

Wytyczne postępowania w nabytej hemofilii A

Treatment guidelines for acquired hemophilia A

Jerzy Windyga^{1,2}, Beata Baran², Edyta Odnoczko², Anna Buczma¹, Krzysztof Drews³,
Piotr Laudański⁴, Bronisława Pietrzak⁴, Piotr Sieroszewski⁵

¹Klinika Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

²Zakład Hemostazy i Chorób Metabolicznych Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

³Klinika Perinatologii i Chorób Kobięcych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

⁴I Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

⁵Klinika Perinatologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Wstęp

Krwotoki położnicze i ginekologiczne są nadal częstym i ciężkim powikłaniem występującym u kobiet w wieku rozrodczym oraz okresie pełnej aktywności fizycznej i zawodowej. Problem ten dotyczy nie tylko kobiet w krajach rozwijających się, ale w dobie ciągle narastającego odsetka cięć cesarskich i związanego z tym kilkukrotnie wyższego ryzyka wystąpienia krwotoku okołoporodowego, także krajów wysokorozwiniętych, w tym Polski. Założeniem ekspertów Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization*, WHO) jest ograniczenie globalnego wskaźnika umieralności okołoporodowej z 216 w 2015 roku do 70 na 100 000 żywych urodzeń w 2030 roku [*World Health Statistics 2018. Indicator 3.1.1*] Ograniczenie występowania ciężkich krwotoków i ich powikłań można zrealizować poprzez zapewnienie opieki medycznej personelu medycznego, posiadającego wiedzę odnośnie przyczyn, patomechanizmu i farmakoterapii tych powikłań. Wiadomo, że opracowanie, wprowadzenie i przestrzeganie schematów postępowania w przypadku wystąpienia ciężkich krwotoków przyczynia się w istotny sposób do zmniejszenia liczby powikłań narządowych i zgonów. Według wiedzy autorów niniejszego opracowania wśród przyczyn tego powikłania w położnictwie i ginekologii stosunkowo rzadko brana jest pod uwagę możliwość obecności nabytej hemofilii A.

Nabyta hemofilia A (*acquired haemophilia A*, AHA) jest chorobą autoimmunologiczną wywołaną przez przeciwciała upośledzające funkcję czynnika krzepnie-

cia VIII (factor VIII, FVIII) i prowadzące do zmniejszenia aktywności FVIII w osoczu chorego. Przeciwciała te określa się mianem krążącego antykoagulantu FVIII albo inhibitora FVIII. W przeciwieństwie do wrodzonej hemofilii A, u podłoża której leży mutacja w genie *F8* znajdującym się na chromosomie płciowym X i na którą chorują mężczyźni, nabyta hemofilia A występuje zarówno u kobiet jak i u mężczyzn. Wynikiem zmniejszenia aktywności FVIII w przebiegu AHA jest skłonność do nadmiernych krwawień.

Choć nabyta hemofilia A jest zaliczana do ciężkich skaz krwotocznych, to w około 20–30% przypadków objawia się początkowo jedynie niewielkimi krwawieniami, które nierzadko mogą nawet umknąć uwadze lekarza [1]. Trzeba jednak wyraźnie zaznaczyć, że dopóki wykrywa się inhibitor FVIII we krwi chorego, dopóty chory ten jest zagrożony wystąpieniem ciężkiego, nierzadko śmiertelnego krwotoku.

Współczesna medycyna dysponuje skutecznymi sposobami walki z AHA, dzięki którym jest możliwe opanowanie krwawienia, wyeliminowanie inhibitora i zmniejszenie śmiertelności. Szacowana śmiertelność w przebiegu AHA w latach 80. XX wieku sięgała 42%, podczas gdy obecnie nie przekracza 12% [2].

W niniejszej pracy omówiono zasady rozpoznawania AHA, stosowania leków hemostatycznych w celu hamowania i profilaktyki krwawień oraz eliminacji inhibitora FVIII i obserwacji chorego po uzyskaniu remisji. Szczególną uwagę zwrócono na aspekty ginekologiczno-położnicze związane z rozpoznawaniem i leczeniem pacjentek z AHA.

Adres do korespondencji: Jerzy Windyga, Klinika Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych oraz Zakład Hemostazy i Chorób Metabolicznych Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie, ul. Indry Gandhi 14, 02–776 Warszawa, tel.: 22 3496158, e-mail: jwindyga@ihit.waw.pl

Patofizjologia nabytej hemofilii A

Istotą AHA są zaburzenia układu immunologicznego z wytworzeniem przeciwciał neutralizujących koagulacyjną aktywność czynnika VIII [3]. Mechanizmy odpowiedzialne za załamanie czynności układu immunologicznego w AHA nie zostały jak dotąd w pełni wyjaśnione. Wynikiem niedoboru lub całkowitego braku FVIII w osoczu jest zahamowanie generowania trombiny, czego następstwem jest brak tworzenia skrzepu fibrynowego w miejscach uszkodzenia ściany naczyń, co objawia się wynaczynieniem krwi.

Autoprzeciwciała występujące w nabytej hemofilii A należą najczęściej do immunoglobulin klasy IgG1 i IgG4, które z FVIII wiążą się poprzez epitopy zlokalizowane w jego domenach C2 i A2. Antykoagulacyjny mechanizm działania przeciwciał polega na upośledzeniu oddziaływań FVIII z fosfolipidami (przeciwciała anty-C2), zaburzeniach tworzenia kompleksu wewnątrzpochodnej tenazy (przeciwciała anty-A2), a najprawdopodobniej także na blokowaniu wiązania FVIII z czynnikiem von Willebranda [3, 4].

Kinetyka oddziaływań FVIII z autoprzeciwciałami w AHA jest odmienna od kinetyki oddziaływań FVIII z alloprzeciwciałami we wrodzonej hemofilii A powikłanej obecnością inhibitora czynnika VIII. O ile we wrodzonej hemofilii A alloprzeciwciała całkowicie znoszą aktywność FVIII w osoczu, o tyle w nabytej hemofilii A, nawet przy bardzo dużym mianie autoprzeciwciał w osoczu chorego wykrywa się resztkową aktywność FVIII, która jednak nie chroni pacjentów z AHA przed ciężkimi krwawieniami [5]. Podobnie do alloprzeciwciał przeciwko FVIII, także autoprzeciwciała wobec FVIII nie wiążą komplementu i nie wywołują reakcji alergicznych.

Epidemiologia

Roczną zapadalność na nabytą hemofilię A szacuje się na około 1,5 na milion [6, 7]. Zapadalność na AHA wzrasta wraz z wiekiem, wynosząc około 0,045/milion wśród dzieci poniżej 16 r.ż. i 14,7/milion u osób powyżej 85 r.ż. [6]. Opublikowane kilka lat temu wyniki wielośrodkowego, międzynarodowego, internetowego rejestru EACH2 (*European Acquired Hemophilia Registry*) wykazały, że mediana wieku w chwili rozpoznania AHA wynosi 73,9 lat. W przedziale wiekowym 20–40 lat nabyta hemofilia A jest częściej wykrywana u kobiet niż u mężczyzn [8]. Wzrost zapadalności na AHA wśród młodych kobiet jest ściśle związany z okresem ciąży, a zwłaszcza pierwszymi 6–12 miesiącami po porodzie (patrz niżej – *Nabyta hemofilia A związana z ciążą i porodem*). W starszych grupach wiekowych, AHA jest nieco częściej wykrywana u mężczyzn [1].

U około połowy pacjentów z obecnymi autoprzeciwciałami przeciwko FVIII nie wykrywa się żadnej choroby współistniejącej. Taką postać AHA nazywa się idiopatyczną. W około 35–40% przypadków AHA współistnieje z chorobami autoimmunologicznymi, litymi złośliwymi gu-

zami nowotworowymi, nowotworami hematologicznymi, chorobami alergicznymi i w odpowiedzi na stosowane leki (tab. 1). Pozostałe 10–15% przypadków nabytej hemofilii A wykrywa się, jak już wcześniej wspomniano, m.in. u młodych kobiet w okresie do 12 miesięcy po porodzie.

Obraz kliniczny

W większości przypadków AHA objawia się nagle ciężką skazą krwotoczną, która w ciągu kilku tygodni może prowadzić do zgonu [1, 9]. W odróżnieniu od wrodzonej hemofilii A, w AHA bardzo rzadko obserwuje się samoistne wylewy krwi do stawów. Typowe dla nabytej hemofilii A są za to rozległe wylewy krwi pod skórą (ryc. 1), a także



Rycina 1. Rozległe, samoistne, podskórne wynaczynienia krwi u dwóch kobiet z nabytą hemofilią A (zbiory J. Windygi)

Tabela 1. Stany kliniczne w przebiegu których może rozwinąć się nabyta hemofilia A [1]

Stan kliniczny lub choroba	Szacowana częstość występowania [%]
Bez związku z innymi stanami klinicznymi i chorobami – postać idiopatyczna	51,9
Nowotwór złośliwy	11,8
• lite guzy	8
• nowotwory hematologiczne	3,8
Choroby autoimmunologiczne	11,6
• reumatoidalne zapalenie stawów	4
• inne choroby tkanki łącznej	1,6
• toczeń rumieniowaty układowy	1
• autoimmunologiczne zapalenie tarczycy	0,8
• zespół Sjögrena	0,6
• zespół antyfosfolipidowy	0,4
• inne choroby autoimmunologiczne	3,8
Ciąża i okres 12. miesięcy po porodzie	8,4
Zakażenia	3,8
Związek z lekami	3,4
• antybiotyki beta-laktamowe	0,8
• klopidogrel	0,6
• antybiotyki nie beta-laktamowe	0,4
• interferon	0,4
• niesterydowe leki przeciwzapalne	0,4
• amiodaron	0,2
• rywastygmina	0,2
• sunitynib	0,2
• heparyna	0,2
MGUS	2,6
Polimialgia reumatyczna	2,2
Choroby dermatologiczne	1,4
• łuszczyca	0,6
• pęcherzyca	0,6
• inne	0,2
Związek z transfuzją składników krwi	0,8
Inne choroby	8,2

krwawienia śluzówkowe (z przewodu pokarmowego, dróg moczowych i rodnych), z ran po operacjach chirurgicznych i po zabiegach ekstrakcji zębów (tab. 2). Warto pod-

Tabela 2. Częstość występowania różnych rodzajów krwawień w AHA [7]

Rodzaj krwawienia	Szacowana częstość występowania [%]
Krwiaki podskórne (często rozległe)	61
Do mięśni	26
Wyłącznie podskórne	13
Do przewodu pokarmowego i wewnątrz-brzuszne	13
W układzie moczowo-płciowym	5
Do przestrzeni zaotrzewnowej	5
Do stawów	4
Wewnątrzczaszkowe	< 2
Nie wymagające stosowania leków hemostatycznych	20

kreślić, że u chorych na AHA leczeniu najtrudniej poddają się krwotoki z ran po operacjach chirurgicznych, dlatego u pacjentów z AHA należy unikać inwazyjnych procedur diagnostyczno-terapeutycznych [10]. Dramatyczny przebieg mają krwawienia śródczaszkowe, których zazwyczaj nie udaje się w porę zahamować; na szczęście występują one dość rzadko u chorych na AHA. Bardzo niebezpieczne są krwawienia do mięśni kończyn, których wynikiem może być ucisk krwiaka, zlokalizowanego w przestrzeni anatomicznej ograniczonej powięzią na nerwy i naczynia krwionośne z ich nieodwracalnym uszkodzeniem.

Nabyta hemofilia A związana z ciążą i porodem

Nabyta hemofilia A jest rzadkim powikłaniem ciąży i porodu, gdyż ocenia się, że występuje nie częściej niż w jednym na 350 000 porodów [7]. Choroba może wystąpić natychmiast po porodzie, objawiając się ciężkim krwotokiem z dróg rodnych lub w okresie do 12 miesięcy po urodzeniu dziecka i wówczas dominującym objawem są rozległe podskórne wynaczynienia krwi, którym mogą towarzyszyć mniej lub bardziej nasilone krwotoki śluzówkowe. Opublikowane w 2003 roku dane rejestru włoskiego wskazują, że nabyta hemofilia rozwija się najczęściej po upływie (mediana) 60 dni od porodu [11]. Z kolei w rejestrze EACH2, nabytą hemofilię wykrywano w okresie 7 – 355 dni (przedział międzykwartylowy, [interquartile range, IQR] 21–120 dni) (mediana 89 dni) po porodzie, a skaza krwotoczna objawiała się najczęściej rozległym podskórnym wynaczynieniem krwi (45%), krwawieniem śluzówkowym (43%), krwakiem śródmięśniowym lub krwawieniem zaotrzewnowym (33%), a jedynie 2 kobiety doznały krwawień do stawów [12]. U 45% kobiet wystąpiły krwawienia samoistne, zaś u 55% – pourazowe [12].

Pośród krwawień pourazowych dominowały krwawienia okołoporodowe (34% wszystkich krwawień) i związane z zabiegiem chirurgicznym (9% wszystkich krwawień) [12]. Co ważne, spośród 42 kobiet włączonych do rejestru EACH2, u 8 (19%) objawy AHA ujawniły się jeszcze przed porodem [12]. Dane z rejestru EACH2 wskazują na istotne opóźnienie w postawianiu ostatecznego rozpoznania AHA związanej z ciążą i położeniem; mediana czasu między pierwszymi objawami skazy krwotocznej a potwierdzeniem rozpoznania AHA wyniosła 6 dni (u co 4 kobiety było to 21 dni) [12].

Bazując na danych z piśmiennictwa sprzed około 20 lat można założyć, że u około 70% pacjentek z AHA związaną z ciążą/położeniem można spodziewać się samostnej remisji choroby [13, 14]. Jeśli jednak do remisji nie dochodzi, a skaza krwotoczna ma ciężki przebieg, należy włączyć odpowiednie leczenie hemostatyczne i immunosupresyjne. W rejestrze EACH2, 39 spośród 42 kobiet z AHA związaną z ciążą i porodem wymagało leczenia immunosupresyjnego [12]. W opinii części klinicystów eradykacja inhibitora FVIII za pomocą leków immunosupresyjnych u kobiety z nabytą hemofilią A po porodzie jest często trudniejsza niż w idiopatycznej postaci choroby, bądź w AHA na podłożu innych chorób i stanów klinicznych [7]. Opinia ta stoi w sprzeczności z wynikami rejestru EACH2, z których wynika, że zastosowanie kortykosteroidów w monoterapii doprowadziło do wyeliminowania inhibitora FVIII u 74% kobiet z AHA związanym z ciążą, czyli w nie mniejszym odsetku niż w innych grupach pacjentów z AHA [12].

W rejestrze EACH2 pierwiastki stanowiły 74% wszystkich kobiet, u których rozwinęła się AHA związana z ciążą i porodem [12]. Ponadto, wszystkie kobiety w rejestrze EACH2, u których wystąpiła AHA związana z ciążą i porodem nie były obciążone innymi poważnymi chorobami lub stanami klinicznymi, które mogłyby tłumaczyć wystąpienie AHA [12]. Dane te pozostają w zgodzie z wynikami innych badań. Końcowa ocena stanu zdrowia kobiet z AHA związaną z ciążą i porodem, objętych obserwacją w ramach rejestru EACH2 została przeprowadzona (mediana) 406 dni (IQR 221–817 dni) od wystąpienia pierwszych objawów AHA [12]. W tym czasie wszystkie kobiety żyły i 36 spośród 42 (86%) osiągnęło całkowitą remisję. Wyniki te świadczą o lepszym rokowaniu u kobiet z AHA związaną z ciążą i porodem w porównaniu do kobiet z AHA na innym tle niż ciąża i poród [12]. Rejestr EACH2 nie dostarcza informacji na temat kolejnych ciąży w omawianej grupie 42 kobiet.

W jednej pracy opisano zmniejszenie aktywności FVIII we krwi noworodka urodzonego przez kobietę z AHA w następstwie przeszłożykowego transferu przeciwciał przeciwko FVIII [15]. U noworodka wystąpiły objawy skazy krwotocznej wymagające zastosowania leczenia hemostatycznego [15].

Wyniki badań laboratoryjnych

U osoby z AHA stwierdza się zwykle 2–3-krotne przedłużenie czasu częściowej tromboloplastyny po aktywacji (*activated partial thromboplastin time, APTT*), przy prawidłowych wartościach czasów protrombinowego (*prothrombin time, PT*), trombinowego (*thrombin time, TT*), okluzji (*closure time, CT*) w PFA-100/-200® (*platelet function analyzer*, analizator funkcji płytek krwi) oraz przy prawidłowej liczbie płytek krwi i stężeniu fibrynogenu mieszczącym się w zakresie normy (tab. 3). Taka konstelacja wyników badań występuje jeszcze tylko we wrodzonych niedoborach czynników krzepnięcia VIII, IX, XI i XII oraz w przypadku obecności w badanym osoczu antykoagulantu toczeniowego (*lupus anticoagulant, LA*), który nie jest skierowany przeciwko czynnikowi krzepnięcia lecz przeciwko fosfolipidom i nie wywołuje skłonności do krwawień lecz predysponuje do zakrzepów. Jeśli przyczyną przedłużonego APTT jest obecność w próbce krwi heparyny niefrakcjonowanej, czas trombinowy jest znacznie wydłużony lub nieoznaczalny. Potwierdzeniem obecności krążącego antykoagulantu jest przedłużony APTT mieszaniny równych objętości osocza badanego i osocza prawidłowego (brak korekcji APTT, czyli dodatni wynik testu na obecność krążącego antykoagulantu). Dodatni wynik testu na obecność krążącego antykoagulantu uzyskuje się zarówno w przypadku inhibitora FVIII, jak i LA, czy inhibitora skierowanego wobec innych czynników krzepnięcia niż FVIII. Wobec tego w celu potwierdzenia, że krążący antykoagulant jest skierowany wobec FVIII należy oznaczyć aktywność czynnika VIII. Aktywność FVIII u zdrowych osób mieści się w przedziale 50–150 j.m./dl (50–150% normy), zaś u pacjentów z AHA zawiera się w przedziale 0–20 j.m./dl. Ostatnim etapem laboratoryjnej diagnostyki inhibitora FVIII jest oznaczenie jego miana wyrażanego w jednostkach Bethesda (j.B./ml) [16–18].

Warto w tym miejscu podkreślić, że diagnostykę laboratoryjną w kierunku inhibitora FVIII należy prowadzić w próbkach krwi pobranych przed włączeniem leków hemostatycznych (patrz niżej). W następstwie podania leków hemostatycznych, u niektórych pacjentów z AHA dochodzi do skrócenia lub nawet znormalizowania APTT, co fałszuje wyniki badań laboratoryjnych i może prowadzić do błędnego wykluczenia AHA jako przyczyny skazy krwotocznej (ryc. 2).

Ponieważ proces diagnostyczny AHA obejmuje analizę obrazu klinicznego i wyników specjalistycznych badań laboratoryjnych, autorzy niniejszej pracy wskazują na konieczność ścisłej współpracy zespołu lekarskiego i zespołu diagnostów laboratoryjnych w celu optymalizacji tego procesu.

Postępowanie lecznicze

Strategia postępowania z chorym na nabytą hemofilią A obejmuje dwa główne cele: doraźny, którym jest

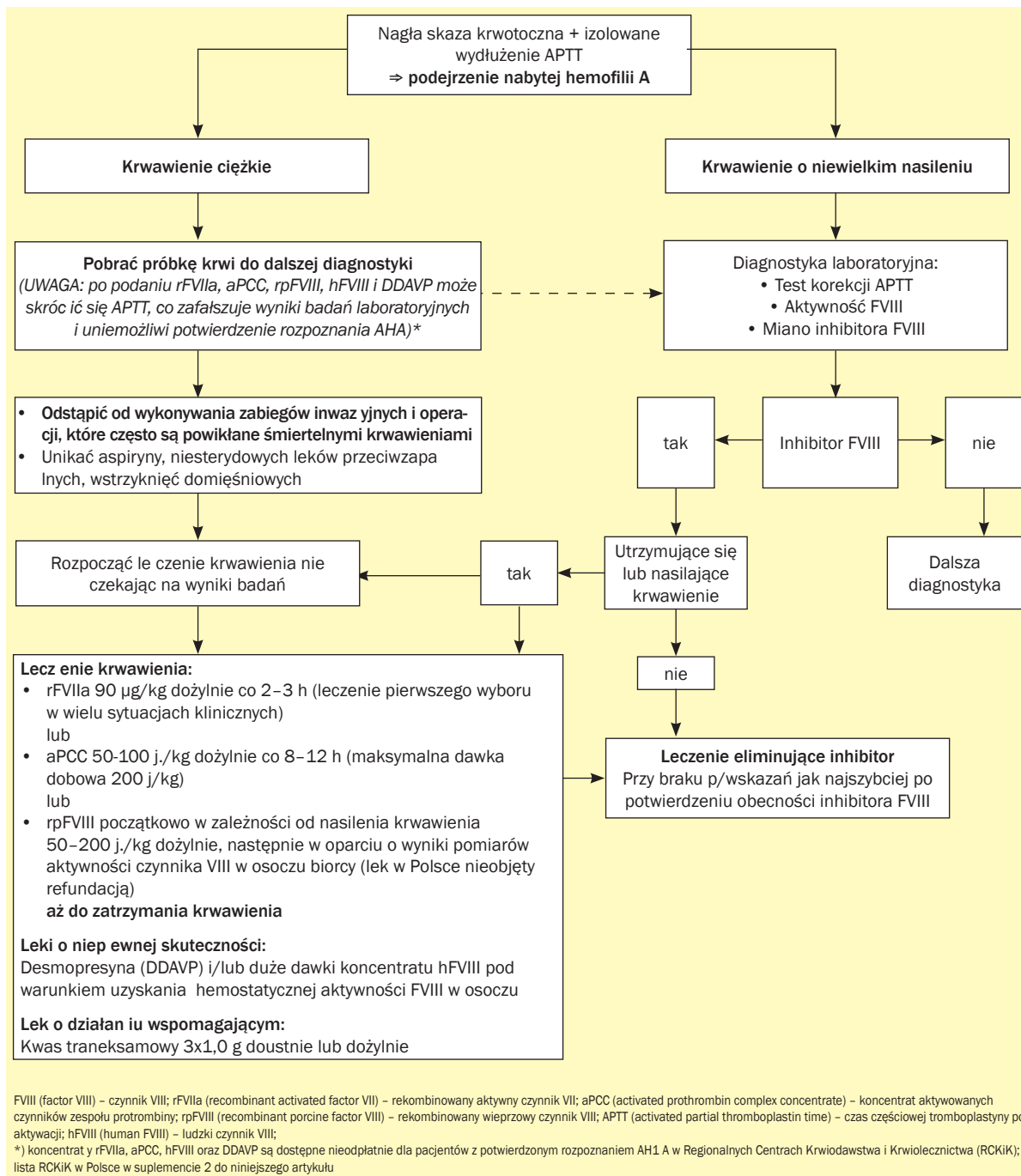
Tabela 3. Diagnostyka różnicowa przyczyn wydłużenia APTT

Przyczyna Parametr	Czasz krzepnięcia			Płytki krwi	FIB.	Aktywność czynników krzepnięcia					Test korekcji APTT*	Inhibitor > 0,5 j.B./ml	Obraz kliniczny
	APTT	PT	TT			FVIII	FIX	FXI	FXII	VWF			
Nabyta hemofilia A	↑	N	N	N	N	↓	N	N	N	N	dodatni	obecny inhibitor FVIII	nagle wystąpienie skazy krwotocznej
Hemofilia A	↑	N	N	N	N	↓	N	N	N	N	ujemny	nieobecny	skaza krwotoczna
Hemofilia A powikłana inhibitorem	↑	N	N	N	N	↓	N	N	N	N	dodatni	obecny inhibitor FVIII	dotychczasowe leczenie nieskuteczne
Choroba von Willebranda typ 3	↑	N	N	N	N	↓	N	N	N	↓	ujemny	nieobecny	skaza krwotoczna
Hemofilia B	↑	N	N	N	N	N	↓	N	N	N	ujemny	nieobecny	skaza krwotoczna
Hemofilia B powikłana inhibitorem	↑	N	N	N	N	N	↓	N	N	N	dodatni	obecny inhibitor-FIX	dotychczasowe leczenie nieskuteczne
Niedobór FXI	↑	N	N	N	N	N	N	↓	N	N	ujemny	nieobecny	skaza krwotoczna
Niedobór FXII	↑	N	N	N	N	N	N	N	↓	N	ujemny	nieobecny	bez objawów skazy krwotocznej
Antykoagulant tocznia (LA)	↑	N	N	N	N	N lub ↓ [#]	N lub ↓ [#]	N lub ↓ [#]	N lub ↓ [#]	N	dodatni	nieobecny ^{*)}	bez objawów skazy krwotocznej/ niekiedy zakrzepica
Obecność heparyny	↑	N lub ↑	↑	N	N	N lub ↓	N lub ↓	N lub ↓	N lub ↓	N	dodatni	nieobecny ^{*)}	możliwe objawy skazy krwotocznej
Niedobór czynników zależnych od witaminy K/ Przedawkowanie VKA	N lub ↑	↑	N lub ↑	N	N lub ↓	N lub ↓	↓	N lub ↓	N lub ↓	N	ujemny	nieobecny	możliwe objawy skazy krwotocznej
Zaawansowane choroby wątroby	↑	↑	↑	N	↓	N lub ↓	N lub ↓	N lub ↓	N lub ↓	N	ujemny	nieobecny	możliwe objawy skazy krwotocznej
DIC	N lub ↑	N lub ↑	N lub ↑	↓	N lub ↓	N lub ↓	N lub ↓	N lub ↓	N lub ↓	N lub ↓	ujemny	nieobecny	możliwe objawy skazy krwotocznej

) dodatni test korekcji oznacza obecność inhibitora; APTT (activated partial thromboplastin time) – czas częściowej trombolastyny po aktywacji; PT (prothrombin time) – czas protrombinowy; TT (thrombin time) – czas trombinowy; FIB – fibrynogen; VWF (von Willebrand factor) – czynnik von Willebranda; F (factor) – czynnik; LA (lupus anticoagulant) – antykoagulant toczniowy; N – wynik w zakresie wartości referencyjnych; ↑ – wynik powyżej zakresu wartości referencyjnych; ↓ – wynik poniżej zakresu wartości referencyjnych; DIC (disseminated intravascular coagulation) – rozsiane krzepnięcie wewnątrzkrążeniowe; [#]) antykoagulant tocznia może interferować z oznaczeniami aktywności czynników krzepnięcia dając fałszywie obniżone lub podwyższone wyniki; wykonanie ponownego pomiaru w próbkach rozcieńczonego osocza pacjenta pozwala na eliminację interferencji ze strony LA; VKA (vitamin K antagonist) – antagonisty witaminy K; ^{)}) antykoagulant tocznia oraz heparyny (w znacznie mniejszym stopniu) mogą interferować w oznaczenia inhibitora dając fałszywie dodatnie wyniki (miano inhibitora > 0,5 j.B./ml)

hamowanie i profilaktyka krwawień, oraz ostateczny, polegający na eliminacji inhibitora, czyli uzyskaniu całkowitej remisji, często oznaczającej wyleczenie (ryc. 2). W nielicznych przypadkach AHA bez towarzyszącej skazy

krwotocznej, postępowanie będzie się ograniczało do eliminacji inhibitora. Szybkie wykrycie i właściwe leczenie chorób współistniejących może zwiększyć szanse uzyskania remisji AHA.



Rycina 2. Algorytm postępowania z chorym na nabytą hemofilię A [10]

Leki hemostatyczne

Inaczej niż we wrodzonej hemofilii A, w AHA nie ma ścisłej zależności między aktywnością FVIII w osoczu a nasileniem skazy krwotocznej. Dlatego nawet przy bardzo małym mianie inhibitora i kilku-, kilkunastoprocentowej resztkowej aktywności FVIII w osoczu, najlepszym sposobem hamowania krwawień w przebiegu AHA nie jest przetaczanie koncentratu ludzkiego czynnika VIII (*human*

FVIII, hFVIII) lecz stosowanie tak zwanych czynników omijających (*by-passing agents, BPA*), to jest rekombinowanego aktywowanego czynnika VII (*recombinant activated factor VII, rFVIIa*) lub aktywowanych czynników zespołu protrombiny (*activated prothrombin complex concentrate, aPCC*) (tab. 4). Koncentraty te aktywują krzepnięcie krwi z pominięciem etapu zależnego od czynnika VIII, stąd ich nazwa – czynniki omijające. Skuteczność rFVIIa i aPCC w hamowaniu krwawień w przebiegu nabytej

Tabela 4. Leki stosowane w hamowaniu krwawień w przebiegu nabytej hemofilii A

Lek	Dawkowanie
rFVIIa	≥ 90 mg/kg i.v. co 2-3 h w przypadku ciężkiego krwawienia z możliwością wydłużenia odstępów między wstrzyknięciami do 4-6-12-24 h
aPCC	50–100 j./kg i.v. co 8–12 h (maksymalnie 200 j./kg/dobę)
rpFVIII	Jeśli nieobecne przeciwciała przeciwko rpFVIII: początkowo 50–100 j./kg, następnie pod kontrolą aktywności czynnika VIII w osoczu*; Jeśli obecne przeciwciała przeciwko rpFVIII: początkowo 200 j./kg jeśli krwawienie jest ciężkie lub 50–100 j./kg jeśli krwawienie ma łagodniejszy przebieg; następnie pod kontrolą aktywności czynnika VIII w osoczu*;
Koncentrat ludzkiego czynnika VIII ⁺	50–100 j./kg i.v. co 8–12 h lub w ciągłym wlewie dożylnym pod kontrolą aktywności czynnika VIII w osoczu
Desmopresyna ⁺	0,3–0,4 mg/kg (w 100 ml 0,9% NaCl) we wlewie dożylnym trwającym min. 30 min., powtarzanym w razie potrzeby co 24 h pod kontrolą aktywności czynnika VIII w osoczu
Kwas traneksamowy (leczenie wspomagające)	1,0 g co 8 h doustnie lub dożylnie

⁺) leki o niepewnej skuteczności i ograniczonym zastosowaniu w nabytej hemofilii A;

*) oznaczenie aktywności wieprzowego FVIII w osoczu biorcy powinno się wykonywać często, tj. co 2–3 h zwłaszcza w początkowej fazie leczenia i gdy krwawienie jest ciężkie

rFVIIa (recombinant activated factor VII) – rekombinowany aktywowany czynnik VII; aPCC (activated prothrombin complex concentrate) – koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny; rpFVIII (recombinant porcine factor VIII) – rekombinowany wieprzowy czynnik VIII; i.v. (intravenously) – dożylnie

hemofilii A potwierdzono wynikami badań klinicznych [1, 19–24]. Największą wadą obu leków jest brak możliwości laboratoryjnej kontroli ich skuteczności. Nie można także zapomnieć o ryzyku powikłań zakrzepowych na jakie narażają oba leki, zwłaszcza u osób starszych ze współistniejącymi czynnikami ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (*venous thromboembolism, VTE*) i/lub tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej (*arterial thromboembolism, ATE*). Z chwilą uzyskania remisji, czyli wyeliminowania inhibitora powinno się natychmiast odstąpić od stosowania BPA. Leki przeciwzakrzepowe są przeciwwskazane u pacjentów z AHA, ale po wyeliminowaniu inhibitora można je bezpiecznie stosować, jeżeli zachodzi taka konieczność.

W przypadku braku skuteczności klinicznej rFVIIa i aPCC stosowanych w monoterapii, można zastosować naprzemiennie rFVIIa i aPCC (tak zwana terapia sekwencyjna). Terapia sekwencyjna naraża na wystąpienie powikłań zakrzepowo-zatorowych dlatego powinna być stosowana wyłącznie przez lekarza hematologa doświadczonego w leczeniu pacjentów ze skazami krwotocznymi [25, 26].

W ostatnim czasie wprowadzono do leczenia kolejny lek do hamowania krwawień w AHA – rekombinowany wieprzowy czynnik VIII (*recombinant porcine VIII – rpFVIII*) [27, 28]. Lek ten wykazuje aktywność koagulacyjną zbliżoną do ludzkiego FVIII, a równocześnie – w większości przypadków – nie jest neutralizowany przez przeciwciała przeciwko ludzkiemu FVIII. Największą zaletą rpFVIII w porównaniu do rFVIIa i aPCC jest możliwość laboratoryjnego monitorowania aktywności czynnika VIII w osoczu chorego na AHA i dobieranie dawki

rpFVIII w oparciu o wyniki tych oznaczeń. Przed włączeniem rpFVIII należy upewnić się, że w osoczu pacjenta z AHA nie występują tak zwane przeciwciała krzyżowe, które neutralizują zarówno hFVIII, jaki rpFVIII. Jeśli takie przeciwciała są obecne, wówczas trzeba zastosować bardzo duże dawki rpFVIII i upewnić się, że uzyskano odpowiednią (hemostatyczną) aktywność FVIII w osoczu. Przy dużym mianie przeciwciał przeciwko wieprzowemu FVIII, stosowanie rpFVIII może okazać się nieskuteczne. Wieprzowy rekombinowany FVIII jest w Polsce zarejestrowany, ale jak dotąd jego stosowanie nie zostało objęte refundacją Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

W wyjątkowych przypadkach AHA o małym mianie inhibitora wobec FVIII i krwawieniu o niewielkim nasileniu skuteczne może okazać się zastosowanie koncentratu ludzkiego FVIII lub desmopresyny pod kontrolą aktywności czynnika VIII w osoczu (zwykle zaleca się utrzymywanie aktywności FVIII powyżej 50 j.m./dl). Dane rejestru EACH2 wskazują, że hamowanie krwawień z zastosowaniem BPA jest znacznie skuteczniejsze w porównaniu do stosowania koncentratu hFVIII i desmopresyny [2, 27, 29, 30].

Lekiem skutecznie hamującym krwawienia śluzówkowe jest kwas traneksamowy (*tranexamic acid, TxA*). U dorosłych podaje się go w dawce 1,0 g co 8 h doustnie lub dożylnie, rzadziej miejscowo. Lek jest przeciwwskazany u osób z aktywnym krwawieniem z dróg moczowych z powodu zagrożenia pojawienia się skrzepów blokujących odpływ moczu. Kwas traneksamowy ma w AHA status leku wspomagającego. Można stosować go równocześnie z rFVIIa, aPCC, hFVIII i rpFVIII. Wyrażane wcześniej obawy o istotny wzrost ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-

-zatorowych u pacjentów otrzymujących równocześnie aPCC i TxA zostały rozwiązane po opublikowaniu pozytywnych doświadczeń kilku zespołów badawczych [31, 32].

Inną opcją terapeutyczną wykorzystywaną u pacjentów z AHA jest immunoabsorpcja połączona z dożylnym przetaczaniem dużych dawek koncentratu hFVIII pod kontrolą aktywności FVIII w osoczu [2]. Wedle wiedzy autorów niniejszej pracy, w Polsce nie wykonuje się zabiegów immunoabsorpcji, zaś dane piśmiennictwa wskazują, że ta opcja terapeutyczna jest dostępna w nielicznych ośrodkach w Europie [2].

Postępowanie zmierzające do zatrzymania krwawienia u kobiety z AHA w okresie okołoporodowym jest takie samo jak w pozostałych grupach pacjentów z AHA. Dane z rejestru EACH2 wykazały dużą skuteczność BPA w hamowaniu krwawień w przebiegu AHA związanej z ciążą i porodem [12].

Choć zgodnie z danymi rejestru EACH2, BPA pozwalają skutecznie zahamować krwawienie u ponad 93% pacjentów z AHA, to jednak zaleca się unikanie przeprowadzania planowych zabiegów inwazyjnych i operacji chirurgicznych w tej grupie chorych [2]. Zalecenie to wynika z obserwacji, że pomimo zastosowania optymalnego leczenia przeciwkrwotocznego, zabiegi inwazyjne (w tym wprowadzanie cewników do dużych naczyń krwionośnych) u chorych na AHA może być powikłane dużym, trudnym do opanowania krwawieniem, które może doprowadzić nawet do zgonu chorego. Jeżeli jednak odroczenie zabiegu inwazyjnego lub operacji chirurgicznej jest niedopuszczalne ze względów medycznych, sposób postępowania w okresie okołozabiegowym należy ustalić z hematologiem – ekspertem w leczeniu pacjentów ze skazami krwotocznymi. Dawkowanie BPA w takiej sytuacji nie różni się od dawkowania BPA w ostrobie zabiegów inwazyjnych przeprowadzanych u chorych na wrodzoną hemofilię A powikłaną inhibitorem FVIII [25].

Zgodnie z zapisami Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019–2023, koncentraty rFVIIa, aPCC, hFVIII, jak również DDAVP są dostępne nieodpłatnie dla pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem AHA w Regionalnych Centrach Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa (RCKiK) [33]. Listę RCKiK zawiera załącznik 1 do niniejszego artykułu.

Eliminacja inhibitora

W celu wyeliminowania autoprzeciwciał przeciwko FVIII stosuje się leki immunosupresyjne [2, 9, 11, 27, 29, 30, 34]. Leczenie immunosupresyjne włącza się jak najszybciej po ustaleniu rozpoznania nabytej hemofilii A, choć nigdy nie można bagatelizować ewentualnych przeciwwskazań do tej formy terapii. Nie można także zapominać, że z leczeniem immunosupresyjnym wiąże się niemałe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych,

między innymi mielosupresji i ciężkich zakażeń, które są szczególnie groźne u osób w podeszłym wieku, stanowiących większość pacjentów z nabytą hemofilią A. Tym niemniej, w rejestrze EACH2 trzy młode kobiety z AHA związanej z ciążą i porodem rozwinęły powikłania po zastosowaniu immunosupresji – u dwóch pacjentek wystąpiła cukrzyca posterydowa, zaś u jednej – zakażenie [12].

Większość autorów zaleca w pierwszej linii leczenia immunosupresyjnego kortykosteroidy lub kortykosteroidy z cyklofosfamidem (tab. 5) [1, 2, 9, 11, 27, 29, 30, 34–39]. Zwykle podaje się doustnie prednizo(lo)n w dawce 1 mg/kg/dobę przez 4–6 tygodni, ewentualnie z cyklofosfamidem w dawce 1–2 mg/kg/dobę także doustnie, maksymalnie przez 6 tygodni. Przy takim leczeniu remisję, definiowaną jako zwiększenie aktywności FVIII powyżej 50 j.m./dl i obniżenie miana inhibitora poniżej progu detekcji, to jest 0,6 j.B./ml uzyskuje się u około 70% pacjentów. W rejestrze EACH2, w chwili zakończenia obserwacji, której mediana wyniosła 258 dni (IQR 74–685 dni) 72,6% pacjentów z AHA uzyskało całkowitą remisję choroby, 11,8% pacjentów znormalizowało aktywność FVIII, ale wciąż przyjmowało leki immunosupresyjne, u 10% nie udało się wyeliminować inhibitora FVIII, zaś status inhibitora FVIII u 6,6% pacjentów był nieznany [1].

U chorych, u których po 4–6 tygodniach stosowania takiego leczenia nie uzyskano remisji zaleca się podjęcie drugiej próby wyeliminowania inhibitora. Obecnie przeważa pogląd, że w leczeniu drugo-liniowym warto sięgnąć po rytuksymab w standardowej dawce 375 mg/m²/tydzień przez kolejne 4 tygodnie (z powodzeniem stosowano także mniejsze dawki) [40, 41]. Niestety, stosowanie rytuksymabu u pacjentów z AHA nie jest w Polsce objęte refundacją NFZ. Inne opcje terapeutyczne obejmują stosowanie cyklosporyny, takrolimusu, azatiopryny, winkrystyny i mykofenolanu mofetylu oraz terapię skojarzoną obejmującą kilka leków immunosupresyjnych podawanych równocześnie, na przykład cyklofosfamid + winkrystyna + prednizon [42–46]. W opinii niektórych badaczy, równoczesne stosowanie leków immunosupresyjnych i dożylnych wstrzyknięć koncentratu hFVIII przyczynia się do skrócenia czasu potrzebnego do wyeliminowania inhibitora. Taki schemat leczenia, opracowany przez autorów węgierskich, a opierający się na programach immunotolerancji stosowanych we wrodzonej hemofilii A powikłanej alloprzeciwciałami wobec FVIII, określa się mianem *Programu Budapeszt* (tab. 5) [47].

Postępowanie zmierzające do wyeliminowania inhibitora FVIII u kobiety z AHA w okresie okołoporodowym opiera się na takich samych zasadach, jakie obowiązują w pozostałych grupach pacjentów z AHA z jednym wyjątkiem; mianowicie u młodych pacjentek w wieku rozrodczym unika się stosowania leków cytotoksycznych

Tabela 5. Leki stosowane w celu eliminacji autoprzeciwciał przeciwko czynnikowi VIII

Lek	Sugerowane dawkowanie
Prednizo(lo)n*	1 mg/kg/d doustnie przez maks. 4–6 tyg.
Cyklofosfamid*	1,5–2,0 mg/kg/d doustnie przez maks. 4–6 tyg.
Rituximab	375 mg/m ² dożylnie 1x w tyg. (przez 4 kolejne tygodnie) (mniejsze dawki mogą okazać się skuteczne)
Azatiopryna	2 mg/kg/d doustnie (maksymalna dawka dobową 150 mg)
Cyklosporyna	5 mg/kg/d doustnie przez 6 dni, następnie 2,5–3 mg/kg/d doustnie pod kontrolą stężenia w surowicy, które powinno wynosić 100–200 ng/ml
IVIg [†]	0,3–0,4 g/kg/d dożylnie przez 5 dni lub 1g/kg/d dożylnie przez 2 dni
Winkrystyna [‡]	1 mg/m ² dożylnie (maksymalna jednorazowa dawka – 2 mg), 4–6 podań w odstępach 7-dniowych (maksymalna dawka sumaryczna 6 mg)
2-CDA	0,1 mg/kg w 24-godzinny wlew dożylny trwającym 7 dni lub 0,14 mg/kg w 2-godzinny wlew dożylny przez 5 dni
Mykofenolan mofetylu	1000 mg co 12h doustnie przez co najmniej 3–4 tygodnie
Immunotolerancja (Program „Budapeszt”)	FVIII (dożylnie) 30 j.m./kg co 24 h przez pierwszy tydzień, 20 j.m./kg co 24 h przez drugi i 15 j.m./kg co 24 h przez trzeci tydzień + cyklofosfamid (dożylnie) 200 mg/d do łącznej dawki 2–3 g + metylprednizolon (dożylnie) 100 mg/d przez pierwszy tydzień i w stopniowo zmniejszających się dawkach przez kolejne dwa tygodnie

*[†]) w leczeniu pierwszej linii zaleca się stosowanie prednizonu lub równoczesne stosowanie prednizonu i cyklofosfamidu w dawkach wskazanych w tabeli

[†]) najczęściej z cyklofosfamidem i/lub prednisonem

[‡]) nie zalecane w monoterapii

d – doba; IVIg – intravenous immunoglobulins, dożylnie immunoglobuliny; 2-CDA – 2-chlorodeoxyadenosine, FVIII (factor VIII) – czynnik VIII

(na przykład cyklofosfamidu) [2, 12]. Dane z rejestru EACH2 wykazały dużą skuteczność leków immunosupresyjnych (w tym monoterapii kortykosteroidami) w eliminowaniu inhibitora FVIII w przebiegu AHA związanej z ciążą i porodem [12].

Obserwacja po uzyskaniu remisji

Po uzyskaniu remisji pacjent powinien być obserwowany przez 2 lata pod kątem ewentualnego nawrotu choroby [2, 27, 29, 30]. Aktywność FVIII powinno się oznaczać raz na miesiąc przez pierwsze pół roku od uzyskania remisji, potem co 2–3 miesiące przez kolejne pół roku i następnie co 6 miesięcy przez kolejny rok. Szacuje się, że do nawrotu AHA dochodzi u około 20% pacjentów, którzy osiągnęli remisję po pierwszym kursie leczenia immunosupresyjnego [5]. W takich przypadkach należy podjąć kolejną próbę eliminacji inhibitora, przy czym można wykorzystać te same leki immunosupresyjne, które zapewniły pierwszą remisję. Jeżeli leczenie immunosupresyjne jest całkowicie nieskuteczne, pozostaje obserwacja i leczenie krwawień. Przy bardzo nasilonej skazie krwotocznej można rozważyć przedłużoną profilaktykę z zastosowaniem koncentratów omijających inhibitor [23, 48].

W starszych pracach wskazywano na niewystępowanie nawrotów AHA w kolejnych ciążach, jednak ostatnio

opisano takie przypadki [14, 49–51]. Wobec powyższego, jeśli kobieta z pozytywnym wywiadem AHA związanej z ciążą i porodem planuje kolejną ciążę, należy objąć ją specjalistyczną (ginekologiczno-hematologiczną) opieką, w ramach której będzie możliwe monitorowanie układu hemostazy pod kątem wykrycia inhibitora FVIII.

Rokowanie co do przeżycia w nabytej hemofilii A

Rokowanie w AHA zależy od rodzaju i przebiegu chorób współistniejących, od nasilenia krwawień oraz szybkości postawienia rozpoznania i włączenia właściwego leczenia przeciwwkrwotocznego i immunosupresyjnego [30].

W rejestrze EACH2 analiza przeżywalności objęła grupę 331 pacjentów z AHA; mediana czasu obserwacji wyniosła 258 dni (IQR 74–685). Ocena końcowa wykazała, że przeżyło 61,2% pacjentów, zmarło 27,9% chorych, przy czym mediana czasu między rozpoznaniem AHA a zgonem wyniosła 75 dni (IQR 25–240 dni), zaś los 10,9% pacjentów pozostał nieznany [1]. Dane tego rejestru wykazały, że niezależnymi czynnikami ryzyka zgonu chorych na AHA są: starszy wiek, mniejsze stężenie hemoglobiny w chwili rozpoznania AHA, współistnienie choroby nowotworowej oraz niepowodzenie w wyeliminowaniu inhibitora FVIII [1]. Z kolei płeć, aktywność FVIII w chwili rozpoznania AHA oraz miano

inhibitora FVIII w chwili rozpoznania AHA nie miały istotnego statystycznie wpływu na przeżywalność chorych [1].

Zgon z powodu krwawienia wystąpił u 3% pacjentów objętych obserwacją w ramach rejestru EACH2 [1]. Co ciekawe, nadmierne krwawienie stanowiło (tylko) 16% wszystkich zgonów w analizowanej grupie. Najczęstszą przyczyną zgonu w omawianej grupie była choroba podstawowa, odpowiedzialna za 45% wszystkich zgonów (9% pacjentów objętych obserwacją) w rejestrze EACH2. Powikłania immunosupresji odpowiadały, podobnie jak krwotoki, za zgony 3% wszystkich pacjentów obserwowanych w rejestrze EACH2.

Podsumowanie

Poniżej przedstawiono główne zasady postępowania diagnostycznego i leczniczego w AHA:

1. Nagłe wystąpienie skazy krwotocznej z towarzyszącym izolowanym wydłużeniem APTT u osoby, która uprzednio nie wykazywała nadmiernej skłonności do krwawień, powinno nasunąć podejrzenie nabytej hemofilii A.
2. Na nabytą hemofilię A chorują przede wszystkim osoby starsze oraz pacjenci obciążeni chorobami autoimmunologicznymi lub nowotworem złośliwym, ale w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia AHA znajdują się też młode kobiety w okresie do 12 miesięcy po porodzie.
3. U młodych kobiet z rozpoznanymi chorobami autoimmunologicznymi należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia AHA w okresie okołoporodowym i proponować im opiekę podczas ciąży oraz porodu i połoгу w ośrodku dysponującym możliwością monitorowania układu hemostazy.
4. Niezależnie od wieku, u kobiet z obecnością chorób autoimmunologicznych i złośliwych nowotworów, u których występują przedłużające się krwawienia z dróg rodnych należy brać pod uwagę możliwość AHA i wykonać podstawowe badania układu krzepnięcia. W przypadku stwierdzenia wydłużonego APTT należy wykonać diagnostykę w kierunku AHA.
5. Choć AHA jest zaliczana do ciężkich skaz krwotocznych, w około 30% przypadków objawy choroby są utajone lub skąpe, co może utrudnić szybkie postawienie właściwej diagnozy.
6. Laboratoria hemostazy powinny opracować i stosować w codziennej praktyce algorytm postępowania w przypadku wykrycia izolowanego wydłużenia APTT. W algorytmie tym powinno się uwzględnić obraz kliniczny (występowanie bądź niewystępowanie objawów skazy krwotocznej) oraz wykonanie testu korekcji APTT w mieszaninie osocza badanego i prawidłowego, którego wynik wskazuje na obecność bądź nieobecność krążącego antykoagulantu.
7. Zabiegi inwazyjne i operacje chirurgiczne narażają chorych na AHA na wystąpienie niekontrolowanego krwotoku, nawet pomimo stosowania właściwych leków hemostatycznych w odpowiednich dawkach. Dlatego zaleca się unikanie wszelkich planowych zabiegów inwazyjnych w tej grupie chorych do czasu wyeliminowania inhibitora FVIII. Jeżeli odroczenie zabiegu inwazyjnego nie jest możliwe, to o sposobie postępowania przeciwkrwotocznego powinien decydować hematolog doświadczony w leczeniu pacjentów ze skazami krwotocznymi.
8. Strategia postępowania z chorym na AHA obejmuje opanowanie krwawienia, wyeliminowanie inhibitora FVIII oraz zwalczanie chorób współistniejących, w tym przede wszystkim tych, które mogły sprzyjać powstaniu inhibitora FVIII.
9. Lekami hemostatycznymi pierwszego wyboru są tak zwane czynniki omijające inhibitor, to jest rFVIIa i aPCC. Desmopresyna i koncentrat ludzkiego czynnika VIII są mniej skuteczne niż leki omijające. Rekombinowany wieprzowy czynnik VIII nie jest objęty refundacją NFZ. Lekiem wspomagającym jest kwas traneksamowy. Dawkowanie tych leków przedstawiono w tabeli 4.
10. W przypadku braku skuteczności klinicznej rFVIIa i aPCC stosowanych w monoterapii, można zastosować naprzemiennie rFVIIa i aPCC (tak zwana terapia sekwencyjna). Terapia sekwencyjna naraża na wystąpienie powikłań zakrzepowo-zatorowych dlatego powinna być stosowana jako leczenie ratunkowe wyłącznie pod nadzorem hematologa doświadczonego w leczeniu pacjentów ze skazami krwotocznymi.
11. U każdego pacjenta z AHA należy dążyć do eliminacji inhibitora FVIII poprzez zastosowanie leków immunosupresyjnych. Leczenie immunosupresyjne rozpoczyna się jak najszybciej po wykryciu AHA, pod warunkiem braku przeciwwskazań do tej formy terapii.
12. W pierwszej linii leczenia immunosupresyjnego stosuje się kortykosteroidy, najczęściej prednizo(lo)nu w dawce 1 mg/kg/dobę. Niekiedy do prednizo(lo)nu dołącza się od samego początku cyklofosfamid, choć ten ostatni lek nie powinien być stosowany u pacjentów w wieku rozrodczym. Rytuksymab jest najczęściej zalecanym lekiem drugoliniowym w eliminacji inhibitora FVIII w AHA; niestety rytuksymab nie jest objęty refundacją NFZ w omawianym wskazaniu. Dawkowanie leków immunosupresyjnych stosowanych w leczeniu chorych na AHA przedstawiono w tabeli 5.
13. Opiekę nad kobietą z AHA w przebiegu ciąży i porodu sprawuje zespół złożony z ginekologa-położnika i hematologa doświadczonego w leczeniu pacjentów ze skazami krwotocznymi.
14. Zasady leczenia kobiety z AHA związanej z ciążą i porodem nie odbiegają od zasad leczenia innych grup pacjentów z AHA. Dotyczy to zarówno stosowania

leków hemostatycznych, jak i immunosupresyjnych. Wyjątkiem jest unikanie u kobiet w wieku rozrodczym cyklofosfamid i innych leków alkilujących.

15. Ponieważ AHA może nawracać, po wyeliminowaniu inhibitora FVIII należy sprawdzać APTT i aktywność FVIII w osoczu chorego co miesiąc przez pierwsze 6 miesięcy, co 2–3 miesiące przez kolejne pół roku, a następnie co 6 miesięcy w drugim roku obserwacji.
16. Leki przeciwzakrzepowe są przeciwwskazane u pacjenta z AHA. Po wyeliminowaniu inhibitora FVIII i uzyskaniu remisji AHA, leki przeciwzakrzepowe powinny być stosowane zgodnie z ogólnie przyjętymi zasadami terapii stanów zakrzepowo-zatorowych.
17. Jeśli kobieta z pozytywnym wywiadem AHA związanej z ciążą i porodem planuje kolejną ciążę, należy objąć ją specjalistyczną (ginekologiczno-hematologiczną) opieką, w ramach której będzie możliwe monitorowanie układu hemostazy pod kątem wykrycia inhibitora FVIII, czyli nawrotu AHA. Postępowanie w nawrocie AHA jest takie same jak w pierwszym epizodzie AHA.

Ujawnienie potencjalnego konfliktu interesów:

JW – uczestniczył w badaniach klinicznych i otrzymywał wynagrodzenie za wygłoszone wykłady od firm Baxalta, Baxter, Bayer, CSL Behring, Biogen Idec, Novo Nordisk, Octapharma, Pfizer, Roche, Sanofi, Shire, SOBI, Werfen.
BB – uczestniczyła w badaniach klinicznych i otrzymywała wynagrodzenie za wygłoszone wykłady od firm Baxalta, Baxter, Biogen Idec, Bioksel, Biomedica, CSL Behring, Grifols, Kselmed, Novo Nordisk, Octapharma, Roche, Shire, Siemens, Werfen.

EO – uczestniczyła w badaniach klinicznych i otrzymywała wynagrodzenie za wygłoszone wykłady od firm Baxalta, Baxter, Bayer, Sobi, Bioksel, Biomedica, CSL Behring, Grifols, Kselmed, Novo Nordisk, Octapharma, Roche, Shire, Siemens, Werfen.

AB – uczestniczyła w badaniach klinicznych i otrzymywała wynagrodzenie za wygłoszone wykłady od firm Baxalta, Baxter, Bayer, Novo Nordisk, Octapharma, Shire
KD, PL, BP, PS: brak konfliktu interesów.

Załącznik 1

Lista Regionalnych Centrów Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa

Nazwa	Adres	Dane kontaktowe
Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Białymstoku	ul. Marii Skłodowskiej-Curie 23, 15-950 Białystok	tel.: 85 744 70 02
Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Bydgoszczy	ul. Ks. Markwarta 8, 85-015 Bydgoszcz	tel.: 52 322 18 71
Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Gdańsku	ul. J. Hoene-Wrońskiego 4, 80-210 Gdańsk	tel.: 58 520 40 20
Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Słupsku	ul. Szarych Szeregów 21, 76-200 Słupsk	tel.: 59 842 20 21
Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Katowicach	ul. Raciborska 15, 40-074 Katowice	tel.: 32 208 73 00
Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Raciborzu	ul. Sienkiewicza 3 A, 47-400 Racibórz	tel.: 32 418 15 92
Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Kielcach	ul. Jagiellońska 66, 25-734 Kielce	tel.: 41 335 94 00
Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Krakowie	ul. Rzeźnicza 11, 31-540 Kraków	tel.: 12 261 88 20
Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Lublinie	ul. Żołnierzy Niepodległej 8, 20-078 Lublin	tel.: 81 532 62 75
Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Łodzi	ul. Franciszkańska 17/25, 91-433 Łódź	tel.: 42 616 14 00
Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Olsztynie	ul. Malborska 2, 10-255 Olsztyn	tel.: 89 526 01 56
Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Opolu	ul. Kośnego 55, 45-372 Opole	tel.: 77 441 06 00

Nazwa	Adres	Dane kontaktowe
Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecnicstwa w Poznaniu	ul. Marcelińska 44, 60–354 Poznań	tel.: 61 886 33 00
Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecnicstwa w Kaliszu	ul. Kaszubska 9, 62–800 Kalisz	tel.: 62 767 66 63
Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecnicstwa w Rzeszowie	ul. Wierzbowa 14, 35–310 Rzeszów	tel.: 17 867 20 30
Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecnicstwa w Szczecinie	Al. Wojska Polskiego 80/82, 70–482 Szczecin	tel.: 91 424 36 00
Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecnicstwa w Warszawie	ul. Saska 63/75, 03–948 Warszawa	tel.: 22 514 60 00
Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecnicstwa Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji	ul. Wołoska 137, 02–507 Warszawa	tel.: 22 508 13 12
Wojskowe Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecnicstwa	ul. Koszykowa 78, 00–671 Warszawa	tel.: 26 184 50 66
Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecnicstwa w Radomiu	ul. Limanowskiego 42, 26–600 Radom	tel.: 48 340 05 20
Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecnicstwa we Wrocławiu	ul. Czerwonego Krzyża 5–9, 50–345 Wrocław	tel.: 71 371 58 10
Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecnicstwa w Wałbrzychu	ul. Chrobrego 31, 58–303 Wałbrzych	tel.: 74 664 63 10
Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecnicstwa w Zielonej Górze	ul. Zyty 21, 65–046 Zielona Góra	tel.: 68 329 83 60

Piśmiennictwo

1. Knoebl P, Marco P, Baudo F, et al. EACH2 Registry Contributors. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *J Thromb Haemost.* 2012; 10(4): 622–631, doi: [10.1111/j.1538-7836.2012.04654.x](https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04654.x), indexed in Pubmed: [22321904](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22321904/).
2. W Collins P, Chalmers E, Hart D, et al. United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization. Diagnosis and management of acquired coagulation inhibitors: a guideline from UKHCDO. *Br J Haematol.* 2013; 162(6): 758–773, doi: [10.1111/bjh.12463](https://doi.org/10.1111/bjh.12463), indexed in Pubmed: [23889317](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23889317/).
3. Collins PW, Percy CL. Advances in the understanding of acquired haemophilia A: implications for clinical practice. *Br J Haematol.* 2010; 148(2): 183–194, doi: [10.1111/j.1365-2141.2009.07915.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.07915.x), indexed in Pubmed: [19814739](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19814739/).
4. Scandella D, Mattingly M, de Graaf S, et al. Localization of epitopes for human factor VIII inhibitor antibodies by immunoblotting and antibody neutralization. *Blood.* 1989; 74(5): 1618–1626, indexed in Pubmed: [2477082](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2477082/).
5. Buczman A, Windyga J. Nabyta hemofilia. *Pol. Arch. Med. Wew.* 2007; 5(6): 241–245.
6. Collins P, Macartney N, Davies R, et al. A population based, unselected, consecutive cohort of patients with acquired haemophilia A. *Br J Haematol.* 2004; 124(1): 86–90, indexed in Pubmed: [14675412](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14675412/).
7. Collins PW, Hirsch S, Baglin TP, et al. UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation. Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Blood.* 2007; 109(5): 1870–1877, doi: [10.1182/blood-2006-06-029850](https://doi.org/10.1182/blood-2006-06-029850), indexed in Pubmed: [17047148](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17047148/).
8. Green D, Lechner K. A survey of 215 non-hemophilic patients with inhibitors to Factor VIII. *Thromb Haemost.* 1981; 45(3): 200–203, indexed in Pubmed: [6792737](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6792737/).
9. Kessler C, Nemes L. Acquired inhibitors to factor VIII. W: *Inhibitors in patients with haemophilia (red. Rodriguez-Merchan E.C. I Lee C.A. Blackwell Science Oxford. ; 2002: 98–114.*
10. Windyga J. Acquired haemophilia. *Transf. Med.* 2010; 4: 131–132.
11. Acquired factor VIII inhibitors in pregnancy: data from the Italian Haemophilia Register relevant to clinical practice. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 2003; 110(3): 311–314, doi: [10.1046/j.1471-0528.2003.01535.x](https://doi.org/10.1046/j.1471-0528.2003.01535.x).
12. Tengborn L, Baudo F, Huth-Kühne A, et al. EACH2 registry contributors. Pregnancy-associated acquired haemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) registry. *BJOG.* 2012; 119(12): 1529–1537, doi: [10.1111/j.1471-0528.2012.03469.x](https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2012.03469.x), indexed in Pubmed: [22901076](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22901076/).
13. Hauser I, Schneider B, Lechner K. Post-partum factor VIII inhibitors. A review of the literature with special reference to the value of steroid and immunosuppressive treatment. *Thromb Haemost.* 1995; 73(1): 1–5, indexed in Pubmed: [7740477](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7740477/).
14. Michiels JJ. Acquired hemophilia A in women postpartum: clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2000; 6(2): 82–86, indexed in Pubmed: [10775027](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10775027/).
15. DEDEKEN L, ST-LOUIS J, DEMERS C, et al. Postpartum acquired haemophilia: a single centre experience with rituximab. *Haemophilia.* 2009; 15(5): 1166–1168, doi: [10.1111/j.1365-2516.2009.02008.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2009.02008.x).

16. Kasper CK, Pool JG. Letter: Measurement of mild factor VIII inhibitors in Bethesda units. *Thromb Diath Haemorrh*. 1975; 34(3): 875–876, indexed in Pubmed: [1209554](#).
17. Odnoczko E, Baran B, Windyga J. Z hemostazą na Ty. *BioKsel*. 2016.
18. Windyga J. Diagnostyka laboratoryjna zaburzeń hemostazy. W: *Badania laboratoryjne w hematologii. Podręcznik dla słuchaczy studiów medycznych* (red. Mariańska B, Fabijańska-Mitek J). Wyd. Lek. PZWL Warszawa. 2003: 192–225.
19. Sallah S. Treatment of acquired haemophilia with factor eight inhibitor bypassing activity. *Haemophilia*. 2004; 10(2): 169–173, indexed in Pubmed: [14962206](#).
20. Ehrlich HJ, Henzl MJ, Gomperts ED. Safety of factor VIII inhibitor bypass activity (FEIBA): 10-year compilation of thrombotic adverse events. *Haemophilia*. 2002; 8(2): 83–90, indexed in Pubmed: [11952842](#).
21. Von Depka M. NovoSeven: mode of action and use in acquired haemophilia. *Intensive Care Med*. 2002; 28 Suppl 2: S222–S227, doi: [10.1007/s00134-002-1469-1](#), indexed in Pubmed: [12404090](#).
22. Baudo F, Collins P, Huth-Kuhne A, et al. Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry. *Blood*. 2012; 120(1): 39–46, doi: [10.1182/blood-2012-02-408930](#).
23. Zanon E, Pasca S, Santoro C, et al. Activated prothrombin complex concentrate (FEIBA) in acquired haemophilia A: a large multicentre Italian study - the FAIR Registry. *Br J Haematol*. 2018 [Epub ahead of print], doi: [10.1111/bjh.15175](#), indexed in Pubmed: [29528100](#).
24. Borg JY, Négrier C, Durieu I, et al. FEIBHAC Study Group. FEIBA in the treatment of acquired haemophilia A: results from the prospective multicentre French 'FEIBA dans l'hémophilie A acquise' (FEIBHAC) registry. *Haemophilia*. 2015; 21(3): 330–337, doi: [10.1111/hae.12574](#), indexed in Pubmed: [25359571](#).
25. Windyga J, Chojnowski K, Klukowska A, et al. Część II: Wytyczne postępowania w hemofilii A i B powikłanej inhibitorem czynnika VIII i IX (2 wydanie). *Acta Haematologica Polonica*. 2017; 48(3): 137–159, doi: [10.1016/j.achaem.2017.08.001](#).
26. Gringeri A, Fischer K, Karafoulidou A, et al. European Haemophilia Treatment Standardisation Board (EHTSB). Sequential combined bypassing therapy is safe and effective in the treatment of unresponsive bleeding in adults and children with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia*. 2011; 17(4): 630–635, doi: [10.1111/j.1365-2516.2010.02467.x](#), indexed in Pubmed: [21323801](#).
27. Kruse-Jarres R, Kempton CL, Baudo F, et al. Acquired hemophilia A: Updated review of evidence and treatment guidance. *Am J Hematol*. 2017; 92(7): 695–705, doi: [10.1002/ajh.24777](#), indexed in Pubmed: [28470674](#).
28. Tarantino MD, Cuker A, Hardesty B, et al. Recombinant porcine sequence factor VIII (rpFVIII) for acquired haemophilia A: practical clinical experience of its use in seven patients. *Haemophilia*. 2017; 23(1): 25–32, doi: [10.1111/hae.13040](#), indexed in Pubmed: [27511890](#).
29. Huth-Kühne A, Baudo F, Collins P, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Haematologica*. 2009; 94(4): 566–575, doi: [10.3324/haematol.2008.001743](#), indexed in Pubmed: [19336751](#).
30. Windyga J, Chojnowski K, Klukowska A, et al. W imieniu Grupy Roboczej ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów. *Polskie zalecenia postępowania w nabytej hemofilii A*. *Medycyna Praktyczna*. 2011; 10: 1–8.
31. Windyga J, Stefanska-Windyga E, Odnoczko E, et al. Activated prothrombin complex concentrate in combination with tranexamic acid: a single centre experience for the treatment of mucosal bleeding and dental extraction in haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia*. 2016; 22(5): e465–e468, doi: [10.1111/hae.13035](#), indexed in Pubmed: [27457184](#).
32. Valentino LA, Holme PA. Should anti-inhibitor coagulant complex and tranexamic acid be used concomitantly? *Haemophilia*. 2015; 21(6): 709–714, doi: [10.1111/hae.12723](#), indexed in Pubmed: [26036756](#).
33. Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne. <https://www.gov.pl/documents>.
34. Collins P, Baudo F, Knoebl P, et al. Immunosuppression for acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *Blood*. 2012; 120(1): 47–55, doi: [10.1182/blood-2012-02-409185](#).
35. Green D, Rademaker AW, Briët E. A prospective, randomized trial of prednisone and cyclophosphamide in the treatment of patients with factor VIII autoantibodies. *Thromb Haemost*. 1993; 70(5): 753–757, indexed in Pubmed: [8128430](#).
36. Kessler CM, Acs P, Mariani G. Acquired disorders of coagulation: the immune coagulopathies. W: *Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice*. Fifth edition (red. R. W. Colman, V. J. Marder, A. W. Clowes, J. N. George, S. Z. Goldhaber). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA. ; 2006: 1061–1084.
37. GREEN D. The management of acquired haemophilia. *Haemophilia*. 2006; 12(s5): 32–36, doi: [10.1111/j.1365-2516.2006.01383.x](#).
38. Delgado J, Jimenez-Yuste V, Hernandez-Navarro F, et al. Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. *Br J Haematol*. 2003; 121(1): 21–35, indexed in Pubmed: [12670328](#).
39. Aggarwal A, Grewal R, Green RJ, et al. Rituximab for autoimmune haemophilia: a proposed treatment algorithm. *Haemophilia*. 2005; 11(1): 13–19, doi: [10.1111/j.1365-2516.2005.01060.x](#), indexed in Pubmed: [15660983](#).
40. D'arena G, Grandone E, Di Minno MND, et al. The anti-CD20 monoclonal antibody rituximab to treat acquired haemophilia A. *Blood Transfus*. 2016; 14(2): 255–261, doi: [10.2450/2015.0090-15](#), indexed in Pubmed: [26509821](#).
41. Bonfanti C, Crestani S, Frattini F, et al. Role of rituximab in the treatment of postpartum acquired haemophilia A: a systematic review of the literature. *Blood Transfus*. 2015; 13(3): 396–400, doi: [10.2450/2014.0242-14](#), indexed in Pubmed: [25545867](#).
42. Sborov DW, Rodgers GM. How I manage patients with acquired hemophilia A. *Br J Haematol*. 2013; 161(2): 157–165, doi: [10.1111/bjh.12228](#), indexed in Pubmed: [23373521](#).
43. Schulman S, Langevitz P, Livneh A, et al. Cyclosporine therapy for acquired factor VIII inhibitor in a patient with systemic lupus

- erythematosus. *Thromb Haemost.* 1996; 76(3): 344–346, indexed in Pubmed: [8883268](#).
44. Lian ECY, Villar MJo, Noy LI, et al. Acquired factor VIII inhibitor treated with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone. *Am J Hematol.* 2002; 69(4): 294–295, indexed in Pubmed: [11921026](#).
45. Obaji S, Rayment R, Collins P. Mycophenolate mofetil as adjunctive therapy in acquired haemophilia A. *Haemophilia.* 2018; 25(1): e59–e65, doi: [10.1111/hae.13658](#).
46. McFadyen JD, Tran H, Kaplan ZS. Factor VIII inhibitor eradication with bortezomib in acquired haemophilia A. *Br J Haematol.* 2017; 178(6): 986–987, doi:[10.1111/bjh.14185](#), indexed in Pubmed: [27431860](#).
47. Nemes L, Pitlik E. Ten years experience with immune tolerance induction therapy in acquired hemophilia. *Haematologica.* 2003; 88(suppl. 12): 64–68.
48. Zanon E, Pasca S, Siragusa S, et al. FAIR Study Group. Low dose of aPCC after the initial treatment in acquired haemophilia A is useful to reduce bleeding relapses: Data from the FAIR registry. *Thromb Res.* 2019; 174: 24–26, doi: [10.1016/j.thromres.2018.12.006](#), indexed in Pubmed: [30551040](#).
49. Baudo F, de Cataldo F. Italian Association of Haemophilia Centres (AICE): Register of acquired factor VIII inhibitors (RIIA). Acquired factor VIII inhibitors in pregnancy: data from the Italian Haemophilia Register relevant to clinical practice. *BJOG.* 2003; 110(3): 311–314, indexed in Pubmed: [12628274](#).
50. Collier BS, Hultin MB, Hoyer LW, et al. Normal pregnancy in a patient with a prior postpartum factor VIII inhibitor: with observations on pathogenesis and prognosis. *Blood.* 1981; 58(3): 619–624, indexed in Pubmed: [6789845](#).
51. Solymoss S. Postpartum acquired factor VIII inhibitors: results of a survey. *Am J Hematol.* 1998; 59(1): 1–4, indexed in Pubmed: [9723568](#).