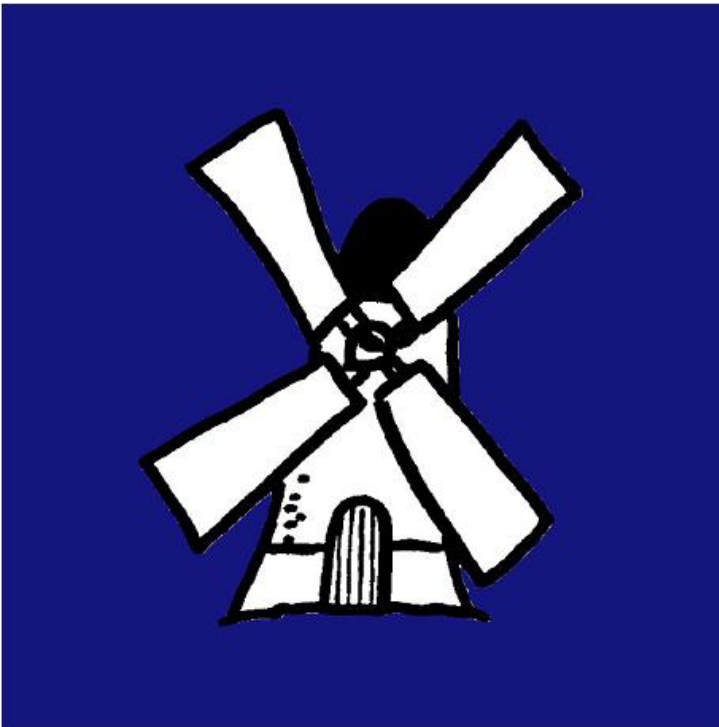


Von Willebrand in Nederland (WiN)

Verslag voor de deelnemers



Werkgroep “Willebrand in Nederland”, Rotterdam 2012

Willebrand in Nederland

**Verslag van een landelijk onderzoek naar matig-ernstige en ernstige
ziekte van Von Willebrand in Nederland**

Werkgroep “Willebrand in Nederland”, Rotterdam 2012

Samenstelling van de WiN werkgroep

Prof. dr. F.W.G. Leebeek, Erasmus MC, Rotterdam (hoofdonderzoeker)

Dr. E.M. de Wee, Erasmus MC, Rotterdam (onderzoekscoördinator WiN-1 onderzoek)

Drs. Y.V. Sanders, Erasmus MC, Rotterdam (onderzoekscoördinator WiN-2 onderzoek)

Dr. J.G. van der Bom, LUMC, Leiden

Dr. M.H. Cnossen, Erasmus MC / Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam

M. Degenaar-Dujardin, NVHP, Badhoevedorp

Prof. dr. H.C.J. Eikenboom, LUMC, Leiden

Dr. K. Fijnvandraat, Emma Kinderziekenhuis AMC, Amsterdam

Drs. A de Goede-Bolder, Erasmus MC / Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam

Dr. B.A.P. Laros-van Gorkom, UMC St. Radboud, Nijmegen

Dr. E.P. Mauseer-Bunschoten, Van Creveldkliniek UMCU, Utrecht (voorzitter werkgroep)

Dr. K. Meijer, UMCG, Groningen

Correspondentie:

Erasmus Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Afdeling Hematologie

Prof. dr. F.W.G. Leebeek

Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam

E-mail: win@erasmusmc.nl

Subsidie:

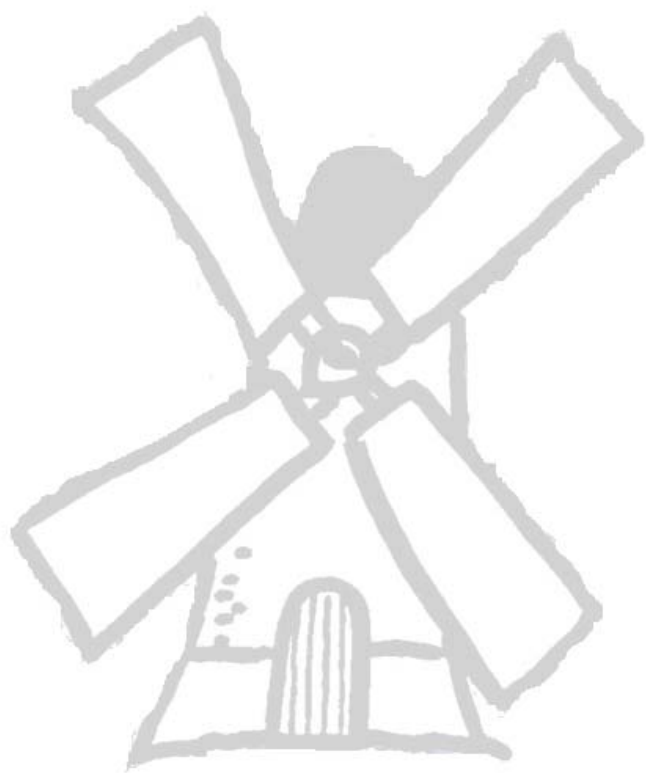
Het WiN onderzoek is financieel mede mogelijk gemaakt door Stichting Haemophilia en CSL Behring (unrestricted grant)

Uitgave:

Werkgroep "Willebrand in Nederland", Rotterdam, 2012

Inhoudsopgave

Inleiding	5
Samenvatting WiN-onderzoek.	6
Belang van het WiN-onderzoek voor de patiënt	7
De ziekte van Von Willebrand in het kort	9
Het Willebrand in Nederland (WiN) onderzoek	13
Kinderpagina	27
Conclusies	29
Dankwoord	31
Lijst van publicaties “Willebrand in Nederland”	32



WIN

Inleiding

In 2007 is in Nederland een landelijk onderzoek in alle hemofilie behandelcentra gestart: het Willebrand in Nederland (WiN) onderzoek. In het WiN-onderzoek wordt onderzoek gedaan naar patiënten met de matig-ernstige en ernstige vorm van de ziekte van Von Willebrand.

Het doel van dit onderzoek was het verkrijgen van een zo goed mogelijk beeld van de huidige medische en maatschappelijke omstandigheden van mensen met de ziekte van Von Willebrand in Nederland. Daarbij werden de ziekteverschijnselen, de gevolgen en de invloed op de kwaliteit van leven bij patiënten met de ziekte van Von Willebrand bestudeerd.

Dit patiëntenverslag geeft een kort overzicht van de bevindingen van het onderzoek.

Samenvatting WiN-onderzoek

De deelnemers aan het WiN-onderzoek

- ◆ Het WiN-onderzoek is een landelijk onderzoek in heel Nederland naar matig-ernstige en ernstige ziekte van Von Willebrand.
- ◆ In totaal hebben 806 patiënten aan het onderzoek meegedaan, 140 kinderen en 666 volwassenen.
- ◆ Deelnemers moesten een vragenlijst invullen en bloed of speeksel werd afgenomen.

Bloedingsverschijnselen.

- ◆ In de vragenlijst waren vragen over 12 bloedingsverschijnselen opgenomen.
- ◆ Type 3 ziekte van Von Willebrand patiënten hebben de meeste bloedingen.
- ◆ Volwassen patiënten hebben vaker bloedingen gehad dan kinderen.

Vrouwen-specifieke problemen

- ◆ 85% van de vrouwen had last van een overvloedige menstruatie.
- ◆ Bij 20% van de vrouwen is de baarmoeder verwijderd.
- ◆ Meer dan de helft van de vrouwen heeft gebloed na de geboorte van een kind.

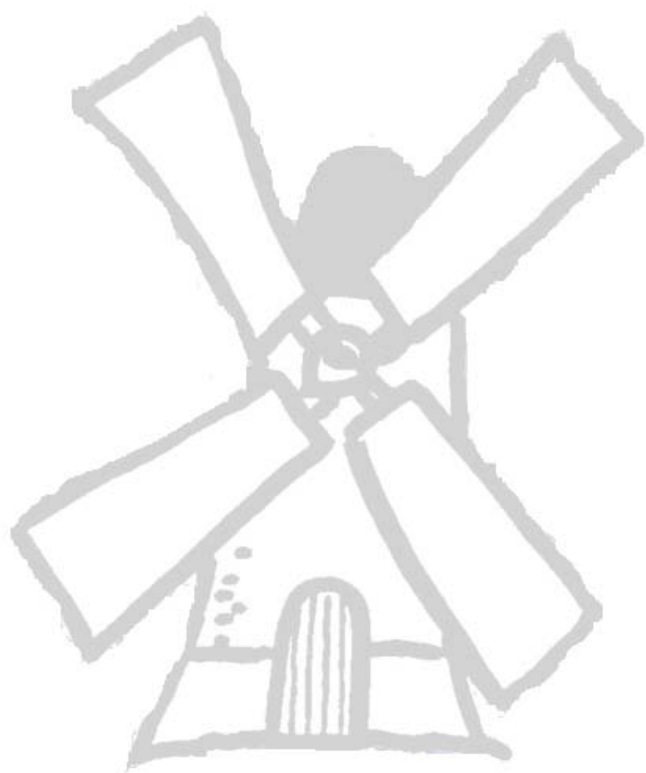
Invloed van de ziekte van Von Willebrand op de kwaliteit van leven

- ◆ Patiënten met type 3 ziekte van Von Willebrand hebben een lagere kwaliteit van leven dan de algemene bevolking.
- ◆ Ouders van jonge kinderen met de ziekte van Von Willebrand vinden de gezondheid van hun kinderen slechter dan ouders van gezonde kinderen.
- ◆ Patiënten die vaker of ernstigere bloedingen hebben, hebben een verminderde kwaliteit van leven.

Belang van het WiN-onderzoek voor de patiënt

Het grootste belang van het WiN onderzoek is dat de patiënten met de ziekte van Von Willebrand erkenning krijgen. Erkenning voor de problemen die de ziekte met zich meebrengt en nog veel belangrijker dat het de kwaliteit van leven beïnvloedt. Door dat inzicht is het denkbaar dat er voor de ernstigere patiënten mogelijk in de toekomst een andere behandeling nodig is (bijvoorbeeld profylaxe voor alle type 3 patiënten). Inzicht in de kwaliteit van leven van patiënten met de ziekte van Von Willebrand kan er ook voor zorgen dat de bij het ziektebeeld behorende klachten minder onderschat worden. Meer aandacht voor het ziektebeeld zorgt voor het sneller en beter stellen van de diagnose.

Manon Degenaar-Dujardin en Joke de Meris, NVHP



WIN

De ziekte van Von Willebrand in het kort

De ziekte van Von Willebrand

De ziekte van Von Willebrand is de meest voorkomende erfelijke bloedingsziekte in Nederland en komt naar schatting bij ongeveer 1-2% van de mensen in de algemene bevolking voor. Bij de ziekte van Von Willebrand is er een tekort aan Von Willebrand factor. Von Willebrand factor speelt een belangrijke rol bij de bloedstolling. Bij een verwonding zorgt het ervoor dat bloedplaatjes aan de kapotte bloedvatwand binden en dat ze aan elkaar hechten. Een tekort aan Von Willebrand factor leidt tot een verhoogde kans op een bloeding.

De ziekte van Von Willebrand is onder te verdelen in verschillende types.

Type 1 ziekte van Von Willebrand

- De meest voorkomende vorm van de ziekte van Von Willebrand.
- Dit type wordt veroorzaakt door een verminderde aanmaak van een normaal Von Willebrand factor molecuul.
- Dit type wordt meestal gekenmerkt door een milde kans op bloedingen.

Type 2 ziekte van Von Willebrand

- Dit type wordt veroorzaakt door de aanmaak van een afwijkend Von Willebrand factor molecuul.
- Dit is een ernstigere vorm van de ziekte en komt voor bij ongeveer 20% van de patiënten.

Type 3 ziekte van Von Willebrand

- Dit type wordt veroorzaakt door de totale afwezigheid van Von Willebrand factor in het bloed.
- Dit type leidt tot een ernstig verhoogde kans op bloedingen.
- Dit type is zeldzaam en in Nederland hebben ongeveer 60-80 patiënten deze vorm.

Diagnostiek en indeling van de ziekte van Von Willebrand

De diagnose ziekte van Von Willebrand wordt gesteld als er een verlaagd Von Willebrand factor gehalte in het bloed is. Verder heeft de patiënt meestal een verhoogde kans op bloedingen of komt de ziekte in de familie voor. In het bloed kan de hoeveelheid, de activiteit en de werking van het Von Willebrand factor molecuul gemeten worden. Volgens deze laboratoriumuitslagen kan de diagnose worden gesteld en een onderverdeling worden gemaakt in de diverse subtypen ziekte van Von Willebrand (type 1, 2 of 3). Ook de mate van ernst van de ziekte van Von Willebrand kan men indelen volgens de laboratoriumuitslagen. Bij ongeveer 1 op de 10.000 mensen is het Von Willebrand gehalte onder de 30%. Bij de matig-ernstige vorm van de ziekte van Von Willebrand heeft men een Von Willebrand factor gehalte van 10-30%. Bij de ernstige vorm van de ziekte van Von Willebrand heeft men een Von Willebrand factor gehalte van minder dan 10%. Een gezond persoon heeft Von Willebrand factor waarden van ongeveer 100% (tussen 60 en 140%).

Erfelijkheid van de ziekte van Von Willebrand

De ziekte van Von Willebrand is een erfelijke aandoening, die evenveel bij mannen als vrouwen voorkomt. Bij patiënten met de ziekte van Von Willebrand zijn vele veranderingen (mutaties) ontdekt in het Von Willebrand factor gen. Veranderingen in een stukje Von Willebrand factor DNA zorgen ervoor dat iemand de ziekte van Von Willebrand krijgt. In het verleden is in Nederland al op kleine schaal onderzoek gedaan naar veranderingen in het Von Willebrand factor gen. Het is voor de behandeling niet nodig om bij iedere patiënt DNA onderzoek te verrichten naar de precieze verandering in het Von Willebrand factor gen.

Ziekteverschijnselen bij de ziekte van Von Willebrand

Klachten die mensen met (ernstige) ziekte van Von Willebrand vaak hebben zijn bloedingen in slijmvliezen, zoals neusbloedingen, maagdarmbloedingen en overvloedige menstruatie. Bij een klein deel van de mensen met type 2 en 3 ziekte van Von Willebrand is er ook sprake van gewrichtsbloedingen. De verhoogde kans op een bloeding van mensen met de ziekte van Von Willebrand wisselt niet alleen per patiënt, maar ook in de tijd. De verhoogde kans op een bloeding kan tussen mensen met dezelfde hoeveelheid van Von Willebrand factor in het bloed ook sterk verschillen. Er is weinig onderzoek gedaan naar de bloedingsverschijnselen bij de verschillende vormen van de ziekte van Von Willebrand. Om hier een beter beeld van te krijgen, wordt vanaf 2006 gebruik gemaakt van een standaard scoresysteem, om zo de ernst en het aantal bloedingen beter in kaart te brengen. De verhoogde kans op een bloeding is afhankelijk van de Von Willebrand factor waarden en het type ziekte van Von Willebrand. De ervaring leert dat patiënten met type 2B vaak een hogere kans op bloedingen hebben dan type 2A, ondanks de sterk verlaagde Von Willebrand factor waardes bij beide types. De oorzaak hiervan is onbekend. Daarom is de ernst van de ziekte bij een patiënt niet te voorspellen door laboratoriumuitslagen alleen. Mogelijk dat ook verschillen in andere stollingsfactoren bijdragen aan de variatie in kans op een bloeding. Dit is bij de ziekte van Von Willebrand nog niet bestudeerd.

Behandeling van de ziekte van Von Willebrand

Bij een bloeding of voor bijvoorbeeld een operatie waarbij de kans op een bloeding groot is, bestaat de behandeling van patiënten met de ziekte van Von Willebrand uit het verhogen van Von Willebrand factor in het bloed. DDAVP is de eerste keuze van behandeling bij patiënten met de ziekte van

Von Willebrand. DDAVP (Desmopressine, Minrin® of Octostim®) is een geneesmiddel dat zorgt voor een tijdelijke stijging van Von Willebrand factor in het bloed. DDAVP kan via een bloedvat (intraveneus) of als neusspray worden toegediend. Stollingsfactor concentraten (factor VIII/Von Willebrand factor concentraat, bijvoorbeeld Haemate-P®, Wilate® of Wilfactin®) worden gebruikt bij personen die niet reageren op DDAVP of patiënten die geen DDAVP mogen krijgen. Stollingsfactor concentraten zijn beschikbaar voor alle patiënten in Nederland en worden vergoed door de verzekering. Stollingsfactor concentraten worden meestal toegediend in een hemofilie behandelcentrum of onder verantwoordelijkheid van een hemofilie behandelcentrum. Slijmvliesbloedingen of menstruatiebloedingen kunnen ook behandeld worden met tranexaminezuur (Cyclokapron®). Dit middel remt de afbraak van gevormde bloedstolsels.

Meer informatie

De patiënten zijn georganiseerd in een uitstekend functionerende patiënten vereniging (Nederlandse Vereniging van Hemofilie-Patiënten, NVHP). Hierbij zijn zowel patiënten met hemofilie, als patiënten met daarop lijkende erfelijke stollings-afwijkingen, waaronder de ziekte van Von Willebrand, aangesloten.

Meer informatie over de ziekte van Von Willebrand en andere stollingsafwijkingen, is te vinden op de website van de Nederlandse Vereniging van Hemofilie-Patiënten (www.nvhp.nl).

Het Willebrand in Nederland (WiN) onderzoek

- ◆ Landelijk onderzoek in heel Nederland
- ◆ Patiënten met matig-ernstige en ernstige ziekte van Von Willebrand
- ◆ Patiënten met type 1, 2 en 3 ziekte van Von Willebrand

De ziekte van Von Willebrand: situatie in Nederland

De ziekte van Von Willebrand kun je indelen op basis van ernst.

- de milde vorm, die veroorzaakt wordt door een licht verlaagd Von Willebrand factor gehalte, 30-50% van normaal.
- de matig-ernstige vorm met Von Willebrand factor waarden minder dan 30%
- de ernstige vorm met een Von Willebrand factor gehalte minder dan 10%

De meeste mensen met de ziekte van Von Willebrand hebben een milde vorm en de matig-ernstige en ernstige vormen komen veel minder vaak voor.

In 2007 zijn wij een landelijk onderzoek in alle hemofilie behandelcentra gestart onder patiënten met de matig-ernstige en ernstige vorm van de ziekte van Von Willebrand: het Willebrand in Nederland (WiN) onderzoek.

**Het doel van het onderzoek was:
Het bestuderen van de ziekteverschijnselen, de gevolgen en de invloed op de kwaliteit van leven bij patiënten met de ziekte van Von Willebrand.**

In Nederland worden patiënten met een bloedingsziekte behandeld in gespecialiseerde ziekenhuizen. In 2000 is door de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de beleidsvisie hemofilie opgesteld waarin is vastgelegd dat de zorg voor patiënten met hemofilie en aanverwante stollingsstoornissen geconcentreerd wordt in hemofiliebehandelcentra. Hiermee wordt een zo goed mogelijke

behandeling van patiënten met een bloedingsziekte verzorgd. Er zijn nu 13 centra (zie figuur 1). Via de hemofilie behandelcentra zijn patiënten met matig-ernstige en ernstige ziekte van Von Willebrand opgespoord en werd hen gevraagd deel te nemen aan het WiN onderzoek.

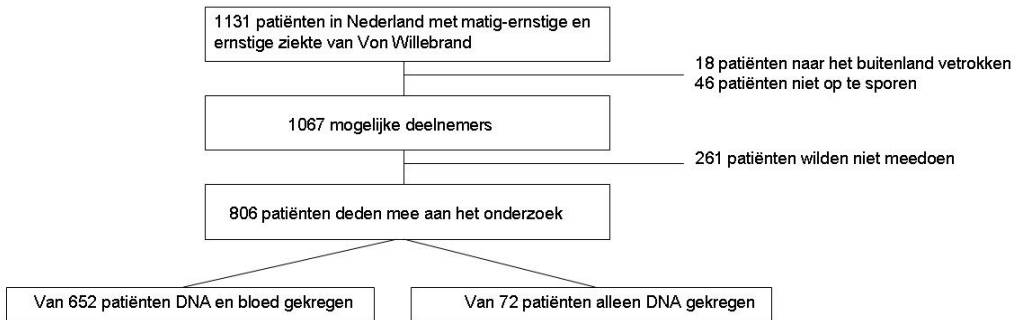


Figuur 1: Overzicht van de verspreiding van de hemofilie behandelcentra in Nederland

Aantal deelnemende patiënten

Er werden 1067 patiënten met matig-ernstige en ernstige ziekte van Von Willebrand opgespoord en aangeschreven. Hiervan hebben 806 mensen aan het WiN onderzoek meegedaan (zie figuur 2). Dit betekent dat bijna 80% van alle aangeschreven patiënten heeft meegedaan aan het onderzoek, wat uitzonderlijk veel is. Dit maakt dat onze resultaten een goed beeld geven van de volledige patiëntengroep met de ziekte van Von Willebrand. Alle deelnemers hebben een uitgebreide vragenlijst ingevuld en voor kinderen werd een aparte vragenlijst gemaakt die door de ouders werd ingevuld.

- ◆ In totaal hebben 806 patiënten aan het onderzoek meegedaan
- ◆ Dit is 80% van alle patiënten met matig-ernstige en ernstige ziekte van Von Willebrand in Nederland
- ◆ 140 kinderen en 666 volwassenen hebben meegedaan
- ◆ 60% van de patiënten was vrouw



Figuur 2: Schema over deelnemers aan het WiN-onderzoek

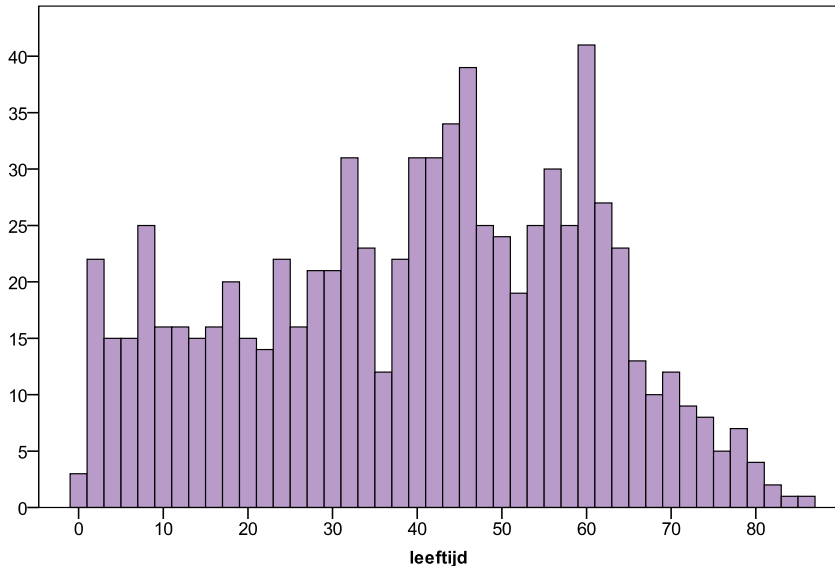
Daarnaast hebben we geprobeerd om van alle deelnemers bloed of, als dit niet mogelijk was, speeksel te verzamelen. Uit het bloed werden de Von Willebrand factor waarden bepaald en uit het bloed of speeksel is DNA gezuiverd. In tabel 1 staat vermeld hoeveel mensen per behandelcentrum een vragenlijst hebben ingevuld en bloed of speeksel hebben gegeven.

Hemofiliebehandelcentrum	vragenlijst	bloed	speeksel
AMC Amsterdam	106	87	11
VU Medisch Centrum Amsterdam	23	19	2
Amphia Breda	10	10	0
Haga Den Haag	30	28	2
Catharina Ziekenhuis Eindhoven	5	2	1
Máxima Medisch Centrum Eindhoven	15	14	0
UMCG Groningen	57	41	9
Kennemer Gasthuis Haarlem	3	2	1
LUMC Leiden	76	59	7
AZM Maastricht	32	26	0
St Radboud Nijmegen	61	51	5
Erasmus MC Rotterdam	278	235	23
Van Creveld/UMCU Utrecht	110	78	11
Totaal	806	652	72

Tabel 1: overzicht van het aantal deelnemers per hemofilie behandelcentrum

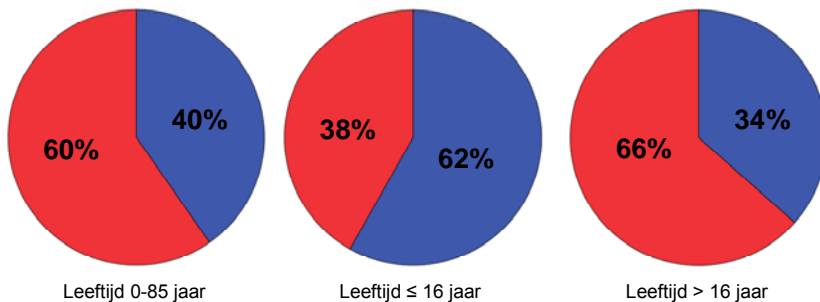
Leeftijds- en geslachtsverdeling in het WiN-onderzoek

Aan het WiN onderzoek hebben in totaal 140 kinderen onder de 16 jaar en 666 volwassenen deelgenomen. In figuur 3 ziet u de leeftijdsverdeling. Uit deze figuur blijkt dat naar verhouding weinig patiënten boven de 65 jaar aan het WiN-onderzoek hebben deelgenomen.



Figuur 3: aantal deelnemers aan het WiN onderzoek per leeftijd

Van alle 806 WiN-deelnemers was in totaal 60% vrouw. De geslachtsverdeling over de verschillende leeftijden verschilt, want van de kinderen was 62% jongen, terwijl bij volwassenen 66% vrouw is (zie figuur 4).



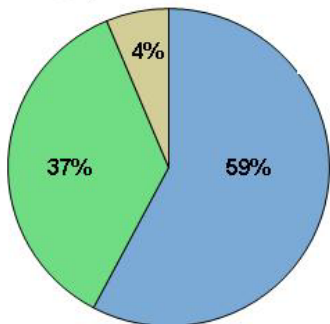
Figuur 4: Geslachtsverdeling in het WiN-onderzoek (vrouwen in rood en mannen in blauw)

Verdeling type en ernst van de ziekte van Von Willebrand in het WiN-onderzoek

De meeste mensen hebben type 1 ziekte van Von Willebrand en een minderheid van 4% heeft type 3 ziekte van Von Willebrand (zie figuur 5). Driekwart van alle deelnemers hadden de matig-ernstige vorm (Von Willebrand factor waarden 10-30%) van de ziekte van Von Willebrand (zie figuur 6) en een kwart had de ernstige vorm (Von Willebrand factor waarden <10%).

Type ziekte van Von Willebrand

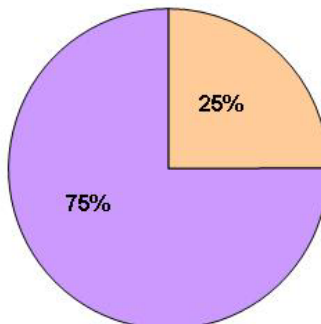
- Type 1 von Willebrand ziekte
- Type 2 von Willebrand ziekte
- Type 3 von Willebrand ziekte



Figuur 5: Verdeling type ziekte van Von Willebrand in het WiN-onderzoek

Ernst van de ziekte van Von Willebrand

- Ernstig (labwaarden <10%)
- Matig-ernstig (labwaarden 10-30%)



Figuur 6: Verdeling ernst van de ziekte van Von Willebrand in het WiN-onderzoek

De Bloedingscore

De ernst van de verhoogde kans op een bloeding werd in het WiN onderzoek bepaald met de zogenoemde Tosetto Bloedingscore. Deze score wordt gebruikt om de ernst en het aantal bloedingen in een getal weer te geven.

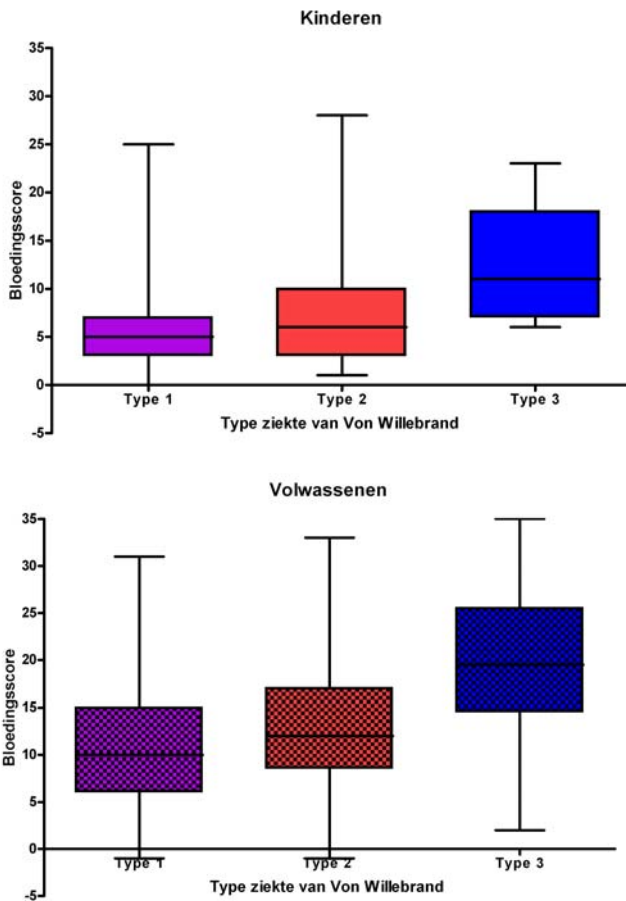
- ◆ De bloedingscore = een score van de ernst en het aantal bloedingen
- ◆ Vragen over 12 bloedingsverschijnselen waren in de vragenlijst opgenomen

In totaal zijn 12 bloedingsverschijnselen in deze score gebruikt. Deze 12 bloedingsverschijnselen zijn: bloedneuzen, blauwe plekken, bloeden uit kleine wondjes (bijvoorbeeld snee in de vinger), bloedingen uit mond- en keelholte, bloedingen bij het trekken van tanden en kiezen, gewrichtsbloedingen, spierbloedingen, maagdarmbloedingen, overvloedige menstruatie, bloedingen na de bevalling, bloedingen na operaties en hersenbloedingen. Voor elk van deze ziekteverschijnselen werd genoteerd of deze bloeding aanwezig is, hoe vaak deze bloeding voorkomt en hoe men is behandeld voor deze bloeding.

Uit het WiN-onderzoek blijkt dat bij kinderen met de ziekte van Von Willebrand jongens een iets hogere gemiddelde bloedingscore hebben dan meisjes. Bij de volwassenen hebben mannen en vrouwen een even hoge gemiddelde bloedingscore. Als we kijken naar de verschillende types van de ziekte van Von Willebrand, dan zien we dat patiënten met type 3 ziekte van Von Willebrand de hoogste bloedingscore hebben (zie figuur 7).

- ◆ Type 3 patiënten hebben de hoogste bloedingscore
- ◆ Volwassen patiënten hebben een hogere bloedingscore dan kinderen

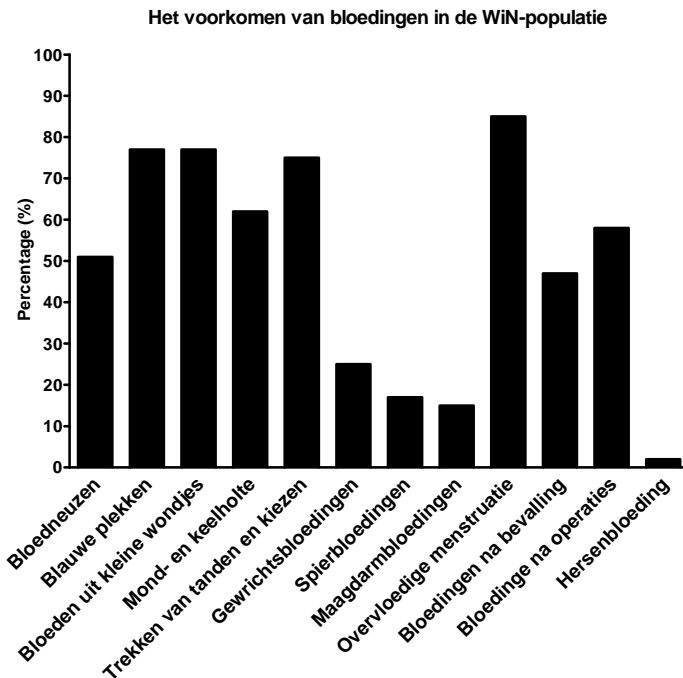
De volwassenen hebben een hogere bloedingsscore en dat is begrijpelijk. Zij hebben langer geleefd en dus meer tijd gehad om te bloeden. Daarnaast komen bij vrouwen 2 soorten bloedingen pas later voor; dit zijn menstruatieproblemen en bloedingen na een bevalling. De bloedingsscore is hoger bij patiënten met een lager gehalte van stollingsfactoren in het bloed en de score is het hoogste bij patiënten met type 3 ziekte van Von Willebrand (zie figuur 7).



Figuur 7: Verdeling ernst van de ziekte van Von Willebrand in het WiN-onderzoek

Hoe vaak komen bloedingsverschijnselen voor bij patiënten met de ziekte van Von Willebrand?

In het WiN-onderzoek hebben we gekeken hoe vaak de verschillende bloedingen bij volwassen patiënten met matig-ernstige en ernstige ziekte van Von Willebrand voorkomen. De meest voorkomende bloedingsverschijnselen bij de Nederlandse patiënten met de ziekte van Von Willebrand waren overvloedige menstruatie (85% van de vrouwen), blauwe plekken (77%) en langdurig bloeden van kleine wondjes (77%) (zie figuur 8). Gewrichtsbloedingen, spierbloedingen, maagdarmbloedingen en hersenbloedingen komen minder vaak voor (minder dan 10%). Deze laatstgenoemde bloedingen komen vooral voor bij mensen met type 2 en type 3 ziekte van Von Willebrand.

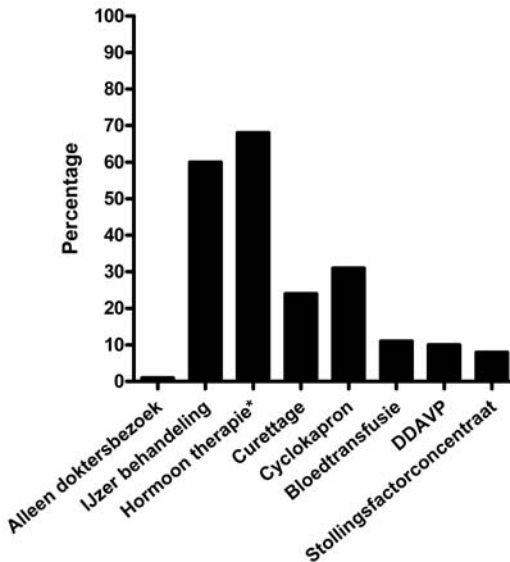


Figuur 8: Het voorkomen van bloedingsverschijnselen in het WiN-onderzoek

Bloedingen die alleen bij vrouwen voorkomen

Bij vrouwen geeft de ziekte van Von Willebrand vaker klachten door vrouw-specifieke bloedingen zoals overvloedige menstruaties en bloedingen na bevallingen. In het WiN-onderzoek is onderzocht hoe vaak deze bloedingsproblemen voorkwamen in een grote groep van 450 vrouwen boven de 16 jaar. Dit is de grootste onderzoeksgroep van patiënten met de ziekte van Von Willebrand, waarin dit ooit is onderzocht. Meer dan 80% van de vrouwen heeft een overvloedige menstruatie, waarvoor bijna alle vrouwen de pil of een Mirena-spiraal gebruiken of gebruikt hebben om het menstrueel bloedverlies te verminderen (zie figuur 9).

- ◆ 85% van de vrouwen had last van een overvloedige menstruatie
- ◆ Bij 20% van de vrouwen is de baarmoeder verwijderd
- ◆ Meer dan de helft van de vrouwen heeft gebloed na de geboorte van een kind



Figuur 9: Behandeling bij overvloedige menstruaties

Uit het WiN onderzoek bleek dat bij een opvallend hoog aantal vrouwen met de ziekte van Von Willebrand (20%) de baarmoeder is verwijderd. Deze operatie is voornamelijk gedaan vanwege hevige menstrueel bloedverlies en is gedaan op een gemiddelde leeftijd van 37 jaar. Na de baarmoeder operatie werd vaker een bloeding gezien als de ziekte van Von Willebrand nog niet was vastgesteld vóór de operatie. Het is daarom van het allergrootste belang dat artsen denken aan de ziekte van Von Willebrand als een oorzaak van overmatig menstrueel bloedverlies. Bij de vrouwen uit het onderzoek hadden andere behandelingsmethoden zoals DDAVP en/of tranexaminezuur (Cyklokapron®), mogelijk geleid tot minder menstrueel bloedverlies en was een operatie niet nodig geweest.

In het totale WiN-onderzoek is 74% van de vrouwen ooit zwanger geweest. Meer dan de helft van de vrouwen heeft aangegeven overmatig te hebben gebloed na de geboorte van een kind. Vrouwen met lagere Von Willebrand factor waarden hebben vaker en heviger gebloed na de bevalling. Dus was een bloedtransfusie na de bevalling vaker nodig bij vrouwen met de ziekte van Von Willebrand in vergelijking met de algemene bevolking. Na een vroegtijdig zwangerschapsverlies was bij 52% een curettage (is het schoonmaken van de baarmoeder) noodzakelijk vanwege bloedingen. Ons onderzoek toonde een gemiddeld aantal levendgeborenen van 1,9 per vrouw. Dit is vergelijkbaar met de algemene Nederlandse bevolking. Dit betekent dat het hebben van de ziekte van Von Willebrand geen invloed heeft op het aantal kinderen dat een vrouw gemiddeld krijgt en dat de zwangerschappen niet vaker leiden tot een miskraam.

Kwaliteit van leven

Het onderzoek laat zien dat bloedingen veel voorkomen en ernstig kunnen zijn, vooral bij patiënten met lage Von Willebrand factor waarden. Tot nu toe was er maar weinig bekend over de invloed van de ziekte van Von Willebrand op de kwaliteit van leven. Daarom hebben we onderzoek gedaan naar de kwaliteit van leven van patiënten met de ziekte van Von Willebrand.

Kwaliteit van leven is het functioneren van personen op lichamelijk, geestelijk en sociaal gebied.

Om dit te onderzoeken zijn er in de vragenlijst veel vragen over kwaliteit van leven opgenomen. De scores van kwaliteit van leven van mensen met de ziekte van Von Willebrand zijn vergeleken met de scores van de algemene bevolking in Nederland. De vragenlijsten over kwaliteit van leven bestaan uit verschillende onderdelen: algemene gezondheid, lichamelijke conditie en geestelijke/psychische gezondheid (zie tabel 2).

Lichamelijk functioneren	Beperkingen in dagelijkse activiteiten (lopen, aankleden)
Rolbeperkingen (lichamelijk probleem)	Moeilijkheden met werk of dagelijkse activiteiten door lichamelijke problemen
Pijn	Pijn en beperkingen door pijn
Algemene gezondheidsbeleving	Beleving van de algemene gezondheid
Sociaal functioneren	Beperkingen in sociale activiteiten (afspraken met vrienden)
Vitaliteit	Verminderde energie of vermoeidheidsklachten

Tabel 2: Onderdelen van kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven in volwassenen

Als we volwassenen met de ziekte van Von Willebrand vergelijken met de algemene bevolking, blijkt dat mensen met de ziekte van Von Willebrand alleen lager scoren op het onderdeel vitaliteit (verminderde energie en vermoeidheidsklachten). Verder zien we alleen bij patiënten met type 3 ziekte van Von Willebrand een duidelijk lagere kwaliteit van leven, dus de kwaliteit van leven bij mensen met de ziekte van Von Willebrand is verminderd in vergelijking met de algemene bevolking en dan voornamelijk bij mensen met een ernstigere vorm.

- ◆ Volwassenen met type 3 ziekte van Von Willebrand hebben een verminderde kwaliteit van leven dan de algemene bevolking

Kwaliteit van leven in kinderen

Alle ouders van de kinderen hebben een vragenlijst ingevuld en daarnaast hebben de oudere kinderen ook zelf een vragenlijst ingevuld hoe het voelt om te leven met de ziekte van Von Willebrand. Deze resultaten zijn vergeleken met resultaten van de algemene bevolking. Ouders van kinderen met de ziekte van Von Willebrand vinden de gezondheid van hun kinderen slechter dan ouders van kinderen uit de algemene bevolking. Dit is vooral het geval bij jonge kinderen (0-5 jaar). Dit zou een weerspiegeling kunnen zijn van onzekerheden van ouders over de toekomst van hun kind: bijvoorbeeld bloedingen die kunnen gaan optreden bij het wisselen van tanden, bij sporten of bij meisjes die beginnen te menstrueren.

Oudere kinderen (6-15 jaar) lijken een verminderd lichamenlijk functioneren te hebben. Dit geeft aan dat bloedingen een negatief gevolg hebben op lichamenlijke activiteiten. Daarnaast heeft de ziekte van Von Willebrand bij de oudere kinderen een gevolg op het geluksgevoel, het gedrag op school en

het gedrag tijdens het spelen met vrienden. Dit kan komen door zorgen over bloedingen die zich voordoen tijdens een spel of op school of over bloedingen die al hebben plaatsgevonden.

- ◆ Ouders van jonge kinderen met de ziekte van Von Willebrand vinden de gezondheid van hun kinderen slechter dan ouders van gezonde kinderen.
- ◆ Oudere kinderen hebben een verminderde kwaliteit van leven op het gebied van lichamelijk functioneren, emotioneel welbevinden en het gedrag op school tijdens het spelen met vrienden.

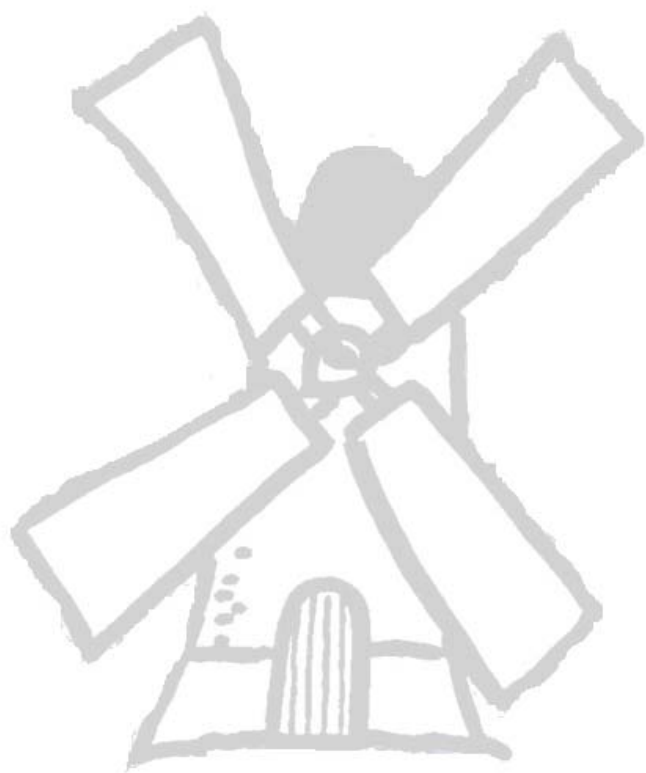
Bloedingen en kwaliteit van leven

Ons onderzoek laat zien dat bij kinderen en volwassenen vaak voorkomende en/of ernstige bloedingen leiden tot een verminderde kwaliteit van leven. Bij kinderen kan het vaak voorkomen van bloedingen ook leiden tot meer schoolverzuim. Hieruit kunnen we concluderen dat het bloedingspatroon sterk van invloed is op de kwaliteit van leven.

- ◆ Patiënten die vaker of ernstigere bloedingen hebben, hebben een verminderde kwaliteit van leven.

Type ziekte van Von Willebrand en kwaliteit van leven

Type 3 patiënten hebben een verminderde kwaliteit van leven ten opzichte van type 1 en type 2 patiënten en scoren lager op het onderdeel lichamelijk en sociaal functioneren.



WIN

Kinderpagina

Een paar jaar geleden heb jij samen met je ouders meegedaan aan een onderzoek. Je hebt aan dit onderzoek meegedaan, omdat jij de ziekte van Von Willebrand hebt. Het bloed van kinderen met de ziekte van Von Willebrand stolt niet zo goed. Hierdoor blijf je langer bloeden. Sommige kinderen krijgen medicijnen om het bloeden te stoppen of om ervoor te zorgen dat ze geen bloedingen krijgen.

Aan het onderzoek hebben veel mensen meegedaan, 140 kinderen en 666 grote mensen. Dit zijn allemaal mensen uit Nederland die de ziekte van Von Willebrand hebben.

Zoals je je misschien nog wel kunt herinneren heb jij samen met je vader of moeder de vragenlijst ingevuld. In het ziekenhuis hebben ze een extra buisje bloed afgenomen of heb je een beetje speeksel in een bakje ingeleverd.

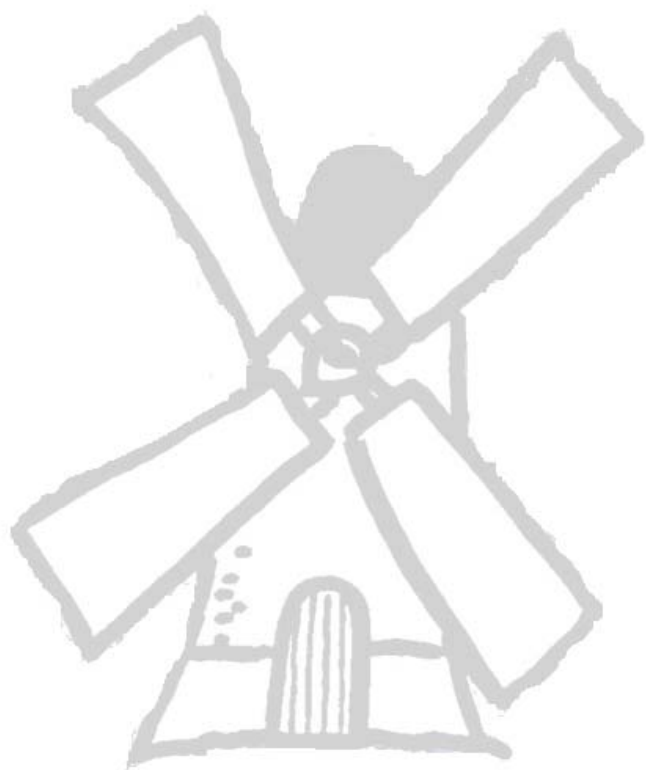
Hieronder zie je een lijstje van dingen die we gevonden hebben.



- ✦ Als je een ernstige vorm van de ziekte hebt, heb je vaker last van bloedingen.
- ✦ Grote mensen hebben vaker bloedingen gehad dan kinderen.
- ✦ Er zijn veel mensen die last hebben van blauwe plekken, wondjes die lang na blijven bloeden en bloedingen in de mond.
- ✦ De ouders van kinderen met de ziekte van Von Willebrand merken dat de kinderen in het dagelijks leven last hebben van hun ziekte.
- ✦ Als kinderen vaak bloedingen hebben of bloedingen die heel heftig zijn, dan merken ze dat ze hier in het dagelijks leven last van hebben en niet met alles mee kunnen doen.

Wij willen je heel graag bedanken dat je hebt meegedaan aan dit onderzoek!



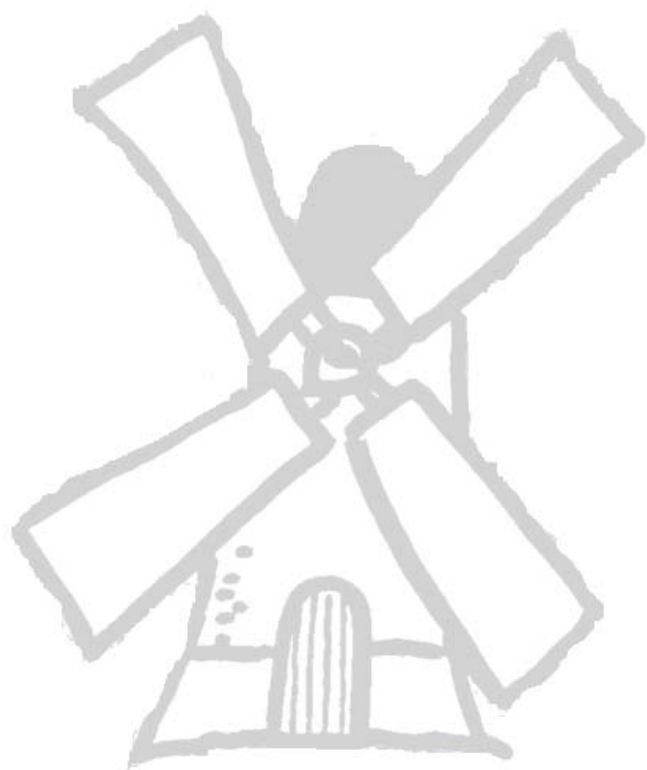


WIN

Conclusies

Het Willebrand in Nederland onderzoek is een uniek onderzoek, waaraan het overgrote deel van de patiënten met de ziekte van Von Willebrand heeft meegedaan. Het WiN-onderzoek heeft veel inzicht gegeven in de ziekteverschijnselen, de ernst van de bloedingsverschijnselen en de invloed op de kwaliteit van leven van patiënten met matig-ernstig en ernstige ziekte van Von Willebrand. De resultaten uit het WiN-1 onderzoek zijn inmiddels grotendeels gepubliceerd in internationale wetenschappelijke tijdschriften en vormen de basis voor verder onderzoek naar de ziekte van Von Willebrand. In het vervolg onderzoek (WiN-2) zullen binnen deze grote populatie patiënten nieuwe onderzoeksvragen worden beantwoord. Zo willen we meer onderzoek doen naar de oorzaak van variatie in ernst en bloedingsneiging. Ook streven we er naar om in de toekomst van alle deelnemers aan het WiN-onderzoek de veranderingen in het Von Willebrand factor gen in kaart te brengen om meer inzicht krijgen in het verband tussen genverandering en bloedingsneiging.

Voor inlichtingen kunt u contact opnemen via win@erasmusmc.nl.



WIN

Dankwoord

Onze dank gaat uit naar alle patiënten en ouders van kinderen met de ziekte van Von Willebrand die hebben meegedaan aan het onderzoek. Ook de inzet van hemofilie behandelaars en hemofilie verpleegkundigen van de hemofilie behandelcentra is onmisbaar geweest, waarvoor onze hartelijke dank.

Namens de WiN werkgroep

Dr. E.M. de Wee

Drs. Y.V. Sanders (WiN-2)

Prof. dr. F.W.G. Leebeek

Februari 2012

Lijst van publicaties “Willebrand in Nederland”

1. de Wee EM, Leebeek FWG. Ziekte van von Willebrand in Nederland, het WiN-onderzoek. *Ned Tijdschr Hematol.* 2007;4:229-231.
2. de Wee EM, Mauser-Bunschoten EP, van der Bom JG, Degenaar-Dujardin ME, Eikenboom HCJ, Fijnvandraat K, de Goede-Bolder A, Laros-van Gorkom BAP, Meijer K, Raat H, Leebeek FWG, for the WiN study group. Health-related quality of life among adult patients with moderate and severe von Willebrand disease. *J Thromb Haemost.* Jul 2010;8(7):1492-1499.
3. Leebeek FWG, De Wee EM. Von Willebrand Disease type 3: an update. *Hematology Education EHA.* 2010:74-78.
4. de Wee EM, Fijnvandraat K, de Goede-Bolder A, Mauser-Bunschoten EP, Eikenboom HCJ, Brons PP, Smiers FJ, Tamminga R, Oostenbrink R, Raat H, van der Bom JG, Leebeek FWG, for the WiN study group. Impact of von Willebrand disease on health-related quality of life in a pediatric population. *J Thromb Haemost.* Mar 2011;9(3):502-509.
5. de Wee EM, Klaij K, Eikenboom HCJ, van der Bom JG, Fijnvandraat K, Laros-van Gorkom BAP, Mauser-Bunschoten EP, Meijer K, Goverde G, van der Linden PW, Rijken DC, Leebeek FWG. Effect of fibrinolysis on bleeding phenotype in moderate and severe von Willebrand disease. *Haemophilia.* Sep 12 2011.
6. de Wee EM, Knol HM, Mauser-Bunschoten EP, van der Bom JG, Eikenboom HCJ, Fijnvandraat K, de Goede-Bolder A, Laros-van Gorkom BAP, Ypma PF, Zweegman S, Meijer K, Leebeek FWG, for the WiN study group. Gynaecological and obstetric bleeding in moderate and severe von Willebrand disease. *Thromb Haemost.* Nov 3 2011;106(5):885-892.
7. de Wee EM, Mauser-Bunschoten EP, van der Woude FJ, Degenaar-Dujardin ME, Eikenboom HCJ, de Goede-Bolder A, Laros-van Gorkom BAP, Meijer K, Hamulyák K, Nijziel MR, Fijnvandraat K, Leebeek FWG. ISTH meeting abstracts. Determinants of Bleeding Phenotype in Adult Patients with Moderate or Severe Von Willebrand Disease. *J Thromb Haemost.* 2011;9, Supplement 2: P-MO-458.
8. de Wee EM, Leebeek FWG, Eikenboom HCJ. Diagnosis and management of Von Willebrand Disease in the Netherlands. *Semin Thromb Hemost.* 2011;37:480-487.