

## Doporučení pro vedení anestezie u pacientů s **von Willebrandovou nemocí**

**Název nemoci:** Von Willebrandova nemoc

**ICD 10:** D68.0

**Synonyma:** Dědičné krvácivé onemocnění

Von Willebrandova nemoc (VWD) je nejčastějším dědičným krvácivým onemocněním. Většina případů je přenášena autozomálně dominantně, přesto je penetrance variabilní.

Existují tři hlavní typy VWD. Typ 1 je nejčastější, a je charakterizován jako parciální kvantitativní deficit von Willebrandova faktoru (VWF). Typ 2 je kvalitativní deficece a typ 3 je prakticky kompletní chybění. Druhý typ VWD je rozdělen do 4 podtypů. Typ 2A zahrnuje varianty se sníženou adhezí destiček způsobenou selektivním deficitem ve vysokomolekulárních multimerech (HMWM). Typ 2B zahrnuje kvalitativní varianty VWF se zvýšenou afinitou ke glykoproteinu Ib destiček. Typ 2M zahrnuje varianty se sníženou adhezí destiček, avšak bez nedostatku HMWM, a typ 2N zahrnuje varianty se sníženou afinitou pro faktor VIII. Tato kategorizace koreluje s terapeutickými požadavky.

---

Medicína se stále vyvíjí



Možná nové znalosti

Každý pacient je jedinečný

Možná špatná diagnóza

---



Více informací o nemoci, referenčním centru a organizační informace naleznete na webu Orphanet: [www.orpha.net](http://www.orpha.net)

---

## Souhrn o nemoci

---

VWF je glykoprotein produkovaný megakaryocyty a endoteliálními buňkami. Hraje důležitou roli v primární hemostázi, mediací iniciální adheze destiček k vaskulárnímu poranění. Také se váže a stabilizuje faktor VIII (FVIII) v krvi.

Diagnostika VWD, zvláště typu 1, může být obtížná. U středně závažných případů mohou hladiny VWF přesahovat do těch, které nacházíme u běžné populace. Klinická manifestace onemocnění se liší od minimální po závažnou. Nicméně riziko krvácení všeobecně koreluje s hladinami VWF. Mírný pokles v hladinách VWF je relativně častý, prevalence onemocnění se liší mezi studiemi a může dosahovat až 1 % v běžné populaci. Následkem toho se pouze část pacientů dostane do lékařské péče kvůli krvácivým symptomům. Definitivní diagnóza VWD typu 1 je prokázána, pokud VWF:Ag je <30 IU/dl a je asociována s krvácivými symptomy. Lidé s hladinami VWF:Ag mezi 30-50 IU/dl jsou považováni za ty, kteří mají nízké hladiny VWF, ale ne VWD. Také však mohou mít riziko krvácení. Během předoperačního zhodnocení rizika krvácení u těchto pacientů by měla přítomnost krvácivých symptomů převážit hladiny VWF u stratifikace rizika krvácení. Ze symptomů, které by měly upoutat pozornost klinika, je nejčastějším opakované a prodloužené krvácení z nosu, krvácení z dásní, vyšší krevní ztráty při menstruaci, excesivní krvácení z rány po extrakci zubu, snadná tvorba modřin a rodinná anamnéza.

---

## Typické výkony

---

Tito pacienti mohou být indikováni k jakémukoliv chirurgickému zákroku, ale měli by být ošetřeni v centrech, kde je dostupný multidisciplinární tým a možnost laboratorního testování postižených koagulačních faktorů. Pacienti, kteří jsou ošetřeni v centrech specializujících se na péči o hemostázu a trombózu, mají lepší prognózu i při závažnějších formách onemocnění.

---

## Typ anestezie

---

U těchto pacientů je často preferována celková anestezie. Regionální anestezie by měla být prováděna s opatrností, zvláště pokud je plánována subarachnoidální nebo epidurální anestezie. V těchto případech neexistují žádná formální doporučení a kontraindikace jsou relativní. Při použití neuroaxiální techniky je nutné zajistit pooperační neurologický dohled kvůli zvýšenému riziku rozvoje epidurálního hematomu a komprese neurologických struktur. V případě rozvoje neurologické symptomatologie je diagnóza potvrzená pomocí CT nebo MRI (pozn. editora: výtěžné je jen MRI). Radiografy páteře jsou bezcenné.

---

## Nezbytná doplňková předoperační vyšetření (vedle standardní péče)

---

Žádný jednoduchý a jednotný laboratorní test pro screening VWD není. Navíc iniciální koagulační testy, jako je protrombinový čas (PT) a aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT) mohou být ve fyziologických mezích. Reagencia aPTT jsou citlivá na FVIII:C hladiny menší jak 30 IU/dl, nicméně test může být normální při hladinách vyšších než 40 IU/dl.

Rutinní koagulační testy by měly být provedeny při klinickém podezření, které vyvstane při předoperačním pohovoru. Liší se v rámci chirurgických týmů. Mohou se sestávat z počtu destiček, PT, APTT, koncentrace fibrinogenu, analýzy funkce destiček (PFA-100<sup>®</sup>, Siemens Healthcare) a eventuálně FVIII:C, VWF:RCo. V typu 1 je ekvivalent ve snížení VWF:Ag a VWF:RCo. Abnormální VWF:RCo/ VWF:Ag poměr (< 0.6) je jednoduchým vodítkem k rozpoznání typu 2 VWD.

PFA-100® test je abnormální u většiny pacientů s VWD, když je VWF signifikantně snížen, avšak je normální u pacientů s typem 2N. Nicméně užitečnost PFA-100® ve screeningu pacientů s VWD nebyla stanovena.

Další možné laboratorní testy, které mohou být provedeny, zahrnují krevní obraz (CBC), stanovení krevní skupiny, C reaktivní protein (CRP) a feritin (viz níže).

Watson-Williamsův dotazník je doporučen během předoperačního zhodnocení. U pacientů s významnou rodinnou krvácivou anamnézou a se současnými symptomy nebo anamnézou mukokutánního krvácení a u pacientů se stanovenou VWD diagnózou, ale bez laboratorních nálezů by mělo být zváženo speciální VWD zhodnocení během první návštěvy.

Pokud je iniciační zhodnocení VWD pozitivní, měl by být pacient referován specialistovi na hemostázu k dalšímu vyšetření subtypu VWD a jeho odpovědi na desmopresin (DDAVP). Testovací dávka DDAVP je doporučena u pacientů s VWD k určení modelu biologické odpovědi a k předpovědi klinické efektivity. Odpověď u jednotlivého dospělého pacienta je konstantní v čase. Desmopresinový test by měl být proveden u nekrvácejícího pacienta. Specialista na hemostázu rovněž zavede multidisciplinární plán managementu v přípravě k chirurgickému nebo neinvazivnímu výkonu.

Za zmínku stojí, že některé situace, jako je systémový zánět (zjištěný zvýšenými hladinami CRP a feritinu), těhotenství, estrogen nebo perorální kontraceptiva, stejně jako stres (operační výkon, cvičení, anxieta, plačící vyděšené dítě...), mohou zvýšit plazmatické hladiny VWF a maskovat nižší základní hodnoty. Hladiny VWF jsou o 25% nižší u lidí s krevní skupinou 0. Hladina VWF je také nižší u pacientů s hypothyroidismem.

---

### **Zvláštní příprava na zajištění dýchacích cest**

---

Není nezbytně nutné se, kromě traumatické orotracheální intubaci (OTI), vyhnout žádné technice. Zvláštní pozornost by měla být věnována pacientům se zvýšeným rizikem obtížného zajištění dýchacích cest, jako jsou těhotné, nebo pediatrická populace. V případě obtížné intubace může použití fibroskopu nebo videolaryngoskopu snížit riziko krvácení a slizničních lézí.

---

### **Zvláštní příprava před podáním krevních derivátů**

---

Je doporučeno, že kandidáti na terapii koncentráty VWF/FVIII, mohou benefitovat z vakcinace proti hepatitidě A a B.

---

### **Zvláštní příprava před zahájením antikoagulace**

---

Pacienti s VWD by měli být upozorněni, aby se vyhnuli nesteroidním antiflogistikům (NSAID), kyselině acetylsalicylové a jakémukoli typu terapie inhibující destičky.

Nízká dávka heparinové profylaxe by měla být zvážena v perioperačním období u pacientů s vysokým rizikem vzniku trombozy, zvláště pokud je podávána substituční terapie.

---

### **Zvláštní opatření při polohování, transportu a mobilizaci pacienta**

---

Je vhodné vyhnout se při polohování, transportu a manipulaci jakýmkoli traumatům.

Nejsou hlášeny.

### Anesteziologický postup

---

Terapie VWD následuje tři základní strategie. První cílí na zvýšení plazmatických koncentrací VWF endogenním uvolněním desmopresinu. Druhá strategie využívá látky, které zlepšují hemostázu (kyselinu tranexamovou, kyselinu aminokapronovou) bez toho, aby modifikovaly hladiny VWF. Třetí přístup cílí na náhradu VWF koncentráty z lidské plazmy inaktivované na viry. Spektrum dostupných přípravků se velmi liší mezi zeměmi. Následující seznam nabízí přehled dostupných přípravků, ale není kompletní: Haemate P<sup>®</sup> (CSL Behring), Wilate<sup>®</sup> (Octapharma), Alphanate<sup>®</sup> (Grifols), Fanhdi<sup>®</sup> (Grifols), Biostate<sup>®</sup> (CSL Behring), vysušený faktor VIII frakce typu 8Y<sup>®</sup> (Bio Products Laboratory), Immunate<sup>®</sup> (Baxter), Wilfactin<sup>®</sup> (C.A.F–D.C.F).

Vhodnost terapeutické volby záleží na závažnosti a typu VWD, závažnosti hemostatické výzvy a povaze aktuálního nebo potenciálního krvácení.

Pro drobné výkony by měla profylaxe dosáhnout hladin VWF:RCo a FVIII:C  $\geq 50$  IU/dl v den výkonu a během prvního pooperačního dne a  $> 30$  IU/dl během následujících 2-5 dnů, nebo pokud neodpadne strup. U velkých operací, jako jsou kardio či neurochirurgické výkony, by měly být hladiny VWF:RCo a FVIII:C kolem 100 IU/dl v den výkonu a během prvního pooperačního dne a měly by být udržovány  $\geq 50$  IU/dl po dalších 7 až 14 dní, nebo dokud není dokončeno hojení.

Desmopresin:

Desmopresin stimuluje uvolňování VWF svým agonistickým efektem na V2 vazopresinové receptory. Hladiny FVIII se rovněž zvyšují po jeho podání. Pokud je podán intravenózně u zdravých jedinců, zvyšuje plazmatické hladiny VWF a FVIII 2-4krát oproti základním hodnotám. Děti mladší dvou let mají nižší míru odezvy oproti starším dětem. Standardní dávka je 0.3  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . Tato dávka musí být rozpuštěna v 50 až 100 ml izotonické roztoku a podávána infuzí po dobu 30 minut. V tom případě dosáhne efekt vrcholu za 30 až 90 minut. Je rovněž k dispozici koncentrovanější formule k subkutánnímu podání. Desmopresin může být eventuálně opakován každých 12 hodin, avšak odpověď se snižuje s opakovaným podáním (tachyfylaxe). Je to z důvodů deplece VWF do buněčného zásobního kompartmentu. Kromě tachyfylaxe může také hyponatrémie komplikovat opakovaná podání. Monitorace iontů, restrikce tekutin a izotonické infuzní roztoky jsou doporučeny, zejména u dětí. Dospělí pacienti, zejména starší pacienti, by měli být zhodnoceni pro potenciální riziko kardiovaskulárních onemocnění. Precipitace infarktu myokardu podáním desmopresinu byla hlášena, přestože je vzácná.

Desmopresin je většinou efektivní u typu 1 VWD. Pacienti s typ 2A vzácně odpovídají relevantně. Typ 2B byl původně považován za kontraindikaci k podání desmopresinu. Důvodem byl častý pokles v počtu destiček po podání desmopresinu. Přestože je trombocytopenie většinou přechodná a není asociována s krvácením nebo trombózou. Tedy typ 2B je relativní kontraindikací. U typu 2M je efektivita desmopresinu variabilní. U typu 2N zvyšuje desmopresin VWF, avšak pouze na krátkou dobu. Pacienti s typem 3 VWD neodpovídají na podání desmopresinu vůbec.

Antifibrinolytika

V současnosti je nejčastěji používaným antifibrinolytikem kyselina tranexamová (TXA). Lék inhibuje konverzi plasminogenu na plasmin, a tím stabilizují předem formované sraženiny.

TXA může být podána perorálně nebo intravenózně. Dávky a způsoby se mohou lišit. Intravenózně je bolusová dávka TXA 10-15 mg/kg opakovaná každých 8 až 12 hodin nebo následovaná udržovací infuzí 10 mg/kg/h. Pokud se používá jako výplach úst pro orální výkony, může být zvýšena frekvence podávání. TXA je kontraindikována při managementu krvácení renálního nebo z horního močového traktu, kvůli riziku vzniku sraženin v močovém traktu a následné hydronefrózy.

### Substituční terapie

Substituční terapie má za cíl napravit deficit VWF, umožnit adhezi a agregaci destiček a zvýšit potencionálně nízké hladiny FVIII:C. Všechny koncentráty derivované z plazmy obsahují jak purifikovaný VWF, tak FVIII až na jeden (viz níže.) Hlavní rozdíl mezi produkty je VWF:RCo/FVIII:C poměr vysušený faktor VIII frakce typu 8Y<sup>®</sup> a Wilate<sup>®</sup> jsou 2.4/1, 0.5/1, 1.2/1, 1.15/1, 2/1, 3/1 a 1/1. Poměr 1.2:1 u Alphanate<sup>®</sup> je velmi variabilní v závislosti na šarži.

Všechny tyto koncentráty mohou být považovány za bioekvivalentní co se týče farmakokinetických vlastností VWF. Poměr VWF/FVII 1 :1 u Wilate<sup>®</sup> by teoreticky mělo usnadnit dávkování a laboratorní monitoring VWF. Nicméně může také příliš zvýšit hladiny FVIII, zvláště pokud jsou základní hodnoty pouze mírně sníženy. Velmi vysoké hladiny FVIII zvyšují riziko trombotických událostí. Všechny koncentráty derivované z plazmy by měly být používány s opatrností u všech pacientů se zvýšeným trombotickým rizikem, do té míry, že jsou uváděny případy trombotismu při vysokých hladinách FVIII. Riziko je ještě vyšší, pokud je substituční terapie kombinovaná s antifibrinolytickou terapií.

Wilfactin<sup>®</sup> (C.A.F–D.C.F) je jediným produktem, který obsahuje výhradně VWF. Není proto vhodný pro okamžitou korekci nízkých hladin FVIII:C na hemostatickou úroveň. Wilfactin<sup>®</sup> může být použit u pacientů s normální nebo mírně sníženou hladinou FVIII. Při podávání u elektivních výkonů by měla být první dávka podána 12-24 hodin před operací, aby se zajistila adekvátní hemostáza, navíc dochází sekundárně k nárůstu endogenního FVIII díky stabilizačnímu efektu podaného VWF. Změna na Wilfactin<sup>®</sup> by také měla být zvážena, pokud terapie kombinovanými VWF/FVIII zvýší FVIII na příliš vysoké hladiny, tudíž zvýší trombotické riziko.

Nežádoucí účinky substituční terapie jsou vzácné, ale mohou být závažné a zahrnují alergické a anafylaktické symptomy, urtiku, svírání na hrudníku, vyrážku, svědění a edém. Závažné alergické reakce mohou vzácně odhalit nástup inhibitoru proti VWF, a pouze u některých pacientů s typem 3 VWD. Dávka koncentrátu VWF by měla vždy respektovat doporučené dávkování u licencovaných produktů. Dávky jsou většinou uváděny ve VWF:RCo jednotkách. Jedna IU/kg VWF:RCo zvyšuje plazmatickou VWF:RCo o přibližně 2%. Nasycovací dávka může být vypočtena jako  $(\Delta \times bw) / IVR$ , kde  $\Delta$  cílené VWF:RCo zvýšení (IU/dl) k dosažení plazmatických hladin, bw je hmotnost v kilogramech a IVR je poločas in vivo přírůstku zotavení. Koncentráty VWF jsou většinou podávány opakovaně každých 24 hodin po operaci, Udržovací dávky by měly být adaptovány na základě denních měření hladin FVIII:C a VWF:RCo. Monitorace FVIII:C a VWF:RCo se také používá k tomu, aby se vyhnulo riziku pooperační trombózy. Hladiny FVIII:C a VWF:RCo by neměly překročit 150-200 IU/dl.

Při emergentní situaci, kdy nejsou známy základní hodnoty, je iniciální dávka 50 IU/kg.

### Zvláštní či doplňující monitorace

---

Jednotlivé modalities monitoringu jsou spojeny s typem výkonu a mírou rizika krvácení. Zajištění venózního vstupu je nutností, ale nutnost zavedení arteriálního katétru by měla být zvážena případ od případu. Mělo by se vyhnout opakujícím se odběrům arteriální krve přímou punkcí arterie.

---

## Možné komplikace

---

Vznik inhibitoru proti VWF nebo FVIII je jednou z nejzávažnějších komplikací, se kterou se můžeme setkat při léčbě pacientů s typem 3 VWD.

Trombembolické události kvůli zvýšenému FVIII mohou nastat, jak bylo diskutováno výše.

Riziko virové kontaminace po podání koncentráту faktoru je velmi nízké nicméně nikoli nulové.

---

## Pooperační péče

---

Cílem je udržení normálních hladin FVIII:C a VWF:RCo tak dlouho, jak přetrvává hemostatická výzva. Toto období je v rozsahu od 1 do 5 dnů po drobném výkonu až k 14 dnům po velkém výkonu, jako jsou neurochirurgické operace. Speciální péče by měla být po tonsilektomii, a to až do období 6-7 dní po výkonu, strup se odloupne s vlastním rizikem krvácení. Jak bylo zmíněno výše, hladiny faktorů by měly být denně monitorovány během substituční terapie a dávkování by mělo být přizpůsobeno podle obdržených výsledků. Management často vyústí v prodloužení hospitalizace. Pacienti stejně vyžadují pečlivé sledování po propuštění z nemocnice. Neurologické zhodnocení po neuroaxiálních blocích je nutností.

---

## Akutní komplikace spojené s nemocí a její vliv na průběh a zotavení z anestezie

---

*způsobené nemocí (poskytující nástroj k rozlišení mezi nežádoucími účinky anestezie a manifestací onemocnění)*

V případě nekontrolovatelného krvácení přes adekvátní hladiny VWF:RCo/FVIII:C a po vyloučení anatomické etiologie, by mělo být zváženo podání transfúzní jednotky destiček, navíc k podání suplementárních koncentrátů FVIII-VWF a desmopresinu u responzivních pacientů. Tyto kroky ve většině případů zastaví krvácení. V případě nekontrolovatelného krvácení a inadekvátních hladin VWF:RCo/FVIII:C i přes dostatečné podávání, mělo by se myslet na vzácnou možnost inhibitoru, zejména u typu 3 VWD. Protože je tato událost velmi vzácná, nejsou zatím definována doporučení k terapii. Možné terapeutické přístupy zahrnují rekombinantní faktor VIII nebo by-passing na rekombinantní faktor VIIa (rFVIIa).

---

## Ambulantní anestezie

---

Pouze pacienti s mírným typem VWD, podstupující výkon s nízkým rizikem krvácení, mohou bezpečně benefitovat z ambulantní anestezie.

---

## Porodnická anestezie

---

Jen pro připomínku, každý pacient je unikátní. Management by měl být individualizován případ od případu.

Neanestetické úvahy:

- Je vhodná genetická konzultace, optimálně před početím, a to zejména u těch, kde je vysoké riziko toho, že dítě bude mít typ 3 VWD

- Přestože se zdá, že je vyšší riziko vaginálního krvácení během prvního trimestru těhotenství u žen s VWD, není zvýšená míra rizika potratu
- Dědičná krvácivá onemocnění u matky nebo plodu nejsou indikací k císařskému řezu. Způsob porodu by měl být určen porodnickým týmem.
- Novorozenci s významným rizikem VWF onemocnění mají riziko krvácení na hlavě (hematom ve skalpu a intrakraniální krvácení) během porodu. Proto by neměly být používány invazivní techniky monitorace fetální srdeční akce ani instrumentální porody.
- Těhotenství u žen s VWD by mělo být vedeno multidisciplinárním týmem, zahrnující porodníka, specialistu na hemostázu a anesteziologa. Mělo by být vedeno v centrech, kde je k dispozici laboratorní testování koagulačních terapeutických faktorů.

Běžné těhotenství a porod je spojen se signifikantními změnami v hemostázi, které vytváří prokoagulační stav. Tento vzniká zvýšením hladiny většiny koagulačních faktorů, včetně FVIII a VWF.

Hladiny faktorů, včetně FVIII:C, VWF:Ag, a VWF:RCo, by měly být měřeny při vstupním vyšetření a alespoň jednou během prvního trimestru, stejně jako před invazivními výkony.

Změny ve VWF během těhotenství se liší podle typu VWD. U typu 1 VWD, FVIII:C, VWF:Ag, a aktivita VWF se obvykle progresivně zvyšuje. Nejvíce signifikantní zvýšení se odehrává během třetího trimestru a mnoho žen dosáhne normálních hodnot VWF do třetího trimestru. U typu 2 VWD se hladiny FVIII:C a VWF:Ag často zvyšují, ale většina studií ukazuje minimální nebo žádné zvýšení aktivity VWF stejně jako perzistující abnormální vzorce multimerů odrážející zvýšenou produkci abnormálního VWF. U ženy s typem 3 VWD se ukazuje minimální nebo žádný nárůst v plazmatických hladinách FVIII a VWF.

Důsledkem toho je neuroaxiální anestezie většinou možná u žen trpících typem 1 VWD. Nicméně VWF a FVIII musí být >50 IU/dl, což musí být potvrzeno laboratorními hodnotami během třetího trimestru. Pokud je použit epidurální katétr, preferenčně katétr s kulatým hrotem, měl by být epidurální prostor před zavedením dobře rozšířen. I přes tato doporučení je zde riziko neuraxiálního hematomu. Neuroaxiální anestezie většinou není doporučena u typu 2 a 3 VWD. Je možnost výjimky, pokud jsou hladiny faktorů nad 50IU/dl po profylaktické léčbě. Je doporučeno, aby se udržovaly normální hladiny během umístění katetru a 12-24 hodin po vytažení katetru, neboť po vyprázdnění dělohy klesají rapidně hladiny FVIII a VWF. V každém případě musí neuroaxiální blokádu provádět zkušený anesteziolog a mělo by se vyhnout opakovaným punkčním pokusům.

Profylaktická léčba by měla být podána, pokud jsou hladiny faktorů pod 50 IU/dl, aby byly pokryty invazivní výkony a porod. Desmopresin může a byl bezpečně použit během těhotenství, zejména během prvního trimestru těhotenství pro pokrytí invazivních výkonů, jako je vilo a amniocentéza, avšak měl by být požíván s obezřetností během gestačního období. Mělo by se vyhnout opakovanému podání nebo podání u preeklamptických pacientek Pravidlem musí být pečlivé sledování retence vody. Je také možné použít kyselinu tranexamovou pro prevenci nebo kontrolu poporodního krvácení (PPH). Pro nedostatek studií, které by zkoumaly její použití během těhotenství, neexistují žádná doporučení. Nicméně byla úspěšně podávána, a to bez zjevných nežádoucích účinků na matku nebo plod, jak vyplývá z několika případů v literatuře. Substituční terapie následuje stejná schémata, která

byla uvedena výše. U žen, u kterých je třeba náhrada koagulačních faktorů, by měly být denně monitorovány hladiny FVIII:C a VWF:Ag a udržovány nad 50 IU/dl po dobu alespoň 3 až 5 dnů a až 7 dní po císařském řezu.

Hladiny faktorů, které se mohou během těhotenství normalizovat, se většinou vrací k původním hodnotám během 7 až 21 dnů po porodu.

Ženy s VWD mají signifikantně vyšší riziko primárního i sekundárního poporodního krvácení (PPH). Ženy, které mají časný PPH asociovaný s nízkými hladinami faktorů mohou být léčeny substituční terapií a desmopresinem, u těch, které jsou responzivní. Desmopresin byl detekován v mateřském mléku u žen v laktaci. U kojících žen by tedy měla mít přednost substituční terapie. Kyselina tranexamová by měla být zvažena k prevenci nebo kontrole sekundárního postpartálního krvácení. Tato medikace je bezpečná i u kojících žen.



## Reference:

1. Yawn B, Nichols WL, Rick ME. Diagnosis and management of von Willebrand disease: guidelines for primary care. *Am Fam Physician* 2009; 80(11): 1261-1268
2. Abshire TC, Federici AB, Alvarez MT, Bowen J, Carcao MD, Cox GJ, Key NS, Kouides PA, Kurnik K, Lail AE, Leebeek FW, Makris M, Mannucci PM, Winikoff R, Berntorp E. Prophylaxis in severe forms of von Willebrand's disease: results from the von Willebrand Disease Prophylaxis Network (VWD PN). *Haemophilia* 2013; 19(1): 76-81
3. Nichols WL, Hultin MB, James AH, Manco-Johnson MJ, Montgomery RR, Ortel TL, Rick ME, Sadler JE, Weinstein M, Yawn BP. von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). *Haemophilia* 2008; 14(2): 171-232
4. Castaman G, Goodeve A, Eikenboom J. Principles of care for the diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Haematologica* 2013; 98(5): 667-674
5. Castaman G, Tosetto A, Goodeve A, Federici AB, Lethagen S, Budde U, Batlle J, Meyer D, Mazurier C, Goudemand J, Eikenboom J, Schneppenheim R, Ingerslev J, Habart D, Hill F, Peake I, Rodeghiero F. The impact of bleeding history, von Willebrand factor and PFA-100((R)) on the diagnosis of type 1 von Willebrand disease: results from the European study MCMDM-1VWD. *Br J Haematol* 2010; 151(3): 245-251
6. James AH, Manco-Johnson MJ, Yawn BP, Dietrich JE, Nichols WL. Von Willebrand disease: key points from the 2008 National Heart, Lung, and Blood Institute guidelines. *Obstet Gynecol* 2009; 114(3): 674-678
7. Auerswald G, Bade A, Haubold K, Overberg D, Masurat S, Moorthi C. No inhibitor development after continuous infusion of factor concentrates in subjects with bleeding disorders undergoing surgery: a prospective study. *Haemophilia* 2013; 19(3): 438-444
8. Raquet E, Stockschrader M, Dickneite G. Repeated infusions of VWF/FVIII concentrate: impact of VWF:FVIII ratio on FVIII trough and peak levels in a rabbit model. *Haemophilia* 2011; 17(5): 808-814
9. Gill JC, Shapiro A, Valentino LA, Bernstein J, Friedman C, Nichols WL, Manco-Johnson M. von Willebrand factor/factor VIII concentrate (Humate-P) for management of elective surgery in adults and children with von Willebrand disease. *Haemophilia* 2011; 17(6): 895-905
10. Nowak-Gottl U, Krumpel A, Russo A, Jansen M. Efficacy and safety of Wilate in paediatric VWD patients under 6 years of age - results of a prospective multicentre clinical study including recovery information. *Haemophilia* 2013; 19(6): 887-892
11. Teppone-Martin OL, Zhao M, Norris TE. von Willebrand disease and cardiopulmonary bypass: a case report. *AANA J* 2013; 81(1): 60-64
12. Maquoi I, Bonhomme V, Born JD, Dresse MF, Ronge-Collard E, Minon JM, Hans P. Perioperative management of a child with von Willebrand disease undergoing surgical repair of craniosynostosis: looking at unusual targets. *Anesth Analg* 2009; 109(3): 720-724
13. Pacheco LD, Costantine MM, Saade GR, Mucowski S, Hankins GD, Sciscione AC. von Willebrand disease and pregnancy: a practical approach for the diagnosis and treatment. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203(3): 194-200
14. Sciscione AC, Mucowski SJ. Pregnancy and von Willebrand disease: a review. *Del Med J* 2007; 79(10): 401-405
15. James AH, Jamison MG. Bleeding events and other complications during pregnancy and childbirth in women with von Willebrand disease. *J Thromb Haemost* 2007; 5(6): 1165-1169
16. Choi S, Brull R. Neuraxial techniques in obstetric and non-obstetric patients with common bleeding diatheses. *Anesth Analg* 2009; 109(2): 648-660
17. Chi C, Kadir RA. Inherited bleeding disorders in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2012; 26(1): 103-117
18. James AH. Guidelines for bleeding disorders in women. *Thromb Res* 2009; 123 (Suppl 2): S124-S128
19. Lee CA, Chi C, Pavord SR, Bolton-Maggs PH, Pollard D, Hinchcliffe-Wood A, Kadir RA. The obstetric and gynaecological management of women with inherited bleeding disorders—review with guidelines produced by a taskforce of UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia* 2006; 12(4): 301-336
20. Dunkley SM, Russell SJ, Rowell JA, Barnes CD, Baker RI, Sarson MI, Street AM. A consensus statement on the management of pregnancy and delivery in women who are carriers of or have bleeding disorders. *Med J Aust* 2009; 191(8): 460-463

21. Huq FY, Kadir RA. Management of pregnancy, labour and delivery in women with inherited bleeding disorders. *Haemophilia* 2011; 17 (Suppl 1): 20-30
22. Sadler JE, Budde U, Eikenboom JC, Favaloro EJ, Hill FG, Holmberg L, Ingerslev J, Lee CA, Lillicrap D, Mannucci PM, Mazurier C, Meyer D, Nichols WL, Nishino M, Peake IR, Rodeghiero F, Schnepfenheim R, Ruggeri ZM, Srivastava A, Montgomery RR, Federici AB. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor. *J Thromb Haemost* 2006; 4(10): 2103-2114
23. Dadure C, Sauter M, Bringuier S, Bigorre M, Raux O, Rochette A, Canaud N, Capdevila X. Intraoperative tranexamic acid reduces blood transfusion in children undergoing craniostomy surgery: a randomized double-blind study. *Anesthesiology* 2011; 114(4): 856-861
24. Galante D. Anesthesia management for emergency cesarean section in a patient affected by von Willebrand's disease with perinatal distress. *Pediatric Anesthesia and Critical Care Journal* 2013; 1(1): 39-42.

---

**Datum poslední úpravy: Říjen 2017** (přeloženo květen 2020)

---

*Toto doporučení bylo připraveno:*

**Autoři**

**Vincent Bonhomme**, Anaesthesiologist, CHR Citadelle, Liege, Belgium  
[vincent.bonhomme@chu.ulg.ac.be](mailto:vincent.bonhomme@chu.ulg.ac.be)

**Aline Defresne**, Anaesthesiologist, CHR Citadelle, Liege, Belgium  
[alinedefresne@gmail.com](mailto:alinedefresne@gmail.com)

**Isabelle Maquoi**, Anaesthesiologist, CHR Citadelle, Liege, Belgium

**Jean-Marc Minon**, Hematologist, CHR Citadelle, Liege, Belgium

**Prohlášení:** Autoři **nemají** žádný finanční ani jiný konkurenční zájem na zveřejnění. Příprava tohoto doporučení nebyla honorována.

*Toto doporučení bylo recenzováno:*

**Recenzenti**

**Recenzent 1**

**Dario Galante**, Anaesthesiologist, University Hospital Ospedali Riuniti of Foggia, Italy  
[dario.galante@tin.it](mailto:dario.galante@tin.it)

**Recenzent 2**

**Giancarlo Castaman**, Hematologist, San Bortolo Hospital, Vicenza, Italy  
[castaman@hemato.ven.it](mailto:castaman@hemato.ven.it)

**Prohlášení:** Recenzenti neměli žádný finanční ani jiný prospěch z provedení recenze.

Toto doporučení bylo přeloženo do českého jazyka:

**Překladatel:**

**Tamara Skříšovská**, anesteziolog, Klinika dětské anesteziologie a resuscitace, Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno, Česká republika  
[tamara.skrisovska@gmail.com](mailto:tamara.skrisovska@gmail.com)

**Editoři českého překladu**

**Martina Kosinová**, **Martin Vavřina**, **Martina Klincová**, **Petr Štourač**, Klinika dětské anesteziologie a resuscitace, Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno, Česká republika, **Olga Smékalová**, Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Fakultní nemocnice Plzeň a Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Plzni, Plzeň, Česká republika

**Záštita překladu do českého jazyka:**

<https://www.csarim.cz/>  
<https://www.akutne.cz/>