

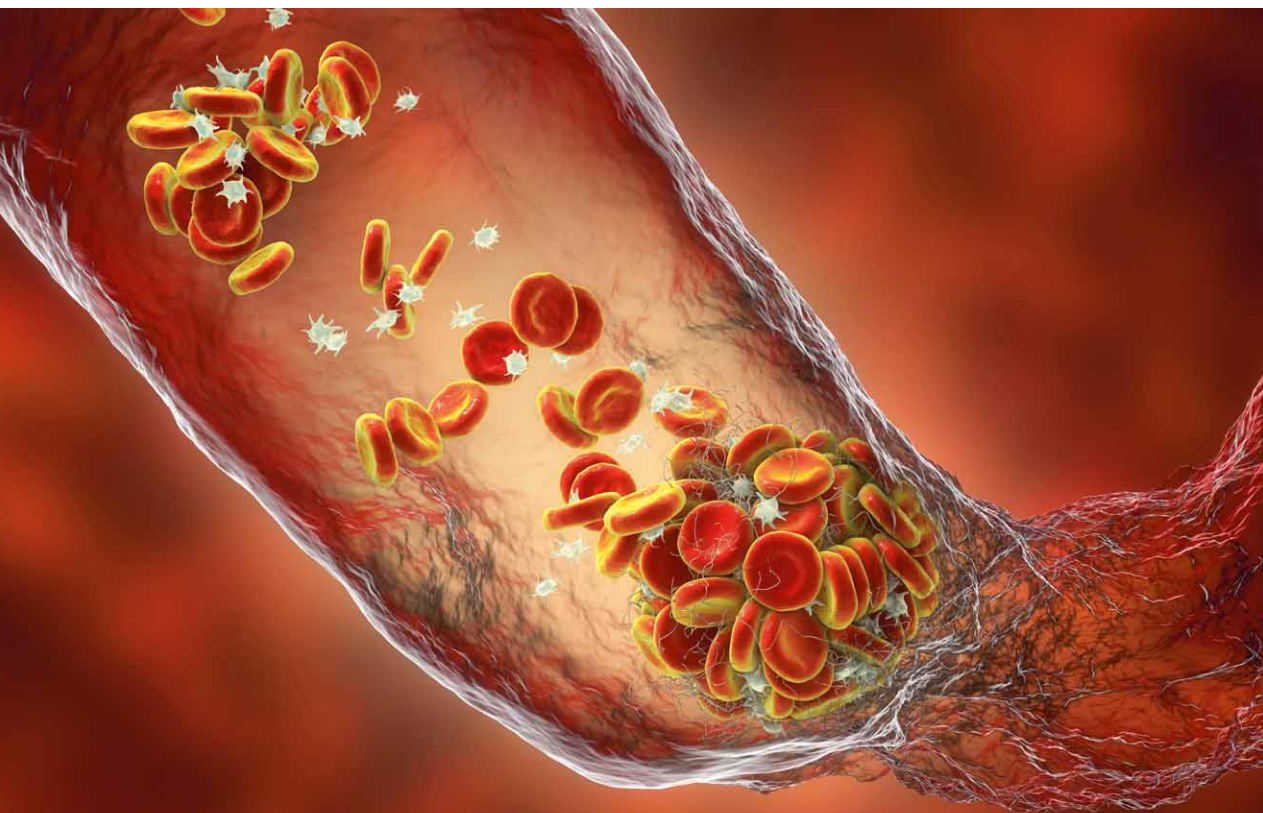
Tomáš Šimurda a kolektiv

---

# Von Willebrandova choroba

diagnostika a léčba

---



**veyvondi**<sup>®</sup>  
vonigog alfa (rekombinantní  
von Willebrand faktor)

**PRVNÍ A JEDINÝ  
REKOMBINANTNÍ LIDSKÝ  
VON WILLEBRANDŮV  
FAKTOR<sup>2</sup>**

## VEYVONDI<sup>®</sup> (vonigog 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 desmopresinem (DDAVP) samotným neúčinná nebo není indikována.<sup>1</sup>

Přípravek VEYVONDI<sup>®</sup> se nemá používat k léčbě hemofilie A.<sup>1</sup>



**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: vonigogum alfa. Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje nominálně vonigogum 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 desmopresinem (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 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). Pacienty a/nebo poskytovatele 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 přípravku obsahující 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](http://www.sukl.cz).**

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

**REFERENCE:** 1. Souhrnná informace o přípravku VEYVONDI<sup>®</sup>. 2. [https://prehledy.sukl.cz/prehled\\_leciv.html#/detail-reg/0232989](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 Brunclíková, 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

<b>Zkratky</b> .....	<b>9</b>
<b>Poděkování</b> .....	<b>11</b>
<b>Úvod</b> .....	<b>12</b>
<b>1 Von Willebrandův faktor</b> .....	<b>13</b>
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
<b>2 Historie von Willebrandovy choroby</b> .....	<b>22</b>
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
<b>3 Epidemiologie, klasifikace a dědičnost</b> .....	<b>27</b>
3.1 Dědičnost .....	29
3.1.1 Autosomálně dominantní dědičnost .....	29
3.1.2 Autosomálně recesivní dědičnost .....	31

<b>4</b>	<b>Klinické projevy</b>	<b>33</b>
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	Kontraseptiva	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
<b>5</b>	<b>Laboratorní diagnostika</b>	<b>49</b>
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
<b>6</b>	<b>Management léčby</b>	<b>73</b>
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 aloprotilátek 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
<b>Literatura</b>	.....	<b>101</b>
<b>Rejstřík</b>	.....	<b>107</b>
<b>Souhrn</b>	.....	<b>109</b>
<b>Summary</b>	.....	<b>111</b>

## 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	křenová peroxidáza
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	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	dodecylsíran 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

## Poděkování

V úvodu bych rád vyjádřil upřímné poděkování všem, kteří mě při vzniku této knihy podporovali. Osobní poděkování patří mé rodině – za jejich neustálou lásku, porozumění, trpělivost a podporu po celou dobu psaní knihy. Bez jejich povzbuzování, které bylo pro mě nenahraditelné, bych nemohl knihu úspěšně dokončit.

Při příležitosti 100. výročí prvního popisu von Willebrandovy choroby si s pokorou uvědomujeme, jak dlouhý a náročný kus cesty medicína urazila v porozumění, diagnostice a léčbě tohoto dědičného krvácivého onemocnění. Pokrok, kterého jsme dosáhli, je výsledkem stoleté vytrvalé práce a odhodlání jednotlivců – lékařů, výzkumníků, zdravotnického personálu, pacientů a jejich rodin – jako i podpory ze strany odborných a veřejných institucí. Upřímně děkuji všem, kteří svojí prací, zkušenostmi a ochotou přispěli k tomu, aby péče o pacienty s von Willebrandovou chorobou dosáhla dnešní úrovně.

Dále bych chtěl poděkovat všem spoluautorům, již se aktivně podíleli na přípravě této vysokoškolské učebnice. Za autorský kolektiv patří zvláštní poděkování: **prof. MUDr. Jánů Staškovi, PhD., doc. Ing. Ingrid Škorňové, PhD., MUDr. Monice Brunclíkové, PhD., MUDr. Miroslave Drotárové, PhD., MUDr. Kristíne Márii Belákové a MUDr. Vanese Chudjakové**, kteří svými odbornými příspěvky významně přispěli k této knize.

Na závěr bych rád poděkoval slovenským a českým zastoupením společností **CSL Behring, Takeda a Octapharma** za finanční podporu.

Tato kniha je určena jako učební text studentům lékařských a zdravotnických fakult a dále pedagogům, lékařům a všem odborníkům, kteří se zajímají o nejčastější vrozenou krvácivou poruchu hemostázy.

Věřím, že tato kniha úspěšně naplní svůj odborný i didaktický cíl a čtenáři v ní naleznou nové poznatky z oblasti diagnostiky a managementu léčby von Willebrandovy choroby.

*Tomáš Šimurda*

## Úvod

V roce 1926 zaznamenal finský lékař Erik Adolf von Willebrand na odlehlém souostroví Ålandy v Baltském moři mimořádně závažný a dosud neznámý případ krvácivého onemocnění. Tímto objevem položil základy pro rozpoznání nové vrozené poruchy srážení krve, která později dostala jeho jméno – von Willebrandova choroba. Od popsané události uplynulo 100 let a za tu dobu poznatků o této nemoci výrazně přibýlo. Dnes je von Willebrandova choroba jednou z nejčastějších vrozených krvácivých poruch; postihuje přibližně 1 % světové populace a její klinické projevy mohou být velmi různorodé, od mírného krvácení až po život ohrožující.

Tento výjimečný milník – 100. výročí objevu von Willebrandovy choroby – nabízí příležitost nejen k reflexi historického vývoje lékařských poznatků, ale také zhodnocení pokroku v diagnostice, léčbě a každodenním životě pacientů s tímto onemocněním. Od prostého pozorování v jedné rodině přes objev von Willebrandova faktoru (vWF) až po dnešní sofistikovanou diagnostiku, genetické testování a personalizovanou léčbu představuje tento příběh jeden z nejinspirativnějších v oblasti hematologie.

Tato vysokoškolská učebnice poskytuje vhled do různých aspektů daného onemocnění – od diagnostických přístupů přes klinické projevy až po management léčby. Nezapomíná ani na historické souvislosti a osobnost samotného Erika von Willebranda, kterému výjimečný pozorovací talent a vědecká zvědavost umožnily definovat dosud neznámé onemocnění.