

# Praktyczne podejście do chorego na nabytą hemofilię A

Magdalena Górską-Kosicka<sup>1</sup> , Michał Wójciak<sup>2</sup> , Jerzy Windyga<sup>1, 3</sup> 

<sup>1</sup>Klinika Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

<sup>2</sup>Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny

<sup>3</sup>Zakład Hemostazy i Chorób Metabolicznych Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

## Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Górska-Kosicka M, Wójciak M, Windyga J et al. A practical approach to the patient with acquired haemophilia A in Poland. *J Transf Med* 2020; 13 (3): 186–194.

DOI: 10.5603/JTM.2020.0007.

Należy cytować wersję pierwotną.

## Streszczenie

Nabyta hemofilia A (AHA) jest ciężką skazą krwotoczną wywołaną przez autoprzeciwciała skierowane przeciw czynnikowi krzepnięcia VIII (factor VIII, FVIII). Przeciwciała te hamują funkcję koagulacyjną FVIII i prowadzą do zmniejszenia jego aktywności w osoczu chorego. Na AHA chorują głównie osoby starsze. W ponad połowie przypadków choroba ma charakter idiopatyczny. Wśród stanów sprzyjających jej wystąpieniu wymienia się choroby autoimmunologiczne, nowotwory oraz okres do 12 miesięcy po porodzie. W obrazie klinicznym dominują przede wszystkim rozległe wynaczynienia krwi pod skórą. Rzadziej pojawiają się krwiaki śródmięśniowe, zaotrzewnowe oraz krwawienia do centralnego układu nerwowego. W badaniach laboratoryjnych AHA charakteryzuje się izolowanym wydłużeniem czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT), zmniejszoną aktywnością FVIII oraz obecnością inhibitora FVIII. Pomimo że u chorych na AHA obserwuje się zazwyczaj ciężką skazę krwotoczną, mogą także występować postaci bezobjawowe, z przypadkowo wykrytym wydłużeniem APTT jako jedyną nieprawidłowością. Celem leczenia chorego na AHA jest opanowanie krwawienia oraz eliminacja inhibitora.

**Słowa kluczowe:** nabyta hemofilia A, czynnik VIII, koncentraty omijające inhibitor, inhibitor, krwawienie

*J. Transf. Med.* 2020; 13: 176–185

## Wstęp

Nabyta hemofilia A (AHA, *acquired hemophilia A*) jest ciężką skazą krwotoczną wywołaną przez autoprzeciwciała skierowane przeciw czynnikowi krzepnięcia VIII (FVIII, *factor VIII*). Przeciwciała te, zwane krążącym antykoagulantem lub inhibitorem, hamują funkcję koagulacyjną FVIII i prowadzą do zmniejszenia jego aktywności w osoczu chorego [1–3]. W przeciwieństwie do wrodzonej hemofilii A spowodowanej mutacją w genie F8 znajdującym

się na chromosomie X, na którą chorują głównie mężczyźni, AHA ma podłoże autoimmunologiczne i występuje u obu płci [2].

Nabyta hemofilia A należy do chorób rzadkich. Roczną zapadalność szacuje się na około 1,5/1 000 000 mieszkańców, ale z powodu nieprawidłowych rozpoznań dane te mogą być niedoszacowane [2]. Zachorowalność na AHA wzrasta z wiekiem. Wyniki wielośrodkowego rejestru EACH2 (*European Acquired Hemophilia Registry*) wykazały, że mediana wieku w chwili diagnozy wynosiła 73,9 roku [4].

**Adres do korespondencji:** dr n. med. Magdalena Górską-Kosicka, Klinika Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych Instytutu Hematologii i Transfuzjologii, ul. Gandhi 14, 02–776 Warszawa, tel. 22 3496108, e-mail: magdagorska@tlen.pl

Nabyta hemofilia A występuje z porównywalną częstością u kobiet i u mężczyzn, z wyjątkiem przedziału wiekowego 20–40 lat, co jest związane ze wzrostem zapadalności na tę chorobę wśród kobiet ciężarnych i w okresie 12 miesięcy po porodzie [2, 5]. U dzieci AHA obserwuje się niezwykle rzadko, a u noworodków może być związana z transmisją przez łożysko matczyne przeciwciał przeciwko FVIII [6, 7].

U około połowy pacjentów nie udaje się ustalić żadnej przyczyny wystąpienia AHA (postać idiopatyczna). W pozostałych przypadkach AHA współistnieje z chorobami autoimmunologicznymi, dermatologicznymi, nowotworami, ciążą i położeniem lub jej wystąpieniu przypisuje się ekspozycję na różne leki (tab. 1) [1, 2, 4]. Według rejestru AHA-POL, obejmującego dane z lat 2011–2013 gromadzone w czterech polskich ośrodkach hematologicznych (Warszawa, Kraków, Poznań, Łódź), u 58% chorych rozpoznano idiopatyczną postać AHA, w 20% przypadków AHA współistniała z chorobami autoimmunologicznymi, w 18% z nowotworami, zaś w 4% była związana z ciążą lub położeniem [8].

Nabytą hemofilię A podejrzewa się u chorego z nagłą, zazwyczaj ciężką skazą krwotoczną przy negatywnym osobniczym i rodzinnym wywiadzie krwotocznym. Najbardziej charakterystyczne dla AHA są podskórne wylewy krwi, które mogą obejmować znaczne powierzchnie ciała (ryc. 1). Obserwuje się także krwawienia ze śluzówek oraz krwiaki śródmięśniowe, które uciskając na naczy-



**Rycina 1.** Podskórne wylewy krwi typowe dla nabytej hemofilii A (zbiory M. Górską-Kosicka)

nia krwionośne i nerwy, mogą powodować zespół przedziałów powięziowych. Szczególnie trudne do opanowania są krwawienia z ran po zabiegach operacyjnych, dlatego u pacjentów z podejrzeniem, a zwłaszcza potwierdzonym rozpoznaniem AHA, unika się w miarę możliwości wszelkich procedur inwazyjnych. Natomiast wylewy krwi dostawowe, typowe dla wrodzonej hemofilii A, są bardzo rzadko spotykane w AHA [1, 2, 4].

## Rozpoznanie

Przebieg kliniczny AHA jest zwykle ciężki, a rozpoznanie ocenia się na podstawie obrazu klinicznego. Może się jednak zdarzyć przebieg

**Tabela 1.** Choroby i stany predysponujące do wystąpienia nabytej hemofilii A (według [1,2,4], modyfikacja własna)

<b>Nowotwory</b>
<b>Hematologiczne:</b> przewlekła białaczka limfocytowa, chłoniak Hodgkina, szpiczak plazmocytowy, chłoniaki nieziarnicze, zespoły mielodysplastyczne, makroglobulinemia Waldenströma, pierwotna mielofibroza, erytroleukemia
<b>Guzy lite:</b> rak płuc, prostaty, sutka, jelita grubego, żołądka, nerki, szyjki macicy, nowotwory regionu głowy i szyi, czerniak, rak wątrobowokomórkowy
<b>Choroby autoimmunologiczne</b>
Toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, zespół Sjögrena, zespół Goodpasture'a, stwardnienie rozsiane, miastenia, niedokrwistość autoimmunohemolityczna, autoimmunologiczne choroby tarczycy
<b>Ciąża i połów</b>
Zwykle w okresie do 12 miesięcy po porodzie
<b>Leki</b>
Antybiotyki betalaktamowe, chloramfenikol, sulfonamidy, fenytoina, metyldopa, interferon alfa, neuroleptyki w formie depot – pochodne tioksantenu, niesteroidowe leki przeciwzapalne, fludarabina, klopidogrel, niwolumab
<b>Choroby skóry</b>
Łuszczyca, pęcherzyca
<b>Inne choroby</b>
Wirusowe zapalenie wątroby typu B i C, astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, gammapatie monoklonalne o nieustalonym znaczeniu

utajony, z dyskretnymi objawami skazy krwotocznej, kiedy na właściwe rozpoznanie naprowadzają wyniki badań laboratoryjnych [2, 3, 9].

W przesiewowych testach hemostazy charakterystyczne dla pacjenta z AHA jest izolowane wydłużenie czasu częściowej tromboblastiny po aktywacji (APTT, *activated partial thromboplastin time*). Czas protrombinowy (PT, *prothrombin time*), czas trombinowy (TT, *thrombin time*), stężenie fibrynogenu oraz liczba płytek krwi są prawidłowe. Taki układ wyników występuje także we wrodzonych niedoborach czynników VIII, IX, XI, XII oraz w przypadku obecności antykoagulantu toczniowego (LA, *lupus anticoagulant*). W różnicowaniu niedoboru czynników krzepnięcia na tle zmniejszonej syntezy od niedoboru na tle obecności antykoagulantów wykorzystuje się test korekcji osocza. Polega on na oznaczeniu APTT w mieszaninie równych objętości osocza badanego i wzorcowego (zawierającego wszystkie czynniki krzepnięcia). Brak normalizacji APTT w tej mieszaninie (czyli ujemny wynik testu korekcji albo dodatni wynik na obecność krążącego antykoagulantu) obserwuje się w przypadku obecności inhibitora FVIII, inhibitorów pozostałych czynników krzepnięcia szlaku wewnątrzpochnego oraz u pacjentów z LA [1, 2, 9, 10]. Antykoagulant toczniowy jest przeciwciałem skierowanym przeciwko kompleksom białkowo-fosfolipidowym, nie powoduje objawów skazy krwotocznej, natomiast może predysponować do zakrzepicy [2]. Obniżona aktywność FVIII (zazwyczaj 0–20 j.m./dl) potwierdza, że krążący antykoagulant jest skierowany przeciwko FVIII. Ostatnim etapem diagnostyki AHA jest oznaczenie miana inhibitora czynnika VIII, które wyraża się w jednostkach Bethesda w mililitrze (j.B./ml) [1–3, 9].

Warto w tym miejscu nadmienić, że powikłaniem leczenia wrodzonej hemofilii A także może być powstanie inhibitora FVIII (w odróżnieniu od AHA, we wrodzonej hemofilii A inhibitor jest alloprzeciwciałem, który powstaje w odpowiedzi na podawany w leczeniu substytucyjnym egzogenny czynnik VIII). U chorych na wrodzoną hemofilię A powikłaną inhibitorem, podobnie jak u pacjentów z AHA, wynik testu na obecność inhibitora jest dodatni, natomiast aktywność FVIII jest niewykrywalna ( $< 1$  j.m./dl) [2, 11]. Te dwie choroby różnicuje przede wszystkim obraz kliniczny i wywiad lekarski. Różnicowanie przyczyn izolowanego wydłużenia APTT przedstawiono w tabeli 2.

Diagnostykę laboratoryjną w kierunku AHA należy wykonać w próbkach krwi pobranych przed

rozpoczęciem leczenia hemostatycznego. Po podaniu leków hemostatycznych u części chorych APTT ulega skróceniu, co utrudnia interpretację wyników badań i może spowodować błędne wykluczenie AHA jako przyczyny skazy krwotocznej [1, 2].

## Leczenie hemostatyczne

Odmienne niż we wrodzonej hemofilii A, w AHA nie ma ścisłej korelacji pomiędzy aktywnością FVIII w osoczu a nasileniem skazy krwotocznej. Nawet przy niskim mianie inhibitora i zachowanej resztkowej aktywności FVIII mogą wystąpić ciężkie, zagrażające życiu krwawienia wymagające niezwłocznego rozpoczęcia leczenia hemostatycznego [1, 2]. Zastosowanie koncentratu ludzkiego FVIII u chorego na AHA spowoduje najczęściej jego inaktywację przez inhibitor i nie doprowadzi do zatrzymania krwawienia. Tylko w nielicznych przypadkach AHA substytucja ludzkiego czynnika VIII może się okazać skuteczna [2, 9]. Dlatego leczeniem z wyboru u chorych na AHA są koncentraty czynników krzepnięcia omijających inhibitor (BPAs, *by-passing agents*), to jest rekombinowany aktywowany czynnik VII (rFVIIa, *recombinant activated factor VII*) oraz koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC, *activated prothrombin complex concentrate*) (tab. 3). Nazwa tych leków związana jest z faktem, że aktywują proces krzepnięcia krwi z pominięciem etapu zależnego od FVIII (omijają inhibitor FVIII) [2, 12].

Koncentraty omijające inhibitor są dostępne nieodpłatnie dla chorych z silnym podejrzeniem lub potwierdzonym rozpoznaniem AHA w ramach Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019–2023 (program Ministerstwa Zdrowia). Ich dystrybucja odbywa się poprzez Regionalne Centra Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa (RCKiK). Koncentraty omijające inhibitor podobnie do innych koncentratów czynników krzepnięcia zamawia się poprzez stronę internetową <https://csm-swd.nfz.gov.pl/cnr/start.htm> (po wpisaniu do przeglądarki internetowej hasła „czynnik na ratunek”). Zapotrzebowanie może być wystawione przez każdego lekarza dysponującego prawem wykonywania zawodu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej niezależnie od specjalizacji.

Skuteczność koncentratów omijających inhibitor w leczeniu krwawień u chorych na AHA potwierdzają wyniki badań klinicznych i dane z rejestrów [4, 13–17]. Według danych z rejestru EACH2, skuteczność obu leków była porównywalna i wynosiła 91,8% dla rFVIIa i 93,3% dla aPCC [13].

**Tabela 2.** Diagnostyka różnicowa izolowanego wydłużenia APTT (na podstawie [2])

Przyczyna	APTT	PT	TT	Płytki	Fibry-nogen	Test korekcji APTT*	Inhibitor > 0,5 j.B./ml	Aktywność czynników krzepnięcia	Obraz kliniczny
Nabyta hemofilia A	↑	N	N	N	N	Brak korekcji	Obecny inhibitor FVIII	↓FVIII	Nagła skaza krwotoczna
Hemofilia A	↑	N	N	N	N	Korekcja	Nieobecny	↓FVIII	Skaza krwotoczna
Hemofilia A wrodzona powikłana inhibitorem czynnika VIII	↑	N	N	N	N	Brak korekcji	Obecny inhibitor FVIII	↓FVIII	Nieskuteczność dotychczasowego leczenia substytucyjnego
Choroba von Willebranda typu 3.	↑	N	N	N	N	Korekcja	Nieobecny	↓FVIII, ↓vWF	Skaza krwotoczna
Hemofilia B	↑	N	N	N	N	Korekcja	Nieobecny	↓FIX	Skaza krwotoczna
Hemofilia B powikłana inhibitorem czynnika IX	↑	N	N	N	N	Brak korekcji	Obecny inhibitor FVIII	↓FIX	Nieskuteczność dotychczasowego leczenia substytucyjnego
Niedobór FXI	↑	N	N	N	N	Korekcja	Nieobecny	↓FXI	Skaza krwotoczna
Niedobór FXII (anomalia Hagemana)	↑	N	N	N	N	Korekcja	Nieobecny	↓FXII	Bez objawów skazy krwotocznej
Antykoagulant tocznia (LA)	↑	N	N	N	N	Brak korekcji	Nieobecny	LA może interferować z oznaczeniami aktywności czynników krzepnięcia, dając fałszywie obniżone wyniki	Bez objawów skazy krwotocznej, niekiedy zakrzepica

\*Brak odpowiedniego skrócenia APTT w mieszaninie osocza badanego i osocza prawidłowego oznacza obecność w badanym osoczu inhibitora (inaczej krążącego antykoagulantu); APTT (*activated partial thromboplastin time*) — czas częściowej tromboplastyny po aktywacji; PT (*prothrombin time*) — czas protrombinowy; TT (*thrombin time*) — czas trombinowy; 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

Jednak w wielu sytuacjach klinicznych lekiem pierwszego wyboru u chorego na AHA z ciężką skazą krwotoczną jest rFVIIa [1, 2]. Jego zalety obejmują małą objętość gotowego do wstrzyknięcia roztworu, co zapewnia możliwość szybkiego podania. Pewną niedogodnością związaną ze stosowaniem rFVIIa jest jego krótki czas biologicznego półtrwania. Wymusza to dawkowanie rFVIIa co 2–3 h w przypadku leczenia ciężkich krwawień (przy mniej nasilonych krwawieniach odstęp czasu między iniekcjami można wydłużyć do 4, 6, 8, 12, a nawet 24 h). Z drugiej strony, u chorego z ciężkim krwawieniem podawanie leku w małych odstępach czasowych stwarza możliwość lepszej kontroli procesu terapeutycznego, a w razie potrzeby jego szybką modyfikację (zwłaszcza, że rFVIIa nie ma określonej maksymalnej dawki dobowej).

Koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny charakteryzuje się dłuższym czasem biologicznego półtrwania, dlatego podaje się go co 8 h w ciężkich krwawieniach oraz co 12–24 h w przypadku krwawień o mniejszym nasileniu. Maksymalna jednorazowa dawka leku nie powinna przekraczać 100 j.m/kg m.c, a dobowa — 200 j.m./kg m.c. [1–3, 9, 11, 18]. Czas przygotowania roztworu (rozpuszczenie liofilizatu) i podawania leku są dłuższe w porównaniu z rFVIIa. W związku z powyższym, w ośrodku, w którym pracują autorzy niniejszego opracowania, aPCC często stosowany jest u chorych na AHA już po opanowaniu ostrego krwawienia w celu zapobiegania jego nawrotowi. Jeśli jednak odpowiedź kliniczna na stosowanie rFVIIa byłaby niezadowalająca, aPCC trzeba zastosować jak najszybciej. Z tego powodu

**Tabela 3.** Leki stosowane w leczeniu krwawień w AHA [na podstawie 2, 9]

Lek	Dawkowanie
rFVIIa — lek pierwszego wyboru w wielu sytuacjach klinicznych	≥ 90 µg/kg <i>i.v.</i> co 2–3 h w przypadku ciężkiego krwawienia; po osiągnięciu hemostazy wydłużenie odstępów między wstrzyknięciami do 4–6–12–24 h
aPCC	50–100 j.m./kg <i>i.v.</i> , co 8–12 h (maksymalnie 200 j.m./d.)
rpFVIII	Nieobecne przeciwciała przeciwko rpFVIII: początkowo 50–100 j.m./kg <i>i.v.</i> , następnie pod kontrolą aktywności FVIII w osoczu Obecne przeciwciała przeciwko rpFVIII: początkowo 200 j.m./kg <i>i.v.</i> jeśli krwawienie jest ciężkie lub 50–100 j.m./kg <i>i.v.</i> ; jeśli krwawienie ma łagodniejszy przebieg; następnie pod kontrolą aktywności FVIII w osoczu
Koncentrat ludzkiego FVIII — lek o niepewnej skuteczności w większości sytuacji klinicznych w przebiegu AHA	50–100 j.m. co 8–12 h lub w ciągłym wlewie dożylnym pod kontrolą aktywności FVIII w osoczu
Desmopresyna — lek o niepewnej skuteczności w większości sytuacji klinicznych w przebiegu AHA	0,3–0,4 µg/kg w 30-minutowym wlewie dożylnym, powtarzanym w razie potrzeby co 24 h, pod kontrolą aktywności FVIII w osoczu
Kwas traneksamowy — leczenie wspomagające	1 g co 8 h <i>i.v.</i> lub <i>p.o.</i>

aPCC (activated prothrombin complex concentrate) — koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny, rFVIIa (recombinant activated clotting factor VII) — rekombinowany aktywowany czynnik VII, rpVIII (recombinant porcine clotting factor VIII) — rekombinowany wieprzowy czynnik VIII, FVIII (factor VIII) — czynnik VIII. *i.v.* (intravenously) — dożylnie, *p.o.* (per os) — doustnie

w ośrodkach leczenia chorych na hemofilię musi być zapewniony dostęp do obu BPAs.

Chorzy na AHA do czasu wyeliminowania inhibitora narażeni są na ciężkie powikłania krwotoczne. Jeśli pacjent z przetrwałym inhibitorem przebył zagrażające życiu krwawienie lub występują u niego nawracające ciężkie wylewy krwi, uzasadnione jest rozważenie długoterminowej profilaktyki z zastosowaniem BPA. Z uwagi na dłuższy czas działania, lekiem z wyboru w tym wskazaniu jest aPCC. Zasadność takiego postępowania, mimo że nie jest ono oparte na twardych dowodach medycznych, potwierdzają wyniki prospektywnego badania opublikowanego przez Árokszálási i wsp. [19]. W grupie 11 pacjentów, u których stosowano profilaktykę aPCC, u 9 (81,8%) nie występowały krwawienia. Nie obserwowano także działań niepożądanych. Koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny podawano w dawce 30–60 j.m./kg m.c standardowo 3 razy w tygodniu, a u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym lub z trudnościami w uzyskaniu dostępu dożylnego — 2 razy w tygodniu. Profilaktykę kontynuowano do czasu eliminacji inhibitora [1].

Potencjalnym działaniem niepożądanym BPAs, które budzi niekiedy spore emocje, są incydenty zakrzepowo-zatorowe. Leki omijające zalicza się bowiem do silnych prohemostatyków. Według danych z rejestru EACH2, powikłania zakrzepowo-zatorowe pod postacią zakrzepicy żył głęboko-

kich, udaru mózgu i zawału mięśnia sercowego obserwowano u 4,8% chorych leczonych aPCC oraz 2,3% chorych otrzymujących rFVIIa [13]. Biorąc pod uwagę, że chorzy na AHA, to najczęściej ludzie starsi (często w 8.–9. dekadzie życia) z wieloma chorobami współistniejącymi, wśród których są schorzenia zwiększające ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych w układzie tętniczym i żylnym, przedstawione dane liczbowe na pewno nie są zatrważające. W ocenie większości lekarzy stosujących BPA w codziennej praktyce klinicznej, największą wadą tych leków jest brak możliwości laboratoryjnej oceny skuteczności ich działania [2, 20].

Wady tej nie posiada zarejestrowany w ostatnich latach do leczenia krwawień w przebiegu AHA rekombinowany wieprzowy czynnik VIII (rpFVIII, *recombinant porcine factor VIII*). Wykazuje on aktywność koagulacyjną zbliżoną do ludzkiego FVIII, ale dzięki pewnej różnicy w strukturze aminokwasowej, autoprzeciwciała występujące u chorych na AHA zazwyczaj nie neutralizują go w takim stopniu, jak ludzki FVIII [21].

Skuteczność rpFVIII w leczeniu krwawień u chorych na AHA po raz pierwszy oceniano w badaniu klinicznym II/III fazy, którego wyniki, opublikowane w 2015 roku, stały się podstawą do dopuszczenia leku do obrotu [21]. W badaniu tym dawka początkowa rpFVIII wynosiła 200 j.m./kg. Następne dawki dobierane były w zależności od

uzyskanej w osoczu aktywności FVIII oraz stanu klinicznego chorego [21]. W 85,7% przypadków leczenie oceniono jako w pełni skuteczne, a w 14,3% przypadków jako częściowo skuteczne [22]. Kolejne badania post-marketingowe potwierdziły efektywność niższych dawek rpFVIII w leczeniu hemostatycznym pacjentów z AHA [23, 24].

Istotną zaletą rpFVIII jest możliwość laboratoryjnej kontroli skuteczności jego stosowania. W tym celu oznacza się aktywność czynnika VIII w osoczu chorego. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, w przypadku ciężkich krwotoków należy dążyć do uzyskania aktywności czynnika VIII w osoczu  $> 80$  j.m./dl, natomiast w przypadku łagodniejszych krwawień  $> 50$  j.m./dl [25].

W osoczu pacjentów z AHA mogą występować przeciwciała krzyżowe, które neutralizują ludzki FVIII i rpFVIII. Dlatego przed zastosowaniem rpFVIII należy wykonać oznaczenie miana przeciwciał anty-rpFVIII [2, 3, 9].

Jeśli wyjściowo nie wykrywa się przeciwciał anty-rpFVIII, to dawka wstępna rpFVIII wynosi 50–100 j.m./kg [2, 3, 9] (tab. 3). Kolejne dawki podaje się co 4–12 h zależnie od uzyskanej w osoczu chorego aktywności rpFVIII oraz sytuacji klinicznej. U pacjentów, u których stwierdzono obecność przeciwciał anty-rpFVIII, w łagodnych i umiarkowanych krwawieniach dawka wstępna rpFVIII wynosi 50–100 j.m./kg masy ciała, podobnie jak u chorych z niewykrywalnymi przeciwciałami anty-rpFVIII, natomiast w ciężkich jest większa i wynosi 200 j.m./kg. Następne dawki leku dobiera się zależnie od uzyskanej w osoczu chorego aktywności FVIII [2, 3, 9]. Niezależnie od statusu tych przeciwciał, jak już wcześniej wspomniano, minimalna aktywność FVIII na początku leczenia w łagodnych krwawieniach powinna wynosić powyżej 50 j.m./dl, a w umiarkowanych i ciężkich krwawieniach powyżej 80 j.m./dl. Po opanowaniu krwawienia zaleca się utrzymywać minimalną aktywność FVIII na poziomie 30–40 j.m./dl do czasu wygojenia miejsca krwawienia. Warto nadmienić, że w trakcie stosowania rpFVIII należy unikać wzrostu aktywności FVIII we krwi chorego  $> 200$  j.m./dl [2, 26].

Niekiedy, w następstwie stosowania rpFVIII miano przeciwciał anty-rpFVIII systematycznie rośnie, co może wykluczyć możliwość uzyskania odpowiedniej aktywności FVIII w osoczu chorego [22–24]. U pacjentów z mianem przeciwciał przeciwko wieprzowemu czynnikowi VIII  $> 30$  j.B./ml stosowanie rpFVIII może być nieefektywne i dlatego w takiej sytuacji preferuje się stosowanie BPA [22–24, 27].

Częstość oznaczeń aktywności FVIII podczas terapii rpFVIII zależy od sytuacji klinicznej, miana przeciwciał anty-rpFVIII oraz uzyskiwanej aktywności FVIII w osoczu chorego [27]. W ciężkich krwawieniach na początku leczenia może zająć konieczność wykonywania oznaczeń aktywności FVIII nawet co 2–3 h [2].

Jak już wcześniej wspomniano, u pacjenta otrzymującego rpFVIII mogą *de novo* powstać przeciwciała neutralizujące rpFVIII, które powodują utratę odpowiedzi na leczenie. Dlatego w trakcie terapii uzasadniona może być okresowa kontrola miana przeciwciał anty-rpFVIII. W praktyce klinicznej o pojawieniu się przeciwciał anty-rpFVIII świadczy spadek aktywności FVIII w osoczu chorego [27].

Laboratoryjne monitorowanie stosowania rpFVIII umożliwia precyzyjny dobór dawki leku, co poprawia skuteczność leczenia, a jednocześnie zmniejsza ryzyko potencjalnych powikłań zakrzepowych, jak również przyczynia się do optymalizacji zużycia leku. Dlatego część ekspertów zaleca stosowanie koncentratu rpFVIII w pierwszoliniowej terapii krwawień u chorych na AHA [3, 9]. Trzeba jednak pamiętać, że oznaczenie przeciwciał przeciw rpFVIII jest czasochłonne, dlatego u chorych z ciężkim krwawieniem, wymagających szybkiego wdrożenia leczenia hemostatycznego, lekami pierwszego wyboru pozostają BPA [27].

W Polsce rpFVIII nie jest objęty refundacją, dlatego w pierwszej linii nadal są stosowane BPA. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019–2023” stwarza możliwość finansowania terapii rpFVIII, ale do chwili obecnej nie doszło jeszcze do zakupu leku.

Lekiem wspomagającym w leczeniu krwawień u chorych na AHA jest kwas transeksamowy (TxA, *tranexamic acid*) — lek o właściwościach antyfibrynolitycznych (tab. 3). Można go bezpiecznie stosować łącznie z rFVIIa, rpFVIII, a także aPCC [2, 3, 9]. Terapia skojarzona TxA z aPCC przez wiele lat budziła obawy przed wystąpieniem powikłań zakrzepowo-zatorowych. Obecnie pojawia się coraz więcej doniesień potwierdzających bezpieczeństwo kojarzenia tych dwóch leków [28–30]. Kwas transeksamowy jest wykorzystywany głównie u pacjentów z krwawieniami z błon śluzowych, ale przeciwwskazaniem do jego stosowania jest aktywne krwawienie z dróg moczowych z powodu obawy o powstanie skrzepów blokujących odpływ moczu [1, 2]. U dorosłych TxA podaje się w dawce 1 g co 8 h doustnie lub dożylnie. Możliwe jest także stosowanie miejscowe TxA jako roztworów do płukania jamy ustnej [2].

## Eliminacja inhibitora u chorych na AHA

Nadrzędnym celem leczenia chorych na AHA jest osiągnięcie remisji choroby, czyli wyeliminowanie inhibitora FVIII za pomocą leczenia immunosupresyjnego. Remisję częściową AHA rozpoznaje się u chorych bez cech aktywnego krwawienia i niewymagających leczenia hemostatycznego przez ponad 24 h, u których aktywność FVIII wynosi powyżej 50 j.m./dl [9]. Remisję całkowitą osiąga pacjent spełniający kryteria remisji częściowej przy negatywnym mianie inhibitora [9]. Zdaniem Holstein i wsp. [31], osiągnięcie częściowej remisji przez chorego z AHA znacząco zmniejsza ryzyko nawrotu krwawienia.

Leczenie immunosupresyjne w celu eliminacji inhibitora FVIII rozpoczyna się jak najszybciej po ustaleniu rozpoznania AHA [1, 2, 19, 32]. W pierwszej linii zaleca się glikokortykosteroidy, zazwyczaj prednizon w monoterapii lub w skojarzeniu z cyklofosfamidem. Prednizon stosuje się w dawce 1 mg/kg m.c./dobę przez okres 4–6 tygodni. Cyklofosfamid także podaje się doustnie w dawce 1,5–2 mg/kg m.c./dobę przez 6 tygodni [1, 2, 33]. Cyklofosfamidu nie zaleca się u młodych osób, zwłaszcza w okresie rozrodczym [1, 2]. Według danych z rejestru EACH2 po pierwszoliniowym leczeniu całkowitą remisję osiągnęło 80% pacjentów leczonych glikokortykosteroidami w skojarzeniu z cyklofosfamidem i 58% leczonych glikokortykosteroidami w monoterapii. W ciągu okresu obserwacji wynoszącego średnio 149 dni (przedział międzykwartyłowy 30–603 dni) od zakończenia immunosupresji nawrót choroby obserwowano u 18% chorych, którzy osiągnęli remisję za pomocą glikokortykosteroidów w monoterapii i 12% chorych, którzy uzyskali remisję za pomocą glikokortykosteroidów w skojarzeniu z cyklofosfamidem [34].

Wyniki prospektywnego, obserwacyjnego badania GTH-AH obejmującego 102 chorych na AHA wykazały, że szansa na uzyskanie częściowej lub całkowitej remisji zależy od wyjściowej aktywności FVIII [35]. Chorzy z aktywnością FVIII < 1 j.m./dl w momencie rozpoznania AHA rzadziej i po dłuższym czasie leczenia immunosupresyjnego osiągnęli częściową remisję w porównaniu z chorymi z aktywnością FVIII ≥ 1 j.m./dl. Całkowitą remisję także rzadziej obserwowano u pacjentów z wyjściową aktywnością FVIII < 1 j.m./dl i stanem sprawności według skali światowej organizacji zdrowia (WHO-PS, *World Health Organisation Performance Status*) > 2. Wpływ ogólnego stanu zdrowia na odsetek remisji wynika z faktu, że w grupie chorych

z WHO-PS > 2 częściej dochodziło do zgonów przed osiągnięciem całkowitej remisji [35].

Według Vautiera i wsp. [36] aktywność FVIII ≥ 1 j.m./dl oraz miano inhibitora < 20 j.B./ml w momencie rozpoznania AHA były czynnikami prognozującymi lepszą odpowiedź na glikokortykosteroidy w monoterapii. Podobne są wyniki badania GTH-AH (*Acquired Hemophilia Working Group of the German, Austrian and Swiss Thrombosis and Hemostasis Society*) [34]. W związku z powyższym, u chorych z wyjściową aktywnością FVIII ≥ 1 j.m./dl oraz mianem inhibitora ≤ 20 j.B./ml sugeruje się rozpoczęcie leczenia immunosupresyjnego od glikokortykosteroidów w monoterapii [3, 35, 36].

Pacjent z AHA do momentu wyeliminowania inhibitora jest narażony na ciężkie krwawienia. Dlatego jeśli po 6 tygodniach leczenia immunosupresyjnego pierwszej linii nie uzyska się remisji, należy zastosować leczenie eradykujące inhibitor drugiej linii. Większość ekspertów zaleca w takiej sytuacji podanie rytuksymabu — przeciwciała monoklonalnego anty-CD20. Stosuje się go w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> dożylnie raz w tygodniu przez 4 tygodnie, chociaż część ekspertów wskazuje, że dawka 100 mg/m<sup>2</sup> podawana raz w tygodniu również może być skuteczna [2, 9, 10, 18, 33, 37]. Według danych z rejestru EACH2, 61% chorych leczonych w pierwszej linii rytuksymabem (w monoterapii lub skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi) oraz 50% chorych leczonych w drugiej linii rytuksymabem osiągnęło całkowitą remisję [34]. W Polsce rytuksymab nie jest refundowany przez NFZ w leczeniu chorych na AHA. Możliwe jest jednak wystąpienie o sfinansowanie tej terapii w omawianym wskazaniu w ramach dostępu do terapii ratunkowych.

W drugiej i kolejnych liniach leczenia u pacjentów z AHA stosuje się także cyklosporynę, azatioprynę, mykofenolan mofetylu oraz alkaloidy Vinca [1–3]. Równoczesne zastosowanie leków immunosupresyjnych i dożylnych wstrzyknięć koncentratu ludzkiego FVIII może się przyczynić do szybszej eliminacji inhibitora. W opracowanym przez węgierskich autorów protokole leczniczym (tzw. protokół Budapeszt) podaje się w odpowiednich sekwencjach koncentrat ludzkiego FVIII, cyklofosfamid i metylprednizon [2, 38]. Z kolei w programie Bonn-Malmö stosuje się koncentrat ludzkiego FVIII w połączeniu z zabiegami zewnątrzustrojowej immunoabsorpcji, dożylnymi immunoglobulinami i immunosupresją (glikokortykosteroidy, cyklofosfamid) [39]. Zgodnie z wytycznymi Tiede i wsp. [3] opublikowanymi w 2020 roku schemat ten jest zalecany tylko u chorych z ciężki-

mi krwawieniami lub brakiem odpowiedzi na inne formy terapii. W Polsce, podobnie jak w większości innych krajów europejskich (poza Niemcami i Szwecją), zewnątrzustrojowa immunoabsorpcja nie jest wykorzystywana w leczeniu chorych na AHA. Dożylna immunoglobulina w monoterapii nie są skuteczne w leczeniu pacjentów z AHA, co potwierdzają dane z rejestru EACH2 i badania UKHCDO [4, 5].

Leczenie immunosupresyjnie wiąże się z ryzykiem działań niepożądanych, które występują u około 37% pacjentów z AHA [18]. Najczęściej obserwuje się leukopenię, małopłytkowość, cukrzyce posterydową oraz zaburzenia psychiczne [18]. Jednak najpoważniejszymi powikłaniami immunosupresji są zakażenia, które mogą być bezpośrednią przyczyną zgonu. Dane z rejestru EACH2 wykazały, że powikłania immunosupresji były przyczyną zgonów 4,2% chorych objętych rejestrem (dla porównania 4,5% chorych zmarło z powodu krwawień) [4]. Według rejestru SACHA (*Surveillance des Auto antiCorps au cours de l'Hémophilie Acquisée*) 12% chorych zmarło z powodu powikłań infekcyjnych, a tylko 3,5% z powodu krwawień [40], a według badania GTH-AH 16% z powodu zakażeń i 2,9% z powodu krwawień [31].

Szacuje się, że u około 10–20% pacjentów z AHA, którzy uzyskali remisję po pierwszoliniowym leczeniu immunosupresyjnym, dochodzi do nawrotu [37]. Dlatego ta grupa chorych powinna pozostawać pod ambulatoryjną opieką hematologiczną przynajmniej przez 2 lata. Aktywność FVIII należy 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 [2, 37].

W przypadku stwierdzenia nawrotu AHA podejmuje się kolejną próbę eliminacji inhibitora za pomocą wspomnianych wyżej leków immunosupresyjnych. Można wykorzystać schemat leczniczy, który zapewnił pierwszą remisję. U części chorych, pomimo wielu prób leczenia immunosupresyjnego, nie udaje się wyeliminować inhibitora. Takich chorych pozostawia się w obserwacji [2]. Jeśli skaza krwotoczna jest u nich nasiloną, rozważa się długoterminową profilaktykę krwawień za pomocą aPCC [2, 19].

Rokowanie w AHA zależy od rodzaju i przebiegu chorób współistniejących, stopnia nasilenia krwawień oraz szybkości ustalenia właściwego rozpoznania [1, 2]. W rejestrze EACH2 analiza przeżywalności objęła 331 pacjentów, mediana czasu obserwacji wynosiła 248 dni (przedział międzykwartylowy 74–685 dni). Przeżycie całko-

wite wynosiło 61,2%, zmarło 27,9% chorych, a los 10,9% pacjentów pozostawał nieznany. Najczęstszą przyczyną zgonu była choroba podstawowa, w przebiegu której wystąpiła AHA (45% zgonów). Dane z rejestru EACH2 wykazały, że niezależnymi czynnikami ryzyka zgonu były: starszy wiek, mniejsze stężenie hemoglobiny w momencie rozpoznania AHA, współistnienie choroby nowotworowej oraz niepowodzenie eliminacji inhibitora [4].

W badaniu GTH-AH w okresie obserwacji wynoszącym 262 dni (przedział międzykwartylowy 87–612) zmarło 23% chorych. Najczęstszą przyczyną zgonów były infekcje (47%) i choroby układu sercowo-naczyniowego (17,6%), rzadszą krwawienia (8,8%) oraz choroby towarzyszące (8,8%). W badaniu GTH-AH wykazano, że niezależnymi czynnikami ryzyka zgonu były wyjściowa aktywność FVIII < 1 j.m./dl, WHO-PS > 2 oraz współistnienie choroby nowotworowej [35].

## Podsumowanie

Nabyta hemofilia A najczęściej charakteryzuje się ciężką skazą krwotoczną, rzadziej występują postaci skąpoobjawowe lub bezobjawowe, rozpoznawane przypadkowo poprzez wykrycie izolowanego przedłużenia APTT. Utażone objawy choroby mogą utrudniać szybkie ustalenie prawidłowej diagnozy. Każde opóźnienie rozpoznania może prowadzić do ciężkich powikłań krwotocznych stanowiących zagrożenie zdrowia i życia pacjenta. Pacjenci z AHA powinni być leczeni w ośrodkach leczenia hemofilii, które dysponują zespołem doświadczonym w leczeniu chorych na ciężkie skazy krwotoczne, odpowiednią bazą laboratoryjną oraz dostępem do leków hemostatycznych. Obok leków omijających istotną rolę w leczeniu hemostatycznym chorych na AHA zaczyna odgrywać rekombinowany wieprzowy czynnik VIII. W eliminacji inhibitora FVIII u pacjentów z AHA w pierwszej kolejności wciąż sięga się po kortykosteroidy, ewentualnie w skojarzeniu z cyklofosfamidem. W przypadku niepowodzenia pierwszoliniowej terapii eradykującej inhibitor należy zastosować rytuksymab.

## Piśmiennictwo

1. 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. *Med. Prakt.* 2011; 10: 42–51.
2. Windyga J, Baran B, Odnoczek E, et al. Wytczne postępowania w nabytej hemofilii A. *Gin. Perinat. Prak.* 2018; 3(4): 175–188.
3. Tiede A, Collins P, Knoebl P, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A.



- Haematologica. 2020; 105(7): 1791–1801, doi: [10.3324/haematol.2019.230771](https://doi.org/10.3324/haematol.2019.230771), indexed in Pubmed: [32381574](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32381574/).
4. 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/).
  5. 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/).
  6. Baudo F, Mostarda G, de Cataldo F. 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).
  7. Franchini M, Zaffanello M, Lippi G. Acquired hemophilia in pediatrics: a systematic review. *Pediatr Blood Cancer*. 2010; 55(4): 606–611, doi: [10.1002/pbc.22657](https://doi.org/10.1002/pbc.22657), indexed in Pubmed: [20589621](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20589621/).
  8. Windyga J, Zdziarska J, Chojnowski K, et al. Acquired hemophilia A in Poland a report from AHA-POL registry. *J Thromb Haemost* 2015;13;2. ; 758: PO011–WED.
  9. 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](https://doi.org/10.1002/ajh.24777), indexed in Pubmed: [28470674](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28470674/).
  10. Toschi V, Baudo F. Diagnosis, laboratory aspects and management of acquired hemophilia A. *Intern Emerg Med*. 2010; 5(4): 325–333, doi: [10.1007/s11739-010-0380-y](https://doi.org/10.1007/s11739-010-0380-y), indexed in Pubmed: [20407848](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20407848/).
  11. Windyga J, Chojnowski K, Klukowska A, et al. Część II: Wytyczne postępowania w hemofilii A i B powiklanej inhibitorem czynnika VIII i IX (2 wydanie). *Acta Haematol Pol*. 2017; 48(3): 137–159, doi: [10.1016/j.achaem.2017.08.001](https://doi.org/10.1016/j.achaem.2017.08.001).
  12. 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](https://doi.org/10.3324/haematol.2008.001743), indexed in Pubmed: [19336751](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19336751/).
  13. Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A, et al. Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) registry. *Blood*. 2012; 120: 39–46, 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/).
  14. Sallah S. Treatment of acquired haemophilia with factor eight inhibitor bypassing activity. *Haemophilia*. 2004; 10(2): 169–173, doi: [10.1046/j.1365-2516.2003.00856.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2516.2003.00856.x), indexed in Pubmed: [14962206](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14962206/).
  15. 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](https://doi.org/10.1111/hae.12574), indexed in Pubmed: [25359571](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25359571/).
  16. Tiede A, Worster A. Lessons from a systematic literature review of the effectiveness of recombinant factor VIIa in acquired haemophilia. *Ann Hematol*. 2018; 97(10): 1889–1901, doi: [10.1007/s00277-018-3372-z](https://doi.org/10.1007/s00277-018-3372-z), indexed in Pubmed: [29804265](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29804265/).
  17. Ma AD, Kessler CM, Al-Mondhry HAB, et al. US experience with recombinant factor VIIa for surgery and other invasive procedures in acquired haemophilia: analysis from the Hemostasis and Thrombosis Research Society Registry. *Haemophilia*. 2016; 22(1): e18–e24, doi: [10.1111/hae.12852](https://doi.org/10.1111/hae.12852), indexed in Pubmed: [26551409](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26551409/).
  18. Knöbl P. Prevention and Management of Bleeding Episodes in Patients with Acquired Hemophilia A. *Drugs*. 2018; 78(18): 1861–1872, doi: [10.1007/s40265-018-1027-y](https://doi.org/10.1007/s40265-018-1027-y), indexed in Pubmed: [30542801](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30542801/).
  19. Árokszállási A, Rázsó K, Ilonczai P, et al. A decade-long clinical experience on the prophylactic use of activated prothrombin complex concentrate in acquired haemophilia A: a case series from a tertiary care centre. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2018; 29(3): 282–287, doi: [10.1097/MBC.0000000000000716](https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000000716), indexed in Pubmed: [29474202](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29474202/).
  20. Kessler CM, Knöbl P. Acquired haemophilia: an overview for clinical practice. *Eur J Haematol*. 2015; 95 Suppl 81: 36–44, doi: [10.1111/ejh.12689](https://doi.org/10.1111/ejh.12689), indexed in Pubmed: [26679396](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26679396/).
  21. Kempton CL, Abshire TC, Deveras RA, et al. Pharmacokinetics and safety of Obi-1, arecombinant B domain-deleted porcine factor VIII, in subjects with haemophilia A. *Haemophilia*. 2012; 18: 798–804. , doi: [10.1177/2040620717720861](https://doi.org/10.1177/2040620717720861), indexed in Pubmed: [29051804](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29051804/).
  22. Kruse-Jarres R, St-Louis J, Greist A, et al. Efficacy and safety of OBI-1, an antihaemophilic factor VIII (recombinant), porcine sequence, in subjects with acquired haemophilia A. *Haemophilia*. 2015; 21(2): 162–170, doi: [10.1111/hae.12627](https://doi.org/10.1111/hae.12627), indexed in Pubmed: [25623166](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25623166/).
  23. 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: 25–32. , doi: [10.1111/hae.13038](https://doi.org/10.1111/hae.13038), indexed in Pubmed: [27704655](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27704655/).
  24. Martin K, Kasthuri R, Mooberry MJ, et al. Lower doses of recombinant porcine factor VIII maintain excellent haemostatic efficacy. *Haemophilia*. 2016; 22(6): e549–e551, doi: [10.1111/hae.13038](https://doi.org/10.1111/hae.13038), indexed in Pubmed: [27704655](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27704655/).
  25. Charakterystyka Produktu Leczniczego Obizur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/obizur-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/obizur-epar-product-information_pl.pdf).
  26. Burness CB, Scott LJ. Susoctocog Alfa: A Review in Acquired Haemophilia A. *Drugs*. 2016; 76(7): 815–821, doi: [10.1007/s40265-016-0576-1](https://doi.org/10.1007/s40265-016-0576-1), indexed in Pubmed: [27098420](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27098420/).
  27. Fosbury E, Drebes A, Riddell A, et al. Review of recombinant anti-haemophilic porcine sequence factor VIII in adults with acquired haemophilia A. *Ther Adv Hematol*. 2017; 8(9): 263–272, doi: [10.1177/2040620717720861](https://doi.org/10.1177/2040620717720861), indexed in Pubmed: [29051804](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29051804/).
  28. 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](https://doi.org/10.1111/hae.13035), indexed in Pubmed: [27457184](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27457184/).
  29. Pasca S, Ambaglio C, Rocino A, et al. FAIR Study Group. Combined use of antifibrinolytics and activated prothrombin complex concentrate (aPCC) is not related to thromboembolic events in patients with acquired haemophilia A: data from FAIR Registry. *J Thromb Thrombolysis*. 2019; 47(1): 129–133, doi: [10.1007/s11239-018-1750-y](https://doi.org/10.1007/s11239-018-1750-y), indexed in Pubmed: [30267246](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30267246/).
  30. Holmström M, Tran HTT, Holme PA. Combined treatment with APCC (FEIBA®) and tranexamic acid in patients with haemophilia A with inhibitors and in patients with acquired haemophilia A — a two-centre experience. *Haemophilia*. 2012; 18(4): 544–549, doi: [10.1111/j.1365-2516.2012.02748.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2012.02748.x), indexed in Pubmed: [22348384](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22348384/).
  31. Holstein K, Liu X, Smith A, et al. Bleeding and response to hemostatic therapy in acquired hemophilia A: results

- from the GTH-AH 01/2010 study. *Blood*. 2020; 136(3): 279–287, doi: [10.1182/blood.2019003639](https://doi.org/10.1182/blood.2019003639), indexed in Pubmed: [32268359](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32268359/).
32. Franchini M, Lippi G. Acquired factor VIII inhibitors. *Blood*. 2008; 112(2): 250–255, doi: [10.1182/blood-2008-03-143586](https://doi.org/10.1182/blood-2008-03-143586), indexed in Pubmed: [18463353](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18463353/).
  33. Franchini M, Vaglio S, Marano G, et al. Acquired hemophilia A: a review of recent data and new therapeutic options. *Hematology*. 2017; 22(9): 514–520, doi: [10.1080/10245332.2017.1319115](https://doi.org/10.1080/10245332.2017.1319115), indexed in Pubmed: [28441921](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28441921/).
  34. Collins P, Baudo F, Knoebl P, et al. EACH2 registry collaborators. 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](https://doi.org/10.1182/blood-2012-02-409185), indexed in Pubmed: [22517903](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22517903/).
  35. Tiede A, Klamroth R, Scharf RE, et al. Prognostic factors for remission of and survival in acquired hemophilia A (AHA): results from the GTH-AH 01/2010 study. *Blood*. 2015; 125(7): 1091–1097, doi: [10.1182/blood-2014-07-587089](https://doi.org/10.1182/blood-2014-07-587089), indexed in Pubmed: [25525118](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25525118/).
  36. Vautier M, de Boysson H, Creveuil C, et al. Influence of factor VIII level and its inhibitor titer on the therapeutic response to corticosteroids alone in the management of acquired hemophilia: A retrospective single-center study. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(48): e5232, doi: [10.1097/MD.0000000000005232](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005232), indexed in Pubmed: [27902587](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27902587/).
  37. Charlebois J, Rivard GÉ, St-Louis J. Management of acquired hemophilia A: Review of current evidence. *Transfus Apher Sci*. 2018; 57(6): 717–720, doi: [10.1016/j.transci.2018.10.011](https://doi.org/10.1016/j.transci.2018.10.011), indexed in Pubmed: [30396835](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30396835/).
  38. Nemes L, Pitlik E. New protocol for immune tolerance induction in acquired hemophilia. *Haematologica*. 2000; 85(10 Suppl): 64–68, indexed in Pubmed: [11187874](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11187874/).
  39. Zeitler H, Ulrich-Merzenich G, Hess L, et al. Treatment of acquired hemophilia by the Bonn-Malmö Protocol: documentation of an in vivo immunomodulating concept. *Blood*. 2005; 105(6): 2287–2293, doi: [10.1182/blood-2004-05-1811](https://doi.org/10.1182/blood-2004-05-1811), indexed in Pubmed: [15542586](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15542586/).
  40. Borg JY, Guillet B, Le Cam-Duchez V, et al. SACHA Study Group. Outcome of acquired haemophilia in France: the prospective SACHA (Surveillance des Auto antiCorps au cours de l'Hémophilie Acquisée) registry. *Haemophilia*. 2013; 19(4): 564–570, doi: [10.1111/hae.12138](https://doi.org/10.1111/hae.12138), indexed in Pubmed: [23574453](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23574453/).