

Von Willebrandova choroba – profylaxia a liečba

Prof. MUDr. Ján Staško, PhD., MUDr. Juraj Sokol, PhD., MUDr. Miroslava Dobrotová, PhD., MUDr. Ivana Plameňová, PhD., MUDr. Pavol Hollý, PhD., MUDr. Lucia Stančiaková, Ing. Ingrid Škorňová, PhD., MUDr. Tomáš Šimurda, MUDr. Zuzana Mazancová, RNDr. Ľubica Kořínková, prof. MUDr. Peter Kubisz, DrSc.

Národné centrum hemostázy a trombózy, Klinika hematológie a transfúziológie, Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta v Martine a Univerzitná nemocnica v Martine

Vrodená von Willebrandova choroba (vWD) a získaný von Willebrandov syndróm (AvWS) sú krvácavé ochorenia, ktoré vznikajú na podklade nedostatku a/alebo defektu von Willebrandovho faktora (vWF). Liečbou voľby krvácania pri type 1 vrodenej vWD je 1-deamino-8-D-arginín-vasopresín (DDAVP), ktorý môže byť účinný aj pre niektorých pacientov s typmi 2A, 2M a 2N vrodenej vWD. Koncentráty vWF/koncentráty faktora VIII (FVIII) sú hlavnou formou liečby pre typ 2B a typ 3 vWD. Liečba krvácania pri AvWS je podobná ako pri vrodenej vWD. Na rozdiel od hemofilie, sa profylaxia u pacientov s vrodenu vWD bežne nepoužíva.

Kľúčové slová: von Willebrandova choroba (vWD), získaný von Willebrandov syndróm (AvWS), von Willebrandov faktor (vWF), koagulačný faktor VIII (FVIII), 1-deamino-8-D-arginín-vasopresín (DDAVP), substitučná liečba

Von Willebrand disease – prophylaxis and treatment

Inherited von Willebrand disease (vWD) and acquired von Willebrand syndrome (AvWS) are both bleeding disorders caused by deficiencies and/or defects in von Willebrand factor (vWF). DDAVP (1-deamino-8-D-arginin-vasopressin) is favored as main therapy of bleeding for type 1 vWD and it can also be trialed for some patients with types 2A, 2M, and 2N inherited vWD. VWF/factor VIII (FVIII) concentrates provide the main form of therapy in type 2B and type 3 vWD. Therapy for bleeding issues in patients with AvWS is similar to that of vWD. In contrast to hemophilia, prophylaxis is not very common in patients with inherited vWD.

Key words: von Willebrand disease (vWD), acquired von Willebrand syndrome (AvWS), von Willebrand factor (vWF), coagulation factor VIII (FVIII), 1-deamino-8-D-arginin-vasopressin (DDAVP), replacement therapy

Úvod

Vrodená von Willebrandova choroba (vWD) a získaný von Willebrandov syndróm (AvWS) sú krvácavé ochorenia, ktoré vznikajú na podklade nedostatku a/alebo defektu plazmatického proteínu – von Willebrandovho faktora (vWF) (1, 2, 3). VWD sa pokladá za najčastejšie vrodené krvácavé ochorenie, hoci skutočná prevalencia vWD nie je známa. Výskyt vWD v bežnej populácii sa odhaduje na 1 %, avšak počet symptomatických pacientov s vWD je oveľa nižší, približne 1/10 000 (0,01 %) bežnej populácie. Prevalencia AvWS sa odhaduje na 25 % z celkového počtu diagnostikovaných prípadov vWD. Vrodená vWD je spôsobená kvantitatívnym nedostatkom vWF (typ 1 a 3 vWD) alebo kvalitatívnym defektom vWF (typ 2A, 2B, 2M a 2N vWD) (tabuľka 1) (4). Príčinou AvWS sú iné základné ochorenia, najčastejšie lymfoproliferatívne a myeloproliferatívne neoplázie, ďalšie malignity, autoimúnne alebo kardiovaskulárne ochorenia, ale zriedkavejšie aj hypotyreóza a iné.

Tento článok sa zaoberá možnosťami liečby a profylaxie krvácania pri vWD a AvWS. Úloha vWF v hemostáze, kvantitatívne a kvalitatívne poruchy vWF pri vWD a AvWS, klasifikácia vWD a diagnostika vWD nie je predmetom tohto referátu.

Príčiny a prejavy krvácania u pacientov s vWD/AvWS

Závažnosť krvácania pri vWD a AvWS je závislá od stupňa deficitu vWF, od typu defektu vWF a od závažnosti defektu vWF. Vzhľadom na kľúčovú úlohu vWF v primárnej hemostáze pri adhézii krvných doštičiek, typické krvácanie pri vWD je mukokutánneho typu, predovšetkým zo slizníc, t. j. epistaxa, menoragia, krvácanie pri pôrodoch, krvácanie z ďasien, menej často gastrointestinálne krvácanie. Pri vWD je však narušená aj druhá dôležitá funkcia vWF – stabilizácia a ochrana koagulačného faktora VIII (FVIII) pred proteolýzou a jeho odstránením (klírensom) z cirkulácie. Preto sa súčasný deficit FVIII môže podieľať na krvácaní, ktoré je z tohto dôvodu typické viac pre koagulopatie, ako je hemofília, t. j. svalové hematómy, hemartros, krvácanie z veľkých operačných rán a pod. Liečba krvácania pri vWD by teda mala nahradiť oba chýbajúce faktory (vWF a FVIII).

Typ 1 vWD, ktorý je charakterizovaný kvantitatívnym deficitom vWF, môže viesť súčasne k relatívnemu zníženiu FVIII, hoci niektorí pacienti majú normálne hodnoty FVIII. Kvalitatívne defekty pri type 2A a 2M vWD sa prejavujú zníženou schopnosťou naviazania vWF na krvné doštičky alebo na subendotelovú matrix, čím sa zníži

Vask. med., 2016, 8(3): 116–121

Tabuľka 1. Klasifikácia von Willebrandovej choroby (4, upravené)

Typ 1	parciálny kvantitatívny defekt vWF, dedičnosť AD
Typ 2	kvalitatívny defekt vWF, dedičnosť prevažne AD
2A	zníženie funkcie vWF závislej od trombocytov, ktoré nie je spojené s chýbaním multimérov vWF
2B	zvýšená afinita vWF k trombocytovému GPIb
2M	zníženie funkcie vWF závislej od trombocytov, ktoré nie je spojené s chýbaním multimérov vWF
2N	zníženie afinity vWF k FVIII, dedičnosť AR
Typ 3	úplny nedostatok vWF, dedičnosť AR
AD, AR – <i>autozomálne dominantne, autozomálne recesívne</i> GPIb – <i>trombocytový povrchový glykoproteín Ib</i> HMW – <i>multiméry s vysokou molekulovou hmotnosťou</i> vWF – <i>von Willebrandov faktor</i>	

schopnosť krvných doštičiek účinne sa naviazať na poranené tkanivo a vytvoriť krvnú zrazeninu. U mnohých týchto pacientov je hodnota FVIII normálna, preto by liečba mala korigovať len chýbajúci vWF. Odlišným príkladom je typ 2N vWD, pri ktorom je narušená väzba FVIII na vWF. V prípade týchto pacientov, podobne ako pri

type 3 vWD, zostáva plazmatický FVIII „nechránený“ a vystavený predčasnej proteolýze, takže fenotyp krvácania je podobný krvácaniu pri hemofilii A. Mukokutánne krvácanie je pri type 2N vWD zriedkavejšie, keďže hodnota a funkcie vWF sú relatívne nenarušené. Liečba by preto v tomto prípade vWD mala byť zameraná na FVIII. Z uvedeného vyplýva, že variabilita klinického fenotypu je závislá od typu vWD (5).

Limitácie súčasných liečebných možností

V súčasnosti dostupná biologická liečba vWD a AvWS pozostáva z podávania koncentrátov plazmatického vWF a FVIII (hoci s rôznym pomerom vWF/FVIII), čo predstavuje princíp liečby vWD pod heslom „jedna záplata na všetko“ (tabuľka 2) (6).

A tak, hoci sa vWD a AvWS môžu manifestovať rôzne, ako deficit alebo ako špecifický defekt vWF, niekedy s deficitom FVIII a inokedy bez neho, „štandardná“ liečba by mala využívať ten istý koncentrát vWF/FVIII pre všetky epizódy krvácania, ale tiež rešpektovať použitie rozličných koncentrátov v rôznych oblastiach sveta (podrobnejšie v časti „Súčasná liečba vWD plazmatickými koncentrátmi vWF“).

Substitučná liečba a riziko trombózy pri vWD/AvWS

Druhou stranou mince v hemostatickej rovnováhe pri vWD/AvWS je riziko trombózy v tom prípade, ak je prítomný nadbytok vWF/FVIII. Riziko trombózy môže vzniknúť nielen v prípade vysokých plazmatických hodnôt vWF alebo FVIII, ale aj pri špecifickom nadbytku multimérov vWF s vysokou molekulovou hmotnosťou (HMW). Takáto situácia s nadbytkom HMW vzniká pri vrodenej (Upshawov-Schulmanov syndróm) alebo získanej forme trombotickej trombocytopenickej purpury (TTP), ktoré sú spôsobené deficitom alebo protilátkami proti ADAMTS-13 (a disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif, member 13). ADAMTS-13, ako je známe, štiepi HMW vWF, čím bráni nadmernému hromadeniu HMW vWF v cirkulácii. To následne znižuje adhezívny potenciál vWF vo vzťahu k cievnnej stene, a tým sa znižuje aj riziko trombózy. U pacientov s vWD/AvWS môže byť trombóza aj dôsledkom substitučnej liečby koncentrátmi vWF/FVIII (7, 8). V literatúre však boli doposiaľ opísané len 2 prípady venózne trombózy a 5 prípadov povrchovej tromboflebitídy pri analýze prospektívnych štúdií, v ktorých bolo podaných 8 000 koncentrátov vWF/FVIII u 361 pacientov s vWD. To svedčí o nízkom absolútnom riziku trombózy pri substitučnej liečbe u týchto pacientov (9).

Tabuľka 2. Prehľad najpoužívanejšej liečby pri vrodenej vWD a AvWS (6, upravené)

vrodená vWD	podtyp	základná liečba	podporná liečba
Typ 1		DDAVP; vWF(/FVIII) koncentrát	antifibrinolytická liečba, hormonálna liečba
	2A	vWF(/FVIII) koncentrát; DDAVP	
Typ 2	2B	vWF(/FVIII) koncentrát	
	2M	vWF(/FVIII) koncentrát; DDAVP	
	2N	vWF(/FVIII) koncentrát; DDAVP	
Typ 3		vWF(/FVIII) koncentrát	
AvWS		ako pri vrodenej vWD + liečba primárneho ochorenia + eradikácia inhibítora, ak je prítomný	i.v. imunoglobulíny

vWD – von Willebrandova choroba, AvWS – získaná von Willebrandova choroba, DDAVP – dezmozpresín FVIII – koagulačný faktor VIII, vWF – von Willebrandov faktor

Aktuálne možnosti liečby vWD/AvWS

Dezmopresín

Dezmopresín (1-deamino-8-D-arginín-vazopresín, DDAVP) je účinný pri liečbe vWD v intravenóznom (i. v.) aj subkutánnom (s. c.) podaní, pričom terapeutická dávka je 0,3 µg/kg, s maximom vzostupu koncentrácie plazmatického vWF pri i. v. podaní za 30 – 60 min. DDAVP je možné použiť aj vo forme nosového spreja, ktorý obsahuje 1,5 mg/ml roztoku DDAVP. Nazálny DDAVP sa aplikuje v dávke 150 µg do každej nosnej dierky (pri hmotnosti pod 50 kg polovičná dávka) s maximom vzostupu koncentrácie plazmatického vWF za 60 – 90 min. Po všetkých spôsoboch aplikácie DDAVP dochádza k vzostupu počiatočnej koncentrácie vWF aj FVIII približne 3 – 5-násobne (u pacientov s typom 1 vWD a u zdravých jedincov). Platí pritom pravidlo, že jedinec, ktorý odpovedá na liečbu i. v. DDAVP, sa má testovať na odpoveď na nazálny DDAVP ešte pred jeho použitím. V SR je DDAVP dostupný od r. 2015 ako neregistrovaný prípravok Octostim® v injekčnej forme, a tiež ako Octostim nasal spray® na základe povolenia MZ SR a so súhlasom VŠZP so skupinovou úhradou lieku (ambulantná úhrada, A-liek), s preskripcným obmedzením na hematológa (10).

Podanie DDAVP stimuluje uvoľnenie vWF a FVIII z endotelu. Bunkový vWF je zvyčajne normálny pri type 1 vWD, a preto väčšina pacientov s typom 1 vWD má po podaní DDAVP dostatočné zvýšenie vWF v plazme a jeho pretrvávanie v cirkulácii. To viedlo k odporúчанию DDAVP ako prvotínovej liečby u týchto pacientov pri malých chirurgických výkonoch, ako aj pri krvácaní (11, 12). Navyše, odpoveď na liečbu je zvyčajne podobná v rámci rodiny pacienta s typom 1 vWD, takže liečebná odpoveď na DDAVP u rodičov sa môže využiť na predpoveď odpovede na DDAVP u postihnutého dieťaťa. Treba však pripomenúť,

že na liečbu DDAVP nie sú vhodní tí pacienti s typom 1 vWD, ktorí majú ťažkú formu vWD, t. j. s vWF:Ag a vWF:RCO < 0,01 IU/ml (< 1 %), ako ani väčšina pacientov so stredne ťažkou vWD (vWF:Ag a vWF:RCO < 0,05 IU/ml, resp. < 5 %). Účinok sa dosiahne len u tých jedincov s typom 1 vWD, ktorí majú bazálnu hodnotu vWF a FVIII na úrovni ≥ 0,1 – 0,2 IU/ml (10 – 20 %) (10, 13).

Odpovede na liečbu DDAVP pri type 2 vWD sú veľmi variabilné, ale všeobecne je lepšia odpoveď na DDAVP pri type 2M než pri type 2A (14). Pri type 2N vWD je zvyčajne len krátkodobá odpoveď na DDAVP, a pri type 2B vWD sa použitie DDAVP považuje za kontraindikované. Dôvodom kontraindikácie DDAVP pri type 2B vWD je zvýšené uvoľnenie abnormálneho (hyperadhezívneho) vWF po podaní DDAVP s následnou zvýšenou afinitou vWF pre glykoproteínový (GP) doštičkový receptor GPIb, čo vedie k trombocytopénii so zvýšeným rizikom krvácania (12).

Na stanovenie individuálnej odpovede pacienta s vWD na DDAVP sa odporúča test s DDAVP formou infúzne dávky 0,3 µg/kg v 50 – 100 ml fyziologického roztoku i. v., ktorá sa podáva počas 30 minút. Pred infúziou sa vyšetrí FVIII:C, vWF:Ag a vWF:RCO (a ak je to dostupné, tak aj vWF:CB a „uzatvárací“ čas metódou PFA-100) a odbery sa opakujú 1, 4 a 24 hodín po infúzii. Za „respondéra“ (pacient s dostatočnou odpoveďou na DDAVP) sa považuje pacient s 2 – 5-násobným zvýšením hodnôt vWF a FVIII:C nad 0,5 IU/ml 1 hodinu po infúzii. Hodnoty vWF a FVIII:C by mali v prípade „respondéra“ zostať zvýšené nad 0,3 IU/ml aj 4 hodiny po infúzii DDAVP, ak klírens vWF a FVIII:C nie je zvýšený. Po 24 hodinách sa hodnoty vWF a FVIII:C vráti k bazálnym hodnotám pred infúziou. Dávku 0,3 µg/kg možno opakovať u „respondérov“ v intervale 6 – 8 hodín. Po opakovanom podaní DDAVP dochádza k zníženiu odpovede na DDAVP, t. j. k tachyfylixi, v dôsledku vyčerpania endo-

Tabuľka 3. Prehľad v súčasnosti používaných koncentrátov vWF/FVIII pri liečbe vWD – základná charakteristika (5, upravené)

Koncentrát	Haemate P /Humate P	Alphanate	Fanhdi	Immunate	Wilate	Wilfactin	Rozmedzie hodnôt
HMW vWF (% NHP)	93,6	29,3	31,7	3,9	N/A	N/A	4,0 – 94
vWF:Rco/vWF:Ag	0,91	0,43	0,69	0,38	0,9 – 1,0	0,95	0,4 – 1,0
vWF:CB/vWF:Ag	0,89	0,49	0,47	0,21	N/A	N/A	0,2 – 1,0
vWF:Rco:FVIII:C	2,88	0,82	1,29	0,67	1	> 10	0,7 –> 10
vWF:CB:FVIII:C	2,28	0,68	0,8	0,16	N/A	N/A	0,2 – 2,5

HMW – multiméry vWF s vysokou molekulovou hmotnosťou, N/A – nedostupné (not available) údaje, NHP – normálna ľudská plazma (normal human plasma), vWF – von Willebrandov faktor, vWF:Ag – antigén von Willebrandovho faktora, vWF:CB – test väzby von Willebrandovho faktora na kolagén, vWF:Rco – ristocetínový kofaktor von Willebrandovho faktora, FVIII:C – aktivita koagulačného faktora VIII

Tabuľka 4. Odporúčené cieľové koncentrácie vWF:Rco a dávkovanie koncentráту vWF/FVIII pri liečbe vWD (5, upravené)

indikácia	cieľová hodnota vWF:Rco (%)	dávka vWF:Rco (IU/kg)	dĺžka substitúcie	frekvencia infúzií koncentrátu vWF	udržanie hodnoty vWF:Rco
veľký operačný výkon	50 – 100 [†] > 30 [†]	40 – 60 > 40	prvé 3 dni potom 4 dni	á 8 – 12 hod. á 24 hod.	7 – 10 dní
malý operačný výkon	> 50 [†] > 30 [†]	30 – 50	obvykle 1 – 2 dávky	á 12 – 48 hod.	2 – 4 dni
zubné extrakcie	> 50 [†] > 30 [†]	20 – 40	1 dávka pred extr.	*	> 12 hod.
krvácenie	> 30	20 – 60**	1 príp. viac dávok	á 8 – 48 hod.	obvykle 2 – 4 dni
pôrod	> 50	40 – 50	á 24 hod. pred pôrodom a postpartálne	á 24 hod.	3 – 5 dní po pôrode

† – odporúčaná cieľová hodnota vWF:Rco počas operačného výkonu, † – odporúčaná cieľová hodnota vWF:Rco po operačnom výkone, * – antifibrinolytikum 7 – 10 dní, ** – veľkosť dávky vWF:Rco (IU/kg) podľa závažnosti a typu krvácania (spontánne, potraumatické), vWF – von Willebrandov faktor, vWF:Rco – ristocetínový kofaktor von Willebrandovho faktora, FVIII – koagulačný faktor VIII, vWD – von Willebrandova choroba

génnej rezervy vWF. Toto zníženie odpovede je pri 2. dávke DDAVP asi o 30 %, menej výrazné je po ďalšej opakovanej aplikácii. Liečbu DDAVP je možné opakovat' vzhľadom na tachyfyliaxiu najskôr o 4 – 7 dní (10, 2, 11, 15).

DDAVP možno využiť v prevencii krvácania pri malých operačných výkonoch, v manažmente menorágií a pri drobných krvácaniach. Nevyhnutné je dôsledné monitorovanie nežiaducich účinkov DDAVP, ktoré sú dôsledkom jeho vazomotorického a anti-diuretického účinku – tachykardie, retencie tekutín, hypertenzie alebo hypotenzie, začervenania v tvári, cefalea a hypónatrémie. Pacientov treba upozorniť na potrebu zníženia príjmu tekutín. DDAVP by sa nemal podať u pacientov so zvýšeným rizikom kardiovaskulárnych a cerebrovaskulárnych príhod (2).

V prípade žien s menorágiou si môže DDAVP podávať samotná pacientka s. c. injekciou alebo nosovým sprejom od začiatku menses. Na dosiahnutie odpovede po intranazálnom podaní

sú však potrebné relatívne vysoké dávky DDAVP (15). DDAVP sa môže použiť aj na zníženie rizika krvácania bezprostredne po pôrode v čase od ošetrenia pupočnej šnúry až do 2 dní po pôrode. Použitie DDAVP počas tehotnosti, hoci nie je kontraindikované, sa neodporúča pre nedostatočné údaje o jeho bezpečnosti u tehotných žien (2).

Súčasná liečba vWD plazmatickými koncentrátmi vWF

Na liečbu vWD je v súčasnosti celosvetovo dostupná široká paleta plazmatických (pd) koncentrátov vWF (tabuľka 3) (5). K dispozícii sú čistené koncentráty FVIII, ktoré obsahujú vWF, ako aj vysokočistené koncentráty vWF s obsahom FVIII alebo bez FVIII. V rámci pd koncentrátov vWF je možné považovať za optimálne tie dvojito protivírusovo ošetrované koncentráty vWF, u ktorých je aktivita vWF:Rco/FVIII:C približne v pomere 2 : 1 (16, 17).

Za štandard v substitučnej liečbe koncentrátmi FVIII/vWF sa považuje Haemate P®. Tento koncentrát FVIII/vWF sa obsahom HMW multimérov vWF (tabuľka 3) (5) blíži normálnej ľudskej plazme (15, 18). V Haemate P® je podiel vWF:Rco/FVIII v pomere 2,2 : 1, so vzostupom plazmatického vWF:Rco o 1,5 % po podaní 1 IU tohto koncentrátu. Biologický polčas po substitúcii koncentrátom Haemate P® je pre vWF:Rco 6 – 11 hod. a pre FVIII:C až 24 – 26 hodín (15, 19). Obsahu HMW multimérov v jednotlivých koncentrátoch zodpovedá aj vzostup vWF:Rco po substitučnej liečbe a dosiahnutie korekcie času krvácania, ktorú sa niekedy aj napriek normalizácii vWF:Rco nepodarí dosiahnuť. V takom prípade, ak nedôjde klinicky k dosiahnutiu hemostázy po substitučnej liečbe koncentrátom vWF/FVIII, je indikované podanie trombocytového koncentrátu (obsahuje HMW multiméry vWF). Predpokladaným mechanizmom účinku trombocytového koncentrátu pri vWD je pôsobenie HMW vWF z trombocytov v mieste poranenia cievneho endotelu (19).

Zdá sa, že substitúcia vWF a korekcia vWF:Rco a času krvácania je nutná predovšetkým pri slizničnom type krvácania, zatiaľ čo pri chirurgických výkonoch je rozhodujúca korekcia FVIII (20). Podobne je opísané dosiahnutie hemostázy podaním rFVIII v liečbe krvácania u pacientov s inhibítorom vWF (21).

V prípade chirurgického výkonu so substitúciou koncentrátom vWF u pacienta s vWD sa v deň výkonu odporúča monitorovať vWF:Rco a FVIII:C á 12 hod., neskôr stačí 1x denne (19). Monitorovanie pomocou vWF:CB sa v tejto situácii využíva zriedkavo pre neštandardnosť diagnostických setov. Z dôvodu zvýšeného rizika trombózy po substitúcii koncentrátom vWF/FVIII by hodnota FVIII nemala prekročiť 1,5 IU/ml (150 %) (15).

Existuje veľa odborných a národných odporúčaní pre liečbu vWD, ktoré sa navzájom dost odlišujú. Tieto odlišnosti sú tak v spôsobe dávkovania koncentrátov vWF podľa vWF:Rco/kg (napr. USA, Taliansko, Austrália) vs. podľa FVIII/kg (napr. Holandsko), v terapeutickí cieľovej plazmatickej koncentrácii, vyjadrenej vWF:Rco vs. FVIII, ale aj vo veľkosti úvodnej a udržiavacej dávky koncentrátov vWF a intervaloch ich podávania. V tabuľke 4 (5) je zjednodušená schéma liečby vWD koncentrátmi vWF podľa hodnoty vWF:Rco v prípade operačného výkonu, krvácania a pôrodu, ktorá bola vytvorená na základe analýzy viacerých publikovaných zahraničných odporúčaní (5).

Pri liečbe plazmatickými koncentrátmi vWF je treba vziať do úvahy aj nasledujúce limitácie:

1. Väčšina pd koncentrátov obsahuje vWF aj FVIII, ale koncentráty sa navzájom líšia pomerom vWF a FVIII, čo má významné dôsledky pre liečebný manažment. Niektoré koncentráty majú relatívne vysoké a iné relatívne nízke hodnoty FVIII, malá časť koncentrátov má nedostatok FVIII alebo obsahujú len vWF (tabuľka 3) (5).

2. V závislosti od technológie výroby koncentrátov sa mení obsah HMW v koncentrátoch vWF. Pritom koncentrát vWF s obsahom HMW má silnejšie adhezívne účinky než koncentrát bez HMW. Na laboratórne testovanie koncentrátov vWF a na odhad hodnoty „špecifickej“ aktivity vWF sa však používajú pomery väzby vWF:RCO a/alebo kolagénu na antigén (RCO/Ag a CB/Ag) (tabuľka 3) (5).

3. Pd koncentráty vWF sa značne odlišujú aj v spôsobe inaktívácie potenciálne infekčných agensov, napr. HIV, HBV a pod. (16).

4. Zvláštnosťou pri pd koncentrátoch vWF je aj to, že aj keď sú tieto určené na substitúciu vWF u pacientov s vWD, niektoré z nich majú uvedené v koncentrácii len množstvo FVIII, dávkovanie podľa hodnoty FVIII a monitorovanie aktivity FVIII:C. Z uvedeného kolísania pomeru hodnôt vWF a FVIII v rôznych koncentrátoch FVIII je zrejme, že dávkovanie koncentrátov FVIII pri liečbe pacientov s vWD nie je optimálne a potenciálne až nebezpečné, ak sa podáva nevhodne (5, 6) (tabuľka 3).

Z týchto limitácií vyplýva, že za účelom tzv. „personalizovanej terapie“ koncentrátmi vWF u pacientov s vWD je dôležité u takto liečených pacientov vykonať farmakokinetické vyšetrenie hodnôt vWF:RCO a FVIII:C, optimálne spolu s vWF:CB (5).

Nová biologická liečba vWD rekombinantným vWF

Obmedzenia pri liečbe pd koncentrátmi vWF u pacientov s vWD budú v blízkej budúcnosti eliminované nástupom rekombinantného ľudského vWF (rvWF) do klinickej praxe. Zavedením rvWF do liečby vWD sa príprava koncentráty vWF stane nezávislou od dostupnosti darcov plazmy, zníži sa riziko prenosu infekcie plazmou, odstráni sa variabilita v zložení koncentráty vWF (vrátane HMW vWF) a riziko alergických a pyretických reakcií na podklade prítomnosti plazmatických bielkovín v koncentrácii. RvWF Voniceg alfa bol skúšaný v 2 klinických štúdiách u pacientov s ťažkou formou vWD (22, 23). Mannucci et al., v I. fáze dvojito zaslepanej prospektívnej klinickej štúdií porovnávali

bezpečnosť a farmakokinetiku jedinej dávky 50 IU/kg rvWF-rFVIII (pomer rvWF/rFVIII 1,3 : 1) s pd koncentrátom s obsahom vWF a FVIII (Humate P/Haemate P[®]) (22). rvWF sa ukázal u pacientov s ťažkou formou vWD ako bezpečný, bez výskytu anafylaktických a trombotických komplikácií a bez rozvoja inhibítora. V štúdií bola zistená dostatočná kapacita endogénneho ADAMTS-13 na proteolýzu ultraveľkých multimérov rvWF (UL-vWF). Z menších vedľajších účinkov koncentráty rvWF boli pozorované pruritus, tras, psychomotorická hyperaktivita, hypertenzia, nauzea a závraty. Z laboratórnych parametrov boli pozorované kolísavé hodnoty sP-selektínu v plazme. Farmakokinetický profil rvWF-rFVIII a pd vWF-FVIII v tejto štúdií bol podobný, avšak rvWF-rFVIII mal vyššiu stabilitu endogénneho FVIII aj dlhší biologický polčas FVIII (22). Gill et al. (23) nedávno publikovali výsledky III. fázy klinickej štúdie zameranej na bezpečnosť, účinnosť a farmakokinetiku rvWF s alebo bez rFVIII v liečbe krvácania u pacientov s ťažkou formou vWD. V štúdií boli všetky krvácania úspešne liečené podaním infúzie rvWF s aj bez rFVIII, pričom na zastavenie krvácania bola dostatočná jediná infúzia rvWF v 81,8 % krvácaní. Výsledky bezpečnosti rvWF boli v tejto štúdií podobné ako výsledky v klinickej štúdií fázy I., ktoré publikovali Mannucci et al. (22, 23). V štúdií Gill et al. nebol pozorovaný rozdiel vo farmakokinetike vWF a FVIII medzi dávkami rvWF 50 IU/kg a 80 IU/kg. Priemerný biologický polčas rvWF (21,9 hod.) alebo rFVIII (19,6 hod.) bol dlhší než v prípade publikovaných výsledkov pd koncentrátov vWF (12 – 16 hod.) (16). Endogénny FVIII bol teda v tejto štúdií stabilizovaný po podaní rvWF s aj bez rFVIII významne dlhší čas, než pri podaní pd koncentráty vWF. Tento výsledok farmakokinetiky FVIII viedol k predpokladu, že po 1. dávke rvWF s aj bez rFVIII nie je nutné u pacientov s vWD hneď pokračovať v substitúcii rFVIII. Z uvedeného sa taktiež ponúka hypotéza, že by bolo možné titrovať rvWF a rFVIII pri liečbe vWD samostatne, a tak individualizovať (personalizovať) liečbu vWD.

Liečba vWD v tehotnosti

V tehotnosti dochádza u žien s vWD už na konci 1. trimestra k fyziologickému vzostupu plazmatických hodnôt vWF a FVIII, a preto sa krvácajú komplikácie v tehotnosti vyskytujú len pri ťažkých formách vWD. U žien s typom 1 vWD dochádza v 2. a 3. trimestri tehotnosti k spontánnemu 2 – 3-násobnému zvýšeniu hodnôt vWF a FVIII:C. Pri type 2B môže dôjsť v tehotnosti k trombocytopénii (24).

Pre pôrod sa podľa väčšiny súčasných guidelines odporúča minimálna hodnota vWF:RCO a FVIII:C > 50 % (0,5 IU/ml) minimálne na 3–5 dní, pri sectio caesarea (SC) minimálne na 5–7 dní, len pri ťažkom deficite v prípade typu 3 vWD je odporúčané tieto hodnoty udržiavať aj pri vaginálnom pôrode minimálne 7 dní, podobne aj pri SC. Obdobne aj na epidurálnu anestéziu pri pôrode je nutná hodnota oboch faktorov > 50 % (0,5 IU/ml). Pri nekomplikovanej tehotnosti je možné pri type 1 vWD využiť na hemostatické zabezpečenie pôrodu DDAVP. V prípade typu 2 a 3 vWD sa požadovaná hodnota vWF:RCO a FVIII:C pri pôrode dosahuje koncentrátmi vWF/FVIII (25).

Ak sú hodnoty vWF:RCO a FVIII:C $\geq$ 50 % (0,5 IU/ml), v tom prípade nie je potrebná u rodičky s vWD žiadna predpôrodná intervencia a spinálna resp. epidurálna anestézia sa považuje za bezpečnú (11). Hodnoty vWF:RCO a FVIII:C sa vracajú k bazálnym hodnotám 7 – 21 dní po pôrode (24). U niektorých pacientok tieto hodnoty klesajú rýchlo, s následným rizikom popôrodného krvácania (postpartum hemorrhage – PPH) 30 %, vrátane neskorého PPH. To je u žien s vWD viac než 6-krát vyššie, ako je riziko u žien v bežnej populácii. Preto v tomto čase (3 – 5 dní po pôrode) sa odporúča monitorovať hodnoty vWF a FVIII (tabuľka 4) (5, 14, 25).

Liečba pacientov s vWD a alogénnymi protilátkami proti vWF

V rámci liečby pd koncentrátmi vWF sa vyskytli po ich podaní aj anafylaktické reakcie. Výskyt alogénnych protilátok – inhibítora vWF sa odhaduje u pacientov s vWD typu 3 približne na 5 – 10 %. V liečbe sa preto odporúčajú koncentráty rFVIII, ktoré zvyšujú hodnotu FVIII v plazme, aj keď s kratším biologickým polčasom. Podávajú sa aj i. v. imunoglobulíny, DDAVP a život zachraňujúcou liečbou môže byť použitie rFVIIa (14, 26).

Profylaxia u pacientov s vWD

Aj keď sa vo vyspelých západných krajinách stala profylaxia s rekombinantnými faktormi štandardom u pacientov s ťažkou formou hemofílie, profylaxia pri ťažkej forme vWD sa používa zriedkavo. Rutinne sa profylaxia s koncentrátmi vWF najviac používa u žien s ťažkou formou vWD krátkodobu v postpartálnom období (2). Dlhodobá sekundárna profylaxia sa zvykne indikovať u pacientov s vWD a opakovaným spontánnym krvácaním, obzvlášť pri krvácaní do kĺbov (27). Retrospektívna aj prospektívna

štúdia o profylaxii vWD preukázala jej účinnosť so znížením ročného výskytu krvácania, ale ekonomická analýza (náklady/účinnosť) profylaxie vWD si vyžaduje ďalšiu prospektívnu štúdiu (27, 28).

Antifibrinolytiká a ďalšia podporná liečba vWD

Antifibrinolytiká sú užitočnou podpornou liečbou pri vWD, najmä pri mukokutánnom krvácaní. Z antifibrinolytík sa v SR najviac používa kyselina para-aminometylbzenzoová (PAMBA® 10 – 15 mg/kg/deň). Kyselina tranexamová (Exacyl® 10 – 15 mg/kg/deň, kategorizovaná a používaná viac v ČR) je v SR dostupná na mimoriadny dovoz. Pri slizničnom krvácaní u pacientov s vWD (epistaxy, menoragia, krvácanie z ďasien a stomatologické výkony) sa kyselina tranexamová odporúča podávať aj vo vyšších dávkach, t. j. až 25 mg/kg á 8 hodín (25). Kyselina aminokaprónová (Amicar® 50 – 60 mg/kg/deň) u nás nie je registrovaná. Obvyklé dávkovanie týchto antifibrinolytík je perorálne alebo i. v. každých 8 hodín v trvaní najviac do 7 dní. Antifibrinolytiká sú relatívne kontraindikované pri diseminovanej intravaskulárnej koagulácii a krvácaní z uropoetického traktu z dôvodu rizika vzniku renovaskulárnych trombov a obštrukcie ureterov krvnou zrazeninou. Podobne, dávka antifibrinolytík sa musí redukovať pri renálnej insuficiencii. K vedľajším účinkom antifibrinolytík patria nauzea, zvracanie a zriedkavo trombotické komplikácie (2). Antifibrinolytiká – kyselinu tranexamovú 10 mg/kg i. v. alebo 20 – 25 mg/kg p. o. á 6 – 8 hod., odporúčajú podávať britské a severské odporúčania u žien s vWD po dobu dvoch týždňov po pôrode, ako prevenciu sekundárneho PPH (29).

V prípade žien s vWD a nadmerným menštruačným krvácaním je ďalšou možnosťou podpornej liečby podávanie perorálnych kontracetív alebo implantácia intrauterinného telieska (intrauterine device – IUD) s kontinuálnym uvoľňovaním levonorgestrelu (30). Ako podpornú liečbu na zastavenie kapilárneho krvácania je možné použiť aj etamsylát (Dicynone®) a venotoniká. U žien s dlhotrvajúcou menoragiou je v podpornej liečbe vhodná aj perorálna liečba železom na optimalizáciu zásob železa a prevenciu vzniku sideropenickej anémie. Pri vWD sú u žien s dysmenoreou kontraindikované nesteroidné antireumatiká, a najmä kyselina acetylsalicylová (Anopyrin, Aspirin, Aspirin protect a pod.), keďže tieto lieky zvyšujú krvné straty tým, že poškodzujú funkciu trombocytov a zhoršujú tak defekt v primárnej hemostáze.

Zriedkavejšie, ak krvácanie pri vWD pretrváva aj napriek adekvátnej substitučnej liečbe, je potrebné podať pacientovi s vWD transfúziu trombocytového koncentráta (31). Pri krvácaní z rán je možné použiť lokálne trombinové (napr. Beriplast P Combi-Set®) alebo fibrínové lepidlo (napr. Evicel®, Tisseel® alebo Vivostat® – autológne fibrínové lepidlo, príp. Vivostat PRF® – obohatený o autológne trombocyty), pričom ich využitie je veľmi časté pri stomatologických výkonoch (2). Ojedinele, u pacientov s AvWS a krvácaním z angiodysplázií bola úspešne použitá inhibícia angiogenézy pomocou talidomidu v dávke 100 mg/deň minimálne počas 4 mesiacov (32).

Liečba u pacientov so získaným von Willebrandovým syndrómom

Liečba pacientov s AvWS má za cieľ manažment krvácania a liečbu základného ochorenia. Treba si však uvedomiť, že ak mechanizmom vzniku AvWS je zvýšený klírens vWF, potom biologický polčas substitučnej liečby koncentrátom vWF bude veľmi krátky (33). V takom prípade je treba, aby dávka koncentráta vWF aj intervaly jeho dávkovania boli prispôbené individuálnej klinickej odpovedi pacienta a nameranej aktivite vWF. Podľa medzinárodného registra bolo krvácanie u niektorých pacientov s AvWS úspešne zvládnuté aj intravenóznymi imunoglobulínmi (IVIG, 1 g/kg počas 2 dní), plazmaferézou, kortikosteroidmi alebo imunosupresiou (34). V prípade, že napriek vyčerpanej hemostatickej liečbe krvácanie neustupuje, je možné u pacientov s AvWS použiť aj rekombinantný FVIIa (rFVIIa 90 µg/kg i. v.), ktorého účinnosť bola potvrdená tiež u pacientov s aloprotilátkami (35).

Pre úspešnú liečbu AvWS je kľúčová diagnostika základného ochorenia, na základe ktorej je možná účinná špecifická liečba s navodením remisie ochorenia. Ako príklad možno uviesť hypothyreózu, pri ktorej je najúčinnnejšou substitučná liečba tyreoidálnymi hormónmi alebo hematologické malignity, ako sú myeloproliferatívne neoplázie či lymfoproliferatívne ochorenia, pri ktorých je najúčinnnejšia chemoterapia. Príčinou AvWS môžu byť aj autoimunitné ochorenia s potrebou imunosupresívnej liečby alebo kardiovaskulárne ochorenia (AvWS na podklade turbulentného krvného toku, napr. aortálna stenóza), ktoré vyžadujú chirurgickú alebo inú intervenčnú liečbu (33).

Prognóza vWD

Zvýšené riziko krvácania je celoživotné. Pri ľahšom deficite vWF môže s vekom dôjsť k zmierneniu prejavov. V prenatalnej diagnostike

je možné pri ťažkých defektoch využiť metódy molekulovej genetiky.

Perspektívy liečby von Willebrandovej choroby

Okrem zavedenia rVWF do liečby pacientov s vWD sa ukazujú ako sľubné do budúcnosti aj niektoré ďalšie liečebné prístupy. Vo fáze II klinickej štúdie s rekombinantným interleukínom 11 (rIL-11) bola dokázaná bezpečnosť a účinnosť rIL-11 u pacientov s vWD, pre ktorých bol DDAVP kontraindikovaný alebo nebol u nich dostatočne účinný (36, 37, 38). rIL-11 bol podávaný s. c. počas 4 dní s minimálnymi vedľajšími účinkami ako začervenanie v tvári, retencia tekutín a nastrieknutie spojiviek. Mechanizmus účinku rIL-11 sa zdá byť nezávislý od mechanizmu DDAVP, čo by do budúcnosti vytváralo možnosť doplnkového liečebného využitia rIL-11 v kombinácii s DDAVP v liečbe krvácania u pacientov s vWD (36, 37, 38).

Štúdie zamerané na génovú terapiu vWD boli zatiaľ realizované len na zvieracích modeloch (38, 39, 40). V týchto štúdiách sa podarilo dokázať ektopickú expresiu transgénne kódovaného plazmatického vWF po úspešnom transfere génu do pečene. Avšak, na rozdiel od génovej terapie pri hemofilii A, sú pre génovú liečbu vWD potrebné oveľa vyššie plazmatické hodnoty transgénneho vWF, než sú požadované hodnoty FVIII pri hemofilii A. Je to spôsobené tým, že biosyntéza vWF je komplexná a zahrňuje intracelulárne aj extracelulárne deje, ktoré sú nevyhnutné pre funkciu proteínu vWF (39, 40, 41).

Záver

Najvyspelejšie krajiny používajú v súčasnosti v manažmente krvácania pri vWD „štandardnú“ liečbu, ktorá zahŕňa podanie DDAVP všade tam, kde je to možné (liek voľby pre pacientov s typom 1 vWD s ľahkou formou vWD a možnosť úspešného použitia pri type 2 vWD s výnimkou podtypu 2B). Koncentráty vWF/FVIII sú v týchto krajinách indikované v situáciách, v ktorých DDAVP nemožno použiť. Doplnková liečba (napr. antifibrinolytiká, hormonálna liečba, imunoglobulíny pri AvWS) má podporný význam.

Starostlivosť o pacientov s vWD by mala byť sústredená na pracoviská, ktoré majú patričné skúsenosti s manažmentom pacientov s vWD. Musia disponovať koncentrátmi vWF/FVIII a musia mať možnosť monitorovania ich plazmatickej koncentrácie. Sú to najmä centrá hemostázy a trombózy a hemofilické centrá, ktoré poskytujú starostlivosť pacientom s vrodenými krvácajúcimi ochoreniami nielen po stránke hematologickej, ale aj starostlivosť interdisciplinárnu, napr. gyne-

kologickú a pôrodníčku u tehotných žien s vWD a krvácáním. V praxi v SR ide o univerzitné nemocnice a niektoré krajské fakultné nemocnice.

Podakovanie:

Táto práca bola podporená projektom Centrum excelentnosti pre perinatologický výskum CEPVI (ITMS 26220120016) a projektom Vega 1/0168/16.

Literatúra

- Sadler JE, Budde U, Eikenboom JC, et al. Working Party on von Willebrand Disease Classification Up date on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor. *J Thromb Haemost.* 2006;4(10):2103–2114.
- Nichols WL, Hultin MB, James AH, 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(2):171–232.
- Favaloro EJ. Von Willebrand disease: local diagnosis and management of a globally distributed bleeding disorder. *Semin Thromb Hemost.* 2011; 37(5): 440–455.
- Sadler JE. A revised classification of von Willebrand disease. *Thromb Haemost.* 1994;71:520–525.
- Curnow J, Pasalic L, Favaloro EJ. Treatment of von Willebrand Disease. *Semin Thromb Hemost.* 2016;42(2):133–146.
- Favaloro EJ, Franchini M, Lippi G. Biological therapies for von Willebrand disease. *Expert Opin Biol Ther.* 2012;12(5):551–564.
- Lenting PJ, Denis CV, Wohner N. Von Willebrand factor and thrombosis: risk factor, actor and pharmacological target. *Curr Vasc Pharmacol.* 2013;11(4):448–456.
- Mannucci PM. Venous thromboembolism in von Willebrand disease. *Thromb Haemost.* 2002;88(3):387–379.
- Coppola A, Franchini M, Makris M, et al. Thrombotic adverse events to coagulation factor concentrates for treatment of patients with haemophilia and von Willebrand disease: a systematic review of prospective studies. *Haemophilia.* 2012;18(3):e137–e187.
- Jankovičová D, Bátorová A, Prigancová T, a spol. Prvé použitie desmopresínu (DDAVP) v prevencii krvácania u pacientov s von Willebrandovou chorobou a hemofiliou na Slovensku. VIII. hemofilické dni s medzinárodnou účasťou, Bratislava 14. – 15. 4. 2016, Zborník abstraktov, s. 22.
- Rodeghiero F. Von Willebrand disease: pathogenesis and management. *Thromb Res.* 2013;131(Suppl1):S47–S50.
- Tosetto A, Castaman G. How I treat type 2 variant forms of von Willebrand disease. *Blood.* 2015;125(6):907–914.
- Bátorová A, Jankovičová D, Prigancová T. Prvé použitie desmopresínu (DDAVP) v prevencii krvácania u pacientov s von Willebrandovou chorobou a hemofiliou A na Slovensku. XXIII. Slovensko-Česká konferencia o hemostáze a tromboze s medzinárodnou účasťou, Martin, 19. – 21. 5. 2016. *Vask. med. Supl.* 2016;8(S1):20.
- Federici AB, Mazurier C, Berntorp E, et al. Biologic response to desmopressin in patients with severe type 1 and type 2 von Willebrand disease: results of a multicenter European study. *Blood.* 2004;103(6):2032–2038.
- Smejkal P, Matýšková M, Penka M. Von Willebrandova choroba. *Vnitr. Léč.* 2008;54(3):257–264.
- Battlé J, López-Fernández MF, Fraga EL, et al. Von Willebrand factor/factor VIII concentrates in the treatment of von Willebrand disease. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2009;20(2):89–100.
- Dunkley S, Baker RI, Pidcock M, et al. Clinical efficacy and safety of the factor VIII/von Willebrand factor concentrate BloSTATE in patients with von Willebrand's disease: a prospective multicentre study. *Haemophilia.* 2010;16(4):615–624.
- Škorňová I, Staško J, Holý P, a spol. Analýza multimérov von Willebrandovho faktora pri von Willebrandovej chorobe. *Vask. med.* 2014;6(1):32–34.
- Mannucci PM. Treatment of von Willebrand disease. *Thromb Haemost.* 2001;86:149–153.
- Berntorp E. Plasma product treatment in various types of von Willebrand's disease. *Haemostasis.* 1994;24:289–297.
- Chang AC, Rick ME, Pierce LR, et al. Summary of a workshop on potency and dosage of von Willebrand factor concentrates. *Haemophilia.* 1998;4(Suppl 3):1–6.
- Mannucci PM, Kempton C, Millar C, et al. rVWF Ad Hoc Study Group. Pharmacokinetics and safety of a novel recombinant human von Willebrand factor manufactured with a plasma-free method: a prospective clinical trial. *Blood.* 2013;122(5):648–657.
- Gill JC, Castaman G, Windyga J, et al. Hemostatic efficacy, safety, and pharmacokinetics of a recombinant von Willebrand factor in severe von Willebrand disease. *Blood.* 2015;126(17):2038–2046.
- Ramsahoye BH, Davies SV, Dasani H, et al. Obstetrics management in von Willebrand's disease: a report of 24 pregnancies and a review of the literature. *Haemophilia.* 1995;1:140–144.
- Pasi KJ, Collins PW, Keeling DM, et al. Management of von Willebrand disease: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia.* 2004;10:218–231.
- Favaloro EJ, Smith J, Petinos P, et al. Laboratory testing for von Willebrand's disease: an assessment of current diagnostic practice and efficacy by means of a multi-laboratory survey. RCPA Quality Assurance Program (QAP) in haematology haemostasis scientific advisory panel. *Thromb Haemost.* 1999;82:1276–82.
- Abshire TC, Federici AB, Álvarez MT, et al. VWD PN. Prophylaxis in severe forms of von Willebrand's disease: results from the von Willebrand Disease Prophylaxis Network (VWD PN). *Haemophilia.* 2013;19(1):76–81.
- Abshire T, Cox-Gill J, Kempton CL, et al. Prophylaxis escalation in severe von Willebrand disease: a prospective study from the von Willebrand Disease Prophylaxis Network. *J Thromb Haemost.* 2015;13:1585–9.
- Lee CA, Chi C, Pavord SR, et al. The obstetric and gynaecological management of women with inherited bleeding disorders – review with guidelines produced by a taskforce of UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia.* 2006;12:301–336.
- Kingman CE, Kadir RA, Lee CA, et al. The use of levonorgestrel-releasing intrauterine system for treatment of menorrhagia in women with inherited bleeding disorders. *BJOG.* 2004;111(12):1425–1428.
- Castillo R, Monteagudo J, Escobar G, et al. Hemostatic effect of normal platelet transfusion in severe von Willebrand disease patients. *Blood.* 1991;77(9):1901–1905.
- Boey JP, Hahn U, Sagheer S, et al. Thalidomide in angiodysplasia-related bleeding. *Intern Med J.* 2015;45(9):972–976.
- Budde U, Bergmann F, Michiels JJ. Acquired von Willebrand syndrome: experience from 2 years in a single laboratory compared with data from the literature and an international registry. *Semin Thromb Hemost.* 2002;28(2):227–238.
- Federici AB, Rand JH, Bucciarelli B, et al. Subcommittee on von Willebrand Factor. Acquired von Willebrand syndrome: data from an international registry. *Thromb Haemost.* 2000;84(2):345–349.
- Friederich PW, Wever PC, Briet E, et al. Successful treatment with recombinant factor VIIIa of therapy-resistant severe bleeding in a patient with acquired von Willebrand disease. *Am J Hematol.* 2001;66(4):292–294.
- Ragni MV, Jankowitz RC, Chapman HL, et al. A phase II prospective open-label escalating dose trial of recombinant interleukin-11 in mild von Willebrand disease. *Haemophilia.* 2008;14(5):96–977.
- Ragni MV, Jankowitz RC, Jaworski K, et al. Phase II prospective open-label trial of recombinant interleukin-11 in women with mild von Willebrand disease and refractory menorrhagia. *Thromb Haemost.* 2011;106(4):641–645.
- Ragni MV, Novelli EM, Murshed A, et al. Phase II prospective open label trial of recombinant interleukin-11 in desmopressin-unresponsive von Willebrand disease and mild or moderate haemophilia A. *Thromb Haemost.* 2013;109(2):248–254.
- Pergolizzi RG, Jin G, Chan D, et al. Correction of a murine model of von Willebrand disease by gene transfer. *Blood.* 2006;108(3):862–869.
- De Meyer SR, Vandeputte N, Pareyn I, et al. Restoration of plasma von Willebrand factor deficiency is sufficient to correct thrombus formation after gene therapy for severe von Willebrand disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(9):1621–1626.
- Marx I, Lenting PJ, Adler T, et al. Correction of bleeding symptoms in von Willebrand factor deficient mice by liver-expressed von Willebrand factor mutants. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(3):419–424.

Prof. MUDr. Ján Staško, PhD.

Národné centrum hemostázy a trombozy,
Klinika hematológie a transfúziológie
JLF UK a UNM
Kollárova 2, 036 59 Martin
jan.stasko@jfmed.uniba.sk

