

# Diagnostik af von Willebrands sygdom

Fie Juhl Vojdeman<sup>1</sup>, Malou Philips<sup>2</sup>, Eva Funding<sup>3</sup> & Jens Peter Gøtze<sup>2</sup>



## STATUSARTIKEL

- 1) Klinisk Biokemisk Afdeling, Bispebjerg og Frederiksberg Hospital  
 2) Klinisk Biokemisk Afdeling, Rigshospitalet  
 3) Enhed for Trombose og Hæmostase, Rigshospitalet

Ugeskr Læger  
 2019;181:V12180877

von Willebrands sygdom er en autosomt arvelig blødersygdom, hvor patienterne har abnorm hæmostase som følge af nedsat koncentration eller dysfunktion af proteinet von Willebrand-faktor (VWF). Sygdommen er opkaldt efter den finske professor *Erik Adolf von Willebrand*, der i 1926 udgav sine observationer af »hereditær pseudohæmofili« ud fra sine studier af blødninger og hyppige dødsfald i en familie, der levede på en af Ålandsøerne [1]. Blødersygdommen adskilte sig fra de kendte blødersygdomme (hæmofili A og B) ved, at den primært ramte kvinder, at »der var en forlænget blødningstid« samt, at blødningerne kom fra næse, gummer, små sår og i form af fatale menstruationsblødninger. Patienterne havde et normalt antal trombocytter med normal morfologi. Den forlængede blødningstid blev påvist ved Dukes metode, hvor man prikker hul i en finger eller en øreflip med en nål og måler tiden i minutter, til blødningen ophører [2, 3]. I 1957 påviste *Inga-Marie Nilsson* fra Malmø, som den første, at en isoleret proteinfraktion fra plasma fra raske personer kunne standse blødningen hos patienter med »hereditær pseudohæmofili« [4]. Den aktive del af denne fraktion viste sig senere at være VWF-kompleksbundet med koagulationsfaktor VIII (FVIII) [2].

Der findes ingen sikre opgørelser af forekomsten af von Willebrands sygdom i Danmark. I et italiensk studie har man påvist en prævalens på ca. 1% blandt 1.218 11-14-årige børn [5], hvilket svarer til ca. 50.000 personer i Danmark. Langt færre bliver dog diagnosticeret med von Willebrands sygdom. I Danmark er der ca. 440 medlemmer af Bløderforeningen med von Willebrands sygdom [6]. Diagnosen stilles ofte i forbindelse med et tilfælde af kraftig blødning f.eks. under et kirurgisk indgreb eller ved en fødsel. De diagnostiske kriterier hviler på blødningsanamnese, laboratoriediagnostik og evt. familiær forekomst. Patienter med von Willebrands sygdom er pga. blødningsepisoder indlagt

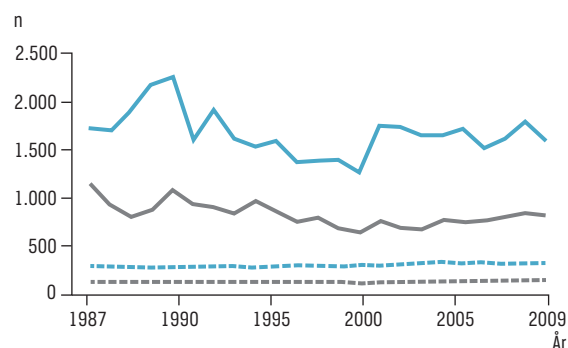
på hospital ca. dobbelt så mange dage som alders- og kønsmatchede kontrolpersoner (Figur 1) [7].

## VON WILLEBRAND-FAKTOR

VWF er et stort glykoprotein, der primært syntetiseres i endotel [8]. VWF er essentielt for normal primær hæmostase. Efter vævsskade binder VWF til eksponeret kollagen, hvorved VWF bliver lokaliseret til skadestedet. Derefter binder cirkulerende trombocytter til VWF, hvilket resulterer i trombocytadhæsion. Endelig foregår der en trombocyttaggregation, som leder til dannelse af den primære trombocytprop. VWF binder endvidere FVIII, hvilket stabiliserer FVIII i plasma. VWF har således tre funktionelle egenskaber: binding til kollagen, binding til trombocytter og binding af FVIII. I plasma forekommer VWF i forskellige størrelser, som fremkommer ved, at VWF binder til sig selv under dannelse af multimerkæder. Primært de højmolekylære multimerkæder er fysiologisk aktive. Der er stor variation i befolkningen af koncentrationen af VWF i plasma, hvoraf en del direkte kan relateres til AB0-blodtypebestemmelse. Patienter med blodtype 0 har markant lavere niveauer af VWF i plasma end andre, sandsynligvis pga. en højere clearance og lavere halveringstid [9, 10]. Desuden er VWF en akut fasereaktant [11], og der er fundet ca. 25% variation hen over døgnet hos raske, hvor peak-værdi ses omkring middag [12]. VWF indgår

**FIGUR 1**

Data fra svenske nationale registre. Årligt antal hospitalsdage (—) og antal indlæggelser pr. 1.000 personår (---) i perioden 1987-2009 for patienter med von Willebrands sygdom og matchede kontrolpersoner (— hhv. ---) fra den generelle befolkning. Figuren er modificeret fra [7].



## HOVEDBUDSKABER

- ▶ von Willebrands sygdom er en underdiagnosticeret blødersygdom.
- ▶ Patienter med von Willebrands sygdom kan få behandlingskrævende blødning f.eks. i forbindelse med traume, operation eller fødsel.
- ▶ Anamnestisk screening for von Willebrands sygdom i primærsektoren vil muliggøre forebyggende behandling i forbindelse med bl.a. kirurgi, fødsler og andre situationer, hvor effektiv hæmostase er påkrævet.

i inflammation og ved immunmedieret trombose [13]. Måling af en normal koncentration af VWF udelukker derfor ikke von Willebrands sygdom, hvorfor undersøgelsen bør stå sammen med både en blodtypebestemmelse og et mål for inflammation, f.eks. C-reaktivt protein-niveau.

### DIAGNOSTIK AF VON WILLEBRANDS SYGDOM

Diagnosen von Willebrands sygdom hviler på tre kriterier: karakteristisk blødningsanamnese, nedsat VWF-aktivitet ( $< 0,35$  kIE/l) ved mere end en måling og forekomst af von Willebrands sygdom i familien eller påvisning af genetisk nymutation [14]. Biokemisk diagnostik kan således ikke stå alene. Ved begrundet mistanke om von Willebrands sygdom skal der henvises til et af landets hæmofilcentre på Rigshospitalet eller Aarhus Universitetshospital, da den videre udredning både klinisk og laboratoriemæssigt er en specialist-opgave.

### Klassifikation af von Willebrands sygdom

Von Willebrands sygdom inddeles i tre hovedtyper [15] (Tabel 1). Subtyperne har betydning for valg af behandling ved blødning.

### Blødningsanamnese

Blødningssymptomer i forbindelse med von Willebrands sygdom omfatter karakteristiske slimhindeblødninger i form af næseblod, blødning fra tandkød eller menoragi, blå mærker og forlænget blødningstid efter små sår. Der kan endvidere ses øget blødning post partum, ved traumer eller under en operation. En patient med von Willebrands sygdom vil typisk have mere end et blødningssymptom og blødningstendens i varierende omfang. von Willebrands sygdom type 3, hvor der er helt fravær af VWF, kan klinisk ligne svær hæmofili med spontane led- og muskelblødninger. Denne form

TABEL 1

Klassifikation af von Willebrands sygdom [16].

Type	Beskrivelse
1	Nedsat VWF-koncentration
2	Dysfunktionel VWF
2A	Nedsat binding af VWF til trombocytter betinget af mangel på højmolekylære former af VWF
2B	Øget affinitet af VWF for trombocytter Spontan dannelse af VWF-trombocyt-komplekser og efterfølgende elimination med tab af højmolekylære former af VWF samt trombocytter
2M	Nedsat binding af VWF til trombocytter uden samtidig mangel på højmolekylære former af VWF
2N	Nedsat binding af FVIII til VWF med deraf følgende nedsat FVIII-koncentration i plasma
3	Total mangel på VWF i plasma

FVIII = koagulationsfaktor VIII; VWF = von Willebrand-faktor.

er dog meget sjælden med p.t. under 20 patienter i Danmark.

Der er gennem tiden udviklet forskellige scoringsværktøjer til kvantificering af blødningsmængde og -art, hvoraf International Society on Thrombosis and Hemostasis Bleeding Assessment Tool er den nyeste (Tabel 2) [17, 18]. Disse værktøjer kan anvendes til udelukkelse af mild blødersygdom med en negativ prædiktiv værdi på 99,2% i den generelle befolkning [19, 20]. De kan dog være komplicerede at tolke, da der er forskellige krav til børn, mænd og kvinder [21], og de tager lang tid at gennemføre i f.eks. almen praksis, hvor screening ellers er rationel. Således kan det være tilstrækkeligt at fokusere blødningsanamnesen til tidlige blødning i forbindelse med tandekstraktion eller operation, spontane næse- eller hudblødninger og menoragi i forbindelse med screening inden en evt. henvisning til et hæmofilcenter, da disse typer af blødning er mest betydende for von Willebrands sygdom type 1 (Figur 2) [22].

TABEL 2

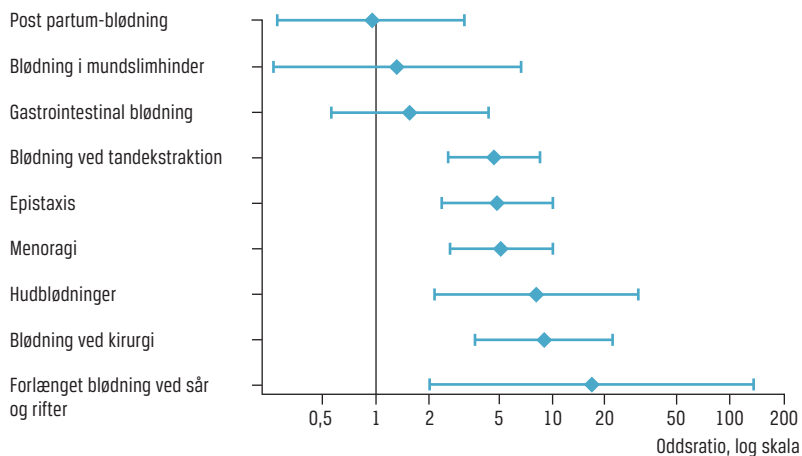
Eksempel på vurdering af blødningstendens. Uddrag fra BAT-score [17].

Blødningstype	Gradering af BAT-score					højest
	lavest	→	→	→	→	
Spontan næse- eller hudblødning	-	Ingen/triviel blødning: $< 5 \times / < 1$ cm	$> 5 \times$ næseblod/ $> 10$ min ved hud	Har konsulteret læge for blødning	Kompression/elkoagulation/ antifibrinolytika	Blodtransfusion/desmopressin/ faktorpræparat
Tandekstraktion/operation	Ingen blødning ved $\geq 2$ procedurer	Aldrig opereret/ingen blødning ved 1 procedure	Blødning ved $< 25\%$ af procedurerne	Blødning ved $> 25\%$ af procedurerne	Kompression/resuturering/ kirurgisk hæmostase/ antifibrinolytika	Blodtransfusion/desmopressin/ faktorpræparat
Menoragi	-	Ingen menoragi	Har konsulteret læge for blødning	Antifibrinolytika/ hormonterapi f.eks. hormonspiral	Elkoagulation e.l./jernterapi	Blodtransfusion/desmopressin/ faktorpræparat/hysterektomi

BAT = bleeding assessment tool.

 **FIGUR 2**

Association mellem blødningssymptomer og risiko for at have von Willebrands sygdom type 1. Grafen viser oddsratio med 95% konfidens-intervaller. Figuren er modificeret fra [22].



### Biokemisk diagnostik

Når der er mistanke om påvirket hæmostase, vil der være indikation for måling af de generelle biokemiske parametre: koagulationstid udtrykt ved international normaliseret ratio, aktiveret partial tromboplastin-tid og trombocytantal. Disse parametre vil i de fleste tilfælde være upåvirkede hos patienter med von Willebrands sygdom. De biokemiske analyser, der anvendes til klassificering af von Willebrands sygdom, er derfor bestemmelse af koncentrationen af VWF i plasma, en aktivitetsanalyse, som bestemmer VWF's evne til at binde til trombocytter, og FVIII-aktivitet [16]. Måling af VWF-koncentration, VWF-aktivitet og FVIII-aktivitet forudsætter korrekt blodprøvetagning i dagtid [12] med patienten i hvile og hurtig håndtering af prøvematerialet, hvorfor patienter bør henvises til blodprøvetagning på et hospital. Tilstande som graviditet,

Erik Adolf von Willebrand.



infektion, fysisk træning og stress påvirker alle VWF-koncentrationen og FVIII-aktiviteten i plasma [23]. Hvis man finder nedsat VWF-aktivitetsværdi, kan ratioen VWF-aktivitet/VWF-koncentration bruges til vurdering af, om det drejer sig om von Willebrands sygdom type 1 eller type 2 (Tabel 1). For at klassificere subtyperne af von Willebrands sygdom type 2 kræves der yderligere analyser.

### Arvelighed af von Willebrands sygdom

von Willebrands sygdom er arvelig [2]. Arvegangen er i langt de fleste tilfælde autosomal dominant, men den kan også være autosomal recessiv [24]. Specielt for von Willebrands sygdom type 2 er der påvist genetiske varianter, som kan anvendes til konfirmation af diagnosen [25]. Gensekventering i diagnostisk øjemed har dog stadig meget begrænset anvendelse, da genet for VWF er stort med høj hyppighed af normale varianter [26], og for von Willebrands sygdom type 1 er der kun identificeret sygdomsfremkaldende genetiske varianter hos ca. to tredjedele af patienterne [25].

### Erhvervet von Willebrands syndrom

Forskellige andre sygdomme kan give et syndrom, der minder om von Willebrands sygdom, men hvor der ikke vil være andre tilfælde i familien og heller ikke tidligere blødningsepisoder som tegn på von Willebrands sygdom [15]. Mekanismerne bag erhvervet von Willebrands syndrom afhænger af den underliggende sygdom. Behandlingen af erhvervet von Willebrands syndrom retter sig mod den udløsende årsag [27]. Erhvervet von Willebrands syndrom forekommer ekstremt sjældent, men ses hyppigst ved lymfo- og myeloproliferative tilstande samt hjertesygdomme som hjerteklap- og septumdefektsygdomme [28].

### BEHANDLING AF VON WILLEBRANDS SYGDOM

Behandling af von Willebrands sygdom er en specialistopgave. Der kan anvendes følgende medikamenter: desmopressin, som er en syntetisk analog af peptidhormonet vasopressin (antidiuretisk hormon), anvendes til behandling af von Willebrands sygdom type 1 og har effekt på nogle undertyper af von Willebrands sygdom type 2. VWF-koncentrat anvendes hos nogle patienter med von Willebrands sygdom type 2 og alle patienter med von Willebrands sygdom type 3 som profylakse og ved behandling af blødning. Tranexamsyre er et antifibrinolytikum, som kan anvendes alene eller i kombination med desmopressin eller VWF-koncentrat f.eks. forud for planlagt kirurgi og ved menoragi. Østrogenholdige p-piller eller progesteronspiral kan anvendes til at nedsætte blødningsmængden hos kvinder i den fertile alder, og østrogen øger desuden mængden af VWF i plasma (undtagen ved von Willebrands sygdom type 3) [16].

## DISKUSSION

von Willebrands sygdom er underdiagnosticeret i Danmark. Der er i Danmark diagnosticeret under 500 patienter, men vi ville forvente ca. 50.000 patienter på baggrund af den tidligere nævnte udenlandske undersøgelse [5]. If. et svensk registerstudie med knap 2.800 patienter med von Willebrands sygdom havde de større blødningsrelateret morbiditet end baggrundsbefolkningen. I samme studie var der en gavnlige effekt af profylakse med faktorpræparater på antallet af indlæggelser af patienter med von Willebrands sygdom type 2 og 3 i en gruppe patienter fra det internationale von Willebrand Disease Prophylaxis Network [7]. Samtidig har patienter med von Willebrands sygdom en lavere prævalens af arterielle tromboser end en referencepopulation [29]. Indikation for profylakse baseres på en individuel risikovurdering.

Ofte diagnosticeres patienter med von Willebrands sygdom i forbindelse med den første alvorlige blødning, f.eks. ukontrollabel blødning på operationsbordet. Anamnestic screening kan derfor være indiceret i risikogrupper. De forskellige omfattende scorer til karakterisering og kvantificering af blødning er udviklet i forskningsmæssigt øjemed og har derfor næppe plads i en klinisk hverdag i almen praksis, hvorfor man kan fokusere på den anamnestic screening for blødnings-tendens. Et mønster i blødningssymptomer allerede fra ung alder bør lede tanken hen på von Willebrands sygdom.

Praktiserende læger, gynækologer og kirurger skal have diagnosen von Willebrands sygdom in mente, når de oplever patienter med udtalt menoragi, kraftig post partum-blødning og per- eller postoperativ blødning. Før kirurgi bør man spørge til tidligere blødning ved kirurgi eller tandekstraktion, som er en prædiktør for fornyet kirurgisk blødning.

Sammenfattende kan det konkluderes, at der er flere patienter med von Willebrands sygdom i Danmark, end vi diagnosticerer i dag. Anamnestic screening mhp. at afdække mønster i blødningssymptomer vil være nødvendig for at finde patienterne med von Willebrands sygdom og dermed kunne tilbyde profylaktisk behandling til patienter med høj risiko for blødning.

**KORRESPONDANCE:** Fie Juhl Vojdeman.

E-mail: fie.juhl.vojdeman@regionh.dk

**ANTAGET:** 7. marts 2019

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 15. april 2019

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

## SUMMARY

Fie Juhl Vojdeman, Malou Phillips, Eva Funding & Jens Peter Gøtze:

Diagnosing von Willebrand disease

Ugeskr Læger 2019;181:V12180877

Von Willebrand disease (VWD) is an inherited bleeding disorder with abnormal primary haemostasis due to defects in, or decreased concentration of the glycoprotein von Willebrand factor. In Denmark, the estimated prevalence of VWD is 1% corresponding to approximately 50,000 patients, but only a few hundred have been diagnosed, mostly due to prolonged bleeding after a trauma or during surgery. Thus, VWD is underdiagnosed in the general population. Improved anamnestic screening for bleeding disorders such as VWD in certain high-risk groups can facilitate institution of prophylactic treatment.

## LITTERATUR

1. von Willebrand EA. Hereditär pseudohefemofili. Finska Läkaresällskapets Handl 1926;7:112.
2. Nilsson IM. The history of von Willebrand disease. Haemophilia 1999;5(suppl 2):7-11.
3. von Willebrand EA. Hereditary pseudohefemofilia. Haemophilia 1999;5:222-31.
4. Nilsson IM, Blombäck M, Jorpes E et al. von Willebrand's disease and its correction with human plasma fraction 1-0. Acta Med Scand 1957;159:179-88.
5. Rodeghiero F, Castaman G, Dini E. Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease. Blood 1987;69:454-9.
6. Bløderforeningen i Danmark. <https://www.bloderforeningen.dk/blodersygdom/von-willebrands-sygdom> (24. sept 2018).
7. Holm E, Carlsson KS, Lovdahl S et al. Bleeding-related hospitalization in patients with von Willebrand disease and the impact of prophylaxis: results from national registers in Sweden compared with normal controls and participants in the von Willebrand Disease Prophylaxis Network. Haemophilia 2018;24:628-33.
8. Jaffe EA, Hoyer LW, Nachman RL. Synthesis of von Willebrand factor by cultured human endothelial cells. Proc Natl Acad Sci U S A 1974;71:1906-9.
9. Favalaro EJ, Soltani S, McDonald J et al. Reassessment of ABO blood group, sex, and age on laboratory parameters used to diagnose von Willebrand disorder: potential influence on the diagnosis vs the potential association with risk of thrombosis. Am J Clin Pathol 2005;124:910-7.
10. Gallinaro L, Cattini MG, Sztukowska M et al. A shorter von Willebrand factor survival in O blood group subjects explains how ABO determinants influence plasma von Willebrand factor. Blood 2008;111:3540-5.
11. Pottinger BE, Read RC, Paleolog EM et al. von Willebrand factor is an acute phase reactant in man. Thromb Res 1989;53:387-94.
12. Timm A, Fahrenkrug J, Jørgensen HL et al. Diurnal variation of von Willebrand factor in plasma: the Bispebjerg study of diurnal variations. Eur J Haematol 2014;93:48-53.
13. Kawecki C, Lenting PJ, Denis CV. von Willebrand factor and inflammation. J Thromb Haemost 2017;15:1285-94.
14. Erhvervede og medfødte blødningstilstande. 2016. <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/blod/tilstande-og-sygdomme/koagulationsforstyrrelser/erhvervede-og-medfoedte-blodningstilstande/> (1. sept 2018).
15. Swami A, Kaur V. von Willebrand disease: a concise review and update for the practicing physician. Clin Appl Thromb Hemost 2017;23:900-10.
16. Nordic guidelines for diagnosis and management of von Willebrand disease (VWD). 2012. The Nordic Hemophilia Council. <http://nordhemophilia.org> (1. sept 2018).
17. Rodeghiero F, Tosetto A, Abshire T et al. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. J Thromb Haemost 2010;8:2063-5.
18. Rydz N, James PD. The evolution and value of bleeding assessment tools. J Thromb Haemost 2012;10:2223-9.
19. O'Brien SH. Bleeding scores: are they really useful? Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2012;2012:152-6.
20. Tosetto A, Castaman G, Plug I et al. Prospective evaluation of the clinical utility of quantitative bleeding severity assessment in patients referred for hemostatic evaluation. J Thromb Haemost 2011;9:1143-8.

21. Elbatarny M, Mollah S, Grabell J et al. Normal range of bleeding scores for the ISTH-BAT: adult and pediatric data from the merging project. *Haemophilia* 2014;20:831-5.
22. Tosetto A, Rodeghiero F, Castaman G 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.
23. Kouides PA. Aspects of the laboratory identification of von Willebrand disease in women. *Semin Thromb Hemost* 2006;32:480-4.
24. Castaman G, Giacomelli S, Rodeghiero F. Autosomal recessive von Willebrand disease type 1 or 2 due to homozygous or compound heterozygous mutations in the von Willebrand factor gene. *Acta Haematol* 2009;121:106-10.
25. Sharma R, Flood VH. Advances in the diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Blood* 2017;130:2386-91.
26. Bellissimo DB, Christopherson PA, Flood VH et al. VWF mutations and new sequence variations identified in healthy controls are more frequent in the African-American population. *Blood* 2012;119:2135-40.
27. Tiede A, Rand JH, Budde U et al. How I treat the acquired von Willebrand syndrome. *Blood* 2011;117:6777-85.
28. Federici AB, Rand JH, Bucciarelli P et al. Acquired von Willebrand syndrome: data from an international registry. *Thromb Haemost* 2000;84:345-9.
29. Sanders YV, Eikenboom J, de Wee EM et al. Reduced prevalence of arterial thrombosis in von Willebrand disease. *J Thromb Haemost* 2013;11:845-54.