

# Nasljedna von Willebrandova bolest i stečeni von Willebrandov sindrom

---

**Radović, Antonio**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:483187>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-04**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Antonio Radović**

**Nasljedna von Willebrandova bolest i stečeni von  
Willebrandov sindrom**

**Diplomski rad**



**Zagreb, 2021.**

Ovaj rad izrađen je na Zavodu za hematologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom doc. prim. dr. sc. Dražena Pulanića, dr. med., znanstvenog savjetnika, i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

## **POPIS I OBJAŠNJENJA KRATICA KORIŠTENIH U RADU**

**aPTV** – aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme

**BAT** – alat za procjenu krvarenja (prema eng. bleeding assessment tool)

**CR** – kompletni odgovor na terapiju (prema eng. Complete Response)

**DIK** – Diseminirana intravaskularna koagulacija

**FVII** – faktor VII

**FVIII** – faktor VIII

**GP** – glikoprotein

**HMW** – Visoka molekularna masa (prema eng. High Molecular Weight)

**HRQoL** – Kvaliteta života povezana sa zdravljem (prema eng. Health-Related Quality of Life)

**KKS** – Kompletna krvna slika

**R** – Odgovor na terapiju (prema eng. Response)

**PT VWB** – trombocitni tip von Willebrandove bolesti (prema eng. Platlet-Type)

**PV** – Protrombinsko vrijeme

**SVWS** – stečeni von Willebrandov sindrom

**TTP** – Trombotička-trombocitopenička purpura

**VWB** – von Willebrandova bolest

**VWF** – von Willebrandov faktor

# Sadržaj

Sažetak

Summary

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1. Nasljedna von Willebrandova bolest – definicija i naziv.....</b> | <b>1</b>  |
| <b>2. Epidemiologija.....</b>  | <b>2</b>  |
| <b>3. Patogeneza.....</b>  | <b>3</b>  |
| <b>4. Klinička slika .....</b>   | <b>5</b>  |
| <b>5. Dijagnostika .....</b>   | <b>7</b>  |
| 5.1 Anamneza i fizikalni pregled .....                                 | 7         |
| 5.2 Kompletna krvna slika i koagulacijski parametri.....               | 8         |
| 5.3 Dodatni dijagnostički testovi i postupci.....                      | 10        |
| 5.4 Diferencijalna dijagnoza .....                                     | 13        |
| <b>6. Liječenje .....</b>  | <b>15</b> |
| 6.1 Definicija odgovora na terapiju.....                               | 15        |
| 6.2 Akutno zbrinjavanje .....  | 15        |
| 6.3 Prva linija terapije .....   | 18        |
| 6.4 Druga linija terapije – mogućnosti.....                            | 19        |
| 6.5 Dodatne terapijske opcije.....                                     | 20        |
| <b>7. Stečeni von Willebrandov sindrom.....</b>                        | <b>21</b> |
| <b>8. Zaključak .....</b>  | <b>23</b> |
| <b>9. Zahvale .....</b>  | <b>24</b> |
| <b>10. Literatura.....</b>   | <b>25</b> |
| <b>11. Životopis.....</b>  | <b>28</b> |

# Sažetak

## Nasljedna von Willebrandova bolest i stečeni von Willebrandov sindrom

Antonio Radović, 2021

Von Willebrandova bolest (VWB) je najčešći nasljedni poremećaj zgrušavanja krvi u čovjeka. Osnova poremećaja je u kvantitativnoj ili kvalitativnoj deficijenciji von Willebrandovog faktora (VWF). Von Willebrandov faktor je krvni multimerični protein čija je funkcija povezana uz grušanje krvi, primarnu adheziju trombocita i stabilizaciju faktora VIII (FVIII). Od svih poremećaja grušanja krvi VWB ima najveću prevalenciju, čak i do 1 u 100 osoba, iako većina njih nema simptome. Klinički signifikantni slučajevi imaju manju prevalenciju, oko 1 oboljeli na 10.000 osoba. Nasljedna VWB se može podijeliti u 3 tipa: Tip 1 VWB (kvantitativni poremećaj), tip 2 VWB (više podtipova, svi su kvalitativni poremećaji) i tip 3 VWB (potpuni nedostatak krvnog VWF). Dijagnosticiranje VWB-ti je složeno jer zahtjeva više specifičnih laboratorijskih testova poput kvalitativnih i kvantitativnih VWF testova te određivanja faktora VIII. Iako genetičko testiranje može poslužiti u dijagnostici koristi se samo u specifičnim slučajevima poput razlikovanja između hemofilije A i tipa 2N VWB. U liječenju bolesnika s tipom 1 i 2A VWB se koristi dezmopresin, sintetski analog vasopresina, za povećavanje razine VWF prije ortodontski i kirurških postupaka i slučajevima manje traume. Dezmopresin u ovih bolesnika uzrokuje otpuštanje već otprije sintetiziranog VWF s endotelnih stanica. Koriste se i antifibrinolitici poput traneksamične kiseline, zasebno ili zajedno s dezmopresinom. Za bolesnike s drugim tipovima VWB-a ili s težim kliničkim simptomima koriste se koncentri VWF-a i faktora VIII. U bolesnika s najtežim oblikom bolesti primjenjuje se i profilaksa s takvim koncentratima. U žena s teškim menstrualnim krvarenjima, estrogenska i progesterona hormonska terapija može smanjiti frekvenciju i trajanje tih krvarenja. U nekih bolesnika koji prethodno nisu imali poteškoća s krvarenjima može nastati i stečeni von Willebrandov sindrom.

Ključne riječi: Von Willebrandova bolest, von Willebrandov faktor, poremećaji zgrušavanja krvi, stečeni von Willebrandov sindrom

# Summary

## Hereditary von Willebrand disease and acquired von Willebrand syndrome

Antonio Radović, 2021

Von Willebrand disease (VWD) is the most common hereditary blood-clotting disorder in humans. It stems from a quantitative or qualitative deficiency of the von Willebrand factor (VWF). Von Willebrand factor is a blood multimeric protein whose function is closely related to blood-clotting, primarily platelet adhesion and factor VIII stabilization. VWD has the highest prevalence of all blood-clotting disorders, being reported as high as 1 in 100 individuals, though most of them do not have any symptoms. Clinically significant cases have a smaller prevalence, roughly one per 10,000. Hereditary VWD can be divided into 3 types: Type 1 VWD (quantitative disorder), type 2 VWD (many subtypes, qualitative disorder) and type 3 VWD (complete lack of blood VWF). Diagnostics of VWD is complex and requires several specific laboratory procedures like quantitative and qualitative VWF tests, as well as determining factor VIII levels. Though genetic testing can be done to diagnose VWD it is generally used only in specific cases, for example in order to differentiate between type 2N VWD and hemophilia A. In patients with type 1 and type 2A VWD, desmopressin, a synthetic vasopressin analogue, is used to boost VWF levels before dental or surgical procedures or in cases of minor trauma. Desmopressin in these patients causes already synthesized VWF to be released from endothelial cells. Antifibrinolytic therapy such as tranexamic acid is also used in such patients, alone or together with desmopressin. For patients with other types of VWD or patients with severe clinical symptoms, concentrates of VWF and FVIII are used. Prophylaxis can also be conducted using these concentrates in patients where we can expect significant hemorrhages. In women with heavy menstrual bleeding, estrogen and progesterone hormone therapy is used to reduce the frequency and duration of the menstrual periods. In some patients without previous bleeding diathesis acquired von Willebrand syndrome can occur.

Key words: Von Willebrand disease, von Willebrand factor, blood-clotting disorder, acquired von Willebrand syndrome

# 1. Nasljedna von Willebrandova bolest – definicija i naziv

Nasljedna von Willebrandova bolest (VWB) najčešći je nasljedni poremećaj zgrušavanja krvi u čovjeka, karakterizirana ponajviše mukokutanim krvarenja. Bolest je nazvana po čovjeku koji ju je otkrio, liječniku Eriku von Willebrandu (1). Von Willebrand bio je finski liječnik (internist) koji je 1924. godine bio konzultiran zbog petogodišnje bolesnice s izoliranih Ålandskih otoka s teškom slikom krvarenja. Djevojčica i šestero njezinih braće i sestara su bolovali od učestalih krvarenja iz nosa, usana, desni i kože. Ispitivanjem bolesničine obiteljske povijesti saznao je da je imala 3 sestre koje su preminule zbog masivnog krvarenja, a to je 6 godina poslije bila i sudbina te djevojčice, koja je umrla zbog nezaustavljivog menstrualnog krvarenja. Von Willebrand je zatim uz pomoć jedne učiteljice s Ålanda složio iscrpno obiteljsko stablo u kojem je našao istu kliničku sliku u 58 pojedinaca iz 2 povezane obitelji u preko 4 generacije s nasljeđivanjem koje bi odgovaralo dominantom. 1926. godine von Willebrand objavljuje svoj prvi rad na tu temu te bolest dobiva ime „Pseudohemofilija“, a tek između 1930-tih i 1940-tih bi bolest dobila svoj današnji naziv u čast zasluga dr. von Willebranda (1).

Danas se zna da VWB uzrokuje poremećaj plazmatskog von Willebrandovog faktora (VWF)(2), velikog multimernog krvnog glikoproteina koji igra važnu ulogu u adheziji trombocita (primarna hemostaza) i stabilizaciji faktora VIII (sekundarna hemostaza) (3). Bolesnici s VWB imaju poremećaj primarne hemostaze sa simptomima krvarenja iz kože i mukoznih membrana, no mogu imati i simptome sekundarne hemostaze, s produženim i odgođenim krvarenjima poput onih u hemofiliji. VWB je heterogena bolest, a težina simptoma ovisi ne samo o vrsti i tipu mutacije nego i jesu li zahvaćena oba alela ili samo jedan. Danas se VWB dijeli na 3 glavna tipa: tip 1 VWB gdje je bolest autosomno dominantna i riječ je o kvantitativnom poremećaju VWF-a, tip 2 VWB (koji ima nekoliko podtipova) koji je povezan s kvalitativnim poremećajem multimerne strukture VWF-a i najteži oblik bolesti tip 3 VWB-a koji se prenosi autosomno recesivno i koji je obilježen potpunim nedostatkom serumskog VWF-a (2,3).



## 2. Epidemiologija

Iako je u javnosti slabo poznata u usporedbi s drugim bolestima iz skupine poremećaja grušanja krvi poput hemofilije, VWB je najčešći nasljedni poremećaj iz te skupine. Prevalencija VWB u populaciji bi mogla biti visoka u razini 1 oboljelog na 100 pojedinaca (0,82%)(4), iako je sama klinička značajnost većine tih slučajeva upitna. Većina bolesnika u toj skupini ili nema simptome ili su vrlo blagi. Ako gledamo samo klinički relevantne slučajeve, koji uključuju one bolesnike koji su se javili zbog krvarenja, prevalencija bi pala na razinu od oko 66-100 slučajeva na milijun pojedinaca (5). Iako je sama prevalencija VWB neovisna o spolu, VWB se češće i lakše dijagnosticira u ženskih osoba. To se može objasniti ženskim menstrualnim krvarenjem s obzirom da u muškaraca nema redovitog krvarenja koje bi ukazalo na neku predispoziciju na krvarenje. Ta situacija je drugačija u žena gdje redovito krvarenje u sklopu menstrualnog ciklusa može ukazati na poremećaj krvarenja krvi i to prvenstveno s produljenim i obilnijim menstrualnim krvarenjem. VWB pokazuje povećanu pojavnost u pojedinaca s krvnom grupom 0 u usporedbi s ostalim krvim grupama i bez obzira na Rh fenotip pojedinca (4). Ta povećana pojavnost i težina bolesti dolazi od snižene razine VWF-a u krvi osoba s krvnom grupom 0.

Tipovi VWB-a također pokazuju različitu prevalenciju. Najčešći tip VWB-a je tip 1 s djelomičnim kvantitativnim poremećajem VWF-a i on čini 60 do 80% slučajeva VWB (6). Tip 2 VWB-a zauzima 10 do 30% slučajeva bolesti. Oba tipa bolesti prenose se autosomno dominantno. Najrjeđi oblik bolesti je tip 3 VWB-a koji čini samo 1 do 5% slučajeva i jedini je tip bolesti koji se prenosi autosomno recesivno (6).

### 3. Patogeneza

Temeljni uzrok bolesti u svim tipovima VWB-a je poremećaj VWF-a (kvantitativan ili kvalitativan). Interakcija između VWF-a i trombocita je važan korak u primarnoj adheziji trombocita. U zdravog čovjeka VWF se sintetizira u endotelu i megakariocitima te se izlučuje u krv u obliku velikih multimera koji mogu biti mase preko 20 milijuna Da i 4  $\mu$ m u veličini (3). Potom VWF prolazi stadij proteolitičkog razgrađivanja pomoću metaloproteinaze ADAMTS 13, nakon čega u plazmi nalazimo multimerne VWF-a raznih veličina i učinkovitosti. Generalno, veći multimeri VWF-a učinkovitiji su u adheziji trombocita nego manji (3). Ti multimeri služe kao most između kolagena izloženog na mjestu ozljede i glikoproteina Ib-V-IX na membrani trombocita. VWF se eliminira iz krvi s poluvremenom od 12-20 sati koje je nepovezano s veličinom multimera (9). Uz tu funkciju VWF služi i kao nosač i stabilizator faktora VIII i tako ga štiti od degradacije.

Po Sadlerovoj klasifikaciji iz 1994. i 1997. uzrok svih tipova VWB mutacija je na genu za VWF (7), no po klasifikaciji iz 2006. mutacija koja je uzrok bolesti ne mora biti ograničena na gen za VWF (9). Sama mutacija i mjesto mutacije na genu za VWF veoma su varijabilni. EAHAD Coagulation Factor Variant Database (8) javlja kako se u njihovoj bazi podataka prijavilo skoro 700 različitih jedinstvenih mutacija za VWF. Jedna mutacija može uzrokovati VWB pomoću više od jednog mehanizma (9). Kako je bolest u najčešćem slučaju autosomno dominantnog nasljeđivanja, jedan alel lokusa za VWF će biti „divljeg“ tipa i takvi bolesnici će imati djelomičnu daljnju sintezu normalnog VWF-a, te blažu kliničku sliku.

U tipu 1 VWB mutacije koje uzrokuju djelomični kvantitativni defekt su mutacije promotora, „non-sense“ mutacije, „frame-shift“ mutacije i veće delecije (7). U ovom tipu dolazi do smanjenja serumske koncentracije VWF-a čiji uzrok je defekt sinteze ili lučenja VWF-a u serum (10). VWF koji se sintetizira u bolesnika s ovim tipom bolesti je „normalan“ tj. on se ne razlikuje od VWF-a koji stvaraju pojedinci bez mutacije na genomu za VWF, iako se u serumu mogu pronaći mutirane podjedinice (9). Uz ove kriterije u tip 1 VWB spadaju i bolesnici s blagom sniženim udjelom multimera VWF-a velike molekularne mase. Smanjenu sekreciju mogu uzrokovati mutacije koje remete intrastanični transport VWF-a, gensku ekspresiju ili povećanu eliminaciju VWF-a (9). Tip bolesti s predominantnim poremećajem povećane eliminacije VWF-a naziva se tip 1C VWB.

VWB tip 2 uključuje bolesnike s kvantitativnim poremećajem multimerne strukture VWF-a (9,10). Tip 2 još je podijeljen na nekoliko podtipova ovisno o specifičnim strukturnim ili funkcionalnim defektima adhezije trombocita ili vezanja FVIII.

VWB tip 2A uključuje kvantitativne varijante sa smanjenom VWF-ovisnom adhezijom trombocita i selektivnom deficijencijom multimera VWF-a velike molekularne mase (9). Ta selektivna deficijencija može biti posljedica defekata u sintezi multimera ili kao posljedica povećane proteolitičke aktivnosti ADAMTS 13. Oštećena produkcija multimera dovodi do lučenja malih multimera koji se više ne vežu toliko učinkovito za trombocite ili druge stanične elemente (kolagen).

VWB tipa 2B karakterizira gubitak multimera VWF-a velike molekularne mase uzrokovan povećanim afinitetom VWF-a za trombocitni GPIb (9). VWF s takvom pojačanom funkcijom dovodi do spontanog vezanja GPIb mjesta na VWF za GPIb receptor na trombocitima unutar krvotoka i potom VWF biva rascijepljen pomoću ADAMTS 13 (10). Nastali manji multimeri nemaju jednako efektivnu funkciju te direktno vežu trombocite i inhibiraju njihovu interakciju s vezivnim tkivom (9). Sama produkcija VWF-a nije oštećena u ovih bolesnika, ali se može naći smanjena vrijednost velikih multimera VWF-a i trombocita u krvi.

VWB tipa 2M uključuje kvalitativne poremećaje sa smanjenom adhezijom trombocita bez selektivne deficijencije multimera VWF-a velike molekularne mase (9). Sinteza i lučenje VWF-a u ovom podtipu je normalno, a poremećaj proizlazi iz defekta vezanja VWF-a za trombocite i/ili subendotel. Smanjeno vezanje VWF-a i trombocita limitira izlaganje podjedinica VWF-a metaloproteinazi ADAMTS 13.

VWB tipa 2N sadržava varijante bolesti sa smanjenim afinitetom za vezanje FVIII (9). Ovaj tip bolesti uzrokuju homozigotne ili složene heterozigotne mutacije VWF-a s posljedičnim smanjenjem kapaciteta vezanja FVIII.

VWB tip 3 je obilježena gotovo potpunim izostankom serumskog VWF-a (9). Tipovi mutacija koji uzrokuju ovaj tip bolesti su često „non-sense“ ili „frame-shift“ mutacije. Zbog težine kliničke slike i jako niske razine VWF-a i njegove aktivnosti u krvi ovaj tip bolesti je još nazvan i „severe-VWD“ (teška von Willebrandova bolest).

## 4. Klinička slika

Klinička slika bolesnika s VWB-om je jako varijabilna. Pacijenti s blažom kliničkom slikom mogu živjeti godinama bez da primijete znakove bolesti te sama dijagnoza može biti postavljena tek u srednjoj životnoj dobi dok se u bolesnika s teškim oblikom VWB mogu razviti po život opasna krvarenja. Generalno govoreći VWB se prezentira s mukokutanim ili takozvanim „trombocitnim“ krvarenjima, iako je moguća klinička slika koja više odgovara hemofiliji pogotovo kada je FVIII nizak poput prezentacije u tipovima 2N ili 3 VWB-a (10). Također sama dob nastupa simptoma je varijabilna, ali teški manjak VWF-a, pogotovo u tipu 3 bolesti, može se manifestirati u djetinjstvu s kliničkom manifestacijom hemofilije sa simptomima krvarenja u zglobovima nakon puzanja, hodanja na štakama ili nakon manje traume. U ostalim tipovima bolesti primarne manifestacije uključuju simptome poput čestih modrica, epistakse, menoragije i drugih oblika mukokutanih krvarenja (2).

Većina bolesnika, i to najviše njih s tipom 1 bolesti, ima blage simptome bolesti te se kod njih krvarenja pokazuju tek nakon traume, kirurgije ili u obliku lakih spontanih krvarenja. Najčešći simptomi bolesti su epistaksa, krvarenje nakon stomatoloških zahvata, lagano izazivanje modrica, menoragija u žena, gingivalna krvarenja, neproporcionalna krvarenja nakon traume i jako postpartalno krvarenje (10). Klinički najteži simptomi bolesti, cerebralno krvarenje i krvarenje u zglobove, rijetki su u tipovima 1 i 2 VWB-a dok su relativno često viđeni u tipu 3 VWB-a (11).

U tipu 1 VWB-a bolesnici se najčešće prezentiraju s blažim do srednje teškim simptomima mukokutanog krvarenja. Među djecom najčešći simptomi su epistaksa i lako nastajuće modrice. U skupini žena reproduktivne dobi s tipom 1 VWB najčešći simptom je menoragija. (2,10)

Bolesnici s tipom 2A VWB prikazuju se s blagim do srednje teškim simptomima mukokutanog krvarenja poput bolesnika s tipom 1 bolesti, iako je simptomatologija češće i jače izražena u tipu 2A nego u tipu 1 (2,10,11).

Bolesnici s tipom 2B bolesti prezentiraju se slikom blagog do srednjeg teškog mukokutanog krvarenja iako se u nekih može razviti teška klinička slika krvarenja. U mnogim bolesnicima s tipom 2B VWB-a klinička slika je još otežana trombocitopenijom koja može biti pogoršana tijekom stresnih situacija poput infekcija, trudnoće ili operacije te nakon terapije dezmopresinom (2,10).

U bolesnika s tipom 2M VWB-a nalazimo blagu do srednje tešku sliku mukokutanog krvarenja, ali pojedinačne epizode krvarenja mogu biti teške u slučajevima jako niske razine interakcije kolagena i VWF-a (VWF:CB) (2).

Kod tipa 2N VWB-a nalazimo znakove mukokutanog krvarenja, ali i znakove krvarenja sličnog hemofiliji. U tu skupinu simptoma ubrajamo krvarenja u zglobove i mišiće te supkutana krvarenja. Ti simptomi su pogotovo izraženi za vrijeme i nakon operativnih zahvata (2,10).

Tip 3 VWB-a manifestira se s teškim mukokutanim krvarenjima kao i s muskuloskeletnim krvarenjima, krvarenjima u zglobove i supkutanim krvarenjima (2,10). Ovaj tip bolesti u usporedbi s ostalim tipovima VWB-a ima najtežu kliničku sliku.

## 5. Dijagnostika

Svaka dijagnoza VWB-a počinje sa sumnjom na VWB zbog simptoma bolesti ili pozitivne obiteljske anamneze. Dijagnostičke metode se zbog toga dijele na probir (eng. screening) ili orijentirajuće metode, potvrđujuće, i specijalističke laboratorijske metode (11). U prosjeku, potrebno je nekoliko dijagnostičkih metoda za točnu dijagnozu VWB i njezinog tipa, a same dijagnostičke metode koje će biti upotrijebljene variraju između timova i laboratorija.

Nakon postavljene sumnje na VWB dijagnostika započinje utvrđivanjem anamneze i fizikalnim pregledom. Takav razgovor s pacijentom obično uključuje i neki objektivni klinički upitnik o krvarenju (BAT) ili neku nestandardnu kliničku procjenu (12). Ako se nađe „pozitivan“ rezultat iz upitnika/procjene sljedeći je korak upotreba neke od standardnih metoda koje dokazuju poremećaj krvarenja kao na primjer kompletna krvna slika ili „globalni“ koagulacijski testovi (11). Najčešće testirani parametri su protrombinsko vrijeme (PV), aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTV), razina fibrinogena i broj trombocita. PV, aPTV i fibrinogen nisu indikativni za VWB ili poremećaje primarne hemostaze nego su oni eliminirajući pokazatelji drugih poremećaja.

Testovi probira za VWB su testovi funkcije trombocita – eng. Platelet Function Assay (PFA), kao i vrijeme krvarenja po Ivy (VK), oboje testovi primarne hemostaze. S obzirom da VWF sudjeluje u primarnoj i sekundarnoj hemostazi, PFA i VK su u VWB najčešće produženi.

Potvrđujući testovi daju nam поблизу sliku oko VWB-a. Tu spadaju: antigens VWF-a (VWF:Ag), ristocetinska aktivnost VWF-a (VWF:RCo) i razina faktora VIII (11,12).

Nakon izvođenja ovih testova u većine bolesnika moguće je potvrditi postojanje VWB-a, ali je za potvrdu nekih podtipova VWB-a potrebno upotrijebiti dodane pretrage koje izvode visoko specijalizirani laboratoriji. Tu uključujemo analizu multimera VWF-a te ristocetinom induciranu agregaciju trombocita (RIPA). U specifičnim slučajevima moguće je upotrijebiti genetičko testiranje za potvrdnu dijagnozu iako to nije uobičajena praksa (12).

### 5.1 Anamneza i fizikalni pregled

Zbog autosomnog nasljeđivanja VWB-a, osobna i obiteljska anamneza, važan je instrument za postavljanje sumnje i daljnjeg istraživanja bolesti. Unutar obiteljske anamneze posebna pozornost mora se obratiti na pojavu čestog neobjašnjelog mukokutanog krvarenja unutar obitelji. Osim već potvrđene dijagnoze VWB-a unutar obitelji, pozitivna obiteljska anamneza

može uključivati učestale epistakse unutar obitelji, česta i duža krvarenja nakon stomatoloških i kirurških zahvata kao i menoragiju u ženskih članova.

Vlastita povijest krvarenja je možda najvažniji čimbenik unutar anamneze koji nam pobuđuje sumnju na VWB. Povijest lako izazvanog krvarenja nakon traume, učestale epistakse, sklonost nastanka modrica i drugih simptoma mukokutanog krvarenja trebali bi nam pobuditi sumnju na VWB. Kako bi se svi simptomi unutar osobne anamneze i povijesti krvarenja mogli objektivizirati i kvantificirati uvedene su razne objektivne skale za procjenu krvarenja. Međunarodno društvo za trombozu i hemostazu (eng. ISTH) je stoga 2010. godine (13), zbog potrebe za standardizacijom, predstavilo ISTH/SSC alat za procjenu krvarenja (BAT). BAT, u obliku interaktivnih formulara (14) ili klasične tablice/upitnika, predstavlja opciju za objektivnu evaluaciju bolesnika s VWB-om. BAT propituje razne simptome koje je bolesnik možda imao do vremena dijagnoze i svaki simptom ocjenjuje od 0 do 4. Od 2014. godine određene su i prosječne vrijednosti BAT-a za odraslu i pedijatrijsku populaciju, gdje zdravi odrasli muškarci imaju zbroj bodova ispod 4, odrasle žene ispod 6 i djeca ispod 3 (15). Jedno ograničenje BAT-a je razina vještine potrebne za kvalitetno provođenje upitnika jer profesionalac koji provodi upitnik mora biti sposoban razaznati između trivijalnih i bitnih simptoma (12). Također, prema smjernicama ISTH-a iz 2021. godine, nije preporučeno oslanjati se na BAT za odabir potrebe daljnje dijagnostike u slučajevima umjerene do jake sumnje na VWB (16). To bi značilo da u slučajevima koji su preporučeni hematologu ili kod kojih postoji dijagnoza VWB-a u prvom koljenu, BAT nije potreban za preporuku daljnjih krvnih pretraga iako je još uvijek koristan kao sredstvo za ocjenu težine stanja.

Fizikalni pregled bolesnika s VWB-om se ne razlikuje od pregleda kod drugih poremećaja hemostaze. Tijekom pregleda se mogu naći tragovi mukokutanog krvarenja tj. bivših krvarenja, modrica i podljeva. U akutnim stanjima mogu se vidjeti aktivna krvarenja mukokutanog tipa.

Krvarenja muskuloskeletnog tipa tj. hemofiliji slična krvarenja se mogu vidjeti tijekom pregleda na bolesnicima s tipom 2N i 3 VWB. Tu možemo vidjeti znakove krvarenja u zglobove, mišiće i potkožne prostore.

## 5.2 Kompletna krvna slika i koagulacijski parametri

Kao što je već rečeno među prvim testovima za probir bilo kojih hematoloških bolesti, što uključuje i VWB, analize su kompletne krvne slike (KKS) i koagulacijskih analiza poput PV-a, aPTV-a i fibrinogena.

KKS u bolesnika s VWB-om je u pravilu uredna, osim ako bolesnik ima već razvijenu anemiju koja je najčešće sideropenična zbog ponavljajućih krvarenja (poput obilnih menstruacija ili intenzivnih epistaksi. KKS u rijetkom tipu 2B VWB-a može ukazati na smanjeni broj trombocita tj. trombocitopeniju (2,11). Takva trombocitopenija može nas zavarati da se radi o poremećaju trombocita dok je u biti problem u funkciji VWF-a.

aPTV je normalan u većini bolesnika s VWB-om iako može biti i produženo kada imaju smanjenu razinu FVIII (ispod 30-40 i.j./dL, normalan raspon 50-150 i.j./dL)(2). Taj fenomen produženog aPTV se opisuje u teškim oblicima VWB-a tipa 1 ili u tipovima 2N ili 3 VWB-a. PV i razina fibrinogena normalni su u bolesnika s VWB-om (11). Vrijeme krvarenja (VK) je obično produženo u VWB-u, kao i PFA (testovi probira za VWB).

Sljedeći korak je potvrditi moguću dijagnozu VWB-a s potvrdnim testovima za VWB.

Prvi od ovih testova je određivanje ristocetinske aktivnosti VWF-a (VWF:RCo), testa koji koristi antibiotik ristocetin da bi potaknuo i aktivirao VWF da aglutinira trombocite(11,17,18). To nam daje podatke o funkciji VWF-a. Unutar ove skupine testova, VWF:RCo bio je prvi izumljen i iako je često korišten ima nekoliko ograničenja. Jedno od tih ograničenja je mogućnost postojanja specifične mutacije u pojedinaca (najčešće unutar populacije afričkog podrijetla) koja onemogućuje vezanje ristocetina i VWF-a te tako daje rezultate koje ne pokazuju pravi rizik od krvarenja in vivo (16,18). Sami test također pokazuje varijabilnost zbog činjenice da koristi žive trombocite. VWF:RCo je smanjen u bolesnika s tipom 1 VWB-a, jako smanjen u tipu 2 VWB-a i nemjerljiv u tipu 3 VWB-a.

Jedna od mogućih zamjena za VWF:RCo je proba za vezanje ristocetinom aktiviranog VWF-a za GPIb (VWF:GPIbR) koji eliminira upotrebu trombocita i zamjenjuje ih rekombinantnim GPIb fragmentom (12,18). Ovaj tip testa eliminira moguću varijaciju koja dolazi od trombocitno posredovanih testova dok pokazuje visoku korelaciju s rezultatima klasičnog VWF:RCo testa. Još jedna nedavno razvijena tehnika (VWF:GPIbM) upotrebljava GPIb fragment s mutacijom poboljšanja funkcije (eng. gain-of-function mutation). Tako upotrijebljeni GPIb fragmenti eliminiraju potrebu za ristocetinskim potaknutim vezanjem VWF-a jer mutirani GPIb može sam potaknuti spontano vezanje VWF-a (12,18). Smjernice ISTH-a iz 2021. godine preporučuju korištenje jedne od novijih metoda za mjerenje trombocitno-ovisne aktivnosti VWF-a umjesto starije VWF:RCo metode (16). Smjernice navode da novije metode imaju jednaku osjetljivost i specifičnost kao VWF:RCo, ali ne pokazuju varijabilnost koja je



karakteristična VWF:RCo metode iako je ona i dalje zlatni standard u većine zemalja, pa tako i u nas.

Drugi test koji je potrebno učiniti ako se utvrdi snižena aktivnost VWF-a je određivanje antigena VWF-a (VWF:Ag). VWF:Ag je kvantitativna ocjena statusa plazmatskog VWF-a. Može se raditi pomoću ELISA testa ili automatiziranom lateksnom imunoprobom (LIA) (17). U tipu 1 VWB-a VWF:Ag je snižen, u tipu 3 VWB-a VWF:Ag je nemjerljivo nizak, dok je u tipu 2 VWB-a VWF:Ag normalan ili snižen. Normalni raspon ovisi o laboratoriju gdje se mjeri, ali u prosjeku iznosi oko 50-200 i.j./dL (2). Iako se razina ispod 50 smatra niskom, mnoge internacionalne udruge kao dijagnostički kriterij za VWB smatraju razinu VWF:Ag ispod 30 i.j./dL (18). Ovaj test je veoma pouzdan i osjetljiv, ali on mjeri samo prisutnost VWF, a ne njegovu kvalitativnu funkciju pa mora biti udružen s drugim testovima.

Uz određivanje aktivnosti i antigena (količine) VWF-a, u dijagnostici VWB-a analizira se i aktivnost FVIII (FVIII:C). Ovaj test je funkcionalna proba aktivnosti FVIII unutar koagulacijske kaskade (11). Normalan raspon je u prosjeku između 50-150 i.j./dL (2). Ovaj test bitan je za bolesnike s tipom 2N VWB-a jer iako je FVIII indirektno uključen u sve tipove VWB-a on je karakteristično snižen u tipu 2N i ispod 10 i.j./dL u tipu 3 VWB-a (17).

### 5.3 Dodatni dijagnostički testovi i postupci

Prvi korak u razlikovanju podtipova VWB-a je dovesti u omjer razinu antigena i aktivnosti VWF-a.

U tipu 1 VWB razina VWF:Ag snižena je podjednako kao i aktivnost VWF-a pa je omjer tih vrijednosti normalan (1 do 0,7). U tipu 3 taj omjer se ne može procijeniti jer je VWF izrazito snižen ili nemjerljiv. U tipovima 2 VWB-a taj omjer je generalno malo do teško smanjen (ispod 0,7) osim u tipu 2N bolesti gdje je taj omjer normalan (12).

Nadalje za bolju dijagnozu podtipa 2N VWB moguće je dovesti u omjer razinu FVIII i VWF:Ag koji je u svim drugim tipovima bolesti (osim tipa 3 gdje nije primjenjiv) normalan dok je u tipu 2N smanjen.

Jedan od specijalnih testova za bolju dijagnozu podtipova je i niskodozna ristocetinom inducirana aglutinacija trombocita (LD-RIPA). Spontana aglutinacija trombocita koju izaziva LD-RIPA je vidljiva u tipu 2B VWB-a (17) i trombocitnom-tipu VWB-a (eng. platelet-type VWD).

U slučajevima promjene strukture multimera VWF-a, kao u tipu 2 VWB-a, potrebno je analizirati strukturu multimera. Analiza multimera, koja ima sličnosti s western blotom, provodi se na natrijevom dodecil sulfatu agaroznom gelu (18). Takvom analizom moguće je primijetiti razlike između distribucije manjih i većih multimera VWF. U tipovima 2A i 2B VWB-a analizom multimera nalazimo manju distribuciju multimera velike molekularne mase što je karakteristično za te tipove.

U rijetkim slučajevima kada je potrebna dodatna obrada moguće je napraviti još par visoko specijaliziranih testova. Ovi testovi ne spadaju u standardnu obradu VWB-a i izvode se samo u visoko specijaliziranim laboratorijima. Prvi od ovih metoda je analiza polipeptida VWF-a (VWFpp) koja pomaže pri dijagnostici VWB-a s povećanom eliminacijom VWF-a. Druga metoda koja se rijetko upotrebljuje je analiza vezanja VWF-a za kolagen (VWF:CB) i ima sličnu funkciju kao analiza multimera VWF-a (12,17).

Trombocitni tip VWB-a veoma je sličan tipu 2B VWB-a samo što je mutacija koja uzrokuje bolest smještena na GPIIb, a ne na samom VWF. Ovi poremećaji mogu se razlikovati miješanjem pacijentove ili kontrolne plazme i trombocita kako bi se otkrilo koja komponenta je defektna (2). Također moguće je genetsko testiranje da bi se potvrdilo da se mutacija nalazi na egzonu za GPIIb, a ne na egzonu za VWF. Ove pretrage se izvode u vrlo malo laboratorija u svijetu.

Genetičko testiranje pojedinaca može se ponekad učiniti u vrlo specijaliziranim laboratorijima koji se bave s VWB-om. S obzirom na cijenu i kompleksnost, to nije dio uobičajene dijagnostičke obrade. Genetičko sekvenciranje ima najveću korist u tipu 2 VWB-a (17) gdje laboratorijski rezultati ne moraju biti dovoljni za točnu dijagnozu. Dobri primjeri koristi genetičkog testiranja su testiranje za diferenciranje VWB tipa 2N od hemofilije A, diferenciranje trombocitnog tipa VWB-a od tipa 2B VWB-a i kao konačna potvrda za dijagnozu VWB-a tipa 2A i 2M (12).

Tablica 1. Laboratorijski rezultati tipova VWB. Preuzeto i prilagođeno prema (12)

|                        | <b>Zdrav</b> | <b>Tip 1</b> | <b>Tip 2A</b>  | <b>Tip 2B</b>  | <b>Tip 2M</b> | <b>Tip 2N</b> | <b>Tip 3</b>   |
|------------------------|--------------|--------------|----------------|----------------|---------------|---------------|----------------|
|                        |              | <b>VWB</b>   | <b>VWB</b>     | <b>VWB</b>     | <b>VWB</b>    | <b>VWB</b>    | <b>VWB</b>     |
| <b>VWF:Ag</b>          | N            | ↓↓           | N, ↓ ili<br>↓↓ | N, ↓ ili<br>↓↓ | ↓ ili ↓↓      | N ili ↓       | Odsutan        |
| <b>VWF:RCo/VWF:Ag</b>  | N            | N            | ↓↓             | ↓ ili ↓↓       | ↓↓            | N             | Nije<br>moguće |
| <b>FVIII/VWF:Ag</b>    | N            | N            | N              | N              | N             | ↓↓            | Nije<br>moguće |
| <b>LD-RIPA</b>         | Nema         | Nema         | Nema           | ↑↑             | Nema          | Nema          | Nema           |
| <b>Broj trombocita</b> | N            | N            | N              | N ili ↓        | N             | N             | N              |
| <b>Multimeri VWF</b>   | N            | N            | ↓HMW           | ↓HMW           | N             | N             | Odsutan        |
| <b>VWFpp/VWF:Ag</b>    | N            | N            | N ili ↑        | N ili ↑        | N             | N             | Nije<br>moguće |
| <b>VWF:CB/VWF:Ag</b>   | N            | N            | ↓↓             | ↓ ili ↓↓       | N ili ↓       | N             | Nije<br>moguće |

N normalan; ↓ smanjen; ↓↓ veoma smanjen; ↑ povećan, ↑↑ veoma povećan

## 5.4 Diferencijalna dijagnoza

Uzevši u obzir sličnosti kliničke slike mnogih poremećaja hemostaze, diferencijalna dijagnoza VWB-a mora biti opsežna da bi se isključile i razmotrile druge bolesti unutar te skupine. Generalno gledajući, poremećaji hemostaze se dijele na one čiji se uzrok krije u trombocitima (primarna hemostaza) i one gdje je uzrok u poremećaju faktora zgrušavanja (sekundarna hemostaza), te na nasljedne i stečene.

Kada promatramo poremećaje hemostaze povezane s poremećajem trombocita možemo ih podijeliti na one vezane uz broj trombocita i one vezane uz funkcionalnost trombocita (19). Tu kao diferencijalnu dijagnozu moramo razmotriti trombocitopeniju i lijekovima induciranu disfunkciju trombocita kao što možemo primijetiti tijekom terapije aspirinom (acetilsalicilnom kiselinom). KKS nam može diferencirati trombocitopeniju od VWB-a jer se u svi tipovima VWB-a, osim tipu 2B, trombocitopenija ne pojavljuje. Ako u KKS uočimo smanjen broj trombocita, moramo dodatnim pretragama ustanoviti uzrok trombocitopenije. Još jedan oblik trombocitopenije je i lijekovima inducirana trombocitopenija, koja može nastati uz mnoge lijekove (20). Aspirinom uzrokovano krvarenje možemo otkriti iz anamneze pacijenta gdje nalazimo da u terapiji koristi acetilsalicilnu kiselinu. Acetilsalicilna kiselina djeluje kao inhibitor ciklooksigenaze i tako sprječava aktivaciju trombocita (19).

Koagulopatije vezane uz poremećaj faktora zgrušavanja (poremećaji sekundarne hemostaze), možemo podijeliti na stečene (inducirane lijekovima, drugim bolestima ili idiopatske) i nasljedne. Kada je riječ o lijekovima induciranim koagulopatijama treba imati na umu da je najčešće riječ od predoziranja ili krivom doziranja nekih od lijekova iz skupine antikoagulantne terapije, poput varfarina, heparina, inhibitora FXa ili direktnih inhibitora trombina (19).

Stečene bolesti koje izazivaju poremećaje faktora zgrušavanja su deficijencija vitamina K, DIK, koagulopatija izazvana bolestima jetre te druge bolesti u kojima mogu nastati inhibitori na faktore zgrušavanja (autoimunosne bolesti, zloćudne bolesti i slično). Smanjena količina vitamina K, najčešće uzrokovana nutricionalnim ili malapsorpcijskim defektom, može uzrokovati simptome pojačanog krvarenja zbog smanjene sinteze faktora zgrušavanja ovisnim o vitaminu K (faktori II, VII, IX, X), uz produženo protrombinsko vrijeme (koje je uvijek uredno u VWB). DIK ili diseminirana intravaskularna koagulacija je stanje raširene sistemske neprikladne aktivacije koagulacijskog sustava. Ona se prikazuje simptomima pojačanog krvarenja i trombozama. U VWB-u nema simptoma tromboze ni potrošne koagulopatije. Laboratorijski nalazi razlikuju se po vrijednostima PV-a i aPTV-a (koji su produženi u DIK-u)

zajedno sa smanjenim trombocitima i povišenim d-dimerima u DIK-u (21). Koagulopatija uzrokovana jetrenom bolesti prezentira se trombocitopenijom (zbog povećane eliminacije trombocita uzrokovane kongestivnom hepatosplenomegalijom) i smanjenim razinama faktora zgrušavanja (zbog smanjene sinteze tih faktora u jetri). Prikazuje se prolongacijom PV-a, trombocitopenijom i ponekad sniženim fibrinogenom. Također se mogu naći visoke razine VWF i FVIII (suprotno od VWB-a) (22). TTP je bolest uzrokovana manjkom ADAMTS13 čiji poremećaj može biti urođeni ili stečeni. U laboratorijskim nalazima primjećujemo trombocitopeniju, mikroangiopatsku hemolitičku anemiju, ishemiju abdominalnih organa, srca, neurološke smetnje i znakove oštećenja bubrega zbog tromboza na razini mikrovaskulature za razliku od VWB gdje nema tih poremećaja (23).

Važna je diferencijalna dijagnoza između vrlo rijetkog tipa 2N VWB-a i hemofilije A. Obje nasljedne bolesti prikazuju se sa smanjenom aktivnosti FVIII i normalnim do granično normalnim vrijednostima VWF-a. Jedan od načina razlikovanja tipa 2N VWB i hemofilije je VWF:FVIII:B test koji će u slučaju VWB tipa 2N pokazati smanjeno vezanje FVIII za VWF (2). Druga opcija dijagnostike je genetičko testiranje za mutacije povezane uz VWB. Riječ je o pretragama koje se mogu učiniti samo u visoko specijaliziranim laboratorijima posvećenim VWB-u

## 6. Liječenje

S obzirom na veliku varijaciju kliničkih slika i statusa bolesnika ne postoji standardizirani plan terapije nego se one prilagođava bolesniku. Kako većina bolesnika nema ili ima vrlo blage simptome ne postoji potreba za stalnom terapijom već se terapija primjenjuje u slučaju nastalih akutnih krvarenja, kao profilaksa pred elektivnu ili urgentnu kirurgiju, a u najtežih oblika VWB-a daje se redovita profilaktička terapija kako bi se prevenirala krvarenja. Prvi odabir lijeka za VWB tip 1 je dezmpresin, najčešće s antifibrinolitikom (traneksamična kiselina), a u slučajevima kada on ne daje zadovoljavajući odgovor i u težih oblika bolesti daju se infuzije koncentrata VWF-a i FVIII-a. Kao dodatna terapija može se ponuditi antifibrinolitička terapija ili za žene hormonska terapija.

### 6.1 Definicija odgovora na terapiju

U hemofiliji A i B odabir terapije i njezin učinak se može lagano pratiti kroz faktore VIII i IX. To pravilo vrijedi samo polovično za VWB, ali svejedno predstavlja alat za praćenje učinka i odgovora (eng. Response, R) na terapiju (6). Za kvalitetnu kontrolu krvarenja u VWB-u i VWF i FVIII moraju postići zadovoljavajuće aktivnosti (25).

Prije nego li se pacijentu primjeni već odabrana terapija potrebno je odrediti bazalne vrijednosti FVIII:C i VWF:RCo da bi se mogao pratiti odgovor. Nakon terapije očekuje se povećanje plazmatskog FVIII i VWF za 2 do 4 puta iznad bazalne vrijednosti (24, 26) i to unutar 30-60 minuta nakon primjene lijeka. Odgovor se mjeri barem 1h nakon primjene (što bi predstavljalo vrh koncentracije) i definira se kao postizanje barem 3 puta veće vrijednosti aktivnosti plazmatskog FVIII:C i VWF:RCo iznad bazalnih vrijednosti i to u minimumu od barem 30 i.j./dL (26), iako neki definiraju cjelovit odgovor na terapiju (CR prema eng. Complete Response) kao postizanje vrijednosti FVIII i VWF iznad 50 i.j./dL (25). Također je važno izmjeriti oba parametra 4 sata nakon terapije da bi se utvrdio uzorak eliminacije ovih faktora. To je pogotovo važno u nekih pacijenata koji imaju jako kratak poluživot FVIII i VWF (26).

### 6.2 Akutno zbrinjavanje

Pacijenti koji trebaju akutno zbrinjavanje VWB-a i to posebno oni pacijenti s teškim oblikom VWB-a trebali bi se liječiti u specijaliziranim centrima koji imaju iskustva s liječenjem poremećaja krvarenja, koji su opskrbljeni s VWF/FVIII koncentratima te koji imaju laboratorij koji može pratiti parametre bolesti tj. razine aktivnosti FVIII i VWF (27).

Dezmopresin je najčešće prvi lijek izbora u blagim do srednje teškim slučajevima VWB-a. Dezmopresin potiče otpuštanje endogenog proizvedenog VWF iz endotela. Loša strana dezmopresina je što on nema učinka u VWB tipa 3 (zbog nedostatka endogene produkcije VWF) te je njegov učinak slab u bolesnika s teškim oblikom tipa 2 i 1 VWB-a (27). Usprkos tome, pacijenti s tipom 1 i tipom 2 VWB bi trebali dobiti testnu dozu dezmopresina i pratiti njegov učinak da bi se ustvrdilo je li on dovoljan kao terapijska opcija. Testna doza dezmopresina se sastoji od infuzije 0.3 µg/kg intravenski (6,25-27). U situacijama planiranih velikih operacija ili teškog krvarenja potrebni su koncentri VWF/FVIII.

Unutar teških slučajeva i akutnog zbrinjavanja VWB, najbolja opcija za sprječavanje krvarenja su koncentri VWF/FVIII. Ti koncentri dobiveni iz plazme lijek su izbora za pacijenta s VWB tipa 3, pacijente s teškim oblikom VWB i one koji ne odgovaraju na dezmopresin (27). Na tržištu postoje razni koncentri s raznim sastavom i jedan od najznačajnijih podataka u tim koncentrima je omjer VWF i FVIII. Generalno, koncentrat je podobniji za akutno zbrinjavanje ako je omjer VWF/FVIII preko 1 te što je taj omjer veći s obzirom da bolesnici s VWB-om imaju normalnu sintezu FVIII, ali imaju povećanu proteolizu FVIII-a zbog smanjenog zaštitnog učinka VWF-a. Zbog toga nastaje smanjena aktivnost FVIII što doprinosi kliničkoj slici krvarenja. U bolesnika s teškim oblikom bolesti FVIII može pasti i ispod 10 i.j./dL.

Zbog toga je potreban porast i VWF-a i FVIII-a. Nakon administracije VWF on obnavlja svoju zaštitnu i stabilizacijsku ulogu za FVIII, pa uz infundirani FVIII sada nastaje i rastući endogeni FVIII. Zbog tog dvostrukog mehanizma porasta FVIII koncentracija tog faktora može znatno porasti kroz nekoliko dana terapije koncentrima VWF/FVIII. Visoke razine FVIII rizičan su čimbenik za razvoj tromboze pogotovo nakon teške operacije (27) i potrebno je izbjegavati vrijednosti FVIII iznad 150 i.j./dL (24).

Koncentri faktora mogu se primjenjivati kroz jednu ili dvije dnevne bolus infuzije ili kroz kontinuiranu infuziju. Ako znamo *in vivo* povećanje faktora, omjer VWF:RCo/FVIII:C koncentrata kojeg koristimo i željene razine VWF i FVIII, možemo izračunati potrebnu dozu koncentrata koja bi trebala biti primijenjena.

Razvijaju se i rekombinantni koncentri VWF-a (rVWF). Takav rekombinantni koncentrat se sastoji samo od pročišćenog VWF koji je sintetiziran iz genetski modificiranih stanica. Vonicog alfa (pod nazivom Veyvondi u Europi) sadrži sve multimerne koje sadrži i humani VWF unutar seruma jer se proizvodi bez dodatka metaloproteinaze ADAMTS13 (24,27). Ako se koristi za liječenje akutnih stanja, potrebne su dodatne infuzije FVIII.

Tablica 2. Upotreba koncentrata faktora za akutno zbrinjavanje teških bolesnika s VWB. Preuzeto i prilagođeno prema (27)

| Indikacija             | Doza (IU/kg)* | Željena razina VWF:RCo i FVIII:C (i.j./dL) |               | Duljina trajanja liječenja |
|------------------------|---------------|--|---------------|----------------------------|
|                        |               | 1. dan                                     | Nakon 1. dana |                            |
| Lako/srednje krvarenje | 20-40         | Max > 50-60                                | Plato > 30    | 1-3                        |
| Teško krvarenje        | 50            | Max > 100                                  | Plato > 50    | 3-10                       |
| Ekstrakcija zuba       | 25            | Max > 50                                   |               | 1                          |
| Manja kirurgija        | 30-60         | Max > 50-80                                | Plato > 30    | 1-5                        |
| Veća kirurgija         | 50-60         | Max > 100                                  | Plato > 50    | 7-10                       |
| Porod                  | 40-50         | Max > 100                                  | Plato > 50    | 3-7                        |

\* Doza koncentrata ovisi o vrsti i marki koncentrata

Bolesnici s VWB-om, osim podizanja razine VWF i FVIII, mogu imati koristi i od dodatne terapije poput inhibitora fibrinolize, hormonske terapije, nadoknade željeza u slučaju sideropenije te eventualne transfuzije eritrocita u slučajevima teške simptomatske anemije (Hb < 70 g/L).

Inhibitori fibrinolize, poput traneksamičke kiseline, mogu biti izuzetno korisni u slučajevima mukokutanog krvarenja. Oni imaju nisku cijenu i niski rizik nuspojava. Prepisuju se prije invazivnih zahvata poput stomatoloških operacija te kao odlična terapija menoragije (27). Hormonska terapija u žena je namijenjena kao rješenje jednog čestog problema kod žena s VWB tj. menoragije. Hormonska terapija u obliku oralnih kontraceptiva s progesteronom i estrogenom su preporučene u žena s menoragijom i VWB (27).



### 6.3 Prva linija terapije

Dezmopresin je sintetski analog antidiuretskog hormona (ADH) koji djeluje preko vazopresinskih receptora tipa 2. U osoba oboljelih od VWB, kao i u zdravih osoba, dezmopresin prolazno povećava koncentraciju VWF i FVIII. Dezmopresin to postiže tako što otpušta već sintetizirani endogeni VWF iz endotelne pohrane. Mehanizam otpuštanja VWF u plazmu se povezuje s cAMP signaliziranjem Weibel-Paladovim tjelešcima unutar endotelnih stanica (6,24).

Dezmopresin kao lijek ima nekoliko prednosti. On je jeftin, velike dostupnosti i ne donosi rizik transmisije krvlju prenosivih bolesti. S druge strane, dezmopresin je efektivan samo ako postoji endogena sinteza VWF i ako je njegovo otpuštanje u krvotok dovoljno da obnovi hemostazu. Zbog toga dezmopresin je lijek izbora u bolesnika s tipom 1 VWB-a i u nekih s tipom 2 VWB-a. Bolesnici s tipom 3 VWB-a ne reagiraju na terapiju dezmopresinom zato jer u njima ne postoji endogena sinteza VWF.

Prvi korak pri liječenju dezmopresinom je testna infuzija dezmopresina da bi se utvrdio odgovor bolesnika na ovaj tip terapije. Dezmopresin se može davati u obliku intravenozne ili supkutane primjene u dozi od 0,3 µg/kg. Na tržištu postoje i nazalni sprejevi dezmopresina u fiksnoj dozi od 150 do 300 µg/kg (25,26). Prije početka testa potrebno je izmjeriti bazalne vrijednosti VWF:Ag, VWF:RCo i FVIII:C kako bi se mogla odrediti efikasnost terapije. Nakon toga bolesniku se administrira jedna terapijska doza dezmopresina te se prati njezina efikasnost (25). Točna definicija odgovora na terapiju je objašnjena dijelu 6.1.

Dezmopresin je efektivan ako bolesnik ima bazalne vrijednosti VWF i FVIII iznad 10 i.j./dL (26). Najbolji odgovor na terapiju dezmopresinom imaju bolesnici s tipom 1 i tipom 2A VWB-a. Dezmopresin u ostalim tipovima VWB-a ima jako smanjen učinak. Mnogi kliničari smatraju da je dezmopresin kontraindiciran u tipu 2B VWB zbog rizika od trombocitopenije (26) iako u nekih s tipom 2B on može imati i koristi. Bolesnici s tipom 2M VWB u pravilu ne reagiraju efektivno na dezmopresin, ali je davanje testne doze preporučeno (6). Bolesnici s tipom 2N VWB mogu imati povećanje razine FVIII nakon terapije dezmopresinom, ali mutacija koje ometa stabilizirajući efekt VWF na kraju smanjuje i efekt na razinu FVIII tako da je preporučeno davati alternativnu terapiju (6).

Iako bi trebalo zasebno potvrditi reakciju svakog bolesnika na terapiju, dezmopresin se generalno može primjenjivati u slučaju krvarenja, prije dentalnih zahvata i kirurških operacija (za teže kirurške zahvate je u nekih slučajevima potrebna dodatna terapija). Porast VWF i FVIII

u razinama dovoljnim za hemostazu traje 6-8 h. Infuzije desmopresina se mogu ponavljati svakih 12-24 h ovisno o potrebi i težini krvarenja (26). Tahifilaksija je glavni ograničavajući čimbenik za opetovanu upotrebu desmopresina. U prosjeku 2 do 4 infuzije desmopresina daju kliničko efektivne rezultate ali bi svejedno u ponovnim davanjima desmopresina trebali pratiti VWF i FVIII. U slučaju nedovoljnog rasta tih parametara promjena terapije je potrebna (6,25,26).

Glavne nuspojave desmopresina su glavobolje, crvenilo lica i tahikardija. Te nuspojave su relativno česte, ali blage (6). Hiponatrijemija je još jedna nuspojava desmopresina, a njezin uzrok je posljedica zadržavanja vode zbog antidiuretskog efekta desmopresina. Ako bolesnici ograničavaju unos vode ta nuspojava je rijetka, ali može biti pogotovo opasna u djece (6,26) primarno zbog nastanka epileptičkih napadaja. Također treba biti oprezan pri terapiji desmopresinom u bolesnika s koronarnom bolešću, nekontroliranom hipertenzijom, nedavnim infarktom miokarda, anginom pectoris ili cerebrovaskularnim incidentom. Ovaj oprez dolazi zbog rizika tromboze u ovih pacijenata. Kako se tijekom otpuštanja VWF iz endotela nakon infuzije desmopresina otpuštaju i ultra veliki multimeri VWF, koji se inače ne nalaze u plazmi, može doći do trombotičnih incidenata, ali taj rizik nije čest. (6,25,26).

#### 6.4 Druga linija terapije – mogućnosti

Bolesnici koji nakon testne infuzije desmopresina nisu razvili dovoljne razine VWF i/ili FVIII su kandidati za nadomjesnu terapiju faktorima (6,26).

Koncentrati VWF/FVIII su terapija izbora u bolesnika s tipom 2B i 3 VWB te u svih koji ne reagiraju dovoljno na desmopresin kao druga linija terapije (25,26). U Europi i Hrvatskoj postoji nekoliko odobrenih koncentrata VWF i FVIII koji sadrže različite koncentracije oba faktora. U Hrvatskoj su odobreni „Immunate“, „Wilate“, „Haemate P“ i „Voncento“. Nakon infuzije koncentrata, pacijenti mogu očekivati porast VWF i FVIII. Porast i poluživot FVIII u serumu je duži u odnosu na VWF (20-24 h za FVIII u odnosu na 10-14 h za VWF)(26). Taj fenomen postoji zbog endogene produkcije faktora VIII.

Pacijenti koji boluju od teških oblika VWB-a i koji imaju ponavljajuća krvarenja mogu imati koristi od uvođenja dugotrajne profilakse. Primarni cilj ovih profilaksnih doza koncentrata faktora je prevencija krvarenja i poboljšanje života bolesnika. Primarna skupina za profilaksu su bolesnici s tipom 2 i 3 VWB koji imaju osjetno smanjenu kvalitetu života vezanu za zdravlje (HRQoL). Doze koje se daju za profilaksu nisu standardizirane i ovise o pacijentu i kliničaru koji ju propisuje (26).

## 6.5 Dodatne terapijske opcije

Najčešća krvarenja mukokutanog tipa u VWB-u, kao što su epistaksa i menoragija, djelomično su uzrokovana jakom fibrinolitičkom aktivnošću sluznica. Primjena antifibrinolitika može pomoći pri smanjenju krvarenja iz tih tkiva. Antifibrinolitici, kao što su traneksamična ili aminokaproinska kiselina, mogu se davati oralno, intravenski ili lokalno i to u kombinaciji s drugom terapijom ili kao jedina terapija. Oni su najčešći davani lijek, s ili bez dezmpresinom. Traneksamična kiselina se daje u dozi od 10-15 mg/kg 3-4 puta na dan (moguća je i češća primjena u obliku tekućine za ispiranje usta u slučaju dentalnih krvarenja ili zahvata) dok se aminokaproinska kiselina daje u dozi od 50-60 mg/kg svakih 4-6 h (6,26). Njihova upotreba je kontraindicirana u slučajevima hematurije zbog rizika stvaranja uretralnih ugrušaka.

Žene koje boluju od VWB-a imaju lošiji HRQoL. Glavni uzrok tome proizlazi od menoragije i teškog krvarenja pri porodu. Otprilike 10% žena s menoragijom boluje od nekog oblika VWB-a i 70-80% žena s VWB-om ima menoragiju kao simptom bolesti (6,26). U žena koje boluju od težih oblika VWB-a menstruacije mogu toliko obilne da uzrokuju anemiju zbog nedostatka željeza. U slučajevima s menoragijom možemo primijeniti terapiju estrogensko-progesteronskim oralnim kontraceptivima kako bi smanjili krvarenja. Ta je terapija primjenjiva na svim tipovima bolesti. U slučaju menarhe ili mlađih žena preporučeno je izbjegavati oralne kontraceptive ako te djevojke reagiraju na terapiju antifibrinolitikima (25). Također postoji opcija ugradnje intrauterinskog uređaja s otpuštanjem levonogestrela („Mirena“) koja postiže djelotvornu zaštitu u bolesnica s menoragijom kao i oralna kontracepcija, ali bi se ugradnja tih intrauterinskih uređaja trebala sačuvati za žene starije dobi (25).

## 7. Stečeni von Willebrandov sindrom

Stečeni von Willebrandov sindrom (SVWS) je sindrom koji kliničkom slikom i laboratorijskim nalazima slični nasljednoj VWB, ali se razlikuje po tome što u SVWS nema urođenog defekta u strukturi ili razini VWF. Ovaj sindrom javlja se u rijetkim situacijama kada bolesnik bez prethodne osobne ili obiteljske povijesti krvarenja razvije sliku pojačanog krvarenja (28). Epidemiološki, SVWS je relativno rijetka bolest. Međunarodni registar oboljelih kojeg vodi ISTH do 2000. godine zabilježio je 186 slučajeva SVWS-a, a danas se smatra da je broj oboljelih prešao 300 (29). Razvija se često uz neku drugu podležeću bolest koja je dovela do SVWS-a. Najčešće su to limfoproliferativne bolesti, kardiovaskularne bolesti (aortna stenoza i bolesnici sa mehaničkom cirkulacijskom potporom lijevoj klijetki), mijeloproliferativne bolesti, druge neoplastične bolesti i autoimunosni poremećaji (28). Limfoproliferativne bolesti su najčešće popratno stanje SVWS-a i najčešće limfoproliferativne bolesti koje prate SVWS su multipli mijelom i monoklonska gamopatija neodređenog značaja (eng. MGUS). SVWS se pojavljuje u svim dobnim skupinama, ali je najčešći među starijim osobama s medijanom od 61 godinu.

Patogeneza SVWS je veoma kompleksna. Sinteza i izlučivanje VWF-a je najčešće normalno u SVWS-u osim u bolesnika s hipotireoidizmom gdje postoji poremećaj sinteze i izlučivanja VWF-a. Patogeneza se zasniva na mehanizmima koji uzrokuju strukturalne ili funkcionalne defekte VWF-a. Jedan od tih mehanizama je razvitak autoantitijela (npr. u autoimunim bolestima) koja napadaju VWF i ometaju agregaciju trombocita te vezanje na kolagen. Također ta se antitijela vežu za VWF uzrokujući povećani klirens tog novonastalog kompleksa iz plazme. Drugi mogući uzrok je proteolitička razgradnja VWF metaloproteinazom ADAMTS 13 uzrokovana prolaskom kroz stenozirane srčane zalistke poput teške aortne stenoze. Sličnu proteolitičku razgradnju vidimo i u bolesnika s pankreatitisom, cirozom jetre, leukemijom i drugim stanjima (28).

Trebali bi posumnjati na SVWS kada primijetimo bolesnika s novonastalim kriterijima za VWB bez obiteljske ili osobne anamneze krvarenja te kada takav bolesnik boluje od neke bolesti koja je povezana sa SVWS-om. Također dobro je posumnjati na SVWS u bolesnika bez krvarenja i sa stanjima povezanim uz SVWS ako ti bolesnici planiraju zahvate sa velikim rizikom krvarenja (poput velikih operacija). Inicijalna dijagnostika SVWS-a i VWB-a je jednaka (vrijeme krvarenja i PFA pokazuju poremećaj primarne hemostaze). Primarno mjerimo aktivnost i antigen VWF-a i aktivnost FVIII-a. Tipično, VWF antigen i aktivnost FVIII su normalni do

smanjeni u SVWS-u. Aktivnost VWF-a u SVWS-u je s druge strane gotov uvijek primjetljivo smanjena. Postoje dodatne dijagnostičke pretrage poput analize multimeri i polipeptida VWF-a te pronalazak autoantitijela, ali za te pretrage je potreban visoko specijalizirani laboratorij i ne koriste se često. Unutar dijagnostike SVWS-a važno je razlikovanje tog stanja od VWB-a. Za razlikovanje tih stanja važna nam je obiteljska i osobna povijest koja je negativna u SVWS-u. Također postojanje podležćih bolesti vezanih uz SVWS je karakterističan znak za taj sindrom (28).

Terapijski ciljevi u SVWS-u su kontrola akutnih krvarenja, prevencija krvarenja u visoko rizičnim situacijama i dugotrajna remisija (kada je to moguće). Najbolji rezultati u liječenju SVWS-a dobivaju se terapijom osnovne bolesti. To znači da ako je uzrok problema aortna stenoza najbolje rješenje problema bila bi zamjena tog zaliska, pacijenti sa autoimunim bolestima primaju kortikosteroide i imunosupresivnu terapiju itd. Terapija i remisija osnovne bolesti često dovodi do izlječenja SVWS-a (29). Terapija limfoproliferativnih bolesti provodi se kemoterapijom, radioterapijom i imunomodulativnom terapijom te u dobro liječenih bolesnika s B-staničnim limfomom i multiplim mijelomom vidimo poptunu remisiju SVWS-a u 35 do 70% slučajeva (29). U slučajevima kada nije moguće liječiti temeljni poremećaj, moramo krenuti sa konvencionalnom terapijom. Tu uključujemo terapiju koja se inače daje za VWB poput dezmopresina, infuzije koncentrata VWF/FVIII i antifibrinolitika. Dezmopresin, koji se daje u istim dozama kao i za VWB, ima mali uspjeh u liječenju SVWS-a. Povećanje aktivnosti VWF-a koje dobijemo dezmopresinom u ovih bolesnika je kratkotrajno (pogotovo u bolesnika s autoantitijelima protiv VWF-a). Najlošiji odgovor na dezmopresin imaju bolesnici s kardiovaskularnim bolestima i mijeloproliferativnim neoplazmama dok najbolji odgovor imaju bolesnici s limfoproliferativnim i nehematološkim neoplazmama (29). Infuzije koncentrata VWF/FVIII imaju nešto bolji uspjeh, ali i ova terapija može imati samo kratkotrajno djelovanje. Poluzivot koncentrata VWF/FVIII pogotovo je kratak u bolesnika s MGUS-om. Antifibrinolitici mogu biti od koristi u SVWS-u, davani sami ili u kombinaciji sa dezmopresinom. Također za terapiju akutnog krvarenja možemo koristiti infuzije rekombinantnog FVIIa te intravenskih imunoglobulina (IVIG) u dozama od 1g/kg kroz 2 dana (6,28). Rekombinanti FVII se može primijeniti u bolesnika koji ne pokazuju dobar odgovor na klasičnu terapiju. IVIG se primarno upotrebljava kao terapija u bolesnika s IgG-MGUS-om (dok je relativno neučinkovita u bolesnika sa IgM-MGUS-om), ali može biti od koristi u bolesnika koji boluju od limfoproliferativnih neoplazmi ili autoimunskih bolesti (29). Plazmafereza je rijetka, ali ponekad efektivna opcija, pogotovo u bolesnika s MGUS-om.

## 8. Zaključak

Von Willebrandova bolest je najčešći nasljedni poremećaj zgrušavanja krvi. Iako zahvaća veliki broj ljudi relativno je nepoznata izvan zdravstvene zajednice. Bolest nastaje zbog kvantitativnog ili kvalitativnog poremećaja von Willebrandovog faktora, plazmatskog proteina koji ima važnu ulogu i u primarnoj i u sekundarnoj hemostazi. Karakterizirana je povećanim rizikom za krvarenje i raznim simptomima ponajviše mukokutanog krvarenja uz pozitivnu osobnu i obiteljsku anamnezu prekomjernih krvarenja. Dijagnostika zahtjeva laboratorijsku obradu u visoko specijaliziranim koagulacijskim centrima. U liječenju VWB-a najčešće se koriste antifibrinolitici, s ili bez dezmpresina, a u težim oblicima bolesti i koncentratu faktora zgrušavanja koji sadrže VWF i FVIII. Puno rjeđe nastaje stečeni von Willebrandov sindrom, najčešće u sklopu drugih bolesti, u osoba koje do tada nisu imale sklonost krvarenju i koje nemaju pozitivnu obiteljsku anamnezu za sklonost krvarenju.

## **9. Zahvale**

Zahvaljujem na pomoći svojem mentoru doc. prim. dr. sc Draženu Pulaniću, zbog njegove velike pomoći, strpljenja i motivacije.

Također bi se htio zahvaliti svojoj majci Nadi, ocu Anti, sestri Mariji i mnogim prijateljima koji su bili uz mene kroz ovih 6 godina, bez njihove podrške i pomoći ne bi mogao uspjeti doći do ovdje.

## 10. Literatura

1. Lassila R, Lindberg O. Erik von Willebrand. *Haemophilia*. 2013;19(5):643–7.
2. James PD, Goodeve AC. von Willebrand disease. *Genet Med*. 2011;13(5):365–76.
3. Dahlback B. Blood coagulation and its regulation by anticoagulant pathways: genetic pathogenesis of bleeding and thrombotic diseases. *J Intern Med*. 2005;257(3):209–23.
4. Rodeghiero F, Castaman G, Dini E. Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease. *Blood*. 1987;69(2):454–9.
5. Federici AB, Canciani MT. Clinical and laboratory versus molecular markers for a correct classification of von Willebrand disease. *Haematologica*. 2009;94(5):610–5.
6. Mannucci PM. Treatment of von Willebrand's Disease. *N Engl J Med*. 2004;351(7):683–94.
7. Sadler JE. Appendix II: A revised classification of Von Willebrand disease\*: For The Subcommittee on Von Willebrand Factor of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostas. *Haemophilia*. 1997;3(S2):11–8.
8. EAHAD [Internet]. The VWF gene homepage - Global variome shared LOVD [pristupljeno 14.4.2021.]. Dostupno na: <https://databases.lovd.nl/shared/genes/VWF>
9. Sadler JE, Budde U, Eikenboom JCJ, Favaloro EJ, Hill FGH, Holmberg L, i sur. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor. *J Thromb Haemost*. 2006;4(10):2103–14.
10. Swami A, Kaur V. von Willebrand Disease: A Concise Review and Update for the Practicing Physician. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2017;23(8):900–10.
11. Budde U. Diagnosis of von Willebrand disease subtypes: implications for treatment. *Haemophilia*. 2008;14:27–38.
12. Sharma R, Haberichter SL. New advances in the diagnosis of von Willebrand disease. *Hematology*. 2019;2019(1):596–600.
13. Rodeghiero F, Tosetto A, Abshire T, Arnold DM, Coller B, James P, i sur. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders: ISTH/SSC bleeding assessment tool. *J Thromb Haemost*. 2010;8(9):2063–5.
14. ISTH-SSC Bleeding Assessment Tool [Internet][pristupljeno 26.5.2021.]. Dostupno na: <https://bleedingscore.certe.nl/>



15. Elbatarny M, Mollah S, Grabell J, Bae S, Deforest M, Tuttle A, i sur. Normal range of bleeding scores for the ISTH-BAT: adult and pediatric data from the merging project. *Haemophilia*. 2014;20(6):831–5.
16. James PD, Connell NT, Ameer B, Di Paola J, Eikenboom J, Giraud N, i sur. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood Advances*. 2021;5(1):280–300.
17. Roberts JC, Flood VH. Laboratory diagnosis of von Willebrand disease. *Int J Lab Hematol*. 2015;37 Suppl 1:11–7.
18. Ng CJ, Di Paola J. von Willebrand Disease. *Pediatric Clinics of North America* . 2018;65(3):527–41.
19. The Global Emergency Medicine Wiki [Internet]. Von Willebrand disease. [pristupljeno 17.5.2021.]. Dostupno na: [https://wikem.org/wiki/Von\\_Willebrand\\_disease](https://wikem.org/wiki/Von_Willebrand_disease)
20. Aster RH, Curtis BR, McFarland JG, Bougie DW. Drug-induced immune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis, and management. *J Thromb Haemost*. 2009;7(6):911–8.
21. The Global Emergency Medicine Wiki [Internet]. Disseminated intravascular coagulation. [pristupljeno 18.5.2021.]. Dostupno na: [https://wikem.org/wiki/Disseminated\\_intravascular\\_coagulation](https://wikem.org/wiki/Disseminated_intravascular_coagulation)
22. Kujovich JL. Coagulopathy in liver disease: a balancing act. *Hematology*. 2015;2015(1):243–9.
23. MSD priručnik dijagnostike i terapije [Internet]. Trombotična trombocitopenična purpura i hemolitično-uremični sindrom. [pristupljeno 17.5.2021.]. Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/hematologija-i-onkologija/trombocitopenija-i-trombocitopatije/tromboticna-trombocitopenicna-purpura-i-hemoliticno-uremicni-sindrom>
24. Mannucci PM. New therapies for von Willebrand disease. *Blood Advances*. 2019;3(21):3481–7.
25. Rodeghiero F, Castaman G, Tosetto A. How I treat von Willebrand disease. *Blood*. 2009;114(6):1158–65.
26. 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(5):667–74.

27. Leebeek FWG, Atiq F. How I manage severe von Willebrand disease. *Br J Haematol.* 2019;187(4):418–30.
28. Tiede A, Rand JH, Budde U, Ganser A, Federici AB. How I treat the acquired von Willebrand syndrome. *Blood.* 2011;117(25):6777–85.
29. Mital A. Acquired von Willebrand Syndrome. *Adv Clin Exp Med.* 2016;25(6):1337–44.

## **11. Životopis**

Rođen sam 28.10.1996. u Zagrebu, gdje sam završio osnovnoškolsko (Osnovna škola Ivana Grande) i srednjoškolsko (Prirodoslovna gimnazije Vladimira Preloga) obrazovanje sa odličnim prosjekom. Od stranih jezika govorim engleski i njemački jezik. Imam položenu vozačku dozvolu za upravljanje vozilima B kategorije.

Medicinski fakultet upisao sam 2015. godine. Tijekom svojeg studija bio sam član studentski sekcija iz kardiologije i kirurgije i zanimala su me područja kardiologije, kirurgije i hematologije.