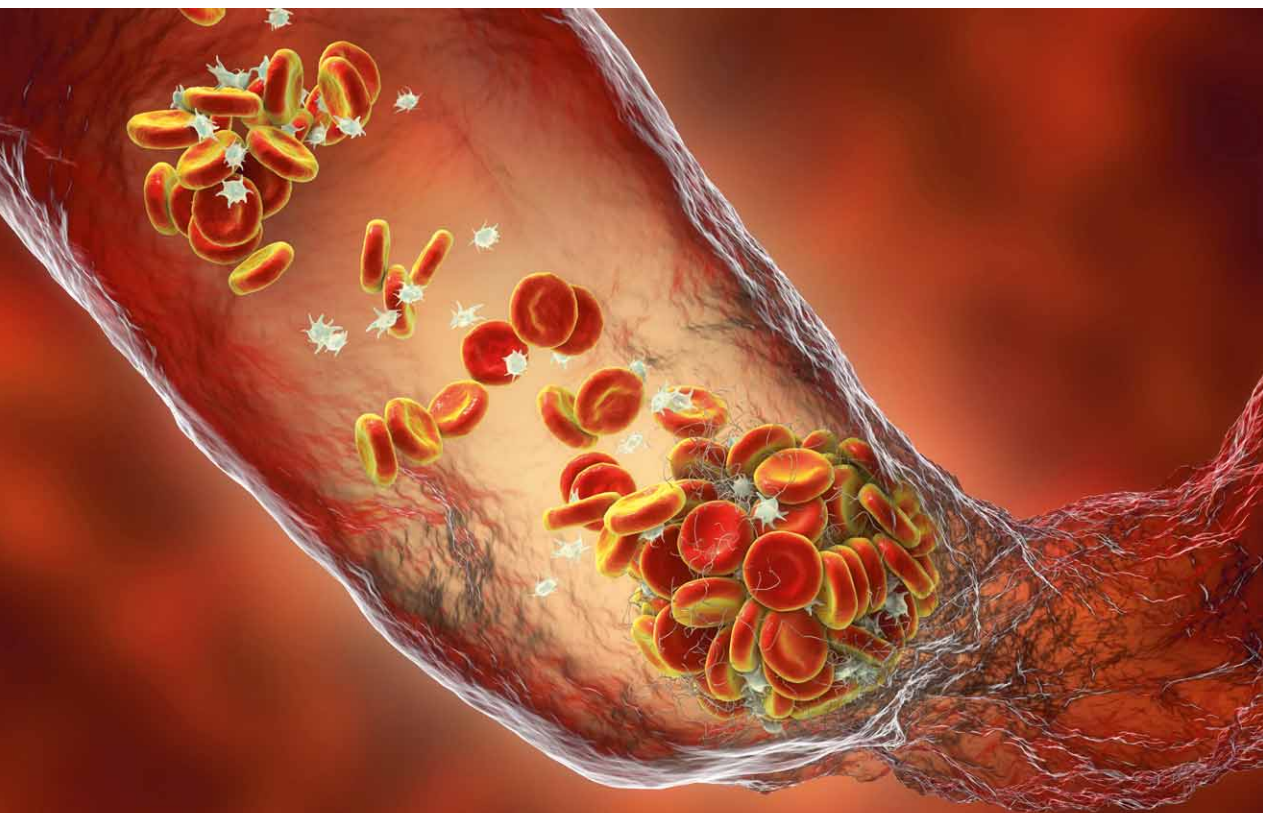


Tomáš Šimurda a kolektív

Von Willebrandova choroba

diagnostika a liečba



veyvondi®

vonikog alfa (rekombinantný
von Willebrandov faktor)

PRVÝ
REKOMBINANTNÝ LUDSKÝ
VON WILLEBRANDOV
FAKTOR²

LIEK VEYVONDI® (vonikog alfa) JE INDIKOVANÝ NA PREVENCIU A LIEČBU HEMORÁGIE ALEBO KRVÁCANIA PRI OPERÁCII

u dospelých (vo veku 18 rokov a starších)
s von Willebrandovou chorobou (VWD), keď je samotná liečba
desmopresínom (DDAVP) neúčinná alebo kontraindikovaná.¹

Liek VEYVONDI® by nemal byť používaný na liečbu hemofílie A.¹



Skrátená informácia o lieku • VEYVONDI 650 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok • VEYVONDI 1300 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok • Zloženie lieku: VEYVONDI 650 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok Každá injekčná liekovka s práškom nominálne obsahuje 650 medzinárodných jednotiek (IU) vonikogu alfa. Po rekonstitúcii s 5 ml rozpúšťadla (súčasť balenia) obsahuje VEYVONDI približne 130 IU/ml vonikogu alfa. VEYVONDI 1300 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok Každá injekčná liekovka s práškom nominálne obsahuje 1300 medzinárodných jednotiek (IU) vonikogu alfa. Po rekonstitúcii s 10 ml rozpúšťadla (súčasť balenia) obsahuje VEYVONDI približne 130 IU/ml vonikogu alfa. **Lieková forma:** Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok. Prášok je biely až takmer biely lyofilizovaný prášok. Rozpúšťadlo je čirý a bezfarebný roztok. **Indikácie:** Prevencia a liečba hemorágie alebo krvácania pri operácii u dospelých (vo veku 18 rokov a starších) s von Willebrandovou chorobou (VWD), keď je samotná liečba desmopresínom (DDAVP) neúčinná alebo kontraindikovaná. VEYVONDI by nemal byť používaný na liečbu hemofílie A. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Známa alergická reakcia na myšie a škrečie proteíny. **Osobitné upozornenia:** Reakcie z precitlivosti (vrátane anafylaxie). Pacienti a/alebo ich opatrovatelia by mali byť informovaní o skorých prejavoch reakcií z precitlivosti, ktoré môžu zahŕňať, ale nie sú obmedzené na tachykardiu, tlak v hrudníku, dýchavičnosť a/alebo akútnu respiračnú tiesňu, hypotenziu, generalizovaný žihľavku, pruritus, rinokonjunktivitídu, angioedém, letargiu, nauzeu, vracanie, parestéziu, nepokoj a môžu prísť do anafylaktického šoku. V prípade šoku sa má použiť bežná medicínska liečba šoku. VEYVONDI obsahuje stopové množstvá myšieho imunoglobulínu G a škrečích proteínov (množstvo menšie alebo rovnajúce sa 2 ng IU VEYVONDI). U pacientov liečených týmto liekom sa môžu vyvinúť reakcie z precitlivosti na tieto proteíny cicavcov iného ako ľudského pôvodu. **Trombóza a embolizmus:** U pacientov so známymi rizikovými faktormi pre trombózu zistenými klinicky alebo laboratórnym vyhodnotením vrátane nízkych hladín ADAMTS13 existuje riziko výskytu trombotických udalostí. Je preto nutné monitorovať rizikových pacientov, kvôli výskytu časných prejavov trombózy, a na základe súčasných odporúčaní a štandardov starostlivosti sa musia dodržiavať profylaktické opatrenia proti tromboembolizmu. U pacientov, ktorí vyžadujú časté dávky lieku VEYVONDI v kombinácii s rekombinantným faktorom VIII, sa má sledovať plazmatická hladina aktivity FVIII:C, aby sa zabránilo pretrvávajúcej nadmernej plazmatickej hladine FVIII:C, čo môže zvýšiť riziko trombotických udalostí. Ktorúkoľvek liek obsahujúci FVIII podávaný v kombinácii s liekom VEYVONDI by mal byť liek obsahujúci len samotný FVIII. Kombinácia s liekom obsahujúcim FVIII aj WWF predstavuje ďalšie riziko trombotických udalostí. **Neutralizácia protilátok (inhibitorov)** U pacientov s von Willebrandovou chorobou, obzvlášť typu 3, sa môžu vytvárať neutralizujúce protilátky (inhibitory) proti von Willebrandovmu faktoru. Ak sa nedosiahne očakávaná plazmatická hladina (WWR-Co) alebo ak krvácanie nie je vhodné dávku kontrolované, musí sa vykonať testovanie na prítomnosť inhibítora von Willebrandovho faktora. **Informácie o pomocnej látke, ktoré je potrebné zvážiť** Tento liek obsahuje 5,2 mg sodíka na každú injekčnú liekovku 650 IU alebo 10,4 mg sodíka na každú injekčnú liekovku 1300 IU, čo zodpovedá 2,2 % maximálneho denného príjmu 2 g sodíka dospelého jedinca na základe odporúčania organizácie WHO za predpokladu, že telesná hmotnosť je 70 kg a dávka je 80 IU/kg telesnej hmotnosti. **Interakcie:** Nie sú známe žiadne interakcie medzi liekmi obsahujúcimi ľudský von Willebrandov faktor a inými liekmi. **Nežiaduce účinky:** Počas liečby liekom VEYVONDI sa môžu vyskytnúť nasledujúce nežiaduce reakcie: precitlivosť alebo alergické reakcie, tromboembolické udalosti, vytvorenie inhibítorov voči WWF. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Dávku a frekvenciu podania je potrebné individualizovať na základe klinického posúdenia, berúc do úvahy hmotnosť pacienta, typ a závažnosť epizód krvácania/chirurgického zásahu a na základe sledovania vhodných klinických a laboratórných opatrení. U pacientov s podváhou alebo nadváhou môže dávka založená na telesnej hmotnosti vyžadovať úpravu. Všeobecne platí, že 1 IU/kg (WWR-Co/VEYVONDI/vonikogu alfa) zvýši plazmatické WWR-Co o 0,02 IU/ml (2%). **Liečba epizód krvácania (liečba podľa potreby)** Zabitok liečby. Prvá dávka lieku VEYVONDI by mala byť 40 až 80 IU/kg telesnej hmotnosti. Je potrebné dosiahnuť substitučnú hladinu > 0,6 IU/ml (60%) a FVIII:C > 0,4 IU/ml (40%). VEYVONDI sa má podávať na kontrolu krvácania s rekombinantným faktorom VIII, ak sú hladiny FVIII:C < 40 % alebo nie sú známe. Dávka rFVIII sa má vypočítavať na základe rozdielu medzi východiskovou hladinou FVIII:C pacienta a požadovanou maximálnou hladinou FVIII:C, aby sa dosiahla primeraná hladina FVIII:C v plazme na základe približnej strednej obnovy 0,02 (IU/ml)/(IU/kg). Podávať sa má celá dávka lieku VEYVONDI a potom do 10 minút rFVIII. Nasledujúca dávka 40 IU až 60 IU/kg lieku VEYVONDI by mala byť infúzne podaná každých 8 až 24 hodín. Pri závažných epizódach krvácania udržiavajte minimálnu hladinu WWR-Co na viac ako 50 % tak dlho, pokiaľ to bude potrebné. **Pred chirurgickým zákrokom** Pacientom s neprimeranými hladinami FVIII by sa 12–24 hodín pred začiatkom plánovanej operácie mala podať dávka 40–60 IU/kg VEYVONDI (predoperačná dávka), aby sa zabezpečili predoperačné endogénne hladiny FVIII na úrovni najmenej 0,4 IU/ml pre malý chirurgický zákrok a najmenej 0,8 IU/ml pre veľký chirurgický zákrok. **Počas a po chirurgickom zákroku** Po začatí chirurgického zákroku by sa mal monitorovať plazmatické hladiny WWR-Co a FVIII:C a intraoperačný a pooperačný substitučný režim by mal byť individuálne upravený podľa farmakokinetických (FK) výsledkov, intenzity a trvania hemostázy a štandardnej starostlivosti inštitúcie. Vo všeobecnosti, pre pooperačný substitučný režim by mal byť rozsah frekvencie dávkovania lieku VEYVONDI od dvakrát denne až po každých 48 hodín. **Profylaktická liečba** Na začatie dlhodobého profylaxie proti krvácaniu u pacientov s VWD sa má zvažovať podávanie dávok VEYVONDI 40 až 60 IU/kg dvakrát týždenne. V závislosti od stavu pacienta a klinickej odpovede vrátane krvácania medzi podaniami sa môžu vyžadovať vyššie dávky (nepresahujúce 80 IU/kg) a/alebo zvýšená frekvencia dávok (najviac trikrát týždenne). **Pediatrická populácia** Bezpečnosť a účinnosť lieku VEYVONDI u detí a dospievajúcich vo veku od 0 do 18 rokov nebola doteraz stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje. **Spôsob podávania** VEYVONDI je na intravenózne použitie. Rekonštituovaný liek sa má pred podaním vizuálne skontrolovať. Rýchlosť podávania musí byť dostatočne nízka, aby sa zaistilo pohodlie pacienta, maximálne 4 ml/min. **Fertilita, gravidita, laktácia:** Gravidita: S liekom VEYVONDI sa neuskutočnilo žiadne reprodukčné štúdie na zvieratkách. Skúsenosti týkajúce sa liečby počas gravidity alebo laktácie nie sú k dispozícii. VEYVONDI sa má podávať gravidným ženám len vtedy, ak je to jasne indikované, berúc do úvahy, že u týchto pacientok je pri podávaní zvýšené riziko hemoragických udalostí. **Údolie:** Nie je známe, či sa liek VEYVONDI vylučuje do ľudského mlieka. Preto sa má VEYVONDI podávať laktujúcim ženám s nedostatkom von Willebrandovho faktora len vtedy, ak je to jasne indikované. **Zdravotníckymi pracovníkmi majú zvažovať ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.** Hlásenie akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie sa vyžaduje aj spoločnosťou Takeda e-mailom na AE.SVK@takeda.com. **Dátum poslednej revízie textu:** 11. 07. 2024. **Dátum vypracovania aktualizácie reklamy:** 16. 07. 2025. Pred predpisaním lieku sa oboznámiť s úplným znením Súhrnu charakteristických vlastností lieku uvedenom na stránke ŠÚKL, resp. EMA, alebo dostupnom u lokálneho zástupcu: Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o., Svätoplukova II., 18892/2 A, 821 08 Bratislava, Slovenská republika, tel.: +421 2 206 026 00.

REFERENCIE: 1. Súhrn charakteristických vlastností lieku VEYVONDI®. 2. https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/databazy-a-servisy/vyhľadavanie-liekov-zdravotnickych-pomocok-a-zmien-v-lievkovy-databaze/vyhľadavanie-v-databaze-registrovanych-liekov?page_id=242&lie_nazov=&ato_nazov=&lie_kod=&ato_kod=B02BD10&lie_rc=&drz_kod=CAPROM/SK/VEY/0001 | Dátum prípravy: 6/2025

Liek Veyvondi nemá k dátumu 1. 7. 2025 úradne stanovenú cenu a nie je hradený z verejného zdravotného poistenia.

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Svätoplukova II. 18892/2 A, 821 08 Bratislava





Pod'akovanie za podporu

Vydanie vysokoškolskej učebnice bolo podporené grantmi:

- 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 liečba

Upozornenie pre čitateľov a používateľov tejto knihy

Všetky práva vyhradené. Žiadna časť tejto tlačenej či elektronickej knihy nesmie byť reprodukováná a šírená v papierovej, elektronickej či inej podobe bez predchádzajúceho písomného súhlasu nakladateľa. Neoprávnené použitie tejto knihy bude trestne stíhané.

Automatizovaná analýza textov alebo dát v zmysle čl. 4 smernice 2019/790/EÚ a použitie tejto knihy na tréning AI sú bez súhlasu nositeľa práv zakázané.

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

VON WILLEBRANDOVA CHOROBA

diagnostika a liečba

Recenzenti:

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

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

Vydanie odbornej knihy schválila Vedecká redakcia nakladateľstva Grada Publishing, a.s.

© Grada Publishing, a.s., 2025

Cover Photo @ deposiphotos.com, 2025

Vydala Grada Slovakia s.r.o.

Moskovská 29, Bratislava

ISBN 978-80-8305-065-5

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

ISBN 978-80-271-5849-2

ako svoju 10 326. publikáciu

Zodpovedná redaktorka Mgr. Mira Kováčiková

Sadzb a zalomenie Josef Lutka

Obrázky prekreslila podľa podkladov autorov Julie Šonská

Počet strán 118

1. vydanie, Bratislava, Praha 2025

Tisk a vazba Grasp CZ, a.s., Zlín

Autori a nakladateľstvo ďakujú spoločnosťam CSL Behring Slovakia s.r.o., Grifols International S.A. a Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o. za podporu, ktorá umožnila vydanie publikácie.

Názvy produktov, firiem a pod., použité v tejto knihe, môžu byť ochrannými známkami alebo registrovanými ochrannými známkami príslušných vlastníkov, čo však nie je zvláštnym spôsobom vyznačené.

Postupy a príklady v knihe, rovnako aj informácie o liekoch, ich formách, dávkovaní a aplikácii sú zostavené s najlepším vedomím autorov. Z ich praktického uplatnenia nevyplývajú pre autorov ani pre nakladateľstvo žiadne právne dôsledky.

ISBN 978-80-271-8317-3 (ePub)

ISBN 978-80-271-8316-6 (pdf)

Hlavný autor a editor

doc. MUDr. Tomáš Šimurda, PhD., MPH

Klinika hematológie a transfúziológie JLF
UK a UN Martin

Spoluautori

prof. MUDr. Ján Staško, PhD.

Klinika hematológie a transfúziológie
JLF UK a UN Martin

doc. Ing. Ingrid Škorňová, PhD.

Ústav klinickej biochémie JLF UK
a UN Martin

MUDr. Monika Brunclíková, PhD.

Klinika hematológie a transfúziológie
JLF UK a UN Martin

MUDr. Miroslava Drotárová, PhD.

Klinika hematológie a transfúziológie
JLF UK a UN Martin

MUDr. Kristína Mária Beláková

Klinika hematológie a transfúziológie
JLF UK a UN Martin

MUDr. Vanesa Chudjaková

Klinika detskej anestéziológie
a intenzívnej medicíny JLF UK
a UN Martin

Obsah

Skratky	9
PodĎakovanie	11
Úvod	12
1 Von Willebrandov faktor	13
1.1 Von Willebrandov faktor v procese hemostázy	13
1.1.1 Von Willebrandov faktor: úloha v primárnej a sekundárnej hemostáze	13
1.1.2 Vplyv kvantitatívnej a kvalitatívnej poruchy von Willebrandovho faktora	14
1.2 Syntéza a štruktúra von Willebrandovho faktora	17
1.2.1 Syntéza von Willebrandovho faktora	17
1.2.2 Štruktúra von Willebrandovho faktora	18
1.2.2.1 Zrelá štruktúra von Willebrandovho faktora	19
1.2.2.2 Doštičkový von Willebrandov faktor	20
1.3 Funkcia von Willebrandovho faktora v iných biologických procesoch	20
1.3.1 Regulácia zápalového procesu	20
1.3.2 Účasť v angiogenéze	20
1.3.3 Vplyv na imunitnú odpoveď	21
1.3.4 Úloha v patogenéze niektorých ochorení	21
1.3.5 Účasť v regulácii krvného tlaku	21
2 História von Willebrandovej choroby	22
2.1 História objavenia von Willebrandovho faktora	22
2.1.1 Klinický opis nového ochorenia	22
2.1.2 Identifikácia von Willebrandovho faktora	22
2.1.3 Rozlíšenie medzi hemofiliou a von Willebrandovou chorobou	23
2.1.4 Vedecké objavy a vývoj v oblasti výskumu von Willebrandovho faktora	23
2.2 Prvý opis von Willebrandovej choroby a Erik von Willebrand	23
2.2.1 Prvé stretnutie s „novým“ ochorením	24
2.2.2 Základná charakteristika „nového“ ochorenia	24
2.3 Ďalšie míľniky naprieč históriou v 20. storočí	26
3 Epidemiológia, klasifikácia a dedičnosť	27
3.1 Dedičnosť	29
3.1.1 Autozomálne dominantná dedičnosť	29
3.1.2 Autozomálne recesívna dedičnosť	31

4 Klinické prejavy	33
4.1 Špecifiká klinických prejavov jednotlivých podtypov von Willebrandovej choroby	34
4.1.1 Klinické prejavy von Willebrandovej choroby typu 1	35
4.1.2 Klinické prejavy von Willebrandovej choroby typu 2	36
4.1.3 Klinické prejavy von Willebrandovej choroby typu 3	37
4.2 Špecifikácia klinických prejavov u žien	38
4.2.1 Kontraceptíva	39
4.2.2 Tehotenstvo a von Willebrandova choroba	39
4.3 Klinické prejavy pri získanom von Willebrandovom syndróme	40
4.4 Doštičkový typ von Willebrandovej choroby	42
4.5 Heydeho syndróm	42
4.6 ISTH Bleeding Assessment Tool – klinické hodnotenie rizika krvácania u pacientov s krváčovými poruchami hemostázy	44
4.6.1 Klinické kritériá ISTH BAT	44
4.6.2 Hodnotenie ISTH Bleeding Assessment Tool	48
5 Laboratórna diagnostika	49
5.1 Skriningové testy	51
5.2 Špecifické testy	52
5.2.1 Funkčné testy von Willebrandovho faktora	53
5.2.2 Antigénne testy von Willebrandovho faktora	59
5.2.3 Aktivita faktora VIII	60
5.3 Doplňujúce testy	61
5.4 Analýza multimérov von Willebrandovho faktora	63
5.5 Diagnostika doštičkového typu von Willebrandovej choroby	66
5.6 Diagnostika získaného von Willebrandovho syndrómu	67
5.6.1 Diagnostika Heydeho syndrómu	67
5.7 Genetické pozadie von Willebrandovej choroby	68
5.7.1 Korelácia medzi fenotypom a genotypom	72
6 Manažment liečby	73
6.1 Dezmopresín	73
6.2 Liečba koncentrátmi koagulačných faktorov	74
6.3 Ďalšie možnosti liečby	78
6.3.1 Inhibítory fibrinolýzy	78
6.3.2 Hormonálna liečba	78
6.3.3 Transfúzia trombocytového koncentrátu	79
6.4 Perioperačný manažment	79
6.5 Riziko tromboembolizmu a manažment jeho liečby	82
6.6 Manažment tehotenstva a pôrodu	83
6.6.1 Starostlivosť o novorodenca	86
6.7 Liečba krvácania z tráviaceho traktu súvisiaceho s angiodyspláziou	87
6.8 Profylaktická liečba	88
6.8.1 Význam dlhodobej profylaxie	89

6.9	Manažment liečby alopriilátky proti von Willebrandovmu faktoru	91
6.10	Manažment liečby doštičkového typu von Willebrandovej choroby	92
6.11	Manažment liečby získaného von Willebrandovho syndrómu a Heydeho syndrómu	93
6.11.1	Náhrada aortálnej chlopne	93
6.11.2	Manažment gastrointestinálneho krvácania	94
6.11.3	Liečba získaného von Willebrandovho syndrómu	94
6.12	Výskum v oblasti nových možností liečby von Willebrandovej choroby	95
6.12.1	Génová terapia	96
6.12.2	Bunková terapia	96
6.12.3	Kompenzácia nedostatku faktora VIII	98
6.12.4	Zabránenie degradácii von Willebrandovho faktora	98
6.12.5	Zvýšenie endogénneho von Willebrandovho faktora	99
	Literatúra	101
	Register	107
	Súhrn	109
	Summary	111

Skratky

4PLC	metóda štvorparametrovej logistickej krivky
AAV	adeno-associated virus
AD	autozomálne dominantná dedičnosť
ADAMTS13	metaloproteináza
APTT	aktivovaný parciálny tromboplastínový čas
AR	autozomálne recesívna dedičnosť
AvWS	získaný von Willebrandov syndróm
BMI	index telesnej hmotnosti
cDNA	komplementárna DNA
CNS	centrálny nervový systém
CT	closure time
Crispr-Cas9	Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats – associated protein 9
DDAVP	dezmozpresín
DT-vWCh	doštičkový typ vWCh
EAHAD	Európska asociácia pre hemofiliu a príbuzné poruchy
ECFC	Endothelial Colony Forming Cells
ECMO	mimotelová membránová oxygenácia krvi
ER	endoplazmatické retikulum
F	faktor
FIIa	trombín
FVIII:Ac	aktivita FVIII
GnRH	gonadotropín uvoľňujúci hormón
GIT	gastrointestinálny trakt
GP	glykoproteín
HMW	multiméry s vysokou molekulovou hmotnosťou
HRP	konjugovaná chrenová peroxidáza
H ₂ O ₂	peroxid vodíka
IL	interleukín
i. v.	intravenózne
IMW	multiméry so strednou molekulovou hmotnosťou
ISTH	Medzinárodná spoločnosť pre trombózu a hemostázu
ISTH BAT	ISTH Bleeding Assessment Tool
LMW	multiméry s nízkou molekulovou hmotnosťou
LVAD	prístroj na podporu ľavej komory
mAb	monoklonálna protilátka
MGUS	monoklonálna gamapatia neistého významu
MT	multidisciplinárny tím
N	norma
NGS	sekvenovanie novej generácie
NHP	normálna ľudská plazma
O. D.	optická hustota

PPH	postpartálne krvácanie
PRP	plazma bohatá na krvné doštičky
rFVIII	rekombinantný FVIII
RIPA	ristocetínom indukovaná agregácia trombocytov
RLU	relatívna svetelná jednotka
s. c.	subkutánne
SDS	dodecylsírany sodný
sm	rozmazaný vzor
TALENs	Transcription Activator-Like Effector Nucleases
TMB	tetrametylbenzidín
TTP	trombotická trombocytopenická purpura
TxA	kyselina tranexámová
UL	multiméry s extrémnou veľkosťou
VWD-PN	The von Willebrand disease prophylaxis network
vWF	von Willebrandov faktor
vWF:Ag	antigén vWF
vWF:CBA	väzba kolagénu na vWF
vWF:GPIbR	aktivita ristocetínového kofaktora vWF s mikropartikulami
vWF:PBA	väzba vWF na trombocyty
vWF:RCO	ristocetínový kofaktor vWF
vWFpp	propeptid vWF
vWCh	von Willebrandova choroba