



ΓΕΝΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΥΠΟΥΡΓΕΙΟΥ ΥΓΕΙΑΣ

ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΗΣ
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΔΑΠΑΝΗΣ, ΤΗΝ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗ ΤΩΝ
ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΩΝ/ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ ΚΑΙ
ΤΗ ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΜΗΤΡΩΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

ΝΟΣΟΣ von WILLEBRAND

2024

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

1. **ΓΡΟΥΖΗ ΕΛΙΣΑΒΕΤ (Συντονίστρια)**, Αιματολόγος, Συντονίστρια Διευθύντρια Ε.Σ.Υ. Ν.Υ. Αιμοδοσίας Γ.Α.Ο.Ν.Α. «Ο ΑΓΙΟΣ ΣΑΒΒΑΣ».
2. **ΒΑΣΙΛΑΚΟΠΟΥΛΟΣ ΘΕΟΔΩΡΟΣ**, Αιματολόγος, Καθηγητής Αιματολογίας Ε.Κ.Π.Α., Αιματολογική Κλινική Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
3. **ΒΟΥΛΓΑΡΕΛΗΣ ΜΙΧΑΗΛ**, Καθηγητής Παθολογικής Φυσιολογίας-Αιματολογίας Ε.Κ.Π.Α., Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
4. **ΔΗΜΟΥ ΜΑΡΙΑ**, Αιματολόγος, Ακαδημαϊκός Υπότροφος, Αιματολογική Κλινική Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
5. **ΚΑΤΣΑΡΟΥ ΟΛΓΑ**, Διευθύντρια ΕΣΥ, Παθολόγος- Ιατρείο Αιμόστασης, Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
6. **ΚΑΤΤΑΜΗΣ ΑΝΤΩΝΙΟΣ**, Παιδίατρος, Καθηγητής Παιδιατρικής Αιματολογίας – Ογκολογίας (ΚΕΘ), Α' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών Γ.Ν. Παίδων «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ».
7. **ΚΟΥΡΑΚΗ ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ**, Αιματολόγος, Διευθύντρια Ε.Σ.Υ., Αιματολογικό Τμήμα Παθολογικής Κλινικής Π.Γ.Ν. Πατρών «ΠΑΝΑΓΙΑ Η ΒΟΗΘΕΙΑ», Υπεύθυνη Μονάδας Μεσογειακής Αναιμίας και Αιμοσφαιρινοπαθειών.
8. **ΚΩΣΤΕΛΙΔΟΥ ΘΕΟΔΩΡΑ**, Διευθύντρια Μονάδας Αιμοδοσίας, Κλινικής Αιματολογίας, Πήξης-Αιμόστασης, Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο (Ω.Κ.Κ.).
9. **ΜΠΑΛΤΑΔΑΚΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ**, Αιματολόγος, Διευθυντής Αιματολογικής/Λεμφωμάτων Κλινικής και Μονάδας Μ.Μ.Ο. Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ».
10. **ΠΑΓΩΝΗ ΜΑΡΙΑ**, Αιματολόγος, Διευθύντρια Αιματολογικής-Λεμφωμάτων Κλινικής και Μονάδας Μ.Μ.Ο. Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ».
11. **ΠΑΝΑΓΙΩΤΙΔΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ**, Καθηγητής Αιματολογίας, Ε.Κ.Π.Α., Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
12. **ΠΛΑΤΑ ΕΛΕΝΗ**, Αιματολόγος, Διευθύντρια Ε.Σ.Υ., Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
13. **ΣΑΚΕΛΛΑΡΗ ΙΩΑΝΝΑ**, Αιματολόγος, Διευθύντρια Αιματολογική Κλινική – Μονάδα Μ.Μ.Ο. Γ.Ν.Θ. «Γ.ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ».
14. **ΣΠΥΡΙΔΩΝΙΔΗΣ ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ**, Αιματολόγος, Καθηγητής Αιματολογίας, Πανεπιστημίου Πατρών.

15. **ΤΕΡΠΟΣ ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ**, Αιματολόγος, Καθηγητής Αιματολογίας, Θεραπευτική Κλινική Ε.Κ.Π.Α. Γ.Ν.Α. «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ».

16. **ΤΣΙΡΙΓΩΤΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ**, Αιματολόγος, Αναπληρωτής Καθηγητής Αιματολογίας Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α., Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ».

17. **ΘΗΡΑΙΟΣ ΕΛΕΥΘΕΡΙΟΣ**, Γενικός/Οικογενειακός Ιατρός, Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Κ.Υ. Βάρης, Προϊστάμενος Γενικής Διεύθυνσης ΟΔΙΠΥ Α.Ε., Γενικός Γραμματέας της Ιατρικής Εταιρείας Αθηνών.

18. **ΜΗΤΡΟΥ ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ**, Ειδικός Παθολόγος - Διαβητολόγος, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών, Προϊσταμένη Αυτοτελούς Τμήματος Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων και Μητρώων Ασθενών του Υπουργείου Υγείας.

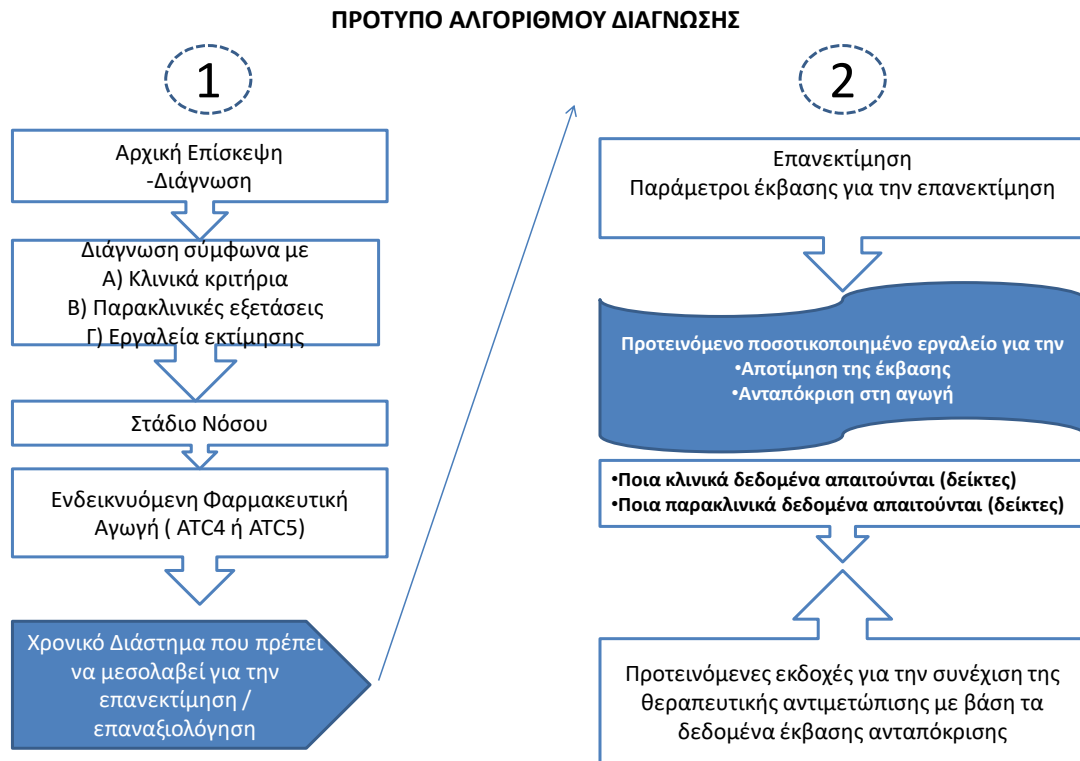
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΙ ΣΥΝΕΡΓΑΤΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΓΓΡΑΦΗ ΤΟΥ ΠΑΡΟΝΤΟΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ

Νομικού Ευφροσύνη, Αιματολόγος, Διευθύντρια, Επιστημονική Υπεύθυνη, Νοσοκομειακή Υπηρεσία Αιμοδοσίας- Κέντρο Αιμορροφιλικών Γ.Ν. "Ιπποκράτειο".

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ

Τσαπαρίκου Δήμητρα, ΤΕ Επισκεπτριών Υγείας, Αυτοτελές Τμήμα Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων και Μητρώων Ασθενών.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ



Σχετικά με την ανάπτυξη των θεραπευτικών αιματολογικών πρωτοκόλλων έχει ληφθεί υπόψη

- η κατηγοριοποίηση των θεραπευτικών σχημάτων ή θεραπευτικών συνδυασμών σε νεοδιαγνωσθέν νόσημα/νεόπλασμα
- η κατηγοριοποίηση των θεραπευτικών σχημάτων ή θεραπευτικών συνδυασμών σε υποτροπιάζον ή ανθεκτικό νόσημα/νεόπλασμα

με βάση αρχικά κριτήρια (εγκεκριμένες ενδείξεις, αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα, αποζημίωση φαρμακευτικού κόστους) και με αναφορά σε δοσολογικά σχήματα, θεραπευτικούς κύκλους, διάρκεια θεραπείας και επαναληπτικότητα κύκλων, με συνοδά κριτήρια ένταξης/αποκλεισμού/αποτυχίας αγωγής.

Ειδικότερα, στην κατηγοριοποίηση των θεραπευτικών σχημάτων, συνεκτιμήθηκαν στη διαμόρφωσή τους:

- θεραπευτικά σχήματα που έχουν ήδη έγκριση στην αναφερόμενη γραμμή θεραπείας, τεκμηριωμένο σημαντικό κλινικό όφελος έναντι άλλων θεραπευτικών

σχημάτων, περιγράφονται στις διεθνείς οδηγίες με σημαντικό βαθμό τεκμηρίωσης και κατά συνέπεια αποζημιώνονται από τον ασφαλιστικό φορέα

- Θεραπευτικά σχήματα που έχουν ήδη έγκριση στην αναφερόμενη γραμμή θεραπείας, τεκμηριωμένο σημαντικό κλινικό όφελος έναντι άλλων θεραπευτικών σχημάτων όπως καταδεικνύεται από πολυκεντρικές μελέτες ιδιαίτερης βαρύτητας αλλά που χρειάζονται μεγαλύτερο διάστημα παρακολούθησης για να επιδείξουν πλεονέκτημα συνολικής επιβίωσης, περιγράφονται στις διεθνείς οδηγίες με σημαντικό βαθμό τεκμηρίωσης και κατά συνέπεια αποζημιώνονται από τον ασφαλιστικό φορέα (σε αναμονή της επαναξιολόγησης της συνολικής αξίας των όψιμων δεδομένων τους)
- Θεραπευτικά σχήματα που έχουν ήδη έγκριση στην αναφερόμενη γραμμή θεραπείας, αλλά είτε ωφελούν συγκεκριμένες ομάδες ασθενών, είτε έχουν περιορισμένο όφελος/ ή και σημαντική τοξικότητα έναντι άλλων εγκεκριμένων θεραπευτικών σχημάτων που επίσης αποζημιώνονται και που στις διεθνείς οδηγίες ενδεχομένως περιγράφονται με λιγότερο σημαντικό βαθμό τεκμηρίωσης.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΓΙΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ von WILLEBRAND

ICD10: D68.0

ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ von Willebrand

Ο παράγων von Willebrand (vWF) είναι μια γλυκοπρωτεΐνη υψηλού μοριακού βάρους που κυκλοφορεί στο πλάσμα υπό μορφή πολυμερών MB από 500-20.000 kD ή και παραπάνω, με φυσιολογική συγκέντρωση 5-15 μg/ml [1,2]. Συντίθεται στα μεγακαρυοκύτταρα και στα ενδοθηλιακά κύτταρα και αποθηκεύεται στα σωματίδια Weibel-Palade. Εμπλέκεται στην αρχική αιμόσταση. Συγκεκριμένα ο vWF των αιμοπεταλίων, ενδοθηλιακών κυττάρων και κυττάρων της βασικής μεμβράνης των αγγείων επάγει την προσκόλληση των αιμοπεταλίων στο σημείο της αγγειακής βλάβης μέσω της GPIIb. Στη συνέχεια μαζί άλλες πρωτεΐνες προσκόλλησης δεσμεύεται από την GPIIb/IIIa των ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων προκαλώντας συσσώρευση αυτών. Επιπλέον συνδέεται με τον παράγοντα VIII (FVIII) και αποτελεί τον μεταφορέα του, προσδίδοντας σταθερότητα στο μόριο του FVIII προστατεύοντας τον από πρωτεόλυση [3,4,5].

Είναι πρωτεΐνη οξείας φάσεως και η συγκέντρωσή του μεταβάλλεται σε φλεγμονώδεις καταστάσεις. Η συγκέντρωσή του στο πλάσμα είναι χαμηλότερη κατά 30% στα άτομα με ομάδα αίματος O [5]. Αυξάνεται κατά την κύηση, τη λήψη από του στόματος οιστρογόνων, τον σακχαρώδη διαβήτη, επί ηπατικών νόσων, αμέσως μετεγχειρητικά και σε κάθε οξεία νόσο. Επί γυναικών τα επίπεδα του διαφέρουν στις διάφορες φάσεις του κύκλου, γι' αυτό και συνιστάται ο έλεγχος να γίνεται την 5η-7η ημέρα του κύκλου [6]. Μείωση των επιπέδων του παρατηρείται επί υποθυρεοειδισμού, ενώ η επίτευξη ευθυρεοειδικής κατάστασης συνοδεύεται από αποκατάσταση των επιπέδων του vWF [7].

Το γονίδιο του (που αποτελείται από ~178 KB και περιέχει 52 εξόνια) εδράζεται στο 12p13.2 και το ψευδογονίδιο στο χρωμόσωμα 22. Το προϊόν του γονιδίου είναι μια πρωτεΐνη 2813 αμινοξέων, που αποτελείται από ένα μονοπεπτίδιο 23 αμινοξέων που ονομάζεται pre-πεπτίδιο, ένα μεγάλο προ-πεπτίδιο 741 αμινοξέων και το ώριμο μόριο των 2050 αμινοξέων. Περιλαμβάνει 4 επαναλαμβανόμενες περιοχές που είναι υπεύθυνες για τις συνδέσεις του μορίου με τις διάφορες ουσίες [1,4,5].

Στο πλάσμα υπάρχει ισοζύγιο μεταξύ της παραγωγής των πολύ μεγάλων πολυμερών του vWF και της διάσπασης τους σε μικρότερα πολυμερή (με τη δράση της μεταλλοπρωτεΐνάσης ADAMTS13). Η λειτουργικότητα των πολυμερών του vWF εξαρτάται σημαντικά από το μέγεθός τους. Τα μεγαλύτερα πολυμερή, πριν τη διάσπαση τους, διαθέτουν αυξημένες αιμοστατικές και θρομβογόνες ιδιότητες, δεδομένου ότι διαθέτουν πολλαπλές θέσεις σύνδεσης και αλληλεπίδρασης με τα στοιχεία του αγγειακού ενδοθηλίου και τα αιμοπετάλια.

ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΚΑΙ ΤΥΠΟΙ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ VW

Η νόσος von Willebrand (vWD) είναι η πιο συχνή κληρονομική αιμορραγική νόσος με επίπτωση στο γενικό πληθυσμό από 0,6% έως 1,3%, εύρος που εξαρτάται από τον τύπο των επιλεγμένων ασθενών και τα διαγνωστικά κριτήρια που έχουν εφαρμοσθεί, αποτελώντας το 15-20% των ασθενών με αιμορραγική διάθεση. Ωστόσο η επίπτωση της βαριάς νόσου με σοβαρή αιμορραγική διάθεση που απαιτεί θεραπεία είναι πολύ χαμηλότερη και κυμαίνεται περίπου σε 1:1.000-10.000 άτομα [3-5].

Οφείλεται είτε σε ποσοτικές είτε σε ποιοτικές διαταραχές του μορίου VWF και μεταδίδεται κυρίως με αυτοσωματικό επικρατούντα τρόπο, γεγονός που σημαίνει ότι η νόσος εμφανίζεται με την ίδια συχνότητα τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες. Παρόλα αυτά διαγιγνώσκεται συχνότερα στις γυναίκες λόγω των ειδικών αιμορραγικών εκδηλώσεων και προβλημάτων, όπως οι μηνορραγίες ή η αιμορραγία μετά τον τοκετό. Σε αρκετές σειρές και μητρώα ασθενών με vWD το ποσοστό των γυναικών φθάνει το 60-70% [8].

Η επίπτωση της νόσου εξαρτάται ακόμη και από τα διαγνωστικά κριτήρια τα οποία εφαρμόζονται. Αρκετές πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες χρησιμοποιούν διαφορετικά cut-off επιπέδων vWF για τη διάγνωση της vWD τύπου 1. Στον γενικό πληθυσμό τα επίπεδα του vWF κυμαίνονται μεταξύ 50-200 IU/dL. Στις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες που εκδόθηκαν το 2021 από ASH, ISTH, NHF, WFH 2021 προτείνονται ως ισχυρή σύσταση επίπεδα VWF <0.30 IU/mL ανεξάρτητα αιμορραγικής τάσης και για άτομα με αυξημένη αιμορραγική διάθεση επίπεδα <0,50 IU/ml για την διάγνωση. Ως vWF αναφέρονται στα επίπεδα του vWF:Ag ή/και της εξαρτώμενης από τα αιμοπετάλια δραστηριότητας του vWF (πχ. VWF:GPIIbM,) [9-12,14,17].

Η τρέχουσα ταξινόμηση της νόσου βασίζεται στη μερική ή ολική ποσοτική έλλειψη του vWF (τύπος 1 και τύπος 3) και στην ποιοτική διαταραχή αυτού (τύπος 2). Η vWD τύπου 2 διαιρείται περαιτέρω σε τέσσερις παραλλαγές (2A, 2B, 2M και 2N) ανάλογα με το φαινότυπο που εμφανίζει (πίνακες 1 και 2). Επιπλέον η vWD τύπου 2A είναι μια ετερογενής ομάδα διαταραχών (που έχουν ταξινομηθεί ως IIA, IIE, IID και IIC), όπου η κάθε μια οφείλεται σε διαφορετικό μοριακό παθογενετικό μηχανισμό. Η vWD τύπου 3 μεταδίδεται ως αυτοσωματική υπολειπόμενη διαταραχή με επικράτηση περίπου 1-5/1.000.000 πληθυσμού στον γενικό πληθυσμό, με τις μεγαλύτερες συχνότητες να παρατηρούνται σε περιοχές με υψηλό ποσοστό συγγένειας [3-5].

ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΗ ΜΕΤΑΒΙΑΒΑΣΗ

Η vWD μεταβιβάζεται με αυτοσωματικό επικρατούντα ή υπολειπόμενο τρόπο ανάλογα με τον τύπο της διαταραχής [3,5]. Ο τύπος 1 μεταβιβάζεται κυρίως με αυτοσωματικό επικρατούντα τρόπο, εξαιτίας ετερόζυγων παρερμηνεύσιμων μεταλλάξεων (missense mutations) που έχουν κυρίαρχη δράση. Στον τύπο αυτόν τα μειωμένα επίπεδα του αντιγόνου και της δραστηριότητας του vWF ενδεχομένως συνδέονται με μειωμένη σύνθεση αυτού που οφείλεται σε εκμηδενιστικά αλληλία (null alleles) που φέρουν μεγάλες ελλείψεις του γονιδιώματος (large gene deletions), μεταλλάξεις κωδικονίων λήξης (stop codons) και μεταλλάξεις μετατόπισης πλαισίου (frame-shift mutations). Ορισμένοι ετεροζυγώτες των αλληλίων αυτών εμφανίζουν ήπια συμπτώματα και κατατάσσονται στον τύπο 1, ενώ άλλοι δεν εμφανίζουν αιμορραγικές εκδηλώσεις και δεν διαγιγνώσκονται. Ο τύπος 3

μεταβιβάζεται με αυτοσωματικό υπολειπόμενο τρόπο με τις παραπάνω διαταραχές σε ομόζυγη ή συνδυασμένη μορφή.

Οι περισσότερες περιπτώσεις τύπου 2 οφείλονται σε παρερμηνεύσιμες μεταλλάξεις (missense mutations), οι οποίες συνδέονται γενικά με ειδικές λειτουργικές περιοχές του γονιδίου, οδηγούν σε συγκεκριμένους εργαστηριακούς φαινότυπους, και μεταβιβάζονται με αυτοσωματικό επικρατούντα τρόπο. Εξαιρέση αποτελούν τύπος 2A IIC, καθώς και ο τύπος 2N (ο οποίος χαρακτηρίζεται από χαμηλά επίπεδα FVIII λόγω ελαττωμένης σύνδεσης αυτού με τον μεταλλαγμένο vWF) που κληρονομούνται με υπολειπόμενο τρόπο.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ - ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

Η διαγνωστική προσέγγιση αρχίζει με την κλινική αξιολόγηση ενός ατόμου που αναφέρει συμπτώματα βλεννοδερματικής αιμορραγίας. Πρέπει να ληφθεί υπόψη το προσωπικό και οικογενειακό ιστορικό αιμορραγικών εκδηλώσεων. Η αξιολόγηση πρέπει να εστιάζει στα χαρακτηριστικά της αιμορραγίας όπως η σοβαρότητα και η εντόπιση, και κυρίως αν έχει προκληθεί αυτόματα.

Για την εκτίμηση και την προτυποποίηση της αιμορραγικής διάθεσης έχουν αναπτυχθεί διάφορα εργαλεία βαθμονόμησης (scores), με σκοπό να βοηθήσουν στη διάγνωση των αιμορραγικών διαταραχών. Μερικά από αυτά είναι γενικά και μερικά είναι ειδικά για τα συμπτώματα. Η Παγκόσμια Ομοσπονδία Αιμορροφιλίας (World Federation of Hemophilia, WFH) έχει αναπτύξει εργαλεία όπως το “Molecular and Clinical Markers for the Diagnosis and Management of Type 1 [MCMDM-1] VWD Bleeding Questionnaire”, και το “Pictorial Blood Loss Assessment Chart [PBAC]” [4]. Αντίστοιχα η Διεθνής Εταιρεία για τη Θρόμβωση και την Αιμόσταση (International Society of Thrombosis and Haemostasis, ISTH) έχει αναπτύξει το “Bleeding Assessment Tool (BAT)”, γνωστό ως ISTH-BAT που χρησιμοποιείται ευρέως στην κλινική πράξη, και μπορεί να εφαρμοστεί και στην αξιολόγηση επί υποψίας δυσλειτουργίας των αιμοπεταλίων. Επιπλέον, εξυπηρετεί τον εξορθολογισμό του εργαστηρίου στις περιπτώσεις διερεύνησης ασθενών με αναφερόμενη αιμορραγική διάθεση [13]. Τα ερωτηματολόγια αυτού του τύπου περιλαμβάνουν αδρά ερωτήσεις όπως αυτές που αναφέρονται στον πίνακα 3, ενώ υπάρχουν ειδικοί πίνακες βαθμονόμησης ανάλογα με την βαρύτητα των συμπτωμάτων, το τελικό score των οποίων βοηθάει στον καθορισμό της πιθανότητας ύπαρξης αιμορραγικής διαταραχής [14].

Στη vWD η αιμορραγική διάθεση ποικίλλει ευρύτατα ανάλογα με την βαρύτητα και τον τύπο της νόσου. Οι ασθενείς με νόσο τύπου 1 και 2 έχουν ήπια αιμορραγική διάθεση (εύκολες εκχυμώσεις, επιστάξεις, αιμορραγίες από το πεπτικό και επί γυναικών μηνομητρορραγίες) [5, 14]. Η πρώτη κλινική εκδήλωση μπορεί να είναι μετεγχειρητική, μετατραυματική ή μετεξακτική αιμορραγία.

Εκτός του τύπου 2B, δεν παρατηρούνται συνήθως αιμορραγίες κατά την εγκυμοσύνη ή τον τοκετό ούτε στο νεογνό λόγω αύξησης του FVIII και vWF ιδίως κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης. Στον τύπο 2B ή στον αιμοπεταλιακό τύπο της νόσου η αύξηση του παθολογικού vWF κατά την διάρκεια της κύησης προκαλεί αυτόματα συσσώρευση αιμοπεταλίων με αποτέλεσμα σοβαρή θρομβοπενία και αιμορραγίες.

Οι ασθενείς με τύπο 3 συνήθως έχουν σοβαρή αιμορραγική διάθεση παρόμοια με την κλασσική αιμορροφιλία A (εν τω βάθει μυϊκά αιματώματα, αίμαρθρα, αιμορραγίες από το

πεπτικό, μεγάλες μετεγχειρητικές και μετατραυματικές αιμορραγίες και επί γυναικών βαρύτατες μηνο-μητρορραγίες).

Η απουσία αιμορραγικών εκδηλώσεων δεν αποκλείει τη νόσο, ιδίως αν δεν έχει προηγηθεί κάποια πρόκληση του μηχανισμού της αιμόστασης (όπως εξαγωγή δοντιού, τραύμα ή εγχείρηση). Σε σημαντικό ποσοστό ασθενών, ιδίως με τύπο 3 και ηλικίας άνω των 50 ετών συνυπάρχει αγγειοδυσπλασία λεπτού και παχέως εντέρου που μπορεί να δημιουργήσουν σοβαρές επιπλοκές.

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Όπως ήδη έχει αναφερθεί η διάγνωση της νόσου βασίζεται στο ατομικό και/ή στο οικογενειακό αιμορραγικό ιστορικό σε συνδυασμό με συγκεκριμένα και ειδικά εργαστηριακά κριτήρια. Το αιμορραγικό ιστορικό αξιολογείται κυρίως με το ISTH-BAT score, ενώ οι εργαστηριακές δοκιμασίες περιλαμβάνουν τις δοκιμασίες ανίχνευσης της αιμόστασης, τις δοκιμασίες πρώτου επιπέδου για τη διάγνωση της vWD και τις δοκιμασίες δευτέρου επιπέδου.

Δοκιμασίες ανίχνευσης

Η αρχική εργαστηριακή αξιολόγηση της αιμόστασης, με την ονομασία «δοκιμασίες ανίχνευσης», περιλαμβάνει τη γενική αίματος (Complete Blood Count, CBC), τον χρόνο προθρομβίνης (Prothrombin Time, PT), τον χρόνο ενεργοποιημένης μερικής μερικής θρομβοπλαστίνης (Activated Partial Thromboplastin Time, APTT), και το ινωδογόνο (διάγραμμα 1) [3]. Οι δοκιμασίες αυτές δεν μπορούν να αποκλείσουν ή να επιβεβαιώσουν τη vWD, αλλά μπορούν να υποδηλώσουν αν η ανεπάρκεια παράγοντα πήξης αποτελεί δυνητική αιτία της αιμορραγικής διάθεσης του ασθενούς [15]. Θρομβοπενία μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς με vWD τύπου 2B, γι' αυτό και πρέπει να γίνεται πάντα μέτρηση του αριθμού των αιμοπεταλίων. Στη vWD, η ανεπάρκεια του FVIII είναι απότοκος της ανεπάρκειας ή της δυσλειτουργίας του vWF, αφού αποτελεί πρωτεΐνη μεταφορέα. Επομένως, στη vWD, το αποτέλεσμα του APTT είναι παρατεταμένο μόνο εάν το επίπεδο του FVIII είναι επαρκώς μειωμένο, όπως συμβαίνει στη vWD τύπου 3 ή vWD τύπου 2N. Σε ορισμένα εργαστήρια χρησιμοποιείται ο χρόνος ροής (Bleeding Time) και ο αναλυτής λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων PFA-100®.

Ο χρόνος ροής παραδοσιακά θεωρείται σημαντικό στοιχείο της διάγνωσης. Αποτελεί δοκιμασία αλληλεπίδρασης των αιμοπεταλίων με το αγγειακό τοίχωμα και ως εκ τούτου ελέγχει την αρχική αιμόσταση. Παράταση αυτού παρατηρείται επί ποσοτικών και ποιοτικών διαταραχών των αιμοπεταλίων, ποσοτικών και ποιοτικών διαταραχών του vWF και επί διαταραχών του αγγειακού τοιχώματος. Όμως η ακρίβεια και η επαναληψιμότητά του εξαρτάται από τον εκτελούντα και επομένως υπάρχει αδυναμία προτυποποίησης. Δεν αποτελεί ευαίσθητη δοκιμασία για όλους τους τύπους εκτός από τον τύπο 3, χωρίς όμως να εμφανίζει σημαντική διόρθωση μετά τη χορήγηση συμπυκνωμένου FVIII/vWF, γι' αυτό και δεν χρησιμοποιείται ως δείκτης παρακολούθησης της θεραπείας. Ορισμένες μελέτες έχουν δείξει ότι ο PFA-100® δίνει παθολογικά αποτελέσματα στην πλειονότητα των ασθενών με vWD. Ωστόσο, στερείται ευαισθησίας και ειδικότητας ώστε να χρησιμοποιούνται μόνος του ως δοκιμασία διαλογής [16].

Δοκιμασίες πρώτου επιπέδου

Οι δοκιμασίες πρώτου επιπέδου (αρχικές δοκιμασίες) για τη διάγνωση της vWD περιλαμβάνουν:

- τη μέτρηση των πλασματικών επιπέδων της πηκτικολογικής δραστηριότητας του FVIII (FVIII:C),
- τον προσδιορισμό του αντιγόνου του vWF (vWF:Ag), και
- την μέτρηση της λειτουργικότητας του vWF που εξαρτάται από τα αιμοπετάλια. Οι τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν τη χρήση των νεώτερων δοκιμασιών VWF:GPIbM, VWF:GPIbR έναντι της παλιότερα χρησιμοποιούμενης δοκιμασίας του συμπαραγόντα της ριστοσετίνης (vWF:RCo).[17].

Τα αποτελέσματα των δοκιμασιών αυτών εκφράζονται σε διεθνείς μονάδες είτε ανά δεκάλιτρο (IU/dl) είτε ανά χιλιοστό του λίτρου (IU/ml) σύμφωνα με τα πρότυπα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) [15]. Οι δοκιμασίες αυτές οδηγούν στην διάγνωση και κατηγοριοποίηση της vWD όπως αναφέρεται συνοπτικά στον πίνακα 4.

Αναλυτικότερα:

- Ο τύπος 3 μπορεί να διαγνωσθεί όταν τα επίπεδα του vWF:Ag είναι μη προσδιορίσιμα.
- Τα επίπεδα του FVIII:C είναι πάντα ελαττωμένα στον τύπο 3 και στον τύπο 2N, ενώ μπορεί να είναι ελαττωμένα ή φυσιολογικά σε όλους τους άλλους τύπους της vWD.
- Αναλογική μείωση τόσο vWF:Ag όσο και vWF:RCo με $vWF:RCo / vWF:Ag > 0,7$ υποδηλώνει τύπο 1 vWD.
- Σχέση $vWF:RCo / vWF:Ag < 0,7$ θέτει υποψία για τύπους 2A, 2B και 2M.
- Ελαττωμένα επίπεδα FVIII με φυσιολογικές ή σχεδόν φυσιολογικές τιμές vWF που οδηγούν σε $FVIII:C / vWF:Ag \text{ ratio} < 1$, πιθανότατα συνδέονται σε vWD τύπου 2N ή ήπια αιμορροφιλία A, ενώ $FVIII:C / vWF:Ag \text{ ratio} > 1$ συνήθως συνδέονται με vWD τύπου 1.

Δοκιμασίες δευτέρου επιπέδου

Οι δοκιμασίες δευτέρου επιπέδου είναι απαραίτητες για την ταξινόμηση των υποτύπων της vWD. Πραγματοποιούνται όταν ανευρίσκονται χαμηλά επίπεδα vWF ή όταν υπάρχει αναντιστοιχία μεταξύ των επιπέδων του vWF και της λειτουργικότητάς του που εξαρτάται από τα αιμοπετάλια και περιλαμβάνουν:

- τη μέτρηση σύνδεσης του vWF με το κολλαγόνο (vWF:CB),
- τη συγκόλληση αιμοπεταλίων με ριστοσετίνη (Ristocetin-Induced Platelet-Agglutination, RIPA),
- την ανάλυση πολυμερών του vWF
- τη μέτρηση σύνδεσης vWF με FVIII (vWF:FVIII),
- την ανάλυση του ενδοαιμοπεταλιακού vWF,
- τη δοκιμασία έγχυσης δεμοπρεσσίνης (DDAVP),
- τη σχέση προπεπτιδίου του vWF (vWFpp) με το vWF:Ag (vWFpp/vWF:Ag ratio), και τέλος
- την μοριακή ανάλυση της διαταραχής (ανάλυση αλληλουχίας DNA για την ανεύρεση της γενετικής βλάβης).

Ειδικότερα, η RIPA πραγματοποιείται με συγκολλητινόμετρο όπου εκτιμάται η επίδραση δύο διαφορετικών συγκεντρώσεων ριστοσετίνης σε πλάσμα ασθενούς πλούσιο σε αιμοπετάλια (PRP). Συσώρευση των αιμοπεταλίων στο φυσιολογικό PRP παρατηρείται σε υψηλές συγκεντρώσεις ριστοσετίνης (>1,2mg/ml) αλλά όχι σε χαμηλές (0,3 – 0,5mg/ml). Η ανάλυση των πολυμερών του vWF με ηλεκτροφόρηση σε SDS-αγαρόζης αποτελεί τη βάση της ταξινόμησης της νόσου. Η ανάλυση σε gel χαμηλής συγκέντρωσης αγαρόζης (χαμηλή ανάλυση) αναδεικνύει την απώλεια των υψηλού μοριακού βάρους πολυμερών (HMWM) και διαχωρίζει τον τύπο 1 από τον τύπο 2, καθώς και τον τύπο 2A (απώλεια HMWM και ενδιάμεσου μοριακού βάρους πολυμερών [IMWM]) από τον τύπο 2M (όπου είναι παρόντα όλα τα πολυμερή). Η ανάλυση σε gel υψηλότερης συγκέντρωσης αγαρόζης (ενδιάμεση ανάλυση) αναδεικνύει την εσωτερική δομή των πολυμερών και αναλύει την δομή της τρίστιχης ζώνης των μεμονωμένων ολιγομερών που προκύπτουν από τη διάσπαση που προκαλεί η μεταλλοπρωτεΐνωση ADAMTS13. Στα φυσιολογικά άτομα η τρίστιχη αυτή δομή αποτελείται από μια κεντρική ζώνη και δύο εξωτερικές (triplet bands: a central band and two outer sub-bands).

Τα αποτελέσματα των δοκιμασιών αυτών οδηγούν στη διάγνωση της vWD ως εξής:

- Ο τύπος 2B χαρακτηρίζεται από αυξημένη RIPA (αυξημένη συσσώρευση αιμοπεταλίων σε χαμηλές συγκεντρώσεις ριστοσετίνης (<0,7mg/ml), ενώ η RIPA είναι ελαττωμένη στους τύπους 2A και 2M (>1,2 mg/ml).
- Η ανάλυση των πολυμερών του vWF (ηλεκτροφόρηση πλάσματος σε gel αγαρόζης) μπορεί να αναδείξει την απώλεια των πολυμερών υψηλού μοριακού βάρους (HMWM), επιτρέποντας τη διαφορική διάγνωση των τύπων 2 της νόσου (τύπος 2A: απώλεια των πολυμερών μέσου και υψηλού MB, τύπος 2B: απουσία των πολυμερών υψηλού MB, τύπος 2M: Παρουσία όλων των πολυμερών vWF).
- Ο λόγος προπεπτιδίου vWF_{pp}/vWF:Ag είναι αυξημένος στον τύπο 1 ενώ η ημιπερίοδος ζωής του vWF είναι μειωμένη (<3ώρες).
- Η δοκιμασία χορήγησης DDAVP αναδεικνύει τους ασθενείς που εμφανίζουν βιολογική ανταπόκριση στο DDAVP, εμφανίζουν βραχεία ανταπόκριση ή δεν ανταποκρίνονται.
- Η μέτρηση vWF:FVIII είναι σημαντική για την διαφορική διάγνωση μεταξύ ήπιας αιμορροφιλίας A και vWD τύπου 2N, και πρέπει να πραγματοποιείται όταν FVIII:C/vWF:Ag ratio <1

Στο διάγραμμα 2 απεικονίζεται αλγόριθμος για τη διάγνωση της vWD, που περιλαμβάνει τις διαγνωστικές δοκιμασίες του πρώτου και δεύτερου επιπέδου.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Η αντιμετώπιση της νόσου αποσκοπεί στην επίσχεση της αιμορραγίας αφενός και στην πρόληψη αυτής (επί χειρουργείου ή άλλων επεμβατικών μεθόδων), αφετέρου [5, 14]. Επί μακρόν προφύλαξη στην αγγειοαιμορροφιλία σπανίως απαιτείται, εκτός ίσως από τη βαρεία νόσο με υποτροπιάζοντα αιμορραγικά επεισόδια και συννοσηρότητες.

Χρησιμοποιούνται οι ακόλουθοι φαρμακευτικοί παράγοντες:

1. **Δεσμοπρεσσίνη (DDAVP):** συνθετικό ανάλογο της αντιδιουρητικής ορμόνης που προάγει την έκλυση του vWF από τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Χορηγείται ενδοφλεβίως ή υποδορίως (δόση: 0,3mcg/Kg) ή ως ρινικό spray (το τελευταίο δεν είναι διαθέσιμο στην Ελλάδα). Δεν συνιστάται η χρήση του πέραν 3-5 ημερών λόγω

εκδήλωσης ταχυφυλαξίας. **Προ της χορήγησης, επιβάλλεται να διεξαχθεί η δοκιμασία ανταπόκρισης.** Ασθενείς που συνήθως ωφελούνται από την δεσμοπρεσίνη είναι οι πάσχοντες από τον τύπο 1 και τύπο 2A, καθώς και κάποιες περιπτώσεις ασθενών με τύπο 2N και 2M (αλλά απαιτείται εξατομίκευση). Η δεσμοπρεσίνη δεν έχει θέση στην αντιμετώπιση ασθενών με τύπο 3 (βαρεία νόσος) και ως εκ τούτου δεν συνιστάται.

2. **Σκευάσματα παραγόντων vWF** (θεραπεία υποκατάστασης): Διακρίνονται σε σκευάσματα **πλασματικής προέλευσης ενδιάμεσης καθαρότητας** που περιέχουν παράγοντα FVIII, και **υψηλής καθαρότητας** - με ελάχιστη ποσότητα FVIII. Σε ασθενείς με χαμηλό παράγοντα VIII που θα λάβουν σκευάσματα υψηλής καθαρότητας vWF πιθανώς θα χρειαστεί συγχορήγηση συμπυκνωμένου FVIII.
3. Έχει κυκλοφορήσει και ο **ανασυνδυασμένος** παράγοντας **vWF (vonicog alfa , 2015 έγκριση από FDA και αργότερα από τον EMA)** για θεραπεία αιμορραγιών. Προς το παρόν δεν διατίθεται στην Ελλάδα. Ενδείκνυται σε ενήλικες (ηλικίας 18 ετών και άνω) με vWD, όταν η θεραπεία μόνο με δεσμοπρεσίνη (DDAVP) είναι αναποτελεσματική ή δεν ενδείκνυται για
 - την αντιμετώπιση της αιμορραγίας και της αιμορραγίας κατά τη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης
 - την πρόληψη της αιμορραγίας κατά τη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης.
4. **Επικουρική θεραπεία** κατά περίπτωση: Περιλαμβάνει αντι-ινωδολυτικούς παράγοντες όπως **τρανεξαμικό οξύ**, τοπικά επιθέματα θρομβίνης, χορήγηση ορμονικών σκευασμάτων (**οιστρογόνα**) στις γυναίκες. Σπανίως μπορεί να απαιτηθεί χορήγηση **rFVIIa** σε ασθενείς με **βαρεία νόσο (τύπος 3)**, οι οποίοι έχουν αναπτύξει αλλοαντισώματα μετά την χορήγηση σκευασμάτων παραγόντων vWF. **Μεταγγίσεις αιμοπεταλίων** μπορεί να βοηθήσουν ασθενείς με βαρεία νόσο και ανθεκτικούς σε χορήγηση παραγόντων.

Τα δοσολογικά θεραπευτικά σχήματα συνοψίζονται στον πίνακα 5.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Πίνακας 1. Βασική ταξινόμηση, συχνότητα και κύρια χαρακτηριστικά της vWD				
Τύπος	Κληρονομικότητα	Συχνότητα	Διαταραχή	Αιμορραγική διάθεση
Τύπος 1	Σωματικός κυρίαρχος	70 - 80%	Ποσοτική διαταραχή vWf	Ήπια-μέτρια
Τύπος 2A	Σωματικός κυρίαρχος ή υπολειπόμενος	15%	Ποιοτική διαταραχή vWf	Συνήθως μέτρια
Τύπος 2B	Σωματικός κυρίαρχος	5%	Ποιοτική διαταραχή vWf	Συνήθως μέτρια
Τύπος 2M	Σωματικός κυρίαρχος	Σπάνιος	Ποιοτική διαταραχή vWf	Συνήθως μέτρια
Τύπος 2N	Σωματικός υπολειπόμενος	Σπάνιος	Ποιοτική διαταραχή vWf	Συνήθως μέτρια
Τύπος 3	Σωματικός υπολειπόμενος	Σπάνιος 1/1.000.000	Ποσοτική διαταραχή vWf	Βαριά

Πίνακας 2. Κύρια χαρακτηριστικά της vWD βάσει της ανάλυσης των πολυμερών		
ΤΥΠΟΣ vWD	Διάταξη πολυμερών	Κύριο διαγνωστικό

		χαρακτηριστικό
ΤΥΠΟΣ 1	Ο πλασματικός vWF μπορεί να περιέχει μεταλλαγμένες υπομονάδες, αλλά έχει φυσιολογική λειτουργικότητα ανάλογη με τα επίπεδα του vWF:Ag, ενώ η αναλογία των μεγάλων πολυμερών δεν είναι σημαντικά μειωμένη	
ΤΥΠΟΣ 2Α	Διαταραγμένο μόριο με ανεπάρκεια των HMWM και IMWM και μειονεκτική αλληλεπίδραση vWF-αιμοπεταλίων, είτε λόγω διαταραχής στη σύνδεση των πολυμερών, είτε λόγω αυξημένης πρωτεόλυσης	<ul style="list-style-type: none"> • Ελαττωμένες τιμές δραστηριότητας vWF και vWF:CB σε σχέση με το vWF:Ag που οφείλεται στην απώλεια των HMWM και IMWM <ul style="list-style-type: none"> • RIPA: ελαττωμένη
	ΤΥΠΟΣ 2Α ΙΑ Απώλεια των HMWM και IMWM που συνδέεται με ενίσχυση των "triplet bands"	Αυξημένη ευαισθησία στην πρωτεόλυση από την ADAMTS13
	ΤΥΠΟΣ 2Α ΙΕ Μέτρια απώλεια των HMWM που συνδέεται με απουσία των "triplet bands"	Ελαττωμένη ευαισθησία στην πρωτεόλυση από την ADAMTS13
	ΤΥΠΟΣ 2Α ΙΔ Απώλεια των HMWM που συνδέεται με την παρουσία ανώμαλων πολυμερών ανάμεσα στα κανονικά ολιγομερή	Απώλεια HMWM με παρουσία ανώμαλων πολυμερών
	ΤΥΠΟΣ 2Α ΙC Απώλεια των HMWM και IMWM που συνδέεται με απουσία των "triplet bands"	Ελαττωμένη ευαισθησία στην πρωτεόλυση από την ADAMTS13
ΤΥΠΟΣ 2Β	Διαταραγμένο μόριο με ανώμαλο πολυμερισμό και μέτρια απώλεια των HMWM	<ul style="list-style-type: none"> • Αυξημένη συγγένεια με τον υποδοχέα GPIb • Συχνά υπάρχει θρομβοπενία <ul style="list-style-type: none"> • RIPA: αυξημένη
ΤΥΠΟΣ 2Μ	Διαταραγμένο μόριο με απώλεια ζωνών αλλά παρουσία όλων των πολυμερών	<ul style="list-style-type: none"> • Μειονεκτική αλληλεπίδραση vWF-αιμοπεταλίων που δεν συνδέεται με απουσία των HMWM <ul style="list-style-type: none"> • RIPA: ελαττωμένη
ΤΥΠΟΣ 2Ν	Παρουσία όλων των πολυμερών	<ul style="list-style-type: none"> • Μειονεκτική αλληλεπίδραση vWF-FVIII με συνέπεια τη μείωση του χρόνου ημίσειας ζωής του FVIII <ul style="list-style-type: none"> • RIPA: φυσιολογική
ΤΥΠΟΣ 3	Πλήρης απουσία του vWF	
Αιμοπεταλιακός τύπος (Ψευδο-vWD)	Διαταραχή του αιμοπεταλιακού υποδοχέα GPIb, που έχει αυξημένη συγγένεια με τον vWF, (φαινοτυπικά παρόμοιος με τον τύπο 2Β)	

Πίνακας 3. Ερωτηματολόγιο διερεύνησης αιμορραγικής διάθεσης**Ρωτήστε τις ακόλουθες γενικές ερωτήσεις:**

- Εσείς ή κάποιος συγγενής εξ αίματος χρειάστηκε ποτέ ιατρική φροντίδα για αιμορραγία ή σας είπαν ποτέ ότι είχατε πρόβλημα αιμορραγίας;
- Είχατε ποτέ κάποια αιματολογική διαταραχή, ή ηπατική ή νεφρική νόσο;
- Λαμβάνετε ή έχετε λάβει πρόσφατα αντιπηκτική αγωγή ή αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα;

Αν οι απαντήσεις στις παραπάνω ερωτήσεις είναι θετικές, ρωτήστε τις ακόλουθες ερωτήσεις:

Είχατε ποτέ εσείς (ο ασθενής) ή μέλος της οικογένειάς σας:

1. Αιμορραγική διάθεση (αιμορροφιλία ή vWD)
2. Παρατεταμένη (>15min) ή υποτροπιάζουσα αιμορραγία (7 ημέρες μετά τον τραυματισμό) ή μετά από επέμβαση ή αμυγδαλεκτομή
3. Εκχυμώσεις μετά από ελάχιστο τραυματισμό ή αυτόματες
4. Αυτόματες ρινορραγίες που διαρκούν >10min ή χρειάζονται ιατρική παρέμβαση
5. Παρατεταμένη ή υποτροπιάζουσα αιμορραγία μετά εξαγωγή δοντιών
6. Αιμορραγικές κενώσεις χωρίς ανατομική βλάβη (έλκος, πολύποδας)
7. Μεθαιμορραγική αναιμία που χρειάζεται μεταγγίσεις
8. Σοβαρή μηνορραγία με μεγάλα πήγματα και/ή αλλαγή σερβιέτας ή tampon σε λιγότερο από μία ώρα ή σιδηροπενική αναιμία

***Υπάρχουν ειδικοί πίνακες βαθμονόμησης ανάλογα με την βαρύτητα των συμπτωμάτων, το τελικό score των οποίων βοηθάει στον καθορισμό της πιθανότητας ύπαρξης αιμορραγικής διαταραχής συμπεριλαμβανομένης και της vWD [4,13,14].**

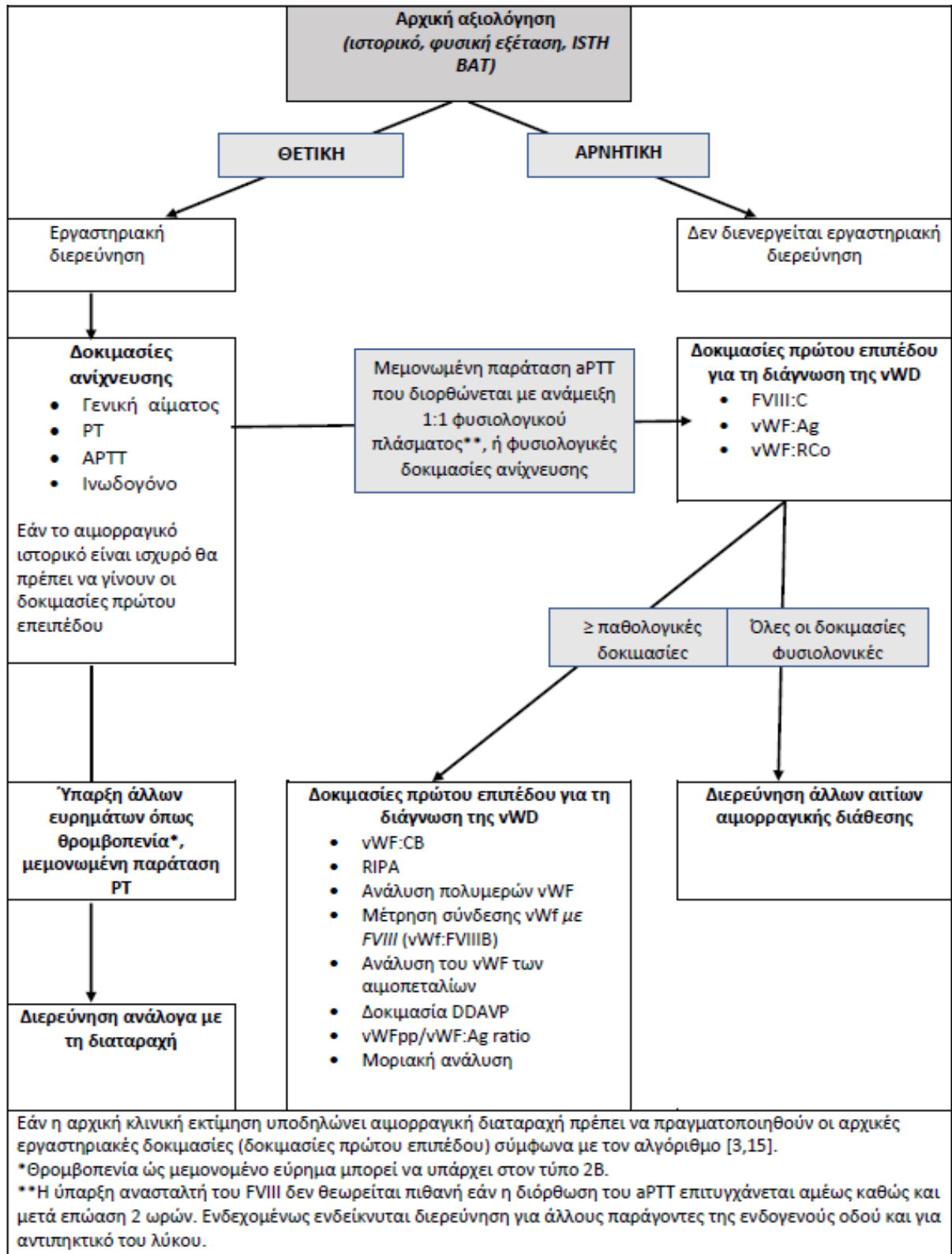
Πίνακας 4. Εργαστηριακή διάγνωση vWD με τις δοκιμασίες πρώτου επιπέδου *				
	vWF:RCo (IU/dL)	vWF:Ag (IU/dL)	FVIII	vWF:RCo/ vWF:Ag ratio
Τύπος 1	<30**	<30**	Χαμηλός ή φυσιολογικός	>0.7
Τύπος 2A	<30**	<30-200**	Χαμηλός ή φυσιολογικός	<0.7
Τύπος 2B	<30**	<30-200**	Χαμηλός ή φυσιολογικός	Συνήθως <0.7
Τύπος 2M	<30**	<30-200**	Χαμηλός ή φυσιολογικός	<0.7
Τύπος 2N	30-200	30-200	<25IU/dL	>0.5-0.7
Τύπος 3	<3	<3	Εξαιρετικά χαμηλός (<10 IU/dL)	NA
Χαμηλά επίπεδα vWF	30-50	30-50	Φυσιολογικός	>0.7
Φυσιολογικές τιμές	30-200	30-200	Φυσιολογικός	>0.5-0.7

*Οι τιμές αυτές αντιπροσωπεύουν τις τυπικές περιπτώσεις. Ωστόσο υπάρχουν εξαιρέσεις όπου απαιτείται επανάληψη των δοκιμασιών και έλεγχος με τις δοκιμασίες δεύτερου επιπέδου (βλέπε διαγράμματα 1 και 2)

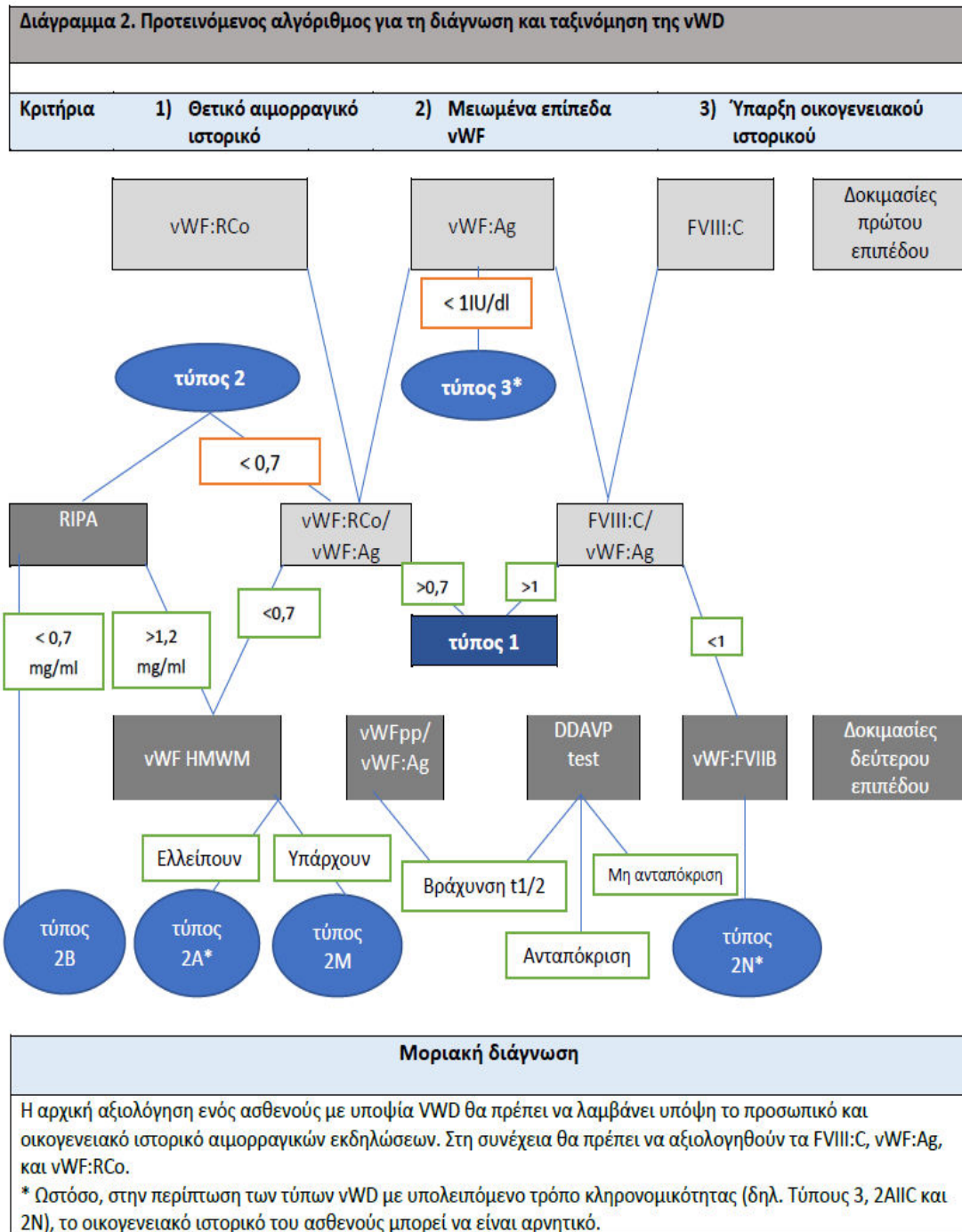
Πίνακας 5. Δοσολογικά θεραπευτικά σχήματα

Παράγοντας	Δοσολογία	
DDAVP	0.3 µg/Kg Ε.Φ ή Υ.Δ	<ul style="list-style-type: none"> • Απαιτείται δοκιμασία ανταπόκρισης πριν την χορήγηση. • Αποδίδει στους περισσότερους ασθενείς με τύπο 1, ποικίλη ανταπόκριση στον τύπο 2, δεν αποδίδει στον τύπο 3. • Η δόση μπορεί να επαναληφθεί αναλόγως της βαρύτητας του αιμορραγικού επεισοδίου ανά 12 ή 24 ώρες. • Μέγιστη διάρκεια αγωγής επί 3-5 ημέρες (κίνδυνος ταχυφυλαξίας). • Οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν έξαψη του προσώπου, παροδική υπέρταση ή υπόταση, κεφαλαλγία, γαστρεντερικές διαταραχές και κατακράτηση υγρών. Οι ασθενείς θα πρέπει να περιορίζουν την πρόσληψη υγρών σε επίπεδα συντήρησης για 24 ώρες μετά τη χορήγηση DDAVP. Οι ηλεκτρολύτες ορού πρέπει να παρακολουθούνται μετά από χειρουργική επέμβαση ή πολλαπλές δόσεις DDAVP.
Σκευάσματα vWF	Μείζων αιμορραγία ή χειρουργείο Απαιτείται αρχικώς και επί τριήμερον διατήρηση επιπέδων vWF:C και FVIII >100 IU/dL και για 7-14 ημέρες διατήρηση επιπέδων 50-100 IU/dL. Αρχική δόση 40-60 U/Kg επί τριήμερον και ακολούθως 20-40 U/Kg έως 14 ημέρες.	<ul style="list-style-type: none"> • Η δόση χορηγείται ανά 12ωρο ή 24ωρο, αναλόγως αναγκών. • Οι δόσεις και η διάρκεια της αγωγής ενδέχεται να τροποποιηθούν αναλόγως της κλινικής ανταπόκρισης. • Όταν χορηγούνται σκευάσματα υψηλής καθαρότητας απαιτείται αρχικώς μία δόση rFVIII σε ασθενείς με επίπεδα FVIII < 20 IU/dL. • Τα επίπεδα του VWF: RCo δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 200 IU/dL και η δραστητικότητα του FVIII δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 250 IU/dL, για την μείωση του κινδύνου εμφάνισης θρόμβωσης.
	Ελάσσων αιμορραγία ή χειρουργείο Απαιτείται διατήρηση των επιπέδων vWF:RCo και FVIII ≥ 30-50 IU/dL για 1-7 ημέρες. Αρχική δόση 30-50 RCo U/Kg και ακολούθως 20-40 RCo IU/dL.	<ul style="list-style-type: none"> • Η δόση χορηγείται ανά 12ωρο ή 24ωρο, αναλόγως αναγκών. • Αρχικά σε ασθενείς με καλή ανταπόκριση στην δεσμοπρεσσίνη, μπορεί να χορηγηθεί DDAVP και επί μη ικανοποιητικής ανταπόκρισης, να δοθούν σκευάσματα παραγόντων. • Για ήπια έως μέτρια vWD, οι αντι-ινωδολυτικοί παράγοντες σε συνδυασμό με DDAVP είναι είναι γενικά αποτελεσματικοί για στοματικές επεμβάσεις.
	Γυναικολογικά και μαιευτικά θέματα	<ul style="list-style-type: none"> • Τα αντισυλληπτικά αποτελούν θεραπεία πρώτης γραμμής για την εμμηνόρροια στην έφηβη ή ενήλικη γυναίκα που δεν επιθυμεί εγκυμοσύνη. • Κατά τη διάρκεια του τοκετού, τα επίπεδα VWF: RCo και FVIII πρέπει να είναι τουλάχιστον 50 IU/dL και να διατηρηθούν έτσι 3-5 ημέρες μετά, με παρακολούθηση για καθυστερημένη αιμορραγία μετά τον τοκετό.
Αντι-ινωδολυτικοί παράγοντες:	Αμινοκαπρικό οξύ • 25-50mg/Kg per os 4 φορές/24ωρο Τρανεξαμικό οξύ • 10 mg/Kg Ε.Φ. 3 φορές/24ωρο	<ul style="list-style-type: none"> • Χρησιμοποιούνται μόνοι ή σε συνδυασμό με παράγοντες (εκτός της δεσμοπρεσσίνης). • Συνιστώνται σε αιμορραγίες από τους βλεννογόνους και ιδιαίτερα στην στοματική κοιλότητα (πχ εξαγωγή οδόντων).

Διάγραμμα 1. Εργαστηριακή διερεύνηση ασθενούς με αιμορραγική διάθεση ύποπτη για vWD



Διάγραμμα 2. Προτεινόμενος αλγόριθμος για τη διάγνωση και ταξινόμηση της vWD



ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Peyvandi F, Garagiola I, Baronciani L. Role of von Willebrand factor in the haemostasis. *Blood Transfus* 2011;9 Suppl 2:s3-8.
2. Xiang Y, Hwa J. Regulation of VWF expression, and secretion in health and disease. *Curr Opin Hematol* 2016;23:288-93.
3. Stufano F, Baronciani L, Peyvandi F. Diagnosis of von Willebrand Disease: Phenotypic Characterization. *World Federation of Hemophilia. TREATMENT OF HEMOPHILIA*, October 2017. No. 55.
4. Mannucci PM. Treatment of von Willebrand's Disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 683-94.
5. Leebeek FW, Eikenboom JC. Von Willebrand's Disease. *N Engl J Med* 2016;375:2067-2080.
6. Knol HM, Kemperman RF, Kluin-Nelemans HC, Mulder AB, Meijer K. Haemostatic variables during normal menstrual cycle. A systematic review. *Thromb Haemost* 2012;107:22-9.
7. Elbers LPB, Fliers E, Cannegieter SC. The influence of thyroid function on the coagulation system and its clinical consequences. *J Thromb Haemost* 2018;16:634-645.
8. de Wee EM, Leebeek FW, Eikenboom JC. Diagnosis and management of von Willebrand disease in The Netherlands. *Semin Thromb Hemost* 2011;37:480-7.
9. Batlle J, Pérez-Rodríguez A, Corrales I, et al. Molecular and clinical profile of von Willebrand disease in Spain (PCM-EVW-ES): Proposal for a new diagnostic paradigm. *Thromb Haemost* 2016;115:40-50.
10. Laffan MA, Lester W, O'Donnell JS, et al. The diagnosis and management of von Willebrand disease: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2014;167:453-65.
11. 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.
12. Castaman G, Goodeve A, Eikenboom J; European Group on von Willebrand Disease. Principles of care for the diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Haematologica* 2013;98:667-74.
13. Rodeghiero F, Tosetto A, Abshire T, Arnold DM, Collier B, James P. ISTH/SSC bleeding assessment tool : a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. *J Thromb Haemost* 2010; 8:2063-2065.
14. 2012* Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of von Willebrand Disease (VWD) Presented Presented by the American Society of Hematology. www.hematology.org/Clinicians/Guidelines-Quality/Quick-Reference.aspx
15. 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.

16. Quiroga T, Goycoolea M, Munoz B, et al. Template bleeding time and PFA-100 have low sensitivity to screen patients with hereditary mucocutaneous hemorrhages: comparative study in 148 patients. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 892-8.
17. James PD, Connell NT, Ameer B, Di Paola J, Eikenboom J, Giraud N, Haberichter S, Jacobs-Pratt V, Konkle B, McLintock C, McRae S, R Montgomery R, O'Donnell JS, Scappe N, Sidonio R, Flood VH, Husainat N, Kalot MA, Mustafa RA. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood Adv.* 2021 Jan 12;5(1):280-300.
18. Connell NT, Flood VH, Brignardello-Petersen R, Abdul-Kadir R, Arapshian A, Couper S, Grow JM, Kouides P, Laffan M, Lavin M, Leebeek FWG, O'Brien SH, Ozelo MC, Tosetto A, Weyand AC, James PD, Kalot MA, Husainat N, Mustafa RA. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease. *Blood Adv.* 2021 Jan 12;5(1):301-325.