

## **Morbus von Willebrand**

30 januari 2019

Auteur: C.H. van Ommen, S. Gouw, M.H. Cnossen, B. Peters

### **Inleiding**

De ziekte van von Willebrand (VWD) is de meest voorkomende erfelijke bloedingsziekte (1% van de bevolking) en wordt gekenmerkt door een tekort aan werkzaam von Willebrandfactor (VWF). Er worden 3 erfelijke typen VWD onderscheiden. Bij type 1 is er een verlaagde plasmaconcentratie van VWF, bij type 2 is er bijna geen VWF in het plasma aanwezig en bij type 3 is het VWF niet goed werkzaam. Type 2 kan onderverdeeld worden in 4 subgroepen: type 2A, 2B, 2M en 2N. Type 1, 2A, 2B, en 2M erven autosomaal dominant over, type 2N en type 3 autosomaal recessief.

### **Pathofysiologie**

VWD wordt veroorzaakt door mutaties in het gen dat codeert voor VWF, welke ligt op de korte arm van chromosoom 12. VWF bevordert de adhesie van bloedplaatjes en dient als dragereiwit voor stollingsfactor VIII.

### **Kliniek**

De klinische symptomen van VWD zijn zeer heterogeen. Veel mensen hebben weinig of geen symptomen en soms wordt VWD dan ook bij toeval ontdekt na een ernstig trauma of tandheelkundige of chirurgische ingreep. Typische symptomen die kunnen optreden zijn snel optredende hematomen, neus-, mond- en tandvleesbloedingen, bloedingen na operaties, heftige menstruaties en fluxus postpartum. Deze bloedingen zijn vooral het gevolg van stoornissen in de bloedplaatjesadhesie. Bij ernstige vormen van VWD is de factor VIII in het plasma zo sterk verlaagd dat ook spier en gewrichtsbloedingen kunnen optreden.

### **Diagnostiek**

De diagnose wordt gesteld op basis van anamnese, lichamelijk onderzoek en laboratoriumonderzoek. Een goede bloedingsamnese is essentieel. Daar VWD een erfelijke ziekte is, is ook de familieanamnese van groot belang. De overerving in families is echter niet altijd duidelijk, omdat het fenotype van de ziekte wisselt.

Voor een eerste screening zijn de volgende bepalingen van belang voor de diagnose van VWD:

- PFA 100® (Platelet Function Analyzer)
- VWF-antigeen (VWF:Ag)
- Ristocetinecofactor-activiteit (VWF:RCo)
- Factor VIII-activiteit

Bij mensen met een bloedgroep O zijn de normaalwaarden voor VWF:Ag, factor VIII en VWF:RCo lager dan bij de andere bloedgroepen. Tijdens inspanning, stress en infecties worden hogere concentraties dan normaal gevonden, behalve bij VWD type 2B. Bij hypothyreoïdie worden soms ook lage VWF-waarden gevonden. Ook in de tijd kunnen de VWF concentraties variëren. Het is meestal dan ook nodig om het laboratoriumonderzoek te herhalen.

Verder is het belangrijk om te beseffen dat het in de praktijk lastig kan zijn de diagnose VWD type 1 te

stellen. Een verlaagd VWF:RCo waarde tussen de 30 en 50 IU per deciliter kan opgevat worden als een risicofactor voor bloedingen zonder dat daarbij meteen de diagnose VWD type 1 wordt gesteld. Voor meer informatie over diagnostiek rondom VWD zie Artikel Leebeek&Eikenboom NEJM 2016

### **Behandeling**

De keuze van behandeling is afhankelijk van het type VWD en de ernst van de bloedingen. Kinderen met een milde vorm van VWD hebben vaak geen behandeling nodig, behalve in het geval van chirurgische of tandheelkundige ingrepen. In principe worden hematomen niet behandeld.

**DDAVP** (1-deamino-8-D-arginine-vasopressine, Minrin® intraveneus; Octostim® neusspray): DDAVP wordt overwogen bij VWD type 1 en bij sommige VWD type 2 patiënten. DDAVP is gecontra-indiceerd bij VWD type 2B wegens ontstaan of toename van een trombopenie door een hoge affiniteit van het gemuteerde VWF voor de GPIIb/IIIa-receptor op de trombocyten.

- DDAVP is met name bruikbaar bij milde bloedingen en kleine ingrepen en gecontra-indiceerd bij trauma capitis en hematurie. Bijwerkingen kunnen zijn: hoofdpijn, flushing en electrolyt stoornissen o.b.v. de vochtretentie die ontstaat bij het middel. Om deze reden wordt een vochtbeperking rondom giften geadviseerd (reductie van vochtintake met de ½ tot 8 uur na infusie) en wordt het niet toegepast bij hele jonge kinderen.
- Bij iedere patiënt die in aanmerking komt voor DDAVP toediening dient eerst een DDAVP test plaats te vinden omdat er grote interindividuele verschillen zijn t.a.v. effect.
- Het effect van DDAVP neemt af na herhaalde giften kort achter elkaar (tachyfylixie).

**VWF/Factor VIII concentraat:** dit wordt gegeven in geval van een ernstige bloeding en bij patiënten met een type VWD die niet adequaat op DDAVP reageert (VWD type 3 en sommige patiënten met VWD type 2).

**Antifibrinolytica** (Tranexaminezuur, Cyklokapron®): deze zijn geïndiceerd bij slijmvliesbloedingen en kunnen gecombineerd worden met DDAVP of VWF/Factor VIII concentraat. Tranexaminezuur is gecontra-indiceerd bij hematurie in verband met risico op obstructie en ureterkolieken.

### **Overige Adviezen**

- Vaccinaties volgens het rijksvaccinatieprogramma: er wordt geadviseerd om vaccinaties subcutaan toe te dienen.
- Het gebruik van NSAID's en Acetylsalicylzuur wordt afgeraden bij patiënten met een ernstige vorm van VWD

### **Consultatie/ verwijzing naar een Hemofiliebehandelcentrum**

- Bij vermoeden op VWD, onduidelijkheid omtrent de diagnostiek of ter bevestiging van VWD bij een nieuwe patiënt wordt consultatie van een Hemofiliebehandelcentrum geadviseerd.
- In geval van een nieuwe diagnose VWD bij een kind wordt verwijzing naar een Hemofiliebehandelcentrum geadviseerd. Patiënt en ouders zullen via het Hemofiliebehandelcentrum voorgelicht worden over VWD en zo nodig zal een DDAVP test gepland worden.
- Behandeling van ernstige vormen van VWD type 1, type 2 en type 3 vindt plaats in een Hemofiliebehandelcentrum.

- In het geval van een ernstige bloeding dan wel trauma wordt geadviseerd contact op te nemen met het Hemofiliebehandelcentrum.
- Voorafgaande aan operatieve of tandheelkundige ingrepen wordt geadviseerd om contact op te nemen met het Hemofiliebehandelcentrum voor een juiste behandeling van de VWD rondom de ingreep

### **Valkuilen**

- Stress (moeizame bloedafnames), infecties en inspanning verhogen de concentraties van VWF in het bloed. Herhaald onderzoek is vaak nodig om de diagnose VWD te stellen.
- DDAVP is gecontra-indiceerd bij type 2B VWD
- Bloedgroep O geeft fysiologisch verlaging van het VWF-gehalte. Bij twijfel diagnose, contact opnemen met Hemofiliebehandelcentrum.

### **Literatuur**

- Leebeek FW, Mauser Bunschoten EP. Nieuwe richtlijn diagnostiek en behandeling van hemofilie en aanverwante hemostasestoornissen. NTVH 2010;7:107-14.
- Leebeek FW, Eikenboom JCJ. Von Willebrand's disease. NEJM 2016;375:2067-80.
- Heijdra JM, Cossen MH, Leebeek FWG. Current and emerging options for the management of inherited von Willebrand Disease. Drugs 2017;77:1531-1547.

### **Links**

- Richtlijn Diagnostiek en behandeling van hemofilie en aanverwante hemostase stoornissen
- [www.hematologienederland.nl](http://www.hematologienederland.nl): patiënten informatie
- [www.nvhp.nl](http://www.nvhp.nl) (Nederlandse vereniging voor hemofiliepatiënten). De patiëntenorganisatie heeft uitgebreide brochures beschikbaar over de ziekte, erfelijkheid en de behandeling.
- [www.wfh.org](http://www.wfh.org): wereldfederatie van hemofilie