
Aktuellt om von Willebrands sjukdom

VUOKKO NUMMI OCH TIMEA SZANTO

von Willebrands sjukdom (vWS) är den vanligaste ärftliga blödningssjukdomen med en uppskattad prevalens på en per tusen personer för symtomgivande sjukdom. vWS beskrevs första gången hos en patient från Åland. Orsaken till vWS är en kvantitativ eller kvalitativ defekt i von Willebrandfaktorn (vWF), ett stort, adhesivt plasmaprotein med multimerstruktur som spelar en viktig roll vid den primära hemostasen. vWF fungerar också som bärarprotein för koagulationsfaktor VIII (FVIII), och drabbade patienter kan därför ha en sekundär defekt i FVIII. Patienter med vWS har blödningssymtom, som kan sträcka sig från lindriga blödningar i hud och slemhinnor till allvarliga gastrointestinala blödningar och blödningar i samband med trauma och operationer. I de nordiska länderna är det främst hematologiska enheter som svarar för diagnostiken och behandlingen av vWS, och de följer det nordiska hemofilrådets (Nordic Haemophilia Council) riktlinjer. Enligt riktlinjerna bör diagnosen vWS ställas utgående från en standardiserad utvärdering av släktanamnesen, en enkät om blödningssymtom och omfattande laboratorieanalyser. Det är av stor vikt att klassificera undertyperna av vWS rätt för att kunna bedöma både blödningsrisken och det kliniska handhavandet, trots att den kliniska svårighetsgraden inte alltid har samband med vWF:s biologiska aktivitet. Både diagnostiken och det kliniska handhavandet av vWS har utvecklats i flera hänseenden. Denna översikt tar upp nya synpunkter på vården av vWS-patienter, nya behandlingsmöjligheter under utveckling samt utvecklingen inom laboratorieanalys, som innefattar analys av vWF-aktiviteten, trombocytfunktionen i helblod och den globala koagulationen.

Inledning

von Willebrands sjukdom upptäcktes och diagnostiserades första gången i Finland, där doktor Erik von Willebrand rapporterade de första rönen i denna tidskrift 1926. Han hade blivit konsulterad om en femårig flicka med allvarlig blödningstendens. Flickan kom från en stor familj på Föglö i den åländska skärgården (1, 2). Tillståndet förekom i tre tidigare generationer både på flickans mors och fars sida. Svenska vetenskapsmän upp-

kallade senare den nya blödningssjukdomen efter von Willebrand. Längre fram upptäcktes det att vWS orsakas av brist på eller dysfunktion av ett protein som behövs för hemostas och som förekommer i plasma, endotelceller och trombocyter. Proteinet, som nu för tiden är känt under namnet von Willebrands faktor, identifierades 1971. Diagnostiken och behandlingen utvecklades till en början i Norden, främst i Sverige, av Inga Marie Nilsson och Margareta Blombäck, och arvet efter dem lever vidare världen runt. Under de senaste 90 åren har många framsteg gjorts beträffande de bakomliggande mekanismerna samt patogenesen och den optimala behandlingen för vWS.

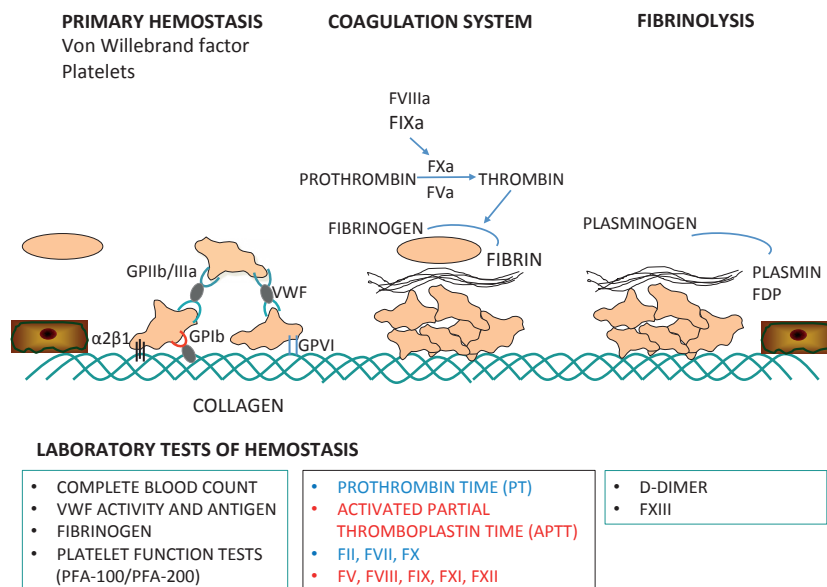
vWS beskrivs ofta som den vanligaste ärftliga blödningssjukdomen med en uppskattad prevalens på en per tusen personer för symtomgivande sjukdom (3). Orsaken till vWS är en kvantitativ eller kvalitativ defekt i von Willebrands faktor (vWF), ett stort, adhesivt plasmaprotein med multimerstruktur som spelar en viktig roll vid den primära hemostasen.

SKRIBENTERNA

MD Vuokko Nummi

MD Timea Szanto

Enheten för koagulationsstörningar, linjen för hematologi, HUS Cancercentrum och forskningsprogrammet för systemonkologi, Helsingfors universitetssjukhus



Figur 1. Översikt över hemostasen och laborietester för den primära hemostasen, koagulationssystemet och fibrinolysen. FDP = fibrindegenerationsprodukter.

Blödningssymtomen är vanligen milda vid typ 1-vWS som är den vanligaste varianten av sjukdomen, måttliga vid typ 2 och svåra vid typ 3 som är den allvarligaste sjukdomsformen. Hos barn är de vanligaste symtomen näsblod och tendens att få blåmärken, medan de oftast rapporterade symtomen hos vuxna är hematom, menorrage och blödning från små sår, efter operationer eller vid tandextraktion. Menorrage är vanlig och uppges av mer än 80 procent av kvinnor med vWS, medan 5–20 procent av kvinnor med menorrage har sjukdomen (5). Postpartumblödning kan förekomma, men blödningssymtomen vid vWS kan också lindras under graviditet när den hormonella regleringen korrigerar nivåerna av vWF och FVIII. Blödning i lederna, som är den vanligaste yttringen av hemofili, är sällsynt vid vWS men kan ibland förekomma vid undergrupp 2N och typ 3 där nivån av FVIII är låg. Återkommande gastrointestinala blödningar, ofta i samband med angiodysplasier, hör till de svåraste kliniska komplikationerna vid vWS och de orsakar betydande morbiditet och kostnader.

De för närvarande tillgängliga behandlingsalternativen för vWS omfattar 1) desmopressin, ett syntetiskt derivat av det antidiuretiska hormonet vasopressin som frisätter endogent vWF och FVIII från endotelet, och 2) faktorkoncentrat som innehåller antingen medelmåttigt renad vWF/FVIII eller endast högre renad vWF. Dessutom används det antifibrinoly-

tiska läkemedlet tranexamsyra, vanligen som adjuvans tillsammans med desmopressin eller faktorkoncentrat, särskilt om det förekommer blödning i hud och slemhinnor. Tranexamsyra minskar den tidiga fibrinolytiska aktiviteten.

Desmopressin är förstahandsbehandling vid mild typ 1-vWS. Patienter med typ 2 svarar ofta dåligt på desmopressin eftersom den vWF som frisätts inte är normal, och läkemedlet är utan verkan vid typ 3 där bara minimala mängder vWF finns tillgängliga för frisättning. Alla för närvarande tillgängliga vWF-faktorkoncentrat har visats vara säkra och effektiva, men det finns skillnader i förhållandet mellan vWF och FVIII och i sammansättningen av vWF-multimererna. Behandlingen kan ges antingen vid behov efter en spontan eller posttraumatisk blödning eller profylaktiskt före invasiva ingrepp, operationer eller förlösningar. Bara en liten del av patienterna behöver regelbunden profylax med faktorkoncentrat, främst vid typ 3. Vid menorrage bör man också överväga hormonbehandling med systemiska östrogener eller intrauterina inlägg som utsöndrar progesteron lokalt.

Sedan 2011, när de första nordiska riktlinjerna för vWS publicerades (6), har det skett en del framsteg beträffande organisering av vården, klinisk praxis, laboriediagnostik inklusive alternativa hemostatiska mekanismer och nya hanteringsmöjligheter. Till de viktigaste förändringarna hör: 1) strategisk och standardiserad förbättring av tillgången

Tabell 1. Särdrag och differentialdiagnos vid olika typer och subtyper av von Willebrands sjukdom.

Den nuvarande klassificeringen av vWS grundar sig på kriterier som har utvecklats av underutskottet för vWF vid International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). vWS indelas i typ 1 med partiell brist på normalt fungerande vWF, typ 2 med kvalitativ dysfunktion av vWF och typ 3 med nästan total brist på vWF. Typ 2 indelas ytterligare i undergrupper: 2A med brist på vWF-multimerer med hög molekylvikt, 2B med ökad bindning av vWF till GPIIb/IIIa på trombocyterna, 2M med defekter i funktionen av vWF-associerade trombocyter trots förekomsten av normala multimerer och 2N med defekt bindning av vWF till FVIII.

VWD Type	Frequency (% of VWD)	Bleeding phenotype	Genetic inheritance	Response to DDAVP	First line VWF Assays	Second line VWF assays	Genotyping
1	70	Asymptomatic to moderately severe	Autosomal dominant, incomplete penetrance	Good	VWF activity < 0.35 IU/dL Activity to Ag ratio ≥ 0.7 VWF:CB normal VWF:CB to Ag ratio ≥ 0.7	High RIPA variable decreased or normal VWF multimers for equivocal cases, all MWM present	Not indicated
2A	10-15	Moderate to moderately severe	Autosomal dominant or recessive	Good response rare	Activity to Ag ratio < 0.7 VWF:CB to Ag ratio < 0.7	High RIPA decreased High & intermediate MWM missing	Exons 20–27
2B	<5	Moderate to moderately severe	Autosomal dominant	Not indicated	Activity to Ag ratio < 0.7 VWF:CB to Ag ratio < 0.7	Low RIPA increased, high RIPA decreased High MWM usually missing	Exon 28
2M	10-15	Moderate to moderately severe	Autosomal dominant	Good response rare	Activity to Ag ratio < 0.7 VWF:CB normal VWF:CB to Ag ratio >0.7	High RIPA decreased All MWM present	Exons 29–52
2N	Rare	Mild to moderate	Autosomal recessive	Sub-optimal	Activity to Ag ratio < 0.7 VWF:CB normal VWF:CB to Ag ratio >0.7	VWF:FVIIIIB decreased All MWM present	Promoter
3	Rare, but higher in Scandinavia	Severe	Autosomal recessive	No response	Virtually absent VWF	Virtually absent VWF	Whole gene

CB: collagen binding; DDAVP: desamino-8-arginine vasopressin; MWM: molecular weight multimers; RIPA: ristocetin-induced platelet aggregation; VWF: von Willebrand factor; VWF:FVIIIIB: VWF-factor VIII binding

till vård runt om i Europa inklusive Norden och Baltikum, med användning av ett multidisciplinärt tillvägagångssätt (www.euhanet.org), 2) standardiserad utvärdering av patientens och familjens blödningsanamnes, 3) introduktion av termen "låg vWF" i stället för vWS för patienter med vWF-nivåer på 30–50 IU/dL, 4) mätning av vWF, i stället för mätning av ristocetin-kofaktoraktivitet som

använder sig av receptorn GPIIb/IIIa på trombocyterna, samt undersökning av global koagulation och analyser av trombingenerering, och slutligen 5) nya behandlingsalternativ som har blivit tillgängliga, bland andra koncentrat av ren vWF och rekombinant vWF. Denna översikt koncentrerar sig på medfödd vWS och förvärvat von Willebrand-syndrom behandlas inte.

Organisering av vården vid blödningssjukdomar

Organiseringen av vården vid blödningssjukdomar har setts över på europeisk nivå (7). European Association of Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD) grundades 2008 och har varit aktiv med att 1) starta ett prospektivt register för säkerhetsuppföljning (EUHASS) som rapporterar var tredje månad, och 2) harmonisera behandlingen vid olika centrum genom gemensamma kriterier för omfattande behandlingscentrum (EHCCC) och behandlingscentrum för hemofili (EHTC) inom ramen för europeiska hemofilinätverket EUHANET som bildades 2012. Till de viktigaste EHCCC-kriterierna hör: 1) *antalet patienter med allvarlig hemofili eller besläktade sjukdomar bör vara minst 40*, 2) *tillgång till expertvård dygnet runt*, 3) *tillgång till koagulationslaboratorium dygnet runt*, och 4) *aktiv forskningsverksamhet* (www.EAHAD.org, www.EUHASS.org, www.hlocator.org). Handhavandet av patienter med vWS och andra koagulationsfaktorsdefekter har i första hand centraliserats till behandlingscentrum för hemofili, åtminstone i Europa och USA.

Standardiserad bedömning av blödningssymtom

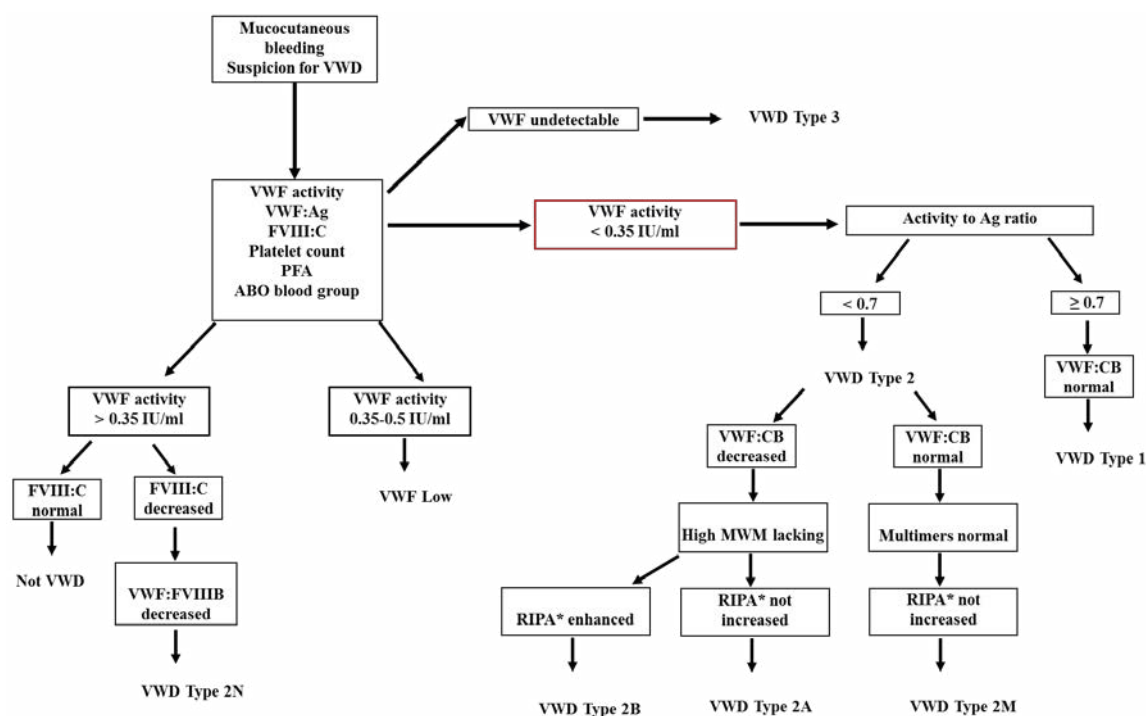
Det är väl känt att det inte är lätt att utvärdera en patients blödningstendens. Det har därför utvecklats verktyg för bedömning av blödningssjukdomar (bleeding assessment tools, BAT). De består av standardiserade blödningsenkäter som ger ett numeriskt poängtal utgående från antalet blödningsepisoder och deras svårighetsgrad. Poäng ges för varje blödningssymtom och de läggs till det slutliga poängtalet. Fördelen med dessa verktyg är att de berättigar omfattande laboratorieundersökningar för patienter med symtom, medan onödiga laboratorieprover kan undvikas hos symtomfria patienter. Läkarna får också underlag för en strukturerad anamnesupptagning. Verktögen har gjort det lättare att förutsäga den individuella risken för framtida blödningar hos vWS-patienter. Kännetecknande för vWS är att blödningar förekommer på flera vaskulära ställen. En arbetsgrupp vid ISTH:s underutskott för vWS utarbetade 2010 ISTH-BAT, med målsättningen att etablera ett standardiserat verktyg (8) (www.isth.org/resource/resmgr/ssc/isth-ssc_bleeding_assessment.pdf). Företeelser som bidrar till poängtalet är näsblod, hudblödning, blödning från små sår, hematuri,

gastrointestinal blödning, blödning i munhålan, blödning efter tandextraktion, kirurgi eller trauma, menorrhagi, postpartumblödning, muskelhematom, hemartros och blödning i centrala nervsystemet. Systematisk användning av ett BAT rekommenderas för läkare som utvärderar en patient med misstänkt medfödd blödningssjukdom (6). En pediatrik enkät har också tagits fram.

Typ 1-vWS och låg vWF

Plasmanivån av vWF hos friska uppvisar stor variation, mellan 50 och 240 IU/dl; hos personer med blodgrupp O är nivån 25 procent lägre. I de senaste riktlinjerna har det för vWS diagnostiska gränsvärdet för vWF sänkts till mellan 30 och 40 IU/dl, eftersom forskningsrön visar att patienter med vWF-nivåer under 30 IU/dl har stor sannolikhet för att få betydande blödningssymtom och för att ha patologiska vWF-varianter, jämfört med patienter med högre vWF-nivåer (10). Termen låg vWF har använts för patienter som har blödningar och WF-nivåer mellan 30 och 50 IU/dl. Brittiska riktlinjer rekommenderar att patienter med låg vWF ska anses ha en primär hemostatisk defekt som är en riskfaktor för blödningar, snarare än att de har vWS (11).

Efter det visade en stor studie omfattande 432 patienter i Förenta staterna att en tredjedel av patienter som tidigare getts typ 1-diagnos vid tidpunkten för studien hade normala nivåer av vWF (12). Trots att vWF-nivåerna var normala hade en del av dessa patienter dock betydande blödningssymtom. Vi fick liknande resultat i vår singelcentersstudie i Helsingfors, där 50 procent av patienter med tidigare diagnos på typ 1-vWS hade normala nivåer av vWF (13). Dessa erfarenheter tyder på att tidigare vWS-diagnoser bör granskas kritiskt på kliniken, om det gått mer än tio år sedan den senaste plasmaanalysen eller om diagnosen har ställts utifrån släktanamnesen, som kan vara subjektiv. Detta gäller särskilt i fall där blödningssymtomen är lindriga. Andra faktorer vid sidan av vWS kan bidra till dessa patienters kliniska fenotyp, exempelvis lindriga funktionsdefekter hos trombocyterna (14). Klinisk erfarenhet har visat att patienter med vWF-nivåer mellan 30 och 50 IU/dl kan ha varierande blödningstendens från inga till betydande blödningssymtom, och därför bör man fästa vikt vid den kliniska fenotypen. Det finns också data som antyder att största delen av dessa patienter svarar bra på desmopressin (15).



Figur 2. Algoritm för laborierediagnostik av vWS vid klinisk misstanke om sjukdomen. Vid varje bedömning ska anemi utslutas eftersom de röda blodkropparna ökar vWF-aktiviteten i blodcirkulationen. * RIPA = ristocetin-induced platelet activation.

En annan obesvarad fråga gäller behandlingen av äldre patienter med typ 1-vWS, eftersom nivåerna av vWF och FVIII kan förbättras med tiden. Stigande vWF-nivåer kan bero på samtidiga sjukdomar, såsom hypertoni, diabetes, cancer och hypotyreos (16). Det är inte klarlagt om normaliserade vWF-nivåer leder till minskade blödnings-symtom, eftersom tillgängliga studier visar motstridiga resultat. Behandling av äldre patienter med desmopressin och/eller vWF är inte okomplicerat eftersom det kan leda till trombotiska komplikationer, åtminstone i fall med trombotiska riskfaktorer såsom cigarettrökning.

Nya perspektiv på laborieundersökningar

För att optimera behandlingen är det viktigt att rätt identifiera vWS och differentiera dess viktigaste typer. För det krävs en panel av olika analysmetoder för vWF, bland dem vWF-aktivitet, och bedömning av interaktionerna mellan vWF och trombocyter, vWF och kollagen (VWF:CB) samt vWF och FVIII (VWF:FVIII). De nordiska centren

samarbetar, eftersom vissa tester, till exempel vWF-multimerer och mätning av vWF:FVIII-bindningen, inte finns tillgängliga på alla laboratorier. I figur 2 visar vi den diagnostiska algoritm som de nordiska centren i samarbete följer vid klinisk misstanke om vWS.

De viktigaste framstegen den senaste tiden gäller automatisering av vWF:CB samt kommersialisering av nya analyser som återspeglar bindning till trombocyt-glykoprotein Ib (GPIb), men som i vissa fall inte använder ristocetin. En nackdel är då att analysen av tekniska orsaker inte kan använda trombocyter från patienten.

Den kliniska nyttan av traditionell ristocetin-kofaktoranalys (VWF:RCo) begränsas av metodens stora variabilitet, otillräckliga känslighet och höga gräns för påvisande av vWF (17). De nya analysmetoderna för vWF-aktivitet är oberoende av ristocetin och lyofilerade trombocyter och har därför inte dessa nackdelar. De har också blivit tillgängliga i de nordiska länderna (18, 19). Dessa vWF-aktivitetsanalyser använder sig av antingen GPIb-mutanter med förbättrad funktion som binder vWF utan den platsspecifika spänningsförändring som orsakas av ristocetin (VWF:GPIbM)

eller en monoklonal antikropp som känner igen den funktionella GPIb-bindande epitopen på vWF (VWF:Ab). Externa kvalitetskontrollprogram (EQA) i Europa, som också omfattar de nordiska centren, rapporterar att de nya vWF-aktivitetsanalyserna i ökande grad används rutinmässigt på laboratorierna. Fördelar med vWF:GPIbM-testet är att det är enkelt och ger resultat som är jämförbara med VWF:RCo, och dessutom ger bättre diagnostisk noggrannhet vid mycket låga vWF-nivåer (20). vWF:RCo-aktivitetsmetoden har ännu inte ersatts i de officiella rekommendationerna för vWS-testning, men eftersom det finns ett ökande antal studier som visar på positiv korrelation mellan vWF:RCo och vWF:GPIbM med data som verkar övertygande, kommer metoden troligen att tas med i riktlinjerna (21).

Mätning av vWF-propeptid, som för närvarande inte finns tillgänglig i Norden, kan föra in en ny dimension i diagnostiken (22). vWF-propeptid och vWF är kovalent bundna i lagrad form, men molekylerna dissocierar när de frigörs i plasma. vWF har en betydligt kortare halveringstid än vWF, och mätning av vWF-propeptid ger en inblick i elimineringen av vWF. Analysen identifierar typ 1-patienter med låg vWF till följd av ökad eliminering, vilket inverkar på valet av behandlingsstrategi.

Analys av vWF-multimerer

vWF-multimerernas storleksdistribution undersöks med gelelektrofores följt av western blotting för att differentiera undergrupperna av vWS och skilja typerna 2A och 2B från 2M och typ 1 (23). Dessutom utför vissa centrum rutintestning av vWF-multimerer hos alla typ 3-patienter som en del av sin omfattande laboratorieutvärdering; detta på grund av farhågor om terapi och vWF:Ag:s känslighetsbegränsningar. Vid förvärvad vWS, som faller utanför ramen för vår artikel, förekommer varierande multimermönster beroende på bakomliggande etiologi. Multimeranalys kan därför vara till hjälp för optimalt handhavande av dessa patienter, bland andra patienter med aortaklaffstenos, med apparater som stöder vänstra kammarens verksamhet och med störd hemostas.

vWF-multimeranalys finns inte tillgänglig i alla nordiska länder. Analysen är invecklad och tidskrävande, det behövs specialutrustning och teknisk expertis och metoden är inte standardiserad. Nya snabba halvautomatiska metoder ger kvantitativ bestämning av vWF-

multimerer och målet är att standardisera metoden och övervinna dess tekniska problem (24, 25). Det behövs EQA-program för att utvärdera metodernas diagnostiska precision innan de upptas i rutindiagnostiken. Sådana inledande provningar av den halvautomatiska metoden har gjorts i Norden och Baltikum, och de första resultaten har publicerats (26).

Funktionstest på trombocyter i helblod

Utvärdering av vWS-typernas svårighetsgrad utgående från traditionella plasmaanalyser är fortfarande inte optimal. Vissa kliniska analyser som grundar sig på blodflöde och skjuvkraft finns tillgängliga för kliniskt bruk. Bedömning av vWF-beroende trombocytfunktion i helblod kan ge ett tillskott till screeningmetoderna och ge stöd för utmanande diagnostik. PFA-100 och PFA-200 (Platelet Function Analyzer) visar hög sensitivitet för allvarlig vWS, men har ifrågasatts för screening av mild vWS och typ 2N (27). Medan vissa nordiska centrum har påvisat ett mervärde för PFA vid alla lindriga typer av vWS (13), har andra tagit bort testet från sitt annars kompletta vWS-testbatteri. Det är att märka att en fullständig panel av plasmabaserade vWS-tester utökad med analyser av global koagulation inte undersöker vWF:s funktion under fysiologiska blodflödesförhållanden, vilket de nyaste mikroflödesanalyserna gör. Dessa nya analyser föreslås därför för framtida utvärdering av primär hemostas (28).

Multiplate[®] är en ny generation av helblodsaggregometri med potentiellt diagnostiskt värde vid vWS (29). Nya studier om Multiplate har visat såväl överensstämmelse med Born-aggregometri som diagnostisk precision med avseende på ristocetin-inducerad trombocyttaggregation (WB-RIPA) vid vWS (29, 30). Hittills har en del av behandlingscentren använt Multiplate antingen som ett uteslutningstest (29) eller som ett diagnostiskt test med hjälp av validerad intern WB-RIPA (13). Trots det är RIPA med ljustransmissionsaggregometri i trombocytrik plasma den metod som mest används vid nordiska centrum och den ses fortfarande som den gyllene standarden.

Globala koagulationstester

Analysmetoder för global hemostas, såsom viskoelastiska koagulationsanalyser (tromboelastometri och tromboelastografi) och trombingenerering, används för att utvärdera koagulationskapaciteten utöver faktornivåerna

vid ärftliga blödningsjukdomar (31, 32). Viskoelastiska koagulationsanalyser används allt mer för perioperativ, akut och elektiv utvärdering av blödningsstendens. Vid vWS har standardformen av rotatorisk tromboelastometri lågt diagnostiskt värde för att få fram defekten vid vWS eller hemofili beroende på den höga koncentrationen av aktivatorer, medan tromboelastografi har visat sig vara känslig eftersom aktivatorkoncentrationerna är lägre (33).

Analys av trombingenerering (TG) är däremot inte i rutinbruk, eftersom begränsad standardisering gör att variationen är betydande hos samma patient eller laboratorier emellan. En färsk nordisk multicenterstudie om standardisering av TG med kalibrerad automatiserad tromboelastografi visar dock resultat som är lika robusta som standardkoagulationsanalyser (34). Vid vWS har trombingenereringen visats vara försvagad, närmast på grund av minskade FVIII-nivåer, och flera studier behövs innan analysen kan tillämpas vid klinikerna (35).

Genotypning

Genotypning behövs vanligen inte vid vWS och bör reserveras för specialfall där det behövs genetisk rådgivning; den bör då utföras centraliserat med specialexpertis. Genotypning finns tillgänglig på några laboratorier i Norden, eller så är tjänsten utlagd. Genotypningen har betydelse för differentialdiagnostiken, till exempel för att differentiera typerna 2B och 2N från vWS av trombocyttyp och lindrig till medelsvår hemofili. Dessutom bör genetisk testning genomföras på vWS-patienter med oklara kliniska fynd eller laboratorieresultat, och vid typ 3-fall för att bekräfta diagnosen samt vid genetisk rådgivning. Ett multiprofessionellt tillvägagångssätt rekommenderas omfattande kliniska koagulationsexperter, experter från koagulationslaboratorier och genetiska laboratorier samt genetiska rådgivare. De kan tillsammans ge information om personliga och genetiska risker i samband med vWS och om strategier för handhavandet samt om identifiering av släktingar som bär på den sjukdomsalstrande mutationen. Mer omfattande nya sekvenseringsmetoder kommer antagligen att spridas och man kommer då att följa en standardiserad algoritm, vilket tillsammans med ett heltäckande paket av analyser kommer att ge nya insikter också beträffande differentialdiagnostiken.

På 1990-talet rapporterade en svensk grupp om den genetiska bakgrunden för 24 svenska

och finländska patienter med typ 3-vWS. De upptäckte två möjliga grundarmutationer (36). Dessa resultat bekräftades ytterligare i vår studie med tio typ 3-patienter från Finland, där samma vWF-varianter stod för 85 procent av de genetiska defekterna (37). Trots att genetisk analys bekräftar diagnosen verkar det inte finnas något samband med det kliniska uttrycket, som visar variation också vid denna den allvarligaste formen av vWS. Denna observation visar på behovet att undersöka hur naturliga antikoagulantia, flödesutlöst uttänjning av den globala vWF-strukturen och olika extracellulära matrixprotein, såsom kollagen och laminin, påverkar trombocyternas adhesiva funktioner.

Nya behandlingsmöjligheter

Vid vWS beror blödningsstendensen främst på felaktig vWF, men en eventuell sekundär defekt i FVIII har också klinisk betydelse. Både vWF och FVIII är oumbärliga för normal hemostas. FVIII-nivån reglerar vanligen hemostasen vid mjukdelsblödningar (i leder och muskler) och postoperativt, medan vWF-aktiviteten är kritisk för kontroll av primär hemostas vid blödning i mag-tarmkanalens slemhinna, näsblod och menorrhagi. Allt som allt har hörnstenen vid behandling av vWS varit att ersätta både vWF och FVIII med substitutionsterapi (tabell 2).

Tabell 2. De för närvarande i Finland till buds stående koncentrationerna av vWF/FVIII och ren FVIII.

Trade name	Generic name	VWF:RCo/ FVIII:C ratio
Haemate®	human VWF/FVIII	2.4
Immunate®	human VWF/FVIII	1
Wilate®	human VWF/FVIII	1
Wilfactin®	human VWF	>60
Vonvendi®	vonicog alfa	only traces

Den viktigaste utvecklingen i behandlingen av vWS på senare tid har varit att rent vWF-koncentrat framställt ur plasma (Wilfactin®) och rent rekombinant vWF-koncentrat har introducerats (Veyvondi® eller Vonvendi®). Efter infusion av ren vWF sker en tidsberoende endogen korrektion av FVIII-nivåerna hos vWS-patienter. Tanken bakom behandling med ren vWF är att undvika exogen FVIII och ansamling av FVIII vid fall med utdragen behandling och trombogena faktorer, såsom postoperativa tillstånd. I sådana sammanhang

måste rent vWF-koncentrat ges 12 till 24 timmar före operationen för att FVIII-nivån ska korrigeras. När man planerar kirurgi måste man överväga om denna metod är genomförbar, men den används allt mer (muntligt meddelande av prof. G. Castaman).

I motsats till andra behandlingar produceras rent rekombinant vWF-koncentrat i frånvaro av vWF-klyvande ADAMTS13, och det innehåller ultrastora multimerer som inte förekommer i plasma. En teoretisk fördel som föreslagits är att dessa ultrastora multimerer eventuellt kan kontrollera gastrointestinala blödningar från angiodyplasier, där standardbehandling ger dåligt svar. Kliniska prövningar som är särskilt utformade för att svara på denna fråga behövs. Mera data behövs också för att förstå den potentiella tromboserisken vid denna metod.

Slutsatser

Bland de viktigaste utvecklingslinjerna vid vården och behandlingen av vWS i Norden de senaste åren märks införandet av centraliserad vård vid behandlingscentrum för hemofili och bättre precision vid diagnostik och typning av vWD. De diagnostiska kriterierna för typ 1 med lägre diagnostiskt gränsvärde har tagits i bruk vid klinikerna, och de har främjat en bättre förståelse för patofysiologin hos patienter med låg vWF utan kriterier för vWS. Slutligen har nya koncentrat av ren vWF blivit tillgängliga, vilket öppnar vägen för bättre behandlingsalternativ vid vWS i framtiden.

Tack

Vi tackar professor Riitta Lassila för diskussioner och granskning av vårt manuskript.

Vuokko Nummi

vuokko.nummi@helsinki.fi

Bindningar: Lecture (CSL Behring, Roche) and Travel Grant (NovoNordisk, Octapharma, Takeda).

Timea Szanto

timea.szanto@hus.fi

Bindningar: Advisory Board and Travel Grants: Roche, Sanofi, Sobi, CSL Behring, Sanquin, Octapharm

Referenser

1. von Willebrand EA. Pseudohaemophilia. Finska Läkaresällskapet Handlingar (FLS Handl) 1926 LXVII, 87–112.
2. Lassila R, Lindberg O, Erik von Willebrand. Haemophilia. 2013;19(5):643–647.
3. Bowman M, Hopman WM, Rapson D, Lillicrap D, James P. The prevalence of symptomatic von Willebrand disease in primary care practice. J Thromb Haemost. 2010; 8, 213–216.
4. Sadler JE, Budde U, Eikenboom JC, Favaloro EJ, et al. Working Party on von Willebrand Disease Classification. 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.
5. de Wee EM, Sanders YV, Mauser-Bunschoten EP, van der Bom JG, et al; WiN study group. Determinants of bleeding phenotype in adult patients with moderate or severe von Willebrand disease. Thromb Haemost. 2012; 108, 683–692.
6. Lassila R, Holme PA, Landorph A, Petrini P, et al. Nordic Haemophilia Council's practical guidelines on diagnosis and management of von Willebrand disease. Semin Thromb Hemost. 2011;37(5):495–502.
7. Makris M, Calizzani G, Fischer K, Gilman EA, et al. EU-HASS: The European Haemophilia Safety Surveillance system. Thromb Res. 2011;127 Suppl 2:S22–5.
8. Rodeghiero F, Tosetto A, Abshire T, Arnold DM, et al. ; ISTH/SSCjoint VWF and Perinatal/Pediatric Hemostasis Subcommittees Working Group. 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, 2063–2065.
9. Mittal N, Naridze R, James P, Shott S, Valentino LA. Utility of a Paediatric Bleeding Questionnaire as a screening tool for von Willebrand disease in apparently healthy children. Haemophilia. 2015;21(6):806–11.
10. Goodeve A, Eikenboom J, Castaman G, Rodeghiero F, et al. Phenotype and genotype of a cohort of families historically diagnosed with type 1 von Willebrand disease in the European study, Molecular and Clinical Markers for the Diagnosis and Management of Type 1 von Willebrand Disease (MCMDM-1VWD). Blood 2007; 109, 112–121.
11. Laffan MA, Lester W, O'Donnell JS, Will A, et al. The diagnosis and management of von Willebrand disease: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. Brit J Haematol. 2014; 167,453–465.
12. Flood VH, Christopherson PA, Gill JC, Friedman KD, et al. Clinical and laboratory variability in a cohort of patients diagnosed with type 1 VWD in the United States. Blood 2016; 127, 2481–88.
13. Nummi V, Lassila R, Joutsu-Korhonen L, Armstrong E, Szanto T. Comprehensive re-evaluation of historical von Willebrand disease diagnosis in association with whole blood platelet aggregation and function. International Journal of Laboratory Hematology 2018; 40: 304–311.
14. Daly ME, Dawood BB, Lester WA, Peake IR, et al. Identification and characterization of a novel P2Y₁₂ variant in a patient diagnosed with type 1 von Willebrand disease in the European MCMDM-1VWD study. Blood 2009; 113, 4110–3.
15. Lavin M, Aguila S, Schneppenheim S, Dalton N, et al. Novel insights into the clinical phenotype and pathophysiology underlying low VWF levels. Blood 2017; 130, 2344–2353.
16. Atiq F, Meijer K, Eikenboom J, Fijnvandraat K, et al. Comorbidities associated with higher von Willebrand factor (VWF) levels may explain the age-related increase of VWF in von Willebrand disease. Br J Haematol. 2016 182: 93–105.
17. Favaloro EJ, Bonar R, Marsden K. Lower limit of assay sensitivity: an under-recognised and significant problem in von Willebrand disease identification and classification. Clin Lab Sci. 2008;21(3):178–183.
18. Favaloro EJ, Mohammed S. Towards improved diagnosis of von Willebrand disease: comparative evaluations of several automated von Willebrand factor antigen and activity assays. Thromb Res. 2014;134(6):1292–300.
19. Timm A, Hillarp A, Phillips M, Goetze JP. Comparison of automated von Willebrand factor activity assays. Thromb Res. 2015;135(4):684–691.

20. Castaman G, Hillarp A, Goodeve A. Laboratory aspects of von Willebrand disease: test repertoire and options for activity assays and genetic analysis. *Haemophilia*. 2014;20 Suppl 4:65-70.
21. Bodo I, Eikenboom J, Montgomery R, Patzke J, et al. Platelet-dependent von Willebrand factor activity. Nomenclature and methodology: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2015;13(7):1345-50.
22. Eikenboom J, Federici AB, Dirven RJ, Castaman G, et al. and the MCMDM-1VWD Study Group. VWF propeptide and ratios between VWF, VWF propeptide, and FVIII in the characterization of type 1 von Willebrand disease. *Blood* 2013;121, 2336-39.
23. Michiels JJ, Smejkal P, Penka M, Batorova A, et al. Diagnostic Differentiation of von Willebrand Disease Types 1 and 2 by von Willebrand Factor Multimer Analysis and DDAVP Challenge Test. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2017;23(6):518-531.
24. Favaloro EJ, Oliver S. Evaluation of a new commercial von Willebrand factor multimer assay. *Haemophilia*. 2017;23(4):e373-e7.
25. Oliver S, Lau KKE, Chapman K, Favaloro EJ. Laboratory Testing for Von Willebrand Factor Multimers. *Methods Mol Biol*. 2017;1646:495-511.
26. Pikta M, Zemtsovskaja G, Villemson K, Bautista H, et al. Evaluation of semi-automated and rapid commercial electrophoresis assay for von Willebrand multimers. *J Clin Lab Anal*. 2018 Feb 17.
27. Favaloro EJ. The utility of the PFA-100 in the identification of von Willebrand disease: a concise review. *Semin Thromb Hemost*. 2006;32(5):537-545.
28. Colace TV, Fogarty PF, Panckeri KA, Li R, Diamond SL. Microfluidic assay of hemophilic blood clotting: distinct deficits in platelet and fibrin deposition at low factor levels. *J Thromb Haemost*. 2014;12(2):147-158.
29. Schmidt DE, Bruzelius M, Majeed A, Odeberg J, et al. Whole blood ristocetin-activated platelet impedance aggregometry (Multiplate) for the rapid detection of Von Willebrand disease. *Thromb Haemost*. 2017;117(8):1528-35.
30. Valarche V, Desconclois C, Boutekedjiret T, Dreyfus M, Proulle V. Multiplate whole blood impedance aggregometry: a new tool for von Willebrand disease. *J Thromb Haemost*. 2011;9(8):1645-47.
31. Chitlur M, Rivard GE, Lillicrap D, Mann K, et al. Recommendations for performing thromboelastography/thromboelastometry in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014;12(1):103-106.
32. Dargaud Y, Wolberg AS, Gray E, Negrier C, Hemker HC, Subcommittee on Factor VIII FIX, et al. Proposal for standardized preanalytical and analytical conditions for measuring thrombin generation in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2017;15(8):1704-7.
33. Schmidt DE, Majeed A, Bruzelius M, Odeberg J, et al. A prospective diagnostic accuracy study evaluating rotational thromboelastometry and thromboelastography in 100 patients with von Willebrand disease. *Haemophilia*. 2017; 23:309-318.
34. Ljungkvist M, Strandberg K, Berntorp E, Chairati R, et al. Evaluation of a standardized protocol for thrombin generation using the calibrated automated thrombogram: A Nordic study. *Haemophilia* 2019 25:334-342.
35. Szanto T, Nummi V, Jouppila A, Brinkman HJM, Lassila R. Platelets compensate for poor thrombin generation in type 3 von Willebrand disease. *Platelets*. 2020; 31:103-111.
36. Zhang ZP, Blomback M, Egberg N, Falk G, Anvret M. Characterization of the von Willebrand factor gene (VWF) in von Willebrand disease type III patients from 24 families of Swedish and Finnish origin. *Genomics* 1994. 21: 188-193.
37. Jokela V, Lassila R, Szanto T, Joutsu-Korhonen L, et al. Phenotypic and genotypic characterization of 10 Finnish patients with von Willebrand disease type 3: discovery of two main mutations. *Haemophilia*. 2013;19:e344-8.
38. Mannucci PM. New therapies for von Willebrand disease. *Blood Adv*. 2019 12:3481-3487.

Summary

Update on von Willebrand disease

von Willebrand disease (VWD) is the most common inherited bleeding disorder. It arises from a quantitative or qualitative deficiency of von Willebrand factor (VWF), a large multimeric glycoprotein with a major role in primary hemostasis. Patients with VWD have mild to severe bleeding symptoms. Diagnosis and treatment of VWD in the Nordic countries primarily occurs through comprehensive treatment centers by following guidelines outlined by the Nordic Haemophilia Council. There have been several developments in both diagnosis and clinical management of VWD. This review focuses on the new aspects of VWD care, evolving novel treatment options, as well as laboratory assay development.