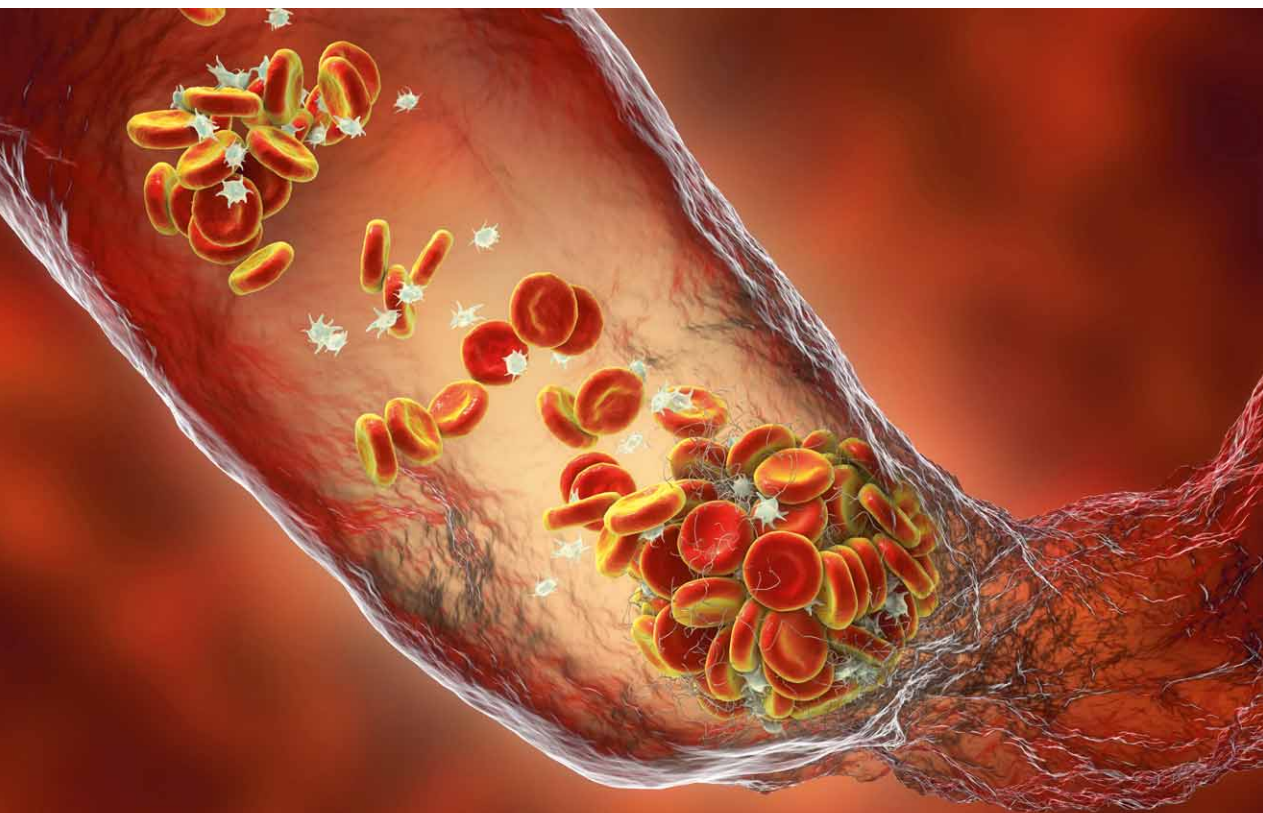


Tomáš Šimurda a kolektiv

Von Willebrandova choroba

diagnostika a léčba



VEYVONDI® (vonicog alfa) JE SCHVÁLEN PRO PREVENCI A LÉČBU KRVÁCENÍ NEBO KRVÁCENÍ PŘI OPERACI

u dospělých (věk 18 let a starší) s von Willebrandovou chorobou (VWD), pokud je léčba desmopressinem (DDAVP) samotným neúčinná nebo není indikována.¹

Přípravek VEYVONDI® se nemá používat k léčbě hemofilie A.¹



Zkrácené informace o léčivém přípravku • VEYVONDI 650 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok • VEYVONDI 1300 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.
Složení: Léčivá látka: vonicogum alfa. Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje nominálně vonicogum alfa 650/1300 mezinárodních jednotek (IU). Specifická aktivita přípravku VEYVONDI je přibližně 110 IU VWF:RCO/mg bílkoviny. Účinnost VWF (IU) se měří pomocí testu aktivity ristocetinového kofaktoru (VWF:RCO) podle Evropského lékopisu. Aktivita ristocetinového kofaktoru rekombinantního lidského von Willebrandova faktoru byla stanovena v porovnání s mezinárodním standardem pro koncentrát von Willebrandova faktoru (WHO). **Indikace:** Prevence a léčba krvácení nebo krvácení při operaci u dospělých (věk 18 let a starší) s von Willebrandovou chorobou (VWD), pokud je léčba desmopressinem (DDAVP) samotným neúčinná nebo není indikována. Přípravek VEYVONDI se nemá používat k léčbě hemofilie A. **Dávkování:** *Léčba krvácivých příhod (léčba dle potřeby)* Zahájení léčby: První dávka přípravku VEYVONDI má být 40 až 80 IU/kg tělesné hmotnosti. Má se dosáhnout substitučních hladin VWF:RCO > 0,6 IU/ml (60 %) a FVIII:C > 0,4 IU/ml (40 %). Pokyny pro dávkování k léčbě malých a velkých krvácení viz SPC. *Profylaktická léčba:* K zahájení dlouhodobé profylaxe krvácení u pacientů s VWD je třeba zvážit se podávání 40 až 60 IU/kg přípravku VEYVONDI dvakrát týdně. V závislosti na stavu pacienta a na klinické odpovědi, včetně průlomového krvácení, mohou být nutné vyšší dávky (nepřekračující 80 IU/kg) nebo vyšší frekvence podávání (až třikrát týdně). *Pediatrická populace:* Bezpečnost a účinnost přípravku VEYVONDI u dětí ve věku od 0 do 18 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Známa alergická reakce na myši nebo křeččí bílkovinu. **Upozornění:** *Hypersenzitivní reakce:* Vyskytly se hypersenzitivní reakce (včetně anafylaxe). Pacienti a/nebo poskytovatelé péče je třeba informovat o časných známkách hypersenzitivních reakcí, které mohou mimo jiné zahrnovat tachykardii, tíseň na hrudi, sípota a/nebo akutní respirační tíseň, hypotenzi, generalizovanou kopřivku, pruritus, rinokonjunktivitidu, angioedém, letargii, nauzeu, zvracení, parestezii, neklid, a mohou progredovat do anafylaktického šoku. V případě šoku je nutné dodržovat standardní lékařský postup pro léčbu šoku. *Trombóza a embolizace:* U pacientů vyžadujících časté dávky přípravku VEYVONDI v kombinaci s rekombinantním faktorem VIII je nutné monitorovat hladinu aktivity FVIII:C v plazmě, aby se předešlo setrvalé nadměrné hladině FVIII:C v plazmě, která může zvyšovat riziko trombotických příhod. Při podávání FVIII souběžně s přípravkem VEYVONDI je třeba používat přípravek obsahující pouze čistý FVIII. Kombinace s přípravkem FVIII, který obsahuje také VWF, představuje další riziko trombotických příhod. *Neutralizační protilátky (inhibitory):* U pacientů s VWD, zejména 3. typu, se mohou rozvinout neutralizační protilátky (inhibitory) proti von Willebrandovu faktoru. Pokud není dosaženo očekávané hladiny (VWF:RCO) v plazmě nebo pokud není odpovídající dávkou dosaženo kontroly krvácení, je třeba provést příslušný test ke stanovení přítomnosti inhibitoru von Willebrandova faktoru. U pacientů s vysokými hladinami neutralizačních protilátek proti VWF nemusí být léčba von Willebrandovým faktorem účinná a k zajištění hemostázy je třeba zvážit jiné možnosti léčby. **Významné interakce:** Nejsou známy žádné interakce přípravků obsahujících lidský von Willebrandův faktor s jinými léčivými přípravky. **Hlavní nežádoucí účinky:** Během léčby přípravkem VEYVONDI se mohou vyskytnout následující nežádoucí účinky: Hypersenzitivita nebo alergické reakce, tromboembolické příhody, tvorba inhibitorů proti VWF. Další nežádoucí účinky viz SPC. **Uchovávání:** Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Chraňte před mrazem. Uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Baxalta Innovations GmbH, Industriestrasse 67, Vídeň, Rakousko. **Registrační čísla:** EU/1/18/1298/001-002. **Poslední revize SPC:** 07/2024. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek nemá stanovenou úhradu z veřejného zdravotního pojištění, je však možné žádat o mimořádnou úhradu podle § 16 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Úplné znění SPC naleznete na www.sukl.cz.**

Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na SÚKL nebo společnosti Takeda e-mailem na AE.CZE@takeda.com. Podezření na nežádoucí účinky hlase také podle národních legislativních požadavků.

REFERENCE: 1. Souhrnná informace o přípravku VEYVONDI®. 2. https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/detail-reg/0232989
Navštíveno 2.10.2024.

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o., Škrétkova 490/12, 120 00 Praha 2

C-APROM/CZ/Vey/0002 | Datum přípravy: 10/2024





Poděkování za podporu

Vydání vysokoškolské učebnice bylo podpořené granty:

- VEGA 1/0436/21
- VEGA 1/0059/25
- Excelentný grant Univerzity Komenského v Bratislave UK/3128/2024

Tomáš Šimurda, Ján Staško, Ingrid Škorňová,
Monika Brunclíková, Miroslava Drotárová,
Kristína Mária Beláková, Vanesa Chudjaková

Von Willebrandova choroba

diagnostika a léčba

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude trestně stíháno.

Automatizovaná analýza textů nebo dat ve smyslu čl. 4 směrnice 2019/790/EU a použití této knihy k trénování AI jsou bez souhlasu nositele práv zakázány.

Doc. MUDr. Tomáš Šimurda, PhD., MPH a kolektiv

VON WILLEBRANDOVA CHOROBA
diagnostika a léčba

Překlad: MUDr. Ing. Eva Ondroušková

Recenzenti:

MUDr. Radomíra Hrdličková – *Centrum pro trombózu a hemostázu a Hemofilické centrum FN, Ostrava*

MUDr. Petr Smejkal, Ph.D. – *Oddělení klinické hematologie FN, Brno*

Vydání odborné knihy schválila Vědecká redakce nakladatelství Grada Publishing, a.s.

© Grada Publishing, a.s., 2025

Cover Photo © depositphotos.com, 2025

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 10 325. publikaci

Odpovědná redaktorka Mgr. Helena Vorlová

Sazba a zlom Josef Lutka

Obrázky překreslila podle podkladů autorů Julie Šonská

Počet stran 120

1. vydání, Praha 2025

Tisk a vazba Graspo CZ, a.s., Zlín

Autoři a nakladatelství děkují společností CSL Behring s.r.o., Octapharma CZ s.r.o., Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.za podporu, která umožnila vydání publikace.

Názvy produktů, firem apod. použité v knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v této knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění však pro autory ani pro nakladatelství nevyplývají žádné právní důsledky.

ISBN 978-80-271-8315-9 (ePub)

ISBN 978-80-271-8314-2 (pdf)

ISBN 978-80-271-5211-7 (print)

Hlavní autor a editor

doc. MUDr. Tomáš Šimurda, PhD., MPH Klinika hematologie a transfúziologie JLF UK a UN Martin

Spoluautoři

prof. MUDr. Ján Staško, PhD.	Klinika hematologie a transfúziologie JLF UK a UN Martin
doc. Ing. Ingrid Škorňová, PhD.	Ústav klinickej biochémie JLF UK a UN Martin
MUDr. Monika Bruncliková, PhD.	Klinika hematologie a transfúziologie JLF UK a UN Martin
MUDr. Miroslava Drotárová, PhD.	Klinika hematologie a transfúziologie JLF UK a UN Martin
MUDr. Kristína Mária Beláková	Klinika hematologie a transfúziologie JLF UK a UN Martin
MUDr. Vanesa Chudjaková	Klinika detskej anestéziologie a intenzívnej medicíny JLF UK a UN Martin

Obsah

Zkratky	9
Poděkování	11
Úvod	12
1 Von Willebrandův faktor	13
1.1 Von Willebrandův faktor v procesu hemostázy	13
1.1.1 Von Willebrandův faktor: úloha v primární a sekundární hemostáze	13
1.1.2 Vliv kvantitativní a kvalitativní poruchy von Willebrandova faktoru	14
1.2 Syntéza a struktura von Willebrandova faktoru	17
1.2.1 Syntéza von Willebrandova faktoru	17
1.2.2 Struktura von Willebrandova faktoru	18
1.2.2.1 Zralá struktura von Willebrandova faktoru	19
1.2.2.2 Destičkový von Willebrandův faktor	20
1.3 Funkce von Willebrandova faktoru v dalších biologických procesech	20
1.3.1 Regulace zánětlivého procesu	20
1.3.2 Účast v angiogenezi	20
1.3.3 Vliv na imunitní odpověď	21
1.3.4 Úloha v patogenezi některých nemocí	21
1.3.5 Účast na regulaci krevního tlaku	21
2 Historie von Willebrandovy choroby	22
2.1 Historie objevení von Willebrandova faktoru	22
2.1.1 Klinický popis nového onemocnění	22
2.1.2 Identifikace von Willebrandova faktoru	22
2.1.3 Rozlišení mezi hemofilii a von Willebrandovou chorobou	23
2.1.4 Vědecké objevy a vývoj v oblasti výzkumu von Willebrandova faktoru	23
2.2 První popis von Willebrandovy choroby a Erik von Willebrand	23
2.2.1 První setkání s rodinou s „novým“ onemocněním	24
2.2.2 Základní charakteristika „nového“ onemocnění	24
2.3 Další milníky napříč historií ve 20. století	26
3 Epidemiologie, klasifikace a dědičnost	27
3.1 Dědičnost	29
3.1.1 Autosomálně dominantní dědičnost	29
3.1.2 Autosomálně recesivní dědičnost	31

4 Klinické projevy	33
4.1 Specifika klinických projevů jednotlivých podtypů von Willebrandovy choroby	34
4.1.1 Klinické projevy von Willebrandovy choroby typu 1	35
4.1.2 Klinické projevy von Willebrandovy choroby typu 2	36
4.1.3 Klinické projevy von Willebrandovy choroby typu 3	37
4.2 Specifikace klinických projevů u žen	38
4.2.1 Kontraceptiva	39
4.2.2 Těhotenství a von Willebrandova choroba	39
4.3 Klinické projevy při získaném von Willebrandově syndromu	40
4.4 Destičkový typ von Willebrandovy choroby	42
4.5 Heydeův syndrom	42
4.6 ISTH Bleeding Assessment Tool – klinické hodnocení rizika krvácení u pacientů s krvácivými poruchami hemostázy	44
4.6.1 Klinická kritéria ISTH BAT	44
4.6.2 Hodnocení ISTH Bleeding Assessment Tool	48
5 Laboratorní diagnostika	49
5.1 Screeningové testy	51
5.2 Specifické testy	52
5.2.1 Funkční testy von Willebrandova faktoru	53
5.2.2 Antigenní testy von Willebrandova faktoru	59
5.2.3 Aktivita faktoru VIII	60
5.3 Další testy	61
5.4 Analýza multimerů von Willebrandova faktoru	63
5.5 Diagnostika destičkového typu von Willebrandovy choroby	66
5.6 Diagnostika získaného von Willebrandova syndromu	67
5.6.1 Diagnostika Heydeova syndromu	67
5.7 Genetické pozadí von Willebrandovy choroby	68
5.7.1 Korelace mezi fenotypem a genotypem	72
6 Management léčby	73
6.1 Desmopresin	73
6.2 Léčba koncentráty koagulačních faktorů	74
6.3 Další možnosti léčby	78
6.3.1 Inhibitory fibrinolýzy	78
6.3.2 Hormonální léčba	78
6.3.3 Transfúze koncentráty trombocytů	79
6.4 Perioperační management	79
6.5 Riziko tromboembolie a její management	82
6.6 Management těhotenství a porodu	83
6.6.1 Péče o novorozence	86
6.7 Léčba krvácení z trávicího traktu souvisejícího s angiodysplazií	87
6.8 Profylaktická léčba	88

6.8.1	Význam dlouhodobé profylaxe	89
6.9	Management léčby alopriilátů proti von Willebrandovu faktoru	91
6.10	Management léčby destičkového typu von Willebrandovy choroby	92
6.11	Management léčby získaného von Willebrandova syndromu a Heydeova syndromu	93
6.11.1	Náhrada aortální chlopně	93
6.11.2	Management gastrointestinálního krvácení	94
6.11.3	Léčba získaného von Willebrandova syndromu	94
6.12	Výzkum v oblasti nových možností léčby von Willebrandovy choroby ...	95
6.12.1	Genová terapie	95
6.12.2	Buněčná terapie	96
6.12.3	Kompenzace nedostatku FVIII	96
6.12.4	Zabránění degradaci von Willebrandova faktoru	98
6.12.5	Zvýšení endogenního von Willebrandova faktoru	99
Literatura		101
Rejstřík		107
Souhrn		109
Summary		111

Zkratky

4PLC	metoda čtyřparametrové logistické křivky
AAV	adeno-associated virus
AD	autosomálně dominantní dědičnost
ADAMTS13	metaloproteináza
APTT	aktivovaný parciální tromboplastinový čas
AR	autosomálně recesivní dědičnost
AvWS	získaný von Willebrandův syndrom
BMI	index tělesné hmotnosti
cDNA	komplementární DNA
CNS	centrální nervový systém
CT	closure time
Crispr-Cas9	clustered regularly interspaced short palindromic repeats-associated protein 9
DDAVP	desmopresin
DT-vWCh	destičkový typ vWCh
EAHAD	Evropská asociace pro hemofilii a příbuzné choroby
ECFC	endothelial colony forming cells
ECMO	extrakorporální membránová oxygenace
ER	endoplazmatické retikulum
F	faktor
FIIa	trombin
FVIII:Ac	aktivita FVIII
GnRH	gonadotropin uvolňující hormon
GIT	gastrointestinální trakt
GP	glykoprotein
HMW	multimery s vysokou molekulovou hmotností
HRP	křenosá peroxidáza
H ₂ O ₂	peroxid vodíku
IL	interleukin
i.v.	intravenózní
IMW	multimery se střední molekulovou hmotností
ISTH	Mezinárodní společnost pro trombózu a hemostázu
ISTH BAT	ISTH Bleeding Assessment Tool
LMW	multimery s nízkou molekulovou hmotností
LVAD	levokomorová srdeční podpora
mAb	monoklonální protilátka
MGUS	monoklonální gamapatie nejistého významu
MT	multidisciplinární tým
N	norma
NGS	sekvenování nové generace
NHP	normální lidská plazma
O.D.	optická hustota

PPH	poporodní krvácení
PRP	plazma bohatá na krevní destičky
rFVIII	rekombinantní FVIII
RIPA	ristocetinem indukovaná agregace trombocytů
RLU	relativní světelná jednotka
s.c.	subkutánní
SDS	dodecylsírán sodný
sm	rozmazaný vzor
TALENs	transcription activator-like effector nucleases
TMB	tetrametylbenzidín
TTP	trombotická trombocytopenická purpura
TxA	kyselina tranexamová
UL	ultravelké multimery
VWD-PN	von Willebrand disease prophylaxis network
vWF	von Willebrandův faktor
vWF:Ag	antigen vWF
vWF:CBA	vazba kolagenu na vWF
vWF:GPIbR	ristocetin kofaktorová aktivita vWF s mikropartikulemi
vWF:PBA	vazba vWF na trombocyty
vWF:RCo	ristocetinový kofaktor vWF
vWFpp	propeptid vWF
vWCh	von Willebrandova choroba