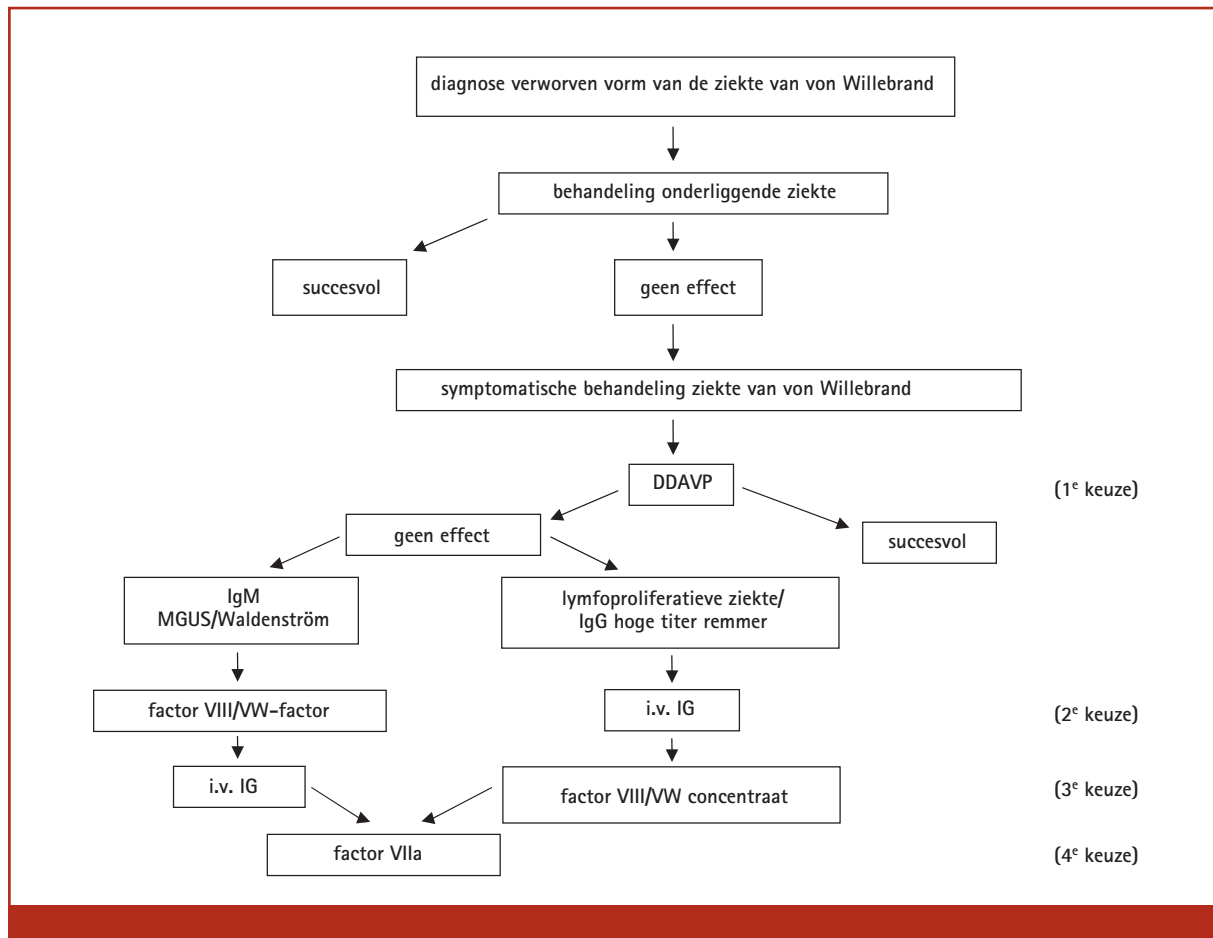
### Verworven vorm van ziekte van von Willebrand Etiologie en diagnostiek

Veel zeldzamer dan de erfelijke ziekte van von Willebrand is de verworven variant. De verworven vorm wordt zelden gediagnosticeerd omdat er niet altijd aan gedacht wordt. De klinische symptomen zijn gelijk aan de erfelijke vorm. Karakteristiek is echter het optreden van de eerste bloedingen op latere leeftijd. Deze patiënten hebben soms al eerder ingrepen

ondergaan zonder nabloeding. De familieanamnese is ook vaak negatief. Bij patiënten die op latere leeftijd een typisch bloedingspatroon ontwikkelen, zoals slijmvliesgerelateerde bloedingen of een onbegrepen bloeding na een ingreep, dient aan de verworven vorm van de ziekte van von Willebrand te worden gedacht. De diagnostiek is gelijk aan de erfelijke ziekte van von Willebrand met als eerste screening de occlusietijd, gevolgd door de meting van factor VIII en VW-factor in plasma.<sup>22</sup>

De ziekte wordt geassocieerd met diverse ziektebeelden, zoals hematologische proliferatieve ziekten of maligniteiten (bijvoorbeeld monoclonale gammopathie (MGUS), multipel myeloom of het non-Hodgkin-lymfoom). Ook bij myeloproliferatieve aandoeningen is de verworven vorm van de ziekte van von Willebrand beschreven. Een andere groep zijn de auto-immuun ziekten, zoals systemische lupus erythematosus (SLE) en reumatoïde artritis. Een uitgebreide lijst van geassocieerde ziekten is genoemd in *Tabel 3*.<sup>22</sup>

De pathogenese van de verworven vorm van de ziekte van von Willebrand is complex en diverse mechanis-



**Figuur 3.** Schematisch overzicht van de strategie die gevolgd kan worden na het stellen van de diagnose verworven vorm van de ziekte van von Willebrand. De behandelstappen kunnen achtereenvolgens worden doorlopen, afhankelijk van het verkregen effect. DDAVP=1-deamino-8-D-arginine vasopressine, MGUS= monoclonale gammopathie, VW-factor= von Willebrand-factor, i.v. IG=intraveneus immunoglobulines en factor VIIa=recombinant factor VIIa.

men zijn beschreven. De meest voorkomende oorzaak is de aanwezigheid van autoantistoffen. Dit is waarschijnlijk de oorzaak van de ziekte bij patiënten met SLE, multipel myeloom en MGUS. Ook is een selectieve adsorptie van VW-factor aan tumorcellen (Wilms-tumor, maagcarcinoom) beschreven. De oorzaak van verlaagde spiegels VW-factor bij myeloproliferatieve ziekten, zoals essentiële trombocytose en polycythaemia vera, is mogelijk de adsorptie van VW-factor aan geactiveerde bloedplaatjes. In diverse onderzoeken is aangetoond dat indien het aantal bloedplaatjes normaliseert ook de hoeveelheid VW-factor in de circulatie normaliseert.<sup>23</sup> Een ander mechanisme is de afbraak van VW-factor in de circulatie. Dit kan ontstaan als gevolg van verhoogde proteolyse door het metalloprotease ADAMTS13, zoals gezien wordt bij een ernstige aortastenose.<sup>24</sup> Diverse medicamenten, zoals ciprofloxacine, val-

proïnezuur en plasma-expanders (HES), kunnen ook leiden tot de verworven vorm van de ziekte van von Willebrand. Als laatste mechanisme kan sprake zijn van een verminderde aanmaak van de VW-factor, zoals gezien kan worden bij patiënten met hypothyreoïdie. Waarschijnlijk spelen bij diverse ziekten meerdere verschillende pathogenetische mechanismen een rol.

#### *Behandeling verworven vorm van ziekte van von Willebrand*

Voor de behandeling van de verworven vorm van de ziekte van von Willebrand dient de onderliggende oorzaak te worden opgespoord en te worden behandeld. Indien dit onmogelijk is of onvoldoende resultaat geeft, dient de ziekte van von Willebrand symptomatisch te worden behandeld door verhoging van de factor VIII/VW-factor in de circulatie. In eerste instantie kan DDAVP worden toegediend, waarbij de VW-factor op

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. De ziekte van von Willebrand type 1 is de meest voorkomende vorm en kan goed worden behandeld met DDAVP.
2. Moleculaire diagnostiek is nuttig voor de nadere classificatie van de ziekte van von Willebrand type 2.
3. Bij een typisch bloedingspatroon van slijmvliesgerelateerde bloedingen op oudere leeftijd moet gedacht worden aan de verworven vorm van de ziekte van von Willebrand.
4. De behandeling van de verworven vorm van de ziekte van von Willebrand is afhankelijk van de onderliggende oorzaak.

verschillende tijdstippen na toediening wordt gemeten voor de bepaling van de respons en de halfwaardetijd van factor VIII en VW-factor. Indien een onvoldoende respons wordt gemeten, dient een concentraat van factor VIII/VW-factor te worden toegediend. Het is bekend dat bij patiënten met een hoge concentratie van de remmer of van IgG-antistoffen in de circulatie toediening van concentraat van factor VIII/VW-factor weinig succesvol is.<sup>25</sup> In dit geval dient in eerste instantie gekozen te worden voor intraveneuze toediening van immunoglobulines in een dosering van 1 gram/kg gedurende twee dagen. Op deze behandeling wordt meestal binnen enkele dagen een goede respons gezien, met normalisatie van de spiegels van VW-factor.<sup>26</sup> Indien deze behandeling faalt, kan recombinant factor VIIa worden toegediend. Hiermee kunnen bloedingen direct worden gestopt, zoals in enkele gevalbeschrijvingen is beschreven.<sup>27</sup> In *Figuur 3* is de behandeling van de verworven vorm van de ziekte van von Willebrand in een schematisch overzicht weergegeven.<sup>28</sup>

### Organisatie van de zorg

In 2000 heeft de minister van VWS in de beleidsvisie Hemofilie aangegeven dat patiënten met hemofilie dienen te worden behandeld in een van de zestien aangewezen hemofiliebehandelcentra. Dit geldt ook voor patiënten met andere erfelijke stollingsafwijkingen die afhankelijk zijn van stollingsfactorconcentraten, zoals patiënten met de ziekte van von Willebrand type 2 en 3. Deze patiënten dienen eenmaal per jaar te worden gezien in een hemofiliebehandelcentrum en een individueel behandelplan dient te worden opgesteld. Operaties dienen te worden uitgevoerd in het hemofiliebehandelcentrum om spiegels van factor

VIII en VW-factor perioperatief te kunnen controleren. Inmiddels zijn de meeste patiënten met de ziekte van von Willebrand verwezen naar de diverse hemofiliebehandelcentra. Deze nieuwe beleidsvisie geldt overigens niet voor patiënten met de milde vorm van de ziekte van von Willebrand (type 1), die goed kunnen worden behandeld met DDAVP.

### Conclusie

De ziekte van von Willebrand is de meest voorkomende erfelijke bloedingsziekte die gekenmerkt wordt door slijmvliesgerelateerde bloedingen en bloedingen na ingrepen. De ziekte is meestal erfelijk, maar kan ook verworven zijn. Met eenvoudig laboratoriumonderzoek kan de diagnose worden gesteld. De ziekte van von Willebrand kent een aantal subtypes die een verschillende behandeling behoeven. De verworven vorm is zeldzamer en moeilijker te behandelen. De behandeling hiervan is in eerste instantie gericht op de onderliggende ziekte. Bloedingen kunnen symptomatisch worden behandeld. Indien behandeling met DDAVP en concentraat van factor VIII/VW-factor niet succesvol is, dienen immunoglobulines te worden toegediend.

### Referenties

1. Von Willebrand EA. *Hereditär pseudohemophilie*. *Fin Laekareallsk Hand* 1926;68:87-112.
2. Ruggeri ZM. Von Willebrand factor. *J Clin Invest* 1997; 99:559-64.
3. Sadler JE. Von Willebrand disease type 1: a diagnosis in search of a disease. *Blood* 2003;101:2089-93.
4. Sadler JE, Mannucci PM, Berntop E, Bochkov N, Boulyenkov V, Ginsburg D, et al. Impact, Diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 2000;84:160-74.



5. Sadler JE. A revised classification of von Willebrand factor of the scientific and standardisation committee of the international society on thrombosis and haemostasis. *Thromb Haemost* 1994;71:520-5.
6. Kadir RA, Economides DL, Sabin CA, Owens D, Lee CA. Variations in coagulation factors in women: Effects of age, ethnicity, menstrual cycle and combined oral contraceptive. *Thromb Haemost* 1999;82:1456-61.
7. Gill JC, Endres-Brooks J, Bauer PJ, Marks WJ, Montgomery RR. The effect of ABO blood group on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood* 1987;69:1691-5.
8. Fressinaud E, Veyradier A, Truchaud F, Martin I, Boyer-Neumann C, Trossaert M, et al. Screening for von Willebrand disease with a new analyzer using high shear stress; a study of 60 cases. *Blood* 1998;91:1325-31.
9. Favaloro EJ, Kershaw G, Bukuya M, Hertzberg M, Koutts J. Laboratory diagnosis of vWD and monitoring of DDAVP therapy: efficacy of the PFA-100 and vWF: Cba as combined diagnostic strategies. *Haemophilia* 2001;7:180-9.
10. Rodeghiero F, Castaman G. Congenital von Willebrand disease type 1: definition, phenotypes, clinical and laboratory assessment. *Best Pract Res Clin Haematol* 2001;14:321-5.
11. Fressinaud E, Mazurier C, Meyer D. Molecular genetics of type 2 von Willebrand disease. *Int J Hematol* 2002;75:9-18.
12. Mannucci PM. DDAVP in the treatment of bleeding disorders: The first 20 years. *Blood* 1997;7:2515-21.
13. Mannucci PM, Bettiga D, Cattaneo M. Patterns of development of tachyphylaxis in patients with haemophilia and vWD after repeated doses of DDAVP. *Br J Haematol* 1992;82:87-93.
14. Dunn AL, Powers JR, Ribeiro MJ, Rickles FR, Abshire TC. Adverse events during use of intranasal desmopressin acetate for haemophilia A and von Willebrand disease: a case report and review of 40 patients. *Haemophilia* 2000;6:11-4.
15. Leebeek FWG, VerElst K, Van Vliet HHDM, Kappers-Klunne MC. Use of double-virus inactivated FVIII/vWF concentrate (Immunate®) in the treatment of von Willebrand disease. *J Thromb Haemost* 2003;Suppl 1:Po113.
16. Lillicrap D, Poon M-C, Walker I, Xie F, Schwartz BA. Efficacy and safety of the Factor VIII/von Willebrand factor concentrate, Haemate-P/Humate-P: Ristocetin cofactor unit dosing in patients with von Willebrand disease. *Thromb Haemostas* 2002;87:224-30.
17. Mannucci PM, Chediak J, Hanna W, Byrnes J, Ledford M, Ewentein BM, et al. Treatment of von Willebrand disease with a high-purity factor VIII/van Willebrand factor concentrate: a prospective, multicenter study. *Blood* 2002;99:450-6.
18. Ewenstein BM. Use of ristocetin cofactor activity in the management of von Willebrand's disease. *Haemophilia* 2001;7:10-5.
19. Cattaneo M, Federici AB, Lecchi A, Agati B, Lombardi R, Stabile F, et al. Evaluation of the PFA-100® system in the diagnosis and therapeutic monitoring of patients with von Willebrand disease. *Thromb Haemostas* 1999;82:35-9.
20. Schwarz HP, Turecek PL, Pichler L, Mitterer A, Mundt W, Dorner F, et al. Recombinant von Willebrand factor. *Thromb Haemost* 1997;78: 571-6.
21. Sixma JJ, Eikenboom HCJ. De behandeling van de ziekte van von Willebrand. In: *Consensus hemofiliebehandeling: behandeling en verantwoordelijkheid*. 1996. p. 51-60. CBO ISBN 90-6910-191-2 CIP.
22. Michiels JJ, Budde U, Van der Planken M, Van Vliet HHDM, Schroyens W, Berneman Z. Acquired von Willebrand syndromes: clinical features, aetiology, pathophysiology, classification and management. *Best Pract Res Clin Haematol* 2001;14:401-36.
23. Van Genderen PJJ, Prins FJ, Liucas IS, Van de Moesdijk D, Van Vliet HHDM, Van Strik R, et al. Decreased half-life time of plasma von Willebrand factor collagen binding activity in essential thrombocythemia: normalization after cyto-reduction of increased platelet count. *Br J Haematol* 1997;99:832-6.
24. Vincentelli A, Susen S, Le Tourneau T, Six I, Fabre O, Juthier F, et al. Acquired von Willebrand syndrome in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2003;349:323-5.
25. Federici AB, Stabile F, Castman G, Canciani MT, Mannucci PM. Treatment of acquired von Willebrand syndrome in patients with monoclonal gammopathy of uncertain significance: comparison of three different therapeutic approaches. *Blood* 1998;92:2707-11.
26. Van Genderen PJJ, Terpstra W, Michiels JJ, Kapteijn L, Van Vliet HHDM. High-dose intravenous immunoglobulin delays clearance of von Willebrand factor in acquired von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 1995;73:891-2.
27. Friederich PW, Wever PC, Briet E, Doorenbos CJ, Levi M. Successful treatment with recombinant FVIIa of therapy-resistant severe bleeding in a patient with acquired von Willebrand disease. *Am J Hematol* 2001;66:292-4.
28. Veyradier A, Jenkins CSP, Fressinaud E, Meyer D. Acquired von Willebrand syndrome: from pathophysiology to management. *Thromb Haemost* 2000;84:175-82.

Ontvangen 3 juli 2003, geaccepteerd 18 september 2003.

## Correspondentieadres

**Dr. F.W.G. Leebeek, internist-hematoloog**

Erasmus MC  
Afdeling Hematologie  
Dr Molewaterplein 40  
3015 GD Rotterdam  
Tel: 010-4633133  
Fax: 010-4635814  
E-mail: f.leebeek@erasmusmc.nl

Belangenconflict: geen gemeld.  
Financiële vergoeding: geen gemeld.