

Úspešná profylaxia krvácania purifikovaným koncentrátom von Willebrandovho faktora pri ťažkej forme von Willebrandovej choroby – vlastné skúsenosti

MUDr. Monika Brunclíková, doc. MUDr. Miroslava Dobrotová, PhD., MUDr. Pavol Hollý, PhD., MUDr. Tomáš Šimurda, PhD., MUDr. Lucia Stančiaková, PhD., Ing. Ingrid Škorňová, PhD., RNDr. Jela Ivanková, prof. MUDr. Ján Staško, PhD.

Národné centrum hemostázy a trombózy, Klinika hematológie a transfúziológie, Jesseniova lekárska fakulta Univerzity Komenského a Univerzitná nemocnica Martin

Von Willebrandova choroba (vWCH) je vrodené krvácavé ochorenie spôsobené genetickou anomáliou v géne von Willebrandovho faktora charakterizované poruchou štruktúry, funkcie alebo zníženou koncentráciou von Willebrandovho faktora (vWF). Kvalitatívna alebo kvantitatívna porucha vWF zapríčiňuje zníženie až stratu schopnosti trombocytov účinne sa viazať na poranené tkanivo cievnej steny, nedostatočnú ochranu plazmatického koagulačného faktora VIII (FVIII) pred proteolýzou, a tým vedie k poruche tvorby krvnej zrazeniny. Cieľom predloženého článku je poskytnúť stručný prehľad o význame vWF v hemostáze, o rozmanitosti klinickej manifestácie ochorenia s dôrazom na aktuálne možnosti profylaxie a liečby krvácajúcich komplikácií. Uvádžame kazuistiku pacienta s ťažkou formou vWCH, u ktorého sme ako u prvého na Slovensku využili v sekundárnej profylaxii vysoko purifikovaný plazmatický koncentrát vWF s nízkym obsahom FVIII. Na takejto prevencii došlo u pacienta k významnej redukcii frekvencie a intenzity krvácajúcich epizód.

Kľúčové slová: von Willebrandova choroba, plazmatické koncentráty vWF, substitučná liečba

Successful prophylaxis of bleeding with purified von Willebrand factor concentrate in severe von Willebrand's disease – personal experience

Von Willebrand's disease (vWCH) is a congenital bleeding disorder caused by a genetic anomaly in the von Willebrand factor gene characterized by a disorder of structure, function, or a decreased concentration of von Willebrand factor (vWF). A qualitative or quantitative disorder of vWF causes a reduction or loss of the ability of platelets to bind efficiently to injured vascular wall tissue, insufficient protection of plasma coagulation factor VIII (FVIII) from proteolysis, and thus leads to impaired blood clot formation. The aim of the presented article is to provide a brief overview of the importance of vWF in hemostasis, the diversity of clinical manifestations of the disease with emphasis on current options for prophylaxis and treatment of bleeding complications. We present a case report of the patient with severe vWD, in whom we were the first in Slovakia to use in secondary prophylaxis a highly purified plasma vWF concentrate with a low content of FVIII. In such prevention, the patient had a significant reduction in the frequency and intensity of bleeding episodes.

Key words: von Willebrand disease, plasma-derived vWF concentrate, replacement therapy

Vask. med., 2021;13(1):35-40

Úvod

vWCH je najčastejšie vrodené krvácavé ochorenie spôsobené genetickou mutáciou v géne vWF, ktoré vedie ku kvantitatívnym, štrukturálnym alebo funkčným abnormalitám vWF (1, 2). vWCH sa najčastejšie prenáša autozómovo dominantným spôsobom, avšak spôsob dedičnosti je autozómovo recesívny pre typ 3 vWD a pre niektoré z podtypov typu 2. vWF je plazmatický proteín, ktorý má kľúčovú úlohu v primárnej aj sekundárnej hemostáze. Je syntetizovaný v megakaryocytoch a v endotelových bunkách cievnej steny. Deväťdesiatpäť percent vytvoreného množstva je z buniek uvoľnených do cirkulácie a zvyšných 5 % tvorí pool v α -granulách trombocytov a vo Weibelových-Paladeho telieskach

endotelových buniek. Adrenergný stres, pôsobenie agonistov, histamínu a trombinu alebo podávanie dezmopresínu stimulujú uvoľňovanie tejto zásobnej formy do krvného riečiska. Po uvoľnení do cirkulácie osud vWF závisí od veľkosti jeho multimérov, interakcie s trombocytmi a ostatnými bunkami a od vnímavosti proti proteolýze. V inaktívnej, globulárnej forme cirkuluje vWF v ľudskej plazme. Po poranení cievnej steny a po odhaleaní subendotelových štruktúr obsahujúcich kolagén dochádza k rozvinutiu vWF, a tým k odkrytiu väzbových miest (3, 4). vWF interaguje s kolagénom subendotelu a viaže trombocyty (adhézia) prostredníctvom väzby na ich povrchový receptor. Aktivované trombocyty následne agregujú a vytvárajú doštičkový

trombus. Preto má vWF nezastupiteľnú pozíciu v procese primárnej hemostázy – v adhézii, aktivácii a agregácii trombocytov. Jeho význam v sekundárnej hemostáze spočíva v nekovalentnej väzbe s plazmatickým FVIII, ktorá bráni jeho proteolytickému štiepeniu aktivovaným proteínom C (aPC). Chráni tým FVIII pred rapidným odbúraním z plazmy a predlžuje jeho biologický polčas. Nedostatok alebo defekt vWF vedie ku krvácajúcim udalostiam, zvyčajne mukokutánneho charakteru, ktoré odrážajú defekt v primárnej hemostáze (5). V prípade, keď FVIII ostáva nechránený pred predčasnou proteolýzou a dochádza k rýchlemu odstráneniu (klírensu) z cirkulácie, je fenotyp krvácania podobný krvácaniu pri hemofilii A (krvácanie do svalov, kĺbov

a podobne) (6, 7). Variabilita klinického obrazu závisí od typu a závažnosti vWCH. Intenzita, charakter a lokalizácia krvácania sa zvyčajne medzi postihnutými jedincami s vWCH líšia (8, 9). Niektorí pacienti s ľahším deficitom vWF môžu byť bezpríznakoví. Počet symptomatických jedincov v bežnej populácii je približne 1/10 000 (0,01 %). Celkový výskyt vWCH je odhadovaný na 0,1 – 1 % (10).

Typ 1 vWCH zodpovedá čiastočnému kvantitatívnemu deficitu funkčne normálneho vWF, čo tvorí 70 – 80 % prípadov vWCH. Typ 2 (20 %) zahrnuje štyri podtypy: typ 2A, kedy dochádza k strate vysokomolekulového vWF (HMW – vWF), typ 2B, ktorý je spôsobený zvýšenou väzbou vWF na krvné doštičky, spojený so stratou HMW-vWF a ľahkou trombocytopeniou, ďalej typ 2N, kedy je porušená väzba medzi vWF a FVIII a nakoniec typ 2M, pri ktorom nie je porucha spojená so stratou HMW-vWF. Typ 3 (5 – 10 %) je najzávažnejšou formou ochorenia a zodpovedá ťažkej forme vWCH, ktorá zapríčiňuje ťažký deficit FVIII. Všeobecne teda typ 1 a 3 zaraďujeme ku kvantitatívnym defektom, typ 2 so všetkými jeho podtypmi k funkčným defektom vWF. Podrobnejšiu charakteristiku jednotlivých typov uvádza tabuľka 1 (11).

Zásady diagnostiky vWCH

Okrem podrobnej anamnézy a klinického vyšetrenia je pri vWCH dôležitá laboratórna diagnostika. Na potvrdenie diagnózy je nutné realizovať nielen vyšetrenie základnej koagulácie, ale aj sekundárne a terciárne testy. Ich výsledky môžu byť variabilné v závislosti od typu vWCH. Pri ťažších formách vWCH dochádza k predĺženiu času krvácania (ČK), aktivovaného parciálneho tromboplastínového času (aPTT), počet trombocytov môže byť mierne znížený. Pri ľahkých formách môže byť základná koagulácia, ČK aj počet trombocytov v norme. Zo špecializovaných vyšetrení je potrebné vyšetriť antigén vWF (vWF:Ag), aktivitu vWF (vWF:RCO – stanovenie vWF s ristocetínom, ktorý indukuje väzbu vWF na trombocyty), väzobnú kapacitu pre kolagén (vWF:CBA), aktivitu faktora VIII (FVIII:C), agregáciu trombocytov indukovanú ristocetínom (RIPA), analýzu multimérov vWF. Pri sta-

Tabuľka 1. Klasifikácia von Willebrandovej choroby (21)

Typ 1	parciálny kvantitatívny nedostatok vWF
Typ 2	kvalitatívny defekt vWF
2A	zníženie funkcie vWF závislej od trombocytov, chýbanie multimérov vWF
2B	zvýšená afinita vWF k trombocytovému GP Ib
2M	zníženie funkcie vWF závislej od trombocytov, bez chýbania multimérov vWF
2N	znížená afinita vWF k FVIII
Typ 3	absolútny kvantitatívny nedostatok vWF
vWF – von Willebrandov faktor, GP Ib – glykoproteín Ib, FVIII – faktor VIII	

novovaní typu vWCH okrem uvedených výsledkov je potrebné zohľadniť aj DNA analýzu s určením genetickej anomálie, ktorá k vzniku vWCH viedla (9, 10).

Liečba

Liečba vWCH má nasledovné ciele – korigovať primárnu hemostázu (poruchy adhézie) spôsobené nedostatkom alebo dysfunkciou samotného vWF a zabezpečiť úpravu sekundárneho defektu koagulačnej aktivity faktora VIII v dôsledku chýbania väzby a jeho stabilizácie (12). Okrem substitúcie vWF a zvládnutia krvácania je nevyhnutné zároveň aj minimalizovať nadmerný nárast plazmatických hodnôt FVIII, ktoré by boli rizikové pre vznik trombotických komplikácií. Základom liečby vWCH je náhrada chýbajúcich zložiek podaním koncentrátov koagulačných faktorov (faktorová liečba) alebo aplikácia dezmpresínu (nefaktorová liečba) spolu s antifibrinolytikami a ďalšou podpornou terapiou v závislosti od typu a závažnosti vWCH.

Dezmpresín (DDAVP) stimuluje uvoľňovanie vWF a FVIII z endotelu a všeobecne sa používa ako efektívna preventívna alebo následná krátkodobá liečba pri abnormálnom krvácaní len pri ľahších typoch 1 vWCH (hodnota vWF > 10 %, FVIII > 20 %). U pacientov s ochorením typu 2 je reakcia na DDAVP variabilná, pričom pri type 2B vWCH je DDAVP kontraindikovaný. DDAVP nepredstavuje účinnú terapiu pacientov s typom 3 vWCH (11).

Základným pilierom liečby pri všetkých typoch vWCH sú koncentráty koagulačných faktorov. Podľa spôsobov substitúcie koagulačného faktora rozlišujeme liečbu on demand a profylaktickú liečbu. Pri on demand sa faktor aplikuje podľa potreby až pri vzniku krvácania. Pri primárnej profylaxii sa koncentrát faktora podáva pravidelne ešte pred vznikom krvácania. Ak sa

aplikuje koncentrát faktora až po prvom krvácaní, ide o sekundárnu profylaxiu. Primárna profylaxia je štandardom v starostlivosti u pacientov s hemofiliou, no dlhodobá profylaxia, ktorá by zabránila rekurentnému krvácaniu u pacientov vWCH, je relatívne zriedkavá. Dlhodobú sekundárnu profylaxiu je však nutné zväžovať u pacientov s ťažšími formami vWCH s opakovanými spontánnymi krvácami, zvlášť ak vedú k vzniku hemartróz (14). Odporúčané dávky koncentrátu vWF v dlhodobej profylaxii krvácania u pacientov s vWCH sú 20 – 50 IU (medzinárodných jednotiek) vWF:RCO/kg 2- až 3-krát v týždni. Rutinne sa pri vWCH podávajú faktory krátkodobo v perioperatívnom a peripartálnom období a on demand v prípade krvácajúcich komplikácií. Dávkovanie koagulačných faktorov je podmienené viacerými faktormi – typom a závažnosťou vWCH, rozsahom operačného výkonu alebo závažnosťou krvácania.

V súčasnosti je dostupná široká škála z plazmy derivovaných koagulačných faktorov (pdKKF). Ide o koncentráty FVIII s obsahom vWF alebo vysokočistené koncentráty, ktoré obsahujú vWF s alebo bez FVIII s rôznym obsahom multimérov vWF a rôznym spôsobom protivírusového ošetrovania. Rozdiely v pomere vWF a FVIII majú významný vplyv na manažment liečby. Okrem pdKKF je v Európe dostupný už aj rekombinantný koncentrát ľudského vWF (rvWF), ktorý je určený na liečbu krvácania vrátane chirurgického krvácania, a aj na prevenciu chirurgického krvácania u dospelých pacientov. Na Slovensku uvedený rvWF zatiaľ dostupný nie je. Výhoda rvWF je, že jeho príprava je nezávislá od dostupnosti plazmy darcov, znižuje závažnosť a výskyt alergických a pyretických reakcií, má stálejšie zloženie vrátane obsahu multimérov vWF a zníženie rizika prenosu infekčných ochorení (13). V tabuľke 2

a 3 uvádzame prehľad najpoužívanejšej liečby pri vWCH a odporúčené cieľové koncentrácie vWF:Rco a dávkovanie koncentráту vWF/FVIII pri liečbe vWD (6).

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. Podobne je popísané dosiahnutie hemostázy podaním rFVIII v liečbe krvácania u pacientov s inhibítorom vWF (6, 11).

Vysoko purifikovaný koncentrát vWF s nízkym obsahom FVIII

Vysoko purifikovaný koncentrát vWF s nízkym obsahom FVIII je derivovaný z plazmy (pd) s vWF:Rco/FVIII pomerom > 10, obsahom FVIII < 10 % (15 – 17). Je indikovaný na profylaxiu a on demand liečbu krvácania pri chirurgických výkonoch u pacientov s vWCH, pri ktorých je monoterapia DDAVP neúčinná alebo kontraindikovaná. Ďalšou indikáciou je aj dlhodobá profylaxia, pri ktorej sa dávka určuje individuálne podľa potrieb každého pacienta. Pre redukované množstvo FVIII nedokáže ihneď upraviť hladinu FVIII:C, jeho zvýšenie nastáva až o niekoľko (6 – 12) hodín po aplikácii. Tento oneskorený vzostup FVIII je podmienený postupnou stabilizáciou endogénneho FVIII navodenou infúziou vWF (15). V situáciách, kedy je nevyhnutné zabezpečiť rýchlu úpravu hemostázy, ako napríklad pri závažnom krvácaní, traume alebo urgentnom chirurgickom výkone, na dosiahnutie hemostatickej plazmatickej hladiny FVIII:C je nevyhnutné aj podanie pd FVIII/vWF (18). Hlavnou inováciou produktu je metodika protivírusového ošetrovania, ktorá významným spôsobom redukuje riziko prenosu infekčných agensov. Prípravok je ošetrovaný SD metódou (solvent/detergent), 35 nm filtráciou a 80 °C teplom počas 72 hodín, čo sú tri kroky, ktoré zásadne inaktivujú a eliminujú vírusy (15, 19). Účinné sú nielen proti obaleným vírusom ako napr. vírusu HIV, vírusom hepatitídy typu B a C (HBV, HCV) ale aj neobaleným vírusom, ako sú vírus hepatitídy typu A (HAV) a parvovírus B19 (15). Metodika spracovania neovplyvňuje vlastnosti a účinnosť vWF vrátane schop-

Tabuľka 2. Prehľad najpoužívanejšej liečby pri vWCH (6)

vWCH	Podtyp	Základná liečba	Podporná liečba
Typ 1		DDAVP; vWF(FVIII) koncentrát	antifibrinolytická a hormonálna liečba
Typ 2	2A	vWF(FVIII) koncentrát; DDAVP	
	2B	vWF(FVIII) koncentrát	
	2M	vWF(FVIII) koncentrát; DDAVP	
	2N	vWF(FVIII) koncentrát; DDAVP	
Typ 3		vWF(FVIII) koncentrát	

vWCH – von Willebrandova choroba, FVIII – faktor VIII, DDAVP – dezmozpresín

Tabuľka 3. Odporúčené cieľové koncentrácie vWF:Rco a dávkovanie koncentráту vWF/FVIII pri liečbe vWCH (6)

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 ‡	40 – 60	prvé 3 dni	à 8 – 12 hod.	7 – 10 dní
	> 30†	> 40	potom 4 dni	à 24 hod.	
Malý operačný výkon	> 50 ‡	30 – 50	obvykle 1 – 2 dávky	à 12 – 48 hod.	2 – 4 dni
	> 30†				
Zubné extrakcie	> 50 ‡	20 – 40	1 dávka pred extr.	*	> 12 hod.
	> 30†				
Krvácanie	> 30	20 – 60**	1, príp. viac dávok	à 8 – 48 hod.	obvykle 2 – 4 dni
Pôrod	> 50	40 – 50	à 24 hod. pred pôrodom a postpartálne	à 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)

nosti viazať sa na FVIII. Vysoké koncentrácie FVIII sú asociované s rizikom vzniku tromboembolických udalostí. Nízky obsah FVIII limituje nárast koncentrácie FVIII v plazme pri opakovanom podávaní preparátu (20).

Popis prípadu

Prezentujeme prípad 38-ročného pacienta s ťažkou formou vWCH, typu 1, verifikovanou vyšetrením propeptidu vWF a genetickým vyšetrením vWF, s takmer nulovými bazálnymi hodnotami vWF, u ktorého sme prvýkrát použili vysoko purifikovaný pd koncentrát vWF s nízkym obsahom FVIII. Ochorenie sa u pacienta začalo manifestovať skoro po jeho narodení častým spontánnym krvácaním zo slizníc a neskôr do kĺbov. Následkom opakovaných hemorágií došlo k rozvoju artropatie ľavého lakťového kĺbu s obmedzením hybnosti – predovšetkým flexie a extenzie. Do sedemnástich rokov bola substitučná liečba kombinovaným prípravkom FVIII/vWF pacientovi podávaná v režime „on demand“. V roku 1998 mal pacient nasledovné bazálne hodnoty vWF a FVIII:C: antigén vWF (vWF:Ag) EID 0,0 IU/ml, vWF EIA: 0,0 IU/ml, funkčná aktivita plazmatického faktora VIII (FVIII – funkcia) 2,6 %,

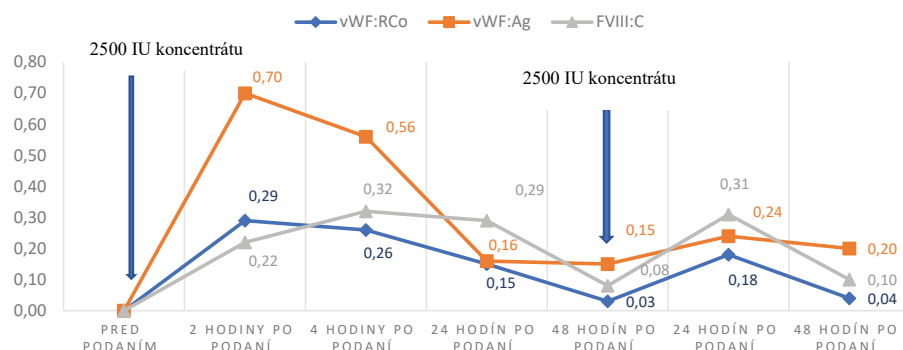
ristocetínom indukovaná agregácia trombocytov (RIPA) 3,2 %, funkčné stanovenie ristocetínového kofaktora vWF (vWF:Rco) 0,7 %. Od roku 1999, keď mal pacient 17 rokov, bol zmenený režim substituцnej liečby kombinovanými plazmatickými koagulačnými faktormi vWF/FVIII (vWF:Rco:FVIII:C 2,88) na profylaktický 3-krát za týždeň 20 IU/kg s navýšením dávky počas aktívneho krvácania na 40 IU/kg každých 12 hodín. Pri uvedenom profylaktickom režime sa klinický stav pacienta čiastočne zlepšil. Hemorágie do kĺbov boli menej frekventné, avšak pokračovali spontánne aj provokované mukokutánne krvácania: epistaxy a krvácania zo slizníc ústnej dutiny. Mierne zakrvácania do členkových a lakťových kĺbov recidivovali najmä pri fyzickej námahe, prudších pohyboch, niekedy aj bez známej vyvolávajúcej príčiny s pomerne rýchlou rezorpciou po podaní adekvátnej dávky koagulačného faktora. V priebehu roku 2015 bolo zaznamenané 1-krát spontánne krvácanie do ľavého lakťa, 4-krát do pravého lakťa, 1-krát významnejšie krvácanie do pravého členka navodené úrazom. Sekundárna artropatia najvýraznejšie postihovala lakťové kĺby s artrotickým zhrubnutím a obmedzením ich hybnos-

Tabuľka 4. Laboratórne výsledky pacienta s vWCH pred podaním a dve hodiny po podaní vysoko purifikovaného pd koncentrátu vWF s nízkym obsahom FVIII

	Norma	Pred podaním KF	2 hod po KF
Trombocyty ($\times 10^9/l$)	140 – 400	212	212
Čas krvácania – Duke (min)	2.5	9	1,5
PT (%)	75 – 120	91,5	91,5
TT (s)	15 – 22	11,9	11,8
aPTT (s)	22 – 32	46,4	38,0
Fbg (Clauss g/l)	1,8 – 3,8	2	2
vWF:RCO (IU/ml)	0,5 – 1,4	0,01	0,295
vWF: Ag (IU/ml)	0,6 – 1,5	0,01	0,701
FVIII: C (IU/ml)	0,6 – 1,5	0,052	0,223
RIPA (%)	60 – 90	1	88
Multiméry	prítomné	žiadne	prítomné

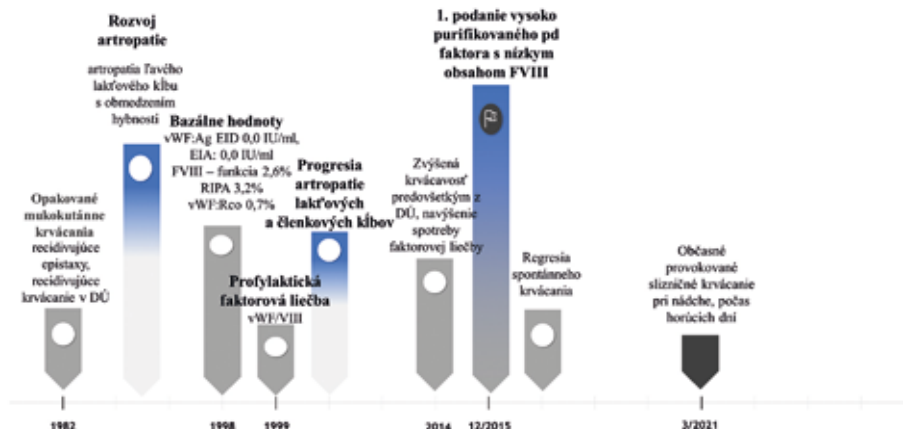
* PT – protrombínový čas, TT – trombínový čas, aPTT – aktivovaný parciálny tromboplastínový čas, Fbg – fibrinogén, vWF:Ag – antigén vWF, vWF:RCO – ristocetín kofaktor, FVIII:C – aktivita faktora VIII, RIPA – agregácia trombocytov po ristocetíne, KF – koagulačný faktor

Graf 1. Dynamika zmien sledovaných laboratórnych parametrov po podaní vysoko purifikovaného pd koncentrátu vWF s nízkym obsahom FVIII



vWF:Ag – antigén vWF, vWF:RCO – ristocetín kofaktor, FVIII:C – aktivita faktora VIII

Graf 2. Časová os s chronológiou podávanej liečby a klinických komplikácií pacienta



ti a členkové kĺby, kde prechádzala až do ankylózy. Vzhľadom na pretrvávajúce častých krvávacích prejavov napriek substitúcii FVIII/vWF v profylaktickom režime bolo po dôkladnom zhodnotení stavu pacientovi od decembra roku 2015 indikované profylaktické podávanie vysoko purifikovaného pd koncentrátu vWF s nízkym obsahom FVIII. Na úvodnej dávke 32 IU/kg vysoko purifikovaného pd koncentrátu vWF s nízkym obsahom FVIII 3-krát za týždeň a neskôr na mierne

akcelerovanej dávke 36 IU/kg 3-krát za týždeň došlo u pacienta takmer ku kompletnému ústupu spontánnych krvávacích prejavov pri dobrej tolerancii lieku. Laboratórne výsledky pacienta s vWCH pred podaním koncentrátu faktora vWF sú uvedené v tabuľke 4. V grafe 1 je znázornená dynamika zmien sledovaných laboratórnych parametrov po podaní vysoko purifikovaného pd koncentrátu vWF s nízkym obsahom FVIII. Dve hodiny po aplikácii boli monitorované hodnoty na

sledovné: vWF:RCO 0,295 IU/ml, vWF: Ag 0,701 IU/ml a FVIII:C 0,223 IU/ml, normalizovala sa hodnota RIPA (88%) a elektroforetickou analýzou boli detegované multiméry vWF, ktoré pred podaním faktora prítomné neboli. Vrchol koncentrácie vWF v plazme bol dosiahnutý medzi 30 minútami až dvomi hodinami po podaní koncentrátu. Progresívne došlo k vzostupu hodnoty FVIII. Tento efekt pretrvával počas nasledujúcich dvoch dní. Najvyššie dosiahnuté hodnoty v priebehu 24 hodín od aplikácie boli: dve hodiny od podania – vWF:RCO 0,295 IU/ml, vWF: Ag 0,701 IU/ml, normalizovala sa hodnota RIPA (88 %) a štyri hodiny od podania bola hodnota FVIII:C 0,324 IU/ml. Profylaktické podávanie vysoko purifikovaného faktora vWF v bežných podmienkach viedlo takmer ku kompletnej eliminácii krvávacích prejavov. Pacient je bez spontánnych hemoragických prejavov, máva občasnú krvácania z nosa pri nádche, po provokácii alebo počas horúcich letných dní. Krvácanie do kĺbov je významne redukované, vyskytuje sa len pri väčšej fyzickej záťaži (napr. práci s kladivom a podobne). V grafe 2 je znázornená časová os s chronológiou podávanej liečby a klinických komplikácií pacienta.

Záver

Ťažká forma von Willebrandovej choroby predstavuje u pacienta vysoké riziko krvávacích prejavov. Základným pilierom liečby je substitučná faktorová liečba. Za posledné roky došlo k významnému pokroku vo vývoji koagulačných faktorov vyrobených z ľudskej plazmy, ale aj rekombinantnými technikami. Jednotlivé produkty sa líšia v pomeroch a aktivite vWF k FVIII, v množstve multimérov s vysokou molekulovou hmotnosťou, farmakokinetickom profile, akumulacnom potenciáli FVIII, regionálnej dostupnosti a finančnej náročnosti. V súčasnosti dostupné faktory s nízkym obsahom FVIII s kvalitnejším a účinnejším protivírusovým spracovaním redukujú riziko prenosu infekcie a výskyt trombotických komplikácií, sú účinnejšie v úprave hemostázy a prevencii krvácania. Umožňujú individuálnejšie dávkovanie s väčším ohľadom na hodnoty vWF a FVIII, čo sme prezentovali aj na prípade uvedeného pacienta.

Podakovanie: Práca bola podporená projektom APVV 16-0020 a projektmi Vega 1/0549/19 a Vega 1/0187/17.

Vyhlasenie o bezkonfliktnosti: nemám potenciálny konflikt záujmov.

Literatúra

1. Zolkova J, Sokol J, Simurda T, et al. The Importance and Complications of Sequencing of von Willebrand Gene in von Willebrand Disease. *Acta Medica Martiniana*. 2019;19(1):5-11.
2. Kubisz P. Hematológia a transfúziológia. Bratislava. Grada, 2006.323 s.
3. Heijdra JH, Cnossen MH, Leebeek FGW. Current and Emerging Options for the Management of Inherited von Willebrand Disease. *Drugs*. 2017;77(14):1531-1547.
4. Favalaro EJ. Towards personalized therapy for von Willebrand disease: a future role for recombinant products. *Blood Transfus*. 2016;14(2):262-276.
5. Favalaro EJ. Rare forms of von Willebrand disease. *Ann Transl Med*. 2018;6(17):345-356.
6. Staško J, Sokol J, Dobrotová M, et al. Von Willebrandova choroba – profylaxia a liečba. *Vask. med*. 2016;8(3):116-121.
7. Lissitchkov T, Klukowska A, Buevich E, et al. An Open – Label Extension Study to Assess the Long – Term Efficacy and Safety of a Plasma – Derived von Willebrand Factor (VWF)/Factor VIII (FVIII) Concentrate in Patients with von Willebrand Disease (SWIFT – VWDext Study). *Journal of Blood Medicine*. 2020;2020(11):345-356.
8. Šimurda T, Dobrotová M, Škorňová I, et al. Diagnostika vrodených krvácavých porúch sekundárnej hemostázy: jednoduchý sprievodca pre bežné klinické laboratória. *Newslab*. 2016;7(2):98-101.
9. Škorňová I, Slávik L. Hemostáza. *P+M s.r.o.*, 2020. 287 s.
10. Kubisz P, Sokol J, Simurda T, et al. Diagnosis and management of von Willebrand disease in Slovakia. *Ann Blood*. 2018;3:9.
11. Smejkal P, Matýšková M, Penka M. Von Willebrandova choroba. *Vnitr Lék*. 2008;54(3):257-264.
12. Mannucci PM. New therapies for von Willebrand disease. *Hematology*. 2019. Dostupné na: <<http://ashpublications.org/hematology/article-pdf/2019/1/590/hem2019000368c.pdf>>. Accessed March 10, 2021.
13. Strýčková A, Šimurda T, Staško J. Úspešné použitie Wilfact – u na dlhodobú profylaxiu závažnej formy von Willebrandovej choroby. *Lekársky obzor*. 2019;2(68):53.
14. Favalaro EJ, Pasalic L, Curnow J. Monitoring Therapy during Treatment of von Willebrand Disease. *Semin Thromb Hemost*. 2017. Dostupné na: <<http://dx.doi.org/10.1055/s.0036-1585080>>. Accessed March 10, 2021.
15. Goudemand J, Scharrer I, Berntorp E, 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(10):2219-2227.
16. Goudemand J, Bridey F, Claeysens S, et al. Management of von Willebrand disease with a factor VIII – poor von Willebrand factor concentrate: Results from a prospective observational post – marketing study. *J Thromb Haemost*. 2020;18(8):1922-1933.
17. Borel-Derlon A., Federici A. B., Roussel-Robert V, 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(6):1115-1124.
18. Peyvandi F, Kouides P, Turecek PL, et al. Evolution of replacement therapy for von Willebrand disease: From plasma fraction to recombinant von Willebrand factor. *Blood Reviews*. 2019. Dostupné na: <<https://doi.org/10.1016/j.blre.2019.04.001>>.
19. Favalaro EJ. Diagnosis or Exclusion of von Willebrand Disease Using Laboratory Testing. *Methods Mol Biol*. 2017;1646:391-402.
20. Simurda T, Dobrotová M, Skornova I, et al. Successful Use of a Highly Purified Plasma von Willebrand Factor Concentrate Containing Little FVIII for the Long Term Prophylaxis of severe (Type 3) von Willebrand's Disease. *Semin Thromb Hemost*. 2016;43(6):639-641.
21. Bridey F, Henriot C, Revois S, et al. Tolerability of a plasma derived von Willebrand factor concentrate (Wilfactin/Wilfact): more than 15 years of clinical development in patients with inherited von Willebrand disease. 62nd Annual Meeting Society of Thrombosis and Haemostasis research Vienna, Belgian Journal of Hematology. 2018. Dostupné na: <<https://www.bjh.be/article-author/f-bridey/>>. Accessed March 10, 2021.

MUDr. Monika Brunclíková

Národné centrum hemostázy a trombózy
Klinika hematológie a transfúziológie JLF UK
a UN Martin
Kollárova 2, 036 59 Martin
simkovamonika@gmail.com