

Ziekte van von Willebrand in Nederland, het WiN-onderzoek

Auteurs E.M. de Wee en F.W.G. Leebeek namens de WiN-stuurgroep

Trefwoorden bloedingen, hemostase, ziekte van von Willebrand

(*Ned Tijdschr Hematol* 2007;4:229-31)

Inleiding

De ziekte van von Willebrand is de meest voorkomende erfelijke bloedingsziekte, met een prevalentie van 1-2% in de algemene bevolking. De meeste patiënten hebben de lichte vorm van de ziekte van von Willebrand, type 1. Voor de matig-ernstige en ernstige vorm van de ziekte van von Willebrand, waaronder type 2 en 3 en sommige type 1-patiënten, is het niet goed bekend hoeveel patiënten er in Nederland zijn. Op basis van prevalentieonderzoek uit het buitenland wordt geschat dat dit 1.000-1.200 patiënten zijn.¹ Er zijn nog veel onbeantwoorde vragen over het klinisch beeld van deze patiëntengroep, de wijze waarop zij behandeld worden en welke complicaties zij van de behandeling hebben opgelopen.

Daar het een zeldzame ziekte betreft, is multicenteronderzoek nodig om dergelijke vragen te beantwoorden. Recentelijk is een nationaal multicenteronderzoek naar de ziekte van von Willebrand gestart: het Willebrand in Nederland (WiN)-onderzoek. De zorg voor patiënten met de ziekte van von Willebrand die behandeld worden met stollingsfactorconcentraten, is in Nederland sinds 1999 gecentraliseerd in 13 hemofiliebehandelcentra (zie *Tabel 1*). Via 12 van de 13 behandelcentra worden patiënten opgespoord en geregistreerd (Heerlen, het 13^e hemofiliebehandelcentrum, heeft geen patiënten met de ziekte van von Willebrand die aan de inclusiecriteria voldoen).

Het doel van het WiN-onderzoek is het verkrijgen van inzicht in de klinische verschijnselen, de behandeling en de complicaties van de behandeling van

Tabel 1. Hemofiliebehandelcentra in Nederland.

Plaats	Centrum	Deelnemende artsen
Amsterdam	Academisch Medisch Centrum	dr. P.W. Kamphuisen en mw. dr. C.J. Fijnvandraat*
Amsterdam	VU medisch centrum	mw. dr. S. Zweegman en mw. drs. W.A. Kors
Breda	Amphia Ziekenhuis	drs. G.J. Goverde en drs. M.H. Jonkers
Den Haag	HagaZiekenhuis	mw. drs. P.F. Ypma
Eindhoven	Máxima Medisch Centrum	drs. M.R. Nijziel en drs. W.J.D. Hofhuis
Groningen	Universitair Medisch Centrum Groningen	mw. dr. K. Meijer* en dr. R.Y.J. Tamminga
Haarlem	Kennemer Gasthuis	dr. P.W.G. van der Linden
Leiden	Leids Universitair Medisch Centrum	dr. H.C.J. Eikenboom* en dr. F.J. Smiers
Maastricht	academisch ziekenhuis Maastricht	dr. K. Hamulyák en dr. B. Granzen
Nijmegen	Universitair Medisch Centrum St Radboud	mw. dr. I.R.O. Nováková* en dr. P.P.T. Brons
Rotterdam	Erasmus MC	dr. F.W.G. Leebeek* en mw. drs. A. de Goede-Bolder*
Utrecht	Universitair Medisch Centrum Utrecht	mw. dr. E.P. Mauser-Bunschoten* en mw. dr. H.M. van den Berg

*=stuurgroepleden, overige leden WiN-stuurgroep: mw. dr. J.G. van der Bom (LUMC, Leiden), mw. dr. I. Plug (LUMC, Leiden), mw. drs. E.M. de Wee (Erasmus MC, Rotterdam) en mw. drs. J.A. Willemse (Nederlandse Vereniging van Hemofilie-Patiënten, Badhoevedorp).

Tabel 2. In- en exclusiecriteria van de Willebrand in Nederland (WiN)-studie.

Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
hemorragische diathese of voorkomen van de ziekte van von Willebrand in de familie	andere congenitale hemostaseafwijkingen, leidend tot een hemorragische diathese
vWF-antigeen $\leq 30\%$ en/of vWF-activiteit $\leq 30\%$ en/of FVIII-gehalte $\leq 40\%$	wilsonbekwaamheid bij volwassenen
bekend zijn bij een hemofiliebehandelcentrum of indien alleen de diagnostiek in een hemofiliebehandelcentrum is verricht, dient de diagnose na 1987 te zijn gesteld	geen 'informed consent'
vWF=von-willebrand-factor.	

de matig-ernstige en ernstige vorm van de ziekte van von Willebrand. Tevens zal onderzocht worden of deze vormen van de ziekte van von Willebrand invloed hebben op de kwaliteit van leven. In de toekomst zal onderzoek worden verricht naar mutaties van het von-willebrand-factor (vWF)-gen, om de associatie tussen fenotype en genotype te onderzoeken. De WiN-studie wil eveneens onderzoeken of protrombotische veranderingen van invloed zijn op het bloedingsfenotype.

Studieopzet

Het WiN-onderzoek beoogt alle patiënten met de matig-ernstige of ernstige vorm van de ziekte van von Willebrand in Nederland te includeren. De indeling in lichte, matig-ernstige en ernstige vorm van de ziekte van von Willebrand geschiedt op basis van de vWF-waarden in het bloed. De matig-ernstige vorm kenmerkt zich door een vWF-antigeen of -activiteit van $\leq 30\%$ en/of een factor FVIII-gehalte van $\leq 40\%$. De ernstige vorm is gedefinieerd als een vWF-antigeen of -activiteit van $< 10\%$ en/of een factor FVIII-gehalte van $< 20\%$.² De in- en exclusiecriteria staan weergegeven in *Tabel 2*.

De studie is bedoeld voor patiënten van alle leeftijden. Aan de deelnemende patiënten wordt gevraagd of ze een vragenlijst willen invullen. In deze vragenlijst komen onder andere vragen over bloedingen aan bod, waarmee de bloedingscore van Tositto kan worden bepaald. Met deze score kan de ernst en frequentie van bloedingen worden uitgedrukt in een getal.³ Er wordt tevens gevraagd welke behandeling men gehad heeft en of complicaties van de behandeling zijn opgetreden (zoals remmers, allergische reacties, veneuze trombotische complicaties en besmetting met hiv of hepa-

titis). Daarnaast wil de WiN-studie onderzoeken wat de prevalentie van arterieel trombotische complicaties is en of patiënten met de ziekte van von Willebrand hiertegen beschermd zijn.

Voor het onderzoek wordt eenmalig bloed afgenomen. Hiermee wordt een plasma- en DNA-bank opgezet. Het DNA zal gebruikt worden voor mutatieanalyse en onderzoek naar protrombotische factoren die het klinisch fenotype mede kunnen bepalen. Het plasma zal gebruikt worden voor het bepalen van de von-willebrand-parameters in een centraal laboratorium.

Patiënten

De verwachting is dat de meeste patiënten met matig-ernstige of ernstige ziekte van von Willebrand bekend zijn bij een hemofiliebehandelcentrum, daar de behandeling met stollingsfactorconcentraat alleen aan het ziekenhuis wordt vergoed als er een individueel behandelplan is opgesteld in samenspraak met een hemofiliebehandelcentrum. Voor enkele patiënten is het evenwel mogelijk dat zij behandeld worden in een ziekenhuis dat geen hemofiliebehandelcentrum is, meestal betreft het patiënten met een licht klinisch fenotype. Voor het WiN-onderzoek is het van belang dat ook deze patiënten worden geïnccludeerd in de studie. Het is overigens zo dat patiënten na opstelling van een behandelplan terugverwezen kunnen worden naar de lokale behandelaar. Stollingsproducten die worden toegediend aan deze patiënt in het lokale ziekenhuis, worden vergoed. Indien u een patiënt behandelt die in aanmerking komt voor inclusie in het WiN-onderzoek, kunt u deze patiënt verwijzen naar een hemofiliebehandelcentrum voor een behandelplan, conform de beleidsvisie Hemofilie, en inclusie in de studie.

Voor nadere informatie kunt u contact opne-

men met mw. drs. E.M. de Wee, studiecoördinator, via e-mailadres win@erasmusmc.nl of met dr. F.W.G. Leebeek, hoofdonderzoeker, via e-mailadres f.leebeek@erasmusmc.nl. Op de WiN-website (<http://www.erasmusmc.nl/hematologie>, logo WiN aanklikken) kunt u studiedocumenten vinden.

Referenties

1. Sadler JE, Mannucci PM, Berntorp E, Bochkov N, Boulyjenkov V, Ginsburg D, et al. Impact, diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 2000;84:160-74.
2. Federici AB. Clinical diagnosis of von Willebrand disease. *Haemophilia* 2004;10(Suppl 4):169-76.
3. Tosetto A, Rodeghiero F, Castaman G, Goodeve A, Federici AB, Batlle J, et al. A quantitative analysis of bleeding symptoms in type 1 von Willebrand disease: results from a multicenter European study (MCMDM-1 VWD). *J Thromb Haemost* 2006;4:766-73.

Ontvangen 6 juli 2007, geaccepteerd 6 augustus 2007.

Correspondentieadres

Mw. drs. E.M. de Wee, arts-onderzoeker
Dr. F.W.G. Leebeek, internist-hematoloog

Erasmus MC
Afdeling Hematologie, kamer L-438
Postbus 2040
3000 CA Rotterdam
Tel.: 010 463 33 04
E-mailadres: win@erasmusmc.nl

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: het WiN-onderzoek wordt mede mogelijk gemaakt door Stichting Haemophilia en ZLB Behring ('unrestricted grant').