



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Von Willebrand disease and von Willebrand factor: an old story, a new perspective

Biguzzi, E.F.

Citation

Biguzzi, E. F. (2025, November 7). *Von Willebrand disease and von Willebrand factor: an old story, a new perspective*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4282104>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4282104>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Appendices

Samenvatting

Von Willebrand Factor (VWF) speelt een sleutelrol in hemostase, zowel in de vorming van de primaire bloedplaatjesprop als in de versterking van de stollingsreactie. Aangeboren VWF-deficiëntie wordt geassocieerd met bloedingsdiathese (von Willebrand disease, VWD) en VWF-superfysiologische niveaus worden geassocieerd met een verhoogd risico op trombose. Verworven VWF-deficiëntie kan geassocieerd worden met verschillende ziekten (kanker, monoklonale gammopathieën, auto-immuunziekten en andere aandoeningen) en wordt daarom verworven von Willebrand syndroom (AVWS) genoemd.

VWF-plasmaspiegels zijn het resultaat van het evenwicht tussen VWF-synthese en VWF-klaring. Het normale bereik van VWF is breed in de gezonde populatie (normaal bereik, 50-150 IU/dL) en de niveaus zijn gecorreleerd aan de ABO bloedgroep (lagere niveaus in individuen met bloedgroep O, vergeleken met individuen met niet-O bloedgroepen). In de normale populatie nemen VWF-spiegels toe met de leeftijd. Dit kan een weerspiegeling zijn van de aanwezigheid van comorbiditeiten (zoals ontsteking, kanker, hypertensie) die het vrijkomen van VWF verhogen of kan het gevolg zijn van een verandering in de productie of klaring van VWF.

VWD gaat typisch gepaard met muco-cutane bloedingen van verschillende ernst, van mild tot levensbedreigend, afhankelijk van de residuele VWF-niveaus. Gastro-intestinale bloedingen bij aangeboren en verworven VWD worden geassocieerd met verlies van hoogmoleculaire multimeren.

Het doel van dit proefschrift was het evalueren van de evolutie van VWF-spiegels met de leeftijd in gezonde individuen en in een grote populatie van patiënten met VWD.

Het tweede doel van het proefschrift was het evalueren van de klinische impact van VWD bij ouderen (in het bijzonder het optreden van gastro-intestinale bloedingen) en de behandeling met desmopressine van AVWS gekenmerkt door verhoogde VWF klaring.

Tenslotte zijn hoge VWF-spiegels een relevante risicofactor voor eerste voorvallen en recidiverende VTE. In deze setting zouden globale testen (D-Dimer en Trombine Generatie) gebruikt kunnen worden om de hemostatische balans na een eerste veneuze trombose te evalueren om klinici te helpen bij de moeilijke keuze om de

antistollingsbehandeling te stoppen of voort te zetten om terugkerende VTE te voorkomen.

De volgende studiepopulaties werden gebruikt in dit proefschrift:

- normale populatie en patiënten met veneuze trombo-embolie uit de MEGA, een multi-center population-based case-control studie in Nederland naar risicofactoren voor veneuze trombo-embolie, die opeenvolgende patiënten met een met een eerste voorval van VTE en controles tussen 1999 en 2004 inschreef. Patiënten die deelnamen aan de MEGA case-control studie werden gevolgd voor een recidief voorval;

- patiënten met aangeboren en verworven VWD werden tussen 1970 en 2018 gevolgd in het Hemofilie- en Trombosecentrum A. Bianchi Bonomi in Milaan.

In hoofdstuk 2 beschrijven we hoe VWF-spiegels toenemen met de leeftijd in de normale populatie.

In hoofdstuk 3 beschrijven we hoe de niveaus van FVIII en VWF toenemen met de leeftijd in een grote populatie van patiënten met VWD type 1 en 2.

In hoofdstuk 4 beschrijven we de behandeling van VWD-patiënten met gastro-intestinale bloedingen, een zeldzame maar potentieel levensbedreigende complicatie op oudere leeftijd.

In hoofdstuk 5 beschrijven we de biochemische en klinische respons op desmopressine bij patiënten met AVWS, als mogelijke therapie, met name in gevallen die gekenmerkt worden door een verhoogde VWF klaring.

In hoofdstuk 6 beschrijven we de associatie tussen trombinegeneratie en een eerste VTE-gebeurtenis. Daarnaast beschrijven we welke conditie van trombinegeneratie het meest gevoelig is om hypercoagulabiliteit te detecteren.

Aangezien hoge VWF-niveaus geassocieerd zijn met een verhoogd risico op veneuze trombose, analyseerden we in hoofdstuk 7 het gebruik van 2 algemene tests (D-Dimer en Trombinegeneratie) om het risico op terugkerende VTE in het MEGA-onderzoek te evalueren.

Concluderend, VWF is een belangrijke factor in hemostase vanwege zijn rol in het voorkomen van bloedingen (door bloedplaatjeshechting, bloedplaatjesaggregatie en transport van factor VIII), maar het verhoogt ook het risico op arteriële en veneuze trombose. In het bijzonder lijkt VWF belangrijk te zijn in het trombotische fenotype dat geassocieerd wordt met ontsteking en immunologische respons, zoals beschreven in

de COVID-19 pandemie. Daarnaast heeft VWF belangrijke functies in het reguleren van kankeruitzaaiing en angiogenese.

De VWF-niveaus worden gereguleerd door genetische en verworven factoren. De VWF-toename met de leeftijd is voornamelijk te wijten aan verworven factoren zoals ontsteking en verminderde nierfunctie. De grote variabiliteit van VWF in de normale populatie als gevolg van bloedgroep en leeftijd maakt de diagnose van type 1 VWD bijzonder uitdagend, vooral in het geval van milde VWF-deficiëntie. De toename van VWF en FVIII met de leeftijd bij patiënten met milde VWD moet worden geëvalueerd om de vervangingstherapie met VWF-concentraat of andere hemostatische therapieën te begeleiden.

Gastro-intestinale bloedingen zijn een zeldzame maar vaak ernstige bloeding bij patiënten met VWD. De zeldzaamheid ervan is de oorzaak van het gebrek aan op bewijs gebaseerde richtlijnen, maar een zorgvuldige evaluatie van de patiëntkenmerken is de sleutel tot klinische keuzes in deze setting.

De evaluatie van trombotisch en bloedingsrisico is cruciaal na een eerste antistollingskuur voor VTE, om terugkerende trombotische gebeurtenissen te voorkomen zonder de patiënten bloot te stellen aan een buitensporig risico op bloedingen. In deze setting lijkt het gebruik van globale testen zoals D-Dimer en de trombinegeneratie veelbelovend, maar deze kunnen slechts een minderheid van patiënten met een laag of hoog risico op terugkerende voorvallen identificeren.