

De plaats van hooggezuiverd vonwillebrandfactor-concentraat in de behandeling van de ziekte van von Willebrand

The place of high-purity von Willebrand factor concentrate in the treatment of von Willebrand disease

H.C.J. Eikenboom

Samenvatting

Bij de behandeling van de ziekte van von Willebrand dient zowel het tekort aan functioneel vonwillebrandfactor (vWF) als ook het tekort aan stollingsfactor VIII te worden gecorrigeerd. Bij ernstigere vormen van de ziekte van von Willebrand wordt hiertoe exogeen vWF toegediend in de vorm van stollingsfactorconcentraat dat vWF en factor VIII bevat (in Nederland voornamelijk Haemate-P®). Recentelijk is echter een ander hooggezuiverd vWF-concentraat in Nederland beschikbaar gekomen, dat vrijwel geen factor VIII bevat (Wilfactin®). De voor- en nadelen van een factor VIII-arm vWF-concentraat en de plaats daarvan bij de behandeling van de ziekte van von Willebrand worden in dit artikel besproken.

(*Ned Tijdschr Hematol* 2011;8:22-28)

Summary

Treatment of von Willebrand disease aims at correcting the deficiency of functional von Willebrand factor (vWF) as well as the lack of coagulation factor VIII. For the more severe forms of von Willebrand disease exogenous vWF is administered as a factor concentrate containing vWF and factor VIII (in the Netherlands mainly Haemate-P®). Recently, another high-purity vWF concentrate was introduced that contains very little factor VIII (Wilfactin®). The pros and cons of a vWF concentrate lacking factor VIII and its role in the treatment of von Willebrand disease will be discussed in this article.

Inleiding

Vonwillebrandfactor (vWF) medieert de adhesie van bloedplaatjes en is dragereiwit voor stollingsfactor VIII.¹ Een tekort aan werkzaam vWF leidt tot de meest vóórkomende, erfelijke bloedingsneiging, de ziekte van von Willebrand.^{2,3} De bloedingen bij de ziekte van von Willebrand worden gekenmerkt door met name slijmvliesbloedingen en bloedingen na invasieve ingrepen of trauma. Deze bloedingen zijn vooral het gevolg van stoornissen in de bloedplaatjes-

adhesie. Bij de ernstigere vormen kan ook het factor VIII-gehalte in plasma zo sterk verlaagd zijn dat zelfs bloedingen kunnen optreden in spieren en gewrichten.² De ziekte van von Willebrand wordt onderverdeeld in 3 typen: type 1 omvat alle patiënten met een milde kwantitatieve verlaging van de vWF, type 2 omvat alle patiënten met functionele en structurele varianten van de vWF, en type 3 betreft patiënten met een nagenoeg volledige deficiëntie van de vWF (zie *Tabel 1*, pagina 23).¹

Auteur: dhr. dr. H.C.J. Eikenboom, internist-hematoloog, Leids Universitair Medisch Centrum, afdeling Trombose en Hemostase, C2-R, Postbus 9600, 2300 RC Leiden, tel.: 071 526 18 93, e-mailadres: h.c.j.eikenboom@lumc.nl

Belangenconflict: de auteur werkt in onderzoeksprojecten samen met Sanquin. Financiële ondersteuning: de auteur heeft financiële ondersteuning ontvangen voor wetenschappelijk onderzoek van CSL Behring.

Trefwoorden: behandeling, factor concentraat, Haemate-P®, Wilfactin®, ziekte van von Willebrand

Key words: factor concentrate, Haemate-P®, treatment, von Willebrand disease, Wilfactin®

Tabel 1. Classificatie ziekte van von Willebrand.¹

type 1	milde, kwantitatieve deficiëntie van vonwillebrandfactor (vWF)
type 2	kwalitatieve defecten van vWF
- 2A	verminderde trombocyten-afhankelijke functie ten gevolge van het ontbreken van hoog-moleculaire vWF-multimeren
- 2B	toegenomen affiniteit van vWF voor de glycoproteïne Ib-receptor op trombocyten
- 2M	verminderde trombocyten-afhankelijke functie in aanwezigheid van een normaal vWF-multimerenpatroon
- 2N	verminderde bindingsaffiniteit van vWF voor factor VIII
type 3	vrijwel complete deficiëntie van vWF

De behandeling van de ziekte van von Willebrand is gericht op zowel het corrigeren van het tekort aan vWF in plasma alsook het tekort aan factor VIII. De behandeling van eerste keus is het synthetische preparaat 1-deamino-8-D-arginine-vasopressine (DDAVP, Minrin®, intraveneus, Octostim® neusspray/subcutaan) dat endogeen vWF en factor VIII vrijmaakt uit opslagplaatsen en een tijdelijke vWF- en factor VIII-stijging geeft in plasma. Deze benadering is echter alleen mogelijk bij de mildere vormen van de ziekte van von Willebrand (type 1 en sommige vormen van type 2A), waarbij er nog voldoende endogene vWF-productie is en het vrijgemaakte vWF nog voldoende functioneel is.⁴ In situaties waarbij DDAVP onvoldoende effectief is of gecontraïndiceerd (ziekte van von Willebrand type 2B, instabiele angina pectoris, decompensatio cordis, hyponatriëmie), wordt exogeen vWF toegediend in de vorm van uit donorplasma bereid stollingsfactorconcentraat dat vWF en factor VIII bevat. In Nederland wordt voornamelijk Haemate-P® (CSL Behring, Marburg, Duitsland) gebruikt dat factor VIII en vWF bevat in een verhouding van ongeveer 1:2,2. Sinds kort is in Nederland een hooggezuiverd vWF-concentraat beschikbaar, namelijk Wilfactin® (LFB, Lille, Frankrijk, distributie in Nederland via Sanquin), dat vrijwel geen factor VIII bevat. De plaats van dit nieuwe preparaat Wilfactin® in de behandeling van de ziekte van von Willebrand wordt in dit artikel besproken.

VWF/factor VIII-concentraat

Uit plasma bereide stollingsfactor VIII-concentraten, die oorspronkelijk ontwikkeld waren voor de behandeling van hemofilie A, bevatten naast factor VIII ook

grote hoeveelheden vWF. Inmiddels wordt voor de behandeling van hemofilie A alleen gebruik gemaakt van monoklonaal gezuiverde of recombinante factor VIII-preparaten, die uitsluitend factor VIII bevatten en geen vWF. Die zuivere factor VIII-producten zijn derhalve niet geschikt voor de behandeling van de ziekte van von Willebrand. De minder gezuiverde concentraten die naast factor VIII ook veel vWF bevatten, worden reeds vele jaren gebruikt bij de behandeling van de ziekte van von Willebrand.⁴⁻⁶ Haemate-P® is hiervan de meest gebruikte in Nederland en hierop zal de rest van dit artikel zich richten. Recentelijk is nog een ander vWF/factor VIII-concentraat (Wilate®, Octapharma, Wenen, Oostenrijk) beschikbaar gekomen dat specifiek ontwikkeld is voor de behandeling van de ziekte van von Willebrand.⁷ Dit concentraat is in dit artikel buiten beschouwing gelaten aangezien er nog geen concrete ervaring mee is in Nederland en het ten opzichte van Haemate-P® relatief nog meer factor VIII bevat.

Het vWF/factor VIII-concentraat Haemate-P® heeft zich gedurende jarenlange ervaring bewezen qua effectiviteit bij bloedingen en veiligheid ten aanzien van overdracht van infectieuze agentia en trombotische complicaties. Verder werd de effectiviteit van Haemate-P® bij spontane en chirurgische bloedingen aangetoond in prospectieve studies.⁸⁻¹⁰ De gebruikelijke doseringen van Haemate-P® zijn afhankelijk van de klinische situatie en zijn merendeels gebaseerd op consensus (zie Tabel 2).⁴⁻⁶ Aangezien bij patiënten met de ziekte van von Willebrand zowel het vWF-gehalte, alsook het factor VIII-gehalte verlaagd kunnen zijn, dient bij substitutie rekening te worden gehouden met beide factoren. Hierbij is correctie van de vWF-

Tabel 2. Substitutie met Haemate-P® volgens huidige Nederlandse consensus.⁴

Indicaties	Oplaaddosis* in IE factor VIII/kg	Aantal/frequentie vervolginfusies	Minimaal te behalen streefspiegels
milde slijmvliesbloedingen (bloedneus/tandvlees)	20	meestal eenmalig	
spontane of traumatische bloeding	20-40	meestal eenmalig	
tand-/kiesextracties	20-40	eenmalig plus antifibrinolytica	factor VIII:C en vWF:RCo >0,50 IE/ml
operatieve ingrepen:			peroperatief en eerste 36 uur postoperatief factor VIII:C en vWF:RCo >0,80 IE/ml
grote operaties	50	tweemaal daags 25 IE factor VIII/kg, op geleide factor VIII:C	factor VIII:C >0,50 IE/ml gedurende 7-10 dagen
kleine operaties	30-50	tweemaal daags 15-25 IE factor VIII/kg, op geleide factor VIII:C	factor VIII:C >0,50 IE/ml gedurende 3 dagen en nog 4-7 dagen >0,30 IE/ml

*Deze oplaaddosis is onafhankelijk van eigen restactiviteit factor VIII:C van de patiënt en gebaseerd op gebruik van Haemate-P®. RCo=ristocetine-cofactoractiviteit.

functie met name van belang in de peri-operatieve fase en de postoperatieve fase tot minimaal 36 uur na de operatie. In de verdere postoperatieve fase is het vooral van belang om het factor VIII-gehalte op peil te houden.

Farmacokinetiek

Haemate-P® kan gedoseerd worden op geleide van zowel de eenheden vWF ristocetine-cofactoractiviteit (vWF:RCo) als eenheden factor VIII-stolactiviteit (factor VIII:C). Beide eenheden staan vermeld op het product. In de Nederlandse consensus uit 2009 wordt nog gedoseerd op basis van de factor VIII:C-eenheden (zie Tabel 2), maar er is een trend om steeds meer de vWF:RCo-eenheden te gebruiken (zie Tabel 3, pagina 25).^{4,11} Eén eenheid factor VIII:C/kg lichaamsgewicht geeft een stijging van het plasmafactor VIII:C van ongeveer 0,02 IE/ml. Toediening van 1 eenheid vWF:RCo/kg lichaamsgewicht geeft een stijging van 0,015 IE/ml vWF:RCo. De werkelijke stijging kan echter interindividueel sterk verschillen en daarom dient de opbrengst te worden gemeten. Wanneer gedoseerd wordt op basis van factor VIII:C-eenheden, dan dient bij de initiële dosis niet voor de eigen restactiviteit van factor VIII:C te worden gecorrigeerd, anders wordt er te laag gedoseerd wat betreft de vWF:RCo (zie Tabel 2).

Hoog factor VIII:C

Bij patiënten met de ziekte van von Willebrand is de endogene factor VIII-synthese in principe normaal. De lage plasmafactor VIII:C-concentratie is het gevolg van het lage vWF-gehalte of de slechte bindingsaffiniteit van vWF voor factor VIII. Zodra echter exogeen vWF wordt toegediend dan bindt het endogeen gesynthetiseerde factor VIII daaraan en wordt gestabiliseerd. Hierdoor ontstaat een stijging van het endogene factor VIII-gehalte. Aangezien met het vWF/factor VIII-concentraat tevens exogeen factor VIII wordt toegediend, kan hierdoor een sterke stijging van het factor VIII:C-gehalte ontstaan. Het toegediende factor VIII heeft dan een schijnbaar zeer lange halfwaardetijd (tot 24 uur).¹² Het factor VIII:C-gehalte dient daarom bij herhaalde toedieningen van vWF/factor VIII-concentraat nauwgezet te worden vervolgd om overdosering te voorkomen. Het is bekend dat endogeen verhoogd plasma factor VIII:C is geassocieerd met een verhoogd risico op veneuze trombose.¹³⁻¹⁶ Er zijn echter ook enkele casus beschreven van diep veneuze trombose geassocieerd met de behandeling van von Willebrand-patiënten met vWF/factor VIII-concentraat, hoewel niet in alle gevallen sprake was van een verhoogd factor VIII:C.^{12,17,18} Mogelijk spelen bij deze casus dus ook andere, prothrombotische risicofactoren een rol. De ongewenst

Tabel 3. Substitutie met vonwillebrandfactor (vWF)-concentraten op basis van vWF:RCo-eenheden.^{5,6,11,19,20}

Indicaties	Oplaaddosis in IE vWF:RCo/kg*	Vervolgbehandeling	Therapeutische streefwaardes
grote operatie of bloeding	40-60	20-40 IE vWF:RCo/kg elke 8-24 uur	peroperatief vWF:RCo en factor VIII:C 1,00 IE/ml; vWF:RCo en factor VIII:C >0,50 IE/ml gedurende 7-14 dagen
kleine operatie of bloeding	30-60	20-40 IE vWF:RCo/kg elke 12-48 uur	peroperatief vWF:RCo en factor VIII:C 0,50-1,00 IE/ml; vWF:RCo en factor VIII:C >0,50 IE/ml gedurende 3-5 dagen
tand/kiesextracties	30-60	eenmalig	vWF:RCo en factor VIII:C >0,50 IE/ml
bevalling	30-40	20-40 IE vWF:RCo/kg elke 12-24 uur	tijdens bevalling vWF:RCo en factor VIII:C >0,50 IE/ml; vWF:RCo en factor VIII:C >0,50 IE/ml gedurende 3-5 dagen

*Bij gebruik van Wilfactin® dient afhankelijk van de reactiviteit factor VIII:C van de patiënt ook factor VIII te worden toegediend of in geval van geplande chirurgie 12 tot 24 uur voor de operatie met substitutie te worden begonnen.¹⁹ RCo=ristocetine-cofactoractiviteit.

hoge factor VIII:C-spiegels zijn mogelijk te vermijden door een concentraat te gebruiken dat weinig of geen factor VIII bevat.

Hooggezuiverd vWF-concentraat 'zonder' factor VIII

Bij de behandeling van stollingsfactordeficiënties wordt er in principe naar gestreefd om de afwijkende factor toe te dienen in een zo zuiver mogelijke vorm en om overbodige eiwitten te vermijden. In navolging van dat principe is er voor de behandeling van de ziekte van von Willebrand een uit donorplasma gezuiverd vWF-concentraat ontwikkeld waar vrijwel geen factor VIII meer in zit. Momenteel is er ook nog een recombinant vWF-product zonder factor VIII in ontwikkeling.

Productkenmerken

Het eerste plasma vWF-concentraat met lage concentratie factor VIII is ongeveer 20 jaar geleden ontwikkeld door het Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB).²¹ Meer recentelijk is een verbeterde versie van dit product ontwikkeld, dat extra virus inactiveringsstappen heeft ondergaan (solvens-detergens-behandeling, 35 nm

nanofiltratie en droge hittebehandeling).²² Onlangs is dit product, Wilfactin®, beschikbaar gekomen voor de Nederlandse markt en wordt gedistribueerd via Sanquin. Een flacon Wilfactin® bevat 1.000 IE humaan vWF, bepaald als vWF:RCo, na oplossen in 10 ml water voor injectie. Het residuale gehalte factor VIII wordt geclaimd kleiner of gelijk te zijn aan 10 IE per 100 IE vWF:RCo.¹⁹ Dus een verhouding van factor VIII staat tot vWF van 1:10 (ter vergelijking voor Haemate-P® is deze verhouding 1:2,2). In een farmacokinetiekstudie werden diverse batches van Wilfactin® geanalyseerd en werd in de meeste batches zelfs een duidelijk lager factor VIII-gehalte gevonden, gemiddeld ongeveer 3 IE factor VIII per 100 IE vWF:RCo.²³ Het vWF-multimerenpatroon vertoont slechts een beperkte afname van de grootste multimeren, vergeleken met normaal plasma resulterend in een vWF:RCo/vWF:antigeen-ratio van $0,9 \pm 0,1$.¹⁹ Hoewel de ervaring met Wilfactin® nog beperkter is dan met Haemate-P® komt Wilfactin® ook uit onderzoek naar voren als een veilig product ten aanzien van overdracht van infectieuze agentia, trombotische complicaties, en het ontwikkelen van remmende antistoffen.¹⁹

Farmacokinetiek

Het gerapporteerde herstel voor vWF:RCo na toediening van 1 eenheid vWF:RCo/kg lichaamsgewicht varieert van 0,017 IE/ml tot 0,021 IE/ml.^{19,23} De halfwaardetijd voor vWF:RCo ligt tussen de 8 en 14 uur met een gemiddelde van 12 uur.²³ De stijging van factor VIII direct na toediening is uiteraard beperkt, gezien de zeer geringe hoeveelheid factor VIII in het concentraat. Na toediening treedt echter wel een geleidelijke stijging op van het factor VIII:C-gehalte. Na toediening van Wilfactin® in een dosering van 60 IE vWF:RCo/kg aan type 3 patiënten met een uitgangswaarde factor VIII:C <0,05 IE/ml, was een half uur na infusie het factor VIII:C 0,16 IE/ml, waarna het factor VIII:C steeg naar 0,42 IE/ml na 6 uur en na 24 uur een piek bereikte van gemiddeld 0,59 IE/ml.²³ Voor de gehele groep patiënten met ernstige ziekte van von Willebrand, waaronder types 1, 2A, 2B en 3, werd de piek van factor VIII:C bereikt tussen 12 en 24 uur na infusie ($0,62 \pm 0,20$ IE/ml, range 0,35-1,18 IE/ml). Min of meer dezelfde piekwaarde werd bereikt voor factor VIII:C, ongeacht het type ziekte van von Willebrand en ongeacht de uitgangswaarde van factor VIII:C. Voor type 3 patiënten bleek het factor VIII:C na infusie te stijgen met ongeveer 0,06 IE/ml per uur. Toediening van een vergelijkbare dosis van een vWF/factor VIII-concentraat (in 88% van de gevallen betrof dat Haemate-P®) resulteerde in een half uur nawaarde van factor VIII:C van $0,94 \pm 0,35$ IE/ml (range 0,61-2,10 IE/ml).²³

Klinische effectiviteit

De klinische effectiviteit van Wilfactin® werd onderzocht in een prospectieve studie onder 50 patiënten met klinisch ernstige ziekte van von Willebrand (5 type 1, 27 type 2, en 18 type 3 patiënten; mediaan vWF:RCo <0,10 IE/ml (range <0,10-0,33), mediaan factor VIII:C 0,27 IE/ml (range <0,01-0,63)).¹⁹ Er werden 139 spontane bloedingen behandeld met een goede tot zeer goede respons in 89% van de gevallen. Bij 38% van de spontane bloedingen werd factor VIII bijgegeven. Alle 108 chirurgische procedures verliepen zeer goed. Er waren hierbij 13 spoedprocedures (12%) waar factor VIII moest worden bijgegeven. Bij de geplande procedures werd de eerste dosis Wilfactin® 12 tot 24 uur voor de ingreep gegeven en was het niet nodig factor VIII bij te geven.

Wel of geen factor VIII?

In het algemeen wordt er naar gestreefd om bij stollingsfactordeficiënties alleen de ontbrekende factor te substitueren. Dat heeft geleid tot de ontwikkeling van zuivere stollingsfactorconcentraten. Voor de behandeling van hemofilie A zijn er nu zuivere factor VIII-concentraten en wordt er niet meer overbodig, gelijktijdig vWF toegediend zoals voorheen met minder gezuiverde concentraten. Voor hemofilie B is er nu beschikking over zuivere factor IX-concentraten in plaats van bijvoorbeeld 4-factoren-concentraat. Voor de ziekte van von Willebrand ligt de situatie echter ingewikkelder. Hoewel in principe het defect gelegen is in de vWF (kwantitatief en/of kwalitatief) en de synthese van factor VIII op zich normaal is, kan er toch sprake zijn van een te laag factor VIII-gehalte als afgeleide van het vWF-defect. Daardoor gaat het principe van alleen substitueren van de defecte stollingsfactor vWF niet in alle situaties op en is tevens toediening van factor VIII nodig. Hiermee dringt zich de vraag op of een zuiver vWF-concentraat nu wel of niet het middel van eerste keus is wanneer er noodzaak is tot substitutie met vWF-concentraat.

In de Wilfactin®-studie van Borel-Derlon et al. werd afhankelijk van de situatie tevens factor VIII-concentraat toegediend: bij slijmvliesbloedingen indien eigen factor VIII:C <0,20 IE/ml, bij ernstige spierbloedingen om een factor VIII:C te bereiken van minimaal 0,80 IE/ml, en bij ongeplande operaties indien eigen factor VIII:C <0,60 IE/ml.¹⁹ Bij geplande operaties werd 12 tot 24 uur voor de operatie de eerste dosis Wilfactin® gegeven als factor VIII:C <0,60 IE/ml. Tijdens vervolghandelingen is geen extra factor VIII-toediening meer nodig door de geleidelijke normalisatie van het eigen factor VIII:C tijdens vWF-substitutie. Bij behandeling met Haemate-P® wordt gelijktijdig met het vWF ook factor VIII gesubstitueerd, waardoor in de hiervoor beschreven situaties waarbij bij Wilfactin®-factor VIII wordt bijgegeven dit niet nodig is bij behandeling met Haemate-P®. Bij voortgaande substitutie gedurende meerdere dagen kunnen er echter bij behandeling met Haemate-P® hoge tot zeer hoge factor VIII:C-spiegels ontstaan door de toediening van exogeen factor VIII bovenop de inmiddels normale eigen factor VIII-spiegels. Hoewel er enkele casus zijn beschreven van trombotische complicaties door hoog factor VIII bij behandeling

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Substitutietherapie met hooggezuiverd vonwillebrandfactor (vWF)-concentraat (Wilfactin®) of vWF/factor VIII-concentraat (Haemate-P®) bij de ziekte van von Willebrand dient te geschieden op geleide van plasmaspiegels van factor VIII:C en/of vWF:ristocetine-cofactoractiviteit.
2. Bij voortgezette behandeling gedurende meerdere dagen met vWF/factor VIII-concentraat (Haemate-P®) dient gewaakt te worden voor zeer hoge factor VIII:C-spiegels die het risico op trombose kunnen verhogen.
3. Bij behandeling met hooggezuiverd vWF-concentraat (Wilfactin®) dient bij acute bloedingen en operaties ook factor VIII te worden toegediend.
4. Bij behandelindicaties waarbij eenmalige toediening van concentraat volstaat, is het gebruik van vWF/factor VIII-concentraat (Haemate-P®) waarschijnlijk praktischer dan het gebruik van hooggezuiverd vWF-concentraat (Wilfactin®), aangezien bij vWF/factor VIII-concentraat (Haemate-P®) nooit extra factor VIII-toediening nodig is.
5. Bij langdurige postoperatieve substitutie kan hooggezuiverd vWF-concentraat (Wilfactin®) gebruikt worden om zeer hoge factor VIII:C-spiegels te vermijden.

met vWF/factor VIII-concentraat, is het niet zeker of in de klinische praktijk relatief lage factor VIII-spiegels bij behandeling met Wilfactin® niet tot meer bloedingen zou kunnen leiden.

In de praktijk wordt het merendeel van de spontane bloedingen bij patiënten met de ziekte van von Willebrand afdoende behandeld met een eenmalige gift vWF-concentraat. In die situatie speelt het onwenselijk hoog oplopen van het factor VIII:C eigenlijk geen rol. Het gebruik van een vWF/factor VIII-concentraat is in die situaties dus te verkiezen, aangezien er geen rekening mee hoeft te worden gehouden of er nog extra factor VIII bijgegeven moet worden.

Bij operatieve ingrepen waarbij naar verwachting langdurige substitutie nodig zal zijn, spelen de hoge factor VIII:C-spiegels wel een rol. Hier zou dus een plaats kunnen zijn voor Wilfactin®. Het starten met Wilfactin®-substitutie 12 tot 24 uur voorafgaande aan de operatie resulteert in een extra toegediende dosis hetgeen extra kosten met zich meebrengt en logistiek misschien niet altijd even handig is. Indien gekozen wordt voor starten met Wilfactin® direct preoperatief dan moet factor VIII worden bijgegeven, hetgeen ook tot extra kosten leidt. Een alternatieve benadering zou kunnen zijn om bij grote chirurgie de eerste dosis te geven in de vorm van Haemate-P® met de vervolgdoseringen in de vorm van Wilfactin®.

Dan kan de substitutie op de operatieve dag gestart worden, hoeft geen factor VIII te worden bijgegeven en er is geen risico op te hoge factor VIII:C-spiegels in de volgende dagen. Deze opzet is echter niet in de beschreven studies meegenomen.

Een kleine groep patiënten met de ziekte van von Willebrand wordt twee- tot driemaal per week profylactisch behandeld ter preventie van bloedingen. In die situatie kunnen zowel Haemate-P® als Wilfactin® goed gebruikt worden, aangezien noch te hoge, noch te lage factor VIII:C-spiegels hierbij een rol spelen.

Conclusie

Het recentelijk in Nederland beschikbaar gekomen hooggezuiverde vWF-concentraat Wilfactin® is een goed en veilig product. Het belangrijkste voordeel dat het een nagenoeg zuiver vWF-concentraat is met nog slechts minimale hoeveelheden factor VIII erin, is tevens ook een belangrijk praktisch nadeel. Bij langdurige substitutie is er enerzijds geen risico op overdosering van factor VIII, maar bij acute behandelingen moet er juist factor VIII worden bijgegeven. In veel situaties zal het in de praktijk handiger zijn om een vWF/factor VIII-concentraat (Haemate-P®) te gebruiken, maar bij langdurige postoperatieve substitutie, alsmede bij profylactische behandeling, kan Wilfactin® een plaats hebben. Bij het gebruik

van diverse concentraten is het lastig om standaarddoseringen te adviseren, aangezien de opbrengsten van vWF:RCo en factor VIII:C verschillen per preparaat. Het is daarom belangrijk om vooral te richten op te bereiken streefspiegels (zie *Tabel 3*, pagina 25) en om de opbrengsten te meten.

Referenties

- Sadler JE, et al. 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.
- Sadler JE, et al. Impact, diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 2000;84:160-74.
- Rodeghiero F, et al. Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease. *Blood* 1987;69:454-9.
- Eikenboom HC, et al. Behandeling van de ziekte van von Willebrand. In: Leebeek FW, Mauser-Bunschoten EP, eds. Richtlijn diagnostiek en behandeling van hemofilie en aanverwante hemostasestoornissen, 2009;115-26.
- Pasi KJ, et al. Management of von Willebrand disease: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia* 2004;10:218-31.
- Mannucci PM, et al. Evidence-based recommendations on the treatment of von Willebrand disease in Italy. *Blood Transfus* 2009;7:117-26.
- Berntorp E, et al. Treatment and prevention of acute bleedings in von Willebrand disease-efficacy and safety of Wilate, a new generation von Willebrand factor/factor VIII concentrate. *Haemophilia* 2009;15:122-30.
- Gill JC, et al. Successful treatment of urgent bleeding in von Willebrand disease with factor VIII/WWF concentrate (Humate-P): use of the ristocetin cofactor assay (vWF:RCo) to measure potency and to guide therapy. *Haemophilia* 2003;9:688-95.
- Thompson AR, et al. Successful treatment for patients with von Willebrand disease undergoing urgent surgery using factor VIII/WWF concentrate (Humate-P). *Haemophilia* 2004;10:42-51.
- Lethagen S, et al. Von Willebrand factor/factor VIII concentrate (Haemate(R) P) dosing based on pharmacokinetics: a prospective multicenter trial in elective surgery. *J Thromb Haemost* 2007;5:1420-30.
- Nichols WL, et al. Von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). *Haemophilia* 2008;14:171-232.
- Mannucci PM, et al. Treatment of von Willebrand disease with a high-purity factor VIII/von Willebrand factor concentrate: a prospective, multicenter study. *Blood* 2002;99:450-6.
- Koster T, et al. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Lancet* 1995;345:152-5.
- Kraaijenhagen RA, et al. High plasma concentration of factor VIIIc is a major risk factor for venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2000;83:5-9.
- Kyrie PA, et al. High plasma levels of factor VIII and the risk of recurrent venous thrombo-embolism. *N Engl J Med* 2000;343:457-62.
- Kamphuisen PW, et al. Elevated factor VIII levels and the risk of thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:731-8.
- Makris M, et al. Venous thrombosis following the use of intermediate purity FVIII concentrate to treat patients with von Willebrand's disease. *Thromb Haemost* 2002;88:387-8.
- Mannucci PM. Venous thromboembolism in von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 2002;88:378-9.
- Borel-Derion A, et al. Treatment of severe von Willebrand disease with a high-purity von Willebrand factor concentrate (Wilfactin): a prospective study of 50 patients. *J Thromb Haemost* 2007;5:1115-24.
- Leebeek FW, et al. Von Willebrand disease type 3: an update. *Hematology Education* 2010;4:74-8.
- Burnouf-Radosevich M, et al. Chromatographic preparation of a therapeutic highly purified von Willebrand factor concentrate from human cryoprecipitate. *Vox Sang* 1992;62:1-11.
- Mazurier C, et al. In vitro study of a triple-secured von Willebrand factor concentrate. *Vox Sang* 2004;86:100-4.
- Goudemand J, et al. Pharmacokinetic studies on Wilfactin, a von Willebrand factor concentrate with a low factor VIII content treated with three virus-inactivation/removal methods. *J Thromb Haemost* 2005;3:2219-27.

Ontvangen 25 oktober 2010, geaccepteerd 7 december 2010.