














Postępowanie w chorobie von Willebranda. Zalecenia Grupy ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów 2022

Joanna Zdziarska¹ , Krzysztof Chojnowski² , Anna Klukowska³ , Paweł Łąguna⁴ ,
 Magdalena Łętowska⁵ , Andrzej Mital⁶ , Wojciech Młynarski⁷ , Jacek Musiał⁸ ,
 Jacek Treliński² , Anetta Undas⁹ , Tomasz Urasiński¹⁰ , Jerzy Windyga¹¹ ,
 Maria Podolak-Dawidziak¹² 

¹Klinika Hematologii, Szpital Uniwersytecki, Kraków

²Zakład Zaburzeń Hemostazy, Katedra Hematologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź

³Grupa do Spraw Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, Warszawa

⁴Katedra i Klinika Onkologii, Hematologii Dziecięcej, Transplantologii Klinicznej i Pediatrii,
Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

⁵Zakład Transfuzjologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

⁶Katedra i Klinika Hematologii i Transplantologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

⁷Klinika Pediatrii, Onkologii i Hematologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź

⁸II Katedra Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum*, Kraków

⁹Zakład Chorób Zatorowo-Zakrzepowych, Instytut Kardiologii, Uniwersytet Jagielloński,
Collegium Medicum, Kraków

¹⁰Klinika Pediatrii, Hemato-Onkologii i Gastroenterologii Dziecięcej,
Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin

¹¹Klinika Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych oraz Zakład Hemostazy i Chorób Metabolicznych,
Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

¹²Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku,
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich, Wrocław

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

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 Trans Med* 2022; 15 (2): 75–99. DOI: 10.5603/JTM.2022.0009. Należy cytować wersję pierwotną

Streszczenie

Niniejsze wytyczne, przygotowane przez Grupę do spraw Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, stanowią aktualizację wytycznych wydanych w 2008 roku [1]. Wobec braku odpowiednio zaprojektowanych badań klinicznych z randomizacją, dotyczących diagnostyki i leczenia choroby von Willebranda, przedstawione zalecenia opierają się w dużej mierze na badaniach retrospektywnych, opiniach ekspertów, opisach serii przypadków, jak też na wytycznych opublikowanych w innych krajach. W indywidualnych sytuacjach klinicznych decydujące znaczenie mogą mieć ocena kliniczna oraz doświadczenie lekarza.

Słowa kluczowe: choroba von Willebranda, czynnik von Willebranda, skazy krwotoczne, wytyczne

J. Transf. Med. 2022; 15: 100–126

Adres do korespondencji: dr n. med. Joanna Zdziarska, Klinika Hematologii Szpitala Uniwersyteckiego, ul. Kopernika 17, 31–501 Kraków, tel.: 12 424 76 00, faks: 12 424 74 26, e-mail: jzdzarska@su.krakow.pl

Artykuł jest dostępny bezpłatnie na podstawie licencji Creative Commons Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) umożliwiającej jego pobranie oraz udostępnianie pod warunkiem wskazania autorstwa i wydawcy. Niedopuszczalne jest wprowadzanie jakichkolwiek zmian lub wykorzystanie komercyjne bez zgody wydawcy.

Wstęp

Choroba von Willebranda (VWD, *von Willebrand disease*) to najczęstsza wrodzona skaza krwotoczna, opisana po raz pierwszy w 1924 roku przez fińskiego lekarza Erika von Willebranda. Przyczyną tego schorzenia jest niedobór lub dysfunkcja osoczkowego czynnika krzepnięcia krwi, zwanego czynnikiem von Willebranda (VWF, *von Willebrand factor*). Pełni on w hemostazie podwójną funkcję: uczestniczy w procesie adhezji płytek krwi w miejscu uszkodzenia naczynia oraz stabilizuje czynnik VIII krzepnięcia (FVIII, *factor VIII*), z którym tworzy w osoczu kompleks. Zwiększona tendencja do krwawień w VWD stanowi więc skutek upośledzenia adhezji płytek oraz zmniejszenia aktywności FVIII w osoczu. Gen *FVIII* jest u chorych na VWD prawidłowy, a niedobór FVIII ma charakter wtórny do niedoboru lub dysfunkcji jego stabilizatora, jakim jest VWF.

Czynnik von Willebranda jest białkiem zbudowanym z różnej wielkości multimerów, syntetyzowanym w komórkach śródbłonna naczyń oraz megakariocytach szpiku kostnego i rozkładanym przez metaloproteazę ADAMTS13. Okres półtrwania VWF wynosi około 12 godzin (9–15 godz.). Około 10–15% całkowitej ilości VWF w krążeniu znajduje się w płytkach krwi.

Choroba jest dziedziczona w sposób autosomalny, dominujący lub recesywny. W przeciwieństwie do hemofilii A i B na VWD chorują zarówno mężczyźni, jak i kobiety. Gen *VWF* jest zlokalizowany na krótszym ramieniu chromosomu 12. (12p13.31). Lokalizacja mutacji w obrębie genu *VWF* dość dobrze koreluje z podtypem VWD [2].

Ekspresja i penetracja mutacji związanych z VWD jest zmienna, a brak wykrywalnej mutacji w genie *VWF* nie wyklucza rozpoznania tej choroby. Choroba von Willebranda jest skazą rozpoznawaną zbyt rzadko. Oszacowano, że występuje u 1 na 100 osób w populacji ogólnej, lecz u 1 na 1000 osób, jeżeli pod uwagę brano również obecność krwawień [3]. Nadal jedynie część chorych ma ustalone rozpoznanie i trafia pod opiekę ośrodków leczenia skaz krwotocznych [2].

Klasyfikacja choroby von Willebranda

Klasyfikacja VWD wciąż opiera się na kryteriach *International Society on Thrombosis and Haemostasis*, opracowanych w 1994 i zmodyfikowanych w 2006 roku (tab. 1). Wyróżnia się trzy główne typy choroby: częściowy niedobór ilościowy VWF (typ 1, MIM: 193400; MIM — *Mendelian Inheri-*

tance in Man), jakościowe zaburzenie funkcji VWF (typ 2, MIM: 613554) oraz całkowity niedobór VWF (typ 3, tzw. typ ciężki, MIM: 277480). Typ 2 dzieli się na cztery podtypy, różniące się charakterem dysfunkcji VWF. Określenie typu choroby ma istotne znaczenie dla wyboru leczenia.

Obowiązująca klasyfikacja VWD cechuje się pewnymi ograniczeniami. Ze względu na dużą heterogenność fenotypową tej choroby, jej skomplikowany patomechanizm oraz złożone nieprawidłowości ilościowe i jakościowe w obrębie cząsteczki VWF u osób z pewnymi mutacjami genetycznymi w wielu przypadkach trudno jest przyporządkować pacjenta do konkretnego typu lub podtypu VWD. Ponadto nie ustalono arbitralnych wartości granicznych wyników badań laboratoryjnych, które pozwalałyby zawsze na jednoznaczne rozróżnienie poszczególnych typów (np. typów 1 i 2 lub podtypów 2A i 2M). Dodatkowo niektóre badania laboratoryjne są trudno dostępne. W części przypadków (zwłaszcza typu 2) ustalenie dokładnego rozpoznania umożliwia dopiero diagnostyka genetyczna. Ostatecznej interpretacji wyników badań laboratoryjnych i klasyfikacji VWD powinni dokonywać hematolodzy doświadczeni w zakresie leczenia skaz krwotocznych.

Typ 1

Typ 1 stanowi nawet 75–85% wszystkich objawowych przypadków VWD [4, 5]. Odznacza się proporcjonalnym obniżeniem stężenia VWF oraz jego aktywności ocenianej za pomocą testu VWF:RCo (aktywności kofaktora rystocetyny) lub testów alternatywnych. Cząsteczka VWF jest prawidłowa pod względem funkcji. Aktywność FVIII może być prawidłowa lub zmniejszona. Analiza multimerów VWF nie wykazuje istotnego spadku liczby dużych multimerów [6].

Podtyp 1C

Podtyp 1C VWD odznacza się przyspieszonym klirensiem VWF. Podejrzenie podtypu 1C można potwierdzić, wykonując test odpowiedzi na desmopresynę z oceną aktywności VWF po 1 godzinie i po 4 godzinach po zakończeniu wlewu leku. O przyspieszonym klirensie VWF świadczy zmniejszenie aktywności VWF po 4 godzinach o więcej niż 30% w stosunku do wartości maksymalnej. Nie zaleca się już obliczania w tym celu stosunku zawartości propeptydu VWF do stężenia VWF w osoczu z uwagi na jego trudną interpretację (zwiększony świadczy o nasileniu klirensu VWF, ale prawidłowy go nie wyklucza). Parametr ten może być jednak

Tabela 1. Klasyfikacja choroby von Willebranda (wg *Subcommittee on von Willebrand Factor of the International Society on Thrombosis and Haemostasis*)

Typ, podtyp	Opis	Dziedziczenie	Nasilenie krwawień
1 (MIM: 193400)	Częściowy ilościowy niedobór VWF	Autosomalne dominujące	Łagodne lub umiarkowane
2 (MIM: 613554)	Jakościowe zaburzenie funkcji VWF	Autosomalne dominujące lub recesywne	Zmienne, zwykle umiarkowane
2A	Oslabienie adhezji płytek krwi zależnej od VWF, selektywny niedobór dużych multimerów VWF	Autosomalne dominujące lub recesywne	Zmienne, zwykle umiarkowane
2B	Zwiększenie powinowactwa VWF do glikoproteiny Ib płytek krwi, selektywny niedobór dużych multimerów VWF	Autosomalne dominujące	Zmienne, zwykle umiarkowane
2M	Oslabienie adhezji płytek krwi zależnej od VWF przy zachowanym układzie multimerów	Autosomalne dominujące lub recesywne	Zmienne, zwykle umiarkowane
2N	Znaczne osłabienie zdolności wiązania FVIII przez VWF	Autosomalne recesywne	Zmienne, zwykle umiarkowane
3 (MIM: 277480)	Całkowity brak VWF	Autosomalne recesywne	Znaczne (poważne krwawienia)

FVIII (*factor VIII*) — czynnik VIII krzepnięcia; VWF (*von Willebrand factor*) — czynnik von Willebranda

użyteczny u osób, u których desmopresyna jest przeciwwskazana [7].

Typ 2

Obraz kliniczny choroby w typie 2 VWD jest zmienny. Objawy krwotoczne mają zwykle charakter umiarkowany, choć mogą też być ciężkie (np. nawracające krwawienia z przewodu pokarmowego u chorych z angiodysplazją). Odróżnienie typu 2 od typu 1 VWD ma istotne znaczenie praktyczne, ponieważ leczenie niektórych podtypów typu 2 jest odmienne od leczenia typu 1. Typ 2 VWD charakteryzuje się zaburzeniem czynności VWF, które wyraża się upośledzeniem różnych jego funkcji fizjologicznych. Rozróżnienie typów 1 i 2 opiera się głównie na określeniu stosunku aktywności VWF do jego stężenia. Typ 2 stanowi łącznie 20–35% przypadków VWD [5].

Podtyp 2A

Odsetek dużych multimerów VWF jest zmniejszony na skutek ich nadmiernej podatności na rozkład przez enzym ADAMTS13 lub zaburzenia ich syntezy. W konsekwencji dochodzi do osłabienia adhezji płytek krwi zależnej od VWF. Stężenie VWF oraz aktywność FVIII w osoczu są prawidłowe lub w niewielkim stopniu zmniejszone, podczas gdy aktywność VWF ulega istotnemu zmniejszeniu.

Deficyt dużych multimerów VWF jest przyczyną nadmiernej skłonności do krwawień.

Podtyp 2B

Mutacje leżące u podłoża podtypu 2B powodują patologiczny wzrost powinowactwa VWF do płytkowej glikoproteiny Ib (GPIb), co skutkuje nasiloną proteolizą i usuwaniem z krążenia dużych multimerów VWF. Mechanizm ten odpowiada za zwiększoną tendencję do krwawień. Krążące w krwiobiegu płytki są ponadto związane z nieprawidłowymi cząsteczkami VWF, co może utrudniać ich adhezję w miejscu uszkodzenia naczyń.

Wyniki badań laboratoryjnych są podobne jak w przypadku podtypu 2A, jednak u chorych z podtypem 2B nierzadko stwierdza się małopłytkowość, pogłębiającą się pod wpływem zabiegów chirurgicznych, ciąży i stresu. Przyczyną małopłytkowości jest prawdopodobnie odwracalna sekwestracja agregatów złożonych z płytek krwi i VWF w mikrokrążeniu. Agregaty te są rozpuszczane pod wpływem proteolitycznego działania enzymu ADAMTS13 na VWF. Rozpoznanie podtypu 2B opiera się na stwierdzeniu patologicznie zwiększonej agregacji płytek krwi pod wpływem niskiego stężenia ristocetyny (LD-RIPA, *low dose ristocetin induced platelet aggregation*) lub wykryciu mutacji odpowiedzialnej za ten wariant choroby [7, 8].

Rzekoma choroba von Willebranda (typ płytkowy choroby von Willebranda)

Jest to rzadkie zaburzenie funkcji płytek krwi o dziedziczeniu autosomalnym dominującym, które w rzeczywistości dotyczy około 15% osób z ustalonym rozpoznaniem podtypu 2B VWD. Istotą tej choroby jest defekt płytkowego receptora VWF (GPIb), polegający na zwiększeniu jego powinowactwa do VWF (w efekcie mutacji typu *gain of function* w obrębie genu *GP1BA*, MIM: 177820). Choroba objawia się krwawieniami skórno-słuzówkowymi, a w badaniach laboratoryjnych — małopłytkowością o zmiennym nasileniu, zwiększeniem rozmiaru płytek krwi oraz utratą dużych multimerów VWF. Test LD-RIPA wykazuje nasilenie agregacji płytek pod wpływem niskiego stężenia rylocetyny. Nasilenie krwawień jest jednak mniejsze niż w podtypie 2B VWD. Rozróżnienie podtypu 2B VWD od typu płytkowego jest bardzo trudne [9].

Podtyp 2M

W tym podtypie VWD adhezja płytek zależna od VWF jest osłabiona, nie wynika to jednak ze zmniejszenia liczby dużych multimerów. Wskutek mutacji w obrębie domeny A1 VWF dochodzi do osłabienia interakcji między VWF a GPIb oraz elementami tkanki łącznej. Odróżnienie podtypu 2M od 2A opiera się na badaniu multimerów VWF, których rozkład w podtypie 2M jest prawidłowy.

Podtyp 2N

Podtyp 2N odznacza się osłabieniem zdolności VWF do wiązania FVIII. W rezultacie dochodzi do zmniejszenia aktywności FVIII w osoczu (zwykle do około 5–40%), podczas gdy stężenie i aktywność VWF mogą pozostawać w granicach normy. Ten podtyp VWD może zostać mylnie rozpoznany jako łagodna hemofilia A, jednak w odróżnieniu od hemofilii jego dziedziczenie jest autosomalne recesywne. Dokonanie rozróżnienia między podtypem 2N VWD a łagodną hemofilią A umożliwia test wiązania FVIII przez VWF i/lub diagnostyka genetyczna [10].

Typ Vicenza

Wyodrębnienie tego typu VWD było wyrazem trudności diagnostycznych, które wynikają ze złożonego mechanizmu tej choroby. Typ Vicenza opisano jako postać VWD, w której zawartość VWF w osoczu jest zwykle mniejsza niż 15 j.m./dl, a multimery VWF są większe niż w warunkach fizjologicznych (zbliżone wielkością do tzw. olbrzymich multimerów VWF obecnych w płytkach krwi). Zmniejszona zawartość VWF stanowi

skutek mutacji typu zmiany sensu p.Arg1205His (NM_000552.5:c.3614G>A), w wyniku której dochodzi do około 5-krotnego zwiększenia osoczowego klirensu VWF oraz skrócenia okresu półtrwania VWF w osoczu [7]. Na skutek przyspieszonego klirensu nowo syntetyzowane multimery VWF są zbyt powoli rozkładane przez ADAMTS13, co może tłumaczyć ich zwiększony rozmiar. Stosunek aktywności VWF do jego stężenia jest zwykle prawidłowy. W zależności od interpretacji wyników badań laboratoryjnych typ Vicenza jest obecnie klasyfikowany jako typ 1 lub podtyp 2M VWD.

W zależności od okresu półtrwania VWF oraz sytuacji klinicznej choroby z VWD typu Vicenza powinni być leczeni desmopresyną lub koncentratami FVIII/VWF [11].

Typ 3

Częstość typu 3 VWD w populacji ogólnej szacuje się na 1:1 000 000–1:250 000 [2]. Stanowi on niecałe 1% wszystkich przypadków choroby [5]. W typie 3, zwanym również typem ciężkim VWD, stężenie VWF jest nieoznaczalne, a aktywność FVIII jest bardzo mała (zwykle < 10 j.m./dl). Typ 3 VWD jest zazwyczaj spowodowany mutacjami nonsensownymi lub mutacjami zmiany ramki odczytu, choć spotyka się również rozległe delecje, mutacje miejsc składowania eksonów oraz mutacje typu zmiany sensu. Mutacje te dotyczą różnych fragmentów genu *VWF*.

Typ 3 VWD jest dziedziczony w sposób autosomalny recesywny. Osoby heterozygotyczne pod względem zmutowanego genu zwykle nie wykazują istotnych objawów krwotocznych [4].

Alloprzeciwciała skierowane przeciw czynnikowi von Willebranda

U niewielkiego odsetka chorych na VWD typu 3 w odpowiedzi na stosowane leczenie substytucyjne dochodzi do powstania alloprzeciwciał skierowanych przeciw VWF. Szacowana częstość tego powikłania wynosi 5–10%. Niedawno opisano przypadek wystąpienia alloprzeciwciał u chorego na VWD podtypu 2B, dlatego nie można wykluczyć tego powikłania również w pozostałych typach choroby. Alloprzeciwciała, które zwykle mają charakter poliklonalny i należą do klasy IgG, zmniejszają odzysk i przyspieszają klirens podawanego VWF, przez co zmniejszają jego aktywność hemostatyczną. Co więcej, wskutek tworzenia kompleksów immunologicznych i aktywacji układu dopełniacza mogą powodować groźne dla życia reakcje alergiczne. Czynnikiem predysponującym do powstania alloprzeciwciał mogą być rozległe delecje w obrębie

genu *VWF*, obecność inhibitora *VWF* w rodzinie oraz wielokrotna podaż *VWF* [12–14].

Stalą cechą wszystkich opisanych alloprzeciwciał przeciw *VWF* jest ich brak reaktywności wobec czynnika VIII. Pośredni wpływ na aktywność czynnika VIII w osoczu jest jednak możliwy poprzez interakcję z miejscem wiązania czynnika VIII w obrębie cząsteczki *VWF* [13].

Opisywano przypadki transmisji przeciwciał przez łożysko do płodu oraz przejściowe obniżenie aktywności *VWF* u noworodków [15].

Nabyty zespół von Willebranda

W przebiegu niektórych nowotworów, zwłaszcza limfoproliferacyjnych i mieloproliferacyjnych, wad serca, toczenia rumieniowatego układowego i innych chorób z autoagresji mogą występować objawy skazy krwotocznej spowodowane wtórnym zmniejszeniem aktywności *VWF*, stężenia *VWF* lub aktywności FVIII u osób, które nie chorują na wrodzoną *VWD*. U podłoża tego stanu mogą leżeć mechanizmy immunologiczne (obecność przeciwciał skracających okres półtrwania *VWF*), nasilenie proteolizy *VWF* przez ADAMTS13 lub wiązanie *VWF* z powierzchnią śródbłonek naczyń i/lub nieprawidłowych komórek występujących w chorobie podstawowej. W przebiegu niedoczynności tarczycy może dojść do zmniejszenia syntezy *VWF*. Obserwowano również przypadki nabytego zespołu von Willebranda po podaniu niektórych leków (np. kwasu walproinowego, cyprofloksacyny).

Rozkład multimerów *VWF* może być prawidłowy lub zbliżony do podtypu 2A wrodzonej *VWD*. Częstość występowania nabytego zespołu von Willebranda nie została określona. Objawy kliniczne są podobne jak w przypadku postaci wrodzonej, jednak tendencja do krwawień ma charakter nabyty, a wywiad rodzinny w kierunku objawów krwotocznych jest ujemny. Niektóre choroby, którym może towarzyszyć nabyty zespół von Willebranda, również odznaczają się tendencją do krwawień, co utrudnia rozpoznanie tego schorzenia [16].

Obraz kliniczny choroby von Willebranda

Objawy krwotoczne w *VWD* zwykle dotyczą błon śluzowych i skóry (skaza skórno-śluzówkowa). Najczęstsze objawy kliniczne to: krwawienia z nosa, krwotoczne miesiączki, nadmierne krwawienia po ekstrakcjach zębów, podbiegnięcia krwawe, krwawienia z dziąseł. W większości przypadków epizody krwotoczne mają nasilenie łagodne lub umiarkowane i nie wymagają interwencji medycznej ani stosowania koncentratu krwinek

czerwonych (KKCz). Krwawienia zagrażające życiu (np. do ośrodkowego układu nerwowego, przewodu pokarmowego) mogą występować u chorych na *VWD* typu 3, u niektórych chorych z typem 2 oraz — w rzadkich przypadkach — także u osób z typem 1.

Często spotykanym objawem *VWD* są krwawienia z przewodu pokarmowego spowodowane angiodyspłazją jelitową. Badania wykazują, że 4–6% krwawień z przewodu pokarmowego występujących w ogólnej populacji jest spowodowanych angiodyspłazją związaną z zaawansowanym wiekiem, niedoborem *VWF* (wrodzonym lub nabytym) lub niewydolnością nerek [17]. Dane kliniczne i doświadczalne potwierdzają, że niedobór *VWF* może prowadzić do patologicznej angiogenezy oraz powstawania malformacji naczyniowych w obrębie przewodu pokarmowego. Powikłanie to występuje głównie u chorych, u których dochodzi do utraty wielkocząsteczkowych multimerów *VWF* (z podtypami 2A, 2B lub typem 3) [18].

Wylewy krwi do stawów są rzadko spotykanym objawem, choć mogą występować u chorych z głębokim niedoborem FVIII, głównie u osób z typem 3 *VWD*. Nawracające wylewy krwi do stawów mogą prowadzić do artropatii, której objawy są takie jak w przypadku hemofilii.

Jednym z najważniejszych objawów *VWD* u kobiet są krwotoczne miesiączki. Badania kliniczne wskazują, że *VWD* rozpoznaje się u 5–20% kobiet, u których stwierdza się krwotoczne miesiączki. W przypadku nastolatek, u których organiczne podłoże krwotocznych miesiączek jest najmniej prawdopodobne, odsetek ten wynosi 5–36% [19]. Ocena nasilenia krwawienia miesiączkowego jest w znacznym stopniu subiektywna, a czynnikiem dodatkowo opóźniającym rozpoznanie bywa występowanie krwotocznych miesiączek u wielu kobiet w tej samej rodzinie.

Czynniki, które wskazują na nadmierną utratę krwi miesiączkowej (> 80 ml na cykl), obejmują obecność skrzepów o średnicy ponad 2,5 cm, konieczność wymiany podpaski lub tamponu częściej niż co godzinę oraz obniżone stężenie ferrytyny w surowicy [2].

Na przebieg kliniczny *VWD* wpływ mogą mieć choroby współistniejące oraz przyjmowane leki, np. niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą nasilać objawy, a doustne środki antykoncepcyjne mogą zmniejszać tendencję do krwawień.

Diagnostyka laboratoryjna choroby von Willebranda

Algorytm postępowania diagnostycznego w VWD przedstawiono na rycinie 1. Nie ma pojedynczego testu przesiewowego wystarczająco czułego i swoistego dla tej choroby, czyli takiego, który odznaczałby się niskim odsetkiem wyników fałszywie dodatnich. Badania przesiewowe układu hemostazy: liczba płytek, czas częściowej tromboloplastyny po aktywacji (APTT, *activated partial thromboplastin time*), czas protrombinowy (PT, *prothrombin time*), zawartość fibrynogenu w osoczu lub czas trombinowy (TT, *thrombin time*) nie pozwalają na stwierdzenie ani wykluczenie VWD, są jednak pomocne w diagnostyce różnicowej skaz krwotocznych, zwłaszcza niedoborów czynników krzepnięcia i małopłytkowości [7]. APTT jest wydłużony jedynie u tych chorych, u których aktywność FVIII jest istotnie zmniejszona (< 30 j.m./dl), przy czym parametr ten ulega normalizacji w mieszaniu osocza pacjenta z osoczem prawidłowym. U dużej części chorych na VWD, głównie z typami 1 i 2, APTT jest prawidłowy.

W niektórych ośrodkach do panelu badań przesiewowych hemostazy włącza się pomiar czasu okluzji/zamknięcia (CT, *closure time*) w analizatorze funkcji płytek krwi (*platelet function analyzer*) PFA-100 lub PFA-200. Czas okluzji jest wydłużony u większości chorych na VWD (z wyjątkiem podtypu 2N), jego czułość i swoistość są jednak zbyt niskie, choć parametr ten może być przydatny do wykluczania VWD, zwłaszcza w sytuacji, gdy oznaczenie aktywności VWF jest niedostępne lub wymaga dłuższego oczekiwania. Interpretując wyniki oznaczenia CT, należy pamiętać, że może być on przedłużony także u osób z małopłytkowością, trombocytopenią, przyjmujących leki przeciwplatekowe lub w przypadku obecności przeciwciał przeciw VWF [20].

Wstępne badania w kierunku choroby von Willebranda

W przypadku nasilonych objawów krwotocznych można rozważyć wykonanie wstępnych badań w kierunku VWD już podczas pierwszej wizyty. Panel tych badań obejmuje oznaczenie w osoczu aktywności VWF, stężenia VWF (VWF:Ag) oraz aktywności prokoagulacyjnej czynnika VIII (FVIII:C). Wymienione oznaczenia powinny być dostępne we wszystkich ośrodkach hematologicznych. W przypadku nieprawidłowego wyniku któregośkolwiek ze wskazanych oznaczeń należy skierować pacjenta do ośrodka leczenia skaz krwotocznych, w którym

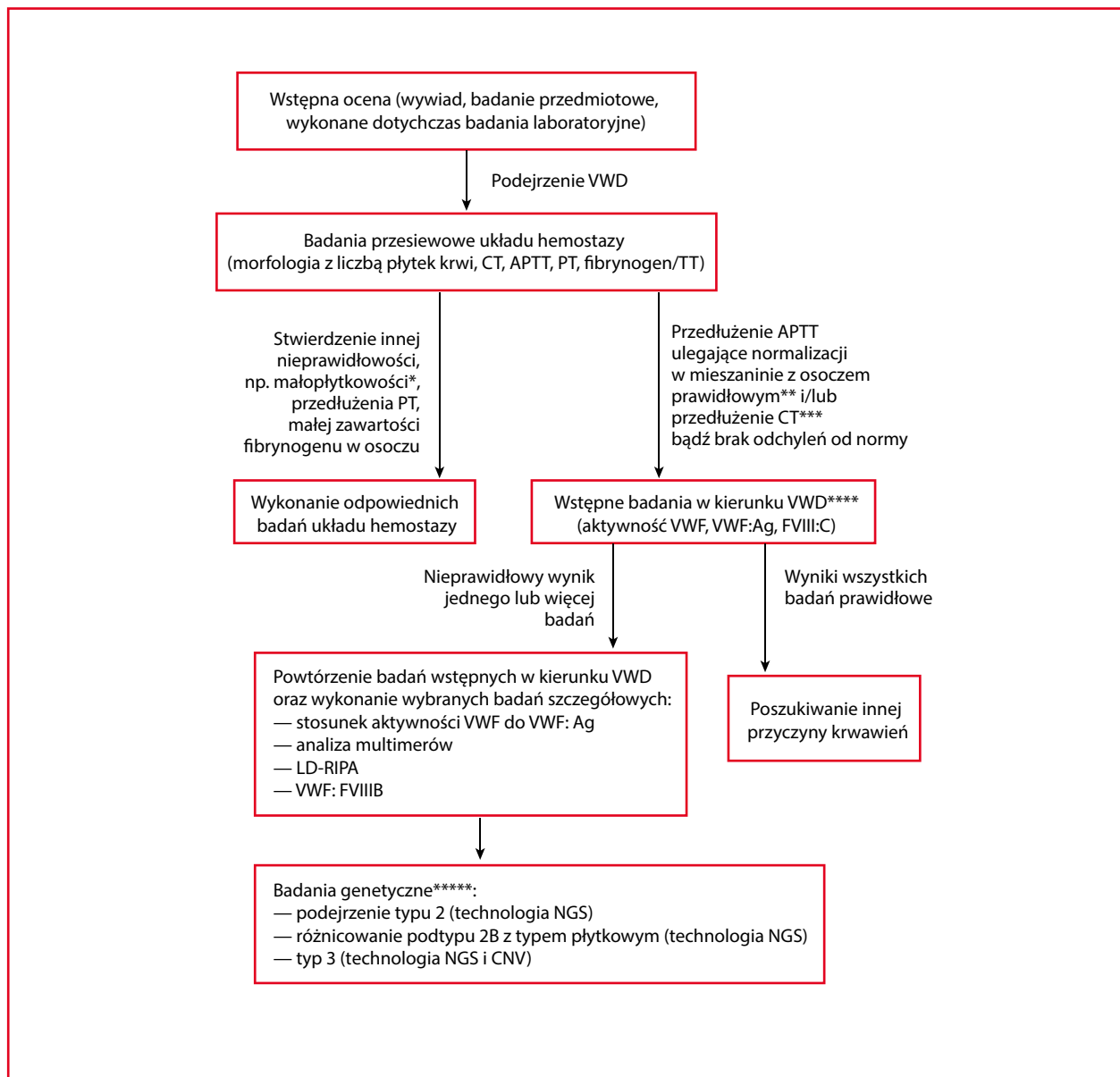
badania zostaną powtórzone oraz przeprowadzone zostaną odpowiednie badania szczegółowe.

Zawartość VWF i FVIII w osoczu zwiększa się pod wpływem wielu czynników, do których należą: wiek, stres, wysiłek fizyczny, zabiegi chirurgiczne, mediatory stanu zapalnego, doustne środki antykoncepcyjne. Na wyniki oznaczeń mogą wpływać także warunki pobrania krwi do badań, jak również przechowywanie, transport i przetwarzanie pobranego materiału (patrz ramka 1). Zawartość VWF i FVIII rośnie w okresie ciąży (stężenie i aktywność VWF osiągają w trzecim trymestrze ciąży wartości 2–5 razy większe od wyjściowych) nie tylko u zdrowych kobiet, ale także u kobiet z typem 1 VWD. Interpretując wyniki badań, należy brać pod uwagę wymienione zależności. W wielu przypadkach niezbędne jest kilkakrotne powtarzanie badań w kierunku VWD w celu ustalenia ostatecznego rozpoznania.

Diagnostyka typu 1 VWD jest bardzo trudna w przypadkach, gdy zawartość VWF w osoczu jest bliska dolnej granicy normy (30–50 j.m./dl). Obniżenie zawartości VWF nie zawsze świadczy o obecności patogenicznej mutacji w obrębie genu tego białka. Prawdopodobieństwo, że u pacjenta rzeczywiście występuje VWD, jest tym większe, im bardziej obniża się zawartość VWF (przy wartościach < 30 j.m./dl praktycznie jest pewne, że mamy do czynienia z VWD).

Co więcej, wszystkie trzy wstępne oznaczenia (VWF:Ag, VWF:RCo, FVIII:C) odznaczają się dużą zmiennością wyników, sięgającą nawet 30%. Przyczyny obniżenia zawartości VWF w osoczu u osób, które nie chorują na VWD, pozostają niejasne. Bardzo istotnym czynnikiem genetycznym determinującym zawartość VWF w osoczu jest grupa krwi. U osób z grupą krwi 0 zawartość VWF w osoczu jest o około 25 j.m./dl niższa niż u osób z pozostałymi grupami krwi. Różnicowanie norm aktywności i stężenia VWF w zależności od grupy krwi nie jest jednak wskazane, ponieważ stwierdzono, że ryzyko krwawień koreluje z zawartością VWF w osoczu niezależnie od grupy krwi.

Niektórzy eksperci uważają za uzasadnione rozpoznanie VWD w przypadku obniżenia zawartości VWF w osoczu (oceniaanej dowolną metodą) poniżej 30 j.m./dl [7] lub poniżej 40 j.m./dl [21]. W przypadku wartości 30–50 j.m./dl sugerowano rozpoznanie „granicznej aktywności VWF” [2, 22–24] lub uzależnienie rozpoznania od obecności objawów klinicznych [7]. W piśmiennictwie można też znaleźć sugestie stwierdzenia granicznej postaci VWD w przypadku zawartości VWF w osoczu mieszczącej się w granicach 40–60 j.m./dl



Rycina 1. Algorytm postępowania diagnostycznego w chorobie von Willebranda

*Małopłytkowość może być objawem podtypu 2B choroby von Willebranda.

**Stwierdzenie korekcji APTT w mieszaninie z osoczem prawidłowym pozwala na wykluczenie inhibitora FVIII oraz antykoagulantu toczeniowego jako przyczyn przedłużenia APTT. Wskazane może być oznaczenie aktywności innych czynników drogi wewnątrzpochojnej.

***W przypadku przedłużenia CT chorobę von Willebranda należy różnicować z płytkowymi szkodami krwotocznymi.

****Badania wstępne w kierunku choroby von Willebranda mogą wymagać kilkakrotnego powtórzenia oznaczeń z uwagi na znaczną zmienność fizjologiczną aktywności VWF i FVIII we krwi oraz możliwość wpływu czynników zakłócających.

*****Poszukiwanie mutacji sprawczych w genie *VWF* jest szczególnie przydatne w przypadku podtypów 2B i 2N choroby von Willebranda oraz w typie 3.

APTT (*activated partial thromboplastin time*) — czas częściowej tromboplastyny po aktywacji; CNV (*copy number variation*) — analiza zmienności kopii genów; CT (*closure time*) — czas okluzji mierzony w urządzeniu PFA (*platelet function analyzer*); FVIII:C — aktywność prokoagulacyjna czynnika VIII krzepnięcia; LD-RIPA (*low dose ristocetin induced platelet aggregation*) — badanie agregacji płytek krwi pod wpływem niskiego stężenia ristocetyny; NGS (*next generation sequencing*) — sekwencjonowanie następnej generacji; PT (*prothrombin time*) — czas protrombinowy; TT (*thrombin time*) — czas trombinowy; VWD (*von Willebrand disease*) — choroba von Willebranda; VWF (*von Willebrand factor*) — czynnik von Willebranda; VWF:Ag — stężenie VWF w osoczu; VWF:FVIII:B — test wiązania czynnika VIII krzepnięcia przez czynnik von Willebranda

[25]. Pozostaje to w zgodzie z obserwacją, że osoby z zawartością VWF w osoczu nieznacznie przekraczającą 50 j.m./dl również mogą manifestować objawy krwotoczne, nieuzasadnione innymi przyczynami ani odchyleniami w innych testach układu hemostazy.

Autorzy niniejszych wytycznych sugerują rozpoznawanie choroby von Willebranda przy zawartości VWF w osoczu poniżej 30 j.m./dl. W przedziale wartości 30–50 j.m./dl zalecamy uzależnienie rozpoznania choroby von Willebranda od obecności objawów klinicznych lub występowania choroby u krewnego I stopnia (w przypadku dzieci oraz osób niepoddawanych do tej pory procedurom związanym z ryzykiem krwawienia). W sytuacji niespełnienia kryterium klinicznego sugerujemy rozpoznanie „granicznej aktywności VWF” jako potencjalnego ryzyka krwawień. Graniczną aktywność VWF mieszczącą się w przedziale 50–60 j.m./dl można uznać za istotną klinicznie jedynie w przypadkach, gdy wywiad krwotoczny jest znamieny oraz wykluczono inne przyczyny krwawień.

Interpretując wyniki badań, należy uwzględnić zależność zawartości VWF w osoczu od wieku pacjenta i współistnienia innych chorób. Szacuje się, że u osób zdrowych aktywność VWF wzrasta o około 15–17 j.m./dl na dekadę, podczas gdy w typie 1 VWD o około 3,5 j.m./dl; nie powoduje to jednak zmniejszenia tendencji do krwawień [24, 26–28]. W typach 2 i 3 VWD nie obserwuje się takiego zjawiska [28]. Autorzy niniejszych wytycznych podzielają pogląd, zgodnie z którym w przypadku ustalonego w przeszłości wiarygodnego rozpoznania VWD diagnozę należy utrzymać pomimo braku możliwości potwierdzenia niedoboru VWF z uwagi na wpływ czasu (wiek) lub dołączenie się innych istotnych czynników zakłócających, modyfikujących wynik oznaczenia, np. stresu, ciąży czy mediatorów stanu zapalnego [7].

Rozpoznanie typu 3 oraz typu 2 VWD zwykle nie nastręcza trudności i opiera się na badaniu stężenia i aktywności VWF oraz aktywności FVIII. Podtypy typu 2 można rozróżnić dzięki badaniom szczegółowym, w tym analizie multimerów VWF.

Stężenie VWF w osoczu (VWF:Ag) jest ważnym parametrem diagnostycznym i odzwierciedla zawartość VWF w osoczu. Mierzy się je metodami immunologicznymi [immunoenzymatyczną (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*), immunolateksową (LIA, *latex immunoassay*) lub chemiluminescencyjną]. W metodzie LIA próg detekcji wynosi 10 j.m./dl, nie można więc przy

jej pomocy potwierdzić rozpoznania typu 3 VWD. W metodach chemiluminescencyjnej i ELISA próg detekcji to odpowiednio 1,0 i 0,5 j.m./dl [22].

Test czynnościowy (VWF:RCo, **aktywność kofaktora rystocetyny**) określa zdolność VWF do interakcji z prawidłowymi płytkami krwi w obecności rystocetyny, antybiotyku uzyskiwanego z *Nocardia lurida*, pośredniczącego w warunkach laboratoryjnych w wiązaniu VWF z płytkową glikoproteiną Ib. Oznaczenie to nie odzwierciedla w sposób ścisły aktywności VWF w warunkach fizjologicznych. Charakteryzuje się ponadto dużą (20–30-procentową lub większą) zmiennością wyników w obrębie tego samego laboratorium oraz między laboratoriami i małą czułością pomiarów przy niskich wartościach (< 10 j.m./dl), niemniej jednak nadal jest testem powszechnie uznawanym i stosowanym w diagnostyce VWD oraz klasyfikacji jej typów [6, 29, 30].

Test wiązania VWF do kolagenu (VWF:CB) ocenia zdolność przyłączania VWF do kolagenu. Wykonuje się go metodą immunoenzymatyczną ELISA. Wartość diagnostyczna oraz czułość testu VWF:CB w znacznym stopniu zależą od źródła i rodzaju zastosowanego kolagenu, dlatego laboratoria powinny dążyć starań, aby dysponować testem o potwierdzonej użyteczności [29, 31]. Należy podkreślić, że testy VWF:CB i VWF:RCo oceniają różne właściwości biologiczne VWF. U niektórych pacjentów w obrębie cząsteczki VWF stwierdza się jedynie defekty wiązania kolagenu; w takich przypadkach wartość VWF:RCo jest prawidłowa, a ustalenie rozpoznania jest możliwe dopiero po wykonaniu testu VWF:CB [31]. Wyniki niektórych badań klinicznych wskazują, że włączenie oznaczenia VWF:CB do panelu badań wstępnych w kierunku VWD może mieć także znaczenie w różnicowaniu typów 1 i 2 (podtypów 2A, 2B i 2M) z uwagi na fakt, że obniżenie parametru VWF:CB najlepiej koreluje z utratą dużych multimerów VWF [29].

Testy bezpośrednio oceniające zdolność VWF do wiązania z płytkami stanowią nową klasę oznaczeń aktywności VWF, w zamierzeniu pozbawioną ograniczeń właściwych dla testu VWF:RCo. Obejmuje ona testy wiązania VWF do GPIIb alfa niezależnie od obecności rystocetyny: VWF:Ab (cząsteczki lateksu są opłaszczane przeciwciałami monoklonalnymi swoistymi dla epitopu domeny A1 VWF, która bierze udział w wiązaniu do GPIIb alfa) oraz VWF:GPIIbM (cząsteczki lateksu są sprzężone z rekombinowaną glikoproteiną, zmienioną na drodze mutacji typu *gain of function*, tak aby spontanicznie wiązała VWF), jak również test

Ramka 1. Pobieranie i przygotowanie materiału do badań układu krzepnięcia [56–59]

1. Technika pobrania krwi powinna być jak najmniej urazowa (w celu ograniczenia uwalniania czynnika tkankowego z miejsca nakłucia i aktywacji czynników krzepnięcia, ponieważ może to wpływać na wyniki badań). Czas zaciśnięcia stazy powinien być jak najkrótszy. Nie należy używać probówek, w których dochodzi do kontaktu pobranej krwi ze szkłem.
2. Należy zminimalizować niepokój pacjenta (zwłaszcza dziecka), stres, płacz, lęk oraz wysiłek fizyczny zwiększając bowiem aktywność FVIII i VWF. Ostre i przewlekłe choroby zapalne, jak również ciąża i stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych zwiększają zawartość FVIII i VWF w osoczu.
3. Krew należy pobierać do probówek zawierających 3,2-procentowy roztwór cytrynianu sodu, w stosunku 9:1 (9 objętości krwi do 1 objętości cytrynianu sodu). Masywna hemoliza oraz obecność skrzepu w próbce badanej mogą zaburzać wyniki oznaczeń i są wskazaniem do ponownego pobrania krwi. W przypadku bardzo wysokich wartości hematokrytu (> 55%) należy odpowiednio dostosować objętość antykoagulantu w próbce.
4. Próbkę krwi należy przechowywać do momentu wykonania oznaczenia lub transportować w temperaturze pokojowej, tj. 18–25°C. Próbkę należy odwirować w temperaturze pokojowej przez 15 minut z prędkością minimalną 1700 g w celu uzyskania osocza ubogopłytkowego. Osocze ubogopłytkowe może być przechowywane w temperaturze 20–25°C do czasu wykonania oznaczenia, ale nie dłużej niż przez 4 godziny od momentu pobrania krwi.
5. Próbkę krwi pełnej ani osocza ubogopłytkowego nie należy przechowywać w temperaturze 2–8°C, ponieważ może dojść do inaktywacji i obniżenia aktywności FVIII.
6. Testy przesiewowe hemostazy oraz pomiar aktywności FVIII i VWF należy wykonać do 4 godzin od momentu pobrania krwi. Jeśli oznaczenia mają być wykonane w późniejszym czasie, próbki osocza ubogopłytkowego można przechowywać w temperaturze maksymalnie –35°C przez okres do 3 miesięcy lub maksymalnie –70°C do 6 miesięcy. Osocze należy rozmrażać w temperaturze 37°C w łaźni wodnej przez 5 minut. Badania przesiewowe oraz oznaczenia aktywności czynników krzepnięcia należy wykonywać w osoczu ubogopłytkowym.
7. Pomiar czasu okluzji w analizatorze PFA-100 lub PFA-200 przeprowadza się w pełnej krwi pobranej do probówek z 3,2-procentowym roztworem cytrynianu sodu, maksymalnie do 4 godzin od pobrania próbki krwi.
8. Badania agregacji płytek krwi pod wpływem rystocetyny oraz test LD-RIPA wykonuje się w osoczu bogatopłytkowym.
9. W celu uzyskania osocza bogatopłytkowego krew pełną pobraną do probówek z 3,2-procentowym roztworem cytrynianu sodu wiruje się przez 10 minut z prędkością 200 g, w temperaturze pokojowej. Nasilona hemoliza oraz lipemia widoczne w próbce osocza bogatopłytkowego są przeciwwskazaniem do wykonania badania.
10. Osocze bogatopłytkowe można przechowywać w temperaturze pokojowej (18–25°C). Badanie należy przeprowadzić do 4 godzin od momentu pobrania krwi.

wykorzystujący zarówno rystocetynę, jak i sprzężone z rekombinowaną GPIIb alfa cząsteczki lateksu lub kulki magnetyczne (VWF:GPIIbR). Testy te, ze względu na łatwość ich przeprowadzenia, dobrą korelację z VWF:RCo, mniejszą zmienność oraz niższy dolny próg detekcji (zwłaszcza VWF:GPIIbM) są coraz bardziej rozpowszechnione i stosowane wymiennie lub preferencyjnie wobec VWF:RCo [6, 30, 32, 33].

Aktywność prokoagulacyjna FVIII (FVIII:C) jest podstawowym testem laboratoryjnym wykorzystywanym w diagnostyce hemofilii A. W kontekście VWD wyraża ona zdolność VWF do wiązania FVIII oraz utrzymania odpowied-

niej jego zawartości w osoczu. Aktywność FVIII mierzy się za pomocą metody jednostopniowej opartej na pomiarze APTT lub — rzadziej — metody chromogennej. Prawidłowa wartość FVIII:C nie wyklucza VWD. Niska wartość FVIII:C przy prawidłowych lub tylko nieznacznie obniżonych VWF:RCo i VWF:Ag może sugerować podtyp 2N VWD.

Wartości VWF:Ag, VWF:RCo oraz FVIII:C zwykle wyraża się w jednostkach międzynarodowych na decylitr (j.m./dl) lub w procentach normy. Jako 1 j.m. przyjmuje się aktywność danego czynnika krzepnięcia w 1 ml prawidłowego świeżego osocza, uzyskanego z krwi zmieszanej w stosunku

9:1 z 3,2-procentowym roztworem cytrynianu sodu. U zdrowych osób wartości VWF:Ag, VWF:RCo oraz FVIII:C mieszczą się w przedziale 0,5–1,5 j.m./ml osocza (co odpowiada 50–150 j.m./dl lub 50–150% normy).

Aktywności czynników krzepnięcia są oznaczeniami labilnymi, których wyniki mogą być zaniżone na skutek nieprawidłowego pobrania krwi, nieprawidłowych warunków transportu lub nieprawidłowego opracowania materiału.

Badania szczegółowe

Analiza multimerów VWF jest testem jakościowym oceniającym rozkład wielkości multimerów VWF, występujących w osoczu w postaci trzech frakcji: wysokocząsteczkowej (HMW, *high molecular weight*), średnicząsteczkowej (IMW, *intermediate molecular weight*) i drobnocząsteczkowej (LMW, *low molecular weight*) przy zastosowaniu elektroforezy i różnorodnych technik detekcji (radioznakowane przeciwciała lub *Western blot* w połączeniu z immunofluorescencją). Obecnie dostępne są metody półautomatyczne do wykrywania i analizy rozkładu multimerów metodą elektroforezy na nieredukującym żelu agarozowym oraz metodą immunofiksacji. Badanie to umożliwia różnicowanie typów VWD (głównie typów 1 i 2; ryc. 2). Nieprawidłowy rozkład multimerów VWF, charakteryzujący się względnym zmniejszeniem liczby dużych multimerów, występuje w podtypach 2A, 2B oraz tzw. rzekomej VWD (patrz niżej). W typie Vicenza stwierdza się natomiast obecność olbrzymich multimerów (UL-HMW, *ultra large high molecular weight*) przy obniżonym stężeniu VWF [11].

Badanie agregacji płytek krwi pod wpływem niskiego stężenia rystocetyny (LD-RIPA) jest wykonywane w agregometrze i polega na ocenie agregacji płytek krwi w osoczu bogatopłytkowym pod wpływem dodanej rystocetyny. Stężenie rystocetyny zwykle nie przekracza 0,6 mg/ml. W opisanych warunkach w osoczu zdrowych osób płytki krwi nie ulegają agregacji lub jest ona niewielka (przy stężeniu rystocetyny równym 0,5 mg/ml wzrost transmisji światła < 30%). U osób z podtypem 2B VWD wynik testu jest dodatni ($\geq 30\%$).

Nadmierną agregację obserwuje się również w przypadku rzekomej VWD (typ płytkowy VWD). Schorzenie to można odróżnić od podtypu 2B za pomocą tzw. testu mieszania LD-RIPA albo testu wiązania VWF do płytek (VWF:PB), który ocenia metodą cytometrii przepływowej przyłączanie VWF do prawidłowych płytek krwi [9]. Oba te testy są jednak niedostępne w praktyce klinicznej, stąd

rozróżnienie tych jednostek chorobowych wymaga wykonania badań genetycznych.

Badanie agregacji płytek krwi pod wpływem standardowego stężenia rystocetyny (RIPA, *ristocetin induced platelet aggregation*) — po podaniu rystocetyny w dawce 1,1–1,3 mg/ml stwierdza się osłabienie agregacji u chorych z typem 3 VWD. Nie jest to jednak badanie wystarczająco czułe, aby stosować je w diagnostyce pozostałych typów choroby.

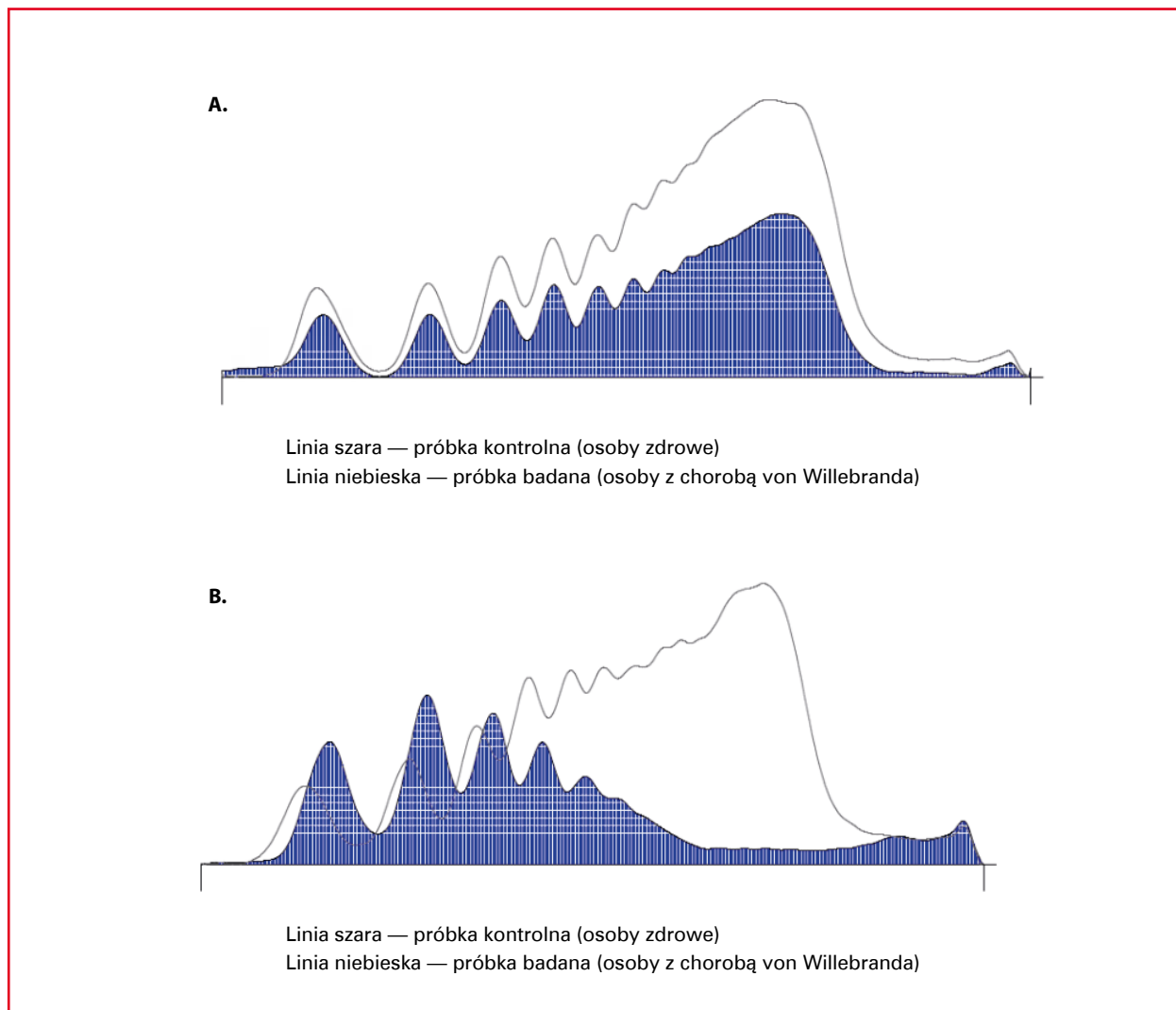
Test wiązania FVIII przez VWF (VWF:FVIII) określa zdolność VWF do przyłączania egzogenego FVIII i jest stosowany w diagnostyce podtypu 2N VWD. Test wykonuje się metodą ELISA, mierząc ilość związanego FVIII testem immunoenzymatycznym.

Współczynnik VWF:RCo/VWF:Ag jest pomocny w rozróżnieniu typów 1 i 2 VWD. Jako kryterium świadczące o dysfunkcji VWF (typ 2) w różnych źródłach przyjmuje się wartość współczynnika VWF:RCo/VWF:Ag mniejszą niż 0,5–0,7, przy czym dokładny punkt odcięcia pozostaje przedmiotem dyskusji. Brakuje silnych dowodów na przewagę sugerowanego w najnowszych wytycznych *American Society of Hematology* współczynnika 0,7 nad wartościami niższymi [7]. Niektórzy klinicyści wskazują na znaczny odsetek nieprawidłowych rozpoznań podtypu 2M u chorych z typem 1 VWD i zalecają wartość graniczną współczynnika VWF:RCo/VWF:Ag wynoszącą 0,6, co znajduje odzwierciedlenie w wytycznych krajowych i międzynarodowych grup ekspertów [21, 23, 34, 35, 36].

Podobne zastosowanie ma współczynnik VWF:CB/VWF:Ag, którego czułość w wykrywaniu podtypów 2A oraz 2B jest większa niż czułość współczynnika VWF:RCo/VWF:Ag [29]. Rozpoznanie należy potwierdzić odpowiednimi badaniami dodatkowymi (np. testem LD-RIPA, analizą multimerów VWF lub badaniami molekularnymi).

Autorzy niniejszych wytycznych zalecają obliczanie obu współczynników (pod warunkiem dostępności testu VWF:CB) oraz sugerują stosowanie wartości 0,6 jako granicznej dla podejrzenia typu 2 choroby von Willebranda.

Można także oznaczać **płytkowy VWF** (VWF:RCo, VWF:CB, VWF:Ag oraz analiza multimerów VWF), lecz nie stwierdzono korelacji między płytkowym VWF a fenotypem skazy krwotocznej [24]. Wartość kliniczna oznaczeń płytkowego VWF jest przedmiotem badań; zapewne mogą one być pomocne w lepszym poznaniu biologii VWD, jak również w przewidywaniu odpowiedzi na desmopresynę [24].



Rycina 2. Wynik analizy multimerów czynnika von Willebranda w różnych typach choroby von Willebranda. **A.** Prawidłowy rozkład multimerów czynnika von Willebranda, charakterystyczny dla osób zdrowych oraz typu 1, 2M i 2N choroby von Willebranda; **B.** Utrata wielkocząsteczkowych multimerów i niewielki spadek intensywności multimerów czynnika von Willebranda o pośrednim ciężarze, charakterystyczne dla typu 2A i 2B choroby von Willebranda

Badanie genetyczne, ze względu na różnorodny charakter mutacji genu oraz sposobu dziedziczenia, powinno być wykonywane w laboratoriach o dużym doświadczeniu w badaniach genetycznych w koagulologii, w których istnieje możliwość jednoczesnego badania mutacji punktowych [najlepiej przy wykorzystaniu technologii sekwencjonowania nowej generacji (NGS, *next generation sequencing*) lub sekwencjonowania metodą Sanger] oraz identyfikacji delecji i insercji w genie *VWF* [np. wysokorozdzielcze macierze polimorfizmu pojedynczego nukleotydu (SNP, *single nucleotide polymorphism*) lub inne techniki oceniające zmienność liczby kopii (CNV, *copy number variation*)]. Badania genetyczne są przy-

datne głównie w diagnostyce podtypów typu 2 oraz typu 3 VWD. W podtypie 2A VWD większość mutacji lokalizuje się w obrębie domen A1 i A2, rzadziej w domenach D2 i D3. Mutacje w podtypie 2B dotyczą głównie domeny A1, w podtypie 2M — domeny A1 i — rzadziej — A3, a w przypadku podtypu 2N — domen D' i D3. W przypadku zaburzenia syntezy multimerów mogą one dotyczyć różnych regionów genu *VWF*. W przypadku diagnostyki podtypów typu 2 mutacje w genie identyfikuje się u mniej niż 90% pacjentów. Identyfikację mutacji genu *VWF* rekomenduje się w diagnostyce podtypów 2B oraz 2N na równi z testami funkcjonalnymi. Dodatkowo przy podejrzeniu podtypu 2B zaleca się równoczesne badanie (zaleta technologii NGS)

w kierunku płytkowego typu VWD, czyli mutacji punktowych genu *GPIBA*.

Badania genetyczne w typie 3 VWD mają uzasadnienie kliniczne ze względu na ich istotne znaczenie w poradnictwie genetycznym oraz w przewidywaniu występowania alloprzeciwciał anti-VWF. Czynnikiem ryzyka występowania alloprzeciwciał są bialleliczne mutacje nonsensowe, zmiany ramki odczytu lub delecje całości bądź fragmentu genu *VWF*.

Podłoże genetyczne typu 1 VWD jest słabo poznane i pozostaje przedmiotem trwających badań. Nie poleca się wykonywania badań genetycznych w typie 1 choroby ze względu na niskie prawdopodobieństwo identyfikacji mutacji sprawczej (< 40%).

W tabelach 2 i 3 przedstawiono spodziewane wyniki wstępnych i szczegółowych badań laboratoryjnych w poszczególnych typach i podtypach VWD, jak również jej różnicowanie z rzekomą VWD (typem płytkowym VWD).

Alloprzeciwciała skierowane przeciw czynnikowi von Willebranda

Obecność alloprzeciwciał przeciw VWF można podejrzewać w przypadku, gdy po podaniu koncentratu VWF zaobserwuje się zmniejszenie odzysku lub nasilenie klirensu VWF [14]. W tym zakresie pomocna może się okazać ocena farmakokinetyki VWF. Obecność alloprzeciwciał stwarza ryzyko wystąpienia u chorego reakcji anafilaktycznej [12, 14].

Nie istnieją standaryzowane metody laboratoryjne, które pozwoliłyby na wykrycie i określenie miana alloprzeciwciał skierowanych przeciw VWF. W tym celu wykonuje się testy mieszania osocza badanego i prawidłowego (standardowego), porównując wyjściową aktywność VWF z aktywnością tego białka w mieszaninie. Test przeprowadza się w temperaturze 37°C, przy czasie inkubacji wynoszącym od 15 minut do 2 godzin (alloprzeciwciała

nie wykazują zależności od czasu ani temperatury). Wynik wyraża się w jednostkach Bethesda, analogicznie do miana inhibitora przeciw czynnikowi VIII/IX w przypadku hemofilii. Należy mieć na uwadze, że negatywny wynik testu mieszania nie wyklucza obecności alloprzeciwciał skierowanych przeciw niefunkcjonalnym epitopom VWF. Większą czułość wykazują testy ELISA z użyciem oczyszczonego VWF, jednak zdarzało się, że dawały one wyniki fałszywie dodatnie [13, 14].

Ze względu na rzadkość tego powikłania oraz opisane trudności diagnostykę w kierunku obecności alloprzeciwciał skierowanych przeciw VWF powinny prowadzić laboratoria koagulologiczne o najwyższym stopniu referencyjności [13].

Diagnostyka nabytego zespołu von Willebranda

Rozpoznanie nabytego zespołu von Willebranda mogą sugerować ujemny wywiad w kierunku krwawień w przeszłości, ujemny wywiad rodzinny oraz obecność choroby mogącej stanowić podłoże tego zaburzenia hemostazy. Nierzadko jednak obraz kliniczny nie jest jednoznaczny i nie pozwala na rozróżnienie postaci choroby wrodzonej od nabytej.

Diagnostyka nabytego zespołu von Willebranda jest analogiczna jak w przypadku choroby wrodzonej.

Leczenie choroby von Willebranda

Informacje ogólne

Zapobieganie krwawieniom oraz ich leczenie u pacjentów z VWD polega na stymulowaniu wyrzutu endogennego VWF z komórek śródbłonna za pomocą desmopresyny, uzupełnianiu niedoboru VWF poprzez przetaczanie koncentratów osoczo-pochodnych poddanych procedurom inaktywacji wirusów, jak również stosowaniu leków poprawia-

Tabela 2. Spodziewane wyniki wstępnych badań u pacjentów z poszczególnymi typami choroby von Willebranda

Typ choroby von Willebranda	VWF:RCo	VWF:Ag	FVIII:C	Współczynnik VWF:RCo/VWF:Ag
Typ 1	↓	↓	↓ lub N	> 0,6
Podtyp 2A	↓	↓ lub N	↓ lub w N	< 0,6
Podtyp 2B	↓	↓ lub N	↓ lub w N	< 0,6
Podtyp 2M	↓	↓ lub N	↓ lub N	< 0,6
Podtyp 2N	↓ lub w N	↓ lub w N	↓/↓/↓	> 0,6
Typ 3	Nieoznaczalny	Nieoznaczalny	↓/↓/↓	Nie dotyczy

FVIII:C — aktywność prokoagulacyjna czynnika VIII krzepnięcia; N — w normie; VWF (von Willebrand factor) — czynnik von Willebranda; VWF:Ag — stężenie VWF w osoczu; VWF:RCo — aktywność kofaktora ristocetyny

Tabela 3. Spodziewane wyniki badań laboratoryjnych w różnych typach choroby von Willebranda oraz różnicowanie z rzekomą chorobą von Willebranda

Badanie	Osoby zdrowe	Typ 1	Podtyp 2A	Podtyp 2B	Podtyp 2M	Podtyp 2N	Typ 3	Rzekoma VWD (typ płytkowy VWD)
VWF:Ag	N	↓ lub ↓↓	N lub ↓	N lub ↓	N lub ↓	N lub ↓	Nieoznaczalny	↓
VWF:RCo	N	↓ lub ↓↓	↓↓ lub ↓↓↓	↓↓	↓↓	N lub ↓	Nieoznaczalny	↓↓
FVIII:C	N	N lub ↓	N lub ↓	N lub ↓	N lub ↓	↓/↓↓	↓↓↓	N lub ↓
RIPA	N	Często N	↓	Często N	↓	N	↓↓↓	Często N
LD-RIPA	< 30%	< 30%	< 30%	≥ 30%	< 30%	< 30%	< 30%	≥ 30%
CT (PFA-100 lub PFA-200)	N	N lub ↑	↑	↑	↑	N	↑↑↑	↑
Liczba płytek	N	N	N	↓ lub N	N	N	N	↓
Rozkład multimerów VWF	N	N	Nieprawidłowy	Nieprawidłowy	N	N	Brak	Nieprawidłowy

CT (*closure time*) — czas okluzji; FVIII:C — aktywność prokoagulacyjna czynnika VIII krzepnięcia; LD-RIPA (*low dose ristocetin induced platelet aggregation*) — agregacja płytek krwi pod wpływem niskiego stężenia rystocetyny; N — w normie; RIPA (*ristocetin induced platelet aggregation*) — agregacja płytek krwi pod wpływem standardowego stężenia rystocetyny; VWD (*von Willebrand disease*) — choroba von Willebranda; VWF (*von Willebrand factor*) — czynnik von Willebranda; VWF:Ag — stężenie VWF w osoczu; VWF:RCo — aktywność kofaktora rystocetyny

jących miejscową hemostazę i gojenie ran, które nie wpływają na zawartość VWF w osoczu. Leki należące do trzech wymienionych grup można stosować łącznie, w schemacie i dawkach zależnych od typu choroby, nasilenia i charakteru krwawienia.

Chorzy na VWD wymagają leczenia profilaktycznego znacznie rzadziej niż chorzy na hemofilię, mogą natomiast wymagać leczenia domowego. Każda osoba z VWD powinna nosić przy sobie legitymację chorego zawierającą informacje doty-

czące typu choroby, aktywności VWF oraz FVIII, zalecanych leków oraz dane ośrodka sprawującego opiekę nad tą osobą (wraz z numerem telefonu).

Desmopresyna

Desmopresyna (DDAVP, 1-deamino-8-D-argininowazopresyna) jest syntetyczną pochodną hormonu antydiuretycznego — wazopresyny. DDAVP uwalnia VWF zmagazynowany w komórkach śródbłonna poprzez działanie agonistyczne

Ramka 2. Badania laboratoryjne w diagnostyce choroby von Willebranda

Przesiewowe badania układu hemostazy

1. Morfologia krwi obwodowej z oceną liczby płytek krwi
2. Czas okluzji (CT, PFA-100/200)
3. APTT
4. PT
5. Fibrynogen lub TT

Wstępne badania w kierunku choroby von Willebranda

1. Aktywność kofaktora rystocetyny (VWF:RCo) lub (alternatywnie) test wiązania VWF do kolagenu (VWF:CB) albo test bezpośredniego wiązania VWF do GPIIb alfa
2. Stężenie VWF w osoczu (VWF:Ag)
3. Aktywność FVIII (FVIII:C)

Badania szczegółowe

1. Analiza multimerów VWF
2. Badanie agregacji płytek pod wpływem niskiego stężenia rystocetyny (LD-RIPA)
3. Test wiązania FVIII przez VWF (VWF:FVIII B)
4. Badania genetyczne (technologia NGS i mikromacierze)

Zalecenia dotyczące diagnostyki choroby von Willebranda

1. Chorobę von Willebranda rozpoznaje się na podstawie kryteriów klinicznych i laboratoryjnych.
2. Kryteria kliniczne obejmują wywiad chorobowy, wywiad rodzinny oraz badanie przedmiotowe.
3. Wywiad medyczny powinien uwzględniać ocenę ryzyka krwawień u pacjenta. Wobec braku ścisłych kryteriów oraz skal oceny objawów klinicznych należy uznać, że prawdopodobieństwo skazy krwotocznej, w tym VWD, rośnie wraz z liczbą objawów krwotocznych oraz liczbą cech świadczących o przebytych krwawieniach stwierdzanych w badaniu przedmiotowym.
4. Badania przesiewowe układu hemostazy powinny obejmować: morfologię krwi obwodowej z oceną liczby płytek krwi, PT, APTT, TT oraz stężenie fibrynogenu.
5. Pomiar CT naczyń w aparacie PFA-100/200 może być użyteczny do wykluczania VWD, jeżeli jego oznaczenie jest dostępne łatwiej lub szybciej niż oznaczenie aktywności VWF. Nie oznacza to jednak, że pomiary CT i aktywności VWF są testami wymiennymi.
6. W zależności od wywiadu, badania przedmiotowego oraz wyników badań przesiewowych układu hemostazy należy podjąć decyzję o dalszej diagnostyce.
7. W przypadku stwierdzenia nieprawidłowości innych niż przedłużenie APTT oraz znamiennego wywiadu krwotocznego lub badania przedmiotowego należy przeprowadzić diagnostykę w kierunku skaz krwotocznych innych niż VWD oraz w kierunku chorób współistniejących (UWAGA: należy wziąć pod uwagę fakt, że w podtypie 2B VWD może występować dodatkowo — okresowo lub stale — zmniejszona liczba płytek krwi).
8. W przypadku przedłużenia CT należy w diagnostyce różnicowej uwzględnić inne skazy płytkowe, w tym trombocytopenię.
9. W przypadku nasilonych objawów skazy krwotocznej skórno-śluzówkowej należy rozważyć wykonanie wstępnych badań w kierunku VWD już podczas pierwszej wizyty.
10. Przy braku nieprawidłowości w zakresie badań przesiewowych układu hemostazy, w przypadku przedłużenia czasu okluzji i/lub izolowanego przedłużenia APTT, które ulega normalizacji w mieszaninie osocza pacjenta z osoczem prawidłowym, należy wykonać wstępne badania w kierunku VWD, chyba że stwierdzono inną przyczynę krwawień lub rozpoznanie VWD jest mało prawdopodobne.
11. Niezwykle istotne znaczenie ma poddanie pacjenta badaniom laboratoryjnym w optymalnym momencie, w którym wpływ różnych czynników zewnętrznych na wyniki testów laboratoryjnych będzie jak najmniejszy (np. wpływ stresu, mediatorów stanu zapalnego, ciąży itp.). Bardzo ważne są również odpowiednie przygotowanie i transport próbek krwi/osocza (ramka 1).
12. Wstępne badania w kierunku VWD obejmują trzy oznaczenia: VWF:RCo, VWF:Ag oraz FVIII:C. W miarę dostępności do panelu badań wstępnych należy włączać również VWF:CB. Coraz bardziej rozpowszechnione są ponadto testy bezpośredniego wiązania VWF do GPIIb alfa, stosowane wymiennie względem VWF:RCo (ramka 2).
13. W przypadku nieprawidłowego wyniku któregokolwiek z wymienionych oznaczeń należy skierować pacjenta do ośrodka leczenia skaz krwotocznych. W ośrodku referencyjnym badania wstępne należy powtórzyć. Trzeba też zlecić odpowiednie badania szczegółowe, do których należą:
 - a. Oznaczenie współczynników VWF:RCo/VWF:Ag oraz VWF:CB/VWF:Ag (w miejsce VWF:RCo można użyć innego testu oceniającego aktywność VWF);
 - b. Analiza multimerów VWF;
 - c. Agregacja płytek pod wpływem różnych stężeń rylostocetyny (RIPA, LD-RIPA);
 - d. Test wiązania VWF do kolagenu (VWF:CB);
 - e. Badania genetyczne w laboratoriach referencyjnych (technologia NGS i mikromacierze);
 - f. Testy wykrywające przeciwciała skierowane przeciw VWF.
14. W przypadku stwierdzenia nieproporcjonalnie małej aktywności FVIII w stosunku do antygeny VWF oraz w przypadku klinicznego podejrzenia podtypu 2N VWD należy wykonać test wiązania FVIII przez VWF (VWF:FVIII-B). Pomocne może być przeprowadzenie badania genetycznego.
15. Rozróżnienia typów 1 i 2 VWD oraz wstępnego rozróżnienia podtypów typu 2 można dokonać na podstawie współczynnika wyrażającego stosunek aktywności VWF do jego stężenia. Zaleca się przyjmowanie wartości 0,6 jako granicznej dla podejrzenia typu 2 VWD.
16. Spodziewane wartości parametrów laboratoryjnych przedstawiono w tabeli 3. W praktyce klinicz-

nej nie wszystkie przypadki VWD mieszczą się w tych kryteriach. Interpretacja wyników badań laboratoryjnych wymaga doświadczenia klinicznego, a w niektórych przypadkach wielokrotnego powtarzania oznaczeń.

17. Zakres normy VWF:RCo oraz VWF:Ag to 50–150 j.m./dl. Rozpoznanie VWD można uznać za pewne, jeżeli zawartość VWF w osoczu jest mniejsza niż 30 j.m./dl. W przedziale wartości 30–50 j.m./dl zalecamy uzależnienie rozpoznania VWD od obecności objawów klinicznych lub obecności choroby u krewnego I stopnia (w przypadku dzieci oraz osób niepoddawanych do tej pory procedurom związanym z ryzykiem krwawienia). W sytuacji niespełnienia kryterium klinicznego sugerujemy rozpoznanie „granicznej aktywności VWF” jako potencjalnego ryzyka krwawień. **Graniczną aktywność VWF mieszczącą się w przedziale 50–60 j.m./dl można uznać za istotną klinicznie jedynie w przypadkach, gdy wywiad krwotoczny jest znamieny oraz wykluczono inne przyczyny krwawień.**

na receptory wazopresyny V2. Pod wpływem tej substancji następuje również szybki wzrost aktywności FVIII w osoczu. DDAVP zwiększa ponadto uwalnianie tkankowego aktywatora plazminogenu (tPA, *tissue plasmin activator*), który ulega jednak szybkiej inaktywacji przez inhibitor aktywatora plazminogenu (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor type 1*), w związku z czym nie dochodzi do nasilenia fibrylizy [12].

Dożylnie podanie DDAVP osobom zdrowym oraz chorym na VWD lub łagodną hemofilię A powoduje co najmniej 2–5-krotny wzrost aktywności VWF oraz FVIII w osoczu. Odpowiedź na lek jest znacznie mniej wyrażona u dzieci poniżej 2. roku życia. DDAVP podaje się dożylnie w dawce 0,3 µg/kg mc. w 30–100 ml soli fizjologicznej, we wlewie trwającym 30 minut. Maksymalny wzrost aktywności FVIII i VWF obserwuje się 30–90 minut po podaniu leku [2]. W leczeniu mniejszych krwawień skuteczne może się okazać podanie DDAVP drogą donosową w dawce 150 µg przy masie ciała do 50 kg lub 300 µg przy masie ciała większej niż 50 kg, jednak w przypadku zabiegów chirurgicznych i poważnych krwawień preferuje się drogę dożylną. DDAVP można również podawać podskórnie (w takich samych dawkach jak dożylnie), wykorzystując w tym celu dostępny na rynku preparat o stężeniu 4 µg/ml lub (nieдоступny obecnie) preparat o stężeniu 15 µg/ml. Należy przy tym mieć na uwadze, że maksymalna objętość pojedynczego wstrzyknięcia podskórnego nie powinna przekraczać 2–2,5 ml.

Produkcja donosowego preparatu DDAVP w dawce odpowiedniej do leczenia skaz krwotocznych (150 µg DDAVP na dawkę donosową) została w 2020 roku czasowo wstrzymana. Doustna postać DDAVP jest nieskuteczna w leczeniu skaz krwotocznych, podobnie jak preparat donosowy stosowany

w leczeniu moczówki prostej, zawierający tylko 10 µg DDAVP na dawkę donosową.

Skuteczność kliniczna DDAVP zależy w dużej mierze od osiągniętego wzrostu aktywności VWF lub FVIII.

Przed rozpoczęciem leczenia DDAVP należy u każdego pacjenta wykonać test odpowiedzi na desmopresynę (przy braku aktywnego krwawienia), mierząc VWF:RCo i FVIII:C wyjściowo oraz godzinę po podaniu DDAVP w dawce 0,3 µg/kg mc. dożylnie lub podskórnie albo desmopresyny w postaci donosowej (150 µg przy masie ciała do 50 kg lub 300 µg przy masie ciała większej niż 50 kg). U pacjentów słabo odpowiadających na leczenie należy dodatkowo rozważyć oznaczenie VWF:RCo oraz FVIII:C po upływie 4 godzin po podaniu leku, aby określić trwałość odpowiedzi (u niektórych chorych klirens VWF jest nasilony — podtyp 1C choroby). Większość chorych z VWD typu 1 dobrze odpowiada na leczenie DDAVP (z wyłączeniem podtypu 1C, w którym odpowiedź na lek jest krótkotrwała). U chorych z VWD typu 2 po podaniu DDAVP dochodzi do wzrostu stężenia VWF, jednak pozostaje on nieprawidłowy czynnościowo. Z tego powodu DDAVP jest skuteczna jedynie u niewielkiej części chorych na VWD podtypów 2A i 2M. Monitorując odpowiedź na leczenie, należy się opierać na korekcie VWF:RCo. W przypadku podtypu 2N VWD okres półtrwania uwolnionego FVIII może być znacznie skrócony (nawet do 2 godz.). W przypadku podtypu 2B VWD po podaniu DDAVP uzyskuje się mniejszy wzrost VWF:RCo niż w typie 1, a czas półtrwania VWF jest krótszy. Może również dojść do przejściowej małopłytkowości, co zwykle nie wiąże się jednak z krwawieniami. U chorych z podtypem 2B można rozważyć stosowanie DDAVP w leczeniu małych krwawień, mając na uwadze ryzyko małopłytkowości [37, 38]. Nie

należy stosować DDAVP u chorych z VWD typu 3 ze względu na jej nieskuteczność [8].

Jednorazowe podanie leku w związku np. z krwawieniem z nosa, ekstrakcją zęba lub nadmiernym krwawieniem miesięczkowym zwykle nie wymaga monitorowania parametrów laboratoryjnych. W razie potrzeby kolejne dawki podaje się co 12–24 godzin. Odpowiedź na leczenie słabnie po kilku podaniach leku w ciągu kolejnych dni, prawdopodobnie z powodu wyczerpywania rezerw tkankowych czynników krzepnięcia (zjawisko tachyfilaksji) [38].

W przypadku zabiegów chirurgicznych i poważnych krwawień konieczne jest monitorowanie VWF:RCo oraz FVIII:C. Leczenie powinno się w takiej sytuacji odbywać w ośrodku, w którym możliwe jest codzienne wykonywanie tych badań. Jeżeli konieczne jest leczenie przez czas dłuższy niż 3–5 dni, zwykle po upływie tego czasu zachodzi konieczność zastosowania koncentratu FVIII/VWF.

Do częstych działań niepożądanych występujących po podaniu DDAVP należą uderzenia gorąca, przejściowe zmiany ciśnienia tętniczego, ból głowy. Rzadko stają się one przyczyną odstawienia leku. Stosowanie DDAVP może skutkować hiponatremią i zatrzymaniem wody w organizmie, dlatego zaleca się ograniczenie podaży płynów, a w niektórych sytuacjach również monitorowanie stężenia elektrolitów w surowicy. Obserwowano przypadki drgawek wywołanych hiponatremią, głównie u małych dzieci. Nie zaleca się stosowania DDAVP u dzieci poniżej 2. roku życia. Opisywano rzadkie przypadki zawału serca u chorych z hemofilią A leczonych DDAVP, dlatego należy zachować ostrożność, stosując DDAVP u osób z grupy ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego (zwłaszcza w starszym wieku). Ze względu na obserwowane działania niepożądane zwykle unika się stosowania DDAVP podczas zabiegów neurologicznych, okulistycznych oraz na naczyniach wieńcowych. Cięża nie stanowi bezwzględnego przeciwwskazania do stosowania DDAVP, ponieważ wpływ tego leku na kurczliwość mięśniówki macicy jest znikomy [8, 38].

Leczenie substytucyjne

W leczeniu substytucyjnym u chorych z VWD stosuje się osoczopochodne koncentraty FVIII zawierające VWF oraz oczyszczone koncentraty VWF (osoczopochodne lub rekombinowane). Koncentraty FVIII pozbawione VWF nie są przydatne w leczeniu wrodzonej VWD (poza niektórymi przypadkami obecności alloprzeciwciał skierowanych przeciw VWF). Poszczególne koncentraty różnią się między sobą stosunkiem ilościowym VWF do

FVIII, jak również zawartością dużych multimerów VWF, dlatego schematy ich dawkowania oraz skuteczność kliniczna nie są jednakowe (należy się kierować aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego). Koncentraty stosuje się w leczeniu i profilaktyce spontanicznych i pourazowych krwawień u dzieci oraz u dorosłych osób z VWD, jeżeli DDAVP jest nieskuteczna lub przeciwwskazana. Koncentraty stosuje się również 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.

Koncentraty FVIII/VWF należy dawkować, opierając się na jednostkach VWF:RCo i/lub jednostkach FVIII:C. Wstrzyknięcie 1 j.m. VWF:RCo na kg mc. powoduje wzrost aktywności VWF w osoczu przeciętnie o 1,5 j.m./dl. Wstrzyknięcie 1 j.m. FVIII na kg mc. powoduje wzrost aktywności FVIII w osoczu przeciętnie o 2 j.m./dl [12]. Dawka koncentratu oraz czas trwania leczenia zależą od rodzaju krwawienia oraz czasu gojenia rany. Leczenie substytucyjne stosuje się zazwyczaj aż do zagojenia rany (duże zabiegi chirurgiczne wymagają zwykle terapii przez minimum 7–10 dni, mniejsze zabiegi — przez 1–5 dni, natomiast w przypadku niektórych procedur wystarczające jest wcześniejsze podanie pojedynczej dawki koncentratu; patrz tab. 4) [12]. Koncentraty FVIII/VWF najczęściej dawkuje się w bolusie 1–2 razy dziennie, jednak można je również podawać przy pomocy ciągłego wlewu [12].

W przypadku małych zabiegów w obrębie śluzówek u chorych z VWD typu 1, z aktywnością VWF powyżej 30% i łagodnym fenotypem skazy krwotocznej dopuszcza się stosowanie kwasu traneksamowego w monoterapii [8].

Skuteczność leczenia należy monitorować za pomocą oznaczeń aktywności VWF i FVIII (w przypadku podawania pojedynczych dawek koncentratu FVIII/VWF w warunkach ambulatoryjnych lub domowych kontrola aktywności VWF i FVIII nie jest konieczna). Przed zabiegiem chirurgicznym, około 30 minut po podaniu koncentratu FVIII/VWF (lub DDAVP), należy oznaczyć aktywność FVIII oraz VWF w osoczu, aby się upewnić, czy wzrosła do wymaganych wartości. Dawkowanie koncentratów FVIII/VWF w różnych sytuacjach klinicznych przedstawia tabela 5.

Pacjenci, którzy wymagają częstego stosowania koncentratów FVIII/VWF, powinni być w ośrodkach leczenia skaz krwotocznych kwalifikowani do leczenia domowego oraz poddawani przeszkoleniu

Tabela 4. Sugerowany czas leczenia substytucyjnego w przypadku różnych procedur chirurgicznych

Duży zabieg chirurgiczny (7–10 dni)*	Mały zabieg chirurgiczny (1–5 dni)*	Niewielkie, niepowikłane zabiegi inwazyjne (pojedyncza dawka leku)
Zabiegi kardiochirurgiczne	Biopsja (sutka, szyjki macicy)	Niepowikłane ekstrakcje zębów
Cięcie cesarskie	Powikłane ekstrakcje zębów	Zabiegi endoskopowe (bez pobierania wycinków)
Histerekтомia	Założenie cewnika centralnego	Cewnikowanie serca
Cholecysektomia (metodą laparotomii)	Zabiegi laparoskopowe	Operacja usunięcia zaćmy

*W indywidualnych przypadkach czas leczenia może być krótszy lub dłuższy, w zależności od ciężkości choroby i rodzaju zabiegu.

Tabela 5. Przeciętne dawki koncentratów FVIII/VWF (wyrażone w jednostkach FVIII:C lub VWF:RCo) w profilaktyce i leczeniu krwawień u chorych z ciężkim niedoborem VWF i FVIII (aktywność VWF < 10 j.m./dl i/lub FVIII:C < 20 j.m./dl) (zmodyfikowano na podstawie [12])

Rodzaj krwawienia	Dawka koncentratu [j.m./kg mc.]	Docelowe wartości VWF:RCo oraz FVIII:C [j.m./dl]		Czas leczenia (dni)
		w 1. dniu (szczyt aktywności)	w kolejnych dniach (minimalne wartości)	
Małe/umiarkowane krwawienie	20–40	> 50–80	> 30	1–3
Duże krwawienie	50	> 100	> 50	3–10
Duży zabieg chirurgiczny	50–60	> 100	> 50	7–10
Mały zabieg chirurgiczny	30–60	> 50–80	> 30	1–5
Ekstrakcja zęba*	25	> 50	–	1
Poród	40–50	> 100	> 50	3–5 dla porodu naturalnego, 5–7 dla cięcia cesarskiego

*Od dnia ekstrakcji przez kilka kolejnych dni należy dodatkowo podawać kwas traneksamowy (najlepiej w postaci płynu do płukania jamy ustnej).

FVIII — czynnik VIII krzepnięcia; FVIII:C — aktywność prokoagulacyjna czynnika VIII krzepnięcia; VWF (von Willebrand factor) — czynnik von Willebranda; VWF:RCo — aktywność kofaktora ristocetyny

w zakresie przechowywania tych preparatów oraz ich samodzielnego, dożylnego stosowania.

W przeszłości w leczeniu VWD i hemofilii A stosowano krioprecypitat oraz świeżo mrożone osocze, jednak ze względu na małą zawartość VWF oraz ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych obecnie zastosowanie tych preparatów ogranicza się do sytuacji zagrożenia zdrowia lub życia, w których koncentrat FVIII/VWF nie jest dostępny.

U niektórych chorych z VWD typu 3 oraz u chorych na nabyty zespół von Willebranda przed dużymi zabiegami chirurgicznymi należy rozważyć badanie farmakokinetyki ze względu na ryzyko obecności przeciwciał przeciw VWF [2].

Długotrwałe stosowanie koncentratu FVIII/VWF wiąże się z ryzykiem kumulacji FVIII w krwioobiegu (po podaniu koncentratu FVIII/VWF czas półtrwania VWF:RCo wynosi 8–10 godz., podczas gdy czas półtrwania endogennego FVIII stopniowo

się wydłuża, osiągając nawet 24–36 godz.). Opisano przypadki incydentów zakrzepowo-zatorowych związanych z dużą aktywnością FVIII [12]. U chorych z podwyższonym ryzykiem zakrzepicy należy unikać przedłużonego utrzymywania wartości VWF:RCo oraz FVIII:C powyżej 150 j.m./dl oraz stosować rutynową profilaktykę przeciwzakrzepową [8, 38].

W tabeli 6 zestawiono koncentraty FVIII/VWF — osoczopochodne i rekombinowany — zarejestrowane w Unii Europejskiej (stan na 01.2022). Przed nadmiernym wzrostem aktywności FVIII w osoczu zabezpiecza stosowanie koncentratu o zwiększonej zawartości VWF w stosunku do FVIII (> 2:1). Koncentrat Haemate P (VWF:FVIII = 2,4:1) stosuje się zarówno w leczeniu krwawień, jak i w profilaktyce przed- i okołoperacyjnej oraz w profilaktyce długoterminowej we wszystkich podtypach VWD (tzw. złoty standard). Zawartość dużych multimerów

Tabela 6. Koncentraty czynników FVIII/VWF zarejestrowane w Unii Europejskiej do leczenia choroby von Willebranda (stan na 01.2022) (na podstawie [6, 38, 40, 41])

Nazwa koncentratu (producent)	Stosunek aktywności		Pochodzenie
	VWF:RCO/FVIII	VWF:RCO/VWF:Ag	
Haemate P (CSL Behring)	2,45 ± 0,3	0,59 ± 0,1	Osoczo pochodny
Voncento (CSL Behring)	2,4	0,87–0,95	Osoczo pochodny
Fanhdi (Grifols)	1,04 ± 0,1	0,47 ± 0,1	Osoczo pochodny
Koate-DVI (Kedrion Biopharma)	1,1	0,48	Osoczo pochodny
Wilate (Octapharma)	1,0	Brak danych	Osoczo pochodny
Factor 8Y (Bio Products Laboratory)	0,81	0,29	Osoczo pochodny
Willfactin (LFB Biomedicaments)	~50	~0,95	Osoczo pochodny
Veyvondi (Takeda)	Oczyszczony VWF	1,16 ± 0,25	Rekombinowany

FVIII — czynnik VIII krzepnięcia; FVIII:C — aktywność prokoagulacyjna czynnika VIII krzepnięcia; VWF (von Willebrand factor) — czynnik von Willebranda; VWF:Ag — stężenie VWF w osoczu; VWF:RCO — aktywność kofaktora ristocetynny

VWF jest w nim porównywalna do stwierdzanej w osoczu. W Europie jest obecnie dostępny jeden koncentrat oczyszczonego VWF (produkowany z osocza, zarejestrowany do leczenia i profilaktyki krwawień u chorych niereagujących na desmopresynę) oraz jeden koncentrat rekombinowanego VWF (zarejestrowany w 2015 roku do leczenia krwawień i profilaktyki okołoperacyjnej u dorosłych chorych na VWD). Ich podawanie prowadzi do szybkiego wzrostu aktywności VWF w osoczu oraz powolnego wzrostu aktywności FVIII, co jest uwarunkowane procesem wiązania endogennego FVIII do egzogennego VWF. W sytuacjach nagłych oraz w okresie okołoperacyjnym u chorych z niską wyjściową aktywnością FVIII z tych powodów konieczne może być jednoczesne podanie koncentratu FVIII lub rozpoczęcie substytucji dzień wcześniej [4, 8, 12].

Koncentrat rekombinowanego VWF jest pozbawiony ryzyka przeniesienia patogenów zakaźnych i odznacza się mniejszym ryzykiem wywołania reakcji alergicznych w porównaniu z koncentratami osoczo pochodnymi. W procesie produkcji VWF nie jest ekspozycja na działanie enzymu ADAMTS13, dzięki czemu zachowane pozostają duże multimery VWF (ma to szczególne znaczenie w leczeniu krwawień śluzówkowych) [12]. Koncentrat rekombinowanego VWF (Veyvondi) został zarejestrowany przez *Food and Drug Administration* (FDA) także do rutynowej profilaktyki krwawień u chorych z typem 3 VWD.

W leczeniu krwawień u chorych na VWD typu 3, jak również u pacjentów z małą zawartością VWF w płytkach krwi jako dodatkowe źródło VWF stosowano z dobrym skutkiem koncentraty krwinek płytkowych (KKP). Podanie KKP można rozważyć w przypadku braku odpowiedzi na leczenie substytucyjne koncentratem FVIII/VWF [12].

W rzekomej VWD przetoczenie KKP jest postępowaniem z wyboru. W przypadku obniżenia aktywności VWF dodatkowo podaje się koncentrat FVIII/VWF, a w razie opornych lub zagrażających życiu krwawień — rekombinowany aktywny czynnik VII w standardowej dawce 90 µg/kg mc. co 2 godziny [9].

Inne leki stosowane w chorobie von Willebranda

Leki antyfibrynolityczne hamują konwersję plazminogenu do plazminy, zmniejszając w ten sposób aktywność układu fibrynolizy i przyczyniając się do stabilizacji powstałego skrzepu. Podawane doustnie, dożylnie lub miejscowo (np. w postaci płynu do płukania jamy ustnej) są przydatne w leczeniu łagodnych krwawień śluzówkowych. W przypadku krwawień w obrębie jamy ustnej, przewodu pokarmowego lub układu moczowo-płciowego, wymagających podania DDAVP lub koncentratu FVIII/VWF, leki antyfibrynolityczne stosuje się w skojarzeniu z tymi preparatami.

Kwas traneksamowy podaje się doustnie lub dożylnie, dorosłym pacjentom w dawce 2–4 g/d., natomiast dzieciom w dawce 10–15 mg/kg mc. co

6–8 godzin (nawet do 25 mg/kg mc. co 8 godzin) [21, 39]. Kwas epsilon-aminokapronowy nie jest obecnie dostępny w Polsce.

Dawki leków antyfibrynolitycznych należy zmodyfikować u chorych z zaawansowaną niewydolnością nerek. Oba leki mogą powodować nudności i wymioty. Przeciwwskazaniami do ich stosowania są: rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe (DIC, *disseminated intravascular coagulation*), aktywny proces zakrzepowo-zatorowy oraz krwawienie z nerek lub górnego odcinka układu moczowego (ze względu na ryzyko zablokowania miedniczki nerkowej lub dróg moczowych skrzepem krwi). W przypadku stwierdzenia zaburzeń widzenia kolorów podczas stosowania leków antyfibrynolitycznych należy odstawić lek i wykonać badanie okulistyczne.

Miejskowe środki hemostatyczne odgrywają rolę wspomagającą podczas zabiegów chirurgicznych i w procesie gojenia się ran. Większość tych środków ma postać płatów gazy i membran, opracowano także formy cząstek „stałych” w formie gąbek, pianek czy żelu [42]. Stosowane od wielu lat kleje mogą być pochodzenia naturalnego — wówczas są całkowicie biodegradowalne (np. kleje fibrynowe, otrzymywane z ludzkiego osocza albo komercyjnie, w warunkach laboratoryjnych w wyniku precypitacji chemicznej lub krioprecypitacji) — bądź pochodzenia syntetycznego (z zastosowaniem cyjanoakrylanów, polietylenu) lub półsyntetycznego [43, 44]. Środki zawierające wieprzową żelatynę, utlenioną celulozę, kolagen wołowy i kulki polisacharydowe pochodzenia roślinnego nie powinny być stosowane u pacjentów z zaburzeniami układu krzepnięcia [45].

U chorych na VWD należy indywidualnie rozważać wskazania do stosowania kwasu acetylosalicylowego, pozostałych inhibitorów cyklooksygenazy-1 (COX-1) oraz innych leków o działaniu przeciwplatekcyjnym. Prowadzenie terapii przeciwplatekowej lub przeciwzakrzepowej wymaga współpracy z hematologiem.

W leczeniu przeciwbólowym można podawać paracetamol, inhibitory COX-2, jak również (jeżeli to konieczne) leki opioidowe.

W VWD typu 3 szczepienia należy podawać podskórnie bądź też (w przypadku braku możliwości podania danej szczepionki podskórnie, co dotyczy np. szczepionek przeciw chorobie koronawirusowej 2019) wstrzyknięcie domięśniowe należy poprzedzić podaniem koncentratu FVIII/VWF. Łagodne postaci VWD nie są przeciwwskazaniem do szczepienia drogą domięśniową.

Leczenie angiodysplazji jelitowej

Angiodysplazja jelitowa występuje u około 15% chorych z VWD, prawie wyłącznie z podtypami 2A, 2B oraz typem 3, w przebiegu których dochodzi do utraty dużych multimerów VWF [12]. Może występować również w młodym wieku. Krwawienia z przewodu pokarmowego nierzadko prowadzą do przewlekłego niedoboru żelaza, niedokrwistości, a nawet konieczności przetaczania KKCz.

Epizody ostrego krwawienia z przewodu pokarmowego wymagają pilnej podaży koncentratu VWF/FVIII oraz miejscowego (endoskopowego) zaopatrzenia krwawiącej zmiany [12]. Nawracające krwawienia z przewodu pokarmowego są wskazaniem do wdrożenia długotrwałej profilaktyki krwawień. U chorych z wysoką wyjściową aktywnością FVIII bezpieczniejszą opcją może być przetaczanie koncentratu oczyszczonego VWF [40].

Podjęmowano próby profilaktyki krwawień w przebiegu angiodysplazji za pomocą leków o działaniu antyangiogennym (np. talidomidu), estrogenów oraz oktreotydu [6, 40].

Leczenie krwotocznych miesiączek u kobiet z chorobą von Willebranda

Krwotoczne miesiączki nierzadko bywają pierwszym objawem skazy krwotocznej u kobiet. Częściej są one jednak wyrazem zaburzeń narządu rodowego, dlatego przed rozpoczęciem leczenia należy dokonać pełnej oceny ginekologicznej.

Metody leczenia krwotocznych miesiączek u kobiet z VWD obejmują między innymi podawanie leków antyfibrynolitycznych (w Polsce kwasu traneksamowego), doustnych hormonalnych środków antykoncepcyjnych, DDAVP bądź stosowanie wkładki wewnątrzmacicznej uwalniającej lewonorgestrel. W leczeniu krwotocznych miesiączek można stosować te same metody o udowodnionej skuteczności co u kobiet bez zaburzeń krzepnięcia, poza niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (inhibitorami COX-1), które wywierają niekorzystny wpływ na czynność płytek krwi. Wybór terapii zależy od wieku kobiety, współistniejących zaburzeń ginekologicznych, jak również planów co do posiadania dzieci.

Leczenie najczęściej rozpoczyna się od stosowania kwasu traneksamowego w pełnej dawce lub doustnych środków antykoncepcyjnych. W niektórych sytuacjach konieczne jest jednak wdrożenie terapii DDAVP lub koncentratami FVIII/VWF.

Stwierdzono, że doustne środki antykoncepcyjne zwiększają zawartość fibrynogenu, protrombiny, FVII, FVIII i/lub VWF w osoczu. Nie wiadomo, czy

opisany efekt odpowiada za skuteczność kliniczną tych preparatów, wykazano jednak, że zmniejszają one utratę krwi miesięczkowej i przyczyniają się do wzrostu stężenia hemoglobiny u kobiet z niedokrwistością. Długotrwałe stosowanie tych preparatów jest na ogół bezpieczne u pacjentek z VWD, z wyjątkiem kobiet ze współistniejącą trombofilią.

Dotąd nie prowadzono badań wpływu hormonalnych środków antykoncepcyjnych podawanych transdermalnie na układ hemostazy u kobiet z VWD, wydaje się jednak, że jest on podobny jak w przypadku środków doustnych.

U kobiet z VWD, które kwalifikują się do stosowania wkładki wewnątrzmacicznej, można zastosować wkładkę uwalniającą lewonorgestrel. Lewonorgestrel zmniejsza utratę krwi miesięczkowej poprzez hamowanie wzrostu śluzówki macicy pod wpływem estrogenów [12].

W leczeniu krwotocznych miesiączek u kobiet z VWD niekiedy stosuje się metody chirurgiczne. Łyżeczkowanie jamy macicy może być konieczne w celach diagnostycznych, jednak nie jest skuteczne w leczeniu krwotocznych miesiączek. Ablacja endometrium może skutecznie zmniejszyć utratę krwi miesięczkowej. W niektórych ciężkich przypadkach konieczne jest wykonanie histerektomii.

Pomimo ryzyka nadmiernego krwawienia w okresie okołoperacyjnym (nawet przy prawidłowym leczeniu substytucyjnym) w przypadku braku skuteczności innych metod terapeutycznych należy rozważyć histerektomię, ponieważ wyeliminowanie nasilonych i wydłużonych krwawień miesięczkowych może znacznie poprawić jakość życia pacjentki.

Torbiele krwotoczne jajnika

U kobiet z VWD często występują torbiele krwotoczne jajników. W warunkach prawidłowych owulacji nie towarzyszy istotne krwawienie, jednak u kobiet ze skazami krwotocznymi istnieje ryzyko krwotoku, który może się stać przyczyną krwiaka w przestrzeni zaotrzewnowej lub krwotocznej torbieli jajnika. Opisywano przypadki leczenia tych stanów za pomocą kwasu traneksamowego, interwencji chirurgicznej oraz terapii substytucyjnej. W celu zapobiegnięcia nawrotom stosuje się doustne środki antykoncepcyjne.

Ciąża, poród i połóg

Ryzyko krwawień u kobiet z VWD maleje w czasie ciąży. Ryzyko krwotoku w okresie połogu jest natomiast w tej grupie zdecydowanie większe niż w populacji ogólnej. Niejednoznaczne dane nie

pozwalają na stwierdzenie, czy ryzyko poronień jest wśród kobiet z VWD większe niż w populacji ogólnej.

Przed planowaną ciążą lub w czasie jej trwania pacjentka powinna mieć możliwość uzyskania porady genetycznej oraz rozmowy z hematologiem dziecięcym na temat postępowania z noworodkiem i diagnostyki VWD u dziecka. Kobiety chore na VWD powinny być objęte opieką ośrodka leczenia skaz krwotocznych oraz oddziału patologii ciąży. Niezbędny jest bezpośredni dostęp do leków stosowanych w VWD oraz do specjalistycznego laboratorium. Przed każdą inwazyjną procedurą (np. biopsją trofoblastu czy założeniem szwu okrężnego na szyjkę macicy) powinno się oznaczyć VWF:RCo oraz FVIII:C i ustalić odpowiednie leczenie profilaktyczne. Badania te należy również wykonać w trzecim trymestrze ciąży, aby ustalić postępowanie w okresie okołoporodowym [12].

Dane dotyczące stosowania DDAVP w czasie ciąży są ograniczone. Stosując DDAVP w małych dawkach u ciężarnych chorych na moczówkę prostą, nie zaobserwowano działań niepożądanych wobec matki ani płodu. W modelu doświadczalnym nie stwierdzono przenikania DDAVP przez łożysko. Należy zachować szczególną ostrożność, stosując DDAVP w okresie okołoporodowym, ponieważ rutynowe podawanie dożylnie płynów w połączeniu z działaniem oksytocyny i DDAVP może doprowadzić do retencji płynów i groźnej dla życia hiponatremii [8]. Niektórzy eksperci odradzają stosowanie desmopresyny przed założeniem zacisku na pępowinę, aby uniknąć wpływu leku na noworodka [12].

Nie prowadzono odpowiednio zaprojektowanych badań klinicznych, które pozwoliłyby na ocenę ryzyka krwawień w zależności od aktywności FVIII i VWF w czasie porodu. Zgodnie z opinią ekspertów w dniu porodu aktywność VWF i FVIII należy zwiększyć powyżej 100 j.m./dl, a następnie utrzymywać powyżej 50 j.m./dl przez co najmniej 3 kolejne dni po porodzie naturalnym i co najmniej 5 dni po cięciu cesarskim [12]. Uznaje się, że przy VWF:RCo i FVIII:C powyżej 50 j.m./dl i prawidłowych badaniach przesiewowych układu hemostazy blokada centralna (znieczulenie podpajęczynówkowe/zewnątrzoponowe) jest bezpieczna. Aktywność VWF powinna przekraczać 50 j.m./dl w czasie utrzymywania cewnika zewnątrzoponowego oraz przez 6 godzin po jego usunięciu [8]. Niektórzy eksperci odradzają jednak blokadę centralną u kobiet z VWD typów 2 i 3, nawet po podaniu koncentratu FVIII/VWF [12].

Kobiety chore na VWD cechują się zwiększonym ryzykiem krwotoku poporodowego. Także częstość występowania krwiaków okolicy krocza jako powikłania porodu naturalnego jest w tej grupie większa. W przypadku typu 1 VWD aktywność i stężenie VWF, zwiększone w okresie ciąży, powracają do wartości wyjściowych w ciągu 7–21 dni po porodzie. U kobiet z typem 2 VWD wzrost aktywności FVIII i VWF nie normalizuje hemostazy i jest niewielki, natomiast w typie 3 VWD nie występuje [12]. Ryzyko późnych krwotoków poporodowych jest u kobiet z VWD 15–20 razy większe niż u kobiet zdrowych. Do późnych krwotoków dochodzi niekiedy pomimo leczenia profilaktycznego, zwykle około 10–20 dni po porodzie.

U kobiet z podtypem 2B VWD w czasie ciąży może się pojawić lub pogłębić małopłytkowość. Liczbę płytek należy monitorować i zwiększyć przed porodem do wartości powyżej 50 000/ μ l przy pomocy przetoczeń KKP [37].

Kwas traneksamowy zmniejsza ryzyko krwotoku położniczego i jest bezpieczny w czasie ciąży oraz w okresie laktacji. Niezależnie od typu VWD i rodzaju porodu kwas traneksamowy należy stosować wspomagająco w okresie okołoporodowym i przez co najmniej 7 dni po porodzie [12].

Choroba von Willebranda a choroby układu sercowo-naczyniowego

Przekonujące dane wskazują, że chorzy z VWD charakteryzują się zmniejszonym ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego, w tym zawału serca i udaru mózgu [1, 2]. Ostre incydenty sercowo-naczyniowe występują u chorych z VWD rzadko, najczęściej w przypadku typu 1, gdy współlistnieją czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego (palenie tytoniu, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze itp.) [46, 47]. Dotąd nie opracowano zaleceń postępowania w takich sytuacjach, a dane pochodzą z opisów przypadków i serii przypadków [48]. Dostępne publikacje wskazują, że chorzy z VWD, u których rozpoznano zawał serca, powinni być leczeni tak jak chorzy bez VWD [49], czyli za pomocą pierwotnej angioplastyki z implantacją nowej generacji stentów uwalniających lek (dawniej preferowano stenty metalowe, obecnie są one używane bardzo rzadko), a krwiak w miejscu wkłucia jest najczęstszym krwotocznym powikłaniem w tej grupie pacjentów. W czasie leczenia inwazyjnego należy osiągnąć aktywność VWF 80–100% i stosować preferencyjnie heparynę niefrakcjonowaną, której działanie można odwrócić. Taką aktywność VWF powinno się utrzymywać przez minimum 48 godzin. Zgodnie

z aktualnymi zaleceniami kardiologicznymi chorzy obciążeni zwiększonym ryzykiem krwawienia powinni być leczeni z dostępu promieniowego. Preferowanym lekiem przeciwplatekcyjnym u chorych z VWD z zawałem serca, podobnie jak u tych po angioplastyce z powodu przewlekłej choroby wieńcowej, jest kłopidogrel; należy unikać stosowania tikagreloru i prasugrelu z powodu większego ryzyka poważnych krwawień. Przy stosowaniu podwójnej terapii przeciwplatekowej zalecanej po implantacji stentu należy utrzymywać aktywność VWF na poziomie 30 j.m./dl lub wyższym, zwykle wraz ze stosowaniem inhibitora pompy protonowej. Nie należy dopuszczać, aby maksymalna aktywność VWF przekraczała 150%, ponieważ zwiększa to ryzyko powikłań zakrzepowych także w układzie żylnym. Po maksymalnie 3 miesiącach podwójnej terapii przeciwplatekowej można pozostawić u chorego z VWD (z wyjątkiem typu 3) jeden lek przeciwplatekowy — najczęściej jest to kwas acetylosalicylowy w dawce 75–100 mg/d. Chorzy z VWD mogą być poddani operacji pomostowania aortalno-wieńcowego po uzyskaniu odpowiedniej aktywności VWF, tj. 80–100%, utrzymywanej od okresu przed operacją do czasu zagojenia się rany pooperacyjnej [50]. Pacjenci z VWD wymagający antykoagulacji, najczęściej z powodu migotania przedsionków lub zakrzepicy żyłnej, mogą być poddawani terapii przeciwkrzepliwiej, gdy aktywność VWF wynosi co najmniej 30 j.m./dl, przy zastosowaniu antagonisty witaminy K (VKA, *vitamin K antagonists*) albo bezpośredniego doustnego antykoagulantu [50]; eksperci preferują leki, których działanie można szybko odwrócić, tj. VKA lub dabigatran w warunkach polskich [50]. Stosowanie kwasu acetylosalicylowego w prewencji udaru mózgu w migotaniu przedsionków nie jest obecnie zalecane przez wytyczne kardiologiczne, co dotyczy także chorych ze skazami krwotocznymi. Wobec słabej jakości dowodów leczenie pacjenta z VWD i chorobą układu sercowo-naczyniowego powinno być zindywidualizowane i odbywać się pod nadzorem zespołu wielospecjalistycznego.

Długoterminowa profilaktyka krwawień

Wskazaniem do wdrożenia profilaktyki w VWD są częste objawy krwotoczne lub przebyte poważnego krwawienia. Może być ona niezbędna również u chorych poddawanych terapii przeciwplatekowej lub przeciwkrzepliwiej z powodu chorób serca i naczyń. W 3 typie VWD profilaktykę wtórną (rzadko pierwotną) rozważa się w celu zapobiegania krwawieniom do stawów oraz artropatii [8].

Wykazano, że podawanie 50 j.m. VWF/kg mc. 2–3 razy w tygodniu znacząco zmniejsza liczbę istotnych klinicznie krwawień u chorych na VWD typu 3 [12]. W praktyce klinicznej stosuje się różne schematy profilaktyki wtórnej oraz okresowej, dostosowane do potrzeb pacjenta oraz fenotypu krwawień (np. krwotocznych miesiączek).

Leczenie choroby von Willebranda powikłanej obecnością alloprzeciwciał przeciwko VWF

Obecność alloprzeciwciał skierowanych przeciwko VWF jest rzadkim, ale poważnym powikłaniem leczenia substytucyjnego VWD. Występują one u około 5,8–9,5% chorych z VWD typu 3 [51].

U pacjentów z VWD z grupy ryzyka wytworzenia alloprzeciwciał zaleca się podawanie kilku pierwszych infuzji koncentratu FVIII/VWF w warunkach szpitalnych [14].

U pacjentów z VWD typu 3 powikłanego obecnością alloprzeciwciał nie należy stosować oszczepochodnych koncentratów VWF z uwagi na ryzyko zagrażającej życiu reakcji anafilaktycznej [12, 14], chyba że miano alloprzeciwciał jest niskie lub u chorego nie stwierdzano reakcji alergicznych po podaniu koncentratu FVIII/VWF [13]. W leczeniu hemostatycznym stosuje się rekombinowany aktywny czynnik VII (rVIIa) lub rekombinowany FVIII, całkowicie pozbawiony VWF (w niektórych są obecne śladowe ilości VWF). Koncentrat FVIII należy stosować w dużych dawkach oraz w ciągłej infuzji (w dawce nawet 25 j.m./kg mc./godz.) z uwagi na bardzo krótki czas półtrwania FVIII, pozbawionego stabilizującego działania VWF (< 2 godz.), pod kontrolą aktywności FVIII w osoczu [14, 52]. Dawkowanie rVIIa w tym wskazaniu nie zostało określone, sugeruje się podawanie dawek analogicznych jak w hemofilii powikłanej inhibitorem, zależnie od aktualnej hemostazy pacjenta [14, 52]. Opisano również schemat polegający na podaniu przedoperacyjnie nasycającej dawki rVIIa 100–200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc., a następnie 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. co 2 godziny lub ciągłego wlewu 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc./godz. Podejmowano udane próby sekwencyjnego stosowania rVIIa i rekombinowanego FVIII [14].

Opcją terapeutyczną pozostają także przetoczenia KKP ze względu na zawartość w ziarnistościach alfa płytek krwi prawidłowego VWF, który jest uwalniany dopiero w miejscu zranienia i przez to chroniony przed interakcją z przeciwciałami [14]. Można też podjąć próbę stosowania dożylnego immunoglobuliny (IVIG, *intravenous immunoglobulin*) w skojarzeniu z koncentratem FVIII/VWF [53].

Opisano przypadek skutecznej procedury indukcji tolerancji immunologicznej wobec VWF u dziecka, któremu podawano przez 3 miesiące co drugi dzień koncentrat FVIII/VWF (Haemate P) po premedykacji metyloprednizolonem i hydroksyzyną, w skojarzeniu z comiesięczną infuzją IVIG [54].

Leczenie nabytego zespołu von Willebranda

W części przypadków nabytego zespołu von Willebranda (zwłaszcza wtórnego do nowotworów mieloproliferacyjnych i chorób autoimmunologicznych) stwierdza się skuteczność DDAVP w standardowej dawce 0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. *i.v.* lub *s.c.*, jednak czas trwania odpowiedzi na lek jest skrócony [16]. Niemniej jednak DDAVP bywa w wielu ośrodkach stosowana jako lek pierwszego wyboru w leczeniu niewielkich krwawień u chorych, u których nie stwierdza się przeciwwskazań do tej formy leczenia [55]. Również odpowiedź na podanie koncentratu FVIII/VWF może być krótkotrwała (opisywano dawkowanie w zakresie 30–100 j.m. VWF:RCo/kg mc.). Stosując takie leczenie, należy monitorować aktywność VWF i FVIII, zwłaszcza w przypadku operacji [16, 55].

W przypadkach występowania nabytego zespołu von Willebranda w przebiegu nowotworów limfoproliferacyjnych, guzów litych oraz chorób autoimmunologicznych obserwowano skuteczność IVIG w dużej dawce (1 g/kg mc./d. przez 2 dni lub 0,4 g/kg mc./d. przez 5 dni). Terapia ta okazała się szczególnie korzystna w przypadku gammapatii monoklonalnej o nieokreślonym znaczeniu (MGUS, *monoclonal gammopathy of undetermined significance*), związanej z przeciwciałami klasy IgG, ponieważ wzrost aktywności FVIII i VWF był w efekcie trwalszy niż po podaniu koncentratu FVIII/VWF lub desmopresyny. Następuje on jednak dopiero po upływie 24–48 godzin od podania leku, stąd skuteczność IVIG w monoterapii w leczeniu ostrych krwawień jest ograniczona (w pierwszych dniach leczenia należy dodatkowo stosować koncentrat FVIII/VWF lub desmopresynę). Opisywano natomiast przypadki profilaktycznych wlewów IVIG co 3–4 tygodnie w terapii nawracających krwawień z przewodu pokarmowego [16, 55].

W leczeniu krwawień w przebiegu MGUS IgM, w których stosowanie IVIG nie było skuteczne, wykorzystywano z dobrym efektem zabiegi plazmaferezy, umożliwiające eliminację z krwiobiegu autoprzeciwciał oraz paraproteiny [55]. Podobnie w przypadku nieskuteczności desmopresyny i koncentratów FVIII/VWF podejmowano skuteczne

próby stosowania rVIIa w dawce pojedynczej 90 µg/kg mc. [16, 55]. W przypadku niewielkich krwawień oraz wspomagająco w leczeniu krwawień o większym nasileniu, a także w przypadku operacji (zwłaszcza w obrębie śluzówek) należy

stosować kwas traneksamowy doustnie, dożylnie lub miejscowo [16].

Bardzo istotne znaczenie ma leczenie choroby podstawowej, w przebiegu której doszło do wystąpienia nabytego zespołu von Willebranda [16, 55].

Zalecenia dotyczące leczenia choroby von Willebranda

1. W przypadku podejrzenia VWD przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać badania laboratoryjne w celu potwierdzenia rozpoznania oraz określenia typu choroby. Zalecenie to nie dotyczy sytuacji nagłych, w których leczenie może być konieczne pomimo braku potwierdzenia rozpoznania.
2. Osoby z objawami krwotocznymi, u których nie potwierdzono rozpoznania VWD, a VWF:RCo mieści się w granicach 30–60 j.m./dl, mogą w pewnych sytuacjach klinicznych wymagać leczenia lub profilaktyki krwawień.
3. U chorych z VWF:RCo powyżej 10 j.m./dl oraz FVIII:C powyżej 20 j.m./dl przy braku aktywnego krwawienia należy wykonać test z DDAVP. U osób z niższymi wartościami VWF:RCo i FVIII:C uzyskanie odpowiedzi na DDAVP jest mniej prawdopodobne, choć można rozważyć u nich wykonanie testu.
4. Jeżeli krwawienie utrzymuje się pomimo uzyskania odpowiednich wartości VWF:RCo i FVIII:C, należy rozważyć inne przyczyny krwawienia (w tym przyczyny miejscowe).
5. U niektórych chorych wskazana może być długotrwała profilaktyka krwawień (wskazanie mogą stanowić nawracające krwawienia, stan po przebyciu krwawienia zagrażającego życiu lub konieczność stosowania leków przeciwplatekcyjnych/przeciwnadkrzepliwych).
6. Chorzy na VWD powinni mieć możliwość uzyskania porady genetycznej.
7. Chorych na VWD, którzy nie byli szczepieni przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typów A i B, należy poddać szczepieniom. Choroba von Willebranda nie jest przeciwwskazaniem do szczepień. W typie 3 VWD wszystkie szczepienia należy podawać podskórnie lub wstrzyknąć koncentrat FVIII/VWF przed podaniem szczepionki drogą domięśniową.
8. Po rozpoznaniu VWD należy pouczyć chorego, aby unikał stosowania kwasu acetylosalicylowego, pozostałych inhibitorów COX-1 oraz innych leków przeciwplatekcyjnych.
9. U chorych leczonych DDAVP (zwłaszcza małych dzieci i osób w starszym wieku) należy ograniczyć podaż płynów, aby zmniejszyć ryzyko hiponatremii i drgawek.
10. Krwawienia z nosa, z okolicy jamy ustnej i gardła, tkanek miękkich i inne niewielkie krwawienia należy leczyć za pomocą DDAVP w postaci dożylniej, podskórnej lub stężonego aerozolu donosowego, po wykonaniu testu z DDAVP. Jeżeli wzrost aktywności VWF jest niewystarczający, należy zastosować koncentrat FVIII/VWF.
11. W profilaktyce krwawień podczas małych zabiegów chirurgicznych należy dążyć do uzyskania VWF:RCo powyżej 30 j.m./dl. Taką wartość VWF:RCo zwykle należy utrzymywać przez 1–5 dni.
12. Podczas leczenia za pomocą DDAVP niewielkich krwawień (np. krwawień z nosa, krwotocznych miesiączek, krwawień związanych z ekstrakcją zębów) nie ma konieczności monitorowania parametrów laboratoryjnych pod warunkiem ograniczenia podaży płynów oraz podania nie więcej niż 3 dawek DDAVP w ciągu 72 godzin.
13. W przypadku zabiegów w obrębie jamy ustnej i innych krwawień śluzówkowych u chorych na VWD o łagodnym lub umiarkowanym przebiegu klinicznym skuteczne jest zastosowanie leku antyfibrynolitycznego lub — w razie konieczności — połączenie DDAVP z lekiem antyfibrynolitycznym. Koncentrat FVIII/VWF należy podać w przypadku braku możliwości zastosowania DDAVP lub nadmiernego krwawienia pomimo podania DDAVP i leku antyfibrynolitycznego. Korzystne może się również okazać zastosowanie miejscowych leków hemostatycznych. W przypadku ekstrakcji zęba należy rozważyć założenie szwów na zębodół.

14. W przypadku dużych zabiegów chirurgicznych dawki DDAVP lub koncentratu FVIII/VWF należy dobierać na podstawie oznaczeń aktywności FVIII:C oraz — w miarę możliwości — VWF:RCo. Przed zabiegiem chirurgicznym, około 30 minut po podaniu koncentratu FVIII/VWF (lub DDAVP), należy oznaczyć aktywność FVIII i/lub VFW:RCo w osoczu, aby się upewnić, czy wzrosły do wymaganych wartości. Duże zabiegi chirurgiczne oraz leczenie poważnych krwawień należy przeprowadzać, jeżeli to możliwe, w szpitalu dysponującym możliwością oznaczania VWF:RCo i FVIII:C przez całą dobę oraz w porozumieniu z hematologiem doświadczonym w leczeniu skaz krwotocznych.
15. W leczeniu poważnych krwawień (np. śródczaszkowych, do przestrzeni zaotrzewnowej) oraz w profilaktyce krwawień podczas dużych zabiegów chirurgicznych należy początkowo zwiększyć VWF:RCo i FVIII:C powyżej 100 j.m./dl. Sugeruje się, aby przez 3–10 kolejnych dni lub dłużej minimalne dobowe wartości VWF:RCo i FVIII:C były wyższe niż 50 j.m./dl.
16. W celu zmniejszenia ryzyka zakrzepicy w okresie okołoperacyjnym należy dążyć do utrzymania VWF oraz FVIII:C poniżej 150 j.m./dl.
17. Przed dużym zabiegiem chirurgicznym u niektórych chorych na VWD typu 3 należy rozważyć wskazania do zbadania farmakokinetyki po podaniu koncentratu FVIII/VWF, ze względu na możliwość niewystarczającego wzrostu aktywności VWF na skutek obecności przeciwciał.
18. Kobiety chore na VWD, u których występują krwotoczne miesiączki lub nieprawidłowe krwawienia z dróg rodnych, należy przed rozpoczęciem leczenia poddać pełnemu badaniu ginekologicznemu.
19. W leczeniu krwotocznych miesiączek u kobiet chorych na VWD zwykle w pierwszej kolejności stosuje się kwas traneksamowy lub doustne środki antykoncepcyjne. W niektórych sytuacjach konieczne jest jednak wdrożenie terapii DDAVP lub przetaczanie koncentratów FVIII/VWF.
20. W leczeniu hormonalnym krwotocznych miesiączek u młodych kobiet chorych na VWD, które aktualnie nie planują ciąży, stosuje się doustne środki antykoncepcyjne lub wkładkę uwalniającą lewonorgestrel (u kobiet, które kwalifikują się do stosowania wkładek wewnątrzmacicznych).
21. U kobiet chorych na VWD, które planują ciążę, krwotoczne miesiączki można leczyć za pomocą kwasu traneksamowego, DDAVP lub koncentratów FVIII/VWF.
22. Łyzeczkowanie jamy macicy jako jedyna metoda leczenia nadmiernych krwawień z dróg rodnych u kobiet chorych na VWD jest zwykle nieskuteczne.
23. Opiekę nad pacjentką z VWD, która planuje ciążę, powinni sprawować hematolog oraz ginekolog z oddziału patologii ciąży, mający doświadczenie w zakresie leczenia skaz krwotocznych.
24. Kobiety w ciąży chore na VWD z VWF:RCo lub FVIII:C poniżej 50 j.m./dl lub poważnymi krwawieniami w wywiadzie powinny być kierowane do ośrodka, w którym zostanie im zapewniona opieka doświadczonego oddziału położniczego, w tym opieka prenatalna. Przed zabiegami inwazyjnymi należy profilaktycznie podać DDAVP lub koncentrat FVIII/VWF. W dniu porodu aktywność VWF i FVIII należy zwiększyć powyżej 100 j.m./dl, a następnie utrzymywać powyżej 50 j.m./dl przez co najmniej 3 kolejne dni po porodzie naturalnym i co najmniej 5 dni po cięciu cesarskim.
25. Blokadę centralną można rozważyć w przypadku, gdy VWF:RCo i FVIII:C są wyższe niż 50 j.m./dl, istnieje możliwość oznaczenia VWF:RCo i FVIII:C oraz nie występują dodatkowe zaburzenia krzepnięcia krwi.
26. Ze względu na fakt, że aktywność VWF i FVIII wraca do poziomu wyjściowego w ciągu 7–21 dni po porodzie, w okresie poporodowym należy ściśle obserwować pacjentkę.
27. U chorych na nabyty zespół von Willebranda w celu wyboru optymalnego sposobu leczenia przed zabiegiem chirurgicznym konieczne może być zbadanie farmakokinetyki FVIII i VWF:RCo po podaniu DDAVP lub koncentratu FVIII/VWF.
28. U chorych na nabyty zespół von Willebranda w przypadku nieskuteczności DDAVP oraz koncentratu FVIII/VWF należy rozważyć zastosowanie IVIG, plazmaferezy, glikokortykosteroidów lub innych leków immunosupresyjnych. Podstawowe znaczenie ma jednak leczenie choroby podstawowej, leżącej u podłoża nabytego zespołu von Willebranda.

Konflikt interesów

Joanna Zdziarska — uczestniczyła w badaniach klinicznych i/lub otrzymywała wynagrodzenie za konsultacje i wygłoszone wykłady od firm: Amgen, CSL Behring, Novartis, Novo Nordisk, Roche, Sanofi, SOBI, Takeda.

Krzysztof Chojnowski — uczestniczył w badaniach klinicznych i otrzymywał wynagrodzenie za wygłoszone wykłady od firm: Amgen, CSL Behring, Novartis, Novo Nordisk, Octapharma, Pfizer, Roche, Sanofi, Shire/Takeda, SOBI.

Anna Klukowska — uczestniczyła w badaniach klinicznych i/lub otrzymywała wynagrodzenie za konsultacje i wygłoszone wykłady od firm: CSL Behring, Novo Nordisk, Roche, SOBI, Takeda.

Paweł Łaguna — uczestniczył w badaniach klinicznych i otrzymywał wynagrodzenie za wygłoszone wykłady od firm: Amgen, CSL Behring, Novo Nordisk, Roche, SOBI, Takeda.

Magdalena Łętowska — uczestniczyła w badaniach klinicznych i/lub otrzymywała wynagrodzenie za konsultacje i wygłoszone wykłady od firm: CSL Behring, Novartis, Novo Nordisk, Octapharma, Roche, SOBI, Takeda.

Andrzej Mital — uczestniczył w badaniach klinicznych i otrzymywał wynagrodzenie za wygłoszone wykłady od firm: AbbVie, Amgen, Bayer, CSL Behring, Janssen, Novartis, Novo Nordisk, Octapharma, Pfizer, Roche, Sanofi, Shire/Takeda.

Wojciech Młynarski — otrzymywał wynagrodzenie za konsultacje i wygłoszone wykłady od firm: Amgen, CSL Behring, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, Sanofi, Shire/Takeda, SOBI.

Jacek Musiał — brak konfliktu interesów.

Jacek Trelński — uczestniczył w badaniach klinicznych i otrzymywał wynagrodzenie za wygłoszone wykłady od firm: Amgen, CSL Behring, Novartis, Novo Nordisk, Octapharma, Pfizer, Roche, Sanofi, Shire/Takeda, SOBI.

Anetta Undas — brak konfliktu interesów.

Tomasz Urański — uczestniczył w badaniach klinicznych i otrzymywał wynagrodzenie za konsultacje i wygłoszone wykłady od firm: Amgen, CSL Behring, Novartis, Novo Nordisk, Octapharma, Pfizer, Roche, Sanofi, Shire/Takeda.

Jerzy Windyga — uczestniczył w badaniach klinicznych i otrzymywał wynagrodzenie za wygłoszone wykłady od firm: AlfaSigma, Bayer, CSL Behring, Novartis, Novo Nordisk, Octapharma, Pfizer, Roche, Sanofi, Shire/Takeda, SOBI, Swixx Biopharma.

Maria Podolak-Dawidziak — uczestniczyła w badaniach klinicznych oraz otrzymywała wynagrodzenie za konsultacje i wygłoszone wykłady od firm: Amgen, CSL Behring, Novartis, Novo Nordisk, Octapharma, Roche, Sanofi, Shire/Takeda, SOBI, Swixx Biopharma.

Piśmiennictwo

1. Zdziarska J, Chojnowski K, Klukowska A, et al. Postępowanie w chorobie von Willebranda. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów 2008. Medycyna Praktyczna, wyd specjalne 12/2008.
2. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). The diagnosis, evaluation, and management of von Willebrand disease. Bethesda (MD): U.S. Department of Health and Human Services.; 2007.
3. Connell NT, James PD, Brignardello-Petersen R, et al. von Willebrand disease: proposing definitions for future research. *Blood Adv.* 2021; 5(2): 565–569, doi: [10.1182/bloodadvances.2020003620](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003620), indexed in Pubmed: [33496750](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33496750/).
4. Keesler DA, Flood VH. Current issues in diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Res Pract Thromb Haemost.* 2018; 2(1): 34–41, doi: [10.1002/rth2.12064](https://doi.org/10.1002/rth2.12064), indexed in Pubmed: [30046704](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30046704/).
5. Colonne CK, Reardon B, Curnow J, et al. Why is Misdiagnosis of von Willebrand Disease Still Prevalent and How Can We Overcome It? A Focus on Clinical Considerations and Recommendations. *J Blood Med.* 2021; 12: 755–768, doi: [10.2147/JBM.S266791](https://doi.org/10.2147/JBM.S266791), indexed in Pubmed: [34429677](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34429677/).
6. Sharma R, Flood VH, Sharma R, et al. Advances in the diagnosis and treatment of Von Willebrand disease. *Blood.* 2017; 130(22): 2386–2391, doi: [10.1182/blood-2017-05-782029](https://doi.org/10.1182/blood-2017-05-782029), indexed in Pubmed: [29187375](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29187375/).
7. James PD, Connell NT, Ameer B, et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood Adv.* 2021; 5(1): 280–300, doi: [10.1182/bloodadvances.2020003265](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003265), indexed in Pubmed: [33570651](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33570651/).
8. 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, doi: [10.1182/bloodadvances.2020003264](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003264), indexed in Pubmed: [33570647](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33570647/).
9. Othman M, Gresle P, Othman M, et al. Guidance on the diagnosis and management of platelet-type von Willebrand disease: A communication from the Platelet Physiology Subcommittee of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(8): 1855–1858, doi: [10.1111/jth.14827](https://doi.org/10.1111/jth.14827), indexed in Pubmed: [32279414](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32279414/).
10. Seidzadeh O, Peyvandi F, Mannucci PM. Von Willebrand disease type 2N: An update. *J Thromb Haemost.* 2021; 19(4): 909–916, doi: [10.1111/jth.15247](https://doi.org/10.1111/jth.15247), indexed in Pubmed: [33497541](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33497541/).
11. Casonato A, Pontara E, Sartorello F, et al. Identifying type Vicenza von Willebrand disease. *J Lab Clin Med.* 2006; 147(2): 96–102, doi: [10.1016/j.lab.2005.10.002](https://doi.org/10.1016/j.lab.2005.10.002), indexed in Pubmed: [16459168](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16459168/).
12. Leebeek FWG, Atiq F. How I manage severe von Willebrand disease. *Br J Haematol.* 2019; 187(4): 418–430, doi: [10.1111/bjh.16186](https://doi.org/10.1111/bjh.16186), indexed in Pubmed: [31498884](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31498884/).
13. James PD, Lillicrap D, Mannucci PM. Alloantibodies in von Willebrand disease. *Blood.* 2013; 122(5): 636–640, doi: [10.1182/blood-2012-10-462085](https://doi.org/10.1182/blood-2012-10-462085), indexed in Pubmed: [23297130](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23297130/).
14. Franchini M, Mannucci PM. Alloantibodies in von Willebrand Disease. *Semin Thromb Hemost.* 2018; 44(6): 590–594, doi:

- [10.1055/s-0037-1607440](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29165738/), indexed in Pubmed: [29165738](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29165738/).
15. Scott M, Hay CRM, Elkhalfa S, et al. Management of pregnancy in type 3 von Willebrand disease with alloantibodies. *Br J Haematol.* 2018; 182(3): 440–442, doi: [10.1111/bjh.14805](https://doi.org/10.1111/bjh.14805), indexed in Pubmed: [28699647](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28699647/).
 16. Franchini M, Mannucci PM. Acquired von Willebrand syndrome: focused for hematologists. *Haematologica.* 2020; 105(8): 2032–2037, doi: [10.3324/haematol.2020.255117](https://doi.org/10.3324/haematol.2020.255117), indexed in Pubmed: [32554559](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32554559/).
 17. Becq A, Rahmi G, Perrod G, et al. Hemorrhagic angiodysplasia of the digestive tract: pathogenesis, diagnosis, and management. *Gastrointest Endosc.* 2017; 86(5): 792–806, doi: [10.1016/j.gie.2017.05.018](https://doi.org/10.1016/j.gie.2017.05.018), indexed in Pubmed: [28554655](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28554655/).
 18. Franchini M, Mannucci P. Gastrointestinal angiodysplasia and bleeding in von Willebrand disease. *Thromb Haemost.* 2017; 112(09): 427–431, doi: [10.1160/th13-11-0952](https://doi.org/10.1160/th13-11-0952).
 19. James AH, Eikenboom J, Federici AB. State of the art: von Willebrand disease. *Haemophilia.* 2016; 22 Suppl 5: 54–59, doi: [10.1111/hae.12984](https://doi.org/10.1111/hae.12984), indexed in Pubmed: [27405677](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27405677/).
 20. Favaloro EJ. Utility of the platelet function analyser (PFA-100/200) for exclusion or detection of von Willebrand disease: A study 22 years in the making. *Thromb Res.* 2020; 188: 17–24, doi: [10.1016/j.thromres.2020.01.029](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.01.029), indexed in Pubmed: [32036157](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32036157/).
 21. Castaman G, Goodeve A, Eikenboom J, et al. European Group on von Willebrand Disease. Principles of care for the diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Haematologica.* 2013; 98(5): 667–674, doi: [10.3324/haematol.2012.077263](https://doi.org/10.3324/haematol.2012.077263), indexed in Pubmed: [23633542](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23633542/).
 22. Baronciani L, Peyvandi F. How we make an accurate diagnosis of von Willebrand disease. *Thromb Res.* 2020; 196: 579–589, doi: [10.1016/j.thromres.2019.07.010](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.07.010), indexed in Pubmed: [31353031](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31353031/).
 23. 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, doi: [10.1111/bjh.13064](https://doi.org/10.1111/bjh.13064), indexed in Pubmed: [25113304](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25113304/).
 24. Lavin M, Aguila S, Schneppenheim S, et al. Novel insights into the clinical phenotype and pathophysiology underlying low VWF levels. *Blood.* 2017; 130(21): 2344–2353, doi: [10.1182/blood-2017-05-786699](https://doi.org/10.1182/blood-2017-05-786699), indexed in Pubmed: [28916584](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28916584/).
 25. Boender J, Kruijff MJ, Leebeek FWG. A diagnostic approach to mild bleeding disorders. *J Thromb Haemost.* 2016; 14(8): 1507–1516, doi: [10.1111/jth.13368](https://doi.org/10.1111/jth.13368), indexed in Pubmed: [27208505](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27208505/).
 26. Ryzd N, Grabell J, Lillicrap D, et al. Changes in von Willebrand factor level and von Willebrand activity with age in type 1 von Willebrand disease. *Haemophilia.* 2015; 21(5): 636–641, doi: [10.1111/hae.12664](https://doi.org/10.1111/hae.12664), indexed in Pubmed: [25756206](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25756206/).
 27. Atiq F, Meijer K, Eikenboom J, et al. WiN study group. Comorbidities associated with higher von Willebrand factor (VWF) levels may explain the age-related increase of VWF in von Willebrand disease. *Br J Haematol.* 2018; 182(1): 93–105, doi: [10.1111/bjh.15277](https://doi.org/10.1111/bjh.15277), indexed in Pubmed: [29767844](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29767844/).
 28. Sanders YV, Giezenaar MA, Laros-van Gorkom BAP, et al. WiN study group. von Willebrand disease and aging: an evolving phenotype. *J Thromb Haemost.* 2014; 12(7): 1066–1075, doi: [10.1111/jth.12586](https://doi.org/10.1111/jth.12586), indexed in Pubmed: [24750783](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24750783/).
 29. Favaloro EJ. Utility of the von Willebrand factor collagen binding assay in the diagnosis of von Willebrand disease. *Am J Hematol.* 2017; 92(1): 114–118, doi: [10.1002/ajh.24556](https://doi.org/10.1002/ajh.24556), indexed in Pubmed: [27622788](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27622788/).
 30. Bodó I, Eikenboom J, Montgomery R, et al. von Willebrand factor Subcommittee of the Standardization and Scientific Committee of the International Society for Thrombosis and Haemostasis. Platelet-dependent von Willebrand factor activity. Nomenclature and methodology: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2015; 13(7): 1345–1350, doi: [10.1111/jth.12964](https://doi.org/10.1111/jth.12964), indexed in Pubmed: [25858564](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25858564/).
 31. Flood VH, Gill JC, Christopherson PA, et al. Comparison of type I, type III and type VI collagen binding assays in diagnosis of von Willebrand disease. *J Thromb Haemost.* 2012; 10(7): 1425–1432, doi: [10.1111/j.1538-7836.2012.04747.x](https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04747.x), indexed in Pubmed: [22507643](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22507643/).
 32. Mezzano D, Quiroga T. Diagnostic challenges of inherited mild bleeding disorders: a bait for poorly explored clinical and basic research. *J Thromb Haemost.* 2019; 17(2): 257–270, doi: [10.1111/jth.14363](https://doi.org/10.1111/jth.14363), indexed in Pubmed: [30562407](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30562407/).
 33. Szederjesi A, Baronciani L, Budde U, et al. Comparison of von Willebrand factor platelet-binding activity assays: ELISA overreads type 2B with loss of HMW multimers. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(10): 2513–2523, doi: [10.1111/jth.14971](https://doi.org/10.1111/jth.14971), indexed in Pubmed: [32573891](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32573891/).
 34. Favaloro EJ. Commentary on the ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of VWD: reflections based on recent contemporary test data. *Blood Adv.* 2022; 6(2): 416–419, doi: [10.1182/bloodadvances.2021005946](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021005946), indexed in Pubmed: [34724706](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34724706/).
 35. Lillicrap D. von Willebrand disease: advances in pathogenetic understanding, diagnosis, and therapy. *Blood.* 2013; 122(23): 3735–3740, doi: [10.1182/blood-2013-06-498303](https://doi.org/10.1182/blood-2013-06-498303), indexed in Pubmed: [24065240](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24065240/).
 36. Swami A, Kaur V. von Willebrand Disease: A Concise Review and Update for the Practicing Physician. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2017; 23(8): 900–910, doi: [10.1177/1076029616675969](https://doi.org/10.1177/1076029616675969), indexed in Pubmed: [27920237](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27920237/).
 37. Kruse-Jarres R, Johnsen J. How I treat type 2B von Willebrand disease. *Blood.* 2018; 131(12): 1292–1300, doi: [10.1182/blood-2017-06-742692](https://doi.org/10.1182/blood-2017-06-742692), indexed in Pubmed: [29378695](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29378695/).
 38. Miesbach W. Perioperative management for patients with von Willebrand disease: Defining the optimal approach. *Eur J Haematol.* 2020; 105(4): 365–377, doi: [10.1111/ejh.13462](https://doi.org/10.1111/ejh.13462), indexed in Pubmed: [32496614](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32496614/).
 39. Kasper CK. Hemophilia of Georgia, U.S.A. Protocols for the treatment of haemophilia and von Willebrand disease. *Haemophilia.* 2000; 6 Suppl 1: 84–93, indexed in Pubmed: [10982273](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10982273/).
 40. Tosetto A, Castaman G. How I treat type 2 variant forms of von Willebrand disease. *Blood.* 2015; 125(6): 907–914, doi: [10.1182/blood-2014-08-551960](https://doi.org/10.1182/blood-2014-08-551960), indexed in Pubmed: [25477497](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25477497/).
 41. Peyvandi F, Kouides P, Turecek PL, et al. Evolution of replacement therapy for von Willebrand disease: From plasma fraction to recombinant von Willebrand factor. *Blood Rev.* 2019; 38: 100572, doi: [10.1016/j.blre.2019.04.001](https://doi.org/10.1016/j.blre.2019.04.001), indexed in Pubmed: [31229334](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31229334/).
 42. Peng HT. Hemostatic agents for prehospital hemorrhage control: a narrative review. *Mil Med Res.* 2020; 7(1): 13, doi: [10.1186/s40779-020-00241-z](https://doi.org/10.1186/s40779-020-00241-z), indexed in Pubmed: [32209132](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32209132/).
 43. Martinowitz U, Schulman S, Horoszowski H, et al. Role of fibrin sealants in surgical procedures on patients with hemostatic disorders. *Clin Orthop Relat Res.* 1996(328): 65–75, doi: [10.1097/00003086-199607000-00013](https://doi.org/10.1097/00003086-199607000-00013), indexed in Pubmed: [8653980](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8653980/).

44. Rodriguez-Merchan E. Fibrin glue for local haemostasis in haemophilia surgery. *Hospital Practice*. 2017; 45(5): 187–191, doi: [10.1080/21548331.2017.1384689](https://doi.org/10.1080/21548331.2017.1384689), indexed in Pubmed: [28942686](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28942686/).
45. Chiara O, Cimbanassi S, Bellanova G, et al. A systematic review on the use of topical hemostats in trauma and emergency surgery. *BMC Surg*. 2018; 18(1): 68, doi: [10.1186/s12893-018-0398-z](https://doi.org/10.1186/s12893-018-0398-z), indexed in Pubmed: [30157821](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30157821/).
46. Sanders YV, de Wee EM, Meijer K, et al. WiN Study Group. Reduced prevalence of arterial thrombosis in von Willebrand disease. *J Thromb Haemost*. 2013; 11(5): 845–854, doi: [10.1111/jth.12194](https://doi.org/10.1111/jth.12194), indexed in Pubmed: [23506463](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23506463/).
47. Seaman CD, Yabes J, Comer DM, et al. Does deficiency of von Willebrand factor protect against cardiovascular disease? Analysis of a national discharge register. *J Thromb Haemost*. 2015; 13(11): 1999–2003, doi: [10.1111/jth.13142](https://doi.org/10.1111/jth.13142), indexed in Pubmed: [26368360](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26368360/).
48. Hassan SA, Amer S, Qureshi W, et al. Treating symptomatic coronary artery disease in patients with Von Willebrand disease. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2013; 6(3-4): 101–104, doi: [10.1016/j.hemonc.2013.08.004](https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2013.08.004), indexed in Pubmed: [24096142](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24096142/).
49. Fogarty PF, Blair A, Vega R, et al. Interventional therapies and in-hospital outcomes in acute coronary syndromes complicated by von Willebrand disease. *Haemophilia*. 2017; 23(3): 400–407, doi: [10.1111/hae.13149](https://doi.org/10.1111/hae.13149), indexed in Pubmed: [27976460](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27976460/).
50. Martin K, Key NS. How I treat patients with inherited bleeding disorders who need anticoagulant therapy. *Blood*. 2016; 128(2): 178–184, doi: [10.1182/blood-2015-12-635094](https://doi.org/10.1182/blood-2015-12-635094), indexed in Pubmed: [27106121](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27106121/).
51. Yaish H. Inhibitors to Von Willebrand Factor in Type 3 Von Willebrand Disease (VWD). *Biomed J Sci & Tech Res*. 2017; 1(3): 552–555, doi: [10.26717/bjstr.2017.01.000242](https://doi.org/10.26717/bjstr.2017.01.000242).
52. Faganel Kotnik B, Strandberg K, Debeljak M, et al. von Willebrand factor alloantibodies in type 3 von Willebrand disease. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2020; 31(1): 77–79, doi: [10.1097/MBC.0000000000000865](https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000000865), indexed in Pubmed: [31714257](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31714257/).
53. Nummi V, Lehtinen E, Mäkiperna A, et al. Intravenous immunoglobulin treatment in a type 3 von Willebrand disease patient with alloantibodies and a life-threatening gastrointestinal bleed. *Haemophilia*. 2019; 25(4): e291–e293, doi: [10.1111/hae.13765](https://doi.org/10.1111/hae.13765), indexed in Pubmed: [31050121](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31050121/).
54. Pergantou H, Xafaki P, Adamtziki E, et al. The challenging management of a child with type 3 von Willebrand disease and antibodies to von Willebrand factor. *Haemophilia*. 2012; 18(3): e66–e67, doi: [10.1111/j.1365-2516.2012.02799.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2012.02799.x), indexed in Pubmed: [22531022](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22531022/).
55. Charlebois J, Rivard GÉ, St-Louis J. Management of acquired von Willebrand syndrome. *Transfus Apher Sci*. 2018; 57(6): 721–723, doi: [10.1016/j.transci.2018.10.012](https://doi.org/10.1016/j.transci.2018.10.012), indexed in Pubmed: [30401518](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30401518/).
56. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co-authors. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020; 26 Suppl 6: 1–158, doi: [10.1111/hae.14046](https://doi.org/10.1111/hae.14046), indexed in Pubmed: [32744769](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32744769/).
57. Harrison P, Mackie I, Mumford A, et al. Guidelines for the laboratory investigation of heritable disorders of platelet function. *Br J Haematol*. 2011; 155(1): 30–44, doi: [10.1111/j.1365-2141.2011.08793.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08793.x), indexed in Pubmed: [21790527](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21790527/).
58. Israels SJ. Laboratory testing for platelet function disorders. *Int J Lab Hematol*. 2015; 37 Suppl 1: 18–24, doi: [10.1111/ijlh.12346](https://doi.org/10.1111/ijlh.12346), indexed in Pubmed: [25976956](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25976956/).
59. Gosselin RC, Marlar RA. Preanalytical Variables in Coagulation Testing: Setting the Stage for Accurate Results. *Semin Thromb Hemost*. 2019; 45(5): 433–448, doi: [10.1055/s-0039-1692700](https://doi.org/10.1055/s-0039-1692700), indexed in Pubmed: [31291676](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31291676/).