

## Zajištění operačních výkonů u pacientů s von Willebrandovou chorobou preparátem Wilate® – první klinické zkušenosti jednoho centra v ČR

Hrdličková R.<sup>1</sup>, Blahutová Š.<sup>1</sup>, Šimetka O.<sup>2</sup>, Zuchnická J.<sup>3</sup>, Čermáková Z.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Krevní centrum Fakultní nemocnice Ostrava, <sup>2</sup>Lékařská fakulta Ostravské univerzity,

<sup>3</sup>Ústav klinické hematologie Fakultní nemocnice Ostrava

### Souhrn

Autoři představují první zkušenosti jejich centra se zajištěním operačních výkonů u tří pacientek s von Willebrandovou chorobou (typ 1, typ 2A, získaný von Willebrandův syndrom) substitucí preparátem nové generace Wilate®, vysoce čištěným plazmatickým koncentrátem vWF/FVIII s dvojitou virovou inaktivací. Ve všech případech byl Wilate® účinný k zajištění hemostázy a prevenci krvácení z měkkých tkání a sliznic.

**Klíčová slova:** von Willebrandova choroba, perioperační krvácení, Wilate®

### Summary

Hrdličková R., Blahutová Š., Šimetka O., Zuchnická J., Čermáková Z. Perioperative management of patients with von Willebrand disease by Wilate - first experiences of one Czech centre

The authors introduce first experiences of their centre with perioperative management of three patients with von Willebrand disease (type 1, type 2 and acquired von Willebrand syndrom) by replacement therapy with Wilate®, which is a new generation of plasma concentrate vWF/FVIII with high-purity and double virus inactivation. In all our cases, Wilate® was effective for maintaining haemostasis and prevention of bleeding from soft tissues and mucous.

**Key words:** von Willebrand disease, perioperative bleeding, Wilate®

*Transfuzie Hematol. dnes, 18, 2012, No. 4, p. 165–168.*

Von Willebrandova choroba (vWCH) je nejčastější vrozené krvácivé onemocnění způsobené nedostatkem (typ 1 a 3) či funkční poruchou (typ 2) adhezivního glykoproteinu von Willebrandova faktoru (vWF), čímž dochází k narušení jak primární hemostázy – adheze i agregace krevních destiček, tak i plazmatického koagulačního systému v důsledku často snížené aktivity faktoru VIII (FVIII:C). Vzácně se může vyskytnout získaný von Willebrandův syndrom – v jehož patogenezi se nejčastěji uplatňují autoprotilátky proti von Willebrandově faktoru, produkované u lymfoproliferativních onemocnění, monoklonálních gamapatií event. u autoimunitních chorob. Jako další možné příčiny se uvádí zvýšená proteolýza vWF v cirkulaci za vysokých smykových rychlostí např. u stenózy aortální chlopně, defektu komorového septa apod. a zvýšená adsorpce vWF/FVIII na maligní buňky a trombocyty např. u onemocnění myeloproliferativního charakteru (1, 2).

Při nedostupnosti DDAVP (1-deamino-8-D-arginin vasopresin) v České republice ve formě vhodné k léčbě vWCH se k zajištění hemostázy v průběhu chirurgických výkonů u pacientů s von Willebrandovou chorobou používají téměř výhradně plazmatické koncentráty FVIII/vWF určené primárně pro léčbu hemofilie A – nejčastěji Haemate-P (CLS Behring, Marburg, Německo) a Fanhdi (Grifols, Barcelona, Španělsko), event. v kombinaci s antifibrinolytiky (2).

Rozšíření možností léčby nyní přináší preparát nové generace vyvinutý cíleně k léčbě von Willebrandovy cho-

roby – vysoce čištěný plazmatický koncentrát Wilate® (Octapharma LG, Lachen, Švýcarsko) (3). Jeho předností je fyziologický poměr vWF : FVIII přibližně 1 : 1, zachovalá tripletová struktura vWF, podobná plazmatické, dvojitá nezávislá virová inaktivace a absence albuminu (3, 4).

Výrobce Wilate® udává vzestup plazmatického VWF:RCo a FVIII:C o 1,5–2,0 % po aplikaci 1 IU/kg hmotnosti. K prevenci krvácení v případě chirurgického zákroku se doporučuje dosažení aktivity  $\geq 60$  % VWF:RCo a  $\geq 40$  % FVIII:C (údaje z SPC, 5).

Vzhledem k riziku výskytu trombotických příhod při podávání koncentrátů vWF, obsahujících také FVIII, je doporučeno monitorování vWF:RCO i FVIII:C během substituce s cílem nepřekročit hodnotu 200 % (6, 7).

### Soubor pacientů

Na našem pracovišti jsme použili Wilate® k zajištění elektivních chirurgických výkonů u dvou pacientek s vrozenou von Willebrandovou chorobou (typu 1 a typu 2A) a u jedné pacientky se získaným von Willebrandovým syndromem při low grade B-lymfoproliferaci.

#### Pacientka č. 1

Pacientka 34 let, výška 166 cm, váha 64 kg, krevní skupina 0 RhD pozitivní.

V rodinné anamnéze je u matky a u neteře von Wille-

brandova choroba 1. typu. V osobní anamnéze neguje epistaxe, ve 12 letech byla ošetřována pro velký poúrazový hematom měkkých tkání obličeje po pádu z kola s nutností jeho evakuace. Dále uvádí hypermenorhagie (při diagnostické hysteroskopii v 8/2010 s negativním nálezem) a dva vaginální porody bez krvácivých komplikací (1997, 2006). Ve farmakologické anamnéze udává antifibrinolytika pravidelně při menstruaci. Laboratorně byla opakovaně vyšetřena na našem pracovišti i na ÚHKT v Praze se závěrem suspektní von Willebrandova choroba typu 1 s hodnotami – vWF:RCo 43 %, vWF:Ag 48 %, FVIII:C 46 %, APTT-R 1,05, PT-R 1,0, fibrinogen 2,1 g/l. V krevním obraze se pohybovala v hodnotách: hemoglobin 113–135 g/l, hematokrit 0,34–0,41, erytrocyty  $3,9\text{--}4,5 \times 10^{12}/l$ , leukocyty  $5,3\text{--}7,7 \times 10^9/l$ , trombocyty  $290\text{--}364 \times 10^9/l$ .

Plastický chirurg pacientku indikoval k operaci prsů pro diagnózu hypotrofia et ptosis mammarum, asymetria; následně byl naplánován výkon augmentatio mammarum billateralis asymetrica, drainage Redoni billateralis. K zajištění operace jsme aplikovali jednu dávku 1350 IU Wilate® (21 IU/kg hmotnosti) 60 min. před zahájením operace. Perioperační laboratorní hodnoty viz tabulka 1. Vzhledem k příznivým hodnotám vWF:RCo i FVIII:C v pooperačním průběhu další substituce již nebyla zapotřebí. Krevní ztráty byly minimální jak při operaci, tak v pooperačním průběhu – ztráta 150 ml z drénů za tři dny. Hojení ran se obešlo bez komplikací. U této pacientky jsme použili Wilate® ještě jednou – dostavila se třetí den při první pooperační menstruaci s hypermenorhagií (hemoglobin 118 g/l, hematokrit 0,35) i přes užívání antifibrinolytika (Exacyl® 500 mg á 6 hod p.o.). Po aplikaci 1350 IU Wilate® (21 IU/kg hmotnosti) došlo k promptnímu efektu a úlevě pacientky. Při dalších menstruacích

je pacientka spokojená s efektem antifibrinolytika (Exacyl® 1000 mg á 8 h p. o.), hormonální antikoncepci si nepřeje užívat z důvodů kmenových varixů na dolních končetinách a subjektivně zhoršených příznacích venózní insuficience při jejím užívání v minulosti.

### Pacientka č. 2

Pacientka 42 let, výška 165 cm, váha 63 kg, krevní skupina A RhD pozitivní. V rodinné anamnéze je von Willebrandova choroba u matky a matčina bratra, dále u sestry a syna naší pacientky. Prodělala dva vaginální porody po přípravě plazmou, v osobní anamnéze udává častou tvorbu kožních hematomů a prolongované krvácení po poraněních. V dokumentaci jsou zaznamenány četné krvácivé komplikace při operacích provedených v jiném zdravotnickém zařízení – adenotomii v šesti letech, abdominální hysterektomii s uvolněním srůstů a s nutností reoperace pro hemoperitoneum s provedením salpingektomie vpravo (II/2003), plastika píštěle v jizvě po hysterektomii (X/2003), operační uvolnění adhezí, appendektomie a odstranění prokrvácené cysty pravého ovaria (VIII/2006). Operace tumoru dutiny břišní (zřejmě hematomu dle dokumentace) a retroperitonea (II/2007) již byla provedena za substituce Haemate-P. Vzhledem ke skutečnosti, že pacientka byla před rokem 1990 opakovaně substituována klinickou plazmou a vykazuje známky prodělané virové hepatitidy typu C (hepatitis C virus – HCV, pacientka je anti-HCV pozitivní), nelze vyloučit možný přenos HCV infekce cestou transfuzních přípravků. Z léků užívá pouze hormonální substituční terapii. Na našem pracovišti pacientku dispenzarizujeme pro von Willebrandovu chorobu 2A typu od roku 2011. Pro diagnózu periodontitis chronica a semiretentio dentium 8+, 8- byla indikovaná k chirurgické extrakci šesti zubů za hospita-

Tab. 1. Pacientka č. 1.

		1. 2. 2011	10. 2. 2011	10. 2. 2011	12. 2. 2011	14. 2. 2011	24. 2. 2011
	Norma/ jednotka	8:00		17:00	8:00	8:00	8:00
Hemoglobin	120–160 g/l	125		118	119	118	123
Trombocyty	130–400 x 10 <sup>9</sup> /l	311		313	320	316	364
APTT-R	0,80–1,20	1,05		1,05	1,05	1,03	1,03
VWF:Antigen	50–160 %	46		114	113	54	54
VWF:RiCo	50–150 %	52		104	78,3	71,6	71,6
Faktor VIII:C	50–150 %	51,2		155,6	119,1	66,7	66,7
PFA 100 kolagen/ epi	84–160 s	256					
PFA 100 kolagen/ ADP	68–121 s	148					

bez substituce

10 hod

po substituci

Operace – hod.		8:00 – 9:00
Wilate® aplikace – hod.		7:00
Wilate® dávka – IU		1350 IU

Tab. 2. Pacientka č. 2.

		22. 3.2011	30. 3.2011	31. 3.2011	1. 4.2011	2. 4.2011	3. 4.2011	4. 4.2011	5. 4.2011	6. 4.2011
	Norma/jednotka	7:50	11:30	8:00	8:00			6:00		
Hemoglobin	120–160 g/l	146						131		
Trombocyty	130–400 x 10 <sup>9</sup> /l	192						199		
APTT-R	0,80–1,20	1,26						1,14		
VWF:Antigen	50–160 %	56	144	147	180			107		
VWF:RiCO	50–150 %	1,4	74,3	58,5	65,4			53,1		
Faktor VIII:C	50–150 %	48,2	110,3	121,1	128,4			101,8		
PFA 100 kolagen/epi	84–160 s	286								
PFA 100 kolagen/ADP	68–121 s	287								
Den	Bez substituce	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	
Operace - hod.			9:30-10:25							
Wilate® aplikace - hod.			8:30-20:30	8:00-20:00	8:00-20:00	8:00-20:00	8:00	8:00	8:00	8:00
Wilate® dávka IU	Celkem 18 900 IU		2700 1800	1800 900	1800 900	1800 900	1800	1800	1800	1800

lizace. K předoperační i pooperační substituci jsme použili Wilate® (tab. 2); v prvních čtyřech dnech aplikovaný á 12 hodin; dále pokračováno do osmého pooperačního dne jednou denně v kombinaci s antifibrinolytiky (Exacyl® 1000 mg á 6 hod první tři dny, následně 500 mg á 6 hod). Probíhající substituce ke stomatochirurgickému výkonu bylo využito i k excizi cca 4 cm plošné veruky ve spánkové krajině vlevo v jedné době. Oba výkony byly bez abnormálního krvácení a bez komplikací při následném hojení ran (tab. 2).

### Pacientka č. 3

Pacientka 82 let, výška 160 cm, váha 80 kg. V osobní ani rodinné anamnéze nemá krvácivé onemocnění, neužívá léky ovlivňující hemostázu. Prodělala tři porody a tři aborty bez komplikací, totální endoprotézu kolenního kloubu (2008) s aplikací dvou erytrocytových transfuzních přípravků pooperačně. Od roku 2003 byla dispenzarizovaná pro low grade B-lymfoproliferaci s monoklonální gamapatií (bez terapie) u spádového hematologa. V roce 2009 pro progresi anémie a mírný nárůst monoklonálního IgM byla pacientka konzultována s lékaři Hemato-onkologické kliniky Fakultní nemocnice Olomouc, kde stanovili diagnózu Morbus Waldenström, klinické stadium IVA. Následovaly čtyři cykly chemoterapie COP (Cyklofosamid, Vincristin, Prednison), po té si pacientka pádem přivodila traumatickou infrakci L1-3. Následně opakovaně odmítla další léčbu, docházela jen na kontroly do spádové hematologické ambulance

k symptomatice a transfuzní terapii dle potřeby. Během dispenzarizace pacientka neměla krvácivé komplikace. V roce 2011 byla v místě bydliště provedena extrakce jednoho zubu komplikovaná protrahovaným krvácením, dle dokumentace byla odhadovaná krevní ztráta asi 600 ml s poklesem hodnot hemoglobinu z 98 g/l na 84 g/l a hematokritu z 0,31 na 0,26. Ošetřující hematolog vyhodnotil etiologii krvácení v rámci trombocytopenie při hematologickém onemocnění. Vícečetnou zubní extrakci pro diagnózu devastatio dentium, periodontis apicalis chronica doporučil zajistit za hospitalizace s aplikací trombocytů před výkonem. V rámci standardního laboratorního vyšetření provedeného za hospitalizace ještě před stomatochirurgickým výkonem bylo zjištěno prodloužené APTT-R (na hodnotu 1,35), což vedlo k indikaci doplňujících testů. Ty ukázaly další patologické výsledky - prodloužené PFA 100 kolagen/epinefrin i kolagen/ADP, snížení vWF:Ag 46 %, vWF:RCo 39,8 % i FVIII:C 29,8 %. Diagnózu jsme uzavřeli jako získanou von Willebrandovu chorobu při základním hematologickém onemocnění. Pro hematologickou substituční přípravu k extrakci tří vícekořenových zubů jsme použili Wilate® ve dvou dávkách; úvodní 1 hodinu před výkonem, provedeným v odpoledních hodinách v dávce 1 800 IU i. v. (22,5 IU/kg hmotnosti); druhý den byla aplikovaná zajišťovací dávka 1 800 IU Wilate® i. v. (tab. 3). Do zhojení rány pacientka užívala antifibrinolytika (Exacyl® 1000 mg á 8 hod.), pooperační průběh byl bez komplikací, bez krvácení z rány (tab. 3).

Tab. 3. Pacientka č. 3.

		15. 4. 2011	15. 4. 2011	16. 4. 2011	18. 4. 2011
	Norma/ jednotka	8:24		1:30	8:22
Hemoglobin	120–160 g/l	83		85	
Trombocyty	130–400 x 10 <sup>9</sup> /l	147		165	
APTT-R	0,80–1,20	1,36		1,25	1,24
VWF:Antigen	50–160 %	46		45	45
VWF:RiCo	50–150 %	39,8		42	28
Faktor VIII:C	50–150 %	29,8		39,5	49,6
Agregace trombocytů po ristocetinu	60–150 %	70			
Agregace trombocytů po ADP	60–150 %	82			
Agregace trombocytů po kolagenu	60–150 %	61			
Agregace trombocytů po epinefrinu	60–150 %	60			
PFA 100 kolagen/ epinefrin	84–160 s	> 300			
PFA 100 kolagen/ ADP	68–121 s	> 300			
		Bez substituce		Před substitucí	
Operace – hod.		14:00-14:50			
Wilate® aplikace – hod.		13:00		02:00	
Wilate® dávka - IU		1800		1800	

## Diskuse a závěr

Naše zkušenosti s použitím Wilate® k zajištění operací jsou zatím limitované malým počtem pacientů. U dosud provedených výkonů se Wilate® ukázal jako efektivní u pacientů s vrozenou i získanou formou von Willebrandovy choroby k udržení hemostázy a k prevenci krvácení jak z měkkých tkání, tak i ze sliznic. U jedné pacientky byl tento preparát úspěšně použit k zástavě krvácení i při menorhagii. Ve dvou našich případech nedošlo ke kumulaci substituovaného a endogenního FVIII a k překročení fyziologické aktivity FVIII:C nad 150 %. V jednom případě u pacientky č. 1 s vWch typu 1 byla FVIII:C po úvodní dávce 10 hodin od aplikace jen hraničně vyšší – 155,6 %. Tento vzestup přičítáme reakci akutní fáze po operaci. Rovněž jsme nezaznamenali žádné vedlejší účinky ani komplikace po aplikaci. Z našeho pohledu se díky fyziologickému poměru vWF : FVIII přibližně 1:1 jednodušeji pracuje s výpočtem potřebné substituční dávky Wilate®. V dostupné literatuře je vzhledem k velmi podobným farmakokinetickým profilům vWF a FVIII, obsaženým ve Wilate®, zmíněna i možnost v případě akutní potřeby a nedostupnosti statimového vyšetření vWF:RCO a vWF:Ag (např. v rutinní koagulační laboratoři, v noci) v nutných případech využít k výpočtu další substituční dávky pouze hodnot vycházejících ze snáze dostupného stanovení FVIII:C (4). K ověření tohoto tvrzení budeme potřebovat daleko více zkušeností.

### Podíl autorů na rukopisu

HR - příprava rukopisu, léčba nemocných, BŠ - napsání rukopisu, ŠO - léčba nemocných, ZJ - provádění vyšetření, ČZ - kontrola a revize rukopisu

## Literatura

- 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: 171–232.
- Smejkal P, Matýšková M, Penka M. Von Willebrandova choroba. *Vnitř Lék* 2008; 257–264.
- Stadler M, Gruber G, Kannicht C, et al. Characterization of novel high purity, double virus inactivated von Willebrand factor and factor VIII concentrate (Wilate). *Biologicals* 2006; 34: 281–288.
- Kessler CM, Friedman K, Schwartz AB, et al. The pharmacokinetic diversity of two von Willebrand factor (VWF) / factor VIII (FVIII) concentrates in subjects with congenital von Willebrand disease. *Tromb Haemost* 2011; 106 (2): 279–288.
- Windyga J, Prondzinski M, et al. Efficacy and safety of new generation von Willebrand factor/factor VIII concentrate (Wilate®) in the management of perioperative haemostasis in von Willebrand disease patients undergoing surgery. *Tromb Haemost* 2011; 105: 1072–1079.
- Mannucci PM, Federici AB, James AH, Kessler CM. Von Willebrand disease in the 21<sup>st</sup> century: current approaches and new challenges. *Haemophilia* 2009; 15: 1154–1158.
- Mannucci PM. Treatment of von Willebrand disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 683–694.

U dvou uvedených pacientů (pacientka č. 1 a pacientka č. 2) byl Wilate® podáván v rámci postregistrační studie Wil-20.

MUDr. Zuzana Čermáková, Ph.D.  
Krevní centrum Fakultní nemocnice Ostrava  
17. listopadu 1790  
708 52 Ostrava-Poruba  
zuzana.cermakova@fno.cz

Doručeno do redakce: 2. 7. 2012  
Přijato po recenzi: 21. 9. 2012