

# Journal of Transfusion Medicine

ISSN 1689-6017  
e-ISSN 2080-1505

Rok 2022, tom 15, nr 2

## Management of von Willebrand disease. Recommendations of the Hemostasis Group of the Polish Society of Hematology and Transfusiology (2022)

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

*Joanna Zdziarska, Krzysztof Chojnowski, Anna Klukowska, Paweł Łaguna, Magdalena Łętowska, Andrzej Mital, Wojciech Młynarski, Jacek Musiał, Jacek Treliński, Anetta Undas, Tomasz Urański, Jerzy Windyga, Maria Podolak-Dawidziak*

## Patient with bleeding diathesis in the emergency room: principles of management

*Zasady postępowania z pacjentem z podejrzeniem skazy krwotocznej na szpitalnym oddziale ratunkowym (SOR)*

*Jerzy Windyga*

## Impact of regular blood donation on the human body; donors' perspective. Donors' opinion on side effects of regular blood donation on human body

*Wpływ regularnego oddawania krwi na organizm ludzki w opinii honorowych dawców krwi. Następstwa oddawania krwi w opinii krwiodawców*

*Dawid Makowicz, Renata Dziubaszewska, Katarzyna Lisowicz, Natalia Makowicz*

## DOAC — not for everyone, and sometimes at different dose

*DOAC — nie u każdego i czasem w innych dawkach*

*Jacek Musiał*

## The molecular basis of hemophilia B

*Molekularne uwarunkowania hemofilii B*

*Edyta Odnoczek, Daria Malarczyk, Agata Adamiec*

**Haemate® P**

czynnik von Willebranda/czynnik VIII

**Haemate® P – zawsze, gdy  
Maria potrzebuje go najbardziej**

25 tysięcy podań leku rocznie na całym świecie.

35 lat doświadczeń popartych dowodami w skutecznej kontroli krwawień.  
Sprawdzone rozwiązanie dla Twojego pacjenta z chorobą von Willebranda.**HAEMATE® P – ZŁOTY STANDARD W LECZENIU CHOROBY VON WILLEBRANDA<sup>1-5</sup>****PONAD 35 LAT HAEMATE® P – ZŁOTY STANDARD  
W LECZENIU CHOROBY VON WILLEBRANDA<sup>1-5</sup>**

- ▶ Duża skuteczność, oceniona jako **doskonała / dobra** u 95-100% pacjentów leczonych z powodu choroby von Willebranda (VWD)<sup>6</sup>
- ▶ Duża skuteczność w leczeniu **na żądanie oraz w profilaktyce i profilaktyce okołozabiegowej**<sup>6-10</sup>
- ▶ Duża zawartość czynnika von Willebranda (VWF/FVIII = 2,4/1)<sup>3,11</sup> **minimalizuje ryzyko akumulacji czynnika VIII**<sup>5,12,13</sup>
- ▶ **Duża zawartość multimerów czynnika von Willebranda o wysokiej masie cząsteczkowej**, zbliżonej do zawartości w ludzkim osoczu<sup>1,2</sup>, związana jest z wysoką aktywnością kofaktora rystocetyny (VWF:RCo), wiązania kolagenu (VWF:CB) oraz prawidłową hemostazą<sup>4,14</sup>
- ▶ Może być **skutecznie stosowany w postępowaniu z chorym na hemofilię powikłaną inhibitorem**, poprzez indukcję tolerancji immunologicznej (*immune tolerance induction*, ITI)<sup>15,16</sup>
- ▶ Skuteczny w **nabytej postaci choroby von Willebranda**<sup>5,17</sup>

1. Bertorp E. *European Journal of Haematology* 2008; 80 (Suppl. 70), 3-35. 2. Bertorp E. *Thrombosis Research* 2009; 124(Suppl. 1): S11-S14. 3. Miesbach W. et al. *Thrombosis Research* 2015; 135: 479-484. 4. Budde U. et al. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 2006; 32(6): 626-635. 5. Mittal A. *Acta Haematol Pol* 2017; 48(2): 125-129. 6. Lillcrap D. et al. *Thrombosis and Haemostasis* 2002; 87: 224-230. 7. Federici et al. *Haematologica* 2007; 92: 944-95. 8. Lethagen S. et al. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2007; 5: 1420-1430. 9. Coppola A. et al. *Haemophilia* 2006; 12(1): 90-4. 10. Gill J. C. et al. *Haemophilia* 2011; 17: 895-905. 11. Charakterystyka Produktu Leczniczego Haemate P. 12. Raquet E. et al. *Haemophilia* 2011; 17: 808-814. 13. Raquet E. et al. *Blood Coagulation Fibrinolysis* 2015; 26(5): 515-521. 14. Mannucci P. M. et al. *New Eng J of Medicine* 2004; 351: 683-694. 15. Escuriola Ettingshausen C., Kreuz W. *Haemophilia* 2014; 20: 333-339. 16. Rothschild C. et al. *Haemophilia* 2013; 19: 281-286. 17. Frank RD. et al. *Am J Hematol* 2002; 70: 64-71.

## SKRÓCONA INFORMACJA O PRODUKCIE LECZNICZYM

**Nazwa produktu leczniczego:** Haemate P 250 j.m FVIII/600 j.m. VWF, Haemate P 500 j.m FVIII/1200 j.m VWF, Haemate P 1000 j.m. FVIII/2400 j.m VWF. **Skład jakościowy i ilościowy:** Każda fiolka produktu Haemate P 250 /600 j.m. zawiera nominalnie: 250 j.m. ludzkiego VIII czynnika krzepnięcia krwi (FVIII), 600 j.m. ludzkiego czynnika von Willebranda (VWF). Po rekonstytucji w 5 ml wody do wstrzykiwań roztwór zawiera 50 j.m./ml FVIII i 120 j.m./ml VWF. Każda fiolka produktu Haemate P 500/1200 j.m. zawiera nominalnie: 500 j.m. FVIII, 1200 j.m. VWF. Po rekonstytucji w 10 ml wody do wstrzykiwań roztwór zawiera 50 j.m./ml FVIII i 120 j.m./ml VWF. Każda fiolka produktu Haemate P 1000/2400 j.m. zawiera nominalnie: 1000 j.m. FVIII. 2400 j.m. VWF. Po rekonstytucji w 15 ml wody do wstrzykiwań roztwór zawiera 66,6 j.m./ml FVIII i 160 j.m./ml VWF. Moc czynnika VIII (j.m.) określa się przy użyciu metody chromogennej zgodnej z Farmakopeą Europejską. Swoista aktywność FVIII wynosi około 2-6 j.m. czynnika VIII/mg białka. Moc czynnika VWF (j.m.) jest mierzona zgodnie z aktywnością kofaktora ristocetyny (VWF:RCo) w porównaniu do Międzynarodowego Wzorca (WHO) dla koncentratu czynnika von Willebranda. Swoista aktywność VWF Haemate P wynosi ok. 5 – 17 j.m. VWF:RCo/mg białka. Haemate P jest wytwarzany z ludzkiego osocza. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Sód: Haemate P 250/600 j.m. oraz Haemate P 500 /1200 j.m. zawiera około 113 mmol/l (2,6 mg/ml), Haemate P 1000 /2400 j.m. zawiera około 150 mmol/l (3,5 mg/ml). **Postać farmaceutyczna:** Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji. Białe proszki i bezbarwne, klarowne rozpuszczalniki do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / infuzji. **Wskazania do stosowania: Choroba von Willebranda (VWD):** Profilaktyka i leczenie krwotoków lub krwawień powstających w trakcie zabiegów operacyjnych w przypadkach, gdy leczenie desmopresyną (DDAVP) jest nieskuteczne lub przeciwwskazane. **Hemofilia A (wrodzony niedobór VIII czynnika):** Profilaktyka i leczenie krwawień u pacjentów z hemofilią A. Produkt może być stosowany w terapii nabytego niedoboru VIII czynnika oraz w leczeniu pacjentów, u których występują przeciwciała przeciw VIII czynnikiem. **Dawkowanie i sposób podawania:** Leczenie VWD i hemofilii A wymaga nadzoru lekarza doświadczanego w leczeniu zaburzeń hemostatycznych. **Dawkowanie:** Choroba von Willebranda: Ważne, aby obliczać dawkę używając podanej liczby jednostek międzynarodowych (j.m.) VWF: RCo. Zazwyczaj 1 j.m./kg VWF:RCo podnosi poziom VWF:RCo w krwioobiegach o 0,02 j.m./ml (2%). Powinno się osiągnąć poziomy VWF:RCo rzędu > 0,6 j.m./ml (60%) i FVIII:C rzędu > 0,4 j.m./ml (40%). Zazwyczaj do uzyskania hemostazy zaleca się 40-80 j.m. czynnika von Willebranda (VWF:RCo)/kg i 20-40 j.m. FVIII:C/kg m.c. Może zaistnieć konieczność podania wstępnej dawki 80 j.m./kg czynnika von Willebranda, szczególnie u pacjentów chorych na 3 typ choroby von Willebranda, gdzie utrzymanie odpowiednich poziomów może wymagać większych dawek, niż w przypadku innych typów choroby von Willebranda. Profilaktyka krwotoku w przypadku operacji lub ciężkiego urazu: W celach profilaktyki nadmiernych krwawień podczas lub po operacji podawanie preparatu należy rozpocząć 1-2 godz. przed zabiegiem operacyjnym. Następnie należy powtarzać podawanie określonej dawki co 12-24 godz. Dawka i długość leczenia zależą od klinicznego stanu pacjenta, typu i wielkości krwawienia oraz poziomów VWF:RCo i FVIII:C. Stosując produkt z czynnikiem Willebranda, zawierający VIII czynnik, lekarz prowadzący powinien być świadom, że długotrwałe leczenie preparatem może spowodować nadmierny wzrost poziomu FVIII:C. Po 24-48 godz. leczenia, w celu uniknięcia niekontrolowanego wzrostu poziomu FVIII:C należy rozważyć zmniejszenie dawek i/lub wydłużenie okresu pomiędzy podaniem kolejnych dawek. **Dzieci i młodzież:** Dawkowanie u dzieci jest uzależnione od masy ciała. Ogólnie rzecz biorąc, należy postępować wg tych samych zasad, co w przypadku dawkowania u osób dorosłych. Częstotliwość podawania powinna zależeć od klinicznej skuteczności leku u danego pacjenta. Hemofilia A: W czasie leczenia należy właściwie oznaczyć poziomy VIII czynnika w celu odmierzenia właściwej dawki, która ma być podana pacjentowi oraz częstotliwości powtarzanych wlewo. Reakcje poszczególnych pacjentów na VIII czynnik mogą być zróżnicowane, z uwagi na różne poziomy odzysku oraz różne czasy półtrwania. Dawkowanie w oparciu o masę ciała może wymagać dostosowania w przypadku pacjentów z nadwagą lub niedowagą. Szczególnie w przypadku poważniejszych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest dokładne monitorowanie terapii substytucyjnej poprzez kontrolę procesu krzepnięcia (poziomy aktywności VIII czynnika w osoczu). Pacjenci powinni być obserwowani pod kątem pojawienia się u nich inhibitorów VIII czynnika. Dawkowanie i czas trwania terapii zastępczej są zależne od tego, jak duży jest niedobór VIII czynnika od lokalizacji i zakresu krwawienia oraz od stanu klinicznego danego pacjenta. Ważne, aby obliczać dawkę używając podanej liczby jednostek międzynarodowych (j.m.) VWF: RCo. Liczba podanych jednostek VIII czynnika wyraża się w jednostkach międzynarodowych (j.m.), związanych z obecną normą WHO, dotyczącą produktów zawierających VIII czynnik. Działanie VIII czynnika w osoczu jest wyrażone jako procent (w odniesieniu do normalnego osocza ludzkiego) lub w jednostkach międzynarodowych (w odniesieniu do międzynarodowej normy dot. VIII czynnika w osoczu). Jedna j.m. aktywności VIII czynnika jest równa ilości VIII czynnika w jednym ml normalnego ludzkiego osocza. **Leczenie na żądanie:** Przeliczenie wymaganej dawki VIII czynnika opiera się na empirycznym stwierdzeniu, że 1 j.m. VIII czynnika na 1 kg masy ciała zwiększa aktywność osoczkowego VIII czynnika o ok. 2% normalnego działania (2 j.m./dl). Wymagane dawkowanie przeliczane jest wg następującego wzoru: **Wymagana liczba jednostek = masa ciała [kg] x pożądany wzrost poziomu VIII czynnika [%] lub j.m./dl x 0,5.** Ilość wymagana do podania oraz częstotliwość podawania należy zawsze uzależnić od skuteczności klinicznej leku u poszczególnych pacjentów. W razie wystąpienia następujących przypadków krwawienia, aktywność VIII czynnika nie powinna spaść poniżej podanych wartości dla aktywności w osoczu (w % lub j.m./dl) w odpowiadającym okresie. W przypadku krwawień i operacji chirurgicznych dawkowanie preparatu można oprzeć na wytycznych podanych w tabelce w pkt. 4.2 Charakterystyki Produktu Leczniczego (CHPL). **Profilaktyka:** W celach profilaktyki długoterminowej krwawień u pacjentów z ostrą postacią hemofilii A - zwyczajowa dawka wynosi 20 do 40 j.m. VIII czynnika na kg masy ciała co 2-3 dni. W niektórych przypadkach, szczególnie u pacjentów w młodym wieku, konieczne jest podawanie tego czynnika częściej lub w większych dawkach. Brak danych pochodzących z badań klinicznych, dotyczących dawkowania Haemate P u dzieci. **Sposób podawania:** Do podawania dożylnego. Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6. CHPL. Produkt po rekonstytucji, a przed podaniem należy ogrzać do temperatury pokojowej lub temperatury ciała. Wstrzykiwać dożylnie powoli, tempo infuzji/wstrzyknięcia dostosować do stanu pacjenta. Produkt po wprowadzeniu do strzykawki, powinien zostać użyty natychmiast. W przypadku gdy należy podać większe ilości produktu może on zostać podany w postaci infuzji. W tym celu należy przenieść produkt po rekonstytucji do odpowiedniego zestawu do wlewo. Tempo wstrzyknięcia lub infuzji nie powinno przekraczać 4 ml/min. Należy obserwować pacjenta w czasie podawania leku. Jeśli wystąpi jakakolwiek reakcja niepożądana, która może być związana z podaniem Haemate P tempo podawania należy zmniejszyć lub wstrzymać podawanie, w zależności od stanu klinicznego pacjenta. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** W celu polepszenia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych, nazwa oraz numer serii podawanego produktu powinny być odnotowane. Nadwrażliwość: Możliwe jest wystąpienie reakcji nadwrażliwości typu alergicznego. W przypadku wystąpienia tych objawów należy przerwać natychmiast podawanie produktu i skontaktować się z lekarzem. Pacjentów należy poinformować o wczesnych sygnałach nadwrażliwości, jak pokrzywka, uogólniona pokrzywka, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, spadek ciśnienia tętniczego i anafilaksja. W przypadku wstrząsu należy przestrzegać aktualnych wytycznych dotyczących terapii wstrząsu. Haemate 250 j.m FVIII/600 j.m VWF zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na fiolkę, więc można uznać iż jest zasadniczo „wolny od sodu”. Haemate 500 j.m FVIII/1200 j.m VWF zawiera 26 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 1,3% zalecanej przez WHO maksymalnej dziennej dawki 2 g sodu dla osoby dorosłej. Haemate 1000 j.m FVIII/2400 j.m VWF zawiera 52,5 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 2,6% zalecanej przez WHO maksymalnej dziennej dawki 2 g sodu dla osoby dorosłej. Choroba von Willebranda: Istnieje ryzyko powikłań zakrzepowych z zatorami płuc łącznie, szczególnie u pacjentów, u których stwierdzono czynniki ryzyka kliniczne lub morfologiczne (np. okresy okołoperacyjne bez prowadzenia profilaktyki przeciwzakrzepowej,

# 15778\_Haemate

przedłużające się unieruchomienia, otyłość, przedawkowanie, nowotwór). W związku z tym pacjentów znajdujących się w grupie ryzyka należy obserwować na okoliczność wczesnych objawów zakrzepicy. Należy rozpocząć profilaktykę żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych, zgodnie z aktualnymi zaleceniami. Podając pacjentowi produkt VWF lekarz prowadzący powinien być świadom, że długotrwałe leczenie może spowodować nadmierny wzrost FVIII:C. U pacjentów otrzymujących produkty VWF zawierające czynnik FVIII, należy badać poziom FVIII:C w osoczu w celu niedopuszczenia do utrzymujących się nadmiernych poziomów FVIII:C w osoczu, ponieważ mogą one zwiększać ryzyko zakrzepicy. Należy rozważyć włączenie środków przeciwzakrzepowych. U pacjentów chorujących na chorobę von Willebranda (VWD), zwłaszcza typ 3 choroby, mogą pojawić się neutralizujące przeciwciała (inhibitory) przeciwko VWF. Jeśli nie uzyskano oczekiwanych poziomów aktywności VWR:RCo, lub jeśli krwawienie nie zostało zatrzymane właściwą dawką, należy przeprowadzić test w kierunku obecności inhibitora VWF. U pacjentów z wysokimi poziomami inhibitora terapia może być nieskuteczna i należy rozważyć inne opcje leczenia. Hemofilia A. **Inhibitory:** Wytwarzanie neutralizujących przeciwciał (inhibitorów) przeciw czynnikowi VIII jest znanym powikłaniem w leczeniu osób z hemofilią typu A. Inhibitory te są zazwyczaj immunoglobulinami IgG skierowanymi przeciwko aktywności prokoagulacyjnej czynnika VIII, którą oznacza się w jednostkach Bethesda (Bethesda Units = BU) na mililitr osocza stosując test zmodyfikowany. Ryzyko wytworzenia inhibitorów jest zależne od ciężkości choroby oraz okresu ekspozycji na czynnik VIII, przy czym ryzyko to jest najwyższe podczas pierwszych 50 dni ekspozycji, ale trwa ono przez całe życie, chociaż pojawia się niezbyt często. Istotność kliniczna wytwarzania inhibitorów będzie zależała od miana inhibitorów, przy czym, stwarzają mniejsze ryzyko niewystarczającej odpowiedzi klinicznej niż inhibitory o wysokim mianie. Ogólnie, wszyscy pacjenci leczeni produktami czynnika krzepnięcia VIII muszą być dokładnie monitorowani, pod względem wytwarzania inhibitorów, poprzez obserwację stanu klinicznego i ocenę badań laboratoryjnych. Jeśli pomimo zastosowania odpowiedniej dawki nie udaje się osiągnąć oczekiwanego poziomu aktywności czynnika VIII w osoczu lub nie można opanować krwawienia, należy wykonać badanie oceniające obecność inhibitorów czynnika VIII. U pacjentów ze znacząco aktywnością inhibitora leczenie czynnikiem VIII może być nieskuteczne i należy rozważyć inne możliwości terapii. Leczenie takich pacjentów należy prowadzić pod kierunkiem lekarzy doświadczonych w leczeniu hemofilii i inhibitorów czynnika VIII. **Ocena bezpieczeństwa pod kątem zanieczyszczeń wirusowych:** Standardowe środki stosowane w celu przeciwdziałania zakażeniom, wynikającym ze stosowania produktów leczniczych przygotowanych z krwi i osocza ludzkiego, obejmują właściwy dobór dawców, badanie poszczególnych donacji oraz puli osocza na obecność swoistych markerów zakażenia oraz stosowanie procedur inaktywacji/ usuwania wirusów na etapie produkcji. Mimo tego, stosując terapię przy użyciu środków farmaceutycznych produkowanych na bazie ludzkiej krwi lub osocza nie da się całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia czynników zakaźnych. Dotyczy to także nieznanych lub niedawno poznanych wirusów i innych patogenów. Wyżej wspomniane metody są uważane za skuteczne w stosunku do zapobiegania przenoszeniu wirusów otoczkowych, takich jak wirus ludzkiego niedoboru odporności (HIV), wirus zapalenia wątroby typu B (HBV) i wirus zapalenia wątroby typu C (HCV) oraz do takich wirusów bezotoczkowych jak wirus zapalenia wątroby typu A (HAV). Podjęte środki mogą mieć ograniczoną skuteczność wobec wirusów bezotoczkowych, takich jak parwowirus B19. Zakażenie parwowirusem B19 może mieć poważne skutki dla kobiet w ciąży (zakażenie płodu) i osób z niedoborem odporności lub zwiększoną erytropoezą (np. anemia hemolityczna). Należy rozważyć szczepienie (zapalenie wątroby typu A i B) w przypadku pacjentów, którzy regularnie/okresowo otrzymują produkty FVIII/VWF wytworzone na bazie ludzkiego osocza. **Wpływ na płodność, ciążę i laktację:** Badania na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu na reprodukcję z użyciem Haemate P nie były prowadzone. **Choroba von Willebranda:** Inaczej jest w przypadku choroby VWB z uwagi na jej dziedziczność autosomalną. Kobiety są w tym przypadku nawet bardziej narażone niż mężczyźni, z powodu występowania u nich dodatkowych krwawień powodujących ryzyko, jak menstruacja, ciąża, poród, urodzenie dziecka czy komplikacje ginekologiczne. Na podstawie doświadczeń gromadzonych po wprowadzeniu preparatu na rynek zaleca się substytucję VWF w leczeniu i profilaktyce silnych krwawień. Brak badań klinicznych dotyczących terapii substytucyjnej VWF u kobiet w ciąży lub karmiących. **Hemofilia A:** Z uwagi na rzadkie występowanie hemofilii A u kobiet brak badań dotyczących stosowania VIII czynnika podczas ciąży i karmienia piersią. W związku z tym VWF i FVIII powinny być stosowane podczas ciąży i laktacji tylko jeżeli istnieją wyraźne wskazania. Haemate P nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. **Działania niepożądane:** Poniższe dane na temat działań niepożądanych są oparte na doświadczeniach zebranych po wprowadzeniu produktu na rynek. Podczas leczenia Haemate P u młodzieży i dorosłych mogą wystąpić następujące działania niepożądane: reakcje nadwrażliwości lub alergiczne, epizody zakrzepowo-zatorowe oraz gorączka. Ponadto u pacjentów może dojść do powstania inhibitorów FVIII i VWF. Działania niepożądane obserwowane bardzo rzadko (< 1/10 000): inhibicja czynnika VWF, gorączka, nadwrażliwość (reakcje alergiczne), zakrzepica, epizody zakrzepowo-zatorowe; częstotść nie znana (częstotść nie może być określona na podstawie dostępnych danych): hiperwolemia, hemoliza. Inhibicja czynnika FVIII u pacjentów uprzednio leczonych - niezbyt często (> 1/1 000 do < 1/100), u pacjentów uprzednio nieleczonych: bardzo często: (≥ 1/10); częstotliwość opiera się na badaniach wszystkich produktów FVIII, które obejmowały pacjentów z ciężką hemofilią typu A. Opis wybranych reakcji niepożądanych: Jeśli niezbędne jest podawanie dużych dawek lub częste podawanie, lub gdy obecne są inhibitory lub w przypadku opieki przed- i kooperacyjnej, wszystkich pacjentów należy obserwować w kierunku hiperwolemii. Ponadto pacjentów z grupami krwi A, B i AB należy obserwować w kierunku objawów hemolizy wewnątrznaczyniowej i/lub zmniejszających się wartości hematokrytu. Bardzo rzadkie przypadki gorączki. Bardzo rzadko może wystąpić nadwrażliwość lub reakcje alergiczne (które mogą obejmować obrzęk naczyń ruchomych, uczucie pieczenia i kłucia w miejscu iniekcji, dreszcze, zaczerwienienie twarzy, pokrzywka uogólniona, ból głowy, skórny objaw alergiczny (pokrzywka), spadek ciśnienia tętniczego, letarg, nudności, niepokój, tachykardia, ucisk w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech), które w niektórych przypadkach mogą doprowadzić do ostrej anafilaksji (w tym wstrząsu). U pacjentów cierpiących na VWD, zwłaszcza typ 3 choroby, mogą bardzo rzadko pojawić się neutralizujące przeciwciała (inhibitory) przeciwko VWF. Objawem obecności inhibitorów jest niewystarczająca reakcja kliniczna. Przeciwciała wytrącają się i mogą pojawić się przy reakcjach anafilaktycznych. W związku z tym pacjenci, u których zaobserwowano reakcję anafilaktyczną powinni być poddani badaniu na obecność inhibitora. W takich przypadkach zaleca się kontakt ze specjalistycznym ośrodkiem leczenia hemofilii. Bardzo rzadko istnieje ryzyko epizodów zakrzepowych / zakrzepowo-zatorowych (z zatorowością płucną włącznie). U pacjentów otrzymujących produkty VWF utrzymujące się nadmierne poziomy FVIII:C w osoczu mogą zwiększyć ryzyko powikłań zakrzepowych. Wytwarzanie przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) może występować u pacjentów z hemofilią A leczonych czynnikiem VIII, w tym produktem leczniczym Haemate P. Jeżeli wystąpią takie inhibitory, może się to objawiać jako niewystarczająca odpowiedź kliniczna. W takich przypadkach zaleca się kontakt ze specjalistycznym ośrodkiem leczenia hemofilii. Częstość, rodzaj i nasilenie reakcji niepożądanych u dzieci są porównywalne, jak u dorosłych. Nie zarejestrowano objawów przedawkowania VWF i FVIII. Jednakże nie można wykluczyć ryzyka zakrzepicy w przypadku zastosowania nadzwyczaj wysokich dawek, zwłaszcza produktów VWF zawierających FVIII w wysokim stężeniu. **Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania:** Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Nie zamrażać. Przechowywać fiołki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania patrz pkt. 6.6 ChPL. **Podmiot odpowiedzialny:** CSL Behring GmbH, Emil-von-Behring Str. 76, 35041 Marburg, Niemcy. **Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:** 4699; 4700; 4701 wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. **Kategoria dostępności:** Produkt leczniczy stosowany w lecznictwie zamkniętym L.z. **Uwaga:** Przed zastosowaniem leku należy zapoznać się z aktualną CHPL dostępną u przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego: CSL Behring sp. z o.o., ul. A. Branickiego 17, 02-972 Warszawa, tel.: +48 22 213 22 65, faks.: +48 22 213 22 69.

# Journal of Transfusion Medicine



Rok 2022, tom 15, nr 2

ISSN 1689-6017  
e-ISSN 2080-1505

**Redaktor naczelna:** Magdalena Łętowska  
**Zastępca redaktora naczelnego:** Jerzy Windyga  
**Sekretarz redakcji:** Krystyna Dudziak  
**Redaktor prowadzący:** Izabela Hallmann  
**Redaktorzy działów:**  
**Transfuzjologia kliniczna:** Ryszard Pogłód  
**Transfuzjologia laboratoryjna:** Piotr Grabarczyk  
**Hematologia i Hemostaza:** Jerzy Windyga

#### Rada Naukowa:

Jean Pierre Allain (Anglia), Margarida Amil Diaz (Portugalia), Jolanta Antoniewicz-Papis, Ewa Brojer, Przemysław Juszczynski, Elżbieta Lachert, Ewa Lech-Marańda, Miquel Lozano (Hiszpania), Mario Muon (Portugalia), Edyta Odnoczko, Piotr Paluszkiwicz, Aleksandra Rosiek, Erwin Scharberg (Niemcy), Zbigniew Szczepiórkowski (Stany Zjednoczone)

**Journal of Transfusion Medicine** (ISSN 1689-6017, eISSN 2080-1505) jest czasopismem wydawanym cztery razy w roku przez VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k., ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk, tel.: 58 320 94 94; faks: 58 320 94 60; e-mail: viamedica@viamedica.pl; www.viamedica.pl

Wersja elektroniczna czasopisma znajduje się na stronie: <https://journals.viamedica.pl>

#### Adres Redakcji:

Instytut Hematologii i Transfuzjologii  
Zakład Transfuzjologii  
ul. Indiry Gandhi 14, 02-776 Warszawa  
tel.: 22 349 63 71, tel./faks: 22 349 63 72  
e-mail: bloodorg@ihit.waw.pl

Zasady edycji i informacje dla autorów zamieszczono na stronie [www.jtm.viamedica.pl](http://www.jtm.viamedica.pl)

Przenumerata w wersji elektronicznej jest bezpłatna  
[https://journals.viamedica.pl/journal\\_of\\_transfusion\\_medicine/about/subscriptions](https://journals.viamedica.pl/journal_of_transfusion_medicine/about/subscriptions)

**Reklamy:** należy kontaktować się z wydawnictwem Via Medica, tel.: (58) 320 94 94; e-mail: [dsk@viamedica.pl](mailto:dsk@viamedica.pl)  
Redakcja nie ponosi odpowiedzialności za treść reklam.

Wszelkie prawa zastrzeżone, włącznie z tłumaczeniem na języki obce. Żaden fragment tego czasopisma zarówno tekstu, jak i grafiki nie może być wykorzystywany w jakiegokolwiek formie. W szczególności zabronione jest dokonywanie reprodukcji oraz przekładanie na język mechaniczny lub elektroniczny, a także utrwalanie w jakiegokolwiek postaci, przechowywanie w jakimkolwiek układzie pamięci oraz transmitowanie, czy to w formie elektronicznej, mechanicznej czy za pomocą fotokopii, mikrofilmu, nagrań, skanów bądź w jakikolwiek inny sposób, bez wcześniejszej pisemnej zgody wydawcy. Prawa wydawcy podlegają ochronie przez krajowe prawo autorskie oraz konwencje międzynarodowe, a ich naruszenie jest ścigane pod sankcją karną.

Czasopismo jest indeksowane w bazach *CrossRef*, *EBSCO*, *Free Medical Journals*, *Google Scholar*, Głównej Biblioteki Lekarskiej, *Index Copernicus* (80,52), Ministerstwa Edukacji i Nauki (20), Polskiej Bibliografii Naukowej, *Ulrich's Periodicals Directory*, *WorldCat*.





# System cobas<sup>®</sup> 5800

Nowy system do diagnostyki molekularnej cobas<sup>®</sup> 5800 zapewnia automatyzację, konsolidację, integrację i standaryzację badań bardziej niż kiedykolwiek wcześniej.

Sprawdzona koncepcja badań molekularnych firmy Roche ma obecnie kompaktowy rozmiar, zapewniając sprawnie zorganizowaną i precyzyjną diagnostykę.

COBAS jest znakiem towarowym firmy Roche.  
© 2022 Roche Diagnostics Polska

Opublikowane przez:  
Roche Diagnostics Polska Sp. z o.o.  
ul. Bobrowiecka 8  
00-728 Warszawa

[www.cobasnews.pl/c5800/](http://www.cobasnews.pl/c5800/)

# Journal of Transfusion Medicine

2022, tom 15, nr 2

ISSN 1689-6017  
e-ISSN 2080-1505

## CONTENTS

### GUIDELINES

**Management of von Willebrand disease. Recommendations of the Hemostasis Group of the Polish Society of Hematology and Transfusiology (2022)**

Joanna Zdziarska, Krzysztof Chojnowski, Anna Klukowska, Paweł Łaguna, Magdalena Łętowska, Andrzej Mital, Wojciech Młynarski, Jacek Musiał, Jacek Trelński, Anetta Undas, Tomasz Urański, Jerzy Windyga, Maria Podolak-Dawidziak..... 75

**Patient with bleeding diathesis in the emergency room: principles of management**

Jerzy Windyga ..... 127

### ORIGINAL ARTICLE

**Impact of regular blood donation on the human body; donors' perspective. Donors' opinion on side effects of regular blood donation on human body**

Dawid Makowicz, Renata Dziubaszewska, Katarzyna Lisowicz, Natalia Makowicz..... 133

### REVIEW ARTICLES

**DOAC — not for everyone, and sometimes at different dose**

Jacek Musiał ..... 150

**The molecular basis of hemophilia B**

Edyta Odnoczek, Daria Malarczyk, Agata Adamiec ..... 159

## SPIS TREŚCI

### WYTYCZNE

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

Joanna Zdziarska, Krzysztof Chojnowski, Anna Klukowska, Paweł Łaguna, Magdalena Łętowska, Andrzej Mital, Wojciech Młynarski, Jacek Musiał, Jacek Trelński, Anetta Undas, Tomasz Urański, Jerzy Windyga, Maria Podolak-Dawidziak..... 100

**Zasady postępowania z pacjentem z podejrzeniem skazy krwotocznej na szpitalnym oddziale ratunkowym (SOR)**

Jerzy Windyga ..... 130

### ARTYKUŁ ORYGINALNY

**Wpływ regularnego oddawania krwi na organizm ludzki w opinii honorowych dawców krwi. Następstwa oddawania krwi w opinii krwiodawców**

Dawid Makowicz, Renata Dziubaszewska, Katarzyna Lisowicz, Natalia Makowicz..... 141

### ARTYKUŁY POGLĄDOWE

**DOAC — nie u każdego i czasem w innych dawkach**

Jacek Musiał ..... 154














**Molekularne uwarunkowania hemofilii B**

Edyta Odnoczek, Daria Malarczyk, Agata Adamiec ..... 165





# Management of von Willebrand disease. Recommendations of the Hemostasis Group of the Polish Society of Hematology and Transfusiology (2022)

Joanna Zdziarska<sup>1</sup> , Krzysztof Chojnowski<sup>2</sup> , Anna Klukowska<sup>3</sup> , Paweł Łaguna<sup>4</sup> ,  
 Magdalena Łętowska<sup>5</sup> , Andrzej Mital<sup>6</sup> , Wojciech Młynarski<sup>7</sup> , Jacek Musiał<sup>8</sup> ,  
 Jacek Trelński<sup>2</sup> , Anetta Undas<sup>9</sup> , Tomasz Urański<sup>10</sup> , Jerzy Windyga<sup>11</sup> ,  
 Maria Podolak-Dawidziak<sup>12</sup> 

<sup>1</sup>Department of Hematology, University Hospital, Krakow

<sup>2</sup>Department of Haemostasis and Haemostatic Disorders, Medical University, Lodz

<sup>3</sup>Hemostasis Group of the Polish Society of Hematology and Transfusiology, Warsaw

<sup>4</sup>Department and Clinic of Oncology, Pediatric Hematology, Clinical Transplantology and Paediatrics,  
 Medical University of Warsaw, Warsaw

<sup>5</sup>Department of Transfusion Medicine, Institute of Hematology and Transfusion Medicine, Warsaw

<sup>6</sup>Department and Clinic of Hematology and Transplantology, Medical University of Gdansk, Gdansk

<sup>7</sup>Department of Paediatrics, Oncology and Hematology, Medical University, Lodz

<sup>8</sup>II Department of Internal Medicine, Jagiellonian University, Collegium Medicum, Krakow

<sup>9</sup>Department of Thromboembolic Disorders, Institute of Cardiology, Jagiellonian University,  
 Medical College, Krakow

<sup>10</sup>Department of Paediatrics, Hemato-Oncology and Pediatric Gastroenterology, Pomeranian Medical  
 University, Szczecin

<sup>11</sup>Department of Hemostasis Disorders and Internal Diseases and Department of Haemostasis and  
 Metabolic Diseases, Institute of Hematology and Transfusion Medicine, Warsaw

<sup>12</sup>Department and Clinic of Hematology, Blood Cancer and Bone Marrow Transplantation, Medical  
 University, Wrocław

## Summary

*Recommendations of the Group on Hemostasis of the Polish Society of Hematology and Transfusiology are an update of the guidelines issued in 2008 [1]. In the absence of adequately designed randomized clinical trials for the diagnosis and treatment of von Willebrand disease, these recommendations are largely based on retrospective studies, expert opinions, series of case reports as well as guidelines published in other countries. In questionable cases, most conclusive for the final diagnosis of von Willebrand disease (VWD) is the physician's experience and his assessment of the patient's clinical picture.*

**Key words:** von Willebrand disease, von Willebrand factor, bleeding disorders, guidelines

*J. Transf. Med.* 2022; 15: 75–99

**Correspondence address:** dr n. med. Joanna Zdziarska, Department of Hematology, University Hospital, Kopernika Street 17, 31–501 Krakow, tel.: 12 424 76 00, fax: 12 424 74 26, e-mail: jzdzarska@su.krakow.pl

Translation: mgr Krystyna Dudziak

This article is available in open access under Creative Commons Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) license, allowing to download articles and share them with others as long as they credit the authors and the publisher, but without permission to change them in any way or use them commercially.

## Introduction

Von Willebrand disease (VWD) is the most common congenital bleeding disorder, first described in 1924 by a Finnish physician Erik von Willebrand. VWD is caused by quantitative or qualitative deficiencies in a plasma protein now called von Willebrand factor (VWF). VWF plays an essential role in primary and secondary hemostasis: it mediates platelet adhesion at sites of vascular injury and binds to and stabilizes factor VIII in circulation. The higher bleeding tendency in VWD is therefore associated with impaired primary hemostasis (platelet adhesion to the endothelium) as well as of secondary hemostasis (reduced factor VIII activity in plasma). In patients with VWD, the FVIII gene is normal and the FVIII deficiency is secondary to VWF which acts as stabilizer of FVIII in the circulation.

Von Willebrand factor is a large multimeric glycoprotein present in plasma. It is synthesized in the endothelial cells and bone marrow megakaryocytes and cleaved by ADAMTS13 metalloproteinase. VWF has a normal half-life of approximately 12 hours (9–15 hours). About 10–15% of the total amount of circulating VWF is in platelets.

VWD is inherited in an autosomal, dominant or recessive manner. Unlike hemophilia A and B, it affects males and females equally. The VWF encoding gene is located on the short arm of chromosome 12 (12p13.31). The location of the mutation within the VWF gene correlates well with the VWD subtype [2].

Penetrance and expression of VWD-related mutations is variable and the lack of detectable mutations in the VWF gene does not exclude VWD diagnosis. The disorder is underdiagnosed and its prevalence is estimated to affect 1:100 individuals in the general population, but the statistics approximated 1:1000 if bleeding was also taken into account [3]. Still, only some patients are properly diagnosed and referred to special treatment centers [2].

## Classification of von Willebrand disease

The current classification of VWD was originally proposed in 1994 and updated in 2006 by the *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (Table 1). There are three major types of VWD: moderate quantitative VWF deficiency (type 1, MIM: 193400; MIM, Mendelian Inheritance in Man), qualitative defect of VWF function (type 2, MIM: 613554) and undetectable VWF levels (type 3,

the most severe form, MIM: 277480). Type 2 is further divided into four subtypes, which differ with regard to VWF dysfunction. Identification of the type of VWD is pivotal for selection of optimal treatment and patient's care.

There are several limitations to the current classification of VWD. Assignment to a specific type or subtype of VWD is not always easy due to the large phenotypic heterogeneity of the disease, its complex pathogenesis and complicated quantitative and qualitative defects within the VWF molecule in patients with specific genetic mutations. There are no arbitrarily established threshold values for laboratory tests to enable a clear differentiation between VWD types (e.g., type 1 and 2, or subtype 2A and 2M). Furthermore, there is no easy access to some laboratory tests and sometimes only genetic testing allows for accurate diagnosis (type 2). The final interpretation of laboratory outcome and VWD classification should always be performed by a hematologist experienced in the management of bleeding disorders.

### Type 1

Type 1 is diagnosed in as many as 75–85% of all symptomatic cases of VWD [4, 5]. Characteristic for this type of VWD is quantitative deficiency of VWF in the bloodstream measured with the VWF:RCo (ristocetin cofactor activity assay) or with alternative tests. Functionally the VWF molecule is normal. A low level of VWF may also mean a lower level of Factor VIII. No significant decrease in the number of large multimers is reported [6].

### Type 1C

Type 1C VWD is characterized by enhanced VWF clearance. The disorder is confirmed by a desmopressin test with assessment of VWF activity 1 h and 4 h after cessation of drug infusion. Enhanced VWF clearance is confirmed when VWF activity after 4 h decreases by more than 30% compared to the maximum value. It is no longer recommended to calculate the ratio of VWF propeptide to plasma VWF concentration because the interpretation of the result is difficult (higher ratio indicates enhanced VWF clearance, but the normal value is no ground for exclusion). The ratio however, may be useful when the desmopressin test is contraindicated [7].

### Type 2

The clinical picture of type 2 VWD varies. Bleeding symptoms are usually moderate, though they may be severe (e.g. recurrent gastrointestinal

**Table 1.** Classification of VWD (*Subcommittee on von Willebrand Factor of the International Society on Thrombosis and Hemostasis*)

Type	Description	Inheritance	Bleeding severity
1 (MIM: 193400)	Partial quantitative deficiency of VWF	Autosomal dominant	Mild or moderate
2 (MIM: 613554)	Qualitative deficiency of VWF	Autosomal dominant or recessive	Variable, usually moderate
2A	Qualitative variants with decreased platelet-dependent function associated with the absence of high-molecular-weight VWF multimers	Autosomal dominant or recessive	Variable, usually moderate
2B	Qualitative variants with increased affinity for platelet GPIIb <sub>3</sub> ; some deficiency of high-molecular-weight VWF multimers	Autosomal dominant	Variable, usually moderate
2M	Qualitative variants with decreased platelet-dependent function not caused by the absence of high-molecular-weight VWF multimers	Autosomal dominant or recessive	Variable, usually moderate
2N	Qualitative variants with markedly decreased binding affinity for factor VIII	Autosomal recessive	Variable, usually moderate
3 (MIM: 277480)	Virtually complete deficiency of VWF	Autosomal recessive	Severe bleeding

bleeding in patients with angiodysplasia). Differentiation between type 2 and type 1 is of great clinical significance as the treatment of some subtypes of the former differs from the management of type 1 VWD. Type 2 VWD is characterized by qualitative VWF deficiency which manifests with abnormal physiological functions. Differentiation between type 1 and type 2 is mainly based on VWF:CB/VWF:Ag ratio (ratio of VWF level and VWF activity). Type 2 VWD accounts for 20–35% of all VWD cases [5].

### Subtype 2A

It is characterized by a smaller percentage of large VWF multimers either as result of their enhanced susceptibility to cleavage by ADAMTS13 or of impaired synthesis. VWF-dependent platelet adhesion is impaired. VWF concentration and the FVIII activity in plasma are normal or slightly lower, while VWF activity is markedly reduced. The deficiency of high-molecular-weight VWF multimers is responsible for higher bleeding tendency.

### Subtype 2B

Mutations underlying subtype 2B VWD are responsible for pathological increase in the affinity of VWF for platelet glycoprotein Ib (GPIb). This intensifies proteolysis and removal of high-molec-

ular-weight VWF multimers from the circulation. The mechanism is responsible for increased bleeding tendency. Moreover, the circulating platelets are bound to abnormal VWF molecules which may impede their adhesion at vascular injury.

Laboratory results for subtype 2A and 2B are similar, however type 2B individuals sometimes develop thrombocytopenia which may be further aggravated by surgery, pregnancy or stress. The most likely cause of thrombocytopenia is reversible sequestration of platelet and VWF aggregates in microcirculation. The aggregates are dissolved by ADAMTS13 that cleaves VWF to smaller forms. The diagnosis of subtype 2B is based on detection of pathologically increased low-dose ristocetin-induced platelet aggregation (LD-RIPA) or of the mutation responsible for this variant of VWD [7, 8].

### Platelet-type von Willebrand disease (PT-VWD)

This is a rare autosomal dominant platelet disorder that affects approximately 15% of the patients diagnosed with type 2B VWD. The condition is caused by a gene mutation encoding for platelet glycoprotein Iba (GPIIb) conferring to GPIIb enhanced affinity for VWF (as a result of a *gain of function* mutation in the GP1BA gene, MIM: 177820). The disorder presents with mucocutane-

ous bleeding as well as thrombocytopenia, increase in platelet size and loss of high-molecular-weight VWF multimers in laboratory assays. The LD-RIPA test shows enhanced platelet aggregation. Bleeding is however, not as severe as in type 2B VWD. The differential diagnosis of type 2B VWD and PT-VWD is a challenge [9].

### **Subtype 2M**

This subtype of VWD presents with impaired VWF-mediated platelet adhesion not attributable to reduced amount of high-molecular-weight multimers. Mutations within the A1VWF domain weaken the interaction between VWF, GPIb and the connective tissue. The differential diagnosis between subtype 2M and 2A is based on the distribution of VWF multimers (which is normal in the 2M subtype).

### **Subtype 2N**

The 2N subtype is characterized by a marked decline in the VWF binding affinity for FVIII (reduced binding of VWF to factor VIII). As result, FVIII activity in plasma is reduced (usually to 5–40%), while VWF concentration and activity are within normal range. This subtype of VWD may be misdiagnosed as mild hemophilia A. Unlike hemophilia A however, it is inherited in an autosomal recessive manner. The subtype is identified solely by an abnormal FVIII/VWF binding test (always normal in mild hemophiliacs or hemophilia A carriers) and/or genetic testing [10].

### **Type Vicenza von Willebrand disease**

This type of VWD was introduced in response to the diagnostic difficulties caused by the complex mechanism of the disorder. The Vicenza type VWD was described with usually low VWF level in plasma (< 15 IU/dL) and VWF multimers that are larger than in physiological conditions (similar in size to ultra/supranormal VWF multimers in plasma). Lower VWF levels result from a missense mutation of p.Arg1205His (NM\_000552.5: c.3614G> A) responsible for an app. 5-fold increase in VWF clearance and shorter VWF survival in plasma [7]. Accelerated VWF clearance seems to be the only explanation for the presence of ultra-large multimers which are not cleaved by ADAMTS13. The ratio of VWF activity to VWF level is usually normal. The Vicenza type is currently classified as either type 1 or subtype 2M of VWD, depending on how laboratory results are interpreted.

For patients with Vicenza-type VWD it is recommended to use desmopressin or FVIII/VWF

concentrates contingent upon VWF half-life and patient's clinical picture [11].

### **Type 3**

The prevalence of type 3 VWD in the general population is estimated at 1:250.000–1:1.000.000 [2]. This accounts for less than 1% of all VWD cases [5]. Type 3 is the most severe form of VWD, which presents with virtually complete deficiency of VWF and extremely low FVIII activity (usually < 10 IU/dL). Type 3 VWD is mostly caused by nonsense or missense mutations although other mutations are also reported (large scale deletions and splicing mutations as well as insertions) which refer to different fragments of the VWF gene.

Type 3 VWD is inherited in an autosomal recessive manner. Heterozygous VWF mutations/deficiency usually manifest with no severe hemorrhagic symptoms [4].

### **Alloantibodies against von Willebrand factor**

A small percentage of type 3 VWD patients develop anti-VWF alloantibodies in reaction to replacement therapy. The estimated frequency of such adverse reactions (ARs) is 5–10%. Recently alloantibodies have been reported in a 2B VWD patient which means that alloantibodies against VWF may also develop in other types of VWD. Alloantibodies, which are usually polyclonal and belong to the IgG class, shorten the survival and accelerate the clearance of infused VWF. The role of VWF in primary hemostasis is thereby reduced. Moreover, alloantibodies may be responsible for life-threatening allergic reactions caused by immune complex formation and complement activation. Factors predisposing to alloantibody formation are: large deletions in the VWF gene, VWF inhibitor in family history, and multiple VWF transfusions [12–14].

One constant feature of all described alloantibodies against VWF is the lack of hemostatic response to infused VWF concentrates which is a serious complication of VWD therapy. It is however possible to exercise indirect influence on the activity of factor VIII in plasma through interaction with the factor VIII-binding site of the VWF molecule [13].

Cases of antibody transmission through placenta and temporary reduction of VWF activity in newborns have been reported [15].

### Acquired von Willebrand syndrome (AVWS)

In the course of such diseases as hematologic malignancies (particularly lymphoproliferative and myeloproliferative), cardiovascular disorders and autoimmune diseases (systemic lupus erythematosus), patients with no congenital VWD may present with bleeding disorders. Various mechanisms are implied in the pathophysiology of AVWS, the majority of them leading to the increased degradation or clearance of circulating vWF (presence of antibodies, cell adsorption, shear stress or increased proteolysis). Hypothyroidism may be associated with decreased synthesis of an otherwise qualitatively normal vWF. Cases of AVWS have also been reported following administration of medication such as alproic acid or cyproprofloxacin.

The distribution of VWF multimers may be normal or similar to that of type 2A VWD. The prevalence of AVWS has not yet been estimated. The clinical manifestations of congenital VWD and AVWS are similar, in the latter case however, the bleeding tendency is acquired and the family bleeding history is negative. The bleeding tendency is characteristic for a number of diseases which may coexist with AVWS and that only further complicates the diagnosis [16].

### Clinical picture of von Willebrand disease

VWD patients usually experience skin and mucous membrane bleeding; the most common clinical manifestations are epistaxis, severe bleeding following tooth extractions, menorrhagia, bleeding gums. Bleeding is usually mild or moderate and requires no medical intervention or transfusion of packed red blood cells (RBCs). Life-threatening bleeding episodes (to the central nervous system, gastrointestinal tract) occur in patients with type 3 VWD, in some patients with type 2, and rarely in patients with type 1 VWD.

A common VWD symptom is bleeding from the gastrointestinal tract due to gastrointestinal angiodysplasia. Studies show that 4–6% of gastrointestinal bleeding in the general population is caused by age-related angiodysplasia, VWF deficiency (congenital or acquired), or renal failure [17]. Clinical and experimental data confirm that VWF deficiency may lead to pathological angiogenesis and vascular malformations in the gastrointestinal tract. The complication mostly affects type 2A, 2B or 3 VWD patients who suffer from the loss of high molecular VWF multimers [18].

Joint bleeds are rare but may occur in patients with severe FVIII deficiency, mainly type 3 VWD.

Recurrent hemorrhages may lead to arthropathy and the symptoms resemble those of hemophilia.

One of the major VWD symptoms in women is menorrhagia. VWD is reported in 5–20% of women who experience heavy menstrual bleeding and in 5–36% of teenagers who are less likely to have pathological organic causes of heavy hemorrhagic periods [19]. The diagnosis of VWD is delayed because the assessment of the bleeding intensity is largely subjective, and also because menorrhagia may also occur in other women of the same family.

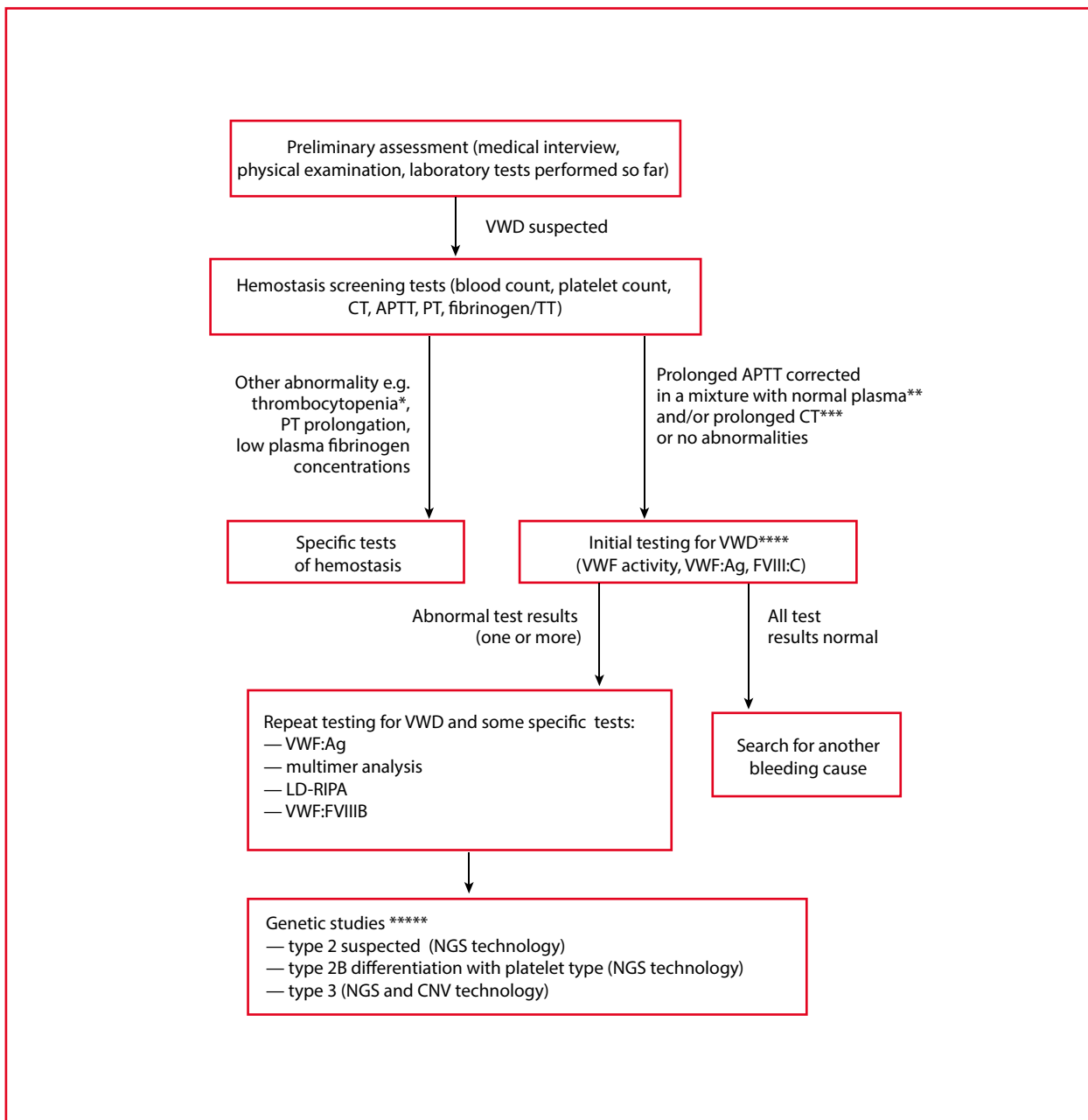
Symptoms and signs of menorrhagia are: loss of more than 80 ml of menstrual blood per cycle, the presence of clots in the menstrual blood > 2.5 cm in diameter, soaking through a pad or tampon within 1h and ferritin levels below normal range [2].

The clinical course of VWD may be affected by comorbidities and medication. Non-steroidal anti-inflammatory drugs may exacerbate the symptoms while oral contraceptives reduce the bleeding tendency.

### Laboratory diagnostics of von Willebrand disease

Figure 1 presents an algorithm for diagnosis of von Willebrand disease. There is no single sufficiently sensitive and specific screening test with low false-positive rate. Screening assays for hemostasis: platelet count, activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT), plasma fibrinogen content or thrombin time (TT) are not sufficient to identify or exclude VWD. Nevertheless, the assays are helpful in differential diagnosis of hemorrhagic disorders, particularly as regards coagulation factor deficiencies and thrombocytopenia [7]. APTT is prolonged only in patients with markedly lower FVIII activity (< 30 IU/dL) and may be corrected to normal in a mixing study (mixture of patient's plasma with normal pooled plasma). APTT is normal in a large population of VWD patients, mainly types 1 and 2.

At some centers, the hemostasis screening panel includes also occlusion/closure time (CT) Platelet Function Analyzer PFA-100® or PFA-200®. Occlusion time is prolonged in most VWD patients (with the exception of type 2N), but the sensitivity and specificity of the assay is too low. The test however may be useful for exclusion of VWD, particularly when VWF activity tests are unavailable or the results are delayed. While interpreting test results, it is noteworthy that the CT may also be prolonged in patients with thrombocytopenia, thrombocytopathy or those who



**Figure 1.** Diagnostic algorithm for von Willebrand disease (VWD)

\*Thrombocytopenia may suggest subtype 2B VWD.

\*\*APTT correction in a mixture with normal plasma excludes FVIII inhibitor and lupus anticoagulant as the cause of APTT prolongation. It is recommended to determine the activity of other factors of the intrinsic pathway.

\*\*\*Prolongation of CT; recommended differentiation between von Willebrand disease and bleeding due to platelet dysfunction.

\*\*\*\*Initial VWD testing may require multiple retesting due to the high biological variability of VWF and FVIII levels and interfering factors.

\*\*\*\*\*The search for causative mutations in the VWF gene is particularly useful for type 2B and 2N VWD and for type 3

VWD — von Willebrand disease; VWF — von Willebrand factor; APTT — activated partial thromboplastin time; PT — prothrombin time; TT — thrombin time; CT — occlusion time measured in platelet function analyzer (PFA); VWF:Ag — VWF plasma concentration; FVIII:C — factor VIII activity; LD-RIPA — low dose ristocetin induced platelet aggregation; CNV — copy number variation analysis; NGS — next generation sequencing

take antiplatelet drugs or in the presence of VWF antibodies [20].

### Screening tests for VWD

In cases of severe bleeding, screening tests for VWD may be considered even at the first visit. The assay panel should be available at all hematology centers and include: VWF activity in plasma, VWF concentration (VWF:Ag) and factor VIII coagulant activity (FVIII:C). If any of the parameters is abnormal, the patient should be referred to a special treatment center for repeat assays and further, in depth testing.

The higher content of VWF and FVIII in plasma may be caused by numerous factors such as age, stress, exercise, surgery, inflammatory mediators or oral contraceptives. The outcome of laboratory tests may also be affected by techniques used for sample collection as well as conditions of storage, transport and processing (see frame 1). During pregnancy, the VWF and F VIII parameters increase (the level and activity of VWF increase 2–5 fold in the third trimester), not only in healthy women, but also in women with type 1 VWD. All the above should be considered when interpreting test results. Frequently, the final VWD diagnosis is reached only after the assays are performed several times.

Diagnosis of type 1 VWD is extremely difficult when plasma VWF levels are reduced to below normal (normal range is 30–50 IU/dL). Decrease of VWF level is not always indicative of a pathogenic mutation. The likelihood of VWD correlates with the decrease of VWF content (if < 30 IU/dL, the VWD diagnosis is practically certain).

All three preliminary markers (VWF:Ag, VWF:RCo, FVIII:C) present high variability (up to 30%). The reasons for the decrease of plasma levels of VWF in patients who are not diagnosed with VWD, still remain unclear. A significant genetic factor which determines VWF level in plasma is the ABO blood group. Group O-individuals have lower plasma VWF levels than non-O subjects (about 25 IU/dL lower). It is not advisable however, to differentiate VWF activity and levels by blood types since it has been demonstrated that the risk of bleeding correlates with plasma levels of VWF and the blood group is an independent risk factor.

According to some experts, there is rationale for diagnosing VWD when VWF level in plasma (regardless of the testing method) falls below 30 IU/dL [7] or 40 IU/dL [21]. When the values are within the 30–50 IU/dL range, it is suggested to diagnose “borderline VWF activity” [2, 22–24] or to rely on

the observed clinical symptoms [7]. Literature reports also imply “borderline VWD” when VWF plasma levels are within the 40–60 IU/dL range [25]. This is consistent with observations that individuals whose results are slightly above 50 IU/dL may also present bleeding symptoms which are unaccounted for by other causes or abnormalities in other tests of hemostasis.

**The authors of these guidelines recommend to recognize VWD at VWF levels in plasma < 30 IU/dL. If the values are within the 30–50 IU/dL range, it is recommended to rely on the observed clinical symptoms or — as in the children and individuals never subjected to procedures burdened with bleeding-risk — on information of a first-degree relative affected with VWD. If the clinical criterion is not met, we recommend to diagnose “borderline VWF activity” as the potential bleeding risk. The 50–60 IU/dL VWF activities may be considered clinically significant only if there is severe bleeding in interview and other causes of bleeding have been excluded.**

While interpreting test results, it is recommended to consider the relationship between VWF levels in plasma and the patient’s age and comorbidities. In healthy individuals VWF activity in plasma increases by about 15–17 IU/dL per decade and in type 1 VWD, by about 3.5 IU/dL; while the tendency to bleeding does not decrease [24, 26–28]. No such tendency is observed in types 2 and 3 VWD [28]. The authors share the opinion that if a reliable VWD diagnosis had once been made, it should be supported despite no opportunity of confirming VWF deficiency due to time lapse (age) or other significant factors that affect test results (stress, pregnancy, inflammatory mediators) [7].

Diagnosis of VWD type 3 and type 2 usually causes no problems and relies on the measurement of VWF level and activity as well as FVIII activity in plasma. Type 2 VWD subtypes are differentiated in specific tests which include analysis of VWF multimers.

**The Von Willebrand Factor Antigen (VWF:Ag)** is an important diagnostic assay which evaluates the total protein amount in plasma. The most common immunological methods used in clinical laboratories are: ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), LIA (latex immunoassay) or chemiluminescent method. The LIA has the detection threshold of 10 IU/dL, insufficient for confirming type 3 VWD diagnosis. The detection thresholds for chemiluminescent and ELISA methods are 1.0 and 0.5 IU/dL, respectively [22].

### Frame 1. Specimen collection and processing [56–59]

1. When drawing the specimen, avoid contaminating the sample with tissue thromboplastin as this may affect results. Venipuncture must be clean with no trauma, and the application of the tourniquet should be as short as possible. Do not use glass tubes.
2. Minimize patients' stress, crying, anxiety and physical effort which increase FVIII and VWF activity (this is particularly important for children). Acute and chronic inflammatory diseases, pregnancy and oral contraceptives increase FVIII and VWF levels in plasma.
3. Collect blood into test tubes with 3.2% sodium citrate (9 volumes of blood: 1 volume of sodium citrate). Massive hemolysis and clots affect test results; blood should be collected again. It is important to adjust the volume of citrate based on the patient's hematocrit (especially at high hematocrit values — >55%).
4. Store and transport whole blood specimens at room temperature (18–25°C). To obtain platelet poor plasma (PPP), centrifuge specimens at room temperature for 15 minutes at min. 1700 g. Store PPP at 20–25°C until the test is performed, no longer however than 4 hours of blood collection.
5. Do not store whole blood or PPP samples at 2–8°C as to avoid factor VIII inactivation and decrease in FVIII activity.
6. Perform tests of hemostasis and factor VIII and VWF activity assays within 4 hours of blood collection. In case of delay, PPP samples may be stored at ≤ –35°C for up to 3 months or at ≤ –70°C for up to 6 months. Thaw plasma at 37°C water bath for 5 minutes. Perform screening and coagulation factor tests in PPP.
7. Perform Closure Time (PFA–100/200) screening assay in whole blood (3.2% sodium citrate) within 4 hours of sample collection.
8. Perform Ristocetin-induced platelet aggregation tests in platelet rich plasma (PRP).
9. PRP is obtained from whole blood (3.2% sodium citrate) centrifuged for 10 minutes at 200 g at room temperature. The test is contraindicated if signs of increased hemolysis and lipemia are observed in PRP sample.
10. Store PRP at room temperature (18–25°C). The test should be performed within 4 hours of blood collection.

**VWF ristocetin cofactor (VWF:RCo)** assay measures the ability of a plasma sample to agglutinate platelets in the presence of ristocetin, an antibiotic from *Nocardia lurida*, which in vitro mediates VWF binding to platelet Ib glycoprotein. The assay does not accurately assess VWF activity under physiological conditions. Typically, it has a relatively high coefficient of variation with 20–30% differences between laboratories and even within the same laboratory. At low VWF activity (< 10 IU/dL), the assay sensitivity is insufficient, nevertheless it is widely used for diagnosis of VWD and classification into VWD types and subtypes [6, 29, 30].

**The collagen binding assay [VWF:CB]** measures the capacity of VWF binding to collagen. The immunoenzymatic ELISA method is used. The diagnostic value and sensitivity of the VWF:CB assay largely depends on the source and type of collagen used, therefore confirmed utility tests are recommended [29, 31]. It should be emphasized that the VWF:CB and VWF:RCo tests evaluate dif-

ferent biological properties of VWF. In some cases, only collagen binding defects are detected in the VWF molecule, so the VWF:RCo value is normal and VWF:CB test confirms the diagnosis [31]. Several clinical trials demonstrate that inclusion of VWF:CB assays in the VWD screening panel may markedly contribute to differentiating types 1 and 2 (2A, 2B and 2M) since lower VWF:CB correlates best with the loss of high-molecular-weight VWF multimers [29].

**Assays for direct evaluation of VWF-platelet-binding** are a new class of assays which measure spontaneous binding of VWF to GPIIb/IIIa in a ristocetin-independent test. This new class of tests includes the VWF:Ab assay (latex particles coated with monoclonal antibodies specific for VWF A1 epitope domain, which binds to GPIIb/IIIa alpha) and VWF:GPIIbM (latex particles conjugated with recombinant glycoprotein, changed with *gain-of-function* mutation to spontaneously bind VWF) as well as VWF:GPIIbR based on both ristocetin and latex particles or magnetic beads conjugated with



recombinant GPIb alfa. These tests are easy to perform, correlate well with VWF:RCo, have low variability, lower detection threshold (especially VWF:GPIbM) so they are used interchangeably with VWF:RCo and gradually gain popularity [6, 30, 32, 33].

**Factor VIII clotting assay (FVIII:C)** is the basic laboratory test for diagnosis of hemophilia A. In the context of von Willebrand disease, it measures VWF capacity to bind FVIII and maintain its correct level in plasma. FVIII activity is measured by 1-stage APTT-based factor assay or, less frequently, a chromogenic method. Normal FVIII: C does not exclude VWD. Low FVIII: C activity at normal or only slightly reduced VWF: RCo and VWF:Ag is suggestive of 2N VWD type.

VWF:Ag, VWF:RCo and FVIII:C measurements are usually expressed in International Units per deciliter (IU/dL) or as percentage of normal. 1 IU expresses the activity of a coagulation factor in 1 ml of normal plasma prepared from blood mixed with 3.2% sodium citrate (9:1). For healthy individuals, plasma VWF:Ag, VWF:RCo and FVIII:C are within the 0.5–1.5 IU/ml range (which corresponds to 50–150 IU/dL or 50–150% of normal).

Coagulation factor levels vary and test results may be underestimated due to biological variation, environmental factors and laboratory limitations (conditions of blood collection, transport or sample handling).

### Specific tests

**Analysis of VWF multimers** is a qualitative test performed to evaluate the size distribution of VWF multimers. There are three multimer fractions in plasma: high molecular weight (HMW), intermediate (IMW) and low (LMW). The assay is performed using electrophoresis and other detection techniques (radiolabeling of antibodies or Western blot and immunofluorescence). Semi-automated VWF multimer assays are currently available such as agarose gel serum protein electrophoresis (SPEP) and immunofixation (IFE). The methods help to differentiate the types of VWD (mostly types 1 and 2; Fig. 2). Abnormal distribution of VWF multimers which is characterized by the decrease in the number of large multimers, occurs in subtypes 2A, 2B and platelet-type VWD. The Vicenza type on the other hand, is marked by the presence of ultra large high molecular weight multimers (UL-HMW) at reduced VWF level [11].

**Low ristocetin-induced platelet aggregation (LD-RIPA)** assay is performed on an aggregometer and it measures platelet aggregation in

the platelet-rich plasma after adding ristocetin. The ristocetin concentration usually is no higher than 0.6 mg/ml. Under the described conditions, there is little or no platelet aggregation in the plasma of healthy patients (at 0.5 mg/ml ristocetin concentration, transmission of light increases < 30%). The test result is positive ( $\geq 30\%$ ) for subtype 2B VWD patients.

Increased platelet aggregation is also observed in platelet type VWD which can be differentiated from subtype 2B by the LD-RIPA mixing test or the VWF platelet binding test (VWF: PB), which evaluates VWF binding to normal platelets by the flow cytometry method [9]. None of these tests however is available in clinical practice, so genetic tests are required.

**Standard ristocetin-induced platelet aggregation (RIPA) test:** in type 3 VWD patients the aggregation is weaker at 1.1–1.3 mg/ml doses of ristocetin. The test however, is not sensitive enough for diagnosis of other types of the disease.

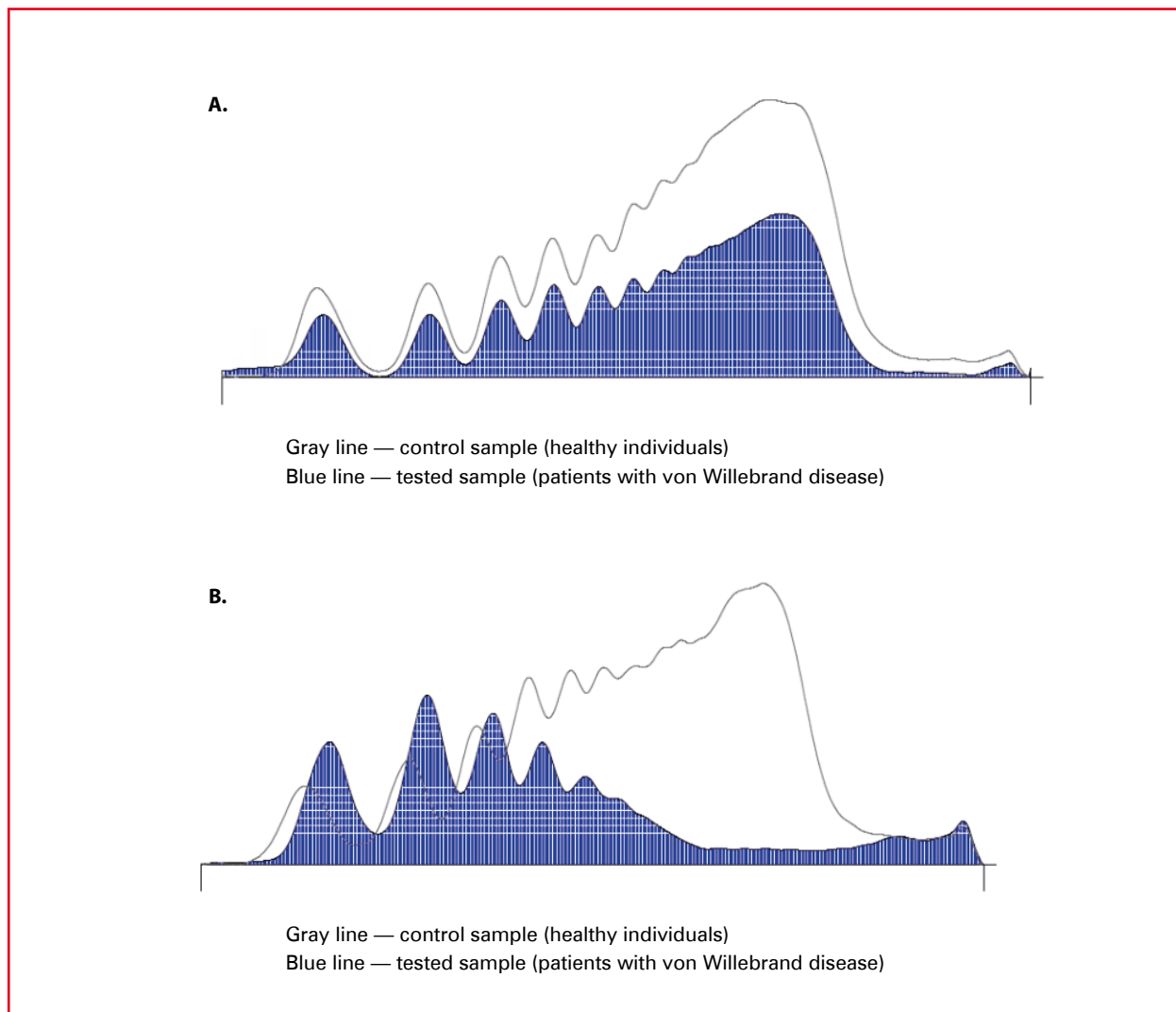
**The VWF FVIII binding test (VWF: FVI-IIB)** determines the VWF binding capacity to exogenous FVIII. It is used for diagnosis of 2N subtype VWD. The amount of bound FVIII was measured with ELIZA (enzyme-linked immunosorbent assay).

**The VWF:RCo/VWF:Ag ratio** is helpful for differentiation between type 1 and 2 VWD. In various sources the VWF:RCo/VWF:Ag value below 0.5–0.7 is accepted as criterion for VWF dysfunction (type 2), although the exact cut-off point remains controversial. The value of 0.7, recommended lately in the guidelines of the American Society of Hematology seems to have no strong advantage over the lower values [7]. Some clinicians draw attention to a high percentage of incorrect type 2M diagnoses in patients with type 1 VWD and recommend a cut-off value of 0.6, as reflected in the guidelines of national and international expert groups [21, 23, 34, 35, 36].

The role of VWF:CB/VWF:Ag ratio is similar but its sensitivity for detecting types 2A and 2B is higher than that of the VWF:RCo/VWF:Ag ratio [29]. The diagnosis needs to be confirmed by additional tests (e.g. LD-RIPA test, VWF multimer analysis or molecular tests).

**The authors of these guidelines recommend to determine both ratios (if VWF:CB test is available) and 0.6 is suggested as the cut-off value for type 2 VWD.**

It is also possible to measure VWF level in platelets (VWF:RCo, VWF:CB, VWF:Ag and VWF multimer analysis). No correlation however is



**Figure 2.** Von Willebrand factor multimer analysis in different types of von Willebrand disease. **A.** Normal distribution of von Willebrand factor multimers in healthy individuals and in von Willebrand disease type 1, type 2M and 2N; **B.** Loss of high molecular weight multimers and slight decrease in intermediate molecular weight multimers, typical for von Willebrand disease type 2A and 2B

observed between VWF level in platelets and the phenotype of bleeding disorder [24]. The clinical/diagnostic value of platelet VWF is under investigation; most likely the measurements may contribute to better understanding of VWD biology and prediction of the response to desmopressin [24].

**Genetic testing** is recommended due to structural gene variation as well as manner of inheritance. The results of a genetic test can confirm or rule out a suspected genetic condition or help determine a person's chance of developing or passing on a genetic disorder. Genetic tests should be performed in special laboratories experienced in parallel assays of point mutations (preferably with next generation sequencing technology, NGS or

Sanger sequencing), and identification of deletions and insertions in the VWF gene (e.g. high-density single-nucleotide polymorphism, SNP or other techniques for evaluation of copy-number variations in human genomes). Genetic tests are most useful in the diagnosis of type 2 VWD subtypes and type 3 VWD. In type 2A VWD, mutations are mostly located in the A1 and A2 domains, less frequently in the D2 and D3 domains. The 2B subtype mutations are mostly located in the A1 domain, 2M mutations — in the A1 domain and less frequently A3, while 2N mutations — in the D' and D3 domains. When multimer synthesis is disrupted, mutations may affect different regions of the VWF gene. In the diagnosis of subtypes 2 VWD, gene mutations

are identified in < 90% of patients. Identification of VWF gene mutation is recommended in diagnostics of type 2B and 2N VWD alongside functional tests. If type 2B is suspected, it is also recommended to perform a simultaneous test (the advantage of NGS technology) for platelet type von Willebrand disease, i.e. point mutations in the GP1BA gene.

Genetic testing in type 3 VWD is justified in terms of clinical utility and their significance for genetic counseling and prediction of development of anti-VWF alloantibodies. Risk factors for development of alloantibodies are biallelic nonsense mutations, frame-shift mutations caused by a deletion or insertion in a DNA sequence.

The genetic basis of type 1 VWD is not yet fully understood and research is ongoing. In this type of VWD, genetic testing is not recommended due to the low probability of identifying the causative mutation (< 40%).

Tables 2 and 3 present the expected results of screening tests and specific laboratory assays in VWD types and subtypes as well as differentiation with the platelet-type VWD.

### Alloantibodies against von Willebrand factor

There are reasonable grounds to suspect anti-VWF alloantibodies if VWD patients infused with VWF present a range of symptoms, from lack or loss of hemostatic response up to anaphylactic reactions [12,14]. The evaluation of VWF pharmacokinetics may prove helpful.

There is no standardization of laboratory methods for identification and characterization of alloantibodies against von Willebrand factor (VWF). The available assays are based on the principle of a mixing study to demonstrate the inhibition of the platelet-dependent function of VWF (the baseline VWF activity is compared with the activity of the protein in the mixture). The anti-VWF antibodies do not demonstrate time and/or temperature

dependence and the assay is typically performed at 37°C with an incubation time of 15 minutes to 2 hours. The antibody titer is reported in Bethesda units, like for anti-factor VIII/IX inhibitor titer in hemophilia patients. Negative results of mixing studies do not necessarily rule out the presence of an anti-VWF antibody, because it may be directed against nonfunctional epitopes. More recently, some laboratories have used an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) approach and, although these assays are highly sensitive, there is concern about the rate of false positivity [13, 14].

Based on these issues, a strong case can be made for centralized testing in an experienced laboratory familiar with both the screening ELISA and the functional mixing studies [13].

### Diagnostics of the acquired von Willebrand syndrome (AVWS)

AVWS occurs in persons with no personal or family history of bleeding and is often associated with a variety of underlying diseases, most frequently lymphoproliferative, myeloproliferative and cardiovascular disorders.

The clinical picture is sometimes complex and does not facilitate differential diagnosis with inherited VWD. The differential diagnosis with milder forms of inherited VWD is important given the difference in therapeutic approach.

In the absence of a family history of bleeding, the diagnosis of AVWS is usually based on the same laboratory tests that are used to diagnose inherited VWD.

## Management of von Willebrand disease

### General information

Bleeding therapy and prophylaxis in VWD patients consists in either desmopressin-stimulated endogenous VWF and FVIII release from endothelial cells, infusion of exogenous plasma-derived

**Table 2.** Typical results of screening tests in VWD types and subtypes

Type of VWD	VWF:RCo	VWF:Ag	FVIII:C	Ratio VWF:RCo/ /VWF:Ag
Type 1	↓	↓	↓ or normal	> 0.6
Subtype 2A	↓	↓ or normal	↓ or normal	< 0.6
Subtype 2B	↓	↓ or normal	↓ or normal	< 0.6
Subtype 2M	↓	↓ or normal	↓ or normal	< 0.6
Subtype 2N	↓ or normal	↓ or normal	↓/↓↓	> 0.6
Type 3	Undetectable	Undetectable	↓↓↓	Not applicable

**Table 3.** Expected laboratory test results in various VWD types; differential diagnosis with platelet-type VWD (PT-VWD)

Assay	Healthy individuals	Type 1	Subtype 2A	Subtype 2B	Subtype 2M	Subtype 2N	Type 3	PT-VWD
VWF:Ag	N	↓ or ↓↓	N or ↓	N or ↓	N or ↓	N or ↓	Undetectable	↓
VWF:RCo	N	↓ or ↓↓	↓↓ or ↓↓↓	↓↓	↓↓	N or ↓	Undetectable	↓↓
FVIII:C	N	N or ↓	N or ↓	N or ↓	N or ↓	↓/↓↓	↓↓↓	N or ↓
RIPA	N	often N	↓	often N	↓	N	↓↓↓	often N
LD-RIPA	< 30%	< 30%	< 30%	≥ 30%	< 30%	< 30%	< 30%	≥ 30%
CT (PFA-100 or PFA-200)	N	N or ↑	↑	↑	↑	N	↑↑↑	↑
Number of platelets	N	N	N	↓ or N	N	N	N	↓
Distribution of VWF multimers	N	N	Abnormal	Abnormal	N	N	Brak	Abnormal

N — normal value; CT — closure time; VWD — von Willebrand disease

pathogen inactivated VWF with or without FVIII or administration of hemostatic drugs which do not affect VWF levels in the plasma but improve local hemostasis and support wound healing. The abovementioned drugs: desmopressin (DDAVP), VWF-FVIII plasma-derived products, and products containing only VWF (plasma-derived or produced by recombinant DNA technology) are the best treatment regimen for short-term prophylaxis and can be used together, at a schedule and dosage related to type of disease and bleeding intensity.

VWD patients require prophylactic treatment much less frequently than hemophilia patients, but home treatment may be necessary. Every VWD patient should carry an ID card with information on the type of disease, VWF and FVIII activity, recommended medication and contact to the care center (preferably phone number).

### Desmopressin

Desmopressin (1-deamino-8-d-arginine vasopressin (DDAVP)) is a synthetic analogue of the antidiuretic hormone 8-arginine vasopressin. DDAVP stimulates the vasopressin V2 receptor, which causes water retention and the release of FVIII and VWF from endothelium. DDAVP also enhances release of tissue plasmin activator (tPA) which is quickly inactivated by the plasminogen activator inhibitor type1 (PAT-1) to prevent premature clot lysis [12].

After intravenous injection of DDAVP to healthy individuals, VWD patients or mild hemophilia A patients, the FVIII and VWF levels in plasma increase at least 2–5 fold. In children below 2<sup>nd</sup> year of age, the response is poorer. Intravenously DDAVP is administered at a dose of 0.3 µg/kg body weight in 30–100 ml of saline, infused over

### Frame 2. Laboratory assays in VWD

#### Screening tests of hemostasis

1. Platelet count from peripheral blood smear
2. Closure/Occlusion time (CT, PFA-100/200)
3. APTT
4. PT
5. Fibrinogen or Thrombin Time (TT)

#### Screening tests for VWD

1. Ristocetin cofactor activity (VWF:RCo) or (alternatively) VWF collagen binding test (VWF:CB) or VWF direct binding test to GPIb alpha
2. VWF concentration (VWF:Ag)
3. Activity FVIII (FVIII:C)

**Specific tests**

1. VWF multimer analysis
2. Low-dose ristocetin-induced platelet aggregation (LD-RIPA)
3. VWF to FVIII binding test (VWF:FVIII B)
4. Genetic testing (Next Generation Sequencing, and microarray genotyping)

**Recommendations for VWD diagnosis**

1. VWD diagnosis is based on clinical criteria and laboratory outcome.
2. Clinical criteria include medical history, family history, and physical examination.
3. Medical history assesses the patient's bleeding risk. In the absence of strict criteria and clinical rating scales, it may be accepted that the likelihood of bleeding disorders (VWD included) increases with the number of bleeding symptoms and of features indicative of bleeding history in the physical examination.
4. Screening tests for hemostasis include peripheral blood with platelet count, prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), thrombin time (TT), and fibrinogen concentration
5. Closure time (CT) on the PFA 100/200 may help to exclude VWD if it is more accessible than the VWF activity assay; which does not mean that CT and VWF tests are interchangeable.
6. Further diagnostics depends on medical history, physical examination and outcome of hemostasis tests.
7. Abnormalities (other than prolongation of APTT, bleeding history or physical examination), indicate the need to begin diagnostics for bleeding disorders (other than VWD) as well as for comorbidities. (NOTE: in subtype 2B VWD, the platelet count may additionally be permanently or temporarily lower).
8. If prolonged occlusion time is determined in the differential diagnosis, other platelet defects should be considered (eg.thrombocytopathies).
9. Screening tests for VWD are to be considered even at first visit if symptoms of mucocutaneous bleeding are severe.
10. In the absence of hemostatic abnormalities (in tests), prolongation of the occlusion time and/or an isolated prolongation of APTT that normalizes in the mixture of patient's plasma with normal plasma, it is recommended to perform screening tests for VWD unless other causes of bleeding are identified, or VWD seems unlikely.
11. Laboratory tests are to be performed in optimal conditions when the influence of external factors (stress, inflammatory mediators, pregnancy) have the least chance to affect the results of laboratory tests. Preparation and transport of blood/plasma samples are also of utmost significance (Frame 1).
12. Screening for VWD includes three measurements: VWF:RC<sub>0</sub>, VWF:Ag and FVIII:C. If possible/available, VWF:CB should also be included in the Screening Panel. Currently, tests that directly evaluate VWF-GPIb interactions (VWF binding to the GPIb receptor on platelets) are more common and used interchangeably with VWF:RC<sub>0</sub>.
13. If any test result is abnormal, the patient is referred to a hematology center, where the tests are repeated and specific tests are ordered, including:
  - a. VWF:RC<sub>0</sub>/VWF:Ag and VWF:CB/VWF:Ag (another test of VWF activity can be used instead of VWF:RC<sub>0</sub>)
  - a. Analysis of VWF multimers
  - b. Platelet aggregation at different ristocetin concentrations (RIPA, LD-RIPA)
  - c. VWF collagen binding test (VWF: CB)
  - d. Genetic tests in reference laboratories (NGS technology and microarray)
  - e. Anti-VW detection tests
14. If FVIII activity is too low in relation to the VWF antigen and the clinical symptoms are suggestive

of type 2N VWD, it is recommended to perform a VWF to FVIII binding assay (VWF: FVIII:B). A genetic test may be helpful.

15. Differentiation between type 1 and type 2 VWD as well as initial differentiation between type 2 VWD subtypes, is based on the VWF:RCo/VWF:Ag ratio. The threshold value of 0.6 is recommended as criterion for type 2 VWD.
16. Typical laboratory parameters are presented in Table 3. In clinical practice, not all VWD cases fall within these value-ranges. Interpretation of laboratory assays requires clinical experience and some tests must be repeated several times.
17. The normal range for VWF: RCo and VWF: Ag is 50–150 IU/dL. The VWD diagnosis is certain if plasma VWF is < 30 IU/dL. In the range of 30–50 IU/dL, it is recommended to rely on clinical symptoms or VWD diagnosed in the 1st degree relative (for children and people never subjected to procedures burdened with bleeding risk). If the clinical criterion is not met, it is suggested to recognize/identify “threshold VWF activity” as a potential bleeding risk. **The threshold VWF activity of 50–60 IU/dL is considered clinically significant only if the patient’s bleeding history is severe and other causes of bleeding have been excluded.**

a period of 30 minutes. The FVIII and VWF peak is observed 30–90 minutes following infusion [2]. Intranasal DDAVP at a dose of 150 µg/body weight below 50 kg or 300 µg/body weight above 50 kg may be effective for treatment of minor bleeding, however, the intravenous route is preferred for major bleeding associated with surgical procedures. DDAVP may also be administered in subcutaneous injections of commercially available 4 or 15 µg/ml products (the latter is currently unavailable). A maximum volume of a single subcutaneous bolus injection should not exceed 2–2.5 ml.

The production of nasal DDAVP at a dose effective for management of bleeding disorders (150 µg of DDAVP per dose) was temporarily suspended in 2020. DDVAP (oral route) is ineffective for treatment of bleeding disorders, as is the nasal form used to treat diabetes insipidus (merely 10 µg of DDAVP per intranasal dose).

The clinical efficacy of DDAVP largely depends on the increment of VWF or FVIII activity.

Prior to therapy, patients must be tested for response to desmopressin (in the absence of active bleeding). The test consists in measuring baseline VWF:RCo and FVIII:C and repeating the measurement 1 hour after intravenous or subcutaneous DDAVP bolus of 0.3 µg/kg bw., or intranasal DDAVP bolus of 150 µg/bw < 50 kg or 300 µg/bw > 50 kg). Poor responders are recommended to have the VWF:RCo and FVIII:C measurements repeated 4 hours after desmopressin application to determine the persistence of the positive response (some patients have elevated VWF clearance: type 1C VWD). Most type 1 VWD patients respond well to DDAVP (except for type 1C patients who present short-term response to the drug). After DDAVP

application to type 2 VWD patients they present higher VWF levels, but they still present functional abnormalities. That is why DDAVP is effective just in some 2A and 2M VWD patients. The response to treatment is monitored by checking the VWF:RCo correction. In the 2N subtype VWD, FVIII half-life is much shorter (up to 2 hours). After administration of DDAVP, the increase in VWF:RCo is lower in 2B subtype VWD patients than in type 1 individuals, and the VWF half-life is shorter. Transient thrombocytopenia may also occur, but is not usually associated with bleeding. In 2B subtype patients, DDAVP may be considered for minor bleedings given the risk of thrombocytopenia [37, 38]. In type 3 VWD, DDAVP is not effective [8].

Single DDAVP applications for epistaxis, tooth extraction or heavy menstrual bleeding, usually require no laboratory monitoring. If required, maintenance/subsequent doses are administered every 12–24 hours. Repetitive administration of the drug (over a period of several days) results in reduced response to therapy, most likely due to depletion of tissue coagulation factors (tachyphylaxis) [38].

In surgery and major bleeding it is necessary to monitor VWF:RCo and FVIII:C. Patients should be treated in centers which perform such tests on a daily basis. If therapy lasts longer than 3–5 days, FVIII/VWF concentrate infusions are required.

Common adverse reactions following DDAVP include hot flushes, transient hypertension, and headache but the drug is rarely discontinued. The drug may cause hyponatraemia and water retention, therefore it is recommended to restrict fluid intake and sometimes to monitor electrolyte levels in serum. Hyponatraemia-induced seizures have been reported, mainly in children. DDAVP

**Table 4.** Suggested duration of replacement therapy for various surgical procedures

Major surgery (7–10 days)*	Minor surgery (1–5 days)*	Small, uncomplicated invasive procedures (single drug dose)
Cardiac surgery	Biopsy (breast, cervix)	Uncomplicated tooth extractions
Cesarean section	Complicated tooth extractions	Endoscopic treatments (not biopsies)
Hysterectomy	Placement of a central catheter	Cardiac catheterization
Cholecystectomy (laparotomy)	Laparoscopic treatments	Cataract surgery

\*In individual cases, the treatment time may vary depending on the severity of the disease and type of surgery.

is not recommended for children under 2 years of age. Rare cases of myocardial infarction have been reported in haemophilia A patients treated with DDAVP, therefore DDAVP should be used with caution in individuals (especially the elderly) at risk of cardiovascular disease. DDAVP is to be avoided during neuro-ophthalmic and cardiovascular procedures because of the reported adverse reactions. Pregnancy is no contraindication for DDAVP, because of its negligible effect on uterus contractility [8, 38].

### Replacement therapy

Replacement therapy for VWD is based on infusion of plasma-derived FVIII concentrates with VWF and purified VWF concentrates (either plasma-derived or recombinant). FVIII concentrates without VWF are not effective in the management of congenital VWD (except some cases with anti-VWF alloantibodies). Concentrates differ with regard to the quantitative ratio of VWF to FVIII, as well as the number of large VWF multimers, therefore their dosage and clinical effectiveness are not identical (see the current Summary of Product Characteristics). Coagulation/clotting factor concentrates are used in the prophylaxis and management of spontaneous and traumatic bleeding in VWD children and adults who are not responsive to DDAVP or when there are contraindications to DDAVP. They are also used in the management of major bleeding and surgical procedures of type 2 and 3 VWD patients as well as type 1 patients who require prolonged hemostasis.

The doses of FVIII/VWF concentrate should be based on VWF:RC<sub>0</sub> and (or) FVIII:C values/units. Injection of 1 IU of VWF:RC<sub>0</sub> per kg bw increases the VWF activity in plasma by an average of 1.5 IU/dL. On average, the injection of 1 IU of FVIII per kg bw increases plasma FVIII:C by 2 IU/dL [12]. The dosage and treatment time depend on the type of bleeding and timing of wound healing. The replacement therapy usually continues until

the wound is healed (major surgeries require treatment for a minimum of 7–10 days, minor — for 1–5 days, while some procedures require no more than a single dose prior to procedure; see Table 4) [12]. FVIII/VWF concentrates are mostly administered 1–2 times daily in a bolus, but continuous infusion is also used [12].

For minor mucosal resections in type 1 VWD patients with VWF activity > 30% and mild bleeding phenotype, tranexamic acid in monotherapy is allowed [8].

Treatment efficacy is to be monitored by measuring VWF and FVIII activity (there is no need to control VWF and FVIII activity if FVIII/VWF concentrate is administered in single doses on outpatient basis or at home). Prior to any surgical procedure, approximately 30 minutes after administration of FVIII/VWF (or DDAVP), it is recommended to check that FVIII and VWF plasma levels have reached the required values. Table 5 presents the dosage of FVIII/VWF concentrates in various clinical situations.

Patients who require frequent infusions of FVIII/VWF concentrates should be qualified in special centers for home treatment and also educated in proper storage and self-infusion of these products.

In the past, von Willebrand disease and haemophilia A were treated with cryoprecipitate and fresh-frozen plasma but due to the low VWF content and the risk of pathogen transmission these products are now used only in situations when FVIII/VWF concentrates are unavailable.

In some type 3 VWD and AVWS patients, pharmacokinetic tests should be considered prior to major surgery because of the risk of anti-VWF antibodies [2].

Long-term use of FVIII/VWF concentrate may lead to FVIII accumulation in circulation (following FVIII/VWF administration, the half-life of VWF:RC<sub>0</sub> is 8–10 hours, while the half-life of endogenous FVIII gradually increases, up to

**Table 5.** Average doses of FVIII/VWF concentrates (in FVIII:C or VWF:RCO units) for bleeding prophylaxis and therapy in patients with severe VWF and FVIII deficiency (VWF activity < 10 IU/dl and/or FVIII:C < 20 IU/dL) [12, modified]

Bleeding	Dose (IU/kg body weight)	Target values for VWF:RCo and FVIII: C (IU/dL)		Duration of therapy (days)
		day 1 (peak activity)	Consecutive days (min. values)	
Mild /moderate	20–40	> 50–80	> 30	1–3
Heavy	50	> 100	> 50	3–10
Major surgery	50–60	> 100	> 50	7–10
Minor surgery	30–60	> 50–80	> 30	1–5
Tooth extraction*	25	> 50	–	1
Delivery	40–50	> 100	> 50	3–5 for natural delivery, 5–7 for cesarean section

\*for several consecutive days following extraction, use tranexamic acid (preferably as mouthwash)

24–36 hours). Thromboembolic events related to high FVIII activity have been reported [12]. It is recommended to avoid the maintenance of VWF:RCo and FVIII:C values above 150 IU/dL for longer periods of time in patients at higher risk of thrombosis. Routine antithrombotic prophylaxis should be applied [8, 38].

Table 6 lists FVIII/VWF concentrates, (both plasma-derived and recombinant), registered in the European Union (as for 01.2022). Excessive increase in FVIII plasma activity may be prevented by using concentrates of VWF:FVIII ratio > 2:1. Haemate P concentrate (VWF:FVIII = 2.4:1) is a gold standard used in bleeding therapy, in pre- and perioperative prophylaxis as well as long-term prophylaxis in all VWD subtypes. The content of high molecular weight VWF multimer is comparable to that in plasma. Currently the European market offers one purified plasma-derived VWF concentrate (approved for therapy and prophylaxis of bleeding in patients unresponsive to desmopressin) and one recombinant VWF concentrate (approved in 2015 for bleeding therapy and perioperative prophylaxis in adult VWD patients). These concentrates induce rapid increase of VWF activity in plasma at slow increase of FVIII activity, as conditioned by the binding of endogenous FVIII to exogenous VWF. For this reason, in emergency as well as in the perioperative setting, patients with low basic FVIII activity may require simultaneous administration of FVIII concentrate or beginning replacement therapy on the previous day [4, 8, 12].

Recombinant VWF concentrate carries no risk of pathogen transmission and the risk of allergic reactions is lower than for plasma-derived concen-

trates. In the process of manufacturing, VWF is not exposed to ADAMTS13 enzyme, so high molecular weight VWF multimers are maintained (which is of particular importance for mucosal bleeding therapy) [12]. Recombinant VWF concentrate (Veyvondi) has been approved by the Food & Drug Administration (FDA) also for routine bleeding prophylaxis in type 3 VWD patients.

As additional source of VWF for type 3 VWD bleeding patients and patients with low levels of VWF, platelet concentrates (PC) were used with success. PC transfusion is to be considered when the patient is irresponsive to replacement therapy with FVIII/VWF concentrate [12].

PC transfusion is the procedure of choice in PT-VWD patients. If VWF activity decreases, FVIII/VWF concentrate is additionally infused. If bleeding is severe and life-threatening, it is recommended to administer recombinant activated factor VII at a standard dose of 90 µg/kg b.w. every 2 h [9].

### Other drugs used in the management of VWD

**Antifibrinolytic drugs** inhibit the conversion of plasminogen to plasmin and thereby reduce the activity of the fibrinolytic system and contribute to the stabilization of clot formation. They are used with success in the treatment of mild mucosal bleeding and the administration route is oral, intravenous or topical (mouth rinse). Combined use of antifibrinolytic drugs and DDAVP or FVIII/VWF concentrate is effective in oral, gastro-intestinal or genitourinary bleeding.

Tranexamic acid is administered orally or intravenously, at a daily dose of 2–4 g to adults and



**Table 6.** FVIII/VWF factor concentrates approved in the European Union for VWD therapy (as for 01.2022) [6, 38, 40, 41]

Product name (manufacturer)	Activity ratio		Origin
	VWF:RCo/FVIII	VWF:RCo/VWF:Ag	
Haemate P (CSL Behring)	2.45 ± 0.3	0.59 ± 0.1	Plasma derivative
Voncento (CSL Behring)	2.4	0.87–0.95	Plasma derivative
Fanhdi (Grifols)	1.04 ± 0.1	0.47 ± 0.1	Plasma derivative
Koate-DVI (Kedrion Biopharma)	1.1	0.48	Plasma derivative
Wilate (Octapharma)	1.0	No data	Plasma derivative
Factor 8Y (Bio Products Laboratory)	0.81	0.29	Plasma derivative
Willfactin (LFB Biomedicaments)	~ 50	~ 0.95	Plasma derivative
Veyvondi (Takeda)	Purified von Willebrand factor	1.16 ± 0.25	Recombinant

to children at a dose of 10–15 mg/kg b.w. every 6–8 hours (up to 25 mg/kg b.w. every 8 hours) [21, 39]. Epsilon-aminocaproic acid is currently unavailable in Poland.

Doses of antifibrinolytics should be modified for patients with advanced renal failure. Both drugs may cause nausea and vomiting. They are contraindicated in: disseminated intravascular coagulation (DIC), active thromboembolism and bleeding from the kidneys or upper urinary tract (due to urinary tract obstruction). Color vision disturbances secondary to antifibrinolytic drug intake are indication for drug discontinuation and referring the patient to an ophthalmologist.

**Local hemostatic agents** play a supportive role during surgical procedures and in wound healing. They are usually in the form of gauze and membrane sheets, but also “self-propelling” particles such as sponge, foam or gel [42]. Glues that have long been in use may be of natural origin (fully biodegradable such as fibrin glues from human plasma, obtained either commercially or in laboratory setting as outcome of chemical precipitation or cryoprecipitation), or synthetic (cyanoacrylates, polyethylene) or semi-synthetic origin [43, 44]. Pork gelatin, oxidized cellulose, bovine collagen and plant-derived absorbable products should not be used for patients with coagulation disorders [45].

The indications for the use of aspirin, other cyclooxygenase-1 (COX-1) inhibitors and antiplatelet drugs in VWD patients must be considered

on individual basis. Antiplatelet or anticoagulant therapy requires cooperation with a hematologist.

Paracetamol, COX-2 inhibitors as well as opioids (if required) may be administered to relieve pain.

In type 3 VWD, vaccinations should be subcutaneous or if not possible (as in COVID19), intramuscular and preceded by injections of FVIII/VWF concentrate. Mild forms of VWD are no contraindication to intramuscular vaccination.

### Treatment of gastrointestinal angiodysplasia

Gastrointestinal angiodysplasia is reported in approximately 15% of VWD patients, almost exclusively type 2A, 2B and 3, in the course of which there is loss of high molecular weight VWF multimers [12]. It may also occur at a young age. Bleeding from the gastrointestinal tract often leads to chronic iron deficiency, anemia which may require transfusions of packed RBCs.

Acute gastrointestinal bleeding episodes require prompt administration of VWF/FVIII concentrate and local (endoscopic) treatment of the bleeding lesion [12]. Recurrent gastrointestinal bleeds indicate the need for implementation of long-term bleeding prophylaxis. For patients with high baseline factor VIII activity, infusion of purified VWF concentrate may be a safer option [40].

Attempts have been made to prevent gastrointestinal bleeding in the course of angiodysplasia with anti-angiogenic drugs (e.g. thalidomide), estrogens and octreotide [6, 40].

### **Treatment of menorrhagia in VWD women**

Heavy menstrual bleedings are often the first symptoms of a bleeding disorder. More often however, they signal disorders of the reproductive system. A full gynecological evaluation is therefore recommended before the treatment can be started.

Heavy menstrual bleeding in VWD is treated with antifibrinolytic drugs (in Poland — tranexamic acid), oral hormonal contraceptives, DDAVP or levonorgestrel releasing intrauterine device. Menstrual bleeding can be treated with methods found effective for women with no bleeding disorders. An exception here are non-steroidal anti-inflammatory drugs (COX-1 inhibitors) which adversely affect platelet function. The therapeutical approach/option depends on age, concomitant gynecological disorders, and child-bearing plans.

Therapy usually starts with a loading dose of tranexamic acid or oral contraceptives. Sometimes however, DDAVP or FVIII/VWF concentrates are required.

Oral contraceptives have been reported to increase levels of fibrinogen, prothrombin, FVII, FVIII and/or VWF in plasma. It is not yet known whether this is the effect responsible for the clinical efficacy of the products, but they reduce menstrual blood loss and contribute to the increase of hemoglobin levels in anemic women. In general, long-term use of the products is safe for VWD female patients, with the exception of women with concomitant thrombophilia.

So far, no research has been made on the effects of transdermal hormonal contraceptives on hemostasis in VWD women, but the effects appear similar to those of oral contraception.

Another treatment option for severe menorrhagia in adolescent women with von Willebrand disease is a levonorgestrel-releasing intrauterine device. Levonorgestrel reduces menstrual blood loss by inhibiting estrogen-induced endometrial growth [12].

Sometimes surgical procedures are performed in the management of severe menorrhagia in VWD women. A dilation and curettage procedure (D&C) may be useful for diagnostic purposes but is ineffective for management of heavy bleeding periods. Endometrial ablation effectively reduces menstrual blood loss. In severe cases, hysterectomy is required.

Despite the risk of excessive bleeding in the perioperative period (even with support of replacement therapy), hysterectomy should be considered when other treatment options are ineffective. Elimination of heavy and prolonged menstrual

bleeding markedly improves the woman's quality of life.

### **Ovarian hemorrhagic cysts**

Ovarian hemorrhagic cysts are common in women with VWD. No significant bleeding occurs when ovulation proceeds normally but there is a risk of hemorrhage when the woman is diagnosed with a bleeding disorder; hemorrhage may lead to retroperitoneal hematoma or a hemorrhagic ovarian cyst. There are reports of the management of such conditions with tranexamic acid, surgical intervention and replacement therapy. Oral contraceptives are used to prevent relapses.

### **Pregnancy, childbirth and the postpartum period**

The risk of bleeding in VWD women decreases during pregnancy. On the other hand, the risk of hemorrhage in the postpartum period is markedly higher than in the general population. Ambiguity of the data does not allow to estimate if the risk of miscarriage is higher in this population of women.

Before or during pregnancy, the woman should have the opportunity of genetic counseling and consultations with a pediatric hematologist as to the management of the newborn and VWD diagnosis in the offspring. VWD women should be under supervision of hemophilia treatment center as well as a department of pathology of pregnancy. Immediate access to VWD medication and special laboratory tests is of crucial importance. Prior to any invasive procedure (trophoblast biopsy, cerclage), VWF:RCO and FVIII:C levels should be determined and appropriate prophylactic treatment implemented. The tests should be repeated in the third trimester to plan actions in the perinatal period [12].

Data on the use of DDAVP during pregnancy are rather scarce. At lower doses of DDAVP administered to pregnant patients with diabetes insipidus, no adverse reactions were observed either in the mother or the fetus. The experimental model demonstrated no transfer of DDAVP through the placenta. Special attention should be paid to administration of DDAVP in the perinatal period as routine intravenous fluids combined with the anti-diuretic action of oxytocin and DDAVP may cause fluid retention and life-threatening hyponatremia [8]. Some experts advise against using desmopressin prior to applying an umbilical cord clamp just to avoid the impact of the drug on the newborn [12].

There have been no eligible clinical trials to evaluate the bleeding risk during labor in relation

to FVIII and VWF activity. According to expert opinion, on delivery day, the activity of VWF and FVIII should be  $> 100$  IU/dL, and then maintained at a level of  $> 50$  IU/dL for at least 3 consecutive days following vaginal delivery and at least 5 days after cesarean section [12]. Combined spinal-epidural anesthesia (epidural blockade) is considered safe at VWF:RCo and FVIII:C levels  $> 50$  IU/dL and hemostasis control. VWF activity should exceed 50 IU/dL during insertion and holding of the epidural catheter and for 6 hours after its removal [8]. Some experts however, advise against epidural blockade in women with type 2 and type 3 VWD even after injections of FVIII/VWF concentrate [12].

VWD women are at higher risk of postpartum hemorrhage. The frequency of perineal hematomas after natural delivery is also higher in this group of patients. In type 1 VWD women, the VWF activity and level (higher during pregnancy) return to baseline levels within 7–21 days after delivery. In type 2 VWD women, the increment in factor activity is slight and insufficient for normalization of hemostasis, while in type 3 VWD it does not occur at all [12]. The risk of late postpartum hemorrhage is 15–20 fold higher in VWD women than in healthy women. Late postpartum hemorrhage may occur despite prophylactic treatment, usually 10–20 days after delivery.

Women with type 2B VWD may develop thrombocytopenia during pregnancy. If the platelet count is low it may decrease still further. Platelet count should be monitored and raised to the value  $> 50,000/\mu\text{l}$  prior to delivery by way of PC transfusions [37].

Tranexamic acid helps to reduce the risk of obstetric hemorrhage and can safely be administered during pregnancy and lactation. Regardless of the type of von Willebrand disease and the type of delivery, tranexamic acid should be used as support in the perinatal period and for at least 7 days after delivery [12].

### Von Willebrand disease and cardiovascular disorders

There are convincing data to demonstrate that VWD patients are at smaller risk of cardiovascular diseases, including myocardial infarction and stroke [1, 2]. Acute cardiovascular events are rare in VWD patients and occur most often in type 1, especially in the presence of such cardiovascular risk factors as smoking, diabetes or hypertension) [46, 47]. So far, no guidelines/recommendations have been de-

veloped for the management of such patients, and the available data come from case reports and case series [48]. Literature reports suggest that VWD patients with recognized myocardial infarction are to be treated like any other non-VWD patients [49], i.e. primary angioplasty with implantation of a new generation drug-eluting stents (bare metal stents are now rarely used). Hematoma at the injection site is the most common hemorrhagic complication in this group of patients. During invasive procedures, the VWF activity should be 80–100% and unfractionated heparin is preferable as its effect can be reversed. This level of VWF activity should be maintained for a minimum of 48 hours. According to the current cardiological recommendations, patients at high risk for bleeding should be treated from the radial approach. Clopidogrel is the antiplatelet drug of choice for VWD patients with myocardial infarction or individuals subjected to angioplasty for chronic coronary artery disease. Ticagrelor and prasugrel should be avoided due to higher risk of hemorrhage. For dual antiplatelet therapy which is recommended after stent implantation, VWF activity should be maintained at 30 IU/dL or higher, usually with a proton pump inhibitor. The maximum VWF activity should not exceed 150%, because this may increase the risk of thrombotic complications also in the venous system. After a maximum of 3 months of dual antiplatelet therapy, a VWD patient (with the exception of type 3) may take only one antiplatelet drug (most often acetylsalicylic acid at a dose of 75–100 mg/day). VWD patients may be subjected to coronary artery bypass at VWF activity of 80–100%, as calculated from the pre-surgery period to healing of postoperative wound [50]. VWD patients who require anticoagulant therapy, most often for atrial fibrillation or venous thrombosis, may be treated with anticoagulants at VWF activity of 30 IU/dL or higher with vitamin K antagonist (VKA) or direct oral anticoagulant [50]; experts prefer drugs the reaction of which is quickly reversible i.e. VKA or dabigatran (in Poland) [50]. Currently the use of acetylsalicylic acid for stroke prevention in patients with atrial fibrillation is not recommended by cardiological guidelines, which also applies to patients with bleeding disorders. In view of scarce clinical evidence, it is recommended to approach the treatment of VWD patients with cardiovascular disorders individually and continue therapy under the supervision of a multi-professional teams.

### Long term bleeding prophylaxis

Long-term prophylaxis for VWD is indicated if bleeding symptoms are frequent or severe. It may also be indicated in antiplatelet or anticoagulant therapy for patients with cardiovascular disorders. In type 3 VWD, secondary prophylaxis (rarely primary) is to be considered for prophylaxis of joint bleeds and arthropathy [8].

It has been demonstrated that a dose of 50 IU VWF/kg body weight two or three times weekly markedly reduces the number of clinically significant bleeding episodes in severe VWD patients [12]. Various secondary and periodic prophylaxis regimens are used in clinical setting, individually adjusted to the patient's needs and bleeding phenotype (e.g. menorrhagia).

### Management of VWD with anti-VWF alloantibodies

Anti-VWF alloantibodies are a rare though severe complication of VWD replacement therapy. They occur in about 5.8–9.5% of type 3 VWD patients [51].

For VWD patients who are at risk of developing alloantibodies, it is recommended to perform first FVIII/VWF concentrate infusions in hospital setting [14].

In type 3 VWD patients with alloantibodies, plasma-derived VWF concentrates are to be avoided due to the risk of life-threatening anaphylactic reaction [12, 14], unless the antibody titer is low or no allergic reactions following FVIII/VWF infusion occur [13]. Hemostatic treatment is based on recombinant activated factor VII (rVIIa) or recombinant FVIII with no VWF (or merely traces of VWF). It is recommended to administer FVIII concentrate in continuous infusion and at high doses (even 25 U/kg b.w./h) due to very short half-life of FVIII, which has no stabilizing effect of VWF (< 2 hours). FVIII activity in the plasma should be monitored [14, 52]. The rVIIa dose in this indication has not been determined. The recommended doses are similar as for hemophilia complicated by inhibitor and depend on the patient's clinical status (hemostasis) [14, 52]. A scheme is also suggested which consists in the administration of a preoperative loading dose of rVIIa 100–200 µg/kg b.w., and then maintenance doses of 90 µg/kg b.w. every 2 h or a continuous infusion of 20 µg/kg b.w./h. Successful attempts at sequential application of rVIIa and recombinant FVIII have been made [14].

Transfusion of platelet concentrate (PC) is another therapeutic option. The alpha granules of

platelets contain normal VWF which is released not earlier than at the wound site and is thus protected against interaction with antibodies [14]. Intravenous immunoglobulin (IVIG) in combination with FVIII/VWF concentrate is still another option to consider [53].

A case of effective immune tolerance induction (ITI) has been described in a child who was administered FVIII/VWF concentrate (Haemate P) every other day for 3 months following premedication with methylprednisolone and hydroxyzine, in combination with monthly IVIG infusions [54].

### Treatment of acquired von Willebrand syndrome (AVWS)

In some cases of AVWS (especially secondary to myeloproliferative neoplasms and autoimmune diseases), DDAVP administered intravenously or subcutaneously at a standard dose of 0.3 µg/kg b.w. was effective although the response to the drug was short term [16]. Nevertheless, DDAVP is sometimes used by many centers as first choice drug for the treatment of minor bleeding in patients with no contraindications to this form of therapy [55]. Likewise, the response to FVIII/VWF concentrate may be short-term (the reported dosage was within 30–100 U VWF:RC<sub>0</sub>/kg b.w.). The activity of VWF and FVIII should be monitored, particularly during surgery [16, 55].

In AVWS cases in the course of lymphoproliferative neoplasms, solid tumors and autoimmune diseases, the efficacy of high doses of IVIG was observed (1 g/kg b.w./d for 2 days or 0.4 g/kg b.w./d for 5 days). The therapy was particularly beneficial for monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) associated with IgG antibodies because the increase in FVIII and VWF activity was more persistent than after administration of FVIII/VWF concentrate or desmopressin. The effect is observed no earlier than 24–48 hours after administration, so for acute bleeding the effectivity of IVIG monotherapy is limited (FVIII/VWF concentrate or desmopressin should be administered supportively in the first days of treatment). There have however, been reports of prophylactic IVIG infusions every 3–4 weeks for the treatment of recurrent gastrointestinal bleeding [16, 55].

For treatment of bleeding in the course of IgM MGUS, when IVIG proved ineffective, plasmapheresis procedures gave good results, and eliminated autoantibodies and paraproteins from circulation [55]. Likewise, if desmopressin

and FVIII/VWF concentrates were ineffective, attempts were made to use rVIIa at a single dose of 90  $\mu\text{g}/\text{kg}$  b.w. [16, 55]. For minor bleeding and as supportive treatment for major bleeding or surgery (particularly mucosal epithelium) it is

recommended to administer tranexamic acid orally, intravenously or topically [16].

It is noteworthy that the treatment of the underlying disorder responsible for the symptoms of AVWS is of crucial importance is [16, 55].

### Recommendations for VWD therapy

1. If VWD is suspected, laboratory tests are recommended to confirm the diagnosis and to determine the type of disease. This does not apply to emergency cases when treatment may be required despite lack of confirmed diagnosis.
2. Individuals with bleeding symptoms, VWF:RCo in the 30–60 IU/dL range and no confirmation of VWD diagnosis, may sometimes require therapy or bleeding prophylaxis.
3. Individuals with VWF:RCo > 10 IU/dL and FVIII:C > 20 IU/dL, require a DDAVP test in the absence of active bleeding. At lower VWF:RCo and FVIII:C values, the response to DDAVP is less likely, though the test may still be considered.
4. If bleeding continues despite attaining proper VWF:RCo and FVIII:C values, other bleeding causes should be considered (local injury).
5. Long-term bleeding prophylaxis may be indicated especially when bleeding is recurrent, life-threatening or requires antiplatelet/anticoagulant medication.
6. Genetic counseling should be provided.
7. Von Willebrand disease is not a contraindication to vaccination against hepatitis A and B. Type 3 VWD patients should be vaccinated subcutaneously or in intramuscular injections following administration of FVIII/VWF concentrate.
8. Once diagnosed with VWD, the patient should be instructed to avoid aspirin, other COX-1 inhibitors, and antiplatelet agents.
9. DDAVP-treated patients (especially children and the elderly) should limit fluid intake to reduce the risk of hyponatraemia and seizures.
10. Epistaxis, oropharyngeal and soft tissue bleeding as well as other minor bleeds can be treated with intravenous, subcutaneous or intranasal DDAVP (following DDAVP test). If increment of VWF activity is insufficient, it is recommended to administer FVIII/VWF concentrate.
11. During bleeding prophylaxis for minor surgical procedures, a VWF:RCo > 30 IU/dL should be attained and maintained for 1–5 days.
12. During DDAVP therapy for minor bleeding (e.g., epistaxis, menstrual bleeding, tooth extraction), there is no need to monitor laboratory parameters, provided fluid intake is restricted and no more than 3 DDAVP doses are administered within 72 hours.
13. For oral surgery and other mucosal bleedings in patients with mild to moderate VWD, it is recommended to use an antifibrinolytic drug or, if necessary, a combination of DDAVP and an antifibrinolytic agent. It is recommended to administer FVIII/VWF concentrate if DDAVP cannot be applied or if bleeding persists despite the use of DDAVP and an antifibrinolytic agent. The use of local hemostatic drugs may also be beneficial. After tooth extraction, alveolus sutures are to be considered.
14. For major surgery, it is recommended to adjust DDAVP or FVIII/VWF concentrate doses to FVIII:C activity and (if possible) VWF:RCo. Prior to surgery, approximately 30 minutes after administration of FVIII/VWF concentrate (or DDAVP), it is recommended to determine FVIII and/or VWF:RCo levels in plasma to make sure the required levels are attained. Whenever possible, major surgical procedures and management of major bleeds should be performed in centers which guarantee round the clock access to VWF:RCo and FVIII:C tests as well as counselling of hematologists experienced in the management of bleeding disorders.

15. For major bleeding (e.g. intracranial, retroperitoneal) and bleeding prophylaxis during major surgical procedures, it is recommended to maintain VWF:RCo and FVIII:C at screening test values > 100 IU/dL. It is recommended to maintain VWF:RCo and FVIII:C daily values at the minimum of > 50 IU/dL for at least 3–10 consecutive days.
16. To minimize the risk of thrombosis in the perioperative period it is recommended to maintain VWF and FVIII:C levels at < 150 IU/dL.
17. Before major surgery in some type 3 VWD patients it is recommended to consider pharmacokinetic tests following administration of FVIII/VWF concentrate since the increment in VWF activity may not be sufficient due to the presence of antibodies.
18. VWD women with menorrhagia or abnormal vaginal bleeding should be subjected to complete gynecological check-up prior to therapy.
19. Tranexamic acid or oral contraceptives are usually first choice therapy for menorrhagia in VWD women. Sometimes however, it is necessary to administer DDAVP or FVIII/VWF concentrates.
20. For hormonal treatment of menorrhagia in young women with VWD and no immediate plans for pregnancy, it is recommended to use oral contraceptives or a levonorgestrel-releasing intrauterine device (in women who qualify for an IUD).
21. Menorrhagia in VWD women who are planning pregnancy, should be treated with tranexamic acid, DDAVP or FVIII/VWF concentrates.
22. Dilatation and curettage (D&C) as the sole treatment option for severe vaginal bleeding in VWD women is usually ineffective.
23. VWD women who are planning pregnancy should be in the care of specialists experienced in the management of bleeding disorders — a hematologist and a gynecologist from the department of pregnancy pathology.
24. VWD pregnant women with VWF:RCo or FVIII:C < 50 IU/dL or history of major bleeding should be referred to a prenatal care facility. Prior to any invasive procedure, it is recommended to administer DDAVP or FVIII/VWF concentrates. On delivery day, VWF and FVIII levels should be increased to > 100 IU/dL and be maintained at the level of > 50 IU/dL for at least 3 consecutive days following vaginal delivery and 5 days after caesarean section.
25. Central blockade may be considered when VWF:RCo and FVIII:C > 50 IU/dL, VWF: RCo and FVIII: C can be determined and no additional blood coagulation disorders are reported.
26. As the VWF and FVIII levels return to baseline within 7–21 postpartum days, close monitoring is recommended.
27. To select optimal treatment strategy for patients with AVWS, presurgical pharmacokinetic analysis of FVIII and VWF: RCo is recommended following administration of DDAVP or FVIII/VWF concentrate.
28. If DDAVP and FVIII/VWF concentrate therapy for AVWS patients is unsuccessful, it is recommended to consider intravenous immunoglobulins, plasmapheresis, glucocorticosteroids or other immunosuppressive drugs. It is essential however, to focus on the treatment of the underlying cause of AVWS.

## Conflict of interest

**Joanna Zdziarska** — participated in clinical trials and/or received remuneration for consultations and lectures from Amgen, CSL Behring, Novartis, Novo Nordisk, Roche, Sanofi, Takeda, SOBI.

**Krzysztof Chojnowski** — participated in clinical trials and received remuneration for his lectures from Amgen, CSL Behring, Novartis, Novo Nordisk, Octapharma, Pfizer, Roche, Sanofi, Shire/Takeda, SOBI.

**Anna Klukowska** — participated in clinical trials and/or received remuneration for consultations and lectures from CSL Behring, Novo Nordisk, Roche, Takeda, SOBI.

**Paweł Łaguna** — participated in clinical trials and received remuneration for his lectures from the following companies: CSL Behring, Novo Nordisk, SOBI, Takeda, Roche, Amgen.

**Magdalena Łętowska** — participated in clinical trials and/or received remuneration for consultations and lectures from CSL Behring, Novartis, Novo Nordisk, Octapharma, Roche, Takeda, SOBI.

**Andrzej Mital** — participated in clinical trials and received remuneration for his lectures from Amgen, CSL Behring, Novartis, Novo Nordisk, Octapharma, Pfizer, Roche, Sanofi, Shire/Takeda, Novartis, Abbvie, Janssen, Bayer.

**Wojciech Młynarski** — received remuneration for consultations and lectures from Amgen, CSL Behring, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, Sanofi, Shire/Takeda, SOBI.

**Jacek Musiał** — no conflict of interest

**Jacek Treliński** — participated in clinical trials and received remuneration for his lectures from Amgen, CSL Behring, Novartis, Novo Nordisk, Octapharma, Pfizer, Roche, Sanofi, Shire/Takeda, SOBI.

**Anetta Undas** — no conflict of interest.

**Tomasz Urasiński** — participated in clinical trials and received remuneration for consultations and lectures from Amgen, CSL Behring, Novartis, Novo Nordisk, Octapharma, Pfizer, Roche, Sanofi, Shire/Takeda.

**Jerzy Windyga** — participated in clinical trials and received remuneration for his lectures from AlfaSigma, Bayer, CSL Behring, Novartis, Novo Nordisk, Octapharma, Pfizer, Roche, Sanofi, Shire/Takeda, SOBI, Swixx Biopharma.

**Maria Podolak-Dawidziak** — participated in clinical trials and received remuneration for consultations and lectures from Amgen, CSL Behring, Novartis,

Novo Nordisk, Octapharma, Roche, Sanofi, Shire/Takeda, SOBI, Swixx Biopharma.

## References














- 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.
- 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.
- 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/).
- 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/).
- 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/).
- 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/).
- 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/).
- 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/).
- Othman M, Gresele 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/).
- Seidizadeh 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/).
- 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/).
- 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/).
- 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/).
- Franchini M, Mannucci PM. Alloantibodies in von Willebrand Disease. *Semin Thromb Hemost.* 2018; 44(6): 590–594, doi: [10.1055/s-0037-1607440](https://doi.org/10.1055/s-0037-1607440), indexed in Pubmed: [29165738](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29165738/).
- Scott M, Hay CRM, Elkhalfi 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](#).
16. Franchini M, Mannucci PM. Acquired von Willebrand syndrome: focused for hematologists. *Haematologica*. 2020; 105(8): 2032–2037, doi: [10.3324/haematol.2020.255117](#), indexed in PubMed: [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](#), indexed in PubMed: [28554655](#).
  18. Franchini M, Mannucci P. Gastrointestinal angiodysplasia and bleeding in von Willebrand disease. *Thrombo Haemost*. 2017; 112(09): 427–431, doi: [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](#), indexed in PubMed: [27405677](#).
  20. Favalaro 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](#), indexed in PubMed: [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](#), indexed in PubMed: [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](#), indexed in PubMed: [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](#), indexed in PubMed: [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](#), indexed in PubMed: [28916584](#).
  25. Boender J, Kruij MJ, Leebeek FWG. A diagnostic approach to mild bleeding disorders. *J Thromb Haemost*. 2016; 14(8): 1507–1516, doi: [10.1111/jth.13368](#), indexed in PubMed: [27208505](#).
  26. Rydz 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](#), indexed in PubMed: [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](#), indexed in PubMed: [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](#), indexed in PubMed: [24750783](#).
  29. Favalaro 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](#), indexed in PubMed: [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](#), indexed in PubMed: [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](#), indexed in PubMed: [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](#), indexed in PubMed: [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](#), indexed in PubMed: [32573891](#).
  34. Favalaro 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](#), indexed in PubMed: [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](#), indexed in PubMed: [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](#), indexed in PubMed: [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](#), indexed in PubMed: [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](#), indexed in PubMed: [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](#).
  40. Toretto 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](#), indexed in PubMed: [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](#), indexed in PubMed: [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](#), indexed in PubMed: [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](#), indexed in PubMed: [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](#), indexed in PubMed: [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, Mäkipernaa 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/).

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

Joanna Zdziarska<sup>1</sup> , Krzysztof Chojnowski<sup>2</sup> , Anna Klukowska<sup>3</sup> , Paweł Łaguna<sup>4</sup> ,  
 Magdalena Łętowska<sup>5</sup> , Andrzej Mital<sup>6</sup> , Wojciech Młynarski<sup>7</sup> , Jacek Musiał<sup>8</sup> ,  
 Jacek Treliński<sup>2</sup> , Anetta Undas<sup>9</sup> , Tomasz Urański<sup>10</sup> , Jerzy Windyga<sup>11</sup> ,  
 Maria Podolak-Dawidziak<sup>12</sup> 

<sup>1</sup>Klinika Hematologii, Szpital Uniwersytecki, Kraków

<sup>2</sup>Zakład Zaburzeń Hemostazy, Katedra Hematologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź

<sup>3</sup>Grupa do Spraw Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, Warszawa

<sup>4</sup>Katedra i Klinika Onkologii, Hematologii Dziecięcej, Transplantologii Klinicznej i Pediatrii,  
Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

<sup>5</sup>Zakład Transfuzjologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

<sup>6</sup>Katedra i Klinika Hematologii i Transplantologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

<sup>7</sup>Klinika Pediatrii, Onkologii i Hematologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź

<sup>8</sup>II Katedra Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum*, Kraków

<sup>9</sup>Zakład Chorób Zatorowo-Zakrzepowych, Instytut Kardiologii, Uniwersytet Jagielloński,  
*Collegium Medicum*, Kraków

<sup>10</sup>Klinika Pediatrii, Hemato-Onkologii i Gastroenterologii Dziecięcej,  
Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin

<sup>11</sup>Klinika Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych oraz Zakład Hemostazy i Chorób Metabolicznych,  
Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

<sup>12</sup>Katedra 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 klirensom 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 tendencją 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 naczyń 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 tromboplastyny po aktywacji (APTT, *activated partial thromboplastin time*), czas protrombinowy (PT, *prothrombin time*), zawartość fibrynogeny 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

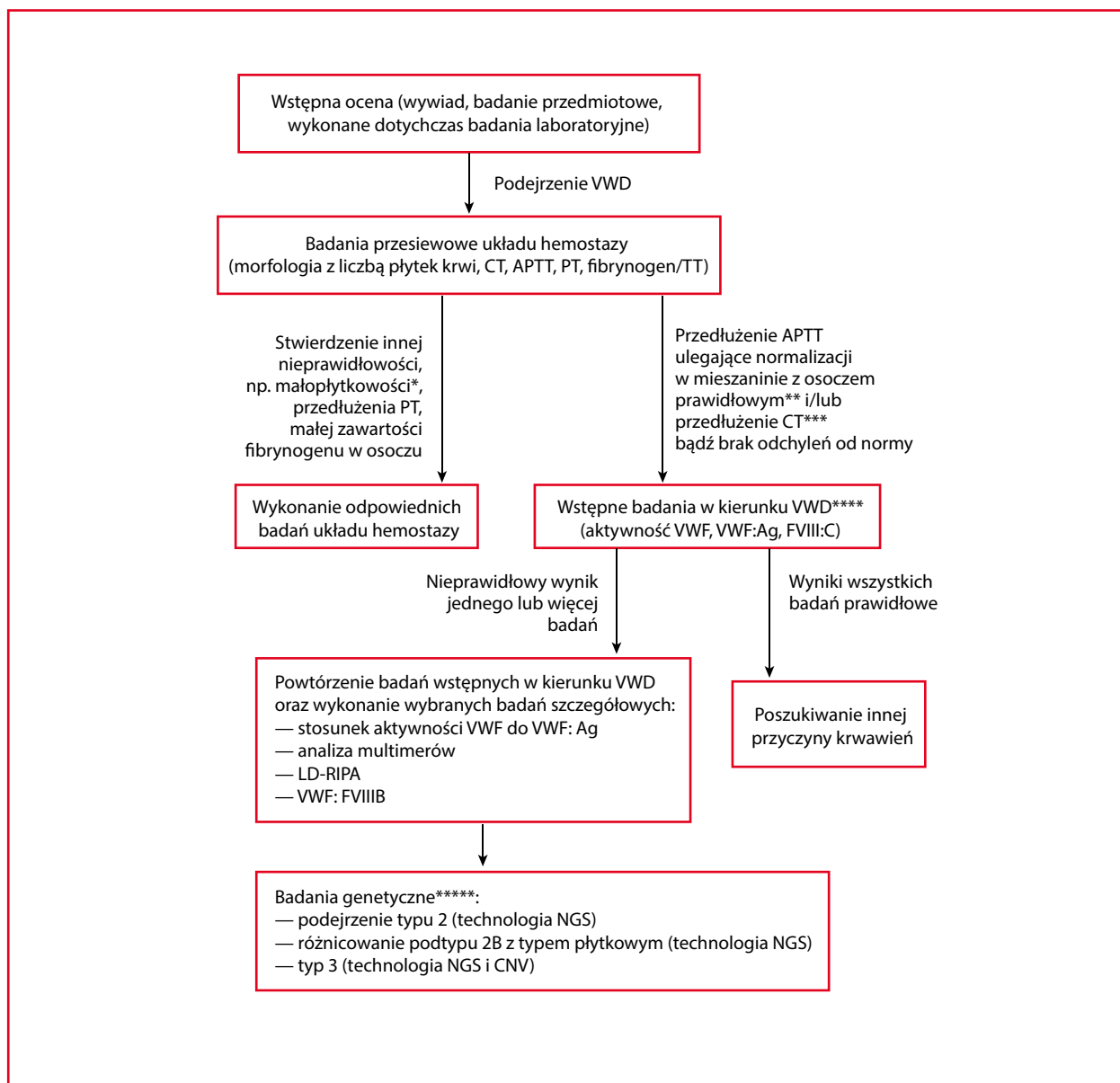
badania zostaną powtórzone oraz przeprowadzone zostaną odpowiednie badania szczegółowe.

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 (ocenianej 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 stwierdzania 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 wewnątrzporodowej.

\*\*\*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:FVIIIIB — 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 upływ 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 następuje 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, zmniejszoną 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.

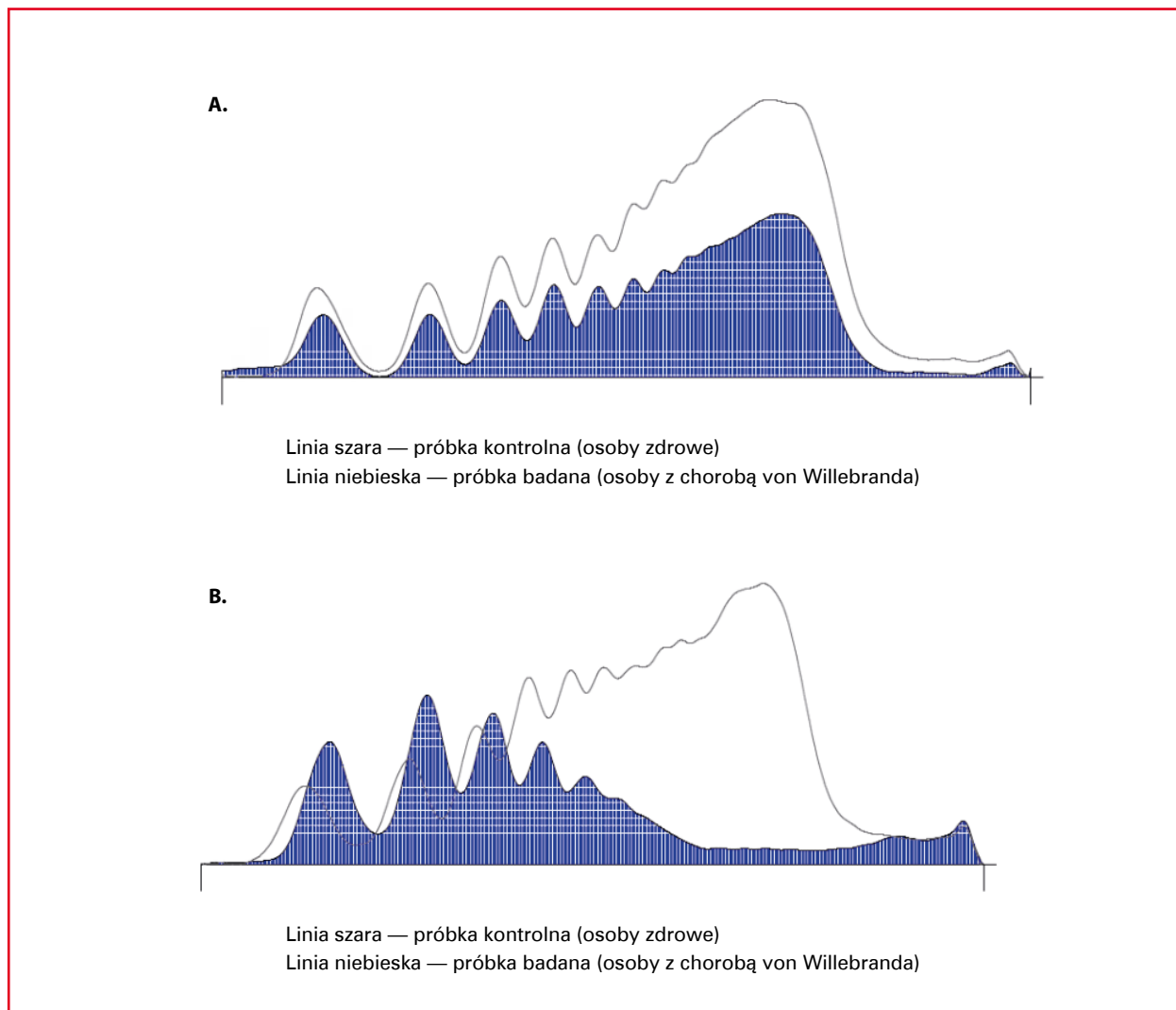
**Test wiązania FVIII przez VWF (VWF:FVIII)** określa zdolność VWF do przyłączania egzogennego FVIII i jest stosowany w diagnostyce podtypu 2N VWD. Test wykonuje się metodą ELISA, mierząc ilość związanego FVIII testem immunoenzymatycznym.

**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 Sangera] 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 równoczesowe 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 przedmiotowe 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 trombocytopatie.
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 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)
Histerektomia	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/ $\mu$ 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 przeciwplateczkowym 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 przeciwplateczkowej 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 przeciwplateczkowej można pozostawić u chorego z VWD (z wyjątkiem typu 3) jeden lek przeciwplateczkowy — 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 przeciwkrzepliwej, 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 przeciwplateczkowej lub przeciwkrzepliwej 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 dożyłnej 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 VWF: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. Łyżeczkowanie 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 Treliński** — 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, Elkhalfi 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/).

# Patient with bleeding diathesis in the emergency room: principles of management

Jerzy Windyga 

Department of Disorders of Hemostasis and Internal Diseases, Laboratory of Hemostasis and Metabolic Disorders, Institute of Hematology and Transfusion Medicine, Warsaw, Poland

## Summary

*The study aim was to develop an algorithm supporting decision-making at the Hospital Emergency Department or the Admission Room for the management of unexpected bleeding suggestive of a bleeding disorder.*

**Key words:** bleeding disorder, acquired hemophilia A (AHA), bleeding, Hospital Emergency Department (HED)

*J. Transf. Med. 2022; 15: 127–129*

Bleeding disorders are conditions characterized by defects in hemostasis that lead to increased susceptibility to bleeding. Pursuant to the defective element of the hemostatic mechanism, bleeding disorders may be classified into vascular, platelet, coagulation factor deficiencies, fibrinolytic defects as well as complex (more than one defective hemostatic element). Pursuant to the cause of coagulopathy, bleeding disorders fall into two main categories: congenital (genetically determined) and acquired. Typically, the latter presents suddenly, in individuals with no personal or family history of bleeding and may prove a diagnostic and therapeutic challenge, particularly if the acquired bleeding disorder is severe. One such example is acquired hemophilia A (AHA) which may occur in both men and women and may not be concomitant to any clinical condition or comorbidity. AHA is caused by autoantibodies directed against factor VIII and is therefore classified as an autoimmune disorder. AHA is most common in the elderly; the estimated median age at AHA onset is 74. Typical clinical symptoms of AHA are extensive subcutaneous hemorrhages, intramuscular hematomas, and excessive mucosal bleeding. The most char-

acteristic laboratory AHA feature is prolongation of activated partial thromboplastin time (APTT) by usually more than 10 seconds with other hemostatic screening tests being normal (hence APTT prolongation in AHA is referred to as “isolated”). Recommendations for the management of patients with AHA are presented in separate guidelines.

The first step in approaching a profusely bleeding person at the Hospital Emergency Department or the Emergency Room, is to assess the type and severity of bleeding and promptly take the medical history. Even at this early stage, it is sometimes possible to precisely plan further management; particularly if the patient had already been diagnosed with a congenital bleeding disorder. Patients with hemophilia and related bleeding disorders often hold special identity cards with relevant information on management of their particular bleeding disorder. It is equally important to determine if the patient receives anticoagulants, the overdose of which may be the cause of excessive bleeding.

No matter what, hemostasis screening tests should always be performed. These include APTT, prothrombin time (PT), thrombin time (TT), fibrinogen levels and platelet count. APTT prolon-

---

**Correspondence address:** prof. dr hab. n. med. Jerzy Windyga, Department of Disorders of Hemostasis and Internal Diseases, Laboratory of Hemostasis and Metabolic Disorders, Institute of Hematology and Transfusion Medicine, Gandhi Street 14, 02–776 Warsaw, e-mail: [jwindyga@ihit.waw.pl](mailto:jwindyga@ihit.waw.pl)

Translation: mgr Krystyna Dudziak

This article is available in open access under Creative Commons Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) license, allowing to download articles and share them with others as long as they credit the authors and the publisher, but without permission to change them in any way or use them commercially.

gation (by > 8 s) requires the APTT mixing test (patient's plasma mixed with an equal volume of pooled normal plasma containing all the clotting factors). The test is available in all laboratories of hemostasis. Failure to correct prolonged APTT, may indicate a circulating anticoagulant (inhibitor) in the patient's plasma. Most common are factor VIII inhibitors.

The outcome of hemostasis screening tests may also help to determine the cause of bleeding in patients who are on anticoagulant therapy. For example, if a person overdosed on vitamin K antagonists (VKA) (e.g., acenocoumarol or warfarin), his international normalized ratio (INR) derived from PT may markedly exceed the indicated therapeutic dose. For direct oral anticoagulants (DOAC), the results of screening tests are no reliable source of precise information on drug overdose. If an overdose on DOAC is suspected, appropriate tests are ordered to determine the concentration of the drug (rivaroxaban, apixaban or dabigatran) in plasma.

Patients with congenital bleeding disorders, as well as those diagnosed with AHA, find professional care at Hemophilia Treatment Centers (HTC) usually well equipped, with appropriate laboratory facilities and personnel experienced in

the treatment of bleeding disorders (both congenital and acquired). As already mentioned, patients diagnosed with hemophilia and related bleeding disorders hold special ID card which — apart from general information on therapy — include contact details of the HTC.

It is noteworthy that clotting factor concentrates are provided free of charge by the Regional Blood Transfusion Centers to patients with congenital bleeding disorders and AHA as part of the National Program for the Treatment of Patients with Hemophilia and Related Hemorrhagic Diseases for 2019–2023.

Figure 1 presents the approach to patients with profuse bleeding suggestive of a hemorrhagic disorder. Scanning the QR code gives access to guidelines for the management of AHA in elderly patients.

**Conflict of interest:** none declared

## References

1. Windyga J., Baran B., Odnoczko E., Grodzicki T. Guidelines for the management of acquired hemophilia A in elderly patients, *Journal of Transfusion Medicine* 2021; 14 (4) 156–175.

## Algorithm for management of patients suspected of bleeding disorders — Hospital Emergency Department (HED)



### When to suspect a **bleeding disorder** at the Hospital Emergency Department?

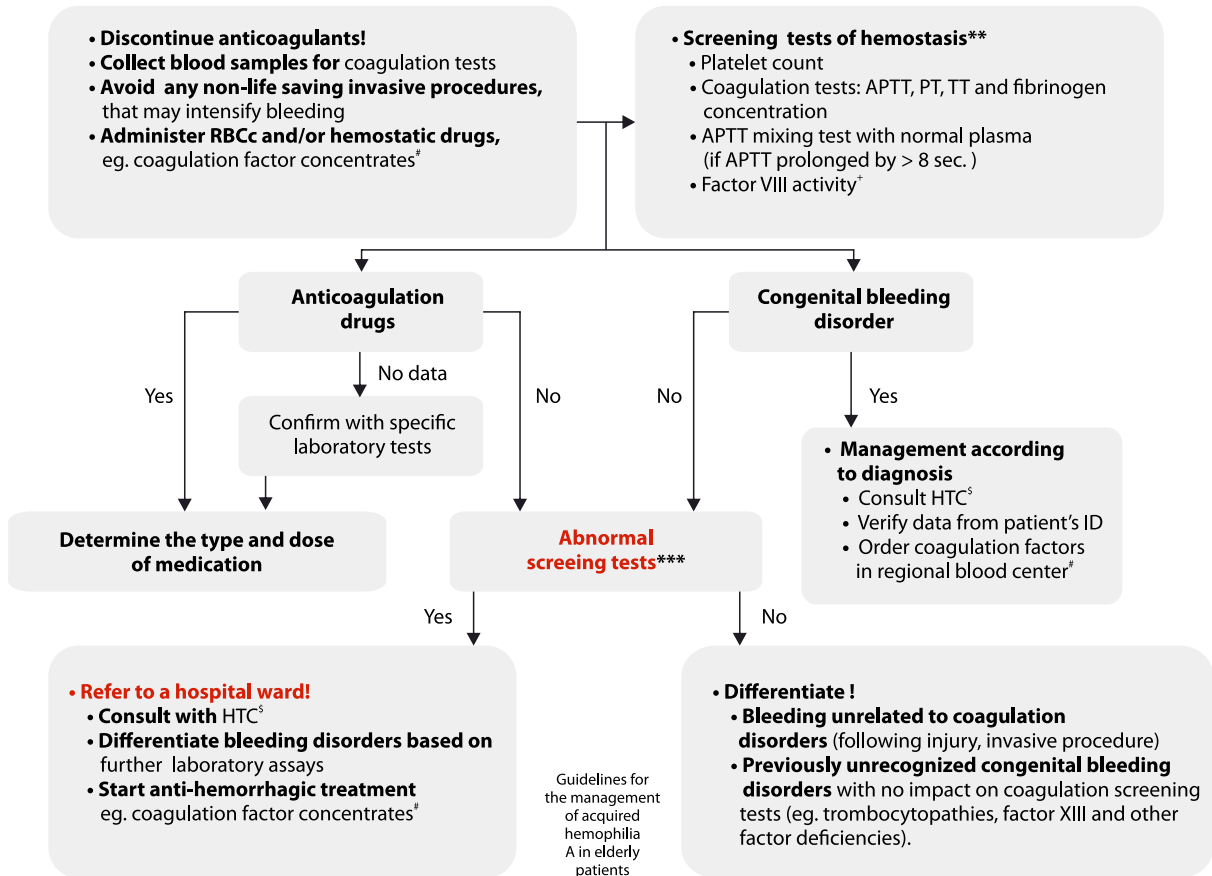
#### Major bleeding

- Gastrointestinal bleeding (coffee-ground emesis, tarry stools)
- Subcutaneous and/or intramuscular hematomas
- Hematuria
- Heavy vaginal bleeding
- Excessive bleeding inadequate to injury

#### Interview!

- Diagnosed/congenital hemostatic disorders
- Drug intake, including anticoagulant and antiplatelet drugs
- Recent invasive procedure or trauma/injury
- Severe concomitant diseases

### When bleeding is life-threatening\*



\*Life-threatening bleeds due to massive blood loss or locus (e.g. intracranial, neck)

\*\*Interpretation of laboratory tests should include: type of anticoagulant, discontinuation date and hemostatic drugs

\*\*\*Deviations may be related to conditions other than bleeding disorder, e.g. factor XII (Hageman) deficiency, high-molecular-weight kinogen or prekallikrein deficiency, lupus anticoagulant

†Common acquired clotting factor deficiency

‡Drugs available at the regional blood establishments (BEs) within the National Program for the Treatment of Patients with Hemophilia and Related Hemorrhagic Diseases for 2019–2023 (listed in QRCode)

§HTC — Hemophilia Treatment Centers (listed in the National Program for the Treatment of Patients with Hemophilia and Related Hemorrhagic Diseases at gov.pl)

¶AHA — acquired hemophilia A; APTT — activated partial thromboplastin time, PT — prothrombin time; TT — thrombin time; RBCC — red blood cell concentrate/packed red blood cells

Figure 1.

# Zasady postępowania z pacjentem z podejrzeniem skazy krwotocznej na szpitalnym oddziale ratunkowym (SOR)

Jerzy Windyga 

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

## Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Windyga J. Patient with bleeding diathesis in the emergency room: principles of management. *J Trans Med* 2022; 15 (2): 127–129.  
 DOI: 10.5603/JTM.2022.0010.  
 Należy cytować wersję pierwotną.

## Streszczenie

*Celem niniejszego opracowania jest przedstawienie algorytmu postępowania z pacjentem, który wymaga podjęcia decyzji w szpitalnym oddziale ratunkowym lub izbie przyjęć w sytuacji wystąpienia nieoczekiwanych krwawień sugerujących skazę krwotoczną.*

**Słowa kluczowe:** skaza krwotoczna, nabyta hemofilia A (AHA), krwawienie, szpitalny oddział ratunkowy (SOR)

*J. Transf. Med. 2022; 15: 130–132*

Skaza krwotoczna oznacza skłonność do nadmiernych krwawień wynikającą z zaburzeń hemostazy. W zależności od tego, który element hemostazy jest zaburzony, wyróżnia się skazy krwotoczne nacyniowe, płytkowe, osoczone, związane z zaburzeniami układu fibrynolizy oraz złożone, czyli wynikające z defektu więcej niż jednego elementu hemostazy. W zależności od przyczyny defektu hemostazy skazy krwotoczne dzieli się na wrodzone (uwarunkowane genetycznie) i nabyte, które pojawiają się często nagle i mogą stanowić wyzwanie diagnostyczne i terapeutyczne, zwłaszcza u tych osób, u których nabyta skaza krwotoczna ma ciężki przebieg. Przykładem takiej skazy jest nabyta hemofilia A (AHA, *acquired hemophilia A*), która występuje zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn i może nie być związana z żadnym współistniejącym stanem klinicznym lub chorobą.

Przyczyną AHA są autoprzeciwciała skierowane przeciwko czynnikowi VIII. Zatem AHA jest chorobą autoimmunologiczną. Nabyta hemofilia A rozwija się najczęściej u ludzi starszych, gdyż mediana wieku w momencie jej wystąpienia została oszacowana na 74 lata. Najbardziej charakterystycznymi objawami klinicznymi AHA są rozległe podskórne wylewy krwi, krwiaki śródmięśniowe oraz nadmierne krwawienia śluzówkowe. Najbardziej charakterystyczną cechą laboratoryjną AHA jest przedłużenie (zwykle powyżej 8 sekund) czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT, *activated partial thromboplastin time*) przy prawidłowych wynikach pozostałych badań przesiewowych hemostazy (dlatego wydłużenie APTT w AHA określa się mianem *izolowanego*). Szczegółowe zasady postępowania z pacjentem z nabytą hemofilią są opisane w postaci wytycznych [1].

**Adres do korespondencji:** prof. dr hab. n. med. Jerzy Windyga, Klinika Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych, Zakład Hemostazy i Chorób Metabolicznych, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, ul. I. Gandhi 14, 02–776 Warszawa, e-mail: jwindyga@ihit.waw.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.



W sytuacji gdy do szpitalnego oddziału ratunkowego lub izby przyjęć zgłosi się pacjent z objawami nadmiernego krwawienia, w pierwszej kolejności należy ocenić rodzaj i nasilenie krwawienia oraz zebrać jak najszybciej wywiad chorobowy. Niekiedy już na tym etapie udaje się ściśle ustalić dalszą ścieżkę postępowania. Dzieje się tak wówczas, gdy pacjent choruje na uprzednio rozpoznaną, wrodzoną szakę krwotoczną. Pacjenci z wrodzonymi skazami krwotocznymi często noszą ze sobą legitymację chorego na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne, w której zawarte są ważne informacje na temat zasad leczenia skazy zdiagnozowanej u posiadacza legitymacji. Innym, bardzo ważnym pytaniem, które trzeba zadać krwawiącemu pacjentowi, jest pytanie o stosowanie leków przeciwzakrzepowych, których np. przedawkowanie mogło doprowadzić do wystąpienia nadmiernego krwawienia.

Zawsze konieczne jest wykonanie badań laboratoryjnych oceniających układ hemostazy. Do testów przesiewowych hemostazy zalicza się obok APTT, także czas protrombinowy (PT, *prothrombin time*), czas trombinowy (TT, *thrombin time*), stężenie fibrynogenu oraz liczbę płytek krwi. W przypadku wydłużenia APTT powyżej 8 sekund należy wykonać test korekcji APTT w mieszaninie osocza badanego i prawidłowego (zawierającego wszystkie czynniki krzepnięcia). To ostatnie badanie jest zawsze dostępne w pracowniach hemostazy. Brak korekcji APTT w mieszaninie osocza badanego i prawidłowego może wskazywać na immunokoagulację — zaburzenie krzepnięcia wynikające z obecności krążącego antykoagulantu (inhibitora) wobec czynnika krzepnięcia. Najczęściej występuje inhibitor czynnika krzepnięcia VIII. Nabyta hemofilia A zalicza się do immunokoagulacji.

U pacjentów stosujących leki przeciwkrzepliwe wyniki skryningowych testów hemostazy także mogą pomóc wykryć przyczynę krwawienia. Na przykład u pacjenta, który przedawkował antagonistę witaminy K (np. acenokumarol lub warfarynę), wartość międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR, *international normalized*

*ratio*), wyliczanego z czasu protrombinowego, może istotnie przekroczyć zalecaną wartość terapeutyczną. W przypadku bezpośrednich doustnych antykoagulantów (DOAC, *direct oral anticoagulants*) wyniki testów skryningowych nie dostarczają precyzyjnych informacji na temat przedawkowania tych leków, dlatego przy podejrzeniu przedawkowania rywaroksabanu, apiksabanu lub dabigatranu oznacza się stężenie danego leku w osoczu pacjenta za pomocą odpowiednich testów specjalistycznych.

Warto pamiętać, że pacjenci z wrodzonymi skazami krwotocznymi, ale także chorzy na AHA, znajdują specjalistyczną opiekę w Centrach Leczenia Hemofilii (CLH). W CLH znajduje się zwykle bardzo dobra baza laboratoryjna, która może pomóc w ustaleniu rozpoznania skazy krwotocznej — zarówno wrodzonej, jak i nabytej. We wspomnianej wcześniej legitymacji chorego na hemofilię i pokrewną szakę krwotoczną, obok informacji na temat ogólnych zasad postępowania u pacjentów ze skazami krwotocznymi, znajdują się dane teleadresowe CLH, które można użyć w celach konsultacyjnych. Warto także dodać, że w Regionalnych Centrach Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa (RCKiK) znajdują się koncentraty czynników krzepnięcia, które są dostępne dla pacjentów z wrodzonymi skazami krwotocznymi i AHA nieodpłatnie w ramach Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019–2023.

Strategię postępowania z pacjentem, u którego wystąpiło nadmierne krwawienie wskazujące na szakę krwotoczną, przedstawiono na rycinie 1. Zeskanowanie kodu QR umożliwi dostęp do publikacji poświęconej zasadom postępowania w AHA u chorych w podeszłym wieku.

**Konflikt interesów:** nie zgłoszono

### Piśmiennictwo

1. Windyga J., Baran B., Odnoczko E., Grodzicki T. Wytyczne postępowania w nabytej hemofilii A u chorych w podeszłym wieku. *J. Trans. Med.* 2021; 14 (4):156–175.

# Zasady postępowania z pacjentem z podejrzeniem skazy krwotocznej na szpitalnym oddziale ratunkowym (SOR)



Kiedy **pomyśleć o wystąpieniu skazy krwotocznej** u pacjenta na SOR?

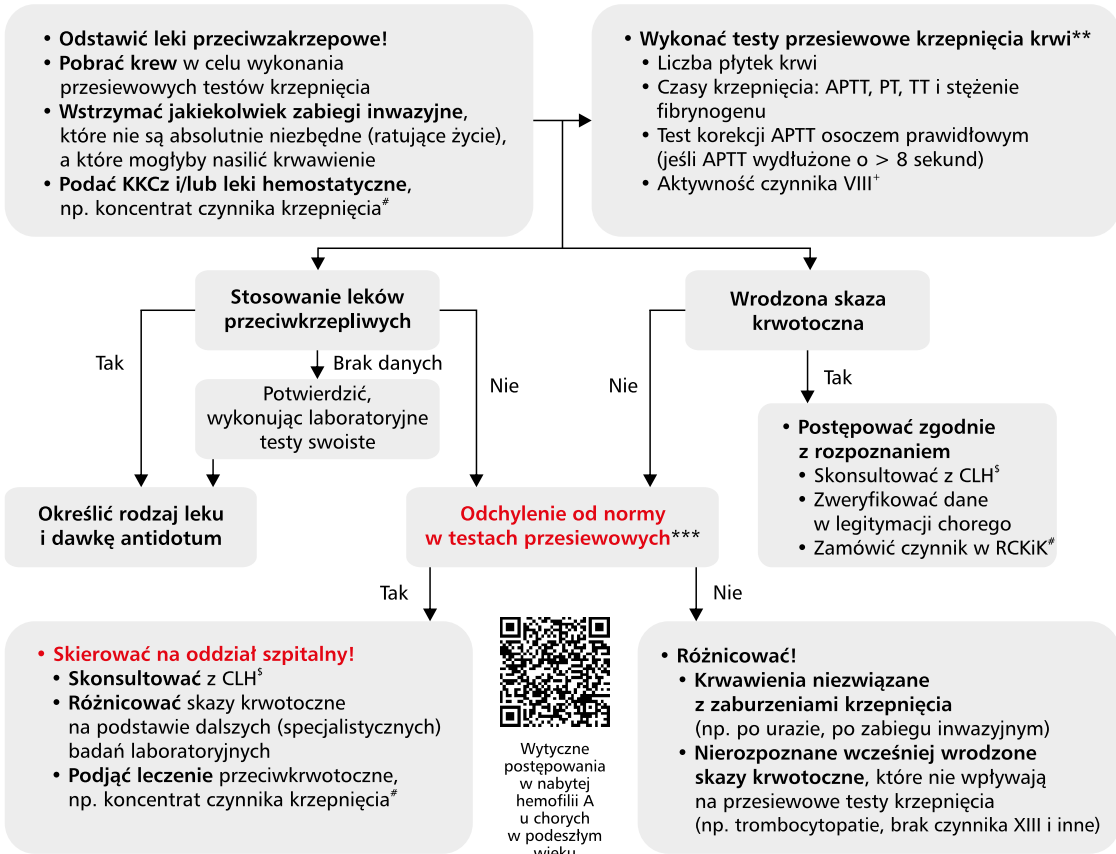
### Nadmierne krwawienie!

- Krwawienie z przewodu pokarmowego (fusowate wymioty, smolisty stolec)
- Wylewy podskórne i/lub krwiaki śródmięśniowe
- Krwiomocz
- Intensywne krwawienie z dróg rodnych
- Nadmierne krwawienia nieadekwatne do urazu

### Wywiad!

- Zdiagnozowane/wrodzone zaburzenia hemostazy
- Stosowane leki, w tym przeciwzakrzepowe (przeciwkrzepliwe i przeciwpłytkowe)
- Przebyty niedawno zabieg inwazyjny lub uraz
- Poważne choroby współistniejące

### W przypadku krwawień zagrażających życiu\*



\*Krwawienia zagrażające życiu ze względu na masowność (duża utrata krwi) lub umiejscowienie (np. śródczaszkowe, do szyi)

\*\*W interpretacji wyników testów laboratoryjnych uwzględnić rodzaj leku przeciwkrzepliwego, czas jego odstawienia oraz zastosowane leki hemostatyczne  
\*\*\*Odchylenia mogą być związane ze stanami, które nie są skazą krwotoczną, np. anomalia Hagemana (brak czynnika XII), niedobór wielkocząsteczkowego kininogenu lub prekalkireiny, obecność antykoagulantu tocznia

<sup>†</sup>Najczęściej występujący nabyty niedobór czynnika krzepnięcia





<sup>¶</sup>Leki dostępne w Regionalnych Centrach Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa (RCKiK) w ramach Narodowego Programu Leczenia Hemofilii (lista dostępna w QRCode)

<sup>§</sup>CLH — Centrum Leczenia Hemofilii (lista dostępna w Narodowym Programie Leczenia Hemofilii na gov.pl)

APTT — czas częściowej trombolastyny po aktywacji; PT — czas protrombinowy; TT — czas trombinowy; KKCz — koncentrat krwinek czerwonych

Rycina 1.

# Impact of regular blood donation on the human body; donors' perspective. Donors' opinion on side effects of regular blood donation on human body

Dawid Makowicz<sup>1</sup> , Renata Dziubaszewska<sup>1</sup> , Katarzyna Lisowicz<sup>1</sup> ,  
Natalia Makowicz<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Nursing Department, Carpathian State College, Krosno

<sup>2</sup>John Paul II Podkarpacki Provincial Hospital, Krosno

## Summary

**Background:** *Voluntary blood donation refers to "unpaid, non-remunerated" donation of blood by healthy people for those who require blood transfusion. Recently in Poland, there is an observed decrease in the number of blood donations which, among others, may be ascribed to demographic changes and epidemics of various diseases but also to myths, prejudice and misconceptions regarding the act of donating blood. The most objective source of opinion on the subject are the donors themselves. The study aim was to explore the opinions of blood donors regarding the impact of regular blood donation on the human body as well as their experience related to blood donation.*

**Material and methods:** *The method of a diagnostic opinion survey was used with a questionnaire developed for the purpose of the study. The questionnaire consisted of 6 closed-ended and 5 sociodemographic questions. It was completed by 2387 blood donors (responders). The IBM SPSS Statistics 20 program was used for predictive analytics and calculations. The statistical significance was established at  $p \leq 0.05$ .*

**Results:** *In the opinion of most responders (78.3%) one cannot get addictive to blood donation. The majority of blood donors (85.2%) believe that no increased production of red blood cells (RBCs) in bone marrow occurs as result of regular blood donations. As the greatest health benefit for the donor himself, 81.4% of the responders declared the boosted/enhanced sense of well-being as result of offering one's own blood to other people.*

**Conclusions:** *The knowledge and experience of voluntary blood donors should be carefully considered by organizers of blood-promotion campaigns. The conviction that no side effects are associated with long term blood donation gets stronger with the increase in the volume of donated blood. Altruism was the most frequently declared motive for donating blood.*

**Key words:** blood donation, blood donors, transfusion medicine

*J. Transf. Med.* 2022; 15: 133–140

**Correspondence address:** mgr Dawid Makowicz, Nursing Department, Carpathian State College in Krosno, Rynek Street 1, 38–400 Krosno, e-mail: dawid.makowicz@kpu.krosno.pl

Translation: mgr Krystyna Dudziak

This article is available in open access under Creative Common Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) license, allowing to download articles and share them with others as long as they credit the authors and the publisher, but without permission to change them in any way or use them commercially.

## Introduction

Voluntary blood donation is a social campaign based on unselfish offer of blood by healthy people to patients who require transfusions of this unique and irreplaceable drug. Blood therapy would be impossible without the good will of those who decide to give away/share a part of themselves in order to help others. Many years of research on non-blood oxygen carriers (e.g. perfluorocarbon compounds, solutions of human and non-human hemoglobin, in vitro-produced erythrocytes) have not so far resulted in the development of a method of artificial-blood production. The only source of blood is still the living organism [1]. The advancement in blood collection and transfusion medicine has affected the clinical management of diseases such as i.a. severe anemia and hemophilia. The access to larger numbers of blood donations, and thus the possibility of more frequent transfusions, has resulted in lower accident-related and perioperative mortality rate. Hemotherapy has also become an inseparable part of organ transplant procedures as well as management of neoplastic diseases [2].

The fundamental challenge to contemporary blood transfusion service is promotion of the noble idea of blood donation combined with the effort of meeting the demands of transfusion medicine. To address the issue a number of marketing activities must be implemented and educational activities undertaken. They should be directed at the whole society. Considering the demand for blood and the volumes of blood available, a question arises whether the actions taken so far are effective enough. Trzpiot G et al. (2013) drew attention to seasonal variability in the demand for blood and specified the months in which blood demand surpasses blood inventories [3]. Educational campaigns which promote blood donation should therefore focus not only on increasing the number of donors i.e. volume of donated blood but also on emphasizing the benefits which blood donation has on the blood donor. Such educational activity should be conducted countrywide with particular focus on younger people as they are potentially the most numerous group of donors [4].

A disturbing trend of a steady annual decrease in the number of voluntary, non-remunerated blood donors is currently observed in Poland. In 2011 blood was donated by 625 thousand donors [5], in 2014 — by 617 thousand [6] and in 2018 — by 590 thousand [5]. According to statistics, blood is annually donated by only 2.8% of the “working age” population, which is approximately 1.9% of

the general population [5]. The index is almost two fold lower than the average for the European Union and lower than recommended by the World Health Organization (WHO). According to WHO, self-sufficiency in blood and blood components is ensured only in countries where blood is regularly, annually donated by at least 2.0–2.5% of the general population. In the United States the corresponding rate is 7% [7].

The recorded decline in the number of Polish donors occurs for a variety of reasons, one of which is the lack of sufficient information and knowledge about blood donation. Insufficient knowledge gives rise to unfounded and harmful myths, prejudice and misconceptions that hinder the decision to donate [8]. The circulating myths mainly concern untrue communications that donating blood is addictive and regular donation leads to “excessive production of RBCs”. Skeptics express opinions that multiple blood donations are responsible for high blood pressure. Education and careful guidance targeted at potential blood donors should be sufficient to eliminate doubts and reservations regarding blood donation [9].

The purpose of the study was to explore the opinions and experience of voluntary blood donors regarding the impact of regular blood donation on the human body with the aim of fighting the myths about blood donation in the Polish society.

## Material and methods

The survey was conducted countrywide in the period July-September 2021. The method of a diagnostic opinion survey was used with our own questionnaire developed for the purpose of the study. The questionnaire consisted of the following 6 closed-ended questions:

1. Do you think regular donation of blood may have side effects for the human organism?
2. Do you think regular donation of blood may be addictive?
3. Do you think regular donation of blood may cause excessive production of RBCs?
4. Do you think regular donation of blood may lead to higher blood pressure/hypertension?
5. Do you think the donor can get infected during blood collection?
6. What are the greatest benefits of donating blood for the human organism?

The diagnostic opinion survey also included 5 sociodemographic questions regarding gender, age, place of residence, education and volume of donated blood. Enrolled in the study were people who

had made at least one voluntary, non-remunerated blood donation. They were recruited from country wide Voluntary Blood Donor Societies. A total of 2,387 blood donors were included in the study. They were informed about the study purpose and the anonymity of their contribution. They knew their participation was voluntary and gave their informed consent to participate. The study was conducted in compliance with the principles of Helsinki Declaration. The calculations were performed with IBM SPSS Statistics 20. The basic test used for statistical analysis was the Chi-square test for independence. The Chi-square and Cramer's V coefficients measured the strength of association between the variables. The significance level was determined at  $p \leq 0.05$ .

## Results

The study group was dominated by men (52.1%). Most responders lived in cities (68.6%). The largest percentage was reported in the 31–40 and 21–30 age groups (32.4% and 26.7% respectively). Secondary education and higher education prevailed (37.6% and 26.1% respectively). Most responders had donated either more than 10 liters of blood (29.2%) or 2–4.9 liters (21%).

The vast majority of voluntary blood donor-respondents (78.3%) declared blood donation as non-addictive. 85.2% thought excessive RBC production as result of frequent donations was unlikely. A significant percentage (89.7%) believed that long-term donating does not lead to arterial

hypertension. The responding blood donors were convinced that no infection can occur during blood collection (92.6%) (Table 1).

The greater the volume of donated blood, the higher the percentage of responders convinced that blood donation is non-addictive. The lowest percentage of those convinced that blood donation is not addictive was recorded in the donor-group with the smallest volumes of donated blood (52.9%); the highest percentage — in the group with the highest volumes of donated blood (97.7%). The phenomenon is statistically significant with the significance level of  $p < 0.001$  (Table 2).

The survey analysis demonstrates a statistically significant impact of the volume of donated blood on the conviction/belief that there is no “excessive RBC production” as result of regular blood donation ( $p < 0.001$ ). Responders with the highest volume of donated blood (98%) are more convinced than those who donated the smallest volume (66%) (Table 3).

In the group of responders who donated the smallest volume of blood, 73% believe that regular blood donation does not lead to high blood pressure/hypertension. The higher the volume of donated blood, the larger the number of responders convinced that regular blood donation has no effect on blood pressure whatsoever. 98.7% of responders with the highest number of donations share the opinion. The results are statistically significant ( $p < 0.001$ ) (Table 4).

The higher the number of blood donations, the higher the percentage of responders convinced

**Table 1.** Responders' opinion on the possible side effects of donation on the human body

Opinion/Side effects	Addiction	Excessive production of RBCs	Higher blood pressure	Infection at venipuncture
Unlikely (N)	1870	2034	2142	2211
Unlikely (%)	78.3%	85.2%	89.7%	92.6%
Possible/likely (N)	517	353	245	176
Possible/likely (%)	21.7%	14.8%	10.3%	7.4%
<b>Total</b>	<b>2387 (100%)</b>	<b>2387 (100%)</b>	<b>2387 (100%)</b>	<b>2387 (100%)</b>

N — number of responders to the question, % — percentage of responders to the question

**Table 2.** Responders' opinion on the possibility of addiction to blood donation

Opinion/Volume of donated blood	< 2 liters	2–4.9 liters	5–7.9 liters	8–10 liters	> 10 liters
Addiction unlikely (N)	190	338	340	321	681
Addiction unlikely (%)	52.9%	67.6%	74.1%	86.3%	97.7%
Addiction likely (N)	169	162	119	51	16
Addiction likely (%)	47.1%	32.4%	25.9%	13.7%	2.3%
<b>Total</b>	<b>359</b> <b>(100%)</b>	<b>500</b> <b>(100%)</b>	<b>459</b> <b>(100%)</b>	<b>372</b> <b>(100%)</b>	<b>697</b> <b>(100%)</b>

**Chi-square = 343.47 (df = 4) p < 0.001, Cramer's V = 0.379**

N — number of responders to the question, % — percentage of responders to the question

**Table 3.** Responders' opinion on the possibility of excessive RBC production after years of blood donation

Opinion/Volume of donated blood	< 2 liters	2–4.9 liters	5–7.9 liters	8–10 liters	> 10 liters
Excessive production of RBCs unlikely (N)	237	385	399	330	683
Excessive production of RBCs unlikely (%)	66.0%	77.0%	86.9%	88.7%	98.0%
Likely excessive production of RBCs (N)	122	115	60	42	14
Likely excessive production of RBCs (%)	34.0%	23.0%	13.1%	11.3%	2.0%
<b>Total</b>	<b>359</b> <b>(100%)</b>	<b>500</b> <b>(100%)</b>	<b>459</b> <b>(100%)</b>	<b>372</b> <b>(100%)</b>	<b>697</b> <b>(100%)</b>

**Chi-square = 226.74 (df = 4) p < 0.001, Cramer's V = 0.308**

N — number of responders to the question, % — percentage of responders to the question

that no infection may occur during blood collection. The lowest percentage of responders sharing this opinion was recorded in the group that donated the smallest volume of blood (82.5%); the highest — in the group of the most experienced blood donors (99.3%). The differences are statistically significant ( $p < 0.001$ ) (Table 5).

According to the responders, the greatest benefits for the human organism as result of blood donation are: positive impact on mental health and boosted well-being (81.4%), the opportunity

for regular medical check-ups (39.3%) and leading healthy life style to be found eligible for blood donation (Fig. 1).

## Discussion

According to literature reports, one of the myths responsible for the decline in the number of blood donors is that donating blood is addictive and once you start you will be forced to do so for the rest of your life [10]. The study demonstrates that the vast majority of blood donors (78.3%) are

**Table 4.** Responders' opinion on arterial hypertension following long-term blood donation

Opinion/Volume of donated blood	< 2 liters	2–4.9 liters	5–7.9 liters	8–10 liters	> 10 liters
Hypertension unlikely (N)	262	419	417	356	688
Hypertension unlikely (%)	73.0%	83.8%	90.8%	95.7%	98.7%
Hypertension likely (N)	97	81	42	16	9
Hypertension likely (%)	27.0%	16.2%	9.2%	4.3%	1.3%
<b>Total</b>	<b>359</b> <b>(100%)</b>	<b>500</b> <b>(100%)</b>	<b>459</b> <b>(100%)</b>	<b>372</b> <b>(100%)</b>	<b>697</b> <b>(100%)</b>
<b>Chi-square = 204.461 (df = 4) p &lt; 0.001, Cramer's V = 0.293</b>					

N — number of responders to the question, % — percentage of responders to the question

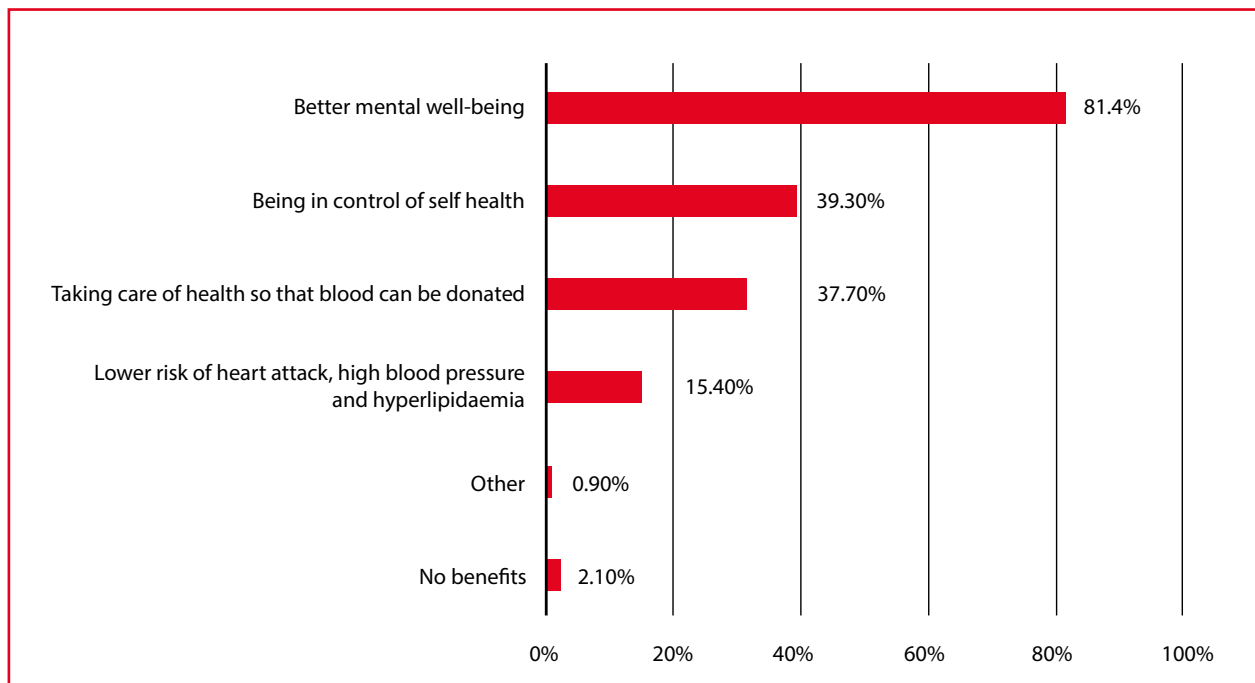
**Table 5.** Responders' opinion on the possibility of infection during blood collection

Opinion/Volume of donated blood	< 2 liters	2–4.9 liters	5–7.9 liters	8–10 liters	> 10 liters
Infection unlikely (N)	296	440	423	360	692
Infection unlikely (%)	82.5%	88.0%	92.2%	96.8%	99.3%
Infection likely (N)	63	60	36	12	5
Infection likely (%)	17.5%	12.0%	7.8%	3.2%	0.7%
<b>Total</b>	<b>359</b> <b>(100%)</b>	<b>500</b> <b>(100%)</b>	<b>459</b> <b>(100%)</b>	<b>372</b> <b>(100%)</b>	<b>697</b> <b>(100%)</b>
<b>Chi-square = 124.83 (df = 4) p &lt; 0.001, Cramer's V = 0.229</b>					

N — number of responders to the question, % — percentage of responders to the question

convinced that blood donation is not addictive. Moreover, the higher the number of donations made, the higher the percentage of people who unequivocally declare that giving blood is not addictive. The phenomenon is statistically significant ( $p < 0.001$ ). The largest percentage of responders (97.7%) convinced that donating blood is non-addictive were found among donors who donated more than 10 liters. Our study results are confirmed by those of Czapla et al. (2015), where 82% of students believed that the risk of becoming addicted to blood

donation is a myth [11]. In another study, Czapla et al. (2017) analyzed the perception of myths on blood donation among students to find that most of them think blood donation is non-addictive (82%) [12]. Studies by Pirincci et al. demonstrated that only 1% of responders believed that regular blood donation may lead to addiction [13]. This is also confirmed by Niechwiadowicz-Czapka, who see no evidence confirming the necessity of subsequent donations once the first donation is finalized. The authors also point out that the human organism



**Figure 1.** Responders' opinion on the benefits for the human body related to blood donation

adapts itself to short, periodic blood losses [1]. On the other hand, Sojka et al. proved that frequent blood donation is not associated with the psychological imperative to donate regularly [14].

Closely related to this stereotype is the myth of excessive production of RBCs in consequence of regular blood donations [9]. The study outcome demonstrates that as many as 85.2% of blood donors believe that regular blood donation does not contribute to excessive production of RBCs. Noteworthy is the relationship between the percentage of people convinced of the unlikelihood of excessive RBC production and the increase in the number of donations ( $p < 0.001$ ). In this study, 98.0% of responders who donated the largest volume of blood, denied the occurrence of such phenomenon. Czapla demonstrated that the highest percentage of her student responders (65%) believed that excessive RBC production is in no way associated with regular, voluntary blood donation [12]. In her analysis, Orzeł-Nowak demonstrated that only 5.2% of responders felt anxiety over excessive production of RBCs after regular donations [15]. Niechwiadowicz-Czapka et al. are very particular in emphasizing that regular blood donation should not be associated with abnormal increase in the production of erythrocytes (polycythemia). Regular donors do not experience excessive production of blood simply because the human body adjusts blood production to the current needs [1].

The studies by Edgren et al. clearly demonstrate the lack of relationship between long-term blood donation and higher frequency of polycythemia in blood donors [16].

Another myth encountered in the Polish society refers to hypertension as the consequence of long-term blood donation [17]. Most of our responders (89.7%) claim that the statement is false. The study shows that the number of donors convinced of unlikely risk of side effects such as higher blood pressure increases with the number of blood donations. The phenomenon is statistically significant ( $p < 0.001$ ). Stainsby's analysis of international studies has demonstrated that there is no reliable justification for linking arterial hypertension with regular blood donation [17]. The study by Damulak showed that regular blood donation does not contribute to the development of hypertension. It is also worth noting that prior to every donation, the donor-candidate is subjected to a series of tests which help to keep his health under control [18]. In the study by Özgür et al. only 0.7% of responders believed that regular blood donation led to hypertension [19]. Among long-term blood donors, Ghetto et al. observed a decrease in BMI and lipid levels which contributed to lower blood pressure [20]. Kamhieh-Milz et al. went a step further and said that voluntary blood donation may be considered a method for management of arterial hypertension [21]. Houschyar et al. emphasized the



positive effect of phlebotomy-induced reduction of blood pressure [22].

Another misconception is the likelihood of transmission of various infections at blood collection. This seems to be quite a common myth both in Poland [23] and worldwide [24, 25]. The data is quite alarming as they concern young people who are the hope and promise for the future of blood donation. In this study, most responders deny such rumors and only 7.4% believe that such infections are likely to occur. In the group of responders who donated the largest volumes of blood only 0.7% of responders share the opinion. Again, the likelihood of such infection decreased with the increase in the amount of donated blood; the phenomenon was statistically significant at the level of  $p < 0.001$ . In the study by Orzeł-Nowak, 8% of responders expressed anxiety over the risk of infection during blood donation [15]. In the Kofłataj study, the result was even lower; only 3.1% of the responders believed in the risk of infection due to voluntary blood donation [26]. Niechwiadowicz-Czapka et al. address the issue by emphasizing that there is no chance of infection-transmission during blood collection [1]. Sterile equipment is used for blood collection and in developed countries the equipment is disposable. Poland is a safe country for blood donors. There is no likelihood of infection-transmission during blood donation [1].

In his study, Mishra et al. demonstrated blood donors to be more knowledgeable and aware about blood donation than non-donors. They more often expressed the opinion that frequent blood donation has no negative consequences ( $p < 0.05$ ) [27]. Wang et al. revealed that only 0.1% of blood donors had side effects after donating blood [28] and Orru et al. indicated that only 0.04% of donors required hospitalization [29]. It is worth noting that in the study by Kumari et al., 92.38% of student-donors experienced only positive emotions [30]. Sojka et al. indicated that self-reported effects of blood donation were positive and included: satisfaction, boosted sense of well-being, respect of others, relaxation and better physical condition [31]. The fact that many health care professionals (physicians, nurses, paramedics) are among blood donors only proves that donating blood is not likely to have a negative impact on the human body. As compared to the society in general, health professionals are people who—on the one hand have better medical education and on the other — appreciate the value of blood for saving human life [1].

The last aspect explored in the study was identification of the greatest benefits of blood dona-

tion for the human body. Satisfaction from helping others was pointed out as number one (81.4%). This only confirms that one of the most important determinants of the decision to donate blood is undoubtedly the willingness to help others. Orzeł-Nowak found altruism to be the main motivating factor (55.3%) alongside the opportunity of saving someone's life [15]. Also Buciuniene showed that the willingness to help others is the main determinant of the decision to donate [32]. In his study, Ahmed revealed that 80.7% of those willing to donate are motivated by the altruistic approach and sense of social duty [33]. Ray's research also confirms that the most common motivators of the decision to donate are the willingness to support a noble idea and the desire to save human life [34]. In other research studies, altruism and social responsibility are also mentioned as the main determinants of the decision to donate [27, 30]. What is more, Raghuwanshi et al. reported that 75.18% of responders were against receiving financial remuneration for donating blood [35].

## Conclusions

1. Voluntary blood donors are the obvious target group for assessing the impact of blood donation on the human body. Their knowledge and experience related to long-term blood donation should be the foundation of promotion campaigns directed at the general population.
2. Donors' conviction of no side effects of frequent blood donation grows with the number of blood donations. The statement is most reliable as it is based on self-assessment and experience of people directly involved in voluntary blood donation.
3. Blood donors are guided by altruistic motives and they draw satisfaction from helping others.





**Conflict of interest:** none declared

## References

1. Niechwiadowicz-Czapka T, Klimczyk A. Leczenie Krwią. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa; 2011: 81–96.
2. Koster J, Hassall OW. Attitudes towards blood donation and transfusion in Bamenda, Republic of Cameroon. *Transfus Med.* 2011; 21(5): 301–307, doi: [10.1111/j.1365-3148.2011.01079.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-3148.2011.01079.x), indexed in Pubmed: [21762226](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21762226/).
3. Trzpiot G, Szoltysek J, Ojrzyńska A, et al. Wykorzystanie shift share analysis w opisie zmian struktury honorowych dawców krwi w Polsce. *Studia Ekonomiczne.* 2013; 162: 85–98.
4. Opaliński J. *Zdrowie publiczne. Wybrane zagadnienia.* Tom. 1. Szkoła Zdrowia Publicznego CMKP, Warszawa; 2011: 176–177.
5. <https://krwiodawcy.org/statystyki/11; 04: 2021>.

6. Żyra M. Zdrowie i ochrona zdrowia w 2014 roku. GUS, Warszawa; 2015: 127–128.
7. Hillyer K. The Blood Donor, Donation Process and Technical Aspects of Blood Collection. *Transf Med Hemostasis*. 2009; 25–31, doi: [10.1016/b978-0-12-374432-6.00005-1](https://doi.org/10.1016/b978-0-12-374432-6.00005-1).
8. Kozłowska K, Wójta-Kempa M. Wiedza i postawy studentów wrocławskich uczelni na temat krwiodawstwa. *Piel Zdr Publ*. 2011; 1(2): 121–128.
9. Soares A, Aquino M, Viana V, et al. Myths and prejudice in the blood donation process. *Research, Society and Development*. 2020; 9(7): e330973347, doi: [10.33448/rsd-v9i7.3347](https://doi.org/10.33448/rsd-v9i7.3347).
10. Trzpiot G, Szoltysek J, Ojrzynska A, et al. Analiza porównawcza działalności systemu krwiodawstwa Państw Unii Europejskiej. Uniwersytet Ekonomiczny w Katowicach, Katowice; 2014: 128.
11. Czapla S, Śliwińska J, Niechwiadowicz-Czapka T. Wiedza studentów Państwowej Medycznej Wyższej Szkoły Zawodowej w Opolu dotycząca honorowego krwiodawstwa i leczenia krwią – analiza badań własnych. *HIGHER SCHOOLS PULSE*. 2015; 9(3): 18–22, doi: [10.5604/2081-2021.1170715](https://doi.org/10.5604/2081-2021.1170715).
12. Czapla S, Niechwiadowicz-Czapka T. The knowledge of students in Opole Medical School on honorary blood donation and transfusion medicine – analysis of own research/Wiedza studentów Państwowej Medycznej Wyższej Szkoły Zawodowej w Opolu dotycząca honorowego krwiodawstwa i leczenia krwią – analiza badań własnych. *HIGHER SCHOOLS PULSE*. 2017; 11(3): 45–49, doi: [10.5604/01.3001.0010.5040](https://doi.org/10.5604/01.3001.0010.5040).
13. Pirincci E, Tuncez A. Evaluation of the knowledge and behavior of patients at a university hospital outpatient clinic regarding blood donation. *J. Turgut Ozal Med. Cent*. 2017; 1, doi: [10.5455/jtomc.2016.11.120](https://doi.org/10.5455/jtomc.2016.11.120).
14. Nilsson Sojka B, Sojka P. The blood-donation experience: perceived physical, psychological and social impact of blood donation on the donor. *Vox Sang*. 2003; 84(2): 120–128, doi: [10.1046/j.1423-0410.2003.00271.x](https://doi.org/10.1046/j.1423-0410.2003.00271.x), indexed in Pubmed: [12609018](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12609018/).
15. Orzel-Nowak A, Wcisło A. Krew bezcenny dar – studenci krakowskich uczelni wobec honorowego krwiodawstwa. *Pielęgniarstwo XXI wieku*. 2011; 32(2): 61–67.
16. Edgren G, Nyrén O, Hultcrantz M, et al. Blood donation and risk of polycythemia vera. *Transfusion*. 2016; 56(6 Pt 2): 1622–1627, doi: [10.1111/trf.13499](https://doi.org/10.1111/trf.13499), indexed in Pubmed: [26830533](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26830533/).
17. Stainsby D, Brunskill S, Chapman CE, et al. Safety of blood donation from individuals with treated hypertension or non-insulin dependent type 2 diabetes - a systematic review. *Vox Sang*. 2010; 98(3 Pt 2): 431–440, doi: [10.1111/j.1423-0410.2009.01275.x](https://doi.org/10.1111/j.1423-0410.2009.01275.x), indexed in Pubmed: [19878496](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19878496/).
18. Dapus DO. Adverse Effects of Whole Blood Donation among Voluntary Blood Donors in Jos, Nigeria. *Clinical Medicine Research*. 2015; 4(1): 6, doi: [10.11648/j.cmr.20150401.12](https://doi.org/10.11648/j.cmr.20150401.12).
19. Özgür S, Ürek H, Kösal K. Turkish University Students' Opinions towards Blood Donation. *Univers. J. Educ. Res*. 2018; 6(5): 897–908, doi: [10.13189/ujer.2018.060511](https://doi.org/10.13189/ujer.2018.060511).
20. Getta HA, Ahmad HA, Rahman HS, et al. Medical and laboratory assessment for regular blood donors in Sulaimani Blood Bank, Iraq. *Patient Prefer Adherence*. 2018; 12: 939–944, doi: [10.2147/PPA.S157221](https://doi.org/10.2147/PPA.S157221), indexed in Pubmed: [29910607](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29910607/).
21. Kamhieh-Milz S, Kamhieh-Milz J, Tauchmann Y, et al. Regular blood donation may help in the management of hypertension: an observational study on 292 blood donors. *Transfusion*. 2016; 56(3): 637–644, doi: [10.1111/trf.13428](https://doi.org/10.1111/trf.13428), indexed in Pubmed: [26643612](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26643612/).
22. Houschyar KS, Lüttke R, Dobos GJ, et al. Effects of phlebotomy-induced reduction of body iron stores on metabolic syndrome: results from a randomized clinical trial. *BMC Med*. 2012; 10: 54, doi: [10.1186/1741-7015-10-54](https://doi.org/10.1186/1741-7015-10-54), indexed in Pubmed: [22647517](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22647517/).
23. Pikala M, Osiewicz D, Maniecka-Bryła I. Ocena wiedzy uczniów szkół średnich na temat zakażeń wirusem HIV. *Probl Hig Epidemiol*. 2015; 96: 1193–1198.
24. Yıldız Ç, Emektaş G. Knowledge and attitude of the society about blood donation. *J Infect*. 2006; 1: 45–51.
25. Baig M, Habib H, H Haji A, et al. Knowledge, Misconceptions and Motivations Towards Blood Donation Among University Students in KSA. *Pak J Med Sci*. 2013; 29(6): 1295–1299, doi: [10.12669/pjms.296.4137](https://doi.org/10.12669/pjms.296.4137), indexed in Pubmed: [24550940](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24550940/).
26. Kollątaj B, Kollątaj W, Zawół S. Honorowe Krwiodawstwo wśród studentów stacjonarnych Uniwersytetu Medycznego w Lublinie. *J. Health Sci*. 2013; 3(6): 45–72.
27. Mishra SK, Sachdev S, Marwaha N, et al. Study of knowledge and attitude among college-going students toward voluntary blood donation from north India. *J Blood Med*. 2016; 7: 19–26, doi: [10.2147/JBM.S91088](https://doi.org/10.2147/JBM.S91088), indexed in Pubmed: [27051326](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27051326/).
28. Wang HH, Chen PM, Lin CL, et al. Joint effects of risk factors on adverse events associated with adult blood donations. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(44): e17758, doi: [10.1097/MD.00000000000017758](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017758), indexed in Pubmed: [31689834](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31689834/).
29. Orru' S, Poetzsch K, Hoffelner M, et al. Blood Donation-Related Adverse Reactions: Results of an Online Survey among Donors in Germany (2018). *Transfus Med Hemother*. 2021; 48(5): 272–283, doi: [10.1159/000516049](https://doi.org/10.1159/000516049), indexed in Pubmed: [34803571](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34803571/).
30. Kumari S, Raina T, Kumari S, et al. A comprehensive analysis of Factors that motivate and hinder the Blood Donation Decision among the Younger Population. *Journal of Behavioral Health*. 2015; 4(4): 107, doi: [10.5455/jbh.187247](https://doi.org/10.5455/jbh.187247).
31. Sojka BN, Sojka P, Sojka BN, et al. The blood donation experience: self-reported motives and obstacles for donating blood. *Vox Sang*. 2008; 94(1): 56–63, doi: [10.1111/j.1423-0410.2007.00990.x](https://doi.org/10.1111/j.1423-0410.2007.00990.x), indexed in Pubmed: [18171329](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18171329/).
32. Buciuniene I, Stonienė L, Blazeviciene A, et al. Blood donors' motivation and attitude to non-remunerated blood donation in Lithuania. *BMC Public Health*. 2006; 6: 166, doi: [10.1186/1471-2458-6-166](https://doi.org/10.1186/1471-2458-6-166), indexed in Pubmed: [16792814](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16792814/).
33. Ahmed M, Saeed M, Waheed U, et al. Perception of blood donation. *Pakistani Youth*. 2020; 70(5): 1360–1365.
34. Ray S, Singh Z, Banerjee A, et al. Psychosocial Variables of Voluntary Blood Donors at Blood Bank of a Medical College. *Medical Journal Armed Forces India*. 2005; 61(2): 130–132, doi: [10.1016/s0377-1237\(05\)80007-3](https://doi.org/10.1016/s0377-1237(05)80007-3).
35. Raghuvanshi B, Pehlajani NK, Sinha MK, et al. Voluntary Blood Donation among Students - A Cross-Sectional Study on Knowledge and Practice vs. Attitude. *J Clin Diagn Res*. 2016; 10(10): EC18–EC22, doi: [10.7860/JCDR/2016/21957.8733](https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/21957.8733), indexed in Pubmed: [27891345](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27891345/).

# Wpływ regularnego oddawania krwi na organizm ludzki w opinii honorowych dawców krwi. Następstwa oddawania krwi w opinii krwiodawców

Dawid Makowicz<sup>1</sup> , Renata Dziubaszewska<sup>1</sup> , Katarzyna Lisowicz<sup>1</sup> ,  
 Natalia Makowicz<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Zakład Pielęgniarstwa, Karpacka Państwowa Uczelnia, Krosno

<sup>2</sup>Wojewódzki Szpital Podkarpacki im. Jana Pawła II, Krosno

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Makowicz D., Dziubaszewska R., Lisowicz K., Makowicz N. Impact of regular blood donation on the human body; donors' perspective. Donors' opinion on side effects of regular blood donation on human body. *J Trans Med* 2022; 15 (2): 133–140. DOI: 10.5603/JTM.2022.0011. Należy cytować wersję pierwotną

## Streszczenie

**Wstęp:** Honorowe dawstwo krwi polega na bezinteresownym oddawaniu krwi przez osoby zdrowe chorem, którzy wymagają transfuzji. W ostatnim czasie w Polsce obserwuje się spadek liczby donacji krwi, spowodowany m.in. zmianami demograficznymi oraz epidemiami. Niezwykle istotny wpływ na to zjawisko ma również występowanie mitów dotyczących krwiodawstwa. Skutki oddawania krwi dla organizmu najbardziej obiektywnie ocenić mogą sami honorowi dawcy krwi. Celem badania było poznanie opinii honorowych dawców krwi na temat wpływu systematycznego oddawania krwi na organizm ludzki oraz ich doświadczeń związanych z donacjami krwi.

**Materiał i metody:** Badanie przeprowadzono metodą sondażu diagnostycznego z wykorzystaniem autorskiego kwestionariusza ankiety składającego się z 6 pytań zamkniętych oraz 5 pytań metryczkowych. Przebadano grupę 2387 krwiodawców. Obliczenia wykonano przy użyciu programu IBM SPSS Statistics 20. Poziom istotności określono na poziomie  $p \leq 0,05$ .

**Wyniki:** W większości (78,3%) honorowi dawcy krwi uważają, że od oddawania krwi nie można się uzależnić. Największy odsetek respondentów (85,2%) jest zdania, że w związku z regularnym oddawaniem krwi nie może dojść do zjawiska jej nadprodukcji. Większość ankietowanych (81,4%) za największą zaletę oddawania krwi uznaje lepsze samopoczucie psychiczne po oddaniu krwi.

**Wnioski:** Promocja krwiodawstwa powinna bazować na wiedzy i doświadczeniu honorowych dawców krwi. Przekonanie o braku skutków ubocznych związanych z oddawaniem krwi wzrasta wraz z liczbą donacji. Krwiodawcy decydują się na oddawanie krwi głównie z powodów altruistycznych.

**Słowa kluczowe:** krwiodawstwo, krew, krwiodawcy, leczenie krwią

*J. Transf. Med.* 2022; 15: 141–149

**Adres do korespondencji:** mgr Dawid Makowicz, Zakład Pielęgniarstwa, Karpacka Państwowa Uczelnia ul. Rynek 1, 38–400 Krosno, e-mail: dawid.makowicz@kpu.krosno.pl

Artykuł jest dostępny bezpłatnie na podstawie licencji Creative Common 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

Honorowe dawstwo krwi to akcja społeczna polegająca na bezinteresownym przekazywaniu przez osoby zdrowe jedynej w swoim rodzaju leku, jakim jest krew, chorem wymagającym transfuzji. Leczenie za pomocą krwi jest możliwe tylko dzięki ludziom dobrej woli, którzy decydują się oddać część siebie innemu człowiekowi. Mimo trwających od wielu lat prac nad preparatami zdolnymi do przenoszenia tlenu (np. związkami perfluorokarbonowymi, roztworami hemoglobiny ludzkiej i zwierzęcej, erytrocytami otrzymanymi *in vitro*), dotąd nie opracowano metody sztucznej produkcji krwi; jej jedynym źródłem jest organizm ludzki [1]. Rozwój krwiodawstwa i krwiolecznictwa poprawił skuteczność leczenia m.in. ciężkiej postaci niedokrwistości oraz hemofilii. Duża liczba donacji krwi, a co za tym idzie — możliwość częstszych transfuzji spowodowały obniżenie śmiertelności powypadkowej i okołoperacyjnej. Krwiolecznictwo stało się również nieodłącznym elementem przeszczepień narządów, wpłynęło też pozytywnie na leczenie chorób nowotworowych [2].

Propagowanie szczytnej idei krwiodawstwa połączone z wysiłkami zmierzającymi do zaspokojenia potrzeb krwiolecznictwa jest podstawowym wyzwaniem dla współczesnego zdrowia publicznego. W celu jego realizacji konieczne jest podjęcie działań edukacyjnych wobec polskiego społeczeństwa oraz wprowadzenie szeregu przedsięwzięć propagujących honorowe dawstwo krwi. Biorąc pod uwagę rozbieżność między zapotrzebowaniem a dostępną ilością krwi, należy zadać pytanie o skuteczność podejmowanych działań. Trzpiot i wsp. (2013) zwracają uwagę na występowanie w ciągu roku okresów, w których zapotrzebowanie na krew przewyższa ilość zgromadzonej krwi i jej składników [3]. Ważne jest, by podejmowane czynności edukacyjne dotyczyły nie tylko samego procesu donacji, ale również prezentowały korzyści płynące z oddawania krwi dla dawcy. Edukacja ta powinna być prowadzona w całym społeczeństwie, przede wszystkim jednak należy ją skierować do ludzi młodych, wśród których jest najwięcej potencjalnych dawców [4].

W Polsce obserwuje się bardzo niepokojący stopniowy spadek liczby osób honorowo oddających krew: w 2011 roku krew oddało 625 tysięcy osób [5], w 2014 roku — 617 tysięcy [6], natomiast w 2018 roku — 590 tysięcy [5]. Jak podają statystyki, w Polsce krew oddaje zaledwie 2,8% osób w wieku produkcyjnym, co stanowi 1,9% całego społeczeństwa [5]. Wskaźnik ten jest niemal dwu-

krotnie niższy niż średnia w Unii Europejskiej oraz niższy niż wskazywany w zaleceniach ekspertów Światowej Organizacji Zdrowia, zgodnie z którymi pokrycie zapotrzebowania na krew jest realne tylko w tych krajach, w których regularnie, każdego roku, donacji krwi dokonuje nie mniej niż 2,0–2,5% ogółu populacji. Dla porównania, w Stanach Zjednoczonych analogiczny wskaźnik wynosi 7% [7].

Liczba dawców w Polsce zmniejsza się z wielu powodów; jednym z nich jest niski poziom wiedzy dotyczący krwiodawstwa, prowadzący do powstania nieprawdziwych i krzywdzących przekazów, które negatywnie wpływają na decyzję o oddawaniu krwi [8]. Mity te dotyczą przede wszystkim fałszywych twierdzeń, że od oddawania krwi można się uzależnić oraz że przy regularnym dawstwie krwi może dojść do tak zwanego zjawiska jej nadprodukcji. Osoby sceptycznie nastawione do oddawania krwi utrzymują też, że wielokrotne donacje mogą skutkować rozwojem nadciśnienia tętniczego. Wszelkie wahania i rozterki targające młodymi ludźmi, będącymi potencjalnymi krwiodawcami, należy niwelować poprzez wyjaśnianie i edukowanie [9].

Celem badania było poznanie opinii honorowych dawców krwi na temat wpływu systematycznego oddawania krwi na organizm ludzki oraz ich doświadczeń związanych z donacjami krwi. Autorzy badania poprzez poznanie realnych odczuć krwiodawców chcieli zaprzeczyć mitom dotyczącym krwiodawstwa, które są od dawna zakorzenione w polskim społeczeństwie.

## Materiał i metody

Badanie zostało przeprowadzone na terenie całej Polski w okresie od lipca do września 2021 roku. Zastosowano metodę sondażu diagnostycznego z wykorzystaniem techniki badawczej autorskiego kwestionariusza ankiety składającego się z 6 pytań zamkniętych:

1. Czy Pana/Pani zdaniem systematyczne oddawanie krwi może mieć niekorzystny wpływ na organizm ludzki?
2. Czy Pana/Pani zdaniem systematyczne oddawanie krwi może powodować uzależnienie od oddawania krwi?
3. Czy Pana/Pani zdaniem systematyczne oddawanie krwi może powodować powstanie nadprodukcji krwi w organizmie?
4. Czy Pana/Pani zdaniem systematyczne oddawanie krwi może powodować powstanie nadciśnienia tętniczego?
5. Czy Pana/Pani zdaniem podczas honorowego

oddawania krwi może dojść do powstania zakażenia?

6. Jakie są Pana/Pani zdaniem największe zalety honorowego oddawania krwi dla organizmu ludzkiego?

W ankiecie zamieszczono również 5 pytań metryczkowych (płeć, wiek, miejsce zamieszkania, wykształcenie oraz ilość oddanej krwi). Kryterium doboru grupy ankietowanych stanowiło co najmniej jednokrotne honorowe oddanie krwi. Respondentów rekrutowano z klubów zrzeszających Honorowych Dawców Krwi z całej Polski. Przebadano 2387 krwiodawców. Respondenci zostali poinformowani o anonimowości, dobrowolności i celowości badania, wyrazili świadomą zgodę na wzięcie w nim udziału. Badanie było zgodne z wymaganiami Deklaracji Helsińskiej. Obliczenia wykonano za pomocą programu IBM SPSS Statistics 20. Podstawowym testem, który został wykorzystany podczas analizy statystycznej, był test Chi-kwadrat na niezależność zmiennych. W badaniu użyto współczynników Chi-kwadrat i V Kramera, które informowały o sile związku pomiędzy zmiennymi. Poziom istotności został określony na poziomie  $p \leq 0,05$ .

## Wyniki

W badanej grupie przeważali mężczyźni, którzy stanowili 52,1% respondentów. Większość osób mieszkała w miastach (68,6%). Największy odsetek ankietowanych znajdował się w przedziałach wiekowych 31–40 lat (32,4%) oraz 21–30 lat (26,7%). Wśród respondentów przeważało wykształcenie

średnie (37,6%) oraz wyższe — magisterskie (26,1%). Większość badanych oddała powyżej 10 litrów (29,2%) oraz 2–4,9 litra krwi (21%).

W znaczącej większości przypadków (78,3%) honorowi dawcy krwi stwierdzili, że od oddawania krwi nie można się uzależnić. Opinię, że nie istnieje możliwość rozwoju nadprodukcji krwi w związku z częstymi donacjami, wyraziło 85,2% respondentów. Znaczący odsetek badanych (89,7%) uważał, że długoletnie oddawanie krwi nie prowadzi do rozwoju nadciśnienia tętniczego. Ankietowani krwiodawcy w większości (92,6%) byli przekonani, że podczas pobierania krwi nie może dojść do zakażenia (tab. 1).

Wraz ze wzrostem liczby donacji krwi wśród krwiodawców zwiększał się odsetek osób przekonanych, że od oddawania krwi nie można się uzależnić. Najmniejszy odsetek osób twierdzących, że od oddawania krwi nie można się uzależnić, występował w grupie, która oddała najmniej krwi (52,9%), natomiast największy odsetek osób podzielających tę opinię — w grupie, która oddała najwięcej krwi (97,7%). Zjawisko to było istotne statystycznie na poziomie  $p < 0,001$  (tab. 2).

Prowadzone analizy wskazały na istotny statystycznie wpływ ilości oddanej krwi na przekonanie o braku możliwości rozwoju nadprodukcji krwi w związku z jej regularnym oddawaniem ( $p < 0,001$ ). Osoby, które oddały dotychczas najwięcej krwi, były przekonane o braku możliwości rozwoju nadprodukcji krwi w zdecydowanie większym stopniu niż osoby, które oddały jej najmniej (odpowiednio 98% i 66% ankietowanych w obu wymienionych grupach) (tab. 3).

**Tabela 1.** Opinia honorowych dawców krwi na temat możliwości wystąpienia niekorzystnego wpływu oddawania krwi na organizm ludzki

Wyrażony pogląd/Powikłanie	Uzależnienie	Nadprodukcja krwi	Rozwój nadciśnienia tętniczego	Zakażenie w miejscu wprowadzenia igły
Pogląd o braku możliwości rozwoju powikłania (N)	1870	2034	2142	2211
Pogląd o braku możliwości rozwoju powikłania (%)	78,3%	85,2%	89,7%	92,6%
Pogląd o możliwości rozwoju powikłania (N)	517	353	245	176
Pogląd o możliwości rozwoju powikłania (%)	21,7%	14,8%	10,3%	7,4%
<b>Łącznie</b>	<b>2387 (100%)</b>	<b>2387 (100%)</b>	<b>2387 (100%)</b>	<b>2387 (100%)</b>

N — liczba osób, które udzieliły danej odpowiedzi; % — odsetek osób, które udzieliły danej odpowiedzi

**Tabela 2.** Możliwość wystąpienia uzależnienia od oddawania krwi w opinii respondentów

Wyrażony pogląd/Ilość oddanej krwi	< 2 litrów	2–4,9 litra	5–7,9 litra	8–10 litrów	> 10 litrów
Pogląd o braku możliwości uzależnienia się od oddawania krwi (N)	190	338	340	321	681
Pogląd o braku możliwości uzależnienia się od oddawania krwi (%)	52,9%	67,6%	74,1%	86,3%	97,7%
Pogląd o możliwości uzależnienia się od oddawania krwi (N)	169	162	119	51	16
Pogląd o możliwości uzależnienia się od oddawania krwi (%)	47,1%	32,4%	25,9%	13,7%	2,3%
<b>Łącznie</b>	<b>359</b>	<b>500</b>	<b>459</b>	<b>372</b>	<b>697</b>
	<b>(100%)</b>	<b>(100%)</b>	<b>(100%)</b>	<b>(100%)</b>	<b>(100%)</b>

**Chi-kwadrat = 343,47 (df = 4); p < 0,001; V Kramera = 0,379**

N — liczba osób, które udzieliły danej odpowiedzi; % — odsetek osób, które udzieliły danej odpowiedzi

**Tabela 3.** Możliwość rozwoju nadprodukcji krwi w związku z jej wieloletnim oddawaniem w opinii krwiodawców

Wyrażony pogląd/Ilość oddanej krwi	< 2 litrów	2–4,9 litra	5–7,9 litra	8–10 litrów	> 10 litrów
Pogląd o braku możliwości rozwoju nadprodukcji krwi (N)	237	385	399	330	683
Pogląd o braku możliwości rozwoju nadprodukcji krwi (%)	66,0%	77,0%	86,9%	88,7%	98,0%
Pogląd o możliwości rozwoju nadprodukcji krwi (N)	122	115	60	42	14
Pogląd o możliwości rozwoju nadprodukcji krwi (%)	34,0%	23,0%	13,1%	11,3%	2,0%
<b>Łącznie</b>	<b>359</b>	<b>500</b>	<b>459</b>	<b>372</b>	<b>697</b>
	<b>(100%)</b>	<b>(100%)</b>	<b>(100%)</b>	<b>(100%)</b>	<b>(100%)</b>

**Chi-kwadrat = 226,74 (df = 4); p < 0,001; V Kramera = 0,308**

N — liczba osób, które udzieliły danej odpowiedzi; % — odsetek osób, które udzieliły danej odpowiedzi

W grupie osób, które oddały najmniejszą ilość krwi, 73% krwiodawców wyraziło opinię, że systematyczne honorowe oddawanie krwi nie może prowadzić do rozwoju nadciśnienia tętniczego. Wraz ze wzrostem ilości oddanej krwi u ankietowanych wzrastało przekonanie, że regularne oddawanie krwi nie ma wpływu na powstawanie nadciśnienia. Z tym stwierdzeniem zgodziło się 98,7% krwiodawców, którzy mieli za sobą najwięcej donacji. Otrzymane wyniki były istotne z punktu widzenia statystycznego ( $p < 0,001$ ) (tab. 4).

Wraz ze wzrostem liczby przebytych donacji krwi zwiększał się odsetek krwiodawców przekonanych, że podczas honorowego oddawania krwi nie może dojść do zakażenia. Najmniejszy odsetek osób zgadzających się z tym stwierdzeniem występował w grupie, która oddała najmniejszą ilość krwi (82,5%), natomiast największy — w grupie krwiodawców najbardziej doświadczonych (99,3%). Opisane różnice były istotne statystycznie ( $p < 0,001$ ) (tab. 5).

**Tabela 4.** Możliwość rozwoju nadciśnienia tętniczego w związku z wieloletnim oddawaniem krwi w opinii krwiodawców

Wyrażony pogląd/Ilość oddanej krwi	< 2 litrów	2–4,9 litra	5–7,9 litra	8–10 litrów	> 10 litrów
Pogląd o braku możliwości rozwoju nadciśnienia (N)	262	419	417	356	688
Pogląd o braku możliwości rozwoju nadciśnienia (%)	73,0%	83,8%	90,8%	95,7%	98,7%
Pogląd o możliwości rozwoju nadciśnienia (N)	97	81	42	16	9
Pogląd o możliwości rozwoju nadciśnienia (%)	27,0%	16,2%	9,2%	4,3%	1,3%
<b>Łącznie</b>	<b>359</b> <b>(100%)</b>	<b>500</b> <b>(100%)</b>	<b>459</b> <b>(100%)</b>	<b>372</b> <b>(100%)</b>	<b>697</b> <b>(100%)</b>

**Chi-kwadrat = 204,461 (df = 4); p < 0,001; V Kramera = 0,293**

N — liczba osób, które udzieliły danej odpowiedzi; % — odsetek osób, które udzieliły danej odpowiedzi

**Tabela 5.** Możliwość zakażenia podczas donacji krwi w opinii krwiodawców

Wyrażony pogląd/Ilość oddanej krwi	< 2 litrów	2–4,9 litra	5–7,9 litra	8–10 litrów	> 10 litrów
Pogląd o braku możliwości zakażenia (N)	296	440	423	360	692
Pogląd o braku możliwości zakażenia (%)	82,5%	88,0%	92,2%	96,8%	99,3%
Pogląd o możliwości zakażenia (N)	63	60	36	12	5
Pogląd o możliwości zakażenia (%)	17,5%	12,0%	7,8%	3,2%	0,7%
<b>Łącznie</b>	<b>359</b> <b>(100%)</b>	<b>500</b> <b>(100%)</b>	<b>459</b> <b>(100%)</b>	<b>372</b> <b>(100%)</b>	<b>697</b> <b>(100%)</b>

**Chi-kwadrat = 124,83 (df = 4); p < 0,001; V Kramera = 0,229**

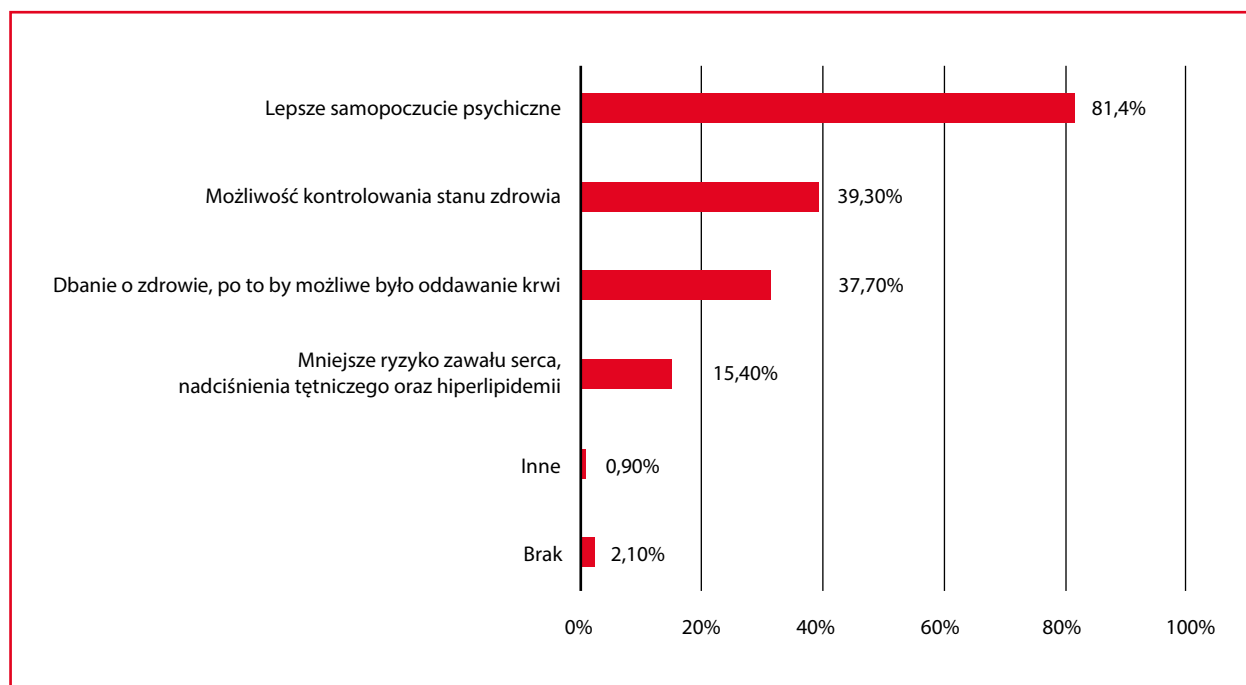
N — liczba osób, które udzieliły danej odpowiedzi; % — odsetek osób, które udzieliły danej odpowiedzi

Według krwiodawców największymi korzyściami dla organizmu wynikającymi z oddawania krwi są: lepsze samopoczucie psychiczne (81,4%), możliwość kontrolowania stanu zdrowia (39,3%) oraz dbanie o zdrowie, po to by można było oddawać krew (ryc. 1).

## Dyskusja

Jak podaje literatura, jednym z głównych mitów, który wpływa na zmniejszenie liczby krwiodawców, jest powszechna teoria, zgodnie z którą od

oddawania krwi można się uzależnić, wraz z przekonaniem, że jeśli odda się krew jednorazowo, będzie się zmuszonym robić to do końca życia [10]. Jednak z przeprowadzonego badania wynika, że zdecydowana większość krwiodawców (78,3%) jest przeświadczona, iż oddawanie krwi nie powoduje uzależnienia. Ponadto, wraz ze wzrostem liczby donacji krwi wzrasta odsetek krwiodawców jednoznacznie opowiadających się za tym, że od oddawania krwi nie można się uzależnić. Opisywane zjawisko jest istotne z punktu widzenia statystycznego ( $p < 0,001$ ). Największy odsetek



**Rycina 1.** Związane z honorowym dawstwem krwi korzyści dla organizmu w opinii krwiodawców

osób przekonanych, że oddawanie krwi nie uzależnia (97,7%), występował w grupie krwiodawców, którzy oddali powyżej 10 litrów krwi. Potwierdzenie otrzymanych wyników stanowi badanie Czapl i wsp. (2015), w którym 82% studentów było zdania, że ryzyko uzależnienia się od oddawania krwi jest mitem [11]. W innym badaniu Czapla i wsp. (2017), analizując postrzeganie mitów dotyczących krwiodawstwa, zauważyli, iż wśród studentów dominuje opinia, że od oddawania krwi nie można się uzależnić (82%) [12]. W zagranicznych badaniach, które przeprowadzili Pirincci i wsp., jedynie 1% respondentów wskazywał, że regularne oddawanie krwi może powodować uzależnienie [13]. Wyniki prowadzonych badań potwierdzają również Niechwiadowicz-Czapka i wsp., podkreślając, że nie ma dowodów potwierdzających konieczność oddawania krwi w przyszłości, jeśli dokona się pierwszej bądź kolejnych donacji. Autorzy ci zwracają też uwagę na fakt, że organizm przystosowuje się do krótkiego, okresowego ubytku krwi [1]. Z kolei Sojka i Sojka (2003) udowodnili, że częste oddawanie krwi nie wiąże się z psychiczną potrzebą systematycznego jej oddawania [14].

Z powyższym stereotypem ściśle powiązany jest również mit, zgodnie z którym przy regularnych donacjach może dojść do zjawiska nadprodukcji krwi [9]. W autorskim badaniu prezentowanym w niniejszej publikacji aż 85,2% krwiodawców było zdania, że systematyczne oddawanie krwi nie może

doprowadzić do takiej sytuacji. Niezwykle ważna w tym aspekcie jest zależność pokazująca, iż wśród osób, które oddały większą ilość krwi, rośnie odsetek przekonanych o braku możliwości rozwoju zjawiska zwiększonej produkcji krwi ( $p < 0,001$ ). Taką możliwość negowało 98,0% osób, które oddały największą ilość krwi spośród respondentów. Natomiast w badaniach przeprowadzonych wśród studentów Czapla i wsp. wskazali, że największy odsetek badanych (65%) wyrażał przekonanie, że nadmierne produkowanie krwi przez organizm w żaden sposób nie powinno być łączone z regularnym honorowym oddawaniem krwi [12]. Orzeł-Nowak i Wcisło stwierdziły, że jedynie 5,2% badanych obawiało się rozwoju nadprodukcji krwi w związku z cyklicznymi donacjami [15]. Ponadto Niechwiadowicz-Czapka i wsp. w szczególności sposób podkreślają fakt, że regularne oddawanie krwi nie wiąże się z powstawaniem nadmiernej liczby erytrocytów. U stałych dawców nie występuje zjawisko nadprodukcji krwi, ponieważ organizm ludzki dostosowuje produkcję krwi do aktualnych potrzeb [1]. Badania, które przeprowadzili Edgren i wsp., także wykazały jednoznacznie, że nie ma związku pomiędzy długotrwałym oddawaniem krwi a częstszym występowaniem czerwienicy u krwiodawców [16].

Kolejnym mitem, z którym spotykamy się w polskim społeczeństwie, jest przekonanie o możliwości rozwoju nadciśnienia tętniczego



wskutek długotrwałego oddawania krwi [17]. W badaniu omówionym w niniejszej pracy krwiodawcy w większości (89,7%) uważali, że jest to stwierdzenie fałszywe. Prezentowane badanie pokazało, że wraz ze wzrostem liczby donacji dokonywanych przez krwiodawców rośnie odsetek osób przekonanych o braku możliwości powstania niepożądanych skutków oddawania krwi w postaci wzrostu ciśnienia tętniczego; opisywane zjawisko było istotne statystycznie ( $p < 0,001$ ). Analizy międzynarodowych badań, które przeprowadzili Stainsby i wsp., udowodniły, że nie ma żadnych przesłanek wskazujących na wpływ systematycznego oddawania krwi na rozwój nadciśnienia tętniczego [17]. Damulak i wsp. przedstawili badania, zgodnie z którymi regularne oddawanie krwi nie sprzyja rozwojowi nadciśnienia tętniczego. Ponadto warto zaznaczyć, że podczas każdej donacji krwiodawca przechodzi szereg badań, które stanowią dla niego swoistą kontrolę stanu zdrowia [18]. Özgür i wsp. przeprowadzili badanie, w którym zaledwie 0,7% respondentów uważało, że systematyczne oddawanie krwi może skutkować nadciśnieniem tętniczym [19]. Getta i wsp. zaobserwowali wśród wieloletnich krwiodawców obniżenie wskaźnika masy ciała i stężenia lipidów, korzystnie wpływające na obniżenie wartości ciśnienia tętniczego [20]. Idąc krok dalej, Kamhieh-Milz i wsp. przedstawili honorowe oddawanie krwi jako potencjalną metodę leczenia nadciśnienia tętniczego [21]. Houschyar i wsp. podkreślili natomiast pozytywny wpływ upustów krwi na obniżenie poziomu opisywanego parametru ciśnienia tętniczego [22].

Kolejną nieprawdziwą informację odnoszącą się do honorowego dawstwa krwi stanowi twierdzenie, że podczas oddawania krwi może dojść do różnego rodzaju zakażeń. Jest to bardzo powszechny mit, spotykany zarówno w populacji polskiej [23], jak i ogólnoswiatowej [24, 25]. Jest to przekonanie bardzo niekorzystne, ponieważ dotyczy młodych ludzi, będących największą nadzieją potencjalnego dawstwa krwi w przyszłości. Zgodnie z wynikami prezentowanymi w niniejszej pracy badani krwiodawcy dementują te pogłoski, w zdecydowanej większości stwierdzając, że zakażenie podczas donacji jest niemożliwe. W opisywanym badaniu jedynie 7,4% krwiodawców było zdania, że istnieje możliwość infekcji w związku z oddawaniem krwi, jednak w grupie osób, które miały za sobą największą liczbę donacji, uważało tak zaledwie 0,7% respondentów. Podobnie jak w przypadku innych — wskazanych wcześniej — badanych aspektów, również przekonanie o możliwości zakażenia związanego z donacją krwi słabło wraz ze zwiększeniem

ilości oddawanej krwi, a opisywane zjawisko było istotne statystycznie na poziomie  $p < 0,001$ . W badaniu Orzeł-Nowak i Wcisło zakażenia podczas oddawania krwi obawiało się 8% respondentów [15]. Jeszcze niższy wynik w tym zakresie wskazano w badaniu Kołłątaja i wsp., w którym zaledwie 3,1% respondentów uważało, że istnieje ryzyko zakażenia w związku z honorowym oddawaniem krwi [26]. Niechwiadowicz-Czapka i wsp. podkreślają, że nie ma możliwości zakażenia podczas pobierania krwi [1]. Sprzęt używany przy pobieraniu krwi jest sterylizowany, a w krajach rozwiniętych wykorzystuje się jedynie sprzęt jednorazowego użytku. Polska jest krajem bezpiecznym dla krwiodawców. Podczas oddawania krwi nie ma możliwości zarażenia się jakąkolwiek chorobą zakaźną [1].

Mishra i wsp. w swoich badaniach stwierdzili, że osoby oddające krew cechowały się znacznie wyższym poziomem wiedzy na temat krwiodawstwa w stosunku do osób, które jej nie oddawały. Jednocześnie krwiodawcy istotnie częściej opowiadali się za brakiem jakiegokolwiek negatywnego wpływu częstego oddawania krwi na organizm ludzki ( $p < 0,05$ ) [27]. Wang i wsp. wykazali, że jakiegokolwiek negatywne skutki honorowego krwiodawstwa odczuwało zaledwie 0,1% krwiodawców [28]. Orru i wsp. zaobserwowali w swoich analizach, że jedynie 0,04% osób, które honorowo oddały krew, wymagało pobytu w szpitalu [29]. Należy również podkreślić, że w badaniu, które przeprowadzili Kumari i Raina, dla 92,38% studentów honorowe oddawanie krwi wiązało się tylko i wyłącznie z przyjemnymi doświadczeniami [30]. Sojka i Sojka (2008) zauważyli, że wskazywane skutki oddawania krwi były w większości pozytywne, a należały do nich przede wszystkim: poczucie satysfakcji, lepsze samopoczucie, szacunek ze strony otoczenia, poczucie odprężenia oraz wyższa wydolność fizyczna [31]. Aby jednoznacznie stwierdzić, że krwiodawstwo nie wywiera negatywnego wpływu na organizm ludzki, można się posłużyć faktem, iż znaczący odsetek honorowych dawców krwi stanowią pracownicy ochrony zdrowia (m.in. lekarze, pielęgniarki, ratownicy medyczni) — czyli osoby, które z jednej strony są świadome, jakie znaczenie ma krew w ratowaniu ludzkiego życia, z drugiej zaś mają większą wiedzę medyczną w porównaniu z ogółem społeczeństwa [1].

Ostatnim badanym aspektem było wskazanie największych zalet honorowego dawstwa krwi dla organizmu ludzkiego. Prezentowane w niniejszej pracy autorskie badanie ukazało, że największą korzyścią wynikającą z donacji jest dla krwiodawców satysfakcja psychiczna związana z możliwością

pomocy drugiemu człowiekowi (81,4%). Potwierdza to, że do najważniejszych determinant, które wpływają na podjęcie decyzji o oddawaniu krwi, należy bez wątplenia chęć pomocy innym. Orzeł-Nowak i Wcisło ukazały, że głównym czynnikiem (55,3%) motywującym do oddawania krwi jest altruistyczne podejście do możliwości uratowania czyjegoś życia [15]. Również Buciułone i wsp. wykazali, że główną determinantą przyczyniającą się do podjęcia decyzji o honorowym oddawaniu krwi jest chęć pomocy innym [32]. Ahmed i wsp. zaobserwowali, iż osoby deklarujące zamiar oddania krwi w przyszłości jako motywację w tym zakresie wskazują najczęściej altruizm i poczucie społecznego obowiązku (80,7%) [33]. Również badania, które przeprowadzili Ray i wsp., pokazały, że najczęstszymi czynnikami motywującymi do podjęcia decyzji o donacji są chęć przyłączenia się do szczytnej idei oraz chęć ratowania ludzkiego życia [34]. Pozostali badacze także wymieniają altruizm i odpowiedzialność społeczną jako najistotniejszą determinantę skłaniającą do oddawania krwi [27, 30]. Raghuvanshi i wsp. zaobserwowali ponadto, że 75,18% badanych negatywnie odnosi się do otrzymywania wynagrodzenia finansowego za oddawanie przez nich krwi [35].

## Wnioski

1. Honorowi dawcy krwi stanowią grupę, która jest w stanie w najbardziej obiektywny sposób ocenić wpływ oddawania krwi na organizm człowieka, stąd ich wiedza w tym zakresie i opinia na temat braku możliwości rozwoju powikłań w związku z wieloletnim krwiodawstwem powinny być podstawą promowania tej idei w społeczeństwie.

2. Wzrost liczby dokonanych donacji jest czynnikiem, który wpływa na przekonanie krwiodawcy o braku możliwości powstania skutków ubocznych częstego oddawania krwi. Twierdzenie to opiera się na obserwacji własnej osób bezpośrednio zaangażowanych w honorowe oddawanie krwi, przez co staje się bardziej wiarygodne.

3. Oddając krew, krwiodawcy kierują się altruistycznymi pobudkami; w związku z możliwością pomocy osobom potrzebującym krwi odczuwają z tego powodu satysfakcję.

**Konflikt interesów:** nie zgłoszono

## Piśmiennictwo

1. Niechwiadowicz-Czapka T, Klimczyk A. Leczenie Krwią. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa; 2011: 81–96.

2. Koster J, Hassall OW. Attitudes towards blood donation and transfusion in Bamenda, Republic of Cameroon. *Transfus Med.* 2011; 21(5): 301–307, doi: [10.1111/j.1365-3148.2011.01079.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-3148.2011.01079.x), indexed in Pubmed: [21762226](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21762226/).
3. Trzpiot G, Szoltysek J, Ojrzyńska A, et al. Wykorzystanie shift share analysis w opisie zmian struktury honorowych dawców krwi w Polsce. *Studia Ekonomiczne.* 2013; 162: 85–98.
4. Opaliński J. *Zdrowie publiczne. Wybrane zagadnienia.* Tom. 1. Szkoła Zdrowia Publicznego CMKP, Warszawa; 2011: 176–177.
5. <https://krwiodawcy.org/statystyki/11; 04: 2021>.
6. Żyra M. *Zdrowie i ochrona zdrowia w 2014 roku.* GUS, Warszawa; 2015: 127–128.
7. Hillyer K. The Blood Donor, Donation Process and Technical Aspects of Blood Collection. *Transf Med Hemostasis.* 2009; 25–31, doi: [10.1016/b978-0-12-374432-6.00005-1](https://doi.org/10.1016/b978-0-12-374432-6.00005-1).
8. Kozłowska K, Wójta-Kempa M. Wiedza i postawy studentów wrocławskich uczelni na temat krwiodawstwa. *Piel Zdr Publ.* 2011; 1(2): 121–128.
9. Soares A, Aquino M, Viana V, et al. Myths and prejudice in the blood donation process. *Research, Society and Development.* 2020; 9(7): e330973347, doi: [10.33448/rsd-v9i7.3347](https://doi.org/10.33448/rsd-v9i7.3347).
10. Trzpiot G, Szoltysek J, Ojrzyńska A, et al. Analiza porównawcza działalności systemu krwiodawstwa Państw Unii Europejskiej. Uniwersytet Ekonomiczny w Katowicach, Katowice; 2014: 128.
11. Czapla S, Śliwińska J, Niechwiadowicz-Czapka T. Wiedza studentów Państwowej Medycznej Wyższej Szkoły Zawodowej w Opolu dotycząca honorowego krwiodawstwa i leczenia krwią – analiza badań własnych. *HIGHER SCHOOL'S PULSE.* 2015; 9(3): 18–22, doi: [10.5604/2081-2021.1170715](https://doi.org/10.5604/2081-2021.1170715).
12. Czapla S, Niechwiadowicz-Czapka T. The knowledge of students in Opole Medical School on honorary blood donation and transfusion medicine – analysis of own research/Wiedza studentów Państwowej Medycznej Wyższej Szkoły Zawodowej w Opolu dotycząca honorowego krwiodawstwa i leczenia krwią – analiza badań własnych. *HIGHER SCHOOL'S PULSE.* 2017; 11(3): 45–49, doi: [10.5604/01.3001.0010.5040](https://doi.org/10.5604/01.3001.0010.5040).
13. Pirincci E, Tuncez A. Evaluation of the knowledge and behavior of patients at a university hospital outpatient clinic regarding blood donation. *J. Turgut Ozal Med. Cent.* 2017; 1, doi: [10.5455/jtomc.2016.11.120](https://doi.org/10.5455/jtomc.2016.11.120).
14. Nilsson Sojka B, Sojka P. The blood-donation experience: perceived physical, psychological and social impact of blood donation on the donor. *Vox Sang.* 2003; 84(2): 120–128, doi: [10.1046/j.1423-0410.2003.00271.x](https://doi.org/10.1046/j.1423-0410.2003.00271.x), indexed in Pubmed: [12609018](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12609018/).
15. Orzeł-Nowak A, Wcisło A. Krew bezcenny dar – studenci krakowskich uczelni wobec honorowego krwiodawstwa. *Pielęgniarstwo XXI wieku.* 2011; 32(2): 61–67.
16. Edgren G, Nyrén O, Hultcrantz M, et al. Blood donation and risk of polycythemia vera. *Transfusion.* 2016; 56(6 Pt 2): 1622–1627, doi: [10.1111/trf.13499](https://doi.org/10.1111/trf.13499), indexed in Pubmed: [26830533](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26830533/).
17. Stainsby D, Brunskill S, Chapman CE, et al. Safety of blood donation from individuals with treated hypertension or non-insulin dependent type 2 diabetes - a systematic review. *Vox Sang.* 2010; 98(3 Pt 2): 431–440, doi: [10.1111/j.1423-0410.2009.01275.x](https://doi.org/10.1111/j.1423-0410.2009.01275.x), indexed in Pubmed: [19878496](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19878496/).
18. Dapus DO. Adverse Effects of Whole Blood Donation among Voluntary Blood Donors in Jos, Nigeria. *Clinical Medicine Research.* 2015; 4(1): 6, doi: [10.11648/j.cmr.20150401.12](https://doi.org/10.11648/j.cmr.20150401.12).
19. Özgür S, Ürek H, Kösal K. Turkish University Students' Opinions towards Blood Donation. *Univers. J. Educ. Res.* 2018; 6(5): 897–908, doi: [10.13189/ujer.2018.060511](https://doi.org/10.13189/ujer.2018.060511).

20. Getta HA, Ahmad HA, Rahman HS, et al. Medical and laboratory assessment for regular blood donors in Sulaimani Blood Bank, Iraq. *Patient Prefer Adherence*. 2018; 12: 939–944, doi: [10.2147/PPA.S157221](https://doi.org/10.2147/PPA.S157221), indexed in Pubmed: [29910607](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29910607/).
21. Kamhieh-Milz S, Kamhieh-Milz J, Tauchmann Y, et al. Regular blood donation may help in the management of hypertension: an observational study on 292 blood donors. *Transfusion*. 2016; 56(3): 637–644, doi: [10.1111/trf.13428](https://doi.org/10.1111/trf.13428), indexed in Pubmed: [26643612](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26643612/).
22. Houschyar KS, Lüdtke R, Dobos GJ, et al. Effects of phlebotomy-induced reduction of body iron stores on metabolic syndrome: results from a randomized clinical trial. *BMC Med*. 2012; 10: 54, doi: [10.1186/1741-7015-10-54](https://doi.org/10.1186/1741-7015-10-54), indexed in Pubmed: [22647517](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22647517/).
23. Pikala M, Osiewicz D, Maniecka-Bryła I. Ocena wiedzy uczniów szkół średnich na temat zakażeń wirusem HIV. *Probl Hig Epidemiol*. 2015; 96: 1193–1198.
24. Yıldız Ç, Emektaş G. Knowledge and attitude of the society about blood donation. *J Infect*. 2006; 1: 45–51.
25. Baig M, Habib H, H Haji A, et al. Knowledge, Misconceptions and Motivations Towards Blood Donation Among University Students in KSA. *Pak J Med Sci*. 2013; 29(6): 1295–1299, doi: [10.12669/pjms.296.4137](https://doi.org/10.12669/pjms.296.4137), indexed in Pubmed: [24550940](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24550940/).
26. Kollątaj B, Kollątaj W, Zawól S. Honorowe Krwiodawstwo wśród studentów stacjonarnych Uniwersytetu Medycznego w Lublinie. *J. Health Sci*. 2013; 3(6): 45–72.
27. Mishra SK, Sachdev S, Marwaha N, et al. Study of knowledge and attitude among college-going students toward voluntary blood donation from north India. *J Blood Med*. 2016; 7: 19–26, doi: [10.2147/JBM.S91088](https://doi.org/10.2147/JBM.S91088), indexed in Pubmed: [27051326](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27051326/).
28. Wang HH, Chen PM, Lin CL, et al. Joint effects of risk factors on adverse events associated with adult blood donations. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(44): e17758, doi: [10.1097/MD.00000000000017758](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017758), indexed in Pubmed: [31689834](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31689834/).
29. Orru' S, Poetzsch K, Hoffelner M, et al. Blood Donation-Related Adverse Reactions: Results of an Online Survey among Donors in Germany (2018). *Transfus Med Hemother*. 2021; 48(5): 272–283, doi: [10.1159/000516049](https://doi.org/10.1159/000516049), indexed in Pubmed: [34803571](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34803571/).
30. Kumari S, Raina T, Kumari S, et al. A comprehensive analysis of Factors that motivate and hinder the Blood Donation Decision among the Younger Population. *Journal of Behavioral Health*. 2015; 4(4): 107, doi: [10.5455/jbh.187247](https://doi.org/10.5455/jbh.187247).
31. Sojka BN, Sojka P, Sojka BN, et al. The blood donation experience: self-reported motives and obstacles for donating blood. *Vox Sang*. 2008; 94(1): 56–63, doi: [10.1111/j.1423-0410.2007.00990.x](https://doi.org/10.1111/j.1423-0410.2007.00990.x), indexed in Pubmed: [18171329](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18171329/).
32. Buciniene I, Stonienė L, Blazeviciene A, et al. Blood donors' motivation and attitude to non-remunerated blood donation in Lithuania. *BMC Public Health*. 2006; 6: 166, doi: [10.1186/1471-2458-6-166](https://doi.org/10.1186/1471-2458-6-166), indexed in Pubmed: [16792814](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16792814/).
33. Ahmed M, Saeed M, Waheed U, et al. Perception of blood donation. *Pakistani Youth*. 2020; 70(5): 1360–1365.
34. Ray S, Singh Z, Banerjee A, et al. Psychosocial Variables of Voluntary Blood Donors at Blood Bank of a Medical College. *Medical Journal Armed Forces India*. 2005; 61(2): 130–132, doi: [10.1016/s0377-1237\(05\)80007-3](https://doi.org/10.1016/s0377-1237(05)80007-3).
35. Raghuvanshi B, Pehlajani NK, Sinha MK, et al. Voluntary Blood Donation among Students - A Cross-Sectional Study on Knowledge and Practice vs. Attitude. *J Clin Diagn Res*. 2016; 10(10): EC18–EC22, doi: [10.7860/JCDR/2016/21957.8733](https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/21957.8733), indexed in Pubmed: [27891345](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27891345/).

# DOAC — not for everyone, and sometimes at different dose

Jacek Musiał 

II Department of Internal Medicine, Jagiellonian University, Medical College, Krakow

## Summary

*Direct oral anticoagulants (DOACs) are used in Europe over a decade. One of their favourable properties is a stable prophylactic or therapeutic drug dose. Sometimes, however, it is preferred to use older antithrombotic drugs (vitamin K antagonists, heparins) or — in some clinical situations — to modify the standard recommended drug dose.*

**Key words:** direct oral anticoagulant inhibitors, treatment, atrial fibrillation, antiphospholipid syndrome, kidney disease, venous thromboembolism

*J. Transf. Med. 2022; 15: 150–153*

## Introduction

Direct oral anticoagulants (DOACs) were approved worldwide for prevention and treatment of thrombotic disorders in 2010. In Europe, the first new oral anticoagulant — dabigatran, was approved on August 5<sup>th</sup>, 2011, followed by rivaroxaban registered at the end of the same year. The former is a direct inhibitor of thrombin, the latter — of the activated factor X (Xa). The latter group of drugs also includes apixaban and edoxaban (unavailable in Poland) which were approved at a later date. In 2018, the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) refused to register yet another drug of this group, namely betrixaban which demonstrated no marked clinical benefit compared with enoxaparin (low molecular weight heparin, LMWH) as well as higher bleeding frequency.

In long-term prophylaxis and management of thromboembolic complications, the advantages of DOAC over the classical heparins or vitamin K antagonists are as follows: comparable efficacy, oral route of administration, standard dosage, no need for monitoring, limited interactions with

other drugs, and a lower incidence rate of serious adverse reactions.

There are currently two main indications for long-term use of DOACs. The first is prevention of thromboembolic complications in atrial fibrillation, the second is treatment and secondary prophylaxis of venous thromboembolism [1, 2]. Due to their efficacy and safety profile, DOACs are gradually replacing vitamin K antagonists [2, 3] the dosage of which is troublesome and requires laboratory monitoring.

There are however, clinical settings/situations in which the use of DOACs is either not recommended, or the dosage requires modification.

## Vitamin K antagonists still preferable over DOAC

**Antiphospholipid syndrome (APS)** is an autoimmune disorder in which antiphospholipid antibodies (lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies, and anti-beta2-glycoprotein I antibodies) coexist with venous or arterial thrombosis (mostly ischemic stroke). APS is also associated with obstetric failures. In prevention of thrombosis in APS, attempts to replace vitamin K antagonists

**Correspondence address:** prof. dr hab. n. med. Jacek Musiał, II Department of Internal Medicine, Jagiellonian University, Medical College, Krakow, Skawinska Street 8, 31–066 Krakow, e-mail: jacek.musial@uj.edu.pl

Translation: mgr Krystyna Dudziak

This article is available in open access under Creative Common Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) license, allowing to download articles and share them with others as long as they credit the authors and the publisher, but without permission to change them in any way or use them commercially.

with DOACs (rivaroxaban and apixaban) have not proved successful [4, 5]. In two larger randomized trials of patients treated with DOAC against warfarin, a markedly higher frequency of thrombotic events was reported and — what makes it more dangerous — these were solely episodes of arterial thrombosis, ischemic stroke included. In two smaller trials with thrombotic APS patients, the incidence rate for recurrent thrombosis was higher after rivaroxaban than following administration of warfarin [6, 7]. As a result, most international societies do not recommend DOAC for preventing recurrence of thrombotic complications in patients with a history of arterial thrombosis or for individuals with the presence of all three types of antiphospholipid antibodies (triple positivity) and exceptionally high risk of thrombotic complications [8]. In such situations, warfarin is the drug of a first-choice. Warfarin is also preferred in other APS patients but if DOACs are to be considered for a patient with thrombotic APS and poor INR control or serious adverse reactions following vitamin K antagonists, the possible health benefits/risks should be discussed with the patient and drug administered with utmost caution [8].

According to the Summary of Product Characteristics, DOACs are contraindicated for patients with **chronic kidney disease** (end-stage kidney disease, creatinine clearance as estimate of glomerular filtration: < 15 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> for rivaroxaban and apixaban and < 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> for dabigatran) and for chronic dialysis patients. Such patients were not enrolled in the randomized phase III clinical trials and for them warfarin should still be considered as the drug of first choice. DOACs are eliminated by the kidneys to various extent. Dabigatran has the highest degree of elimination and is associated with higher bleeding frequency and mortality as compared to warfarin in atrial fibrillation patients on hemodialysis [9]. On the other hand, apixaban with minimal degree of

renal elimination [10], may be administered to hemodialysis patients and the bleeding risk may even be reduced as compared to warfarin [11, 12]. Based on observational studies, rivaroxaban place is somewhere in between [11, 12].

**Aortic valve implantation** (either biological or mechanical) is an indication for using warfarin in long-term prophylaxis of thromboembolic complications [13]. Life-long thromboprophylaxis with vitamin K antagonists is an absolute indication for patients with mechanical heart valves. Unsuccessful attempts at using dabigatran versus warfarin for this indication (higher frequency of ischemic strokes) have practically eliminated DOACs as antithrombotic prevention in patients with mechanical heart valves [14].

Further studies are required [11] to determine if DOACs could find place in patients with biological heart valves and individuals after transcatheter aortic valve replacement (TAVR).

### Smaller doses of DOACs in specific clinical situations

DOAC doses used in most patients, with either atrial fibrillation or VTE episodes, are defined by their dosage used in the phase III clinical trials [15, 16]. Table 1 presents these DOAC doses used in patients with atrial fibrillation. Standard doses were reduced when the bleeding risk was higher due to older age, low body weight, impaired renal function, or concurrent administration of p-glycoprotein inhibitors.

Sometimes the physician reduces DOAC doses also in other situations (“off label”) mostly due to unwarranted fear of excessive bleeding. In everyday practice, too much caution is not uncommon and usually leads to higher risk of thromboembolic complications and death [17].

Apart from the situations presented in Table 1, it seems that the reduction of DOAC doses ought

**Table 1.** Recommended DOAC dosage in atrial fibrillation

Drug	Standard dosage	Criteria for dose reduction
Dabigatran	150 mg twice daily	<b>ACC/AHA:</b> 75 mg twice daily at CrCl 15–30 mL/min <b>ESC:</b> 110 mg twice daily, if: age ≥ 80, verapamil, or increased bleeding risk
Rivaroxaban	20 mg once daily	<b>ACC/AHA:</b> 15 mg once daily at CrCl 15–50 mL/min <b>ESC:</b> 15 mg once daily at CrCl 15–49 mL/min
Apixaban	5 mg twice daily	<b>ACC/AHA:</b> 2.5 mg twice daily, if ≥ 2 of 3 criteria: age ≥ 80 weight ≤ 60 kg, or creatinine concentration > 133 μmol/L

Recommendations: ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association); ESC (European Society of Cardiology); CrCl (creatinine clearance)

to be considered also in other cases. Not only cardiologists, but also specialists in hematology, angiology and internal medicine may be confronted with such a problem [18].

Let us consider an example of an elderly patient (89 years old) with permanent atrial fibrillation who presented recurrent gastrointestinal bleeding at recommended DOAC doses [18]. Here the reduction of the DOAC dose may obviously be warranted. Moreover, such dose reductions may be considered in other specific situations, such as:

1. recurrent gastrointestinal bleeding, with no specific cause precluding effective therapy (e.g. vascular lesions in the gastrointestinal tract);
2. high risk factors for life-threatening bleeds that cannot be eliminated (e.g. colon diverticulosis with contraindications for surgery);
3. post-radiation hemorrhagic bladder infection;
4. nose bleeding that requires hospitalization and blood transfusion;
5. high risk factors for life-threatening bleeding:
  - esophageal and gastric varices with a high risk of bleeding despite other preventive methods (beta-blockers, bands);
  - previous bleeding into the central nervous system with control of risk factors, eg. hypertension/high blood pressure;
  - moderate thrombocytopenia (25,000–50,000/ $\text{mm}^3$ ).

However, it is not recommended to reduce DOAC doses merely because of old age, tendency to fall or minor bleeding [18].

Re-initiation of anticoagulant therapy and drug selection following gastrointestinal bleeding in the course of DOAC therapy may be a challenge [19]. As a rule, re-initiation of treatment is associated with expected lower risk of thrombosis and death, but at the same time with the higher risk of recurrent bleeding. Careful consideration of the benefits and risks is crucial [20].

The situation is somewhat different when reduced DOAC doses are used in the secondary prophylaxis of venous thromboembolism. Two studies (AMPLIFY-EXT and EINSTEIN CHOICE) have demonstrated that after 6–12 months of VTE treatment with apixaban at  $2 \times 5$  mg or rivaroxaban at  $1 \times 20$  mg, respectively, the therapy can be continued at the same doses, or at reduced dose of both drugs (apixaban  $2 \times 2.5$  mg, or rivaroxaban once daily 10 mg) — with no difference to efficacy and safety [21, 22]. Such extended anticoagulant therapy is indicated for all patients with unprovoked venous thromboembolism. Smaller doses of

DOAC reduce the risk of unwanted bleeding and should be recommended for most patients. The question however remains; should lower DOAC doses be used in all patients or only in some.

Let us consider the case of a 66-year-old woman (BMI =  $42 \text{ kg/m}^2$ , unprovoked pulmonary embolism) who is now eligible for extended anticoagulation therapy [18]. Her risk of relapse is high and standard DOAC doses are rather justified. Currently it is suggested [18] to use standard doses of DOAC for extended anticoagulant therapy in patients with no serious risk of bleeding and with:

- other indications for anticoagulant therapy (e.g. atrial fibrillation);
- VTE recurrence following DOAC therapy at reduced doses;
- life-threatening VTE episode (hemodynamic response to pulmonary embolism; phlegmasia cerulea dolens);
- chronic thromboembolic pulmonary hypertension;
- severe post-thrombotic syndrome;
- active cancer;
- at body weight  $> 120$  kg, BMI  $> 40 \text{ kg/m}^2$ .

Other patients may use reduced DOAC doses indefinitely. Check-up at least once a year is recommended.

The above considerations indicate that modification of DOAC doses may be recommended in justified cases and go beyond the existing recommendations (“off label”). The extended use of reduced DOAC doses which is extremely convenient and safe, requires however a critical approach and focus on conditions in which standard DOAC doses are more preferable. A common, somewhat annoying standard is nowadays to add a remark to some experts’ suggestions/recommendations, that they require validation in large randomized clinical trials. In an overwhelming number of cases, such expert recommendations refer to such small patients’ subgroups that no funds could be raised to conform their validity.

**Conflict of interest:** none declared

## References

1. Jame S, Barnes G. Stroke and thromboembolism prevention in atrial fibrillation. *Heart*. 2020; 106(1): 10–17, doi: [10.1136/heartjnl-2019-314898](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-314898), indexed in Pubmed: [31533990](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31533990/).
2. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv*. 2020; 4(19): 4693–4738, doi: [10.1182/bloodadvances.2020001830](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001830), indexed in Pubmed: [33007077](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33007077/).

3. Bayer V, Kotalczyk A, Kea B, et al. Global Oral Anticoagulation Use Varies by Region in Patients With Recent Diagnosis of Atrial Fibrillation: The GLORIA-AF Phase III Registry. *J Am Heart Assoc.* 2022; 11(6): e023907, doi: [10.1161/JAHA.121.023907](https://doi.org/10.1161/JAHA.121.023907), indexed in Pubmed: [35243870](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35243870/).
4. Woller SC, Stevens SM, Kaplan D, et al. Apixaban compared with warfarin to prevent thrombosis in thrombotic antiphospholipid syndrome: a randomized trial. *Blood Adv.* 2022; 6(6): 1661–1670, doi: [10.1182/bloodadvances.2021005808](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021005808), indexed in Pubmed: [34662890](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34662890/).
5. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood.* 2018; 132(13): 1365–1371, doi: [10.1182/blood-2018-04-848333](https://doi.org/10.1182/blood-2018-04-848333), indexed in Pubmed: [30002145](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30002145/).
6. Martinelli I, Abbattista M, Bucciarelli P, et al. Recurrent thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies treated with vitamin K antagonists or rivaroxaban. *Haematologica.* 2018; 103(7): e315–e317, doi: [10.3324/haematol.2017.185132](https://doi.org/10.3324/haematol.2017.185132), indexed in Pubmed: [29519861](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29519861/).
7. Ordi-Ros J, Sáez-Comet L, Pérez-Conesa M, et al. Rivaroxaban versus vitamin K antagonist in antiphospholipid syndrome: a randomized noninferiority trial. *Ann Intern Med.* 2019; 171(10): 685–694, doi: [10.7326/M19-0291](https://doi.org/10.7326/M19-0291), indexed in Pubmed: [31610549](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31610549/).
8. Pastori D, Menichelli D, Cammisotto V, et al. Use of direct oral anticoagulants in patients with antiphospholipid syndrome: a systematic review and comparison of the international guidelines. *Front Cardiovasc Med.* 2021; 8: 715878, doi: [10.3389/fcvm.2021.715878](https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.715878), indexed in Pubmed: [34414220](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34414220/).
9. Chan KE, Edelman ER, Wenger JB, et al. Dabigatran and rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis. *Circulation.* 2015; 131(11): 972–979, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014113](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014113), indexed in Pubmed: [25595139](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25595139/).
10. Wang X, Tirucherai G, Marbury TC, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban in subjects with end-stage renal disease on hemodialysis. *J Clin Pharmacol.* 2016; 56(5): 628–636, doi: [10.1002/jcph.628](https://doi.org/10.1002/jcph.628), indexed in Pubmed: [26331581](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26331581/).
11. Wadsworth D, Sullivan E, Jacky T, et al. A review of indications and comorbidities in which warfarin may be the preferred oral anticoagulant. *J Clin Pharm Ther.* 2021; 46(3): 560–570, doi: [10.1111/jcpt.13343](https://doi.org/10.1111/jcpt.13343), indexed in Pubmed: [33393699](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33393699/).
12. Cheung CYS, Parikh J, Farrell A, et al. Direct oral anticoagulant use in chronic kidney disease and dialysis patients with venous thromboembolism: a systematic review of thrombosis and bleeding outcomes. *Ann Pharmacother.* 2021; 55(6): 711–722, doi: [10.1177/1060028020967635](https://doi.org/10.1177/1060028020967635), indexed in Pubmed: [33073581](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33073581/).
13. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2017; 135(25): e1159–e1195, doi: [10.1161/CIR.0000000000000503](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000503), indexed in Pubmed: [28298458](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28298458/).
14. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al. RE-ALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med.* 2013; 369(13): 1206–1214, doi: [10.1056/NEJMoa1300615](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1300615), indexed in Pubmed: [23991661](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23991661/).
15. Connolly S, Ezekowitz M, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009; 361(12): 1139–1151, doi: [10.1056/nejmoa0905561](https://doi.org/10.1056/nejmoa0905561), indexed in Pubmed: [19717844](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19717844/).
16. Connolly S, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 364(9): 806–817, doi: [10.1056/nejmoa1007432](https://doi.org/10.1056/nejmoa1007432), indexed in Pubmed: [21309657](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21309657/).
17. Camm A, Cools F, Virdone S, et al. Mortality in patients with atrial fibrillation receiving nonrecommended doses of direct oral anticoagulants. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 76(12): 1425–1436, doi: [10.1016/j.jacc.2020.07.045](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.07.045), indexed in Pubmed: [32943160](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32943160/).
18. Carlin S, Eikelboom JW. Direct oral anticoagulant dose selection: Challenging cases. *J Thromb Haemost.* 2021; 19(11): 2680–2686, doi: [10.1111/jth.15536](https://doi.org/10.1111/jth.15536), indexed in Pubmed: [34558172](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34558172/).
19. Bingzheng X, Jingnan R, Ligang B, et al. The effects of anticoagulant therapy re-initiation after gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther.* 2021; 46(6): 1509–1518, doi: [10.1111/jcpt.13442](https://doi.org/10.1111/jcpt.13442), indexed in Pubmed: [34101229](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34101229/).
20. Xu Y, Siegal DM. Anticoagulant-associated gastrointestinal bleeding: Framework for decisions about whether, when and how to resume anticoagulants. *J Thromb Haemost.* 2021; 19(10): 2383–2393, doi: [10.1111/jth.15466](https://doi.org/10.1111/jth.15466), indexed in Pubmed: [34273241](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34273241/).
21. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013; 368(8): 699–708, doi: [10.1056/NEJMoa1207541](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1207541), indexed in Pubmed: [23216615](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23216615/).
22. Weitz J, Lensing A, Prins M, et al. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2017; 376(13): 1211–1222, doi: [10.1056/nejmoa1700518](https://doi.org/10.1056/nejmoa1700518), indexed in Pubmed: [28316279](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28316279/).

# DOAC — nie u każdego i czasem w innych dawkach

Jacek Musiał 

II Katedra Chorób Wewnętrznych im. Prof. Andrzeja Szczeklika,  
Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum*, Kraków

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Musiał J. DOAC — not for everyone, and sometimes at different dose. *J Trans Med* 2022; 15 (2): 150–153. DOI: 10.5603/JTM.2022.0012.  
Należy cytować wersję pierwotną

## Streszczenie

Doustne bezpośrednio inhibitory krzepnięcia (DOAC) stosuje się w Europie już od ponad 10 lat. Jedną z ich istotnych zalet jest stosowanie w profilaktyce i leczeniu stałych dawek leków. Niekiedy preferuje się jednak starsze leki przeciwzakrzepowe (antywitaminy K, heparyny) lub w pewnych sytuacjach klinicznych modyfikuje się standardowe, zalecane dawki DOAC.

**Słowa kluczowe:** bezpośrednio doustne inhibitory krzepnięcia, migotanie przedsionków, zespół antyfosfolipidowy, choroba nerek, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

*J. Transf. Med.* 2022; 15: 154–158

## Wstęp

Bezpośrednie doustne inhibitory krzepnięcia (DOAC, *direct oral anticoagulant inhibitors*) zostały wprowadzone na świat do profilaktyki i leczenia przeciwzakrzepowego w 2010 roku. W Europie tego rodzaju pierwszy od kilkudziesięciu lat nowy lek przeciwzakrzepowy — dabigatran — zarejestrowano 5 sierpnia 2011 roku, a z jego końcem także rywaroksaban. Pierwszy lek jest bezpośrednim inhibitorem trombiny, drugi — aktywnego czynnika X (Xa) układu krzepnięcia. Do tej ostatniej grupy należą także zarejestrowane później apiksaban i edoksaban (nieдоступny w Polsce). W 2018 roku Europejska Agencja Leków (EMA, *European Medicines Agency*) odmówiła natomiast zarejestrowania kolejnego leku z tej grupy — betriksabanu. Odmowa związana była z brakiem wyraźnie wyższej skuteczności betriksabanu w stosunku do heparyny

drobnocząsteczkowej — enoksaparyny — oraz zwiększoną częstością krwawień.

W przewlekłej profilaktyce i leczeniu powikłań zakrzepowo-zatorowych zaletami DOAC w odniesieniu do klasycznie stosowanych heparyn lub antyvitamin K są: porównywalna skuteczność, doustna droga podawania, stałe dawkowanie, brak konieczności monitorowania terapii, ograniczone interakcje z innymi lekami oraz niższa częstość poważnych działań niepożądanych.

Bezpośrednie doustne inhibitory krzepnięcia są obecnie stosowane długotrwale w dwóch głównych wskazaniach. Pierwszym jest zapobieganie powikłaniom zakrzepowo-zatorowym w migotaniu przedsionków, drugim zaś — leczenie i wtórna profilaktyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (ŻChZZ) [1, 2]. Ze względu na swoją skuteczność i profil bezpieczeństwa DOAC coraz powszechniej zastępują w tym wypadku kłopotliwe pod

**Adres do korespondencji:** prof. dr hab. n. med. Jacek Musiał, II Katedra Chorób Wewnętrznych im. Prof. Andrzeja Szczeklika, Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum*, ul. Skawińska 8, 31-066 Kraków, e-mail: jacek.musial@uj.edu.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.



względem dawkowania i monitorowania terapii antywitamiны K [2, 3].

Pojawiają się jednak sytuacje, w których stosowanie DOAC jest niewskazane lub ich dawkowanie powinno być zmodyfikowane.

### Nadal antywitamiны K zamiast DOAC

**Zespół antyfosfolipidowy** (APS, *antiphospholipid syndrome*) to choroba autoimmunologiczna, w której przeciwciała antyfosfolipidowe (antykoagulant tocznia, przeciwciała antykardiolipinowe oraz skierowane przeciwko beta-2-glikoproteinie I) współwystępują z zakrzepicą żylną lub tętniczą (najczęściej udar niedokrwienny mózgu), a u kobiet także z niepowodzeniami położniczymi. W zakrzepowym APS próby zastąpienia w profilaktyce przeciwzakrzepowej antywitamin K poprzez DOAC (rywaroksaban, apiksaban) nie powiodły się [4, 5]. W dwóch większych badaniach randomizowanych wśród chorych leczonych DOAC w porównaniu z chorymi przyjmującymi warfarynę obserwowano bowiem wyraźnie zwiększoną częstość epizodów zakrzepowych. Co groźniejsze, były to wyłącznie epizody zakrzepicy tętniczej, w tym udaru niedokrwiennego mózgu. Również w dwóch mniejszych badaniach u chorych z zakrzepowym APS obserwowano zwiększoną częstość nawrotów zakrzepicy u osób stosujących rywaroksaban w porównaniu z pacjentami leczonymi warfaryną [6, 7]. Z tego względu, zgodnie z obecnymi zaleceniami większości międzynarodowych stowarzyszeń naukowych, DOAC nie powinny być stosowane w zapobieganiu nawrotom powikłań zakrzepowych u chorych, którzy przebyli zakrzepicę tętniczą, i osób z obecnością wszystkich trzech przeciwciał antyfosfolipidowych (tzw. trójpozytywność), obarczonych szczególnie wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowych [8]. W tym wypadku lekiem pierwszego wyboru jest warfaryna. U innych chorych warfaryna także pozostaje lekiem preferowanym. Jeśli jednak chcielibyśmy w uzasadnionych przypadkach [np. zła kontrola międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR, *international normalized ratio*), brak możliwości kontroli INR, ciężkie objawy niepożądane przy stosowaniu antywitamin K] rozważyć zalecenie zastosowania bezpośredniego doustnego inhibitora krzepnięcia u chorego na zakrzepowy APS, to powinniśmy zachować dużą ostrożność i przedyskutować z chorym ewentualne korzyści i zagrożenia wynikające z takiego postępowania [8].

Schyłkowa niewydolność nerek (ESRD, *end-stage renal disease*; wskaźnik przesączania kłębusz-

kowego określany klirensiem kreatyniny  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> dla rywaroksabanu i apiksabanu;  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> dla dabigatranu) oraz przewlekła dializoterapia zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego stanowią przeciwwskazanie do stosowania DOAC. Takich chorych nie włączano bowiem do randomizowanych badań klinicznych fazy III. U tych osób warfarynę należy zatem nadal traktować jako lek preferowany. Eliminacja nerkowa DOAC jest jednak zróżnicowana. Dabigatran ulegał eliminacji nerkowej w największym stopniu i wiązał się ze zwiększoną częstością krwawień i zgonów, kiedy porównywano go z warfaryną u dializowanych chorych z migotaniem przedsionków [9]. Natomiast zastosowanie apiksabanu, który w minimalnym stopniu ulega eliminacji nerkowej [10], jest u chorych dializowanych możliwe, i to nawet przy ograniczeniu ryzyka krwawienia w porównaniu z warfaryną [11, 12]. Rywaroksaban zajmuje tu pozycję pośrednią, w związku ze zróżnicowanymi wynikami badań obserwacyjnych [11, 12].

**Wszczepienie zastawek serca**, biologicznych bądź też mechanicznych, stanowi wskazanie do stosowania warfaryny w ramach przewlekłej profilaktyki powikłań zakrzepowo-zatorowych [13]. W przypadku zastawek mechanicznych istnieje bezwzględne wskazanie do profilaktyki przeciwzakrzepowej antywitaminami K do końca życia chorego. Niepowodzenia prób zastosowania dabigatranu w porównaniu z warfaryną w tym wskazaniu (zwiększona częstość przypadków udaru niedokrwiennego mózgu) praktycznie wykluczyły DOAC z profilaktyki u chorych z mechanicznymi zastawkami serca [14].

Możliwe będzie zapewne stosowanie DOAC u chorych z biologicznymi zastawkami serca oraz u osób po przezskórnej implantacji zastawki aortalnej. Wymaga to jednak dalszych badań [11].

### Redukcja dawki DOAC w szczególnych sytuacjach klinicznych

U znacznej większości chorych, zarówno z migotaniem przedsionków, jak i po przebyciu epizodu ŻChZZ, należy bardzo ściśle przestrzegać podawania DOAC w dawkach zgodnych ze stosowanymi w kluczowych badaniach klinicznych III fazy [15, 16]. Dawkowanie w przypadku migotania przedsionków podsumowano w tabeli 1. Widać wyraźnie, że uwzględnia się redukcję dawki leku, w przypadku gdy pojawia się możliwe zwiększone ryzyko krwawienia, np. u osób w podeszłym wieku, z niską masą ciała, upośledzoną czynnością

**Tabela 1.** Zalecenia dawkowania DOAC w migotaniu przedsionków

Lek	Dawkowanie standardowe	Kryteria decydujące o redukcji dawki
Dabigatran	150 mg 2 × dz.	<b>ACC/AHA:</b> 75 mg 2 × dz. przy KIKr 15–30 ml/min <b>ESC:</b> 110 mg 2 × dz. w przypadku: wieku ≥ 80. rż., stosowania werapamilu lub zwiększonego ryzyka krwawienia
Rywaroksaban	20 mg 1 × dz.	<b>ACC/AHA:</b> 15 mg 1 × dz., jeśli KIKr 15–50 ml/min <b>ESC:</b> 15 mg 1 × dz., jeśli KIKr 15–49 ml/min
Apiksaban	5 mg 2 × dz.	<b>ACC/AHA:</b> 2,5 mg 2 × dz., jeśli występują ≥ 2 z 3 kryteriów: wiek ≥ 80. rż., masa ciała ≤ 60 kg lub stężenie kreatyniny > 133 μmol/l <b>ESC:</b> 2,5 mg 2 × dz., jeśli występują ≥ 2 z 3 kryteriów: wiek ≥ 80. rż., masa ciała ≤ 60 kg lub stężenie kreatyniny > 133 μmol/l

ACC/AHA — American College of Cardiology/American Heart Association; ESC — European Society of Cardiology; KIKr — klirens kreatyniny

nerek czy stosujących równocześnie inhibitory p-glikoproteiny.

Czasem jednak dochodzi do sytuacji, kiedy lekarz redukuje dawkę DOAC poza omawianymi powyżej sytuacjami (*off label*), w — najczęściej nieuzasadnionej — obawie przed nadmiernym krwawieniem. W codziennej praktyce taka przesadna ostrożność nie jest rzadka i prowadzi z reguły do zwiększonego ryzyka powikłań zakrzepowozatorowych i zgonu [17].

Czy jednak redukcja dawek DOAC nie powinna być rozważana poza sytuacjami ujętymi w tabeli 1? Wydaje się, że z takimi przypadkami mogą się stykać nie tylko kardiolodzy, lecz także hematolodzy, angiolodzy i internści [18].

Przybliżmy zatem ten problem, posługując się najpierw przypadkiem utrwalonego migotania przedsionków u chorego w podeszłym wieku (89 lat), u którego występowały nawracające krwawienia z przewodu pokarmowego przy stosowaniu zalecanych dawek DOAC [18]. Otóż takie redukcje dawek DOAC (*off label*) mogą być jednak rozważane w bardzo szczegółowych sytuacjach, które obejmują:

1. nawracające krwawienia z przewodu pokarmowego, których przyczyna pozostaje niewyjaśniona i nie może być skutecznie leczona (np. zmiany dysplastyczne w przewodzie pokarmowym);
2. wysokie ryzyko krwawień zagrażających życiu, bez modyfikowalnych czynników ryzyka krwawień, które można by usunąć (np. uchyłkowatość jelita grubego z przeciwwskazaniami do zabiegu);
3. poradiacyjne krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego;

4. krwawienia z nosa wymagające hospitalizacji i przetoczeń krwi;
5. wysokie ryzyko krwawień zagrażających życiu:
  - żylaki przełyku i żołądka o dużym ryzyku krwawienia przy już stosowanych metodach zapobiegawczych (leki beta-adrenolityczne, opaski),
  - wcześniejsze krwawienie do ośrodkowego układu nerwowego z właściwą kontrolą czynników ryzyka, np. nadciśnienia tętniczego,
  - umiarkowana małopłytkowość (25 000–50 000/mm<sup>3</sup>).

Zdecydowanie nie należy natomiast redukować dawek DOAC jedynie z powodu starszego wieku, skłonności do upadków czy małych krwawień [18].

Powtórne włączenie leczenia przeciwkrzepliwego i dobór preparatu po epizodzie krwawienia z przewodu pokarmowego w przebiegu terapii DOAC jest sporym wyzwaniem [19]. Z reguły powtórne wdrożenie leczenia wiąże się z przewidywanym obniżeniem ryzyka zakrzepicy i zgonu, jednak kosztem podwyższonego ryzyka nawrotu krwawienia. Niezbędne jest zatem szczegółowe rozważenie korzyści i ryzyka [20].

Nieco inaczej przedstawia się sytuacja, kiedy zredukowane dawki DOAC stosujemy we wtórnej profilaktyce ŻChZZ. W dwóch badaniach (AMPLIFY-EXT i EINSTEIN CHOICE) wykazano, że po ukończeniu okresu 6–12 miesięcy leczenia ŻChZZ odpowiednio apiksabanem 5 mg 2 × dz. lub rywaroksabanem 20 mg 1 × dz. można kontynuować terapię tymi samymi dawkami lub zastosować zredukowane dawki obu leków (apiksaban 2,5 mg 2 × dz. lub rywaroksaban 10 mg 1 × dz.) — bez różnicy w skuteczności i bezpieczeństwie leczenia [21, 22]. Takie bezterminowe leczenie

przeciwwkrzepliwe jest wskazane u wszystkich osób z niesprowokowaną zakrzepicą żylną. Możliwość zastosowania zredukowanych dawek DOAC ogranicza ryzyko niepożądanych krwawień i powinno się ją wykorzystać u większości chorych. Pozostaje jednak pytanie, kto powinien otrzymywać DOAC w dawkach zredukowanych.

Można się tu posłużyć przykładem 66-letniej kobiety ze wskaźnikiem masy ciała 42 kg/m<sup>2</sup>, która przebyła niesprowokowaną zatorowość płucną i kwalifikuje się obecnie do bezterminowego leczenia przeciwwkrzepliwego [18]. W takim przypadku, kiedy ryzyko nawrotu jest wysokie, uzasadnione wydaje się stosowanie standardowych dawek DOAC. Obecnie sugeruje się zatem [18], że DOAC w dawkach standardowych powinno się stosować bezterminowo u osób bez poważnego ryzyka krwawienia oraz:

- przy innych wskazaniach do leczenia przeciwwkrzepliwego (np. migotanie przedsionków);
- w przypadku nawrotu ŻChZZ w czasie leczenia zredukowanymi dawkami DOAC;
- jeśli epizod ŻChZZ zagrażał życiu (zatorowość płucna z upośledzeniem hemodynamicznym, *phlegmasia cerulea dolens*);
- przy przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniu płucnym;
- w ciężkim zespole pozakrzepowym;
- w przypadku aktywnego procesu nowotworowego;
- gdy masa ciała chorego > 120 kg, wskaźnik masy ciała > 40 kg/m<sup>2</sup>.

Pozostałe osoby mogą przyjmować zredukowane dawki DOAC bezterminowo. Zgodnie z zaleceniami u wszystkich obowiązuje wizyta kontrolna przynajmniej raz do roku.

Rozważania zawarte w niniejszym opracowaniu wskazują, że modyfikowanie dawek DOAC może być wskazane w uzasadnionych przypadkach i wykraczać poza istniejące zalecenia (*off label*). Jednocześnie niezwykle wygodne i bezpieczne długotrwałe stosowanie zredukowanych dawek DOAC wymaga jednak krytycznego podejścia z uwzględnieniem stanów, w których preferowane powinno być stosowanie dawek standardowych. Nieco irytującym standardem staje się już wszechobecne zabezpieczanie i wskazywanie, że zasadność tych czy innych sugestii ekspertów wymaga potwierdzenia w randomizowanych badaniach klinicznych. W przeważającej większości przypadków trudno będzie bowiem znaleźć fundusze, aby potwierdzić słuszność tych sugestii dla wyizolowanych, w większości niewielkich, podgrup chorych.

**Konflikt interesów:** nie zgłoszono

## Piśmiennictwo

1. Jame S, Barnes G. Stroke and thromboembolism prevention in atrial fibrillation. *Heart*. 2020; 106(1): 10–17, doi: [10.1136/heartjnl-2019-314898](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-314898), indexed in Pubmed: [31533990](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31533990/).
2. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv*. 2020; 4(19): 4693–4738, doi: [10.1182/bloodadvances.2020001830](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001830), indexed in Pubmed: [33007077](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33007077/).
3. Bayer V, Kotalczyk A, Kea B, et al. Global Oral Anticoagulation Use Varies by Region in Patients With Recent Diagnosis of Atrial Fibrillation: The GLORIA-AF Phase III Registry. *J Am Heart Assoc*. 2022; 11(6): e023907, doi: [10.1161/JAHA.121.023907](https://doi.org/10.1161/JAHA.121.023907), indexed in Pubmed: [35243870](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35243870/).
4. Woller SC, Stevens SM, Kaplan D, et al. Apixaban compared with warfarin to prevent thrombosis in thrombotic antiphospholipid syndrome: a randomized trial. *Blood Adv*. 2022; 6(6): 1661–1670, doi: [10.1182/bloodadvances.2021005808](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021005808), indexed in Pubmed: [34662890](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34662890/).
5. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2018; 132(13): 1365–1371, doi: [10.1182/blood-2018-04-848333](https://doi.org/10.1182/blood-2018-04-848333), indexed in Pubmed: [30002145](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30002145/).
6. Martinelli I, Abbattista M, Bucciarelli P, et al. Recurrent thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies treated with vitamin K antagonists or rivaroxaban. *Haematologica*. 2018; 103(7): e315–e317, doi: [10.3324/haematol.2017.185132](https://doi.org/10.3324/haematol.2017.185132), indexed in Pubmed: [29519861](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29519861/).
7. Ordi-Ros J, Sáez-Comet L, Pérez-Conesa M, et al. Rivaroxaban versus vitamin K antagonist in antiphospholipid syndrome: a randomized noninferiority trial. *Ann Intern Med*. 2019; 171(10): 685–694, doi: [10.7326/M19-0291](https://doi.org/10.7326/M19-0291), indexed in Pubmed: [31610549](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31610549/).
8. Pastori D, Menichelli D, Cammisotto V, et al. Use of direct oral anticoagulants in patients with antiphospholipid syndrome: a systematic review and comparison of the international guidelines. *Front Cardiovasc Med*. 2021; 8: 715878, doi: [10.3389/fcvm.2021.715878](https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.715878), indexed in Pubmed: [34414220](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34414220/).
9. Chan KE, Edelman ER, Wenger JB, et al. Dabigatran and rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis. *Circulation*. 2015; 131(11): 972–979, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014113](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014113), indexed in Pubmed: [25595139](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25595139/).
10. Wang X, Tirucherai G, Marbury TC, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban in subjects with end-stage renal disease on hemodialysis. *J Clin Pharmacol*. 2016; 56(5): 628–636, doi: [10.1002/jcph.628](https://doi.org/10.1002/jcph.628), indexed in Pubmed: [26331581](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26331581/).
11. Wadsworth D, Sullivan E, Jacky T, et al. A review of indications and comorbidities in which warfarin may be the preferred oral anticoagulant. *J Clin Pharm Ther*. 2021; 46(3): 560–570, doi: [10.1111/jcpt.13343](https://doi.org/10.1111/jcpt.13343), indexed in Pubmed: [33393699](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33393699/).
12. Cheung CYS, Parikh J, Farrell A, et al. Direct oral anticoagulant use in chronic kidney disease and dialysis patients with venous thromboembolism: a systematic review of thrombosis and bleeding outcomes. *Ann Pharmacother*. 2021; 55(6): 711–722, doi: [10.1177/1060028020967635](https://doi.org/10.1177/1060028020967635), indexed in Pubmed: [33073581](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33073581/).
13. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the Ame-

- rican College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017; 135(25): e1159–e1195, doi: [10.1161/CIR.0000000000000503](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000503), indexed in Pubmed: [28298458](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28298458/).
14. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al. RE-ALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*. 2013; 369(13): 1206–1214, doi: [10.1056/NEJMoa1300615](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1300615), indexed in Pubmed: [23991661](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23991661/).
  15. Connolly S, Ezekowitz M, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 361(12): 1139–1151, doi: [10.1056/nejmoa0905561](https://doi.org/10.1056/nejmoa0905561), indexed in Pubmed: [19717844](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19717844/).
  16. Connolly S, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 364(9): 806–817, doi: [10.1056/nejmoa1007432](https://doi.org/10.1056/nejmoa1007432), indexed in Pubmed: [21309657](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21309657/).
  17. Camm A, Cools F, Virdone S, et al. Mortality in patients with atrial fibrillation receiving nonrecommended doses of direct oral anticoagulants. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 76(12): 1425–1436, doi: [10.1016/j.jacc.2020.07.045](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.07.045), indexed in Pubmed: [32943160](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32943160/).
  18. Carlin S, Eikelboom JW. Direct oral anticoagulant dose selection: Challenging cases. *J Thromb Haemost*. 2021; 19(11): 2680–2686, doi: [10.1111/jth.15536](https://doi.org/10.1111/jth.15536), indexed in Pubmed: [34558172](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34558172/).
  19. Bingzheng X, Jingnan R, Ligang B, et al. The effects of anti-coagulant therapy re-initiation after gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2021; 46(6): 1509–1518, doi: [10.1111/jcpt.13442](https://doi.org/10.1111/jcpt.13442), indexed in Pubmed: [34101229](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34101229/).
  20. Xu Y, Siegal DM. Anticoagulant-associated gastrointestinal bleeding: Framework for decisions about whether, when and how to resume anticoagulants. *J Thromb Haemost*. 2021; 19(10): 2383–2393, doi: [10.1111/jth.15466](https://doi.org/10.1111/jth.15466), indexed in Pubmed: [34273241](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34273241/).
  21. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013; 368(8): 699–708, doi: [10.1056/NEJMoa1207541](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1207541), indexed in Pubmed: [23216615](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23216615/).
  22. Weitz J, Lensing A, Prins M, et al. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2017; 376(13): 1211–1222, doi: [10.1056/nejmoa1700518](https://doi.org/10.1056/nejmoa1700518), indexed in Pubmed: [28316279](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28316279/).

# The molecular basis of hemophilia B

Edyta Odnoczek , Daria Malarczyk , Agata Adamiec 

Department of Hemostasis and Metabolic Disorders, Institute of Hematology and Transfusion Medicine, Warsaw

## Summary

*Hemophilia B (HB) is a genetically determined bleeding disorder characterized by deficiency of the coagulation factor IX (FIX). The severity of bleeding phenotype is associated with FIX plasma level. More than 1200 F9 gene variants have been identified in hemophilia B patients at different locations which only confirms the marked heterogeneity of this bleeding disorder. The HB bleeding phenotype does not always correlate thoroughly with FIX:C plasma level, so identification of the molecular mechanism of HB may be helpful in understanding the heterogeneity of the hemorrhagic phenotype and may contribute to better diagnosis and therapy of the affected patients. This article presents the molecular determinants of hemophilia B and discusses their pathomechanisms in particular FIX domains.*

**Key words:** hemophilia B, factor IX, FIX domain, F9 gene, causative mutation

*J. Transf. Med.* 2022; 15: 159–164

Clotting factor (FIX) is a vitamin K dependent protein, and its deficiency causes hemophilia B (HB), an X-linked recessive bleeding disorder. The first hemophilia B patient, Stephen Christmas, was described in 1952, therefore hemophilia B is also called Christmas disease. In contrast to hemophilia A, hemophilia B is much less common and is estimated to account for 15–20% of all hemophilia cases with an incidence rate of approximately 1 in 30,000 liveborn boys. The bleeding intensity in HB correlates with FIX:C activity in the patient's plasma. Based on the FIX:C level in plasma, hemophilia B has been classified into three types: severe (FIX:C activity < 1% (< 0.01 IU/mL), moderate (1–5% (0.01–0.05 IU/mL) and mild (5–40% (0.05–0.40 IU/ml).

It is known for a fact that the clinical phenotype of hemophilia B does not always perfectly correspond with this classification based on FIX:C level. In addition, it is also unclear why patients with the same HB causative mutation present different bleeding tendencies, ranging from mild to severe. It is therefore, believed that identification

of the molecular mechanism of HB may be helpful for understanding the heterogeneity of the bleeding phenotype and will provide significant insight into patient diagnosis and treatment. The large number of different genetic variants identified in HB (> 1200) confirms the molecular heterogeneity of this disease.

The FIX gene (*F9*) was cloned in 1982. It spans 34 kb of the long arm of the X chromosome (Xq27.1) and consists of 8 exons and 7 introns. The *F9* gene transcript mRNA (NM\_000133) is 2,8 kb in size and encodes a precursor protein containing 461 amino acids (aa), which include a N-terminal signal peptide (1–28 aa), a propeptide (29–46 aa) and the 415-aa mature protein in which the following are distinguished: Gla domain (47–92 aa), two epidermal growth factor-like domains (EGF) (93–171 aa), a linker sequence (172–191 aa), activation peptide (AP, 192–226 aa) and serine protease (SP) domain (227–461 aa). Exon 1 encodes a signal peptide, exon 2 — the propeptide and Gla, exon 3 — part of Gla, exons 4 and 5 — EGF, exon 6 — AP, and exons 7 and 8 — SP.

**Correspondence address:** dr n. med. Edyta Odnoczek, Department of Hemostasis and Metabolic Disorders, Institute of Hematology and Transfusion Medicine in Warsaw, Gandhi Street 14, 02–776 Warsaw, e-mail: eodnoczek@ihit.waw.pl

Translation: mgr Krystyna Dudziak

This article is available in open access under Creative Commons Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) license, allowing to download articles and share them with others as long as they credit the authors and the publisher, but without permission to change them in any way or use them commercially.

FIX belongs to a group of vitamin K-dependent glycoproteins which are mainly synthesized in the liver. Before secretion into the blood, FIX undergoes various post-translational modifications. The signal peptide and propeptide are the regulatory sequences engaged in secretion and carboxylation of the FIX respectively which are removed from the mature protein molecule. The Gla domain is present in vitamin K-dependent coagulation factors and is essential for FIX activation and binding to phospholipid membranes during blood clotting (N-terminal calcium-dependent Gla domain). Additionally, the Gla domain in FIXa contributes to its binding to the C2 domain of FVIIIa and collagen IV. The EGF domains contain two similar domains EGF1 (93-129aa) and EGF2 (130-171aa). EGF1 participates in FIX activation through interaction with FXIa or the TF/FVIIa complex and the FVIIIa co-factor and also induces FIX interaction with FVIIIa and FX. The EGF2 FIXa domain, but not FIX, may be involved in binding to the platelet phospholipid membrane surface as well as to FVIIIa and FX.

Factor IX is a serine protease that circulates in the blood as an inactive zymogen. Activation of FIX to FIXa occurs through proteolytic cleavage by FXIa in the intrinsic coagulation pathway, or by the TF/FVIIa complex in the extrinsic pathway, with the release of the activation peptide. A FIXa molecule contains an N-terminal light chain (Gla domain and two EGF domains) and a C-terminal heavy chain (SP domain). It is not only the proteolytic cleavage of FIX by FXIa or the TF/FVIIa complex that is responsible for FIX activation, because the entire activity of FIX itself is too weak to cleave FX. In order to achieve full enzymatic activity, FIXa forms a  $\text{Ca}^{2+}$  dependent complex with the FVIIIa cofactor on phospholipid-containing membranes, called the tenase complex, which increases FIX activity > 200,000 times.

The interactive Factor IX Gene (*F9*) Variant Database (<http://www.factorix.org/>) currently registers over 1,200 unique *F9* variants reported in 4713 HB patients. The mutations responsible for HB occur in the coding (~80%) and non-coding regions (including the promoter, introns and 3' untranslated regions) of the *F9* gene.

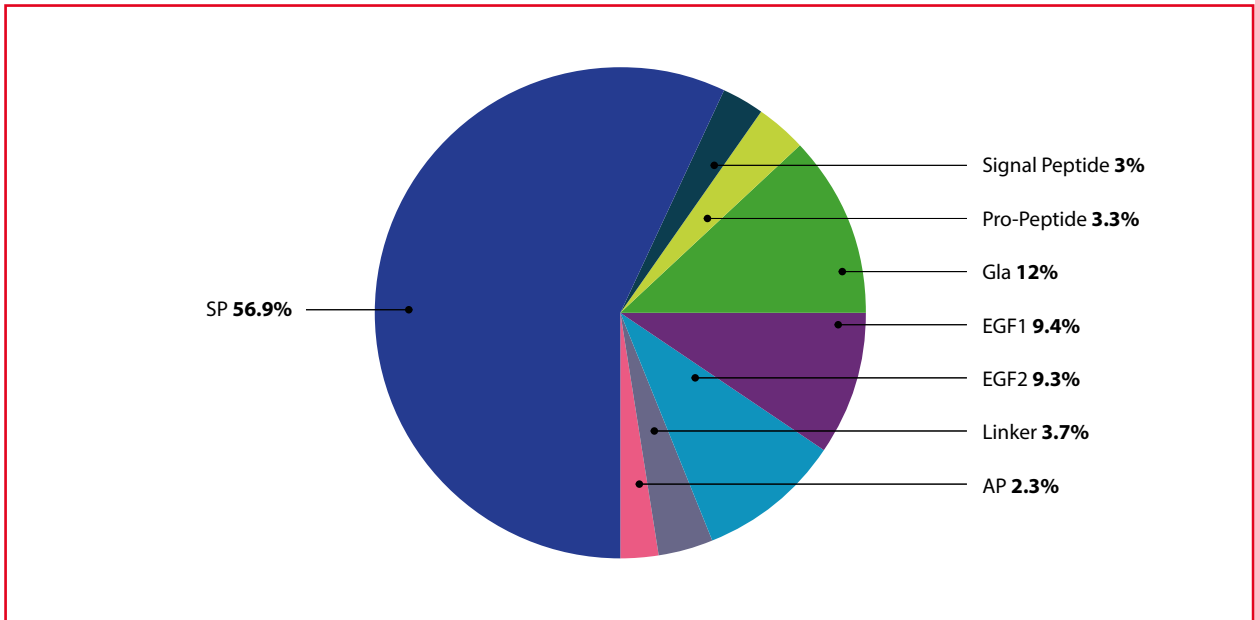
The coding region mutations are mostly localized in the SP domain (56.9%), and they are quite evenly distributed in particular FIX domain: Gla (12%), EGF1 (9.4%), EGF2 (9.3%). On the other hand, the variants in coding regions are relatively rarely detected in the activation peptide (2.3%) (Fig. 1). The non-coding region mutations are also

less frequently detected: signal peptide (3%) and propeptide (3.3%).

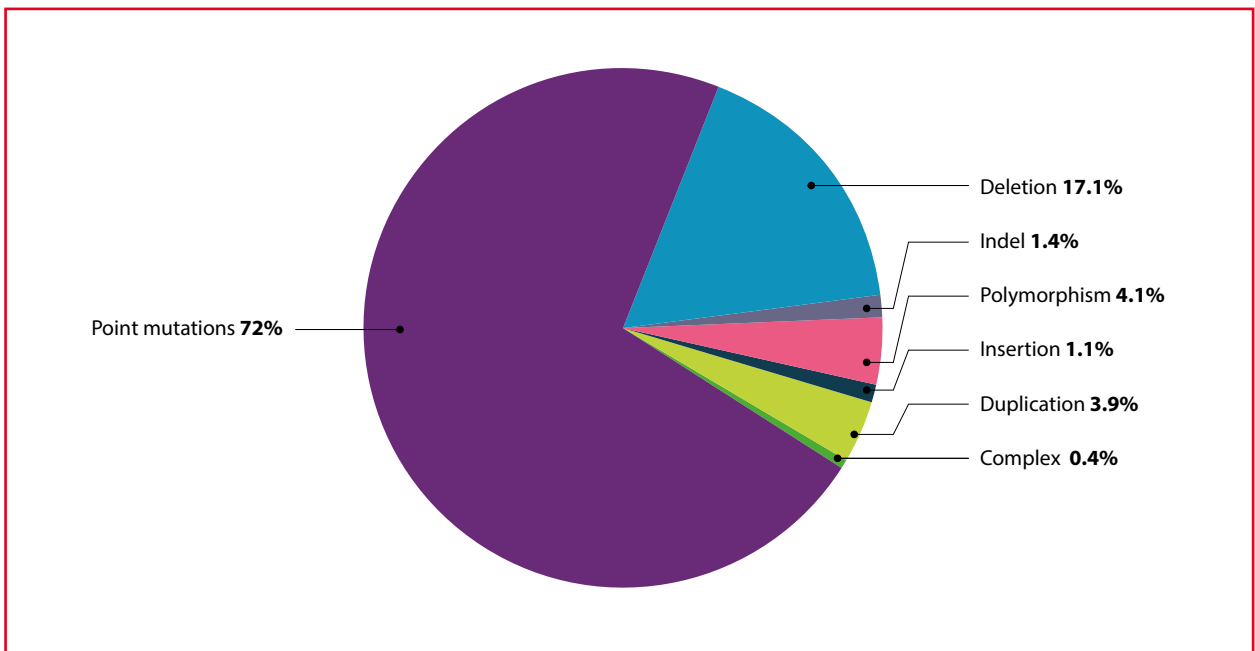
Among the mutations identified in *F9*, point mutations predominate (71.9%), while other mutations are less frequent; deletions (17.1%), insertions (1.1%), duplications (3.9%), indels (1.4%), polymorphisms (4.1%) and complex rearrangements (0.4%) (Fig. 2). The HB causative mutations are most often detected in exons 2 and 8 of the *F9* gene. The detection frequency is slightly lower in exons 4, 5, 6 and 7, while it is the lowest in exons 1 and 3. The higher mutations frequency in exons 2 and 8 of *F9* suggest that the encoded FIX molecule domains, propeptide, Gla and SP, are much more important for FIX activity in the clotting pathway than the others.

*F9* gene mutations lead to FIX deficiency through affecting its structure, transcription, splicing, translation, post-translational modifications, protein folding, and formation of a functional complex with other clotting factors. More than 70% of the detected *F9* mutations are point mutations. Less frequent are deletions (17.1%), insertions (1.1%), duplications (3.9%) or indels (1.4%) in the coding sequence and most of them cause a frame shift that generates a truncated polypeptide. Most patients with frame shift and inframe mutations localized in coding regions suffer from severe HB. The similar condition occurs when mutations are localized in the flanking exon/intron regions which usually cause aberrant splicing leading to severe HB. About 2% of the unique mutations affect multiple regions of the *F9* gene and correspond to large, multiexon deletions of the *F9* gene that also lead to severe HB. It should be noticed that individuals with large deletions of the *F9* gene are burdened with the highest risk (43%) of developing FIX inhibitor. The bleeding phenotype for HB patients with point mutations varies from severe to mild, and there are several mechanisms responsible for FIX deficiency. In general, point mutations in the promoter region result in HB Leyden, those in the exons cause missense, nonsense or silent mutations, and those in the introns result in abnormal splicing.

Mutations in the promoter region of the *F9* gene often lead to HB Leyden, which was first described in 1970. Men affected with HB Leyden have low FIX:C levels at birth which then rise during puberty and often reach normal levels in adulthood. More than 20 *F9* mutations have been identified as Leyden mutations which are located in the proximal promoter region from c.-50 to c.-18, and cluster at three particular regions:



**Figure 1.** Distribution of the mutations in the particular FIX domains (according to <https://dbs.eahad.org/>) [13]. EGF1 — epidermal growth factor 1; EGF2 — epidermal growth factor 2; SP — serine protease; AP — activation peptide



**Figure 2.** Types of HB causative mutations in the *F9* gene (according to <https://dbs.eahad.org/>) [13]

c.-34/c.-35, c.-49 and c.-19. Mutations at nucleotides c.-34 and c.-35 account for more than half of HB Leyden cases. Depending on the mutations, some HB patients initially present a severe phenotype which then evolves to a mild one, or represent only a milder phenotype. Initially it was thought that the increase of FIX:C levels with age was related to androgen receptors. The mechanism is not fully understood so far.

More than 200 patients with point mutations in the introns have been reported in the *F9* gene database which accounts for approx. 6% of the total of the patients (Table 1). Most of the intron point mutations were found near the splice sites (within 25 bp). However the deep intron mutations were rarely identified. Point mutations located in the introns usually lead to abnormal splicing and consequently affect the expression of the functional

**Table 1.** Distribution of point mutations in particular regions of *F9* gene (modified from [8])

Region <i>F9</i>	Mutation type	% of total patients in the <i>F9</i> mutation database
Promoter	HB Leyden	2
	Missense	65
Exons	Nonsense	13
	Synonymous (silent)	1
Introns	Splice	6
3' UTR		0,6

protein. According to the *F9* database, most HB patients with intron mutations demonstrate severe to moderate phenotypes which may indicate that this mutation could be involved in interference with FIX alternative splicing.

Point mutations in 3' UTR were reported in 22 HB cases. The most frequently identified mutation was c.2545A>G with severe or moderate phenotype, since this mutation leads to activation of the cryptic splice site, which presumably destabilizes the mRNA or alters the splicing of the previous intron.

Point mutations in the *F9* coding regions account for almost 80% of the mutations responsible for HB. These mutations include 336 residues of the 461 residues in the FIX precursor and may cause silent, nonsense, and missense mutations.

Synonymous (silent) mutations alter the nucleotide but not the encoded amino acid. They may appear clinically neutral, although some may affect protein production due to aberrant splicing, mRNA instability, or abnormal translation. According to *F9* database, 16 unique silent mutations have been identified so far, but their mechanisms are not yet fully understood.

Nonsense mutations account for approximately 13% of point mutations in the coding region and are usually responsible for severe HB. Individuals with nonsense mutations are at a higher risk of developing a FIX inhibitor. A few patients have been identified with moderate or mild HB, which suggests that spontaneous ribosome readthrough may occur with some nonsense mutations. It is worth noting that the plasma from HB patients with p.Arg294\* and p.Arg298\* mutations revealed traces of full-length FIX. This was confirmed by in vitro studies. It is speculated that ribosome readthrough in nonsense mutations that allow at least the lowest level of protein production, has impact on both the severity of the disease as well as the likelihood of FIX inhibitor development.

Missense mutations in the signal peptide and propeptide are relatively rare. The signal peptide and propeptide are regulatory sequences that are cleaved off in mature FIX. These mutations cause FIX deficiency by interfering with FIX's co-translational translocation to endoplasmic reticulum (e.g. p.Ile17Asn, p.Leu20Ser, p.Leu23Pro, p.Leu24Pro) or signal peptide cleavage (e.g. p.Ala26Asp and p.Cys28Arg)/Tyr/Trp. There are two significant elements in the structure of the propeptide: the GGCX recognition site and the propeptidase recognition site. Mutations of the propeptide sequence result in FIX deficiency through decreased expression, abnormal carboxylation and impaired protein secretion (e.g. p.Arg43Gln, p.Arg43Trp, p.Arg46Ser), or may lead to the formation of an uncleaved propeptide in the mature FIX protein (e.g. p.Arg43Gln, p.Arg43Trp, p.Arg46Ser), which disrupts the structure of the Gla domain.

The Gla FIX domain is involved in the FIXa binding to the phospholipids membrane, to TF in the TF/FVIIa complex, and to the C2 domain of FVIIIa therefore missense mutations in this domain affect the enzymatic activity of FIXa. They represent approximately 12% of the detected *F9* mutations and of the 12 glutamate residues, point mutations in 9 residues have been reported in HB patients, mostly with severe HB. These mutations lead to destabilization of the FIX structure by disrupting the Ca<sup>2+</sup> ions binding to polypeptide chain. Point mutations in the Gla domain disrupt the structural integrity of this region and affect the function of FIXa by impairing its interaction with the phospholipids membrane, TF, FVIIIa and collagen IV.

Frequency of missense mutations in the EGF1 and EGF2 domains is slightly higher than in Gla domain (18.7 vs. 12%). Missense mutations of the cysteines (Cys) break the disulfide bonds and cause a severe bleeding phenotype. These cysteine mutations in HB are associated with reduced levels



of FIX antigen, suggestive of the destabilization of FIX. Apart from disulfide bonds, Ca<sup>2+</sup> ion binding to the EGF1 domain (residues Asp93, Gln96 and Asp110) is vital for stabilizing its conformation and assembly of the Xase complex on the phospholipid surface. Missense mutations in these domains may disrupt the stability of EGF1 domain, which serves to correctly position the SP domain for optimal interaction with FVIIIa. Thus, HB causative mutations in EGF domains, especially EGF2 (residues Ile136, Asn138 and Arg140), may interfere with the clotting process due to defective FIXa to FVIIIa binding. In HB patients, missense mutations in residues Ile136 and Val153 of the EGF2 domain, may disrupt the interaction of FIXa with the activated platelets surface and defective assembly of the Xase complex. In patients with p.Gly94Arg/Val mutations, the interaction of FIX with the TF/FVIIa complex is disrupted.

The *F9* genetic variant database describes more than 300 HB patients with mutations at the cleavage site of activation peptide, namely at Arg191 or Arg226 residues. Mutations in the other residues of the activation peptide are rarely reported and these are usually considered polymorphisms. Removal of the activation peptide from FIX during activation requires cleavage at both the Arg191 and Arg226 site therefore the missense mutations disrupt these cleavages. Most patients with missense mutations at Arg191 site exhibit moderate to mild bleeding tendency, while those with mutations at Arg226 site present the severe phenotype. Individuals with mutations at Arg191 and Arg226 sites have various FIX antigen levels. Mutations at Arg226 residues are associated with normal or increased antigen levels, while Arg191 mutations are characterized by normally or moderately reduced antigen levels. This indicates the detrimental effects of Arg191 mutations on the protein folding or secretion manifested by various bleeding phenotype in patients with Arg191Cys>Leu>Pro>His mutations.

Among HB patients with missense mutations almost 57% have the mutations located in the SP FIX domain, which only shows how important the domain is. Missense mutations in the cysteine residues involved in disulfide bond formation in the SP domain and protein stabilization usually cause severe HB. Mutations in residues Arg294, Arg298, and Asn310 residues of the Ca<sup>2+</sup> ion binding loop indicate markedly lower levels of FIX antigen, which suggests that the calcium loop affects the stability of the SP domain. Another mechanism responsible for FIX deficiency is the

impaired interaction with FVIIIa due to missense mutations in the involved region of the SP domain (e.g. 378-helix), because missense mutations at 8/9 residues in this domain result in HB through reducing FIXa's affinity to FVIIIa (Lys339 residues, Asn392, Lys362). Moreover, mutations in the catalytic triad of His267, Asp315 and Ser411 of the SP domain impair the active site formation or substrate recognition.

Hemophilia B is one of the most intensively studied genetic disorders. Thanks to wide availability of genetic testing, more than 1,000 unique mutations have already been detected in HB patients, although the molecular mechanisms of the FIX deficiency caused by these mutations is not yet fully understood. Differences in the bleeding tendency of HB patients in the presence of the same causative mutation indicate that identification of the *F9* mutation is not the only one predictor of bleeding tendency. Investigation of the complexity of the underlying pathogenic mechanisms of FIX deficiency may provide insight into new strategies for better therapy of HB patients. Insight into nonsense mutations for example may result in development of drugs inducing ribosomal readthrough which allows for secretion of full-length FIX, or development of medications that modifies aberrant splicing.

**Conflict of interest:** none declared

## References

1. Biggs R, Douglas AS, Macfarlane RG, et al. Christmas disease: a condition previously mistaken for haemophilia. *Br Med J.* 1952; 2(4799): 1378–1382, doi: [10.1136/bmj.2.4799.1378](https://doi.org/10.1136/bmj.2.4799.1378), indexed in Pubmed: [12997790](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12997790/).
2. Windyga J. Hemofilia A i B. W: Dmoszyńska A (red.). *Wielka Interna. Hematologia.* Wyd. Medical Tribune Polska, Warszawa; 2011: 608–630.
3. Rosendaal F, Aledort L, Lusher J, et al. Definitions in hemophilia. *Thrombosis and haemostasis.* 2017; 85(03): 560–560, doi: [10.1055/s-0037-1615621](https://doi.org/10.1055/s-0037-1615621).
4. Goodeve AC. Hemophilia B: molecular pathogenesis and mutation analysis. *J Thromb Haemost.* 2015; 13(7): 1184–1195, doi: [10.1111/jth.12958](https://doi.org/10.1111/jth.12958), indexed in Pubmed: [25851415](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25851415/).
5. Miller CH. The ical ics of hemophilia B (Factor IX Deficiency). *Appl Clin Genet.* 2021; 14: 445–454, doi: [10.2147/TACG.S288256](https://doi.org/10.2147/TACG.S288256), indexed in Pubmed: [34848993](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34848993/).
6. Castaman G, Matino D. Hemophilia A and B: molecular and clinical similarities and differences. *Haematologica.* 2019; 104(9): 1702–1709, doi: [10.3324/haematol.2019.221093](https://doi.org/10.3324/haematol.2019.221093), indexed in Pubmed: [31399527](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31399527/).
7. Odnoczko E, Windyga J. Badania genetyczne w diagnostyce hemofilii B. *Hematologia.* 2015; 6(3): 264–270, doi: [10.5603/hem.2015.0038](https://doi.org/10.5603/hem.2015.0038).
8. Shen G, Gao M, Cao Q, et al. The Molecular Basis of FIX Defi-

- ciency in Hemophilia B. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(5), doi: [10.3390/ijms23052762](https://doi.org/10.3390/ijms23052762), indexed in Pubmed: [35269902](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35269902/).
9. Odnoczek E, Baran B, Windyga J. Z hemostazą na Ty. *BioKsel*; 2016.
  10. Gomez K, Chowdary P. Hemophilia B: molecular basis. W: Christine A. Lee C.A, Berntorp E.E., Hoots K.W. (red). *Textbook of hemophilia*. Willey-Blackwell Wydanie III; 2014: 97–102.
  11. Lillicrap, D. The molecular basis of haemophilia B. *Haemophilia*. 1998; 4: 350–357, doi: [10.1046/j.1365-2516.1998.440350.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2516.1998.440350.x), indexed in Pubmed: [9873754](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9873754/).
  12. Sidonio RF, Malec L. Hemophilia B (Factor IX Deficiency). *Hematol Oncol Clin North Am.* 2021; 35(6): 1143–1155, doi: [10.1016/j.hoc.2021.07.008](https://doi.org/10.1016/j.hoc.2021.07.008), indexed in Pubmed: [34607716](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34607716/).
  13. Rallapalli PM, Kembal-Cook G, Tuddenham EG, et al. An interactive mutation database for human coagulation factor IX provides novel insights into the phenotypes and genetics of hemophilia B. *J Thromb Haemost.* 2013; 11(7): 1329–1340, doi: [10.1111/jth.12276](https://doi.org/10.1111/jth.12276), indexed in Pubmed: [23617593](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23617593/).
  14. Saunders RE, O'Connell NM, Lee CA, et al. Factor XI deficiency database: an interactive web database of mutations, phenotypes, and structural analysis tools. *Hum Mutat.* 2005; 26(3): 192–198, doi: [10.1002/humu.20214](https://doi.org/10.1002/humu.20214), indexed in Pubmed: [16086308](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16086308/).
  15. Tjärnlund-Wolf A, Lassila R. Phenotypic characterization of haemophilia B - Understanding the underlying biology of coagulation factor IX. *Haemophilia*. 2019; 25(4): 567–574, doi: [10.1111/hae.13804](https://doi.org/10.1111/hae.13804), indexed in Pubmed: [31180618](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31180618/).
  16. Mohammed BM, Matafonov A, Ivanov I, et al. An update on factor XI structure and function. *Thromb Res.* 2018; 161: 94–105, doi: [10.1016/j.thromres.2017.10.008](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2017.10.008), indexed in Pubmed: [29223926](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29223926/).
  17. Veltkamp JJ, Meilof J, Remmelts HG, et al. Another genetic variant of haemophilia B: haemophilia B Leyden. *Scand J Haematol.* 1970; 7(2): 82–90, doi: [10.1111/j.1600-0609.1970.tb01873.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.1970.tb01873.x), indexed in Pubmed: [5450691](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5450691/).
  18. Chitlur MB, Lusher JM. Factor IX inhibitors in hemophilia B. W: Christine A. Lee C.A, Berntorp E.E., Hoots K.W. (red). *Textbook of Hemophilia*. Willey-Blackwell Wydanie III; 2014: 103–106.
  19. Pinotti M, Caruso P, Canella A, et al. Ribosome readthrough accounts for secreted full-length factor IX in hemophilia B patients with nonsense mutations. *Hum Mutat.* 2012; 33(9): 1373–1376, doi: [10.1002/humu.22120](https://doi.org/10.1002/humu.22120), indexed in Pubmed: [22618954](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22618954/).
  20. Branchini A, Ferrarese M, Campioni M, et al. Specific factor IX mRNA and protein features favor drug-induced readthrough over recurrent nonsense mutations. *Blood.* 2017; 129(16): 2303–2307, doi: [10.1182/blood-2016-09-738641](https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-738641), indexed in Pubmed: [28196793](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28196793/).

# Molekularne uwarunkowania hemofilii B

Edyta Odnoczko , Daria Malarczyk , Agata Adamiec 

Pracownia Genetyki Hemostazy i Porfirii, Zakład Hemostazy i Chorób Metabolicznych,  
Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

## Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Odnoczko E, Malarczyk D, Adamiec A. The molecular basis of hemophilia B. *J. Trans Med* 2022; 15 (2): 159–164. DOI: 10.5603/JTM.2022.0013.  
Należy cytować wersję pierwotną

## Streszczenie

*Hemofilia B jest uwarunkowaną genetycznie skazą krwotoczną, spowodowaną brakiem lub zmniejszeniem syntezy osoczowego czynnika krzepnięcia IX (FIX). Na podłoże molekularne hemofilii B składa się dość duża liczba (> 1200) różnych wariantów genetycznych o różnej lokalizacji, co dowodzi znacznej heterogenności tej skazy krwotocznej. Fenotyp krwotoczny hemofilii B nie zawsze idealnie koreluje z aktywnością koagulacyjną FIX:C w osoczu, dlatego poznanie mechanizmu molekularnego hemofilii B może być pomocne w zrozumieniu niejednorodności fenotypu krwotocznego i pogłębieniu wiedzy na temat diagnozowania i leczenia pacjentów obciążonych tą chorobą. W niniejszym artykule przedstawiono uwarunkowania molekularne hemofilii B wraz z omówieniem ich patomechanizmu w poszczególnych domenach FIX.*

**Słowa kluczowe:** hemofilia B, czynnik krzepnięcia IX, domena FIX, gen F9, mutacja sprawcza

*J. Transf. Med.* 2022; 15: 165–170

Czynnik krzepnięcia IX (FIX, *factor IX*) jest białkiem zależnym od witaminy K, a jego niedobór powoduje skazę krwotoczną — hemofilię B (HB) — uwarunkowaną genetycznie chorobę recesywną związaną z chromosomem X. Przypadek pierwszego pacjenta z HB, Stephena Christmаса, został opisany w 1952 roku, dlatego choroba ta zwana jest też chorobą Christmаса. W przeciwieństwie do hemofilii A, HB występuje znacznie rzadziej i stanowi około 15–20% wszystkich przypadków hemofilii; częstość jej występowania wynosi około 1 na 30 000 żywo urodzonych chłopców. Nasilenie krwawień w HB jest skorelowane z aktywnością koagulacyjną FIX (FIX:C, *FVIII coagulation activity*) w osoczu chorego. Na tej podstawie sklasyfikowano trzy postaci choroby: ciężka z FIX:C < 1% (< 0,01 jм./ml), umiarkowana z FIX:C 1–5%

(0,01–0,05 jм./ml) oraz łagodna z FIX:C 5–40% (0,05–0,40 jм./ml).

Wiadomo, że fenotyp krwotoczny HB nie zawsze odpowiada idealnie powyższej klasyfikacji postaci choroby w odniesieniu do FIX:C. Ponadto pozostaje niejasne, dlaczego pacjenci z tą samą mutacją sprawczą HB w niektórych przypadkach wykazują zróżnicowane tendencje do krwawień, od łagodnych do ciężkich. Dlatego uważa się, że poznanie mechanizmu molekularnego HB może być pomocne w zrozumieniu niejednorodności fenotypu krwotocznego i dostarczeniu istotnych informacji na temat diagnozowania i leczenia chorych. Duża liczba różnych wariantów genetycznych zidentyfikowanych w HB (> 1200) dowodzi, że jej podłoże molekularne jest bardzo heterogenne.

**Adres do korespondencji:** dr n. med. Edyta Odnoczko, Pracownia Genetyki Hemostazy i Porfirii, Zakład Hemostazy i Chorób Metabolicznych Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie, ul. I. Gandhi 14, 02–776 Warszawa, e-mail: [eodnoczko@ihit.waw.pl](mailto:eodnoczko@ihit.waw.pl)

Artykuł jest dostępny bezpłatnie na podstawie licencji Creative Common 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.

Gen FIX (*F9*), sklonowany w 1982 roku, stanowi 34 kb długiego ramienia chromosomu X (Xq27.1) i składa się z 8 eksonów i 7 intronów. mRNA *F9* o wielkości 2,8 kb (NM\_000133) koduje białko prekursorowe zawierające 461 aminokwasów (aa), w tym N-końcowy peptyd sygnałowy (1-28 aa) i propeptyd (29-46 aa) oraz dojrzałe białko 415-aa, w którym wyróżnia się: domenę Gla (47-92 aa), dwie domeny podobne do naskórkowego czynnika wzrostu (EGF, *epidermal growth factor*) (93-171 aa), sekwencję łącznikową (172-191 aa), peptyd aktywacyjny (AP, *activation peptide*) 192-226 aa) i domenę proteazy serynowej (SP, *serine protease*) (227-461 aa). Ekson 1 koduje peptyd sygnałowy, ekson 2 — propeptyd i Gla, ekson 3 — część Gla, eksony 4 i 5 — EGF, ekson 6 — AP, a eksony 7 i 8 — SP.

Czynnik FIX należy do glikoprotein syntetyzowanych przede wszystkim w wątrobie zależnie od witaminy K. Przed wydzielaniem tych białek do krwi dochodzi do różnorodnych modyfikacji potranslacyjnych. Peptyd sygnałowy i propeptyd to sekwencje regulatorowe zaangażowane w sekrecję i karboksylację białka FIX, które są usuwane z dojrzałej cząsteczki. Domena Gla występuje w czynnikach krzepnięcia zależnych od witaminy K i jest niezbędna dla aktywności FIX oraz jego wiązania do błon fosfolipidowych podczas krzepnięcia krwi (N-końcowa domena Gla w sposób zależny od jonów wapnia). Dodatkowo domena Gla w FIXa przyczynia się do jej wiązania z domeną C2 czynnika krzepnięcia FVIIIa i kolagenem IV. Domeny EGF zawierają dwie domeny podobne — EGF1 (93-129aa) i EGF2 (130-171aa). EGF1 uczestniczy w aktywacji FIX poprzez interakcję z FXIa lub kompleksem czynnik tkankowy/czynnik krzepnięcia VIIa [TF (*tissue factor*)/FVIIa] oraz kofaktorem FVIIIa, a także umożliwia interakcję FIXa z FVIIIa i FX. Domena EGF2 FIXa, ale nie FIX, może być zaangażowana w wiązanie z powierzchnią błony fosfolipidowej płytek krwi, a także z FVIIIa i FX.

Czynnik FIX jest proteazą serynową, która krąży we krwi w postaci nieaktywnego zymogenu. Do aktywacji FIX do FIXa dochodzi w wyniku rozszczepienia proteolitycznego przez FXIa w wewnątrzpodochodnym szlaku krzepnięcia bądź przez kompleks TF/FVIIa w szlaku zewnątrzpodochodnym, z uwolnieniem peptydu aktywacyjnego. Cząsteczka FIXa zawiera N-końcowy łańcuch lekki (domena Gla i dwie domeny EGF) i C-końcowy łańcuch ciężki (domena SP). Za aktywację FIX odpowiada nie tylko jego cięcie proteolityczne przez FXIa lub kompleks TF/FVIIa, ponieważ aktywność samego FIXa jest zbyt słaba, by rozszczepić FX. Aby uży-

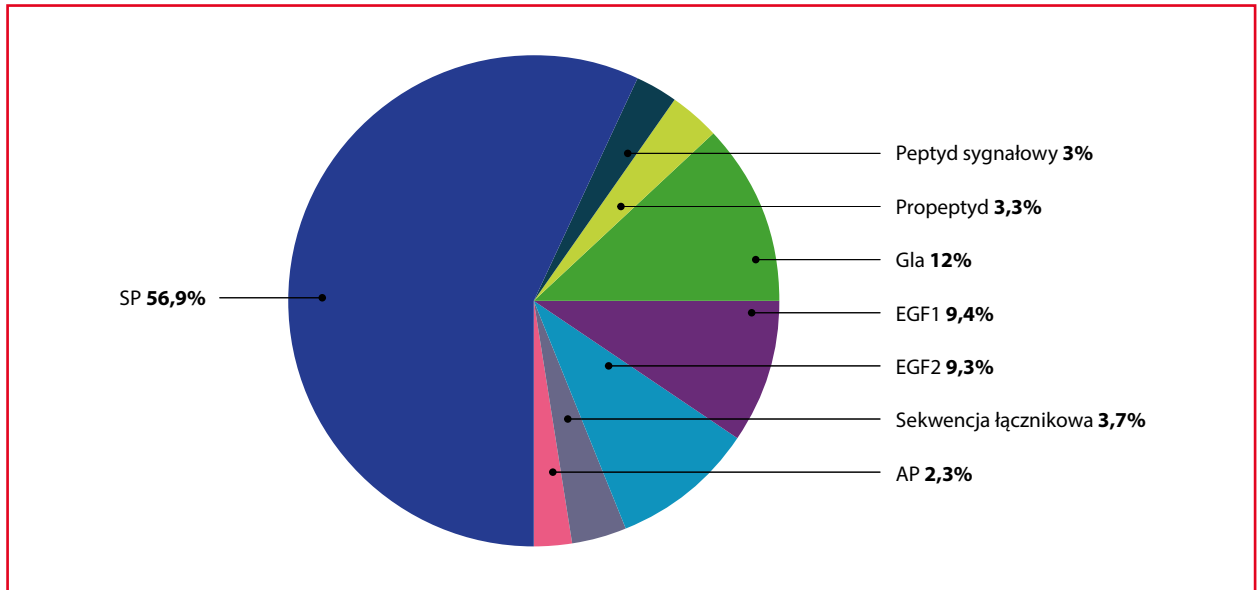
ścić pełną aktywność enzymatyczną, FIXa tworzy kompleks zależny od  $Ca^{2+}$  z kofaktorem FVIIIa na błonach zawierających fosfolipidy, zwany kompleksem tenazy, który zwiększa jego aktywność > 200 000-krotnie.

W interaktywnej bazie danych wariantów genetycznych czynnika FIX (*F9*) — *Factor IX Gene (F9) Variant Database* (<http://www.factorix.org/>) — obecnie zarejestrowanych jest łącznie ponad 1200 unikalnych wariantów *F9* opisanych u 4713 chorych z HB. Mutacje odpowiedzialne za wystąpienie HB występują w regionach kodujących (~80%) i niekodujących (w tym w promotorze, intronach i niepodlegającym translacji regionie 3') genu *F9*.

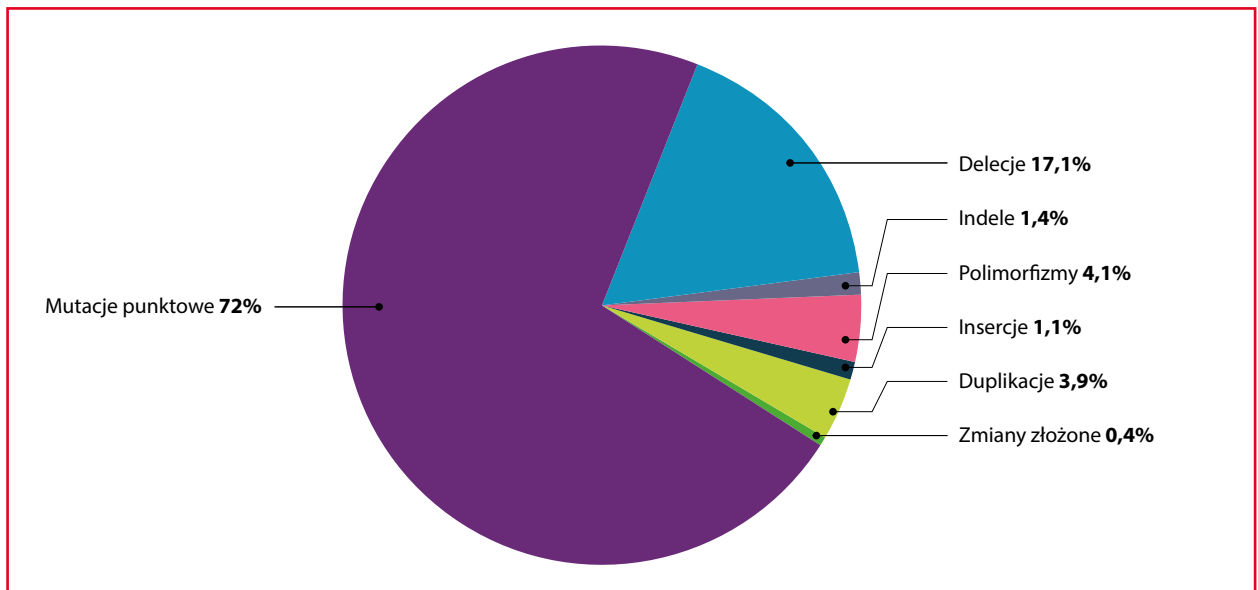
Dodatkowo mutacje zlokalizowane w regionie kodującym występują najliczniej w domenie SP (56,9%), są dość równomiernie rozmieszczone w poszczególnych domenach FIX: Gla (12%), EGF1 (9,4%), EGF2 (9,3%), ale stosunkowo rzadko są wykrywane w peptydzie aktywacyjnym (2,3%) (ryc. 1). Podobnie mutacje regionu niekodującego stanowią rzadziej wykrywaną grupę: peptyd sygnałowy (3%) i propeptyd (3,3%).

Wśród mutacji identyfikowanych w *F9* dominują mutacje punktowe (71,9%), rzadziej identyfikowane są delecje (17,1%), insercje (1,1%), duplikacje (3,9%), indele (1,4%), polimorfizmy (4,1%) i zmiany złożone (0,4%) (ryc. 2). Mutacje sprawcze HB najczęściej wykrywa się w eksonach 2 i 8 genu *F9*, nieco mniejsza jest częstość ich wykrywania w eksonach 4, 5, 6 i 7, a najmniejsza — w eksonach 1 i 3. Większa częstość występowania mutacji w sekwencji eksonów 2 i 8 *F9* sugeruje, że kodowane przez nie domeny cząsteczki FIX, odpowiednio — propeptyd, domena Gla i domena SP, są znacznie ważniejsze dla funkcjonowania FIX w układzie krzepnięcia niż pozostałe.

Mutacje genu *F9* prowadzą do niedoboru FIX poprzez wpływ na jego strukturę, transkrypcję, splicing, translację, modyfikacje potranslacyjne, fałdowanie białka i tworzenie kompleksu funkcjonalnego z innymi czynnikami krzepnięcia. Ponad 70% wykrywanych w *F9* zmian to mutacje punktowe, 17,1% stanowią delecje, 1,1% insercje, 3,9% duplikacje oraz 1,4% indele, wśród których większość powoduje przesunięcie ramki odczytu w sekwencji kodującej (*frame shift*) i syntezę skróconego polipeptydu. Co ważne, pacjenci z mutacjami sekwencji kodującej typu *frame shift* i *inframe* chorują na ciężką postać HB; podobny efekt występuje, jeżeli mutacje tego rodzaju zlokalizowane są we flankujących sekwencjach intronowych, gdyż powoduje to nieprawidłowy splicing i prowadzi do



**Rycina 1.** Rozkład mutacji [dane sumują się do 99,99%, zamiast do 100%] w poszczególnych domenach FIX (wg <https://dbs.eahad.org/>). Opracowano na podstawie [13]. EGF1 (*epidermal growth factor 1*) — domena podobna do naskórkowego czynnika wzrostu 1; EGF2 (*epidermal growth factor 2*) — domena podobna do naskórkowego czynnika wzrostu 2; SP (*serine protease*) — domena proteazy serynowej; AP (*activation peptide*) — peptyd aktywacyjny



**Rycina 2.** Typy mutacji sprawczych HB w genie *F9* (wg <https://dbs.eahad.org/>). Opracowano na podstawie [13]

ciężkiej HB. Około 2% unikalnych mutacji dotyczy wielu regionów genu *F9* i odpowiada dużym, multikesonowym delekcjom, które również powodują ciężką HB. Należy podkreślić, że osoby z dużymi delekcjami cechują się największym ryzykiem (43%) rozwoju inhibitora FIX. W przypadku chorych z HB spowodowaną mutacjami punktowymi fenotyp krwotoczny jest zróżnicowany — od ciężkiego do łagodnego — i istnieje kilka mechanizmów

powodujących niedobór FIX. Ogólnie rzecz biorąc, mutacje punktowe w regionie promotora powodują HB typu Leiden, mutacje eksonowe powodują w sekwencji DNA zmiany sensu, nonsensowne lub ciche, a zmiany intronowe skutkują nieprawidłowym składaniem transkryptu.

Mutacje w regionie promotorowym genu *F9* często prowadzą do HB typu Leiden, którą po raz pierwszy rozpoznano w 1970 roku. Mężczyźni

z HB typu Leiden charakteryzują się niską FIX:C przy urodzeniu, która wzrasta w okresie dojrzewania, nierzadko osiągając normalny poziom w wieku dorosłym. Zidentyfikowano ponad 20 mutacji *F9* odpowiedzialnych za ten typ HB; są one rozmieszczone w regionie proksymalnego promotora od nukleotydu c.–50 do c.–18 i skupiają się w trzech określonych regionach: c.–34/c.–35, c.–49 i c.–19. Mutacje w nukleotydach c.–34 i c.–35 odpowiadają za ponad połowę przypadków HB typu Leiden. W zależności od mutacji u niektórych pacjentów z HB początkowo występuje ciężki fenotyp, który potem ewoluje do łagodnego, bądź obecny jest wyłącznie fenotyp łagodniejszy. Początkowo uważano, że mechanizm wzrastającej z wiekiem FIX:C jest związany z receptorami androgenowymi, ale do dziś mechanizm ten nie został do końca poznany.

Do bazy wariantów genetycznych *F9* zgłoszono ponad 200 pacjentów z mutacjami punktowymi w intronach, co stanowi około 6% wszystkich chorych (tab. 1). Większość tych mutacji znajdowała się w pobliżu miejsca splicingu (w sekwencji w obrębie 25 pz od eksonu), a mutacje głęboko intronowe były rzadko identyfikowane. Mutacje punktowe zlokalizowane w intronach zwykle prowadzą do nieprawidłowego składania transkryptu, co w konsekwencji wpływa na ekspresję funkcjonalnego białka. Według bazy danych wariantów genetycznych *F9* większość pacjentów z HB z mutacjami intronowymi wykazuje fenotyp krwotoczny ciężki lub umiarkowany, co może świadczyć o możliwym udziale i różnego stopnia zakłócaniu alternatywnego splicingu FIX.

Mutacje zlokalizowane w niepodlegającym translacji regionie 3' zgłoszono w 22 przypadkach HB. Najczęściej identyfikowaną mutacją była c.2545A>G z fenotypem ciężkim lub umiarkowanym, gdyż zmiana ta prowadzi do aktywacji kryptycznego miejsca splicingu, prawdopodobnie destabilizując mRNA lub zmieniając splicing poprzedniego intronu.

Mutacje punktowe występujące w regionach kodujących *F9* stanowią blisko 80% mutacji odpowiedzialnych za HB. Zmiany obejmują 336 reszt aminokwasowych z 461 reszt cząsteczki prekursora FIX i mogą powodować mutacje ciche, nonsensowne i zmiany sensu.

Mutacje synonimiczne, tzw. ciche mutacje, w których dochodzi do zmiany nukleotydu, ale nie kodowanego aminokwasu, w większości wydają się klinicznie neutralne, choć niektóre spośród nich mogą wpływać na produkcję białka z powodu nieprawidłowego splicingu, niestabilności mRNA bądź nieprawidłowej translacji. Z danych zawartych

w bazie wariantów *F9* wynika, że dotychczas zidentyfikowano 16 unikalnych cichych mutacji, jednak ich mechanizmy nie zostały do końca poznane.

Mutacje nonsensowne stanowią około 13% mutacji regionu kodującego i zwykle powodują ciężką postać HB. Chorzy z mutacjami nonsensownymi cechują się zwiększonym ryzykiem rozwoju inhibitora FIX. W grupie pacjentów z mutacjami nonsensownymi znajdują się nieliczne osoby z umiarkowaną lub łagodną HB, co sugeruje możliwą częściową translację pomimo wariantu nonsensownego. Co ciekawe, w osoczu chorych z HB powodowaną wariantami p.Arg294\* i p.Arg298\* ujawniono śladową obecność cząsteczek FIX pełnej długości, co zostało potwierdzone badaniami *in vitro*. Spekuluje się, że odczyt rybosomów w mutacjach nonsensownych, które umożliwiają choćby bardzo niski poziom produkcji białka FIX, ma wpływ zarówno na ciężkość choroby, jak i na prawdopodobieństwo rozwoju inhibitora FIX.

Mutacje zmiany sensu w peptydzie sygnałowym i propeptydzie to stosunkowo rzadkie zmiany. Peptyd sygnałowy i propeptyd są sekwencjami regulatorowymi, które ulegają wycinaniu z dojrzałego łańcucha FIX. Mutacje te powodują niedobór FIX wskutek zaburzonej translokacji FIX do retikulum endoplazmatycznego (np. p.Ile17Asn, p.Leu20Ser, p.Leu23Pro, p.Leu24Pro) lub rozszczepienie peptydu sygnałowego (np. p.Ala26Asp i p.Cys28Arg/Tyr/Trp). W strukturze propeptydu wyróżnia się dwa znaczące elementy: miejsce rozpoznawania GGX i miejsce rozpoznawania propeptydazy. Mutacje sekwencji propeptydu powodują niedobór FIX poprzez zmniejszoną ekspresję, nieprawidłową karboksylację lub zaburzone wydzielanie białka FIX (np. p.Val30Ile, p.Ala37Asp, p.Ala37Thr, p.Ala37Val) bądź też prowadzą do powstania nierozszczepionego propeptydu w dojrzałej cząsteczce FIX (np. p.Arg43Gln, p.Arg43Trp, p.Arg46Ser), co zaburza strukturę domeny GlA.

Domena GlA FIX bierze istotny udział w wiązaniu FIXa z fosfolipidami błonowymi, TF w kompleksie TF/FVIIa oraz domeny C2 FVIIIa, stąd mutacje zmiany sensu zlokalizowane w tym regionie wpływają na enzymatyczną funkcję FIXa. Stanowią one około 12% wykrywanych wariantów *F9*, a spośród 12 zaangażowanych reszt glutaminianu w 9 resztach zostały zgłoszone zmiany patogenne, które w większości dotyczyły chorych z ciężką HB. Mechanizm niedoboru FIX opiera się na zaburzeniu wiązania łańcucha polipeptydowego z jonami Ca<sup>2+</sup> i destabilizacji struktury FIX. Skutkami mutacji punktowych w domenie GlA są zaburzenie strukturalnej integralności tego regionu i osłabienie

Tabela 1. Rozkład mutacji punktowych w poszczególnych regionach F9 (zmodyfikowano wg [8])

Region F9	Typ mutacji	% wszystkich pacjentów w bazie mutacji F9
Promotor	Wywołujące HB typu Leiden	2
	Zmiany sensu	65
Eksony	Nonsensowne	13
	Synonimiczne (ciche)	1
Introny	Splicingowe	6
Niepodlegający translacji region 3'		0,6

interakcji FIX z błoną fosfolipidową, TF, FVIIIa oraz kolagenem IV.

Częstość wykrywania mutacji zmiany sensu w domenach EGF1 i EGF2 jest nieco wyższa od częstości wykrywania zmian w domenie Gla (18,7 vs. 12%). Mutacje typu zmiany sensu cystein (Cys) wiązań dwusiarczkowych stabilizujących domeny EGF powodują ciężką postać HB. Warianty te są związane ze zmniejszonym stężeniem antygenu FIX, co sugeruje destabilizację struktury FIX. Oprócz wiązań dwusiarczkowych wiązanie jonów  $Ca^{2+}$  z domeną EGF1 (reszty Asp93, Gln96 i Asp110) jest niezbędne do stabilizacji jej konformacji i utworzenia kompleksu tenazy na powierzchni fosfolipidów. Mutacje zmiany sensu w tych regionach mogą zaburzać stabilność domeny EGF1, która z kolei odpowiada za prawidłową strukturę domeny SP, niezbędnej dla optymalnej interakcji FIXa z FVIIIa. Mutacje sprawcze HB w domenach EGF, zwłaszcza EGF2 (reszty Ile136, Asn138 i Arg140), mogą zatem zakłócać proces krzepnięcia w wyniku defektywnego wiązania FIXa do FVIIIa. U pacjentów z mutacjami zmiany sensu w resztach Ile136 i Val153 domeny EGF2 może dochodzić do zaburzenia interakcji FIXa z aktywowaną powierzchnią płytek krwi i defektywnego tworzenia kompleksu tenazy, u chorych z mutacjami p.Gly94Arg/Val zaburzona jest zaś interakcja FIX z kompleksem TF/FVIIa.

W bazie wariantów genetycznych F9 opisano ponad 300 chorych z HB z mutacjami w miejscu rozszczepienia peptydu aktywacyjnego, a mianowicie w resztach Arg191 lub Arg226. Zmiany w innych resztach peptydu aktywacyjnego występują rzadko i zwykle są to polimorfizmy. Usunięcie peptydu aktywacyjnego z FIX podczas jego aktywacji wymaga cięć w miejscu zarówno Arg191, jak i Arg226, dlatego w przypadku zmian nukleotydowych w tych aminokwasach proces ten jest zaburzony. Większość pacjentów z mutacjami zmiany sensu w reszcie Arg191 przejawia umiarkowaną

lub łagodną tendencją do krwawień, podczas gdy pacjenci z mutacjami w reszcie Arg226 prezentują fenotyp ciężki. U chorych z mutacjami w resztach Arg191 i Arg226 występują różne stężenia antygenu FIX: w przypadku Arg226 — normalne lub podwyższone, natomiast w przypadku Arg191 — normalne lub umiarkowanie obniżone, co świadczy o szkodliwym wpływie mutacji Arg191 na procesy fałdowania lub sekrecji białka FIX i objawia się występowaniem krwawień o różnym nasileniu u pacjentów z mutacjami Arg191Cys>Leu>Pro>His.

Wśród chorych z HB mutacje zmiany sensu zlokalizowane w domenie SP FIX stanowią blisko 57%, co podkreśla znaczenie tego regionu. Mutacje zmiany sensu w resztach cysteinowych zaangażowanych w tworzenie wiązań dwusiarczkowych w domenie SP i stabilizację białka zwykle są przyczyną ciężkiej postaci HB. Mutacje w resztach Arg294, Arg298 i Asn310 pętli wiążącej jony  $Ca^{2+}$  prowadzą do znaczącego obniżenia stężenia antygenu FIX, co sugeruje, że pętla wapniowa wpływa na stabilność domeny SP. Innym mechanizmem odpowiedzialnym za niedobór FIX jest zaburzona interakcja z FVIIIa wskutek mutacji typu *missense* w zaangażowanym regionie domeny SP (np. helisie 378), gdyż mutacje zmiany sensu w 8/9 reszt w tym regionie powodują HB, zmniejszając powinowactwo FIXa do FVIIIa (reszty Lys339, Asn392, Lys362). Dodatkowo mutacje w triadzie katalitycznej His267, Asp315 i Ser411 domeny SP zaburzają tworzenie miejsca aktywnego lub rozpoznawanie substratu przez FIX.

Hemofilia B jest jedną z najlepiej zbadanych chorób genetycznych w zakresie zaburzeń hemostazy. Dzięki dostępności diagnostyki genetycznej u pacjentów z HB zidentyfikowano już ponad 1000 unikatowych wariantów, choć molekularne mechanizmy niedoboru FIX spowodowanego przez te zmiany nie zostały w pełni poznane. Zróznicowanie fenotypu krwotocznego u chorych z HB w obecności tej samej mutacji sprawczej

wskazuje, że identyfikacja wariantu *F9* nie jest jedynym predyktorem tendencji do krwawień. Poznanie złożoności i zrozumienie mechanizmów molekularnych niedoboru FIX mogą być pomocne w przygotowywaniu nowych strategii precyzyjnego leczenia HB, na przykład w przypadku mutacji nonsensownych obiecujące jest opracowanie leków indukujących odczyt rybosomów, co pozwala na sekrecję pełnej długości FIX, lub opracowanie leków modyfikujących nieprawidłowy splicing.

**Konflikt interesów:** nie zgłoszono

### Piśmiennictwo

1. Biggs R, Douglas AS, Macfarlane RG, et al. Christmas disease: a condition previously mistaken for haemophilia. *Br Med J.* 1952; 2(4799): 1378–1382, doi: [10.1136/bmj.2.4799.1378](https://doi.org/10.1136/bmj.2.4799.1378), indexed in Pubmed: [12997790](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12997790/).
2. Windyga J. Hemofilie A i B. W: Dmoszyńska A (red.). *Wielka Interna. Hematologia.* Wyd. Medical Tribune Polska, Warszawa; 2011: 608–630.
3. Rosendaal F, Aledort L, Lusher J, et al. Definitions in hemophilia. *Thrombosis and haemostasis.* 2017; 85(03): 560–560, doi: [10.1055/s-0037-1615621](https://doi.org/10.1055/s-0037-1615621).
4. Goodeve AC. Hemophilia B: molecular pathogenesis and mutation analysis. *J Thromb Haemost.* 2015; 13(7): 1184–1195, doi: [10.1111/jth.12958](https://doi.org/10.1111/jth.12958), indexed in Pubmed: [25851415](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25851415/).
5. Miller CH. The ical ics of hemophilia B (Factor IX Deficiency). *Appl Clin Genet.* 2021; 14: 445–454, doi: [10.2147/TACG.S288256](https://doi.org/10.2147/TACG.S288256), indexed in Pubmed: [34848993](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34848993/).
6. Castaman G, Matino D. Hemophilia A and B: molecular and clinical similarities and differences. *Haematologica.* 2019; 104(9): 1702–1709, doi: [10.3324/haematol.2019.221093](https://doi.org/10.3324/haematol.2019.221093), indexed in Pubmed: [31399527](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31399527/).
7. Odnoczko E, Windyga J. Badania genetyczne w diagnostyce hemofilii B. *Hematologia.* 2015; 6(3): 264–270, doi: [10.5603/hem.2015.0038](https://doi.org/10.5603/hem.2015.0038).
8. Shen G, Gao M, Cao Q, et al. The Molecular Basis of FIX Deficiency in Hemophilia B. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(5), doi: [10.3390/ijms23052762](https://doi.org/10.3390/ijms23052762), indexed in Pubmed: [35269902](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35269902/).
9. Odnoczko E, Baran B, Windyga J. Z hemostazą na Ty. *BioKsel.*; 2016.
10. Gomez K, Chowdary P. Hemophilia B: molecular basis. W: Christine A. Lee C.A, Berntorp E.E., Hoots K.W. (red). *Textbook of hemophilia.* Willey-Blackwell Wydanie III; 2014: 97–102.
11. Lillicrap, D. The molecular basis of haemophilia B. *Haemophilia.* 1998; 4: 350–357, doi: [10.1046/j.1365-2516.1998.440350.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2516.1998.440350.x), indexed in Pubmed: [9873754](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9873754/).
12. Sidonio RF, Malec L. Hemophilia B (Factor IX Deficiency). *Hematol Oncol Clin North Am.* 2021; 35(6): 1143–1155, doi: [10.1016/j.hoc.2021.07.008](https://doi.org/10.1016/j.hoc.2021.07.008), indexed in Pubmed: [34607716](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34607716/).
13. Rallapalli PM, Kembal-Cook G, Tuddenham EG, et al. An interactive mutation database for human coagulation factor IX provides novel insights into the phenotypes and genetics of hemophilia B. *J Thromb Haemost.* 2013; 11(7): 1329–1340, doi: [10.1111/jth.12276](https://doi.org/10.1111/jth.12276), indexed in Pubmed: [23617593](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23617593/).
14. Saunders RE, O'Connell NM, Lee CA, et al. Factor XI deficiency database: an interactive web database of mutations, phenotypes, and structural analysis tools. *Hum Mutat.* 2005; 26(3): 192–198, doi: [10.1002/humu.20214](https://doi.org/10.1002/humu.20214), indexed in Pubmed: [16086308](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16086308/).
15. Tjärnlund-Wolf A, Lassila R. Phenotypic characterization of hemophilia B - Understanding the underlying biology of coagulation factor IX. *Haemophilia.* 2019; 25(4): 567–574, doi: [10.1111/hae.13804](https://doi.org/10.1111/hae.13804), indexed in Pubmed: [31180618](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31180618/).
16. Mohammed BM, Matafonov A, Ivanov I, et al. An update on factor XI structure and function. *Thromb Res.* 2018; 161: 94–105, doi: [10.1016/j.thromres.2017.10.008](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2017.10.008), indexed in Pubmed: [29223926](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29223926/).
17. Veltkamp JJ, Meilof J, Remmelts HG, et al. Another genetic variant of haemophilia B: haemophilia B Leyden. *Scand J Haematol.* 1970; 7(2): 82–90, doi: [10.1111/j.1600-0609.1970.tb01873.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.1970.tb01873.x), indexed in Pubmed: [5450691](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5450691/).
18. Chitlur MB, Lusher JM. Factor IX inhibitors in hemophilia B. W: Christine A. Lee C.A, Berntorp E.E., Hoots K.W. (red). *Textbook of Hemophilia.* Willey-Blackwell Wydanie III; 2014: 103–106.
19. Pinotti M, Caruso P, Canela A, et al. Ribosome readthrough accounts for secreted full-length factor IX in hemophilia B patients with nonsense mutations. *Hum Mutat.* 2012; 33(9): 1373–1376, doi: [10.1002/humu.22120](https://doi.org/10.1002/humu.22120), indexed in Pubmed: [22618954](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22618954/).
20. Branchini A, Ferrarese M, Campioni M, et al. Specific factor IX mRNA and protein features favor drug-induced readthrough over recurrent nonsense mutations. *Blood.* 2017; 129(16): 2303–2307, doi: [10.1182/blood-2016-09-738641](https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-738641), indexed in Pubmed: [28196793](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28196793/).





**Od 30 lat aktywnie uczestniczymy  
w rozwoju nauki i edukacji medycznej**



wydajemy ponad 1200  
publikacji oraz broszur



wydajemy  
ponad 40 czasopism



organizujemy ponad  
180 konferencji rocznie



udostępniamy ponad  
8000 godzin filmów edukacyjnych



prowadzimy ponad  
40 serwisów internetowych

**Zapraszamy do zapoznania się z różnorodną ofertą produktów  
proponowanych przez Via Medica już teraz!**

**[www.viamedica.pl](http://www.viamedica.pl)**

**Znajdź nas na**





**dla lekarzy**



**dla pacjentów**



**dla studentów**

Ogromna oferta wydawnicza obejmująca pozycje skierowane do lekarzy i pacjentów, książki autorów polskich i zagranicznych z dziedziny medycyny jest dostępna w jednym miejscu — księgarni internetowej IKAMED!



**książki**



**czasopisma**



**e-booki**



**rabaty dla  
stałych klientów**



**sprzęt medyczny**



**książki sprowadzane  
na zamówienie**

**Zapraszamy do zapoznania się  
z ofertą IKAMED już teraz!**

**[www.ikamed.pl](http://www.ikamed.pl)**