

Kirurško zdravljenje odraslih z dedno moteno koagulacijo – kako ga izvajamo?

Surgery in adults with congenital coagulation deficiencies: how do we do it?

Dušan Andoljšek, Irena Preložnik Zupan

Klinični oddelek za hematologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:

Dušan Andoljšek, Klinični oddelek za hematologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana
E-mail: dusan.andoljsek@kclj.si

Ključne besede:

operacije, dedne motnje koagulacije, hemofilija, von Willebrandova bolezen

Key words:

surgery, congenital coagulation deficiencies, hemophilia, von Willebrand's disease

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2012; 81 supl 2: II-133–7

Prispelo: 24. apr. 2012,
Sprejeto: 15. maj 2012

Izvillek

Izhodišča: S pregledom 11-letnega obdobja smo ugotovili število, vrsto operacij, uspeh in zaplete. Želeli smo vedeti, ali kirurško zdravljenje odseva boleznih povprečne populacije ali specifične probleme oseb z dedno moteno hemostazo.

Metodologija: Retrogradno ocenjujemo dokumentacijo bolnikov s hemofilijo, von Willebrandovo boleznijo, pomankanjem F VII v Kliničnem oddelku za hematologijo in Centru za hemofilijo v Ljubljani od 1.1.2000 do 31.12.2011. Poiskali smo podatke za velike operacije: ki so potekale v splošni anesteziji, izruvanje več kot štirih kočnikov naenkrat po izklesanju in kate-terizacijo srca s koronarno angiografijo in vstavitvijo opornice. Bolniki so bili v različnih oddelkih UKC Ljubljana, oskrbeli smo jih konziliarno. Zbrali smo podatke o zapletih, pojavu inhibitorja F VIII in F IX, načinu dajanja (bolus, infuzija) in vrsti zdravila.

Rezultati: V 11 letih je bilo 81 operacij pri 56 bolnikih, po večini s hemofilijo. Starost bolnikov je bila 24–75 let, manj kot tretjina prek 50 let (30 % = 24/56), osmina prek 60 let (13 % = 7/56). Le nekaj operacij je bilo nujnih (4,9 % = 4/81). Pri posameznem bolniku je šlo za eno ali več operacij: 1–3 pri 96,4 % (54/56), 4 in 6 pri po enem bolniku. Polovica operacij je bila ortopedskih, 49,5 % (40/81), drugo operacije v trebuhu (18,5 % = 15/81), nevrokirurške (6,2 % = 5/81) in otološke (4,9 % = 4/81). Posamezno so torakalne, plastična in rekonstruktivna kirurgija, nezgode, maksilofacialna kirurgija, kardiovaskularne/kardiološke, ginekološke, urološke, porod s sekcijo. Za zdravljenje smo rabili različna zdravila: Advate (Baxter), Kogenate (Bayer), Octanate (Octapharma), Octayne (Octapharma), Haemate (Behring), NovoSeven (Novo Nordisk). Z laboratorijskim spremljanjem ravni koagulacijskega faktorja smo zagotovili ustrezno učinkovitost zdravljenja. Zdravilo smo dajali v bolusu, pri

štirih v infuziji. Pri dveh (2,4 % = 2/81) je prišlo do krvavitve zaradi prehodno neustrezne ravni F VIII po operaciji. Kirurških zapletov ni bilo. Pri nobenem bolniku ni prišlo do nastanka inhibitorja in tromboze. Bolniki niso imeli heparinske profilakse.

Zaključki: Operacije pri osebah z dedno motnjo v koagulaciji predstavljajo vedno poseben izziv. Tveganje za zaplete je enako ali manjše kot povprečno. Pogoj je ustrezna raven znanja in organizacije. Zdravljenje s koncentratimi faktorjev strjevanja kirvi je varno (inhibitor), nemedikamentna profilaksa tromboze pa je učinkovita. Operacije odsevajo specifične (hemofilčna poliartropatija) in splošne probleme starajoče se populacije.

Abstract

Background: We retrospectively analysed major surgical procedures and complications for a period of 11 years and tried to find out if the reasons for surgery were population specific or the same as in general population.

Methods: Retrospective analysis included documentation of patients with hemophilia, von Willebrand's disease, and F VII deficiency treated at the Dept. for Hematology and the Centre for Hemophilia, Ljubljana in the period from 1 January 2000 to 31 December 2011. Data for major surgeries, i.e. those carried out under general anaesthesia, extraction of more than 4 teeth with carving, catheterisation with coronary angiography and coronary stent were sought. Surgery was done in different departments of the hospital. We were searching for complications, surgical and non-surgical, inhibitor development, concentrate used and the way of application (bolus, infusion).

Results: There were 81 operations performed in 11 years in 56 patients aged 24–75 years. Less than

1/3 of them were over 50 years (30 % = 24/56), and 1/8 over 60 years (13 % = 7/56). Urgent surgery was done in 5 % (4/81). One or more operations were done in the same patient: 1–3 in 96.4 % (54/56), 4 and 6 in one. Half of the surgeries 49.5 % (40/81) were orthopedic, the other half were abdominal surgeries (18.5 % = 15/81), neurosurgeries (6.2 % = 5/81), otorhinolaryngological (4.9 % = 4.9 %), and some thoracic, plastic, urological, cardiologic/cardiovascular, gynecological and delivery and trauma-related surgical interventions. Several concentrates were used, mostly as bolus: rF VIII, plasma FVIII, plasma F IX, plasma F VIII+von Willebrand factor, rF VIIa. The activity of coagulation factor was checked daily as necessary. Minor bleeding

occurred in 2.4 % (2/81); there were no surgical complications, no inhibitor development and no thrombosis.

Conclusions: Surgery in adults with congenital coagulation disorders is always challenging. The risk of complications is average or lower if there is an adequate level of medical treatment and organisation. Treatment concentrates are safe, no inhibitor was found. Measures other than medicines are quite effective for prophylaxis of thrombosis. Surgery is partly specific for this population (hemophilic polyarthropathy) but it also reflects common problems of the aging population.

Uvod

Kirurško zdravljenje pri osebah z dedno moteno koagulacijo so vedno poseben izziv. Uspeh je odvisen od stanja medicinske stroke in organiziranosti ustanove, kjer operacije potekajo.

S pregledom 11-letnega obdobja zdravljenja smo želeli ugotoviti število in vrsto operacij, uspeh in zaplete in prek tega stanje pri nas. Prav tako smo želeli ugotoviti, ali zdravljenje z operacijo odseva boleznih povprečne populacije ali gre za specifične probleme oseb z dedno moteno hemostazo.

Bolniki in metode

Pregledali smo dokumentacijo (retrogradna analiza) bolnikov s hemofilijo, von Willebrandovo boleznijo, pomankanjem F VII v hematološki ambulanti Kliničnega oddelka za hematologijo v Ljubljani in v Centru za hemofilijo v Ljubljani od 1. 1. 2000 do 31. 12. 2011. Poiskali smo podatke o opravljenih velikih operacijah. Za veliko operacijo smo šteli tisto, ki je bila v splošni anesteziji, kjer so izruvali več kot štiri kočnike naenkrat po izklesanju in kateterizacijo srca s koronarno angiografijo in vstavitvijo opornice v koronarno žilo.

Bolnike so zdravili v različnih oddelkih UKC Ljubljana: urološkem, kardiovaskularnem in kardiološkem, nevrokirurškem, na abdominalni kirurgiji, v travmatološkem, na plastični in rekonstruktivni kirurgiji, v

ortopedskem, ginekološkem, porodniškem, otorinolaringološkem, na maksilofacialni kirurgiji.

Zdravljenje z nadomeščanjem zaradi motene hemostaze je bilo konziliarno. Vzorce krvi za določitev ravni koagulacijskega faktorja so pregledali v Laboratoriju za hemostazo Kliničnega oddelka za hematologijo v Ljubljani.

Pregledali smo dokumentacijo bolnika o pregledu pred operacijo in po zaključenem zdravljenju ter dokumentacijo o kirurškem zdravljenju. Omejili smo se na podatke o zapletih v zvezi z nadomestnim zdravljenjem (krvavitve), morebitnem pojavu protiteles z lastnostjo zaviralca za koagulacijski faktor, načinu dajanja (bolus, trajna infuzija) in vrsti zdravila.

Rezultati

V slovenskem registru oseb z dedno moteno hemostazo (otroci in odrasli) je bilo konec leta 2011 vpisanih 200 s hemofilijo in 19 prenašalk (odraslih s hemofilijo 173), 154 s von Willebrandovo boleznijo, 10 s pomankanjem F VII. Nekaj manj kot polovica je imela hudo obliko bolezni.

Večina operacij je bila pri osebah s hemofilijo: 73,2 % (41/56) je imelo hemofilijo A, 9 % (4/56 + 1/56 prenašalka) hemofilijo B, 16 % (9/56) von Willebrandovo bolezen, 1,8 % (1/56) pomankanje F VII.

Večina operiranih so bili moški (91,1 % = 51/56). V času operacije so bili ope-

rirani stari 24–75 let, nekaj manj kot tretjina prek 50 let (30 % = 24/56), osmina več kot 60 let (13 % = 7/56).

Le nekaj operacij je bilo nujnih (4,9 % = 4/81), večina pa načrtovanih (95,1 % = 77/81).

V 11 letih je bilo napravljenih 81 operacij pri 56 bolnikih. V teku let je bila opravljena pri posamezniku ena ali več operacij: 1–3 pri 96,4 % (54/56), 4 in 6 (recidivi meningeoma, kamni v sečilih, ortopedske operacije) pri po enem.

Polovica vseh operacij je bila ortopedskih, 49,5 % (40/81). Sledijo operacije v trebuhu (18,5 % = 15/81), nevrokirurške (6,2 % = 5/81) in otološke (4,9 % = 4/81). Druge so: torakalne 3,7 % (3/81), plastična in rekonstruktivna kirurgija 3,7 % (3/81), nezgode 3,7 % (3/81), maksilofacialna kirurgija 2,5 % (2/81), kardiovaskularne/kardiološke 2,5 % (2/81), ginekološke 2,5 % (2/81), urološke 1,2 % (1/81), porod s sekcijo 1,2 % (1/81).

V starosti več kot 50 let je bilo 28,4 % (23/81) operacij, od tega polovica ortopedskih. Vendar je bila večina ortopedskih operacij v starosti do 50 let (72,5 % = 29/40).

Za zdravljenje smo uporabili različna zdravila, praviloma enako, kot ga je oboleli dobival prej: rekombinantni koncentrat F VIII Advate (Baxter) in Kogenate (Bayer), plazemski koncentrat F IX Octanate (Octapharma), pa plazemski koncentrat F IX Octanyne (Octapharma), plazemski koncentrat F VIII + von Willebrandovega faktorja Haemate (Behring) in rekombinantni F VIIa NovoSeven (Novo Nordisk).

Raven koagulacijskega faktorja smo spremljali z laboratorijsko preiskavo. Vzorec krvi so vzeli po prvem odmerku zdravila pred operacijo, pa po koncu operacije in 6–8 ur zatem, nato vsak dan zjutraj pred prvim odmerkom zdravila.

Pri hemofiliji A smo spremljali raven F VIII: predoperacijsko je bila 0,9–1,0, pooperacijsko dan 2–3 0,8, nato 0,6, po prvem tednu 0,3. Vrednosti pomenijo najmanjšo vrednost aktivnosti F VIII, ki so jo imeli bolniki. Če raven v posameznem času ni bila dosežena, smo jo uravnali z dodatnim odmerkom zdravila. Ciljna raven F IX je bila pooperacijsko za okoli 20 % manjša, vendar nikoli manj kot 0,3. Z laboratorijskim spre-

mljanjem ravni koagulacijskega faktorja smo zagotovili ustrezno raven učinkovitosti. Le v dveh primerih je prišlo do odstopanja ravni navzdol. Pri von Willebrandovi bolezni smo določali raven F VIII in se po njej ravnali za odmerek zdravila, na enak način kot pri hemofiliji A. Za določanje ravni F VII ni prave preiskave.

Zdravilo smo dajali v bolusu, pri štirih v trajni infuziji, ki smo jo začeli takoj po koncu operacije.

Pri dveh (2,4 % = 2/81) je prišlo do krvavitve: zaradi prehodno neustrezne ravni F VIII po operaciji, pa pri porodu pri von Willebrandovi bolezni, ko so opustili odmerek zdravila. V nobenem od obeh primerov niso zaradi kratkotrajne krvavitve nastali zapleti.

Kirurških zapletov ni bilo.

Pri nobenem bolniku ni prišlo do nastanka protiteles z lastnostjo zaviralca (inhibitor). Prav tako ni prišlo do tromboze ali trombembolije. Nobeden od operiranih ni imel običajne antikoagulacijske profilakse s heparini majhne molekularne mase, pri vseh pa je bila intenzivna nefarmakološka profilaksa tromboze.

Razpravljanje

Večina operiranih so bili bolniki s hemofilijo. Hemofilijo predstavlja pri nas največja skupina oseb z dedno motnjo v hemostazi, zatem pa osebe s von Willebrandovo boleznijo. Medtem ko je bila huda oblika hemofilije pri nekaj manj kot polovici (46 % = 92/200), pa je hude oblike von Willebrandove bolezni le dobra trinajstina (7,8 % = 12/154). Med obema skupinama ni samo razlik v izraženi motnji, ampak tudi v umestitvi krvavitve in s tem posledic, ki lahko končajo z operacijo.^{1,2,3,4,5}

Večina operacij je bila načrtovanih, le 5 % nujnih: operacije v trebuhu, v prsnem košu zaradi krvi v njem, nezgode z zlomom kosti, pa kateterizacija srca s koronarografijo. Preseneča majhno število nezgod, ki zahtevajo zdravljenje z operacijo. Tveganje za zaplete je bilo pri nujnih operacijah enako kot pri načrtovanih.

Večina (95 %) je imela več operacij. Pogosto je imel bolnik poleg ortopedske operacije tudi druge. Največ operacij je imel,

vsega skupaj 6 v 11 letih, bolnik s hemofilijo: operacije zaradi recidivnega meningeoma, recidivnih kamnov v sečilih z znaki obstruktivne uropatije, vstavitve kolenske in kolčne proteze, tvorbe v nosu. Tveganje za zaplete je bilo ne glede na število operacij pri posamezniku enako.

Preseneča, da se s starostjo ni zvečala pogostnost zdravljenj z operacijo.⁶ V času operacije so bili operirani stari 24–75 let, vendar manj kot tretjina prek 50 let (30 % = 24/56), le osmina več kot 60 let (13 % = 7/56).

Polovica vseh operacij je bila ortopedskih, 49,5 % (40/81). Vendar je bila večina ortopedskih operacij v starosti do 50 let (72,5 % = 29/40) in ne kasneje, kot bi pričakovali. Vzrok je velik delež hemofilčne poliartropatije pri generaciji bolnikov iz obdobja, ko ni bilo primarne in sekundarne profilakse. Dostopnost zdravil je bila takrat manjša, kot je sedaj, po drugi strani pa tudi niso bili tako izdelani pogledi na vrednost profilaktičnega dajanja koncentratov pri hemofiliji. Samo zaustavljanje krvavitev (zdravljenje »on demand«) ima drugačne, večje posledice za gibalno kot preprečevanje krvavitev z rednim dajanjem zdravila (primarna in sekundarna profilaksa).⁷⁻⁹

Za zdravljenje smo uporabili različna zdravila, praviloma enako zdravilo, kot ga je oboleli dobival prej. Če želimo spremljati neželene pojave zdravljenja, ne smemo neutemeljeno menjati zdravil. Po drugi strani pa obstaja mnenje, da zamenjevanje različnih koncentratov koagulacijskega faktorja zveča tveganje za nastanek protiteles z lastnostjo zaviralca (inhibitor).¹⁰ Za zdravljenje uporabljamo koncentrate koagulacijskih faktorjev, rekombinantne ali pripravljene iz plazme, ker je prostornina odmerka zdravila majhna in ker so pripravljene tako, da je njihova uporaba varna.¹¹

Za intenzivnost zdravljenja, tj. aktivnost koagulacijskega faktorja, ki naj bo v času operacije in dnevih po njej, obstajajo priporočila, ki temeljijo na večdesetletnih izkušnjah zdravljenja.^{1,9,12,13} Razlike so v mnenjih za intenzivnost, ko je zdravljenje v sredini in drugi polovici obdobja potrebnega zdravljenja, so pa enotna za čas operacije in neposredno po njej: raven koagulacijskega faktorja naj bo enaka povprečni normalni

ravni zdravega. Prav tako ni določeno trajanje zdravljenja po operaciji. Raziskave o celjenju kirurške rane pri osebah z moteno hemostazo kažejo, da traja celjenje rane dalj časa kot pa običajno traja zdravljenje z nadomeščanjem koagulacijskega faktorja po operaciji.¹⁴

Zdravilo smo dajali v bolusu, pri štirih v trajni infuziji, ki smo jo začeli takoj po koncu operacije. Mnenja o načinu dajanja niso enotna. Obstajajo opazovanja in mnenja, da je nastanek inhibitorja v zvezi z operacijo, ki vedno pomeni stresno aktivacijo imunskega sistema, bolj pogost, če dajemo velike odmerke zdravila v trajni infuziji. Obstajajo tudi nasprotna mnenja in opazovanja. Po drugi strani pa so poročila o večjem tveganju za nastanek inhibitorja v drugi polovici življenja.^{10,15-18} Zaradi majhne pogostosti teh dogodkov bo težko dobiti končno pravilno mnenje, razen če bodo opazovanja v okviru večjih multicentričnih raziskav. Zankrat jih ni, ravnamo po lastnih izkušnjah in znanju.

Za zdravljenje bolnice s pomanjkanjem F VII smo rabili rFVIIa v bolusu, zdravilo smo odmerjali po navodilu proizvajalca.^{19,21,22}

Po operacijah antikoagulacijske profilakse z zdravili nismo predpisali, ker s tem povečamo tveganje za krvavitev. Takšne so tudi osebne izkušnje iz časa pred tokratno raziskavo. Tveganje za trombozo z zvezi z različnimi operacijami in sočasnim zdravljenjem s koncentratami koagulacijskih faktorjev ni znano. Obstajajo le podatki o tveganju za trombozo pri zdravljenju s koncentratami koagulacijskih faktorjev, vendar ne v zvezi z operacijami.²⁰ Izvajali pa smo seveda intenzivno nefarmakološko profilakso tromboze vse do takrat, ko so bolnika odpustili.

Nobeden od operiranih ni doživel tromboze.

Zapleti po operacijah so bili redki – 2,4 % (2/81) in še ti obakrat samo v zvezi z nesporazumom o enem odmerku zdravila. Krvavitev ni imela posledic. Kirurških zapletov ni bilo.

Zdravljenja z operacije odsevajo tako specifična stanja pri skupini oseb z dedno motnjo v koagulaciji, hemofilčno poliartropatijo, kot boleznimi, ki so tudi v drugi populaciji: tumorje (meningeom, tumor v nosni

votlini, pljuč, debelega črevesa), ishemično bolezen srca, poškodbe, kamne v žolčniku in sečilih. Vsa ta stanja se lahko pojavijo v vsaki starosti, vendar pa bolj pogosto v drugi polovici življenja. Vse več oseb z dedno motnjo v koagulaciji je starejših.⁶

Zaključek

Operacije pri osebah z dedno motnjo v koagulaciji predstavljajo vedno poseben izziv. Tveganje za zaplete enako ali manjše kot povprečno. Pogoj je ustrezna raven znanja in organizacije. Zdravljenje s koncentratni je varno (inhibitor), nemedikamentna profilaksa tromboze je učinkovita. Operacije odsevajo specifične (hemofilčna poliartropatija) in splošne probleme starajoče se populacije.

Literatura

- Guidelines for the management of hemophilia. Montreal: World Federation of hemophilia, 2005.
- Goodeve AC, Rosen S, Verbruggen B. Hemophilia A and von Willebrand's disease. *Hemophilia* 2010; 16 (Supl): 579–84.
- Castaman G, Montgomery RR, Meschengieser SS et al. Von Willebrand's disease diagnosis and laboratory issues. *Hemophilia* 2010; 16 (Suppl 5): 61–6.
- Keeney S, Collins P, Cumming A, Goodeve Q, Pasi J. Diagnosis and management of von Willebrand disease in the United Kingdom. *Sem Thromb Hemost* 2011; 37: 488–94.
- Lassila R, Holme PA, Landorph A, Petrini P et al. Nordic hemophilia council's practical guidelines on diagnosis and management of von Willebrand disease. *Sem Thromb Hemost* 2011; 37: 495–502.
- Nolan G. The challenge of an ageing hemophilic population. *Hemophilia* 2010; 16 (Suppl 5): 11–6.
- Berntop E, de Moerloose P, Ljung RC. The role of prophylaxis in bleeding disorders. Review. *Haemophilia* 2010; 16 (Suppl 5): 189–93.
- Fischer K, Pouw ME, Lewandowski D, Janssen MP, van den Berg HM, van Hout BA. A modeling approach to evaluate long-term outcome of prophylactic and on demand treatment strategies for severe hemophilia A. *Haematologica* 2011; 96(5): 738–43.
- Berntop E, Astermark J, Baghaei F et al. Treatment of hemophilia A and B and von Willebrand's disease: summary and conclusions of a systematic review as a part of a Swedish health-technology assessment. *Hemophilia* 2012; 18: 158–65.
- Ghosh K, Shetty S. Immune response to F VIII in hemophilia A: an overview to risk factors. *Clin Rev Allergy Immunol* 2009; 37: 58–66.
- Takedani H. Continuous infusion during total joint arthroplasty in Japanese hemophilia A patients: comparison study among two recombinants and one plasma derived factor VIII. *Hemophilia* 2010; 16: 740–6.
- Hermans C, Altisent C, Batorova A et al.; Eur Hemophilia Therapy Standardisation Board. Replacement therapy for invasive procedures in patients with hemophilia: literature review, European survey and recommendations. *Hemophilia* 2009; 15: 639–58.
- Arval KR, Siriwardena AK, Bolton – Maggs PH, Hay CR, Hill J. General surgery in patients with a bleeding diathesis: how we do it. *World J Surg* 2011; 35: 2603–10.
- Rodriguez-Merchan EC. Surgical wound healing in bleeding disorders. *Haemophilia* 2012; Feb 15. doi: 10.1111/j.1365–2516.2012.02760.x.
- Dingli D, Gastineau DA, Gilchrist GS, Nichols WL, Wilke JL. Continuous factor VIII infusion therapy in patients with hemophilia A undergoing surgical procedures with plasma derived or recombinant factor VIII concentrates. *Hemophilia* 2002; 8: 629–34.
- Eckhardt CL, van den Bom JG, van der Naald M et al. Surgery and inhibitor development in hemophilia A: a systematic review. *J Thromb Hemost* 2011; 9: 1948–58.
- Mausser- Bunschoten EP, Den Uijl IE, Schutgens RE, Roosendaal G, Fischer K. Risk of inhibitor development in mild hemophilia A increases with age. *Hemophilia* 2012; 18: 263–7.
- Klukowska A, Komrska V, Jansen M, Laguna P. Low incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated patients during prophylaxis, on demand treatment and surgical procedures, with Octanate interim report from ongoing prospective clinical study. *Hemophilia* 2011; 17: 399–406.
- Girolami A, Bertozzi I, Rigoni I, Muzzolon R, Vettore S. Congenital F VII deficiency and thrombotic events after replacement therapy. *J Thromb Thrombolysis*. 2011; 32: 362–7.
- Coppola A, Franchini M, Makris M, Santagostino E, Di Minno G, Mannucci PM. Thrombotic adverse events to coagulation factor concentrates for treatment of patients with haemophilia and von Willebrand disease: a systematic review of prospective studies. *Haemophilia*. 2012; Feb 15. doi: 10.1111/j.1365–2516.2012.02758.x.
- Zver S, Andoljšek D. Rekombinantni faktor VIIa – možnost obvladanja neobvladljive kravitve pri kirurških bolnikih, poškodovancih in drugih motnjah hemostaze. *Zdrav Vestn* 2004; 73 (suppl 1): 115–21.
- Andoljšek D, Zver S. Hemofilija z inhibitorji: uporaba rekombinantnega faktorja VIIa. *Zdrav Vestn* 2004; 73 (suppl 1): 123–6.