

*NATALIA DZIEWA¹, RADOSŁAW CYLKE¹, ANTONINA RESPONDEK-BARTUŚ¹,
MAŁGORZATA KOŁODZIEJCZAK^{1,2}

Pacjent proktologiczny z chorobą von Willebranda wyzwaniem dla chirurga – prezentacja dwóch przypadków

Proctological patient with von Willebrand's disease as a surgical challenge – presentation of two cases

¹Department of General and Transplant Surgery, Medical University of Warsaw

²Warsaw Proctology Centre, St. Elizabeth's Hospital in Warsaw

Streszczenie

Choroba von Willebranda to najczęstsza wrodzona skaza krwotoczna (0,6-1,3% populacji). W szczególności pacjent proktologiczny z chorobą von Willebranda stanowi wyzwanie dla chirurga, gdyż zabieg przeprowadzany u tych pacjentów obarczony jest zwiększonym ryzykiem krwotoku. Celem pracy jest przedstawienie dwóch przypadków chorych proktologicznych ze współwystępującą chorobą von Willebranda oraz podsumowanie przeglądu literatury poświęconej postępowaniu okołoperacyjnemu u pacjentów obciążonych chorobą von Willebranda. Na podstawie przeglądu literatury można stwierdzić, że odpowiednie przygotowanie pacjenta do zabiegu operacyjnego zmniejsza ryzyko poważnego krwotoku bliskiego ryzyku ogólnopopulacyjnemu. Ryzyko krwawienia można zminimalizować poprzez staranną hemostazę w czasie zabiegu i terapię substytucyjną. Zarówno koncentraty czynników krzepnięcia FVIII/VWF, jak i desmopresyna (DDAVP) są skuteczne i bezpieczne w zapobieganiu krwawieniom podczas operacji lub zabiegów inwazyjnych u pacjentów z chorobą von Willebranda. Strategie leczenia różnią się w zależności od typu ciężkości choroby, rozległości zabiegu, nasilenia i charakteru krwawień występujących u danego pacjenta, a także stosowanego preparatu i czasu jego podawania. Wśród klinicystów brakuje jednoznacznej zgody co do ujednoliconych wytycznych postępowania z pacjentami z chorobą von Willebranda, którzy są poddawani zabiegom chirurgicznym.

Summary

Von Willebrand disease is the most common inherited bleeding disorder (0.6-1.3% of the general population). A proctological patient with von Willebrand disease poses a particular surgical challenge, as the procedures performed in these patients are associated with an increased risk of haemorrhage. The purpose of this paper was to present two cases of anorectal patients with co-existing von Willebrand's disease, as well as to summarise the literature review on the perioperative management of such patients. Based on the literature review, it can be concluded that adequate preoperative care reduces the risk of major bleeding close to the one seen the general population. The risk of bleeding can be minimised by careful perioperative haemostasis

Słowa kluczowe

choroba von Willebranda, torbiel pilonidalna, guzki krwawnicze

Keywords

von Willebrand's disease, pilonidal cyst, haemorrhoids

and substitution treatment. Both FVIII/VWF clotting factor concentrates (CFCs) and desmopressin (DDAVP) are effective and safe in preventing bleeding during surgery or invasive procedures in patients with von Willebrand's disease. Treatment strategies vary depending on disease severity, surgical extent, the intensity and nature of bleeding in a given patient, as well as the treatment used and the time of its administration. There is no clear consensus among clinicians on standardised guidelines for the management of patients with von Willebrand's disease who are scheduled for surgical treatment.

WSTĘP

Choroba von Willebranda (VWD) to skaza krwotoczna wtórna do jakościowego lub ilościowego defektu osoczowego czynnika krzepnięcia krwi – czynnika von Willebranda (VWF). Schorzenie to charakteryzuje się zwiększoną tendencją do krwawień śluzówkowych, wywołanych upośledzoną adhezją płytek krwi oraz zmniejszeniem aktywności czynnika VIII (FVIII) w osoczu. Odpowiedni poziom czynnika von Willebranda (VWF) zapewnia prawidłowe funkcjonowanie powyższych procesów (1). Choroba jest dziedziczna autosomalnie dominująco lub recesywnie. Występuje zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet. Wyróżnia się trzy typy choroby. Typ 1 VWD jest najczęstszym i zarazem najłagodniejszym podtypem (występuje u 70-80% pacjentów z VWD). Typ 2 występuje u około 20% pacjentów, a typ 3 jest rzadki, występujący w < 5% przypadków (2). Najnowsze wytyczne zdecydowanie zalecają diagnozę VWD u pacjentów z historią krwawienia i poziomami VWF < 50 IU/dl (3). Głównym objawem są krwawienia śluzówkowo-skinne. U pacjentów dodatkowo mogą występować krwawienia żołądkowo-jelitowe lub stawowe. Objawy oraz stopień ich nasilenia różnią się w zależności od typu VWD, poziomu aktywności VWF, wieku i płci (2).

Celem tej pracy jest przedstawienie dwóch przypadków chorych proktologicznych ze współwystępującą VWD oraz podsumowanie i przegląd aktualnych danych naukowych dotyczących postępowania okołoperacyjnego u pacjentów obciążonych VWD.

PRZYPADEK 1

Dwudziestoletnia pacjentka z nawracającymi ropniami torbieli pilonidalnej została zakwalifikowana do zabiegu usunięcia torbieli pilonidalnej w trybie planowym. Diagnoza została postawiona na podstawie charakterystycznego obrazu klinicznego oraz potwierdzona badaniem ultrasonograficznym. W ramach diagnostyki wykonano ultrasonografię transrektalną, w której wykluczono współwystępowanie przetoki okołoodbytniczej. W początkowym okresie choroby u pacjentki występowały: podwyższona temperatura, ropień w szparze międzypośladkowej i miejscowe dolegliwości bólowe. Ropień uległ samoistnej perforacji. Wdrożono antybiotykoterapię empiryczną i leczenie miejscowe. W kolejnych miesiącach doszło do nawrotu choroby. Po roku od wystąpienia pierwszych objawów choroby pacjentka została poddana elektywnej operacji. Kobieta dodatkowo była obciążona VWD typu 1 (VWF 29%, VWF_{Ag} 65%). Pacjentka w wywiadzie podała przedłużone krwawienia miesiączkowe i krwawienie po ekstrakcji zębów. Wywiad rodzinny w kierunku tej choroby

INTRODUCTION

Von Willebrand disease (VWD) is a haemorrhagic diathesis resulting from an abnormality of the Von Willebrand factor (VWF) found in plasma. It is characterised by an increased tendency to mucosal bleeding, caused by impaired platelet adhesion and decreased activity of plasma factor VIII (FVIII). Adequate VWF levels ensure the proper functioning of the above processes (1). The disorder is inherited in an autosomal dominant or recessive fashion. Both men and women may be affected. There are three types of the disease. Type 1 VWD is the most common and also the mildest subtype (accounting for 70-80% of patients with VWD). Type 2 is seen in about 20% of patients, whereas type 3 is rare, occurring in < 5% of cases (2). Recent guidelines strongly recommend that patients with a history of bleeding and VWF levels < 50 IU/dL be diagnosed for VWD (3).

Although mucocutaneous bleeding is the main symptom, patients may additionally experience gastrointestinal or joint bleeding. Symptoms and their severity vary depending on the type of VWD, VWF activity, age and gender (2). The aim of this paper was to present two cases of anorectal patients with co-existing VWD and to summarise and review current scientific data on the perioperative management of VWD patients.

CASE 1

A 20-year-old woman with recurrent pilonidal cyst abscesses was scheduled for elective pilonidal cyst excision. The diagnosis was based on the characteristic clinical picture and confirmed by ultrasound examination. Transrectal ultrasound performed as part of the diagnosis ruled out perianal fistula. Initially, the patient presented with an elevated temperature, an abscess in the intergluteal cleft and local pain. The abscess perforated spontaneously. Empirical antibiotic therapy and topical treatment were started. However, the symptoms recurred in the months that followed and she underwent elective surgery one year after symptom onset. The patient had a co-existing history of type 1 VWD (VWF 29%, VWF_{Ag} 65%). She reported prolonged menstrual bleeding and bleeding after tooth extraction. Her VWD family history was negative. The patient had no history of major surgery. Due to her haematological status, the patient required appropriate perioperative management. She was consulted by an attending physician from an outpatient haematological clinic before the surgery. The consultation included recommendations for individually tailored perioperative management.

był negatywny. Pacjentka dotąd nie była podawana dużym zabiegom chirurgicznym. W związku z chorobą hematologiczną pacjentka wymagała odpowiedniego przygotowania okołoperacyjnego. Pacjentka zgłosiła się na planowy zabieg operacyjny z konsultacją lekarza prowadzącego z Poradni Hematologicznej. Konsultacja zawierała zalecenia postępowania okołoperacyjnego indywidualnie dobrane dla naszej pacjentki. Zespół chirurgiczny zastosował się do zaleceń hematologa, podając na godzinę przed operacją koncentrat VWF/FVIII 1 x 2000 j. dożylnie. Następnie wykonano operację cysty włosowej metodą Bascom II. W czasie zabiegu zwracano szczególną uwagę na dokładną hemostazę, pozostawiono w ranie dren Redona oraz dodatkowo zastosowano opatrunek uciskowy. Pacjentka otrzymała koncentrat VWF/FVIII 1 x 2000 j. dożylnie przez dwie kolejne doby, po zabiegu rozpoczęto podawanie kwasu traneksamowego 3 x 1 g i etamsylat 3 x 0,5 g początkowo dożylnie, w warunkach domowych doustnie w tej samej dawce, łącznie przez 7 dni. W drugiej dobie po operacji usunięto drenaż chirurgiczny. W czasie zabiegu i w okresie pooperacyjnym nie obserwowano zwiększonego krwawienia w porównaniu z pacjentami bez VWD. W badaniu histopatologicznym potwierdzono rozpoznanie torbieli pilonidalnej wyciętej z marginesem przechodzącym przez zdrowe tkanki. W trzeciej dobie po zabiegu pacjentka w stanie ogólnym i miejscowym dobrym została wypisana ze szpitala. Po 3 tygodniach u pacjentki rozpoznano zakażenia miejsca operowanego na tle powstałego krwaka. Ranę opracowano chirurgicznie, pobrano wymaz z rany, kontynuowano leczenie rany przez ziarninowanie, wdrożono antybiotykoterapię empiryczną – amoksycylina z kwasem klawulanowym, przez 7 dni. Pacjentka przyznała się do nieprzestrzegania zaleceń lekarskich dotyczących higieny rany – rzadka dezynfekcja rany. Ponownie nie obserwowano istotnego krwawienia, pacjentka nie wymagała podawania koncentratu VWF/FVIII. Po zakończeniu hospitalizacji pacjentka przebywała pod opieką poradni chirurgicznej w miejscu zamieszkania. Rana została zagojona po 4 miesiącach od zabiegu.

PRZYPADEK 2

Kolejna pacjentka to 36-letnia kobieta z guzkami krwawniczymi III stopnia. Pierwsze objawy choroby hemoroidalnej w postaci krwawień i przerośniętych fałdów anodermi pojawiły się podczas pierwszej ciąży. Rozpoznanie VWD typu 1 (VWF 30%, VWF:Ag 50%, FVIII 60%) również miało miejsce w tym czasie. U pacjentki wystąpił krwotok poporodowy po porodzie siłami natury. Przed ciążą nie obserwowano zwiększonej częstości krwawień. Również ta pacjentka nie była dotąd poddawana zabiegom chirurgicznym. W rodzinie pacjentki występowała VWD. W kolejnych latach nastąpiła progresja choroby hemoroidalnej – nawracające krwawienie z guzków. Pacjentka została zakwalifikowana do zabiegu operacyjnego. Wymagała odpowiedniego postępowania okołoperacyjnego i również przebywała pod opieką Poradni Hematologicznej. Na godzinę przed operacją podano koncentrat VWF/FVIII 1 x 2000 j. dożylnie. Wykonano hemoroidektomię metodą Milligana-Morgana. W czasie zabiegu zadbano o szczególnie dokładną hemostazę, dwukrotnie podkłu-

Following the haematological recommendations, 1 x 2000 IU of intravenous VWF/FVIII concentrate was administered one hour before surgery. Subsequently, Bascom II procedure was performed for the pilonidal cyst. During the procedure, special attention was paid to thorough haemostasis, a Redon drain was placed in the wound and an additional pressure dressing was applied. The patient received intravenous VWF/FVIII concentrate at 1 x 2000 IU for two consecutive days; tranexamic acid 3 x 1 g and etamsylate 3 x 0.5 g were postoperatively started initially intravenously, then at home orally at the same dose, for a total of 7 days. The surgical drain was removed on the second postoperative day. No increased intra- or postoperative bleeding was observed compared to non-VWD patients. Histopathological examination confirmed the diagnosis of a pilonidal cyst excised with a healthy tissue margin. The patient was discharged home in good general and local condition on day 3 postoperatively. After 3 weeks, the patient developed surgical site infection associated with the formed hematoma. The wound was surgically debrided, a swab was taken, wound healing by granulation was continued, and empirical antibiotic therapy (amoxicillin with clavulanic acid) was included for 7 days. The patient admitted to non-compliance with the doctor's recommendations on wound hygiene and infrequent wound disinfection. Again, no significant bleeding was observed, and the patient did not require VWF/FVIII concentrate. After discharge, the patient remained under the care of a surgical outpatient clinic at her place of residence. The wound healed 4 months postoperatively.

CASE 2

The second patient was a 36-year-old woman with grade III bleeding haemorrhoids. Her first symptoms of haemorrhoidal disease in the form of bleeding and hypertrophied anodermal folds appeared during her first pregnancy. The diagnosis of type 1 VWD (VWF 30%, VWF:Ag 50%, FVIII 60%) was also made at that time. The patient developed postpartum haemorrhage after vaginal delivery. Prior to the pregnancy, no increased bleeding was observed. This patient also had no prior history of surgery. However, she had a family history of VWD. In years that followed, the haemorrhoidal disease progressed with recurrent bleeding. The patient was qualified for surgery. She required appropriate perioperative management and was also under the care of a haematology outpatient clinic. Intravenous VWF/FVIII concentrate at 1 x 2000 IU was administered one hour before the procedure. Milligan-Morgan haemorrhoidectomy was performed. During the procedure, care was taken to ensure particularly thorough haemostasis, and the haemorrhoidal arteries were double-punctured. The patient received another dose of intravenous VWF/FVIII concentrate at 1 x 2000 IU only on the first day after the procedure. Tranexamic acid 3 x 1 g and etamsylate 3 x 0.5 g were started initially intravenously, then continued

tętnice hemoroidalne. Pacjentka otrzymała kolejną dawkę koncentratu VWF/FVIII 1 x 2000 j. dożylnie tylko w pierwszej dobie po zabiegu, rozpoczęto również podawanie kwasu traneksamowego 3 x 1 g i etamsylat 3 x 0,5 g początkowo dożylnie, w warunkach domowych doustnie, w takich samych dawkach, łącznie przez 7 dni, jak u poprzedniej pacjentki. Przebieg zabiegu i okres obserwacji bez krwawienia. Na wizycie kontrolnej w 8. tygodniu po zabiegu stwierdzono zagojony kanał odbytu, bez powikłań po operacji.

DYSKUSJA

Zapewnienie skutecznej hemostazy u pacjentów z VWD poddanych zabiegom chirurgicznym przysparza wielu trudności. Nie ma jednoznacznego konsensusu co do dawkowania, częstotliwości i czasu trwania terapii ani docelowych poziomów VWF i FVIII, które należy osiągnąć. Zapewnienie bezpiecznego leczenia chirurgicznego uzależnione jest od wielu czynników, m.in.: od rozległości zabiegu, typu VWD, wyjściowych poziomów VWF i FVIII oraz indywidualnej historii krwawienia u pacjenta, dlatego istnieje wiele strategii leczenia. Aktualnie opublikowane zalecenia dotyczą docelowych poziomów VWF i FVIII, które różnią się w zależności od rodzaju zabiegu i stosowanego preparatu (4). Zgodnie z zaleceniami Grupy Do Spraw Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów w leczeniu i profilaktyce spontanicznych i pourazowych krwawień u osób z VWD stosuje się osoczo pochodne koncentraty FVIII zawierające VWF oraz oczyszczone koncentraty VWF (osoczo pochodne lub rekombinowane), jeżeli desmopresyna (DDAVP) jest nieskuteczna lub przeciwwskazana oraz w przypadku poważnych krwawień i zabiegów chirurgicznych u chorych na VWD typów 2 i 3, jak też u chorych z typem 1 w przypadku konieczności zapewnienia hemostazy przez dłuższy czas. Dawki preparatów dostosowuje się do poziomu VWF:RCo i/lub FVIII:C. Szacuje się, że podanie 1 j.m. VWF:RCo na kg/mc. powoduje wzrost aktywności VWF w osoczu przeciętnie o 1,5 j.m./dl, z kolei wstrzyknięcie 1 j.m. FVIII na kg/mc. powoduje wzrost aktywności FVIII w osoczu przeciętnie o 2 j.m./dl. U chorych z ciężkim niedoborem VWF i FVIII (aktywność VWF < 10 j.m./dl i/lub FVIII < 20 j.m./dl) poddanych dużym zabiegom chirurgicznym w pierwszym dniu po zabiegu docelowe wartości VWF:RCo oraz FVIII:C powinny być utrzymane > 100 j.m./dl, a w kolejnych dniach minimalna wartość > 50 j.m./dl. Dawka koncentratu to 50-60 j.m./kg/mc. przez minimum 7-10 dni. U pacjentów poddanych małym zabiegom chirurgicznym w pierwszym dniu po zabiegu docelowe wartości VWF:RCo oraz FVIII:C powinny być utrzymane > 50-80 j.m./dl, a w kolejnych dniach minimalna wartość > 30 j.m./dl. Zalecana dawka to 30-60 j.m./kg/mc. przez 1-5 dni. Skuteczność leczenia należy monitorować za pomocą oznaczeń aktywności FVIII i VWF: przed zabiegiem chirurgicznym, około 30 minut po podaniu koncentratu FVIII/VWF lub DDAVP. U pacjentów stosujących pojedyncze dawki koncentratu FVIII/VWF w warunkach ambulatoryjnych lub domowych kontrola aktywności VWF i FVIII nie jest konieczna. Należy unikać przedłużonego utrzymywania wartości VWF:RCo oraz FVIII:C powyżej 150 j.m./dl oraz stosować rutynową profilaktykę przeciwzakrzepową

orally at home, at the same doses, for a total of 7 days, as in the previous patient. No bleeding occurred during treatment or follow-up. At the follow-up visit 8 weeks postoperatively, the anal canal was found to be healed, with no postoperative complications.

DISCUSSION

Ensuring effective haemostasis in VWD patients undergoing surgery poses many difficulties. There is no clear consensus on the dosage, frequency and length of therapy, or the target levels of VWF and FVIII. Since safe surgical treatment depends on multiple factors, including the extent of the procedure, the type of VWD, baseline VWF and FVIII levels, and the patient's individual bleeding history, there are many treatment strategies. Currently published recommendations address target levels of VWF and FVIII, which vary depending on the type of procedure and treatment used (4). According to the recommendations of the Group on Haemostasis of the Polish Society of Haematology and Transfusiology, VWF-containing plasma FVIII concentrates and purified VWF concentrates (plasma-derived or recombinant) are used in the treatment and prevention of spontaneous and post-traumatic bleeding in patients with VWD, if desmopressin (DDAVP) is ineffective or contraindicated, and for major bleeding and surgery in patients with type 2 and 3 VWD, as well as in patients with type 1 VWD when haemostasis must be ensured for an extended period of time. Doses are adjusted based on VWF:RCo and/or FVIII:C levels. It is estimated that the administration of 1 IU VWF:RCo per kg body weight results in a mean increase in plasma VWF activity of 1.5 IU/dL, while an injection of 1 IU FVIII per kg body weight increases plasma FVIII activity by a mean of 2 IU/dL. In the case of patients with severe VWF and FVIII deficiency (VWF activity < 10 IU/dL and/or FVIII < 20 IU/dL) undergoing major surgery, target VWF:RCo and FVIII:C values > 100 IU/dL should be maintained on the first day after surgery, with a minimum value of > 50 IU/dL on subsequent days. The concentrate dose is 50-60 IU/kg/body weight for a minimum of 7-10 days. In the case of patients undergoing minor surgery, target VWF:RCo and FVIII:C values > 50-80 IU/dL should be maintained on the first day postoperatively, with a minimum value of > 30 IU/dL on subsequent days. The recommended dose is 30-60 IU/kg/body weight for 1-5 days. Treatment efficacy should be monitored based on FVIII and VWF activity measurements: preoperatively, approximately 30 minutes after FVIII/VWF concentrate or DDAVP administration. Monitoring of VWF and FVIII activity is not necessary in patients using single doses of FVIII/VWF concentrate in outpatient or home settings. Prolonged maintenance of VWF:RCo and FVIII:C values above 150 IU/dL should be avoided, and routine thromboprophylaxis should be used in patients at increased risk of thrombosis. Oral, gastrointestinal and genitourinary bleeding is managed with antifibrinolytics combined with DDAVP or FVIII/VWF concentrate. Oral or

u pacjentów z podwyższonym ryzykiem zakrzepicy. Leki antyfibrynolityczne stosuje się w skojarzeniu z DDAVP lub koncentratem FVIII/VWF w przypadku krwawień w obrębie jamy ustnej, przewodu pokarmowego lub układu moczowo-płciowego. Kwas traneksamowy podaje się doustnie lub dożylnie w dawce 2-4 g/d co 6-8 godzin. DDAVP ma zastosowanie w leczeniu pacjentów z VWD typu 1, natomiast jest nieskuteczna w VWD w typie 3. U pacjentów poddanych dużym zabiegom chirurgicznym, u których konieczne jest leczenie przez czas dłuższy niż 3-5 dni, zwykle po upływie tego czasu zachodzi konieczność zastosowania koncentratu FVIII/VWF. Po kilku dawkach leku w ciągu kolejnych dni odpowiedź na leczenie słabnie z powodu wyczerpywania rezerw tkankowych czynników krzepnięcia (zjawisko tachyfilaksji), a więc podczas dłuższego leczenia DDAVP konieczne jest monitorowanie VWF:RCo oraz FVIII:C, co ogranicza jej stosowanie w okresie pozabiegowym (4).

Amerykańskie wytyczne podkreślają konieczność utrzymania minimalnych poziomów FVIII > 50 j.m./dl u pacjentów poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym przez 7-14 dni i przez 3-5 dni u pacjentów poddawanych małym zabiegom chirurgicznym. Dawki nasycające VWF wynoszą 40-60 j.m./kg w przypadku dużych zabiegów chirurgicznych i 30-60 j.m./kg w przypadku małych zabiegów chirurgicznych, z dodatkowymi dawkami podtrzymującymi wynoszącymi 20-40 j.m./kg podawanymi po 8-24 lub 12-48 godzinach w celu utrzymania VWF:RCo i poziomów FVIII > 50 j.m./dl. Zaleca się, aby poziomy VWF:RCo i FVIII były monitorowane codziennie w okolicach dużych zabiegów chirurgicznych i co najmniej raz po drobnych zabiegach (5).

Wytyczne brytyjskie sugerują, aby podczas dużych zabiegów chirurgicznych utrzymać poziom FVIII \geq 100 j.m./dl przez cały okres pooperacyjny, dodatkowo FVIII i VWF:RCo powinny być na poziomie powyżej 50 j.m./dl przez 6-10 dni po operacji. Brak w nich informacji dotyczących konkretnych dawek VWF i FVIII. Poziom VWF:RCo i FVIII należy regularnie monitorować tylko u pacjentów poddanych dużym zabiegom chirurgicznym, w okresie okołoperacyjnym. W większości drobnych zabiegów chirurgicznych wystarczające jest monitorowanie poziomu FVIII (6).

W odniesieniu do małych zabiegów chirurgicznych, amerykańskie, brytyjskie i polskie wytyczne są zgodne, zalecają leczenie DDAVP bez konieczności monitorowania badań laboratoryjnych, gdy znana jest odpowiedź na DDAVP i podane są pojedyncze jej dawki. Kiedy DDAVP jest stosowana więcej niż 3 razy w ciągu 72 godzin, konieczne jest oznaczenie u tych pacjentów poziomu VWF:RCo i FVIII (2, 5, 7).

Leki antyfibrynolityczne (kwas aminokapronowy i kwas traneksamowy) stosuje się jako uzupełnienie leczenia DDAVP lub koncentratem VWF/FVIII w profilaktyce krwawienia skórno-słuzówkowego. Kwas traneksamowy podaje się dożylnie w dawce 10 mg/kg/mc. co 8 godzin. Z kolei dawka kwasu aminokapronowego wynosi 4-5 g jako dawka nasycająca, doustnie lub dożylnie podana na 1 godzinę przed zabiegiem, a następnie 1 g/h dożylnie lub doustnie albo 4-6 g co 4-6 godzin doustnie aż do opanowania krwawienia lub przez 5-7 dni po operacji zgodnie z zaleceniami amerykańskimi (5).

intravenous tranexamic acid is used at a dose of 2-4 g/d every 6-8 hours. DDAVP is recommended for patients with type 1 VWD, but is ineffective in type 3 VWD. If therapy longer than 3-5 days is needed in patients undergoing major surgery, it is usually necessary to use FVIII/VWF concentrate after this time. Since a decrease in response to treatment may be observed after several doses of the drug over consecutive days, due to depletion of tissue reserves of clotting factors (tachyphylaxis phenomenon), VWF:RCo and FVIII:C should be monitored during prolonged DDAVP therapy, which limits its use in the postoperative period (4).

U.S. guidelines emphasise the need to maintain minimum FVIII levels > 50 IU/dL for 7-14 days in patients undergoing major surgery and for 3-5 days in patients undergoing minor surgery. Saturation doses of VWF are 40-60 IU/kg for major surgery and 30-60 IU/kg for minor surgery, with additional maintenance doses of 20-40 IU/kg given after 8-24 or 12-48 hours to sustain VWF:RCo and FVIII levels > 50 IU/dL. It is recommended that VWF:RCo and FVIII levels be monitored daily for major surgical procedures and at least once after minor procedures (5).

UK guidelines suggest that during major surgical procedures, FVIII levels are maintained \geq 100 IU/dL throughout the postoperative period, and both FVIII and VWF:RCo should be maintained above 50 IU/dL for 6-10 days post-surgery. However, they do not address specific doses of VWF and FVIII. VWF:RCo and FVIII levels should be regularly monitored in the perioperative period only in patients undergoing major procedures. FVIII level monitoring is sufficient in most minor surgical procedures (6).

For less extensive surgeries, there is a consensus between US, UK and Polish guidelines, which recommend treatment with DDAVP without monitoring laboratory parameters when the response to DDAVP is known and single doses are used. When DDAVP is used more than 3 times over 72 hours, VWF:RCo and FVIII levels should be measured (2, 5, 7).

Antifibrinolytics (aminocaproic acid and tranexamic acid) are used as adjuncts to DDAVP or VWF/FVIII concentrate for the prevention of mucocutaneous bleeding. Tranexamic acid is administered intravenously at a dose of 10 mg/kg/body weight every 8 hours. In contrast, the dose of aminocaproic acid is 4-5 g, given as a saturating oral or intravenous dose 1 hour before surgery, followed by 1 g/h intravenously or orally or 4-6 g every 4-6 hours orally until bleeding is controlled or for 5-7 days after surgery, according to American recommendations (5). British recommendations only indicate the role of tranexamic acid as an adjunct (2).

A total of 7 major surgery case reports, 2 randomised controlled trials, and 12 minor surgery case reports were reviewed in order to develop the ASH ISTH NHF WFH guidelines for the surgical management of patients with VWD. Two systematic reviews were conducted. The evidence suggests that maintaining FVIII or VWF levels > 0.50 IU/mL for at least 3 con-

Zalecenia brytyjskie jedynie wskazują na rolę kwasu traneksamowego w leczeniu uzupełniającym (2).

Na potrzeby stworzenia wytycznych ASH ISTH NHF WFH dotyczących leczenia chirurgicznego pacjentów z VWD podano analizę: 7 opisów przypadków obejmujących duży zabieg operacyjny, 2 randomizowane badania kliniczne oraz 12 przypadków dotyczących małych operacji. Przeprowadzono dwa systematyczne przeglądy. Dowody sugerują, że wśród pacjentów poddawanych dużym zabiegom utrzymanie poziomu FVIII > 0,50 j.m./ml przez co najmniej 3 dni po operacji lub poziomu VWF > 0,50 j.m./ml przez co najmniej 3 dni po operacji wykazało skuteczną hemostazę i niskie ryzyko powikłań, wnioski te zostały oparte na serii przypadków (dowody o bardzo niskiej jakości). Opierając się na dwóch randomizowanych badaniach klinicznych, wykazano, że stosowanie samego koncentratu czynnika VWF celem zwiększenia aktywności VWF powoduje wyższe ryzyko krwawienia pooperacyjnego, przy jednoczesnym niższym ryzyku działań niepożądanych niż koncentrat VWF łącznie z kwasem traneksamowym. Niska jakość dowodów służących do podejmowania decyzji w zakresie leczenia pacjentów z VWD poddanych zabiegom chirurgicznym wskazuje na konieczność dostosowania terapii do danego pacjenta (8).

Oceniono skuteczność i bezpieczeństwo koncentratów czynnika FVIII/VWF i DDAVP w zapobieganiu krwawieniom u pacjentów z VWD poddawanych operacji lub zabiegowi inwazyjnemu. Przeprowadzono metaanalizę, do której włączono 54 badania obserwacyjne lub kliniczne pacjentów – opisy przypadków pediatrycznych i dorosłych, u których laboratoryjnie potwierdzono VWD (typy 1, 2 lub 3). Oceniono skuteczność hemostazy. Czterdzieści pięć badań uwzględniło skuteczność koncentratu VWD/FVIII. Połączona analiza wykazała, że 98,4% (95% CI: 97,8-99,1%; $I^2 = 45,5\%$) pacjentów leczonych FVIII/VWD osiągnęło doskonałą lub dobrą hemostazę. Analiza podgrup według rodzaju zabiegu udowodniła, że doskonałą lub dobrą hemostazę uzyskano u 99,4% (95% CI: 98,4-100%; $I^2 = 0\%$) w przypadku dużego zabiegu chirurgicznego i 99,0% (95% CI: 98,2-99,9%; $I^2 = 0\%$) w przypadku małego zabiegu chirurgicznego. Dwadzieścia sześć badań dotyczyło podania DDAVP. U pacjentów poddanych operacji u 98,0% (95% CI: 97,0-99,0%; $I^2 = 26,3\%$), a poddanych zabiegom stomatologicznym u 99,0% (95% CI: 97,6-100%; $I^2 = 0\%$) hemostaza była doskonała lub dobra. A więc udowodniono skuteczność zarówno koncentratu FVIII/VWF, jak i DDAVP w zapobieganiu krwawieniom podczas operacji lub zabiegów inwazyjnych u pacjentów z VWD (9).

Kolejny retrospektywny przegląd wyników chirurgicznych wśród pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia krwi poddawanych poważnym zabiegom chirurgicznym w Cardeza Foundation Hemophilia and Thrombosis Center w Filadelfii, w Pensylwanii, ocenił częstość występowania krwawień pooperacyjnych. Wyniki porównano z grupą kontrolną pacjentów bez zaburzeń krzepnięcia. Do badania zostali włączeni pacjenci z rozpoznaniem hemofilii A lub B, VWD lub wrodzonymi rzadkimi zaburzeniami krzepnięcia krwi (RBD). Pięćdziesięciu pacjentów poddano 63 poważnym operacjom. Wśród pacjentów najczęściej występowała VWD (64,0%)

secutive postoperative days showed excellent haemostatic efficacy and a low risk of complications in patients undergoing major surgery; these conclusions were based on case series (very low-quality evidence). Based on two randomised clinical trials, VWF concentrate alone used to increase VWF activity has been shown to result in a higher risk of postoperative bleeding, while the risk of adverse events was lower than that of VWF concentrate combined with tranexamic acid. Given the low-quality evidence to guide treatment decisions in VWD patients undergoing surgical procedures, individualized therapy plans should be implemented (8).

The efficacy and safety of FVIII/VWF and DDAVP concentrates in preventing bleeding in VWD patients undergoing surgery or invasive procedures were assessed. A meta-analysis covering 54 observational or clinical studies among patients with laboratory confirmed VWD, including paediatric and adult case reports (types 1, 2 or 3), was performed. The efficacy of haemostasis was assessed. The efficacy of VWD/FVIII concentrate was assessed in 45 studies. Pooled analysis showed that 98.4% (95% CI: 97.8-99.1%; $I^2 = 45.5\%$) of patients treated with FVIII/VWD achieved excellent or good haemostasis. Subgroup analysis by type of procedure showed that excellent or good haemostasis was achieved in 99.4% (95% CI: 98.4-100%; $I^2 = 0\%$) of major surgery patients and 99.0% (95% CI: 98.2-99.9%; $I^2 = 0\%$) of minor surgery patients. There were 26 studies investigating DDAVP. Excellent or good haemostasis was achieved in 98.0% of patients undergoing surgery (95% CI: 97.0-99.0%; $I^2 = 26.3\%$) and in 99.0% of patients undergoing dental procedures (95% CI: 97.6-100%; $I^2 = 0\%$). Thus, both FVIII/VWF concentrate and DDAVP have been shown to be effective in preventing bleeding during surgery or invasive procedures in VWD patients (9).

The incidence of postoperative bleeding was also assessed in a retrospective review of surgical outcomes among patients with bleeding disorders who were undergoing major surgery at the Cardeza Foundation Hemophilia and Thrombosis Center in Philadelphia, Pennsylvania. The results were compared with a control group of patients without bleeding disorders. Patients diagnosed with haemophilia A or B, VWD, and rare bleeding disorders (RBDs) were included in the study. A total of 50 patients underwent 63 major surgeries. The most common diagnosis was VWD (64.0%) with subtype 1 (42.0%), followed by haemophilia A (20.0%) and RBD (16.0%). The majority of patients (48.0%) were characterised as having a mild bleeding disorder. The most common procedure categories were orthopaedic ($n = 21$, 33.3%), head and neck ($n = 14$, 22.2%), abdominal ($n = 8$, 12.7%), and gynaecological/pelvic surgeries ($n = 7$, 11.1%). Pre- and postoperative haemostatic therapy was used for 58 (92.1%) and 34 (54.0%) procedures, respectively, whereas 5 procedures were performed without prophylaxis. Plasma-derived VWF/FVIII concentrate ($n = 28$, 44.4%), recombinant FVIII ($n = 11$, 17.5%), DDAVP ($n = 7$, 11.1%) and antifibrinolytics ($n = 4$, 6.4%) were used.

z podtypem 1 (42,0%), a następnie hemofilia A (20,0%) i RBD (16,0%). Większość pacjentów (48,0%) została scharakteryzowana jako mająca łagodne zaburzenie krzepnięcia. Najczęstszą kategorią zabiegów były operacje ortopedyczne ($n = 21$, 33,3%), operacje głowy i szyi ($n = 14$, 22,2%), jamy brzusznej ($n = 8$, 12,7%) i ginekologiczne/miednicy ($n = 7$, 11,1%). Terapię hemostatyczną przedoperacyjną zastosowano w 58 (92,1%) operacjach, a terapię pooperacyjną w 34 (54,0%), 5 zabiegów przeprowadzono bez profilaktyki. Zastosowano koncentrat VWF/FVIII pochodzący z osocza ($n = 28$, 44,4%), rekombinowany FVIII ($n = 11$, 17,5%), DDAVP ($n = 7$, 11,1%) i terapię antyfibrynolityczną ($n = 4$, 6,4%). Uzyskano docelową aktywność przedoperacyjną czynnika > 80 do 100%. Kolejne dawki były dostosowane do danego pacjenta i zabiegu. W 59 zabiegach chirurgicznych w 93,7% nie wystąpiły powikłania krwotoczne. Poważne krwawienie (krwawienie, które zakończyło się zgonem lub krwawienie z miejsca operowanego ze spadkiem hemoglobiny o co najmniej 2 g/dl lub wymagające przetoczenia ≥ 2 jednostek czerwonych krwinek; lub krwawienie z miejsca operowanego, które wymagało reoperacji w celu osiągnięcia hemostazy lub było nieoczekiwane i skutkowało spadkiem Hgb o co najmniej 2 g/dl lub przetoczenia ≥ 2 jednostek czerwonych krwinek) wystąpiło w 4,8%, a w 1,6% krwawienie było niewielkie (krwawienia niespełniające powyższych kryteriów). Porównanie ryzyka poważnego krwotoku z grupą kontrolną wskazuje, że przy odpowiednim przedoperacyjnym i po operacji przygotowaniu pacjenci z zaburzeniami krzepnięcia poddani zabiegom mają podobne do populacji ogólnej ryzyko krwotoku (10). Powyższe analizy mają pewne ograniczenia: m.in. obejmują małą liczbę pacjentów, u których występują wyjściowo w różnym stopniu nasilone zaburzenia krzepnięcia oraz jest to populacja poddana różnym zabiegom chirurgicznym. Tak rozbieżne dane utrudniają wyciągnięcie precyzyjnych wniosków. Jednocześnie wszystkie cytowane analizy potwierdzają skuteczność zarówno koncentratu FVIII/VWD, jak i DDAVP w ograniczeniu krwawienia (10).

PODSUMOWANIE

Pacjent proktologiczny z VWD stanowi wyzwanie dla chirurga, gdyż zabieg przeprowadzany u tych pacjentów obarczony jest podwyższonym ryzykiem krwawienia. Należy dążyć do zminimalizowania krwawienia poprzez staranną hemostazę w czasie zabiegu i odpowiednie przygotowanie pacjenta. Kwalifikując pacjenta do zabiegu, powinno się dobrać schemat leczenia do konkretnego pacjenta, biorąc pod uwagę: typ choroby, rozległość zabiegu, nasilenie i charakter krwawień. Wskazane jest ścisłe monitorowanie i dawkowanie terapii hematologicznej przy współpracy z hematologiem w okresie okołoperacyjnym, w celu zapewnienia odpowiednich poziomów VWF w osoczu. Pozwala to osiągnąć minimalną utratę krwi w czasie zabiegu i w okresie pooperacyjnym, zapewniając odpowiednie warunki do prawidłowego gojenia rany. Ze względu na brak konsensusu co do preferowanego postępowania okołoperacyjnego dla wszystkich pacjentów, wskazane jest indywidualne podejście do chorego. Wszystkie wytyczne zalecają, aby operacja była przeprowadzana

Target preoperative factor activity > 80 to 100% was achieved. Subsequent doses were individually adjusted to patients and procedures. There were no postoperative bleeding complications in 59 surgical procedures (93.7%). Major bleeding (fatal or surgical site bleeding with a decrease in Hgb of at least 2 g/dL or requiring transfusion of ≥ 2 RBC units; or surgical site bleeding that required reoperation to achieve haemostasis or was unexpected and resulted in a decrease in Hgb of at least 2 g/dL or transfusion of ≥ 2 RBC units) occurred in 4.8%, while minor bleeding (bleeding not meeting the above criteria) was observed in 1.6% of surgeries. Comparison of the risk of major haemorrhage with the control group indicates that with appropriate preoperative and postoperative care, the risk of bleeding complications in patients with coagulation disorders who undergo procedures is similar to the risk in those of a general population (10). The above analyses have certain limitations, including a small number of patients with varying severity of coagulation disorders at baseline and different surgical procedures in the assessed population. Such divergent data make it difficult to draw precise conclusions. At the same time, all cited analyses confirm the efficacy of both FVIII/VWD concentrate and DDAVP in reducing bleeding (10).

CONCLUSIONS

Proctological patients with VWD pose surgical challenge due to an increased risk of perioperative bleeding. Efforts should be made to minimize bleeding through adequate perioperative haemostasis and appropriate patient preparation. When qualifying for an invasive procedure, treatment regimen should be adjusted for a specific patient, taking into account the type of disorder, surgical extent, as well as the severity and nature of bleeding. Close preoperative monitoring and dosing of haematological therapy in cooperation with a haematologist is recommended in order to ensure appropriate plasma levels of VWF. This allows for minimal pre- and postoperative blood loss, providing appropriate conditions for proper wound healing. Due to the lack of consensus on the preferred perioperative management for all patients, an individual approach is recommended. All guidelines recommend that the surgery be performed in a specialist centre with access to laboratory investigations allowing for haemostasis monitoring. With appropriate management, VWD patients undergoing more extensive surgeries have a similar risk of bleeding complications to that in the general population.

w ośrodku specjalistycznym mającym dostęp do badań laboratoryjnych zapewniających możliwość monitorowania hemostazy. Ryzyko powikłań krwotocznych u pacjentów z VWD poddanych poważnym operacjom po odpowiednim przygotowaniu jest podobne do ryzyka w populacji ogólnej.

Konflikt interesów
Conflict of interest

Brak konfliktu interesów
None

Adres do korespondencji
Correspondence

*Natalia Dziewa
Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej
i Transplantacyjnej
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Nowogrodzka 59, 02-006 Warszawa
tel. 22 502 17 83
natalia.dziewa@gmail.com

nadesłano/submitted:

18.07.2024

zaakceptowano do druku/accepted:

08.08.2024

Piśmiennictwo/References

1. Connell NT, Flood VH, Brignardello-Petersen R et al.: ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease. *Blood Adv* 2021; 5(1): 301-325.
2. 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(4): 453-465.
3. Weyand AC, Flood VH: Von Willebrand Disease. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 2021; 35(6): 1085-1101.
4. Miesbach W: Perioperative management for patients with von Willebrand disease: Defining the optimal approach. *Eur J Haematol* 2020; 105(4): 365-377.
5. 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(2): 171-232.
6. 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(4): 453-465.
7. Zdziarska J, Chojnowski K, Klukowska A et al.: Management of von Willebrand disease. Recommendations of the Hemostasis Group of the Polish Society of Hematology and Transfusiology (2022). *J Transfus Med* 2022; 15(2): 75-99.
8. Brignardello-Petersen R, El Alayli A, Husainat N et al.: Surgical management of patients with von Willebrand disease: summary of 2 systematic reviews of the literature. *Blood Adv* 2022; 6(1): 121-128.
9. Chai-Adisaksopha C, Matino D, Iorio A: Perioperative Management of Von Willebrand Disease, a Systematic Review and Meta-Analysis. *Blood* 2016; 128(22): 1408-1408.
10. Rhoades R, French Z, Yang A et al.: Perioperative Outcomes of Patients with Bleeding Disorders Undergoing Major Surgery at an Academic Hemophilia Treatment Center. *Clin Appl Thromb Hemost* 2023; 29: 10760296231165056.