

ODZIV NA DEZMOPRESIN (DDAVP) PRI VON WILLEBRANDOVI BOLEZNI: PREOPERATIVNO PREVERJANJE

RESPONSE TO DESMOPRESSIN (DDAVP): PREOPERATIVE TESTING

Dušan Andoljšek, Tadej Pajič

Klinični oddelek za hematologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Izvleček

- Izhodišča** *Zdravljenje in preprečevanje krvavitev pri von Willebrandovi bolezni (vWb) temelji na korekciji dvojne nepravilnosti: pomanjkanja von Willebrandovega faktorja (vWF) in faktorja VIII (F VIII). To zagotovimo s sintetičnim peptidom dezmpresinom (DDAVP) ali s pripravki iz plazme. Preverili smo odziv na DDAVP pri bolnikih s vWb (tip 1) pred načrtovano operacijo.*
- Metode** *Preskus z DDAVP smo napravili pri 13 bolnikih s vWb (tip 1): DDAVP (Minirin, Ferring) 0.3 ug/kg telesne teže v 30-minutni infuziji 100 ml fiziološke raztopine. Pred infuzijo in 1, 4 ure po infuziji zdravila smo za določitev aktivnosti F VIII (F VIII:C), vWF antigena (vWF:Ag), vezalne sposobnosti vWF za kolagen (vWF:CBA), aktivnosti ristocetinskega kofaktorja (vWF:RCo) vzeli vzorec krvi iz vene.*
- Rezultati** *F VIII:C, vWF:CBA, vWF:Ag so porastli za 2 do 4-krat, vWF:RCo za 2 do 3-krat v primerjavi z izhodiščem, in sicer največ 1 uro po DDAVP. Po 4 urah so vrednosti enake ali pa manjše za tretjino do četrtno od tistih po 1 uri; še vedno pa nad mejo, ki zagotavlja primerno hemostazo.*
- Zaključki** *DDAVP zveča raven vWF pri vWb (razen pri tipu 3) in izboljša razmere v hemostazi: prepreči ali zaustavi krvavitev. S testom z DDAVP smo ugotovili porast ravni F VIII in vWF za dva- do štirikrat že po prvi uri. Podatek o odzivu za DDAVP pomaga pri načrtovanju zdravljenja. S vWb pride v stik internist, zato je znanje o uporabi DDAVP nujno. Domnevamo, da ga uporabljamo manj, kot je potrebno.*
- Ključne besede** *dezmpresin; von Willebrandova bolezen; preprečevanje in zdravljenje krvavitev*

Abstract

- Background** *The principle of treatment or prevention of bleeding in von Willebrand disease (vWd) is correction of dual plasma deficiency of von Willebrand factor (vWF) and factor VIII (F VIII). This can be achieved by desmopressin (DDAVP) or plasma fractions. DDAVP effect was tested in von Willebrand patients before surgical procedure.*
- Methods** *DDAVP test was done in 13 vWd patients (type 1) by slow infusion of DDAVP (0.3 ug/bw Minirin, Ferring) in 100 ml of saline. Before, after 1, 4 hours venous blood sample was taken for F VIII:C, vWF:Rco, vWF:CBA, vWF:Ag.*
- Results** *After 1 hour, preinfusion levels comparison showed, F VIII:C, vWF:CBA, vWF:Ag were 2-4 times higher, vWF:RCo 2-3 times higher. 4 hours later all the levels were one third to one fourth lower but still high enough to prevent bleeding.*

Avtor za dopisovanje / Corresponding author:

Doc. dr. Dušan Andoljšek, dr. med., Klinični oddelek za hematologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Conclusions *DDAVP raises vWF in vWd patients (except type 3) and has efficacious hemostatic response as it prevents or stop bleeding. Using DDAVP test, 2–4 times higher levels of F VIII and vWF were noticed 1 hour after DDAVP infusion. The data can help us to decide the optimal treatment to prevent and stop bleeding in vWd patients.*

Key words *desmopressin; von Willebrand disease; treatment and prevention of bleeding*

Uvod

Zdravljenje in preprečevanje krvavitve pri von Willebrandovi bolezni (vWb) temelji na korekciji dvojne nepravilnosti: pomanjkanja von Willebrandovega faktorja (vWF) in faktorja VIII (F VIII).¹ To lahko zagotovimo s sintetičnim peptidom dezmopresinom (DDAVP) ali pa, če bolnik ni odziven nanj, s pripravki iz plazme. Preverili smo odziv na DDAVP pri bolnikih s vWb (tip 1) pred načrtovano operacijo.

Bolniki in metode

Bolniki

Od konca 2005 do začetka 2008 smo napravili preskus z dezmopresinom pri 13 bolnikih, ki so imeli vWb. Opredelili smo jo kot tip 1. Vzrok za preskus je bila načrtovana manjša operacija ali ruvanje zoba. Stari so bili od 19 do 69 let, med njimi je bilo 7 moških in 6 žensk. Pri vseh so bili podatki o nagnjenosti h krvavitvi.

Preskus z dezmopresinom smo napravili nekaj dni pred načrtovano operacijo. Odmerek desmopresina (Minirin, Ferring, amp. 4 ug) je bil 0,3 ug/kg telesne teže, dali smo ga v 30 minutni infuziji 100 ml fiziološke raztopine. Odmerek zdravila smo vedno prilagodili, da se je ujemal s mnogokratnikom količine zdravila v 1 ampuli zdravila. Pred infuzijo zdravila, 1 uro in 4 ure po njej smo za preiskavo odvzeli brez zadrževanja vzorec krvi iz vene. Vsakega od vzorcev krvi so takoj odnesli v laboratorij.

Metode

Koagulacijsko aktivnost F VIII (F VIII:C) smo izmerili z enostopenjskim testom na osnovi spremembe parcialnega tromboplastinskega časa (PTČ) (reagent APTT Synthetic Phospholipids, IL). Plazmi s pomanjkanjem FVIII (F VIII < 0,01E/ml, HemosIL Factor VIII deficient plasma, IL) smo dodali bolnikovo plazmo in izmerili PTČ. Stopnjo korekcije PTČ smo dobili iz meritvene krivulje referenčne plazme (Instrumentation Laboratory, Italija). Ref. vr. 0,80–1,20 E/mL. vWF antigen (vWF:Ag) smo določili s turbidimetričnim imunskim načinom z reagenčnim kompletom HemosIL Von Willebrand Factor Antigen (IL). Polistirenski delci so prekrti s heterolognimi protitelesi proti antigenu vWF in aglutinirajo v stiku s vWF v plazmi. Stopnja aglutinacije je sorazmerna vWF:Ag v plazmi. Določili smo jo z merjenjem zmanjšane prepustnosti za svetlobo zaradi tvorbe agregatov. S pomočjo meritvene krivulje, ki smo jo napravili s plazmo znane koncentracije vWF:Ag, smo kvantitativno

določili vWF:Ag v plazmi bolnika. Ref. vr. 0,60–1,50 E/mL.

Za vse preiskave smo uporabljali napravo ACL 9000 (Instrumentation Laboratory, Italija).

Vezavno sposobnost vWF za kolagen (vWF:CBA) smo določili z encimsko imunskim načinom (ELISA) z reagenčnim kompletom Technozym vWF:CBA ELISA (Technoclone, Austria). Vezava vWF za kolagen je zaradi velikih multimerov vWF. V dolbinice na mikrotitrskih ploščah so bile prekrite s kolagenom tipa III, na katerega se vežejo multimeri vWF. Sledila je vezava konjugiranega protitelesa proti multimerom vWF z encimom. Prebitek protitelesa smo sprali in z encimsko reakcijo vodikovega peroksida in substrata določili aktivnost vezanega vWF. Spektrofotometrično smo izmerili intenziteto barve, ki je sorazmerna koncentraciji velikih multimerov vWF v vzorcu plazme. Ref. vr. 0,50–4,00 E/mL.

Aktivnost ristocetinskega kofaktorja (vWF:RCo). Plazmi bolnika smo dodali fiksirane trombocite zdrave osebe in ristocetin (Lyophilisierter Thrombozyten, Aggrecetin, Ristocetin A sulfat, MöLab, Nemčija). Ristocetin sproži vezavo vWF v plazmi za GPIb na trombocitih. To povzroči aglutinacijo. Aktivnost vWF:RCo je sorazmerna stopnji aglutinacije, ki smo jo določili z merjenjem zmanjšane prepustnosti za svetlobo zaradi nastanka agregatov (agregometer ChronoLog, ZDA). S pomočjo meritvene krivulje z referenčno plazmo (Technoclone) znane aktivnosti vWF:RCo in s pomočjo podatka za nagib agregacijske premice našega vzorca smo določili aktivnost vWF:RCo v bolnikovi plazmi. Ref. vr. 0,50–1,60 E/mL.

Rezultati

Pri 13 odraslih osebah s vWb smo ambulantno napravili preskus z dezmopresinom in ugotovili njegov učinek prek določanja aktivnosti F VIII, koncentracije vWF (vWF:Ag, antigen), aktivnosti ristocetinskega kofaktorja vWF (Rco:vWF), sposobnosti za vezavo na kolagen (CBA:vWF, collagen binding activity).

Podatki so v Razpredelnici 1. Zaradi majhnega števila bolnikov (13) jih nismo statistično ovrednotili.

Ugotovili smo porast aktivnosti F VIII, vezalne sposobnosti za kolagen vWF in koncentracije vWF za 2- do 4-krat in aktivnosti ristocetinskega kofaktorja vWF za 2- do 3-krat v primerjavi z izhodiščno. Največje izmerjene vrednosti so bile 1 uro po dezmopresinu. Po 4 urah so vrednosti ostale enake ali pa so bile manjše za tretjino do četrtno od tistih po 1 uri; še vedno pa so bile nad tisto mejo, ki naj bi zagotovila primerno hemostazo.

Razpr. 1. Faktor VIII in von Willebrandov faktor po dezmpresinu pri von Willebrandovi bolezni.

Table 1. Factor VIII and von Willebrand factor after desmopressin in von Willebrand disease.

Začetnici imena in priimka Name and surname	Leto rojstva Age	Faktor VIII											
		Factor VIII			vWF: antigen			vWF:RCo			vWF:CBA		
		0	po 1 uri	po 4 urah	0	po 1 uri	po 4 urah	0	po 1 uri	po 4 urah	0	po 1 uri	po 4 urah
PM	1963	0,30	0,74	0,55	0,65	2,60	2,49	0,65	1,40	1,28	1,30	nad 1,33	nad 1,33
TM	1976	0,74	2,36	2,58	0,80	2,17	1,68	0,80	nad 1,00	nad 1,00	1,33	nad 1,33	1,09
MM	1988	0,68	0,59	0,55	0,35	0,47	0,41	0,35	0,34	0,23	0,55	0,46	0,27
HM	1966	0,56	2,37	1,73	0,40	0,96	0,81	0,40	0,84	0,53	0,27	1,05	1,07
ZL	1980	0,66	1,89	1,14	0,33	1,31	1,03	0,33	0,82	0,62	0,27	nad 1,33	0,95
MA	1984	0,78	2,35	1,36	0,46	2,12	1,56	0,46	1,32	1,00	0,62	nad 1,33	nad 1,33
CA	1960	0,74	2,81	1,91	0,39	1,12	0,91				0,40	1,27	0,99
BV	1968	0,67	2,22	1,64	0,50	1,45	1,26	0,46	nad 1,00	nad 1,00	0,52	nad 1,33	nad 1,33
HT	1970	1,06	2,49	2,07	0,54	1,18	1,03	0,33	nad 1,00	nad 1,00	0,44	1,08	0,88
		0		po 2 urah	0		po 2 urah	0		po 2 urah	0		po 2 urah
MS	1952	0,48		2,40	0,32		2,00	0,14		0,34	0,62		nad 1,41
KK	1956	0,53		2,06	0,30		1,49	0,16		0,21	0,68		nad 1,41
ZV	1962	0,90		2,27	0,73		1,93				0,58		nad 1,00
HJ	1938	0,97		2,50	0,51		1,45	0,65		1,42	nad 1,41		nad 1,41

vWF:RCo – aktivnost ristocetinskega kofaktorja; vWF:CBA – vezalna sposobnost za kolagen
vWF:RCo – ristocetin cofactor activity; vWF:CBA – collagen binding activity

Razpravljanje

Zdravljenje in preprečevanje krvavitve pri von Willebrandovi bolezni (vWb) temelji na korekciji dvojne nepravilnosti: pomanjkanja von Willebrandovega faktorja (vWF) in faktorja VIII (F VIII).¹ To lahko dosežemo s sintetičnim peptidom dezmpresinom (DDAVP) ali pa, če bolnik ni odziven nanj, s pripravki iz plazme.

Če pred načrtovano operacijo ugotovimo učinek dezmpresina, zdravljenje med in po operaciji lažje predvidimo. V ambulantnih razmerah ni mogoče določiti ravni vWF in F VIII več kot nekaj ur in tako ne moremo poznati trajanja učinka dezmpresina pri posameznem bolniku.

Po dezmpresinu smo ugotovili porast aktivnosti F VIII, vezalne sposobnosti za kolagen vWF in koncentracije vWF za 2 do 4-krat in aktivnosti ristocetinskega kofaktorja vWF za 2 do 3-krat v primerjavi z izhodiščno. Po 4 urah so bile izmerjene vrednosti manjše, vendar pa daleč nad mejo za primerno hemostazo. Podobno so ugotovili tudi drugi.⁴ Nobeden od bolnikov kasneje, ko je dobil dezmpresin pred operacijo, ni krvavel (podatki niso prikazani). Sočasno smo jim dali antifibrinolitik.

Dezmpresin (DDAVP) je analog antidiuretičnega hormona vazopresina, vendar ni V1 agonist. Nima neugodnih učinkov, kot so vazokonstrikcija, zvečan krvni tlak, krči maternice in krči v trebuhu. Ker je V2 agonist, ima antidiuretični učinek vazopresina. Zadrževanje tekočine v telesu kljub temu ni problem, če ga damo dvakrat dnevno, za nekaj dni. Po delovanju dezmpresina se zveča raven vWF, ker se izloči iz endoteljskih celic, kjer nastaja in kjer je naložen.² Vzponredno s vWF se zveča tudi raven F VIII. Dezmpresin učinkuje pri bolnikih s hemofilijo A in vWb, razen pri hudi obliki z zelo nizko ravnijo F VIII in vWF. Priporočeni odmerek zdravila za odraslega je 0,3 ug/kg telesne teže v veno, v podkožje ali 300 ug v nos. V bolnišnici damo zdravilo običajno v počasni infuziji v veno. Manjši in večji odmerki zdravila od priporočene so manj, a tudi ne bolj, učinkoviti.³

Učinek dezmpresina je različen pri različnih oblikah vWb. Pri tipu 1, ki je pri 60–70 % vseh bolnikov in kjer gre za pomanjkanje vWF in F VIII, je učinek dezmpresina zelo dober. Tip 2, 20–30 % vseh bolnikov, z disfunkcijskim vWF proteinom, ki je količinsko normalen, je manj primeren za dezmpresin, ker povzroči sproščanje disfunkcijskega proteina v plazmo. Pri tipu 3, 2–5 % bolnikov, je dezmpresin večinoma neučinkovit, ker se tu vWF ne sprošča.⁴

Če bolnik dobi DDAVP večkrat zapored, se učinek izčrpa. Edini način, da ugotovimo zvečanje ravni vWF in F VIII je, da jo določamo. Če je potrebno dalj časa vzdrževati primerno raven vWF in F VIII, moramo za dezmpresinom uporabiti koncentrat F VIII, ki ima vWF.

Določanje aktivnosti F VIII je preiskava izbire za spremljanje učinka dezmpresina pri vWb. Lahko določamo aktivnost vWF prek določanja aktivnosti ristocetinskega kofaktorja (indirektno merjenje afinitete za glikoproteinski receptor trombocitov Ib) in sposobnosti za vezavo na kolagen (prisotnost polimerov vWF z veliko molekularno maso), vendar sta preiskavi veliko manj standardizirani v primerjavi s F VIII, tehnično bolj zahtevni, dražji in manj kliničnih izkušenj je z njima.

Prednost dezmpresina pred pripravki iz plazme je, da je poceni in da z njim ne prenašamo povzročiteljev okužb.

Z dezmpresinom lahko zagotovimo primerno raven vWF in F VIII in dobro zaustavljanje krvavitve pri manjših kirurških posegih, kot je izruvanju zob, spontanah krvavitvah, po porodu. Običajno ga kombiniramo z antifibrinolitikom, ki ga damo oralno, v veno ali topično. Stabilizira fibrinski strdek in prek tega zmanjša količino potrebnih koagulacijskih beljakovin.

Zaključki

Znano je, da dezmpresin zveča raven F VIII in vWF pri von Willebrandovi bolezni (razen pri tipu 3) in pri lahki obliki hemofilije A. S tem izboljšamo razme-

re v hemostazi in preprečimo ali zaustavimo krvavitv.

Pred načrtovano operacijo smo dezmpresin dali bolnikom s vWb in ugotovili porast ravni F VIII in vWF za dva- do štirikrat, večinoma že po prvi uri. Dobili smo podatek o odzivu posameznega bolnika za dezmpresin.

VWb je najbolj pogosta prirojena motnja v hemostazi. Število bolnikov je razmeroma veliko. Z njimi pride v stik prav vsak v interno medicino in hematologijo usmerjen zdravnik, zato je znanje o uporabi dezmpresina nujno. Domnevamo, da ga uporabljamo manj, kot bi bilo nujno potrebno.

Literatura

1. Sadler JE. Biochemistry and genetics of von Willebrand factor. *Ann Rev Biochem* 1998; 67: 395–424.
2. Kaufmann JE, Oksche A, Wohlheim CB, et al. Vasopressin induced von Willebrand factor secretion from endothelial cells involves V2 receptors and cAMP. *J Clin Invest* 2000; 106: 107–16.
3. Mannucci PM, Canciani MT, Rota L, Donovan BS. Response of factor VIII/von Willebrand factor to DDAVP in healthy subjects and patients with haemophilia A and von Willebrand disease. *Br J Haematol* 1981; 47: 283–93.
4. Federici AB, Mazurier C, Berntrop E et al. Biological response to desmopressin in patients with severe type 1 and type 2 von Willebrand disease. Results of a Multicenter European Study. *Blood* 2004; 103: 2032–38.

Prispelo 2008-02-23, sprejeto 2008-03-03