

# Journal of Transfusion Medicine

ISSN 1689-6017

Rok 2020, tom 13, nr 3

## **Emicizumab (Hemlibra®) u chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorem czynnika VIII — wytyczne Grupy ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów**

*Emicizumab (Hemlibra®) in hemophilia A patients with inhibitors against  
factor VIII — guidelines of the Group for Haemostasis  
of the Polish Society of Haematology and Transfusion Medicine*

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

## **Praktyczne podejście do chorego na nabytą hemofilię A**

*A practical approach to the patient with acquired haemophilia A in Poland*

*Magdalena Górską-Kosicka, Michał Wójciak, Jerzy Windyga*

VIRTUAL MEETING



# Nowotwory Układu Limfoidalnego

State of the art 2020

18 grudnia 2020 roku

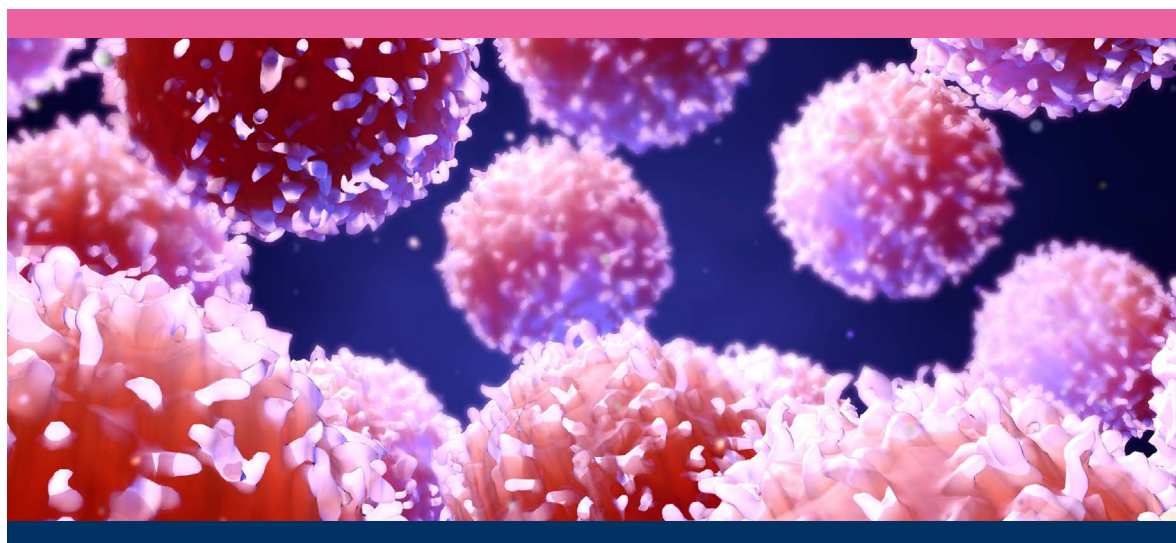
**Przewodniczący Komitetu Naukowego:**

prof. dr hab. n. med. Jan Walewski  
prof. dr hab. n. med. Tadeusz Robak



20-0756.001.013

ORGANIZATOR



PATRONAT MEDIALNY

tvmed

PARTNER



Szczegółowe informacje oraz bezpłatna rejestracja na stronie internetowej:

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

Konferencja jest skierowana tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi — podstawa prawna: ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (t.j. Dz.U. z 2020 r. poz. 944).



**dla lekarzy**



**dla pacjentów**



**dla studentów**

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



**książki**



**czasopisma**



**e-booki**



**rabaty dla  
stałych klientów**



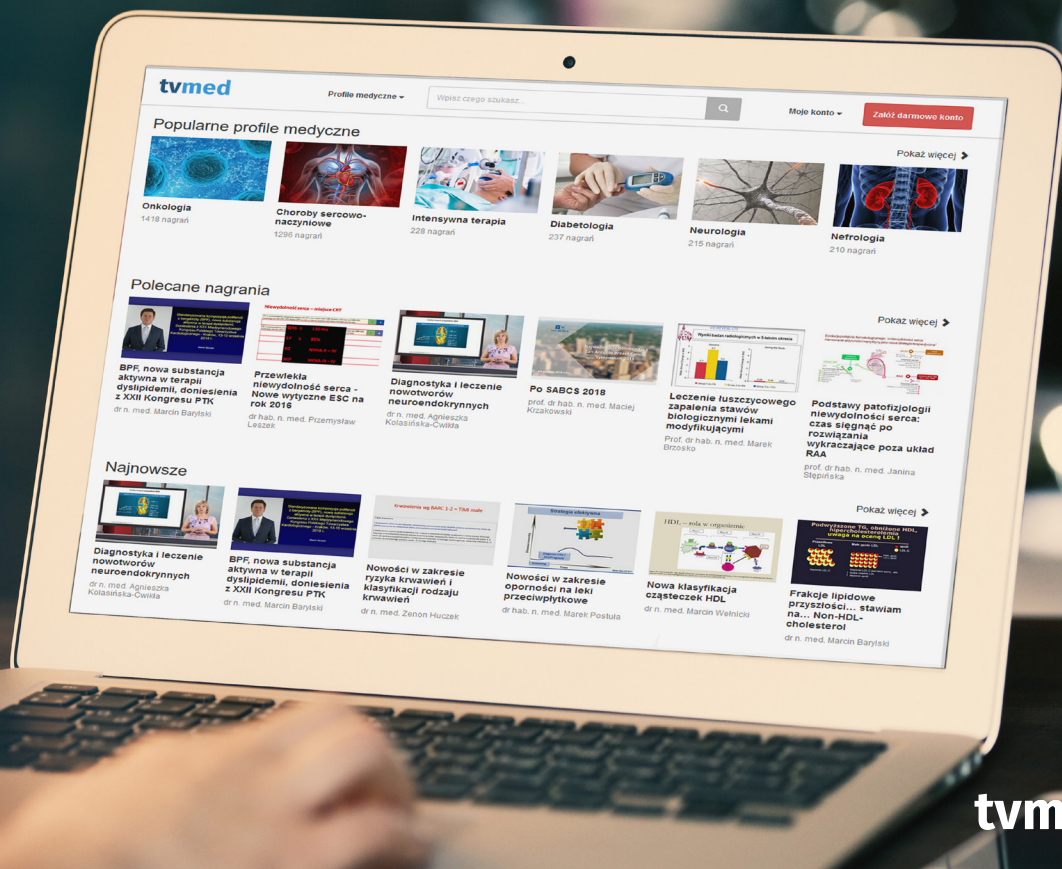
**sprzęt medyczny**



**książki sprowadzane  
na zamówienie**

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

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



tvmed | OGLĄDAJ  
TERAZ

## MULTIMEDIALNA PLATFORMA WIEDZY MEDYCZNEJ

# tvmed

- Ponad 5000 wyemitowanych nagrań
- Ponad 300 transmitowanych konferencji
- Ponad 2000 współpracujących z nami specjalistów
- Ponad 1600 godzin materiałów wideo

Dostęp do najlepszej wiedzy medycznej  
w ramach jednej prostej opłaty.  
Warto skorzystać już dziś!

[www.tvmed.pl](http://www.tvmed.pl)

# Journal of Transfusion Medicine

Rok 2020, tom 13, nr 3

ISSN 1689-6017

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

## Rada Naukowa:

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

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

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

## Adres Redakcji:

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

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

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

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

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

Czasopismo objęte rejestracją w *Index Copernicus* (63,06), MNSzW (20) oraz Ulrich's Periodicals Directory.







# Journal of Transfusion Medicine

2020, tom 13, nr 3

ISSN 1689-6017

---

## SPIS TREŚCI

---

### ZALECENIA

**Emicizumab (Hemlibra®) u chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorem czynnika VIII — wytyczne Grupy ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów**

Jerzy Windyga, Krzysztof Chojnowski, Anna Klukowska, Paweł Łaguna, Magdalena Łętowska, Andrzej Mital, Wojciech Młynarski, Jacek Musiał, Jacek Treliński, Anetta Undas, Tomasz Urasiński, Joanna Zdziarska, Maria Podolak-Dawidziak..... 153

### ARTYKUŁ POGLĄDOWY

**Praktyczne podejście do chorego na nabytą hemofilię A**

Magdalena Górską-Kosicka, Michał Wójciak, Jerzy Windyga..... 176

---

## CONTENTS

---

### GUIDELINES

**Emicizumab (Hemlibra®) in hemophilia A patients with inhibitors against factor VIII — guidelines of the Group for Haemostasis of the Polish Society of Haematology and Transfusion Medicine**

Jerzy Windyga, Krzysztof Chojnowski, Anna Klukowska, Paweł Łaguna, Magdalena Łętowska, Andrzej Mital, Wojciech Młynarski, Jacek Musiał, Jacek Treliński, Anetta Undas, Tomasz Urasiński, Joanna Zdziarska, Maria Podolak-Dawidziak..... 165

### REVIEW ARTICLE














**A practical approach to the patient with acquired haemophilia A in Poland**

Magdalena Górską-Kosicka, Michał Wójciak, Jerzy Windyga..... 186





# Emicizumab (Hemlibra®) u chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorem czynnika VIII — wytyczne Grupy ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów

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

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

<sup>2</sup>Zakład Zaburzeń Hemostazy Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

<sup>3</sup>Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

<sup>4</sup>Zakład Transfuzjologii Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

<sup>5</sup>Katedra i Klinika Hematologii i Transplantologii Akademii Medycznej w Gdańsku

<sup>6</sup>Klinika Pediatrii, Onkologii, Hematologii i Diabetologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

<sup>7</sup>II Katedra Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Jagiellońskiego, *Collegium Medicum* w Krakowie

<sup>8</sup>Zakład Zaburzeń Hemostazy Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

<sup>9</sup>Ośrodek Nowoczesnej Diagnostyki Laboratoryjnej, Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II w Krakowie

<sup>10</sup>Klinika Pediatrii, Hemato-Onkologii i Gastroenterologii Dziecięcej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

<sup>11</sup>Katedra i Klinika Hematologii Uniwersytetu Jagiellońskiego, *Collegium Medicum* w Krakowie

<sup>12</sup>Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

## Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Windyga J, Chojnowski K, Klukowska A et al. Emicizumab (Hemlibra®) in hemophilia A patients with inhibitors against factor VIII — guidelines of the Group for Haemostasis of the Polish Society of Haematology and Transfusion Medicine. *J Transf Med* 2020; 13 (3): 165–175. DOI: 10.5603/JTM.2020.0006.

Należy cytować wersję pierwotną.

## Streszczenie

*W niniejszym artykule Grupa ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów przedstawiła zasady stosowania leku emicizumab. Emicizumab (Hemlibra®, F. Hoffmann — La Roche, Bazylea, Szwajcaria) został dopuszczony do obrotu w krajach Unii Europejskiej w 2018 roku, a w Polsce jest dostępny dla chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorem czynnika VIII od marca 2020 roku. Artykuł stanowi uzupełnienie wytycznych postępowania w hemofilii A i B powikłanej obecnością inhibitora czynnika VIII i IX, które ukazały się w 2017 roku.*

**Słowa kluczowe:** emicizumab, hemofilia A, inhibitor, profilaktyka, krwawienia, wytyczne, Polska, czynnik VIII, czynniki omijające, rVIIa, aPCC

*J. Transf. Med. 2020; 13: 153–164*

**Adres do korespondencji:** prof. dr hab. n. med. Jerzy Windyga, Klinika Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych oraz Zakład Hemostazy i Chorób Metabolicznych Instytutu Hematologii i Transfuzjologii; ul. I. Gandhi 14, 02–776 Warszawa, tel. (22) 3496 158, faks (22) 3496 159; e-mail: jwindyga@ihit.waw.pl

## Wstęp

Głównym celem niniejszej pracy jest aktualizacja obowiązujących zasad leczenia chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorem czynnika VIII (factor VIII, FVIII) po dopuszczeniu do obrotu emicizumabu. Wytyczne zostały przygotowane na podstawie opublikowanych wyników badań, a ich ostateczny kształt powstał podczas konferencji uzgodnieniowych z udziałem członków Grupy ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, które miały miejsce w pierwszej połowie 2020 roku. Adresatem wytycznych są przede wszystkim lekarze sprawujący bezpośrednią opiekę nad chorymi na wrodzone skazy krwotoczne. Niniejsza praca jest uzupełnieniem wytycznych opublikowanych w 2017 roku, w których omówiono szczegółowo zasady diagnostyki i leczenia hemofilii A i B powikłanej inhibitorem [1].

## Emicizumab

Emicizumab (Hemlibra<sup>®</sup>, F. Hoffmann — La Roche, Bazylea, Szwajcaria) jest rekombinowanym, humanizowanym, dwuswoistym, asymetrycznym monoklonalnym przeciwciałem, które wiążąc aktywny czynnik krzepnięcia IX (FIXa, *activated factor IX*) z czynnikiem krzepnięcia X (FX, *factor X*), przywraca zdolność generowania trombiny w osoczu pozbawionym czynnika krzepnięcia VIII [2, 3]. Emicizumab zachowuje się zatem w procesie krzepnięcia tak, jak aktywny FVIII (FVIIIa, *activated FVIII*), chociaż należy podkreślić, że obie cząsteczki nie wykazują żadnego podobieństwa strukturalnego [4]. Kompletnie różna budowa obu cząsteczek wiąże się z istotną korzyścią terapeutyczną — przeciwciała neutralizujące czynnik VIII (inhibitor FVIII) nie wykazują zdolności neutralizowania leku emicizumab. Emicizumab jest zatem w stanie przywrócić generację trombiny także w osoczu chorych na hemofilię A, którzy wytworzyli inhibitor FVIII.

W przeciwieństwie do koncentratów czynników krzepnięcia, które podaje się wyłącznie drogą dożylną, emicizumab wstrzykuje się podskórnie. Jest to kolejna zaleta tego leku, którą doceniają pracownicy systemu ochrony zdrowia, ale przede wszystkim pacjenci, dla których możliwość unikania częstych wstrzyknięć dożylnych jest wartością trudną do przecenienia. Co więcej, o ile standardowe koncentraty czynników krzepnięcia w ramach długoterminowej profilaktyki krwawień podaje się najczęściej co 2–3 dni, o tyle emicizumab, w zależności od wybranego schematu dawkowania, wystarczy podawać co 1, 2 lub nawet co 4 tygodnie [5].

Średni połowiczny czas wchłaniania emicizumabu z tkanki podskórnej oszacowano na 1,6 dnia, a całkowitą biodostępność leku (po podaniu w dawce 1 mg/kg) na 80,4–93,1% [2, 5]. Nie notowano różnic w parametrach farmakokinetycznych leku emicizumab po podskórnym wstrzyknięciu w ramię, udo i brzuch [2]. Średni czas połowicznej eliminacji emicizumabu z organizmu wynosi około 27 dni [2, 5]. Takie parametry farmakokinetyczne emicizumabu warunkują jego rolę w terapii hemofilii. Hemlibra<sup>®</sup> spełnia znakomicie wymogi stawiane lekom podawanym w ramach długoterminowej profilaktyki krwawień, ale jednocześnie nie wykazuje właściwości, które umożliwiłyby jej wykorzystanie w hamowaniu ostrych krwawień, czyli w tzw. leczeniu „na żądanie”.

Wstrzykiwanie emicizumabu w dawce 3 mg/kg jeden raz w tygodniu przez 4 kolejne tygodnie prowadzi do uzyskania stabilnego stężenia leku we krwi. Tę fazę leczenia określa się mianem wysycenia. W 5. tygodniu od rozpoczęcia podawania leku, średnie najniższe (*trough*) stężenie emicizumabu we krwi chorych na hemofilię A wyniosło 52,6 µg/ml [2, 5]. Zdaniem niektórych ekspertów takie stężenie emicizumabu odpowiada około 15% aktywności czynnika VIII; innymi słowy, status hemostatyczny chorego na ciężką hemofilię A otrzymującego regularnie emicizumab można przyrównać do statusu hemostatycznego chorego na łagodną hemofilię A z aktywnością FVIII około 15% normy [6]. Podobnie do innych przeciwciał klasy IgG, emicizumab jest usuwany z ustroju w mechanizmie proteolizy [5].

Na parametry farmakokinetyczne emicizumabu nie mają wpływu: wiek, rasa, miano inhibitora, umiarkowane upośledzenie czynności wątroby, definiowane jako maksymalny wzrost stężenia bilirubiny 1,5–3 × powyżej górnej granicy normy i dowolny stopień wzrostu stężenia aminotransferazy asparaginianowej ani umiarkowane upośledzenie czynności nerek (klirens kreatyniny  $\geq 30$  ml/min) [2, 5].

Ponieważ klirens i objętość dystrybucji emicizumabu zwiększają się proporcjonalnie wraz ze wzrostem masy ciała w przedziale 9–156 kg, lek stosuje się w przeliczeniu na kg masy ciała (mg/kg) [2, 5]. Profil farmakokinetyczny emicizumabu jest praktycznie taki sam u pacjentów z ciężką hemofilią A powikłaną i niepowikłaną inhibitorem czynnika VIII [7]. Także częstotliwość wstrzyknięć leku co 1, 2 lub 4 tygodnie w odpowiednio dostosowanych dawkach nie wpływa istotnie na różnice w profilu farmakokinetycznym, z jednym wszakże wyjątkiem, mianowicie przy podawaniu leku Hemlibra<sup>®</sup>

co 4 tygodnie jego średnie najniższe stężenie w osoczu chorych jest niższe niż przy podawaniu co 2 tygodnie [8].

### Skuteczność emicizumabu u chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorem FVIII

Na program badań klinicznych nad emicizumabem składają się wieloośrodkowe, otwarte próby kliniczne fazy 3, w tym badania HAVEN (od 1 do 4), STASEY, HOHOEMI [9–14]. Ponadto, w ostatnim czasie opublikowano już pierwsze wyniki badań jednoośrodkowych, w których autorzy prezentują swoje doświadczenia w stosowaniu emicizumabu w różnych sytuacjach klinicznych [15–22].

W tabeli 1 przedstawiono najważniejsze wyniki dwóch prób klinicznych, w których oceniono emicizumab u pacjentów z hemofilią A powikłaną inhibitorem FVIII [9, 10]. Wyniki badania HAVEN 1 stały się podstawą dopuszczenia do obrotu leku Hemlibra® między innymi w krajach

Unii Europejskiej [9]. W badaniu tym wykazano znakomitą skuteczność emicizumabu w długoterminowej prewencji krwawień w porównaniu z lekami omijającymi inhibitor (BPAs, *by-passing agents*) stosowanymi według zasady „na żądanie” lub podawanymi w ramach profilaktyki. Jak zaznaczono w tabeli 1, w badaniu HAVEN 1 63% pacjentów przyjmujących emicizumab nie doznało żadnych krwawień wymagających leczenia hemostatycznego, zaś w badaniu HAVEN 2 odsetek takich pacjentów był jeszcze większy — 87%. Tak dobrych wyników nie uzyskano dotychczas w próbach klinicznych oceniających skuteczność różnych form profilaktyki krwawień u pacjentów z ciężką hemofilią niezależnie od statusu inhibitora. W niedawno opublikowanej pracy wykazano, że pacjenci przyjmujący emicizumab wskazują na istotną poprawę jakości życia zależnej od zdrowia, co wynika z dużej skuteczności leku w zapobieganiu krwawieniom oraz wygody stosowania w postaci podskórnych iniekcji [23].

Tabela 1. Wybrane wyniki badań HAVEN 1 i HAVEN 2 [na podstawie 9, 10]

Badana populacja	Liczba krwawień wymagających leczenia w przeleczeniu na 12 miesięcy* w trakcie stosowania emicizumabu (95% przedział ufności)	% redukcji liczby krwawień przy profilaktyce z zastosowaniem emicizumabu w porównaniu ze stosowaniem BPAs według zasady „na żądanie”	% pacjentów, którzy nie doznali krwawień w trakcie badania	% redukcji liczby krwawień przy profilaktyce z zastosowaniem emicizumabu w porównaniu z profilaktyką z użyciem BPAs w badaniu NIS
HAVEN 1 Hemofilia A + inhibitor (≥ 5 j.Bethesda/ml) Wiek: ≥ 12 lat Waga ciała: > 40 kg W okresie 24 tyg. przed badaniem: ≥ 6 krwawień (przy BPAs „na żądanie”) lub ≥ 2 krwawienia (przy profilaktyce z zastosowaniem BPAs) n = 109	2,9 (1,7–5,0)	87%	Emicizumab: 63% BPAs („na żądanie”): 6%	79%
HAVEN 2 Hemofilia A + inhibitor (≥ 5 j.Bethesda/ml) Wiek: < 12 lat Waga ciała: 3–40 kg W okresie 24 tyg. przed badaniem: ≥ 6 krwawień (przy BPAs „na żądanie”) lub ≥ 2 krwawienia (przy profilaktyce z zastosowaniem BPAs) n = 88	0,2 (0,06–0,62)	Nie oceniano	Emicizumab: 87% BPAs („na żądanie”): nie oceniano	99%

\*jest to wartość szacowana, ponieważ czas obserwacji wynosił < 12 miesięcy; BPAs (*by-passing agents*) — czynniki omijające; NIS (*nonintervention study*) — badanie nieinterwencyjne, przeprowadzone przed zasadniczym badaniem klinicznym

## Bezpieczeństwo stosowania emicizumabu u chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorem FVIII

W badaniu HAVEN 1 opisano wystąpienie epizodów zakrzepowo-zatorowych (TE, *thromboembolism*) oraz mikroangiopatii zakrzepowej (TMA, *thrombotic microangiopathy*) u 5 pacjentów [9]. We wszystkich przypadkach wystąpienie TE lub TMA było poprzedzone zastosowaniem koncentratu aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC, *activated prothrombin complex concentrate*) w dawce > 100 j./kg/dobę przez > 24 h. U 4 spośród 5 pacjentów objawy TE i TMA ustąpiły całkowicie w ciągu 1–4 tygodni od odstawienia aPCC, jeden pacjent z TMA zmarł, choć według badaczy przed zgonem objawy TMA ustąpiły. Jeden pacjent z TMA wymagał kilkudniowego intensywnego leczenia z zastosowaniem zabiegów plazmaferazy i leczenia nerkozastępczego. U wszystkich pacjentów, oprócz odstawienia aPCC, przerwano stosowanie emicizumabu. Żaden z pacjentów z TE i TMA nie otrzymywał leków przeciwzakrzepowych. Dwóch pacjentów nie powróciło do przyjmowania emicizumabu, zaś dwóch wznowiło leczenie bez dalszych powikłań.

Opisane ciężkie zdarzenia niepożądane tłumaczy się obecnością w aPCC nieaktywnych i aktywnych form FIX i FX. Zastosowanie aPCC dostarcza zatem substratu dla emicizumabu, który generuje w takiej sytuacji duże ilości trombiny mogące prowadzić do rozwoju powikłań zakrzepowo-zatorowych [24]. Mechanizm rozwoju TMA, w którym zwiększona generacja trombiny wydaje się nie odgrywać podstawowej roli, nie został jak dotąd wyjaśniony. Warto dodać, że u jednego pacjenta z ciężką hemofilią A powikłaną inhibitorem, który w trakcie stosowania emicizumabu otrzymał wstrzyknięcia rekombinowanego aktywowanego czynnika VII (rFVIIa, *recombinant activated factor VII*), wystąpił zawał serca bez uniesienia odcinka ST i zator tętnicy płucnej [25]. Natomiast jak dotąd nie opisano u pacjentów otrzymujących emicizumab wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych bądź TMA w związku z zastosowaniem koncentratów czynnika VIII [26, 27].

Podskórne wstrzyknięcia leku Hemlibra® są dobrze tolerowane przez pacjentów, chociaż 22% chorych w badaniach klinicznych raportowało łagodne bądź umiarkowane miejscowe podrażnienie skóry po iniekcji [2, 5]. Tylko jeden pacjent zaprzestał przyjmowania emicizumabu z powodu objawów ciężkiej miejscowej nadwrażliwości na lek [2, 5].

Emicizumab, jak każde białko, wykazuje immunogenność, czyli może stymulować układ odpornościowy biorcy do wytworzenia przeciwciał, zwanych przeciw-

ciałami przeciwko lekowi (ADA, *anti-drug antibodies*). W całym programie badawczym HAVEN, 14 spośród 398 (3,5%) pacjentów wytworzyło ADA, przy czym w 3 przypadkach (< 1%) ADA miały zdolność neutralizacji (przeciwciała neutralizujące) emicizumabu [28]. U jednego pacjenta pediatrycznego z hemofilią A powikłaną inhibitorem FVIII pojawiły się przeciwciała, które całkowicie zneutralizowały emicizumab. U tego pacjenta konieczny był powrót do stosowania BPAs [10].

## Aspekty laboratoryjne stosowania emicizumabu

W tabeli 2 przedstawiono wpływ emicizumabu na wyniki wybranych testów krzepnięcia [29–31]. Emicizumab powoduje skrócenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT, *activated partial thromboplastin time*) i w związku z tym zafałszowuje wyniki oznaczeń w testach koagulacyjnych zależnych od pomiaru APTT, w tym aktywności czynnika krzepnięcia VIII. Już przy minimalnym stężeniu emicizumabu w osoczu, rzędu > 5 µg/ml APTT u chorych na ciężką hemofilię A będzie ulegało normalizacji. Emicizumab wpływa w minimalnym stopniu na wynik pomiaru czasu protrombinowego (PT, *prothrombin time*) oraz nie wpływa na pomiary czasu trombinowego (TT, *thrombin time*) i stężenia fibrynogenu metodą Claussa. Ponieważ wpływ emicizumabu na PT jest minimalny, wyniki oznaczeń aktywności czynników krzepnięcia w testach koagulacyjnych zależnych od pomiaru PT uważa się za wiarygodne. Zasady oznaczania aktywności FVIII, miana inhibitora FVI-II i wybranych innych parametrów hemostazy oraz zasady interpretowania uzyskanych wyników u pacjentów przyjmujących emicizumab przedstawiono w dalszej części niniejszej pracy oraz w tabeli 3.

## Emicizumab w Polsce

Zgodnie z zapisami Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skaży Krwotoczne na lata 2019–2023, w 2020 roku rozpoczęto podawanie emicizumabu w grupie ponad 30 chorych na ciężką hemofilię A powikłaną inhibitorem czynnika VIII o wysokim mianie. Hemlibra® nie jest na razie dostępna w Polsce dla pacjentów z hemofilią A niepowikłaną inhibitorem. Zasady kwalifikacji pacjentów do długoterminowej profilaktyki krwawień z zastosowaniem emicizumabu są opisane w Narodowym Programie (<https://www.gov.pl/web/zdrowie/narodowy-program-leczenia-chorych-na-hemofilie-i-pokrewne-skazy-krwotoczne-na-lata-2019-2023>).



**Tabela 2.** Wpływ emicizumabu na wyniki wybranych testów krzepnięcia [29–31 w modyfikacji]

Test krzepnięcia	W jaki sposób emicizumab wpływa na wynik
APTT	Przy minimalnym stężeniu emicizumabu (> 5 µg/ml) APTT ulega fałszywej normalizacji
Aktywność czynników krzepnięcia VIII, IX, XI i XII w teście koagulacyjnym jednostopniowym (opartym na pomiarze APTT)	Fałszywie zawyża aktywność (nawet do kilku tysięcy %)
Test korekcji APTT	Wynik fałszywy, wskazujący na nieobecność inhibitora
Miano inhibitora czynnika VIII w teście opartym na pomiarze APTT	Wynik fałszywy, wskazujący na nieobecność inhibitora
PT	Wynik wiarygodny (być może minimalnie wydłużony)
Aktywność czynników krzepnięcia II, V, VII i X w teście koagulacyjnym (opartym na pomiarze PT)	Wynik (prawdopodobnie) wiarygodny
Fibrynogen (metoda Claussa)	Wynik (prawdopodobnie) wiarygodny
TT	Wynik (prawdopodobnie) wiarygodny
Aktywność czynnika VIII metodą chromogenną z użyciem czynników IXa i X pochodzenia ludzkiego	Fałszywie zawyża aktywność
Aktywność czynnika VIII metodą chromogenną z użyciem czynników IXa i X pochodzenia wołowego	Wynik wiarygodny
Miano inhibitora czynnika VIII w teście chromogennym z użyciem odczynników pochodzenia wołowego	Wynik wiarygodny

APTT (*activated partial thromboplastin time*) — czas częściowej tromboplastyny po aktywacji; PT (*prothrombin time*) — czas protrombinowy; TT (*thrombin time*) — czas trombinowy

**Tabela 3.** Praktyczne uwagi na temat różnych testów laboratoryjnych wykonywanych w trakcie stosowania emicizumabu [29–31 w modyfikacji]

Test laboratoryjny	Uwagi praktyczne
Aktywność FVIII	Zalecana jest metoda chromogenna z użyciem czynników IXa i X pochodzenia wołowego Po przeprowadzeniu w lokalnym laboratorium pozytywnej weryfikacji, odpowiednie mogą się okazać zestawy do oznaczeń aktywności FVIII metodą chromogenną z użyciem ludzkiego czynnika IXa i wołowego czynnika X
Miano inhibitora FVIII	Zalecana jest metoda chromogenna z użyciem czynników IXa i X pochodzenia wołowego. Tą metodą powinno się oznaczyć miano inhibitora także w próbce krwi pobranej przed włączeniem emicizumabu. Ułatwia to interpretację uzyskiwanych wyników w długoterminowym monitorowaniu Po przeprowadzeniu w lokalnym laboratorium pozytywnej weryfikacji, odpowiednie mogą się okazać zestawy do oznaczeń miana inhibitora metodą chromogenną z użyciem ludzkiego czynnika IXa i wołowego czynnika X
ADA	Nie ma dostępnego testu komercyjnego do pomiaru ADA. Dlatego w przypadku podejrzenia obecności ADA zaleca się oznaczenie stężenia emicizumabu (p. niżej)
Stężenie emicizumabu	Zalecany jest test oparty na pomiarze aktywności FVIII metodą koagulacyjną jednostopniową, zawierający kalibratory swoiste dla emicizumabu, wobec których odnosi się uzyskany wynik

ADA (*anti drug antibodies*) — przeciwciała przeciwko lekowi

### Wytyczne postępowania u chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorem czynnika VIII w wybranych sytuacjach klinicznych

Ze stosowaniem leku emicizumab wiąże się uzasadnione nadzieje na poprawę skuteczności leczenia chorych na hemofilię A. Dane z badań klinicznych wskazują jednoznacznie, że wielu

chorych otrzymujących regularnie emicizumab nie doznaje żadnych krwawień. Jednak, co oczywiste, tak zwane krwawienia przebijające (*breakthrough bleeds*), czyli krwawienia pomimo profilaktyki występują u części chorych otrzymujących emicizumab. Ponadto, pacjenci mogą wymagać zabiegów inwazyjnych, do których osłony trzeba użyć dodatkowych środków hemostatycznych, ponieważ sam emicizumab nie zapewni — zwłaszcza przy dużych

operacjach chirurgicznych — dostatecznej ochrony przeciwkrwotocznej. Także krwawienia w następstwie urazów mogą nierzadko wymagać dodatkowego leczenia hemostatycznego. Jak wcześniej wspomniano, w badaniu HAVEN 1 opisano groźne powikłania zakrzepowe u pacjentów stosujących równocześnie emicizumab i aPCC [5, 9]. Zatem umiejętność doboru dodatkowego leku hemostatycznego oraz jego odpowiedniego dawkowania u chorego stosującego emicizumab jest niezwykle ważna [32–35]. Kłopoty może także sprawić interpretacja wyników badań laboratoryjnych przeprowadzonych u pacjenta stosującego emicizumab, ponieważ lek ten silnie wpływa na pomiar APTT. Umiejętność doboru odpowiedniego testu laboratoryjnego do monitorowania parametrów hemostazy u chorych otrzymujących emicizumab może także stanowić wyzwanie w codziennej praktyce klinicznej [29–31].

W ostatniej części niniejszego opracowania Grupa ds. Hemostazy PTHiT przedstawia wytyczne dotyczące postępowania w różnych sytuacjach klinicznych z chorym na hemofilię A powikłaną inhibitorem czynnika VIII, który przyjmuje emicizumab.

### **I. Informacje ogólne na temat stosowania emicizumabu u pacjenta z hemofilią A powikłaną inhibitorem czynnika VIII**

1. Przed włączeniem emicizumabu pacjent powinien zostać poinformowany przez lekarza prowadzącego o zasadach przyjmowania leku, w tym o wstrzykiwaniu dokładnie wyliczonej dawki leku i przestrzeganiu reżimu czasowego wstrzyknięć, jak również o potencjalnych działaniach niepożądanych związanych ze stosowaniem emicizumabu oraz interakcjach z innymi lekami, zwłaszcza z aPCC. Pomocne w przekazywaniu tych informacji pacjentowi są broszury pt. „Przewodnik dla pacjenta/opiekuna” oraz „Karta ostrzegawcza dla pacjenta”, wydane przez Roche Polska Sp. z o.o.
2. Koncentraty omijające inhibitor powinny zostać odstawione na co najmniej 24 h przed pierwszym wstrzyknięciem emicizumabu. To zalecenie wynika z obserwowanych w badaniu HAVEN 1 epizodów TE i TMA, które rozwinęły się u pacjentów stosujących równocześnie emicizumab i aPCC w dawce > 100 j./kg przez > 24 h.
3. Jeżeli chory na hemofilię A powikłaną inhibitorem czynnika VIII, u którego rozważa się włączenie emicizumabu, ma być w najbliższych miesiącach poddany dużej operacji chirurgicz-

nej w osłonie BPA, sugerujemy najpierw przeprowadzić operację, a następnie w dogodnym czasie rozpocząć stosowanie emicizumabu. Zalecenie to wynika z obawy, że w przypadku braku dostatecznej odpowiedzi hemostatycznej na rFVIIa konieczne będzie zastosowanie aPCC, co zwiększy ryzyko wystąpienia TE lub TMA.

4. Przed włączeniem emicizumabu należy oznaczyć miano inhibitora FVIII. U pacjentów z małym mianem inhibitora (< 5 j. Bethesda/ml), w przypadku wystąpienia ostrego krwawienia w trakcie stosowania emicizumabu, można zastosować koncentrat czynnika VIII pod kontrolą aktywności FVIII w osoczu chorego. Zasady postępowania w takiej sytuacji przedstawiono dokładniej w punktach II i VI.
5. Należy systematycznie oceniać skuteczność emicizumabu w długoterminowej profilaktyce krwawień. Częste występowanie „krwawień przebijających” nasuwa podejrzenie obecności przeciwciał neutralizujących emicizumab i stanowi wskazanie do przeprowadzenia odpowiedniej diagnostyki laboratoryjnej (p. punkt V).
6. Należy regularnie monitorować wagę pacjenta i odpowiednio dostosowywać dawkę emicizumabu.
7. Każdy pacjent powinien mieć dostępny w domu wystarczający zapas koncentratu BPA i/lub FVIII do szybkiego zatrzymania „krwawień przebijających” (p. punkt II).
8. Wystąpienie ciężkiego krwawienia przebijającego lub objawów nasuwających podejrzenie epizodu zakrzepowo-zatorowego lub mikroangiopatii zakrzepowej stanowi wskazanie do natychmiastowej hospitalizacji chorego w ośrodku leczenia hemofilii.
9. „Karta postępowania”, którą powinien posiadać każdy pacjent z wrodzoną skazą krwotoczną w Polsce, zawiera odpowiednie informacje na temat stosowania przez chorego emicizumabu.

### **II. Postępowanie w przypadku wystąpienia ostrego krwawienia u pacjenta z hemofilią A powikłaną inhibitorem czynnika VIII stosującego emicizumab**

1. W przypadku wystąpienia krwawienia zagrażającego utratą życia lub kończyny, pacjent stosujący emicizumab musi jak najszybciej otrzymać rFVIIa w dawce 90–120 µg/kg i być niezwłocznie przetransportowany do ośrodka leczenia hemofilii, w którym zostanie podjęta decyzja o sposobie dalszego leczenia.

U pacjentów z aktualnie dużym mianem inhibitora, lekiem z wyboru do hamowania krwawienia jest rFVIIa w dawkach standardowych, zgodnych z polskimi wytycznymi z 2017 roku [1]. Odradza się stosowania tzw. „mega dawki” rFVIIa, czyli 270 µg/kg.

Przy braku skuteczności rFVIIa konieczne staje się zastosowanie aPCC. Pierwsza dawka aPCC nie powinna przekroczyć 50 j./kg. Kolejne małe dawki aPCC należy wstrzykiwać co 8–12 h. Dawka dobową aPCC nie powinna przekroczyć 100 j./kg. Leczenie musi się odbywać pod ścisłym nadzorem personelu ośrodka leczenia hemofilii. Jeśli podawanie aPCC musi być kontynuowane > 24 h, oprócz ścisłej obserwacji klinicznej należy monitorować parametry laboratoryjne pod kątem rozwoju TE, rozsianego krzepnięcia wewnątrznaczyniowego (DIC, *disseminated intravascular coagulation*) oraz TMA, tj. stężenia D-dimeru i fibrynogenu, liczbę płytek krwi, stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*), stężenie bilirubiny i haptoglobiny, liczbę retikulocytów, aktywność ADAMTS13, morfologię krwi obwodowej wraz z jej rozmazem (przede wszystkim sprawdzać obecność schistocytów) oraz oceniać czynność nerek.

**Komentarz 1:** w badaniu HAVEN 1 opisano powikłania zakrzepowo-zatorowe oraz TMA wyłącznie u tych pacjentów, którzy otrzymując emicizumab, stosowali równocześnie aPCC w dawce > 100 j./kg przez > 24 h. W programie badawczym HAVEN żaden pacjent stosujący równocześnie emicizumab i rFVIIa nie rozwinął powikłań zakrzepowo-zatorowych ani mikroangiopatii zakrzepowej (choć poza badaniami klinicznymi opisano jeden przypadek powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorego stosującego emicizumab po podaniu rFVIIa) [25].

**Komentarz 2:** w piśmiennictwie pojawiły się pojedyncze doniesienia wskazujące, że u pacjentów otrzymujących emicizumab, nawet bardzo małe dawki aPCC, tj. około 20 j./kg mogą być wystarczające do zahamowania krwawienia [20]. Doniesienia te nie upoważniają jednak do sformułowania zalecenia stosowania aPCC w takich dawkach.

**Komentarz 3:** ze względu na długi czas biologicznego półtrwania emicizumabu jest on obecny w organizmie chorego do 6 miesięcy od chwili odstawienia. Dlatego zalecenia odnośnie ostrożnego stosowania aPCC dotyczą nie tylko pacjentów regularnie przyjmujących emicizumab, ale także tych, którzy odstawili lek w okresie ostatnich 6 miesięcy.

U pacjentów z aktualnie małym mianem inhibitora (< 5 j. Bethesda/ml), postępowaniem z wyboru w przypadku wystąpienia krwawienia zagrażającego utratą życia lub kończyny jest stosowanie koncentratu FVIII pod warunkiem uzyskania terapeutycznej aktywności czynnika VIII w osoczu chorego. U pacjentów silnie reagujących na antygen (HR, *high responders*), czyli takich, którzy po ekspozycji na FVIII wytwarzają duże ilości przeciwciał przeciwko czynnikowi VIII, w ciągu 5–7 dni po podaniu koncentratu FVIII miano inhibitora wzrośnie (odpowiedź anamnesticzna) do wartości wykluczającej możliwość skutecznego leczenia krwawień z zastosowaniem koncentratu FVIII. Od tego momentu należy stosować BPAs zgodnie z wcześniej przedstawionymi zasadami.

**Komentarz 1:** powszechnie uważa się, że uzyskanie terapeutycznej aktywności FVIII w osoczu skuteczniej hamuje krwawienia niż podawanie BPAs.

**Komentarz 2:** przy unikaniu ekspozycji na FVIII, w ciągu kilku miesięcy od wystąpienia odpowiedzi anamnesticznej miano inhibitora może ponownie zmniejszyć się do wartości < 5 j. Bethesda/ml, co umożliwi ponowne zastosowanie koncentratu FVIII w przypadku ciężkiego krwawienia.

**Komentarz 3:** w programie badawczym HAVEN żaden pacjent z hemofilią A powikłaną inhibitorem stosujący równocześnie emicizumab i FVIII nie rozwinął powikłań zakrzepowo-zatorowych ani mikroangiopatii zakrzepowej.

2. W przypadku mniejszych krwawień, niezagrażających życiu ani niegrozących utratą kończyny, postępowaniem z wyboru u pacjentów z hemofilią A powikłaną inhibitorem FVIII stosujących emicizumab, niezależnie od aktualnego miana inhibitora czynnika VIII, jest podanie rFVIIa. Zaleca się standardowe dawki rFVIIa (90–120 µg/kg), natomiast odradza się stosowania tak zwanych „mega dawek”, czyli 270 µg/kg.

Jeśli rFVIIa jest niedostępny lub jego stosowanie nie przynosi oczekiwanego efektu klinicznego, należy sięgnąć po aPCC. Pierwsza dawka aPCC nie powinna przekroczyć 50 j./kg. Jeżeli podanie rFVIIa lub aPCC odbywa się w ramach leczenia domowego, pacjent powinien jak najszybciej poinformować lekarzy z ośrodka sprawującego nadzór nad leczeniem o wystąpieniu krwawienia przebiegającego.

Jeżeli krwawienie przebiegające nie ustąpiło po podaniu 2–3 dawek rFVIIa lub wymaga stosowania > 1 dawki aPCC lub budzi niepokój pacjenta, leczenie musi być kontynuowane



w ośrodku leczenia hemofilii, w którym kwalifikacja krwawienia może zostać zmieniona z małego na duże, a leczenie odpowiednio zmodyfikowane zgodnie z wcześniej przedstawionymi zasadami.

**Komentarz 1:** sugeruje się, żeby pacjent miał w domu zapas rFVIIa w ilości wystarczającej do wstrzyknięcia co najmniej 3 dawek wynoszących 90–120  $\mu\text{g}/\text{kg}$ .

**Komentarz 2:** jeżeli wiadomo, że u określonego pacjenta odpowiedź kliniczna na rFVIIa jest słabsza niż na aPCC, dopuszczalne jest posiadanie przez pacjenta w domu zapasu aPCC w ilości równej jednej dawce 50 j./kg.

**Komentarz 3:** koncentrat rFVIIa w ogóle nie zawiera czynnika VIII, zatem nigdy nie indukuje odpowiedzi anamnestycznej u pacjentów z hemofilią A powikłaną inhibitorem czynnika VIII.

**Komentarz 4:** zawierający śladowe ilości czynnika VIII koncentrat aPCC indukuje odpowiedź anamnestyczną u około 20–30% pacjentów z hemofilią A powikłaną inhibitorem czynnika VIII.

3. Teoretycznie, lekiem, którego zastosowanie mogłoby umożliwić opanowanie krwawienia u chorego na hemofilię A powikłaną inhibitorem FVIII stosującego emicizumab, jest rekombinowany wieprzowy czynnik VIII (rpFVIII, *recombinant porcine FVIII*, Obizur<sup>®</sup>, Takeda). Lek ten jest jednak zarejestrowany wyłącznie do leczenia krwawień u chorych na nabytą hemofilię A (AHA, *acquired hemophilia A*) i jego zastosowanie we wrodzonej hemofilii A miałoby charakter eksperymentalny.

**Komentarz:** rekombinowany wieprzowy FVIII nie jest objęty w Polsce refundacją, więc lek ten w chwili obecnej jest praktycznie niedostępny w naszym kraju.

4. Wystąpienie krwawienia przebijającego nie stanowi wskazania do zmiany schematu podawania emicizumabu, zarówno dawki, jak i częstości wstrzyknięć. Jednak często występujące krwawienia przebijające nasuwają podejrzenie wystąpienia przeciwciał przeciwko emicizumabowi, co należy zweryfikować odpowiednimi testami laboratoryjnymi (p. punkt V).
5. Stosowanie emicizumabu nie stanowi przeciwwskazania do włączenia leków antyfibrynolitycznych (np. kwasu traneksamowego) oraz miejscowych hemostatyków (np. kleju fibrynowego lub żelu płytkowego), jeżeli zachodzi taka konieczność. Dopuszczalne jest dołączenie kwasu traneksamowego do rFVIIa u pacjenta stosującego emicizumab.

### III. Postępowanie w przypadku konieczności przeprowadzenia zabiegu inwazyjnego lub operacji chirurgicznej u pacjenta z hemofilią A powikłaną inhibitorem czynnika VIII stosującego emicizumab

1. Małe zabiegi inwazyjne, takie jak założenie lub usunięcie cewnika w żyłach centralnych, niepowikłana ekstrakcja pojedynczego zęba oraz procedury endoskopowe połączone z biopsją śluzówki mogą zostać przeprowadzone w części przypadków bez konieczności stosowania dodatkowych leków hemostatycznych. Jednak pacjenci poddawani takim zabiegom muszą być skrupulatnie obserwowani pod kątem wystąpienia powikłań krwotocznych. Ponadto, w okresie okołozabiegowym musi być zapewniony łatwy dostęp do BPAs na wypadek wystąpienia powikłań krwotocznych.

**Komentarz 1:** w przypadku wątpliwości co do ryzyka wystąpienia krwawień okołozabiegowych należy rozważyć podanie przed zabiegiem pojedynczej dawki rFVIIa (90–120  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ).

**Komentarz 2:** kwas traneksamowy w monoterapii w dawce około 10 mg/kg dożylnie lub około 15–25 mg/kg doustnie co 8 h może skutecznie zabezpieczyć pacjentów omawianej grupy przed wystąpieniem nadmiernych krwawień, zwłaszcza w przypadku zabiegów inwazyjnych w obrębie śluzówek, na przykład po ekstrakcji zęba.

**Komentarz 3:** u pacjentów HR z aktualnie małym mianem inhibitora odradza się stosowania koncentratów FVIII do osłony małych zabiegów inwazyjnych, ponieważ przez kilka miesięcy po ekspozycji na FVIII miano przeciwciał przeciwko FVIII będzie się utrzymywać na wysokim poziomie, co uniemożliwi zastosowanie koncentratu FVIII w sytuacjach, kiedy jego użycie byłoby szczególnie pożądane, na przykład w przypadku wystąpienia krwawienia zagrażającego życiu lub do osłony hemostatycznej dużej operacji chirurgicznej, a jak już wcześniej wspomniano, uzyskanie terapeutycznej aktywności FVIII w osoczu skuteczniej hamuje krwawienia niż podawanie BPAs. Wyjątkiem jest oczywiście sytuacja, gdy pomimo zastosowania BPAs rozwijają się powikłania krwotoczne; wówczas należy podać koncentrat FVIII pod kontrolą aktywności FVIII w osoczu chorego.

2. Duże operacje chirurgiczne u pacjentów z aktualnie dużym mianem inhibitora wobec FVIII powinny się odbywać w osłonie rFVIIa, stosowanego w dawkach standardowych, zgodnych z polskimi wytycznymi z 2017 roku [1].

**Komentarz 1:** odradza się wykonywanie znieczulenia nadoponowego i podpajęczynówkowego w omawianej grupie pacjentów.

**Komentarz 2:** nie ma przeciwwskazań do równoczesnego stosowania rFVIIa i kwasu traneksamowego.

3. Duże operacje chirurgiczne u pacjentów z aktualnie małym mianem inhibitora wobec FVIII (< 5 j. Bethesda/ml) powinny się odbywać w osłonie koncentratu FVIII pod warunkiem uzyskania terapeutycznej aktywności czynnika VIII w osoczu chorego. U pacjentów HR w ciągu 5–7 dni po podaniu koncentratu FVIII miano inhibitora wzrośnie do wartości wykluczającej możliwość skutecznej profilaktyki przeciwkrwotocznej w okresie okołoperacyjnym z zastosowaniem koncentratu FVIII. Od tego momentu należy włączyć BPAs (w pierwszej kolejności rFVIIa).

**Komentarz:** uzyskanie terapeutycznej aktywności FVIII w osoczu skuteczniej hamuje krwawienia niż podawanie BPAs.

4. W przypadku wystąpienia nadmiernych krwawień okołozabiegowych u pacjenta z aktualnie dużym mianem inhibitora wobec FVIII otrzymującego w osłonie dużej operacji chirurgicznej rFVIIa, należy rozważyć zastosowanie aPCC w całkowitej dawce dobowej < 100 j./kg (pojedyncza dawka aPCC nie powinna przekraczać 50 j./kg).

Jeżeli aPCC musi być podawany przez > 24 h, sugeruje się stosować minimalne skuteczne dawki i nie przekraczać całkowitej dawki dobowej 100 j./kg. Leczenie musi się odbywać pod ścisłym nadzorem personelu ośrodka leczenia hemofilii. Oprócz ścisłej obserwacji klinicznej należy monitorować parametry laboratoryjne pod kątem rozwoju TE, DIC oraz TMA, tj. stężenia D-dimeru i fibrynogenu, liczbę płytek krwi, stężenie LDH, stężenie bilirubiny i haptoglobiny, liczbę retikulocytów, aktywność ADAMTS13, morfologię krwi obwodowej wraz z jej rozmazem (przede wszystkim sprawdzać obecność schistocytów) oraz oceniać czynność nerek.

**Komentarz:** odradza się równoczesnego stosowania aPCC i kwasu traneksamowego u pacjentów otrzymujących emicizumab.

5. Lekiem, który teoretycznie mógłby zostać zastosowany do osłony dużego zabiegu chirurgicznego u chorego na hemofilię A powikłaną inhibitorem FVIII stosującego emicizumab, jest rpFVIII. Lek ten jest jednak zarejestrowany wyłącznie do leczenia krwawień u chorych na AHA i jego podanie we wrodzonej hemofilii A miałooby charakter eksperymentalny.

**Komentarz:** rekombinowany wieprzowy FVIII nie jest objęty w Polsce refundacją, więc lek ten w chwili obecnej jest praktycznie niedostępny w naszym kraju.

6. Jeśli planowy zabieg chirurgiczny u pacjenta z hemofilią A powikłaną inhibitorem FVIII otrzymującego emicizumab może zostać odroczony o kilka miesięcy, należy rozważyć odstawienie emicizumabu i przeprowadzenie zabiegu po całkowitym wyeliminowaniu emicizumabu z organizmu pacjenta.

**Komentarz 1:** emicizumab utrzymuje się w organizmie chorego do 6 miesięcy od chwili jego odstawienia.

**Komentarz 2:** zalecenie to wynika z obawy przed wystąpieniem powikłań zakrzepowo-zatorowych i mikroangiopatii zakrzepowej u pacjentów otrzymujących emicizumab, u których w okresie okołoperacyjnym zajdzie konieczność zastosowania aPCC.

#### IV. Emicizumab a ITI

1. Nadrzędnym celem w leczeniu chorych na ciężką hemofilię A powikłaną inhibitorem FVIII jest wytworzenie tolerancji immunologicznej (ITI, *immune tolerance induction*) wobec czynnika VIII z zastosowaniem protokołów postępowania wymienionych w polskich wytycznych opublikowanych w 2017 roku [1]. Dlatego włączenie emicizumabu należy rozważyć u chorych, u których ITI zakończyło się niepowodzeniem albo nie jest możliwe do przeprowadzenia, na przykład z powodu braku dostępu żylnego.

2. Pacjenci poddawani ITI mogą doznawać krwawień. Jeżeli liczba tych krwawień jest duża, zaleca się stosowanie profilaktyki przeciwkrwotocznej, w erze przed emicizumabem — głównie z użyciem aPCC, rzadziej rFVIIa. Emicizumab może być teoretycznie wykorzystany do prewencji krwawień w takiej sytuacji. Zalety emicizumabu w porównaniu z aPCC i rFVIIa, to podskórna droga podania i bardzo duża skuteczność w zapobieganiu krwawieniom.

**Komentarz 1:** doświadczenie ze stosowaniem emicizumabu u pacjentów poddawanych ITI jest bardzo małe. Dlatego w chwili obecnej nie można rekomendować konkretnego protokołu ITI u pacjentów otrzymujących emicizumab.

**Komentarz 2:** oznaczenia aktywności FVIII i miano inhibitora FVIII u pacjentów otrzymujących emicizumab opierają się na metodzie chromogennej z użyciem odczynników wołowych (p. punkt V).

## V. Testy laboratoryjne oceniające hemostazę u pacjenta z hemofilią A powikłaną inhibitorem czynnika VIII stosującego emicizumab

1. Zespół lekarski sprawujący opiekę nad pacjentem, który otrzymuje wstrzyknięcia emicizumabu, oraz zespół laboratorium, który prowadzi badania u takiego pacjenta, musi być świadom wpływu emicizumabu na wyniki badań laboratoryjnych przedstawionych w tabeli 1. Niewłaściwa interpretacja wyników badań laboratoryjnych u takiego pacjenta może prowadzić do podejmowania błędnych decyzji diagnostyczno-terapeutycznych.
2. Pomiar APTT nie służy monitorowaniu stosowania emicizumabu, ale wydłużony APTT u pacjenta otrzymującego emicizumab może wskazywać na nieprzestrzeganie przez pacjenta zalecenia stosowania leku lub na wytworzenie przez pacjenta ADA, które doprowadziły do zmniejszenia stężenia emicizumabu we krwi chorego do wartości  $< 5 \mu\text{g/ml}$ .
3. Do oznaczania aktywności FVIII u pacjenta otrzymującego równocześnie emicizumab i koncentrat ludzkiego czynnika VIII należy stosować metodę chromogenną z użyciem odczynników wołowych (tab. 3).
4. Do oznaczania miana inhibitora czynnika VIII u pacjenta otrzymującego emicizumab należy stosować metodę chromogenną z użyciem odczynników wołowych (tab. 3).
5. W przypadku podejrzenia wytworzenia przeciwciał przeciwko emicizumabowi można oznaczyć stężenie leku we krwi pacjenta (tab. 3). W tym celu można użyć komercyjnego testu opartego na pomiarze aktywności FVIII metodą koagulacyjną jednostopniową, który dodatkowo zawiera kalibratory swoiste dla emicizumabu, wobec których odnosi się uzyskane wyniki.
6. Ustalenie roli globalnych testów oceniających hemostazę, takich jak tromboelastometria i tromboelastografia oraz pomiar generacji trombiny w monitorowaniu pacjentów stosujących emicizumab, wymaga dalszych badań.

## VI. Powikłania zakrzepowo-zatorowe i mikroangiopatia zakrzepowa

1. Wystąpienie TE lub TMA może stanowić bezpośrednie zagrożenie życia pacjenta. Leczenie musi się odbywać w warunkach szpitalnych.
2. W każdym przypadku silnego podejrzenia lub potwierdzenia epizodu TE lub TMA należy natychmiast odstawić aPCC.
3. W przypadku potwierdzenia rozpoznania TMA należy rozważyć zastosowanie zabiegów pla-

zmaferezy oraz wdrożyć inne metody leczenia, adekwatne do stanu klinicznego pacjenta (np. leczenie nerkozastępcze, wyrównywanie niedokrwistości hemolitycznej itp.).

**Komentarz:** w programie badawczym HAVEN zaobserwowano, że pomimo odstawienia emicizumabu i przeprowadzenia kilku zabiegów plazmaferezy z powodu TMA, emicizumab utrzymywał się w organizmie pacjenta przez  $> 3$  miesiące (obserwacja własna JW).

4. W przypadku współistnienia TE lub TMA z aktywnym krwawieniem u pacjenta z aktualnie dużym mianem inhibitora FVIII należy rozważyć zastosowanie rFVIIa, a u pacjentów z aktualnie małym mianem inhibitora — koncentrat ludzkiego czynnika VIII pod kontrolą aktywności FVIII w osoczu chorego.

**Komentarz 1:** w programie badawczym HAVEN nie obserwowano epizodów TE i TMA u pacjentów otrzymujących równocześnie emicizumab i rFVIIa lub emicizumab i FVIII (choć poza badaniami klinicznymi opisano jeden przypadek powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorego stosującego emicizumab po podaniu rFVIIa) [25].

**Komentarz 2:** zdaniem niektórych ekspertów, w opisywanej sytuacji rFVIIa może być stosowany w zmniejszonych dawkach, np.  $45 \mu\text{g/kg}$  [33].

5. Dotychczasowe dane kliniczne wskazują, że w większości przypadków TE i TMA wywołanych równoczesnym stosowaniem emicizumabu i aPCC, nie ma potrzeby wdrażania leczenia przeciwzakrzepowego.
6. Ponieważ terapia przeciwzakrzepowa istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia ciężkich krwawień u pacjentów z hemofilią powikłaną inhibitorem nawet w trakcie stosowania emicizumabu i/lub BPAs, jedynie ciężkie epizody zakrzepowo-zatorowe mogą stanowić wskazanie do włączenia leków przeciwzakrzepowych.

**Komentarz:** jeżeli podjęto decyzję o zastosowaniu terapii przeciwzakrzepowej, to powinna ona trwać jak najkrócej, a w przypadku nasilenia się krwawień leki przeciwzakrzepowe należy odstawić.

## Uwagi końcowe

Wprowadzenie do lecznictwa emicizumabu stanowi przełom w terapii chorych na hemofilię A powikłaną i niepowikłaną inhibitorem czynnika VIII. Emicizumab wykazuje znakomitą skuteczność w długoterminowej profilaktyce krwawień, a przy tym stosuje się go w postaci wstrzyknięć podskórnych, a nie infuzji dożylnych, jak to ma miejsce w przypadku koncentratów czynników krzepnięcia.



Od marca 2020 roku emicizumab jest stosowany w Polsce u pacjentów z hemofilią A powiklaną inhibitorem czynnika VIII (wcześniej polscy pacjenci otrzymywali emicizumab w ramach prób klinicznych). Choć należy się spodziewać znakomych efektów terapeutycznych u większości, jeśli nie u wszystkich pacjentów objętych stosowaniem emicizumabu, to jednak należy pamiętać o pewnych odmiennościach tego leczenia w porównaniu ze stosowaniem BPAs. W niniejszej pracy omówiono zagadnienia związane z bezpieczeństwem równoczesnego stosowania emicizumabu i aPCC, zasady postępowania w przypadku wystąpienia krwawienia w trakcie stosowania emicizumabu oraz zasady postępowania u pacjentów przyjmujących emicizumab, którzy są poddawani zabiegom inwazyjnym. Przedstawiono także wskazówki odnośnie właściwego doboru testów laboratoryjnych, przydatnych do monitorowania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania emicizumabu oraz wspomniano o potencjalnej roli emicizumabu w profilaktyce krwawień u pacjentów poddawanych ITI.

Stosowanie emicizumabu musi być nadzorowane przez odpowiednio przygotowane zespoły lekarsko-pielęgniarsko-diagnostyczne ośrodków leczenia hemofilii. Autorzy pracy wyrażają nadzieję, że obecne wytyczne pomogą zespołom ośrodków leczenia hemofilii we właściwym sprawowaniu tego nadzoru.

### Ujawnienie potencjalnego konfliktu interesów:

**Jerzy Windyga** — uczestniczył w badaniach klinicznych i otrzymywał wynagrodzenie za wygłoszone wykłady od firm: Alexion, Alnylam, Amgen, Baxalta, Baxter, Bayer, CSL Behring, Biogen Idec, Novo Nordisk, Octapharma, Pfizer, Roche, Sanofi, Shire, SOBI, Swixx Biopharma, Takeda, Werfen. **Krzysztof Chojnowski** — uczestniczył w badaniach klinicznych i otrzymywał wynagrodzenie za wygłoszone wykłady i udzielone konsultacje od firm: Baxter, BPL, Novo Nordisk, Octapharma, Wyeth, ZLB Behring. **Anna Klukowska** — uczestniczyła w badaniach klinicznych i otrzymywała wynagrodzenie za wygłoszone wykłady i udzielone konsultacje od firm: Baxalta, CSL Behring, Biogen, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, Shire, SOBI, Takeda. **Paweł Łaguna** — uczestniczył w badaniach klinicznych i otrzymywał wynagrodzenie za wygłoszone wykłady i udzielone konsultacje od firm: Baxter, Takeda, Bayer Schering Pharma, CSL Behring, Biogen, Grifols, Novo Nordisk, Octapharma, SOBI, Roche. **Magdalena Łętowska** — otrzymywała wynagrodzenie za wygłoszone wykłady i udzielone konsultacje od firm: Baxalta,














CSL Behring, Octapharma, Pfizer, Roche, Shire, Takeda, Werfen. **Andrzej Mital** — uczestniczył w badaniach klinicznych i otrzymywał wynagrodzenie za wygłoszone wykłady i udzielone konsultacje od firm: Baxter, BPL, Novo Nordisk. **Wojciech Młynarski** — otrzymywał wynagrodzenie za wygłoszone wykłady od firm Baxter i Novo Nordisk. **Jacek Musiał** — nie zgłasza potencjalnego konfliktu interesów w związku z tą publikacją. **Jacek Treliński** — otrzymywał wynagrodzenie za wygłoszone wykłady od firm Baxter i Novo Nordisk. **Anetta Undas** — nie zgłasza potencjalnego konfliktu interesów w związku z tą publikacją. **Tomasz Urański** — otrzymywał wynagrodzenie za wygłoszone wykłady od firm: Baxalta, Baxter, CSL Behring, Novo Nordisk, Octapharma, Pfizer, Roche, Shire. **Joanna Zdziarska** — uczestniczyła w badaniach klinicznych i otrzymywała wynagrodzenie za wygłoszone wykłady i udzielone konsultacje od firm: NovoNordisk, Takeda/Shire, Roche, CSL Behring, SOBI, Octapharma, Novartis, Amgen, SwixxBiopharma. **Maria Podolak-Dawidziak** — otrzymywała wynagrodzenie za wygłoszone wykłady i udzielone konsultacje od firm: Baxter, CSL Behring i Novo Nordisk oraz uczestniczyła w badaniach klinicznych firm: BPL, CSL Behring, Pfizer.

### Piśmiennictwo

1. 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).
2. Blair HA. Emicizumab: a review in Hemophilia A. *Drugs.* 2019; 79: 1697–1707, doi: [10.1007/s40265-019-01200-2](https://doi.org/10.1007/s40265-019-01200-2), indexed in Pubmed: [31542880](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31542880/).
3. Kitazawa T, Esaki K, Tachibana T, et al. Factor VIIIa-mimetic co-factor activity of a bispecific antibody to factors IX/IXa and X/Xa, emicizumab, depends on its ability to bridge the antigens. *Thromb Haemost.* 2017; 117(07): 1348–1357, doi: [10.1160/th17-01-0030](https://doi.org/10.1160/th17-01-0030), indexed in Pubmed: [28451690](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28451690/).
4. Lenting P, Denis C, Christophe O. Emicizumab, a bispecific antibody recognizing coagulation factors IX and X: how does it actually compare to factor VIII? *Blood.* 2017; 130(23): 2463–2468, doi: [10.1182/blood-2017-08-801662](https://doi.org/10.1182/blood-2017-08-801662), indexed in Pubmed: [29042366](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29042366/).
5. Hemlibra® charakterystyka produktu leczniczego. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hemlibraepar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hemlibraepar-product-information_pl.pdf).
6. Yoneyama K, Schmitt C, Kotani N, et al. A pharmacometric approach to substitute for a conventional dose-finding study in rare diseases: example of phase III dose selection for emicizumab in Hemophilia A. *Clin Pharmacokinet.* 2017; 57(9): 1123–1134, doi: [10.1007/s40262-017-0616-3](https://doi.org/10.1007/s40262-017-0616-3), indexed in Pubmed: [29214439](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29214439/).
7. Kiialainen A, Schmitt C, Oldenburg J, et al. Pharmacokinetics and biomarkers in persons with haemophilia A (PwHA) without FVIII inhibitors receiving emicizumab once weekly in the phase 3 HAVEN 3 study [abstract no. P022] *Haemophilia.* 2019; 25(Suppl 1): 46–47.

8. Kiialainen A, Schmitt C, Adamkewicz JI, et al. Pharmacokinetics and biomarkers in persons with haemophilia A (PwHA) receiving emicizumab every 2 or 4 weeks [abstract no. P021] *Haemophilia*. 2019; 25(Suppl 1): 45–46.
9. Oldenburg J, Mahlangu J, Kim B, et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med*. 2017; 377(9): 809–818, doi: [10.1056/nejmoa1703068](https://doi.org/10.1056/nejmoa1703068), indexed in Pubmed: 28691557.
10. Young G, Liesner R, Chang T, et al. A multicenter, open-label phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors. *Blood*. 2019; 134(24): 2127–2138, doi: [10.1182/blood.2019001869](https://doi.org/10.1182/blood.2019001869), indexed in Pubmed: 31697801.
11. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, et al. Emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia A without Inhibitors. *N Engl J Med*. 2018; 379(9): 811–822, doi: [10.1056/nejmoa1803550](https://doi.org/10.1056/nejmoa1803550), indexed in Pubmed: 30157389.
12. Pipe S, Shima M, Lehle M, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study. *Lancet Haematol*. 2019; 6(6): e295–e305, doi: [10.1016/s2352-3026\(19\)30054-7](https://doi.org/10.1016/s2352-3026(19)30054-7), indexed in Pubmed: 31003963.
13. Shima M, Nogami K, Nagami S, et al. Every 2 weeks or every 4 weeks subcutaneous injection of emicizumab in pediatric patients with severe hemophilia A without inhibitors: a multi-center, open-label study in Japan (HOHOEMI study). *Blood*. 2018; 132(Suppl 1): 1186–1186, doi: [10.1182/blood-2018-99-115792](https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-115792).
14. Jimenez-Yuste V, Klamroth R, Castaman G, et al. A single-arm, multicentre, open-label, phase III clinical trial to evaluate the safety and tolerability of prophylactic emicizumab in persons with haemophilia A (PwHA) with FVIII inhibitors (STASEY): interim analysis results [abstract no. OC 60.3]. *Res Pract Thromb Haemost*. 2019; 3(Suppl 1): 116–117.
15. Kizilocak H, Yukhtman CL, Marquez-Casas E, et al. Management of perioperative hemostasis in a severe hemophilia A patient with inhibitors on emicizumab using global hemostasis assays. *Ther Adv Hematol*. 2019; 10: 2040620719860025, doi: [10.1177/2040620719860025](https://doi.org/10.1177/2040620719860025), indexed in Pubmed: 31275538.
16. Batsuli G, Zimowski KL, Tickle K, et al. Immune tolerance induction in paediatric patients with haemophilia A and inhibitors receiving emicizumab prophylaxis. *Haemophilia*. 2019; 25(5): 789–796, doi: [10.1111/hae.13819](https://doi.org/10.1111/hae.13819), indexed in Pubmed: 31373431.
17. Seaman C, Ragni M. Emicizumab use in major orthopedic surgery. *Blood Adv*. 2019; 3(11): 1722–1724, doi: [10.1182/bloodadvances.2019000228](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000228), indexed in Pubmed: 31171509.
18. Santagostino E, Mancuso M, Novembrino C, et al. Rescue factor VIII replacement to secure hemostasis in a patient with hemophilia A and inhibitors on emicizumab prophylaxis undergoing hip replacement. *Haematologica*. 2019; 104(8): e380–e382, doi: [10.3324/haematol.2018.215129](https://doi.org/10.3324/haematol.2018.215129), indexed in Pubmed: 30923092.
19. Okamoto S, Suzuki N, Suzuki A, et al. Successful perioperative combination of high-dose FVIII therapy followed by emicizumab in a patient with hemophilia A with inhibitors. *TH Open*. 2019; 3(4): e364–e366, doi: [10.1055/s-0039-3401001](https://doi.org/10.1055/s-0039-3401001), indexed in Pubmed: 31815248.
20. Dargaud Y, Lienhart A, Janbain M, et al. Use of thrombin generation assay to personalize treatment of breakthrough bleeds in a patient with hemophilia and inhibitors receiving prophylaxis with emicizumab. *Haematologica*. 2018; 103(4): e181–e183, doi: [10.3324/haematol.2017.185330](https://doi.org/10.3324/haematol.2017.185330), indexed in Pubmed: 29472355.
21. McCary I, Guelcher C, Kuhn J, et al. Real-world use of emicizumab in patients with haemophilia A: Bleeding outcomes and surgical procedures. *Haemophilia*. 2020; 26(4): 631–636, doi: [10.1111/hae.14005](https://doi.org/10.1111/hae.14005), indexed in Pubmed: 32311809.
22. Ebbert P, Xavier F, Seaman C, et al. Emicizumab prophylaxis in patients with haemophilia A with and without inhibitors. *Haemophilia*. 2019; 26(1): 41–46, doi: [10.1111/hae.13877](https://doi.org/10.1111/hae.13877), indexed in Pubmed: 31746522.
23. Oldenburg J, Mahlangu JN, Bujan W, et al. The effect of emicizumab prophylaxis on health-related outcomes in persons with haemophilia A with inhibitors: HAVEN 1 Study. *Haemophilia*. 2019; 25(1): 33–44, doi: [10.1111/hae.13618](https://doi.org/10.1111/hae.13618), indexed in Pubmed: 30427582.
24. Hartmann R, Feenstra T, Valentino L, et al. In vitro studies show synergistic effects of a procoagulant bispecific antibody and bypassing agents. *J Thromb Haemost*. 2018 [Epub ahead of print], doi: [10.1111/jth.14203](https://doi.org/10.1111/jth.14203), indexed in Pubmed: 29888855.
25. Gundabolu K, Goldsweig A, Bhatt V, et al. ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) and pulmonary embolism in a hemophilia A patient receiving emicizumab and recombinant activated factor VII. *Haemophilia*. 2019; 26(1), doi: [10.1111/hae.13871](https://doi.org/10.1111/hae.13871), indexed in Pubmed: 31694063.
26. Levy G, Asikanius E, Kuebler P, et al. Safety analysis of emicizumab dosing in congenital hemophilia A with inhibitors: experience from the HAVEN clinical program. *J Thromb Haemost*. 2019; 17(9): 1470–1477, doi: [10.1111/jth.14491](https://doi.org/10.1111/jth.14491), indexed in Pubmed: 31124272.
27. Rayment R, Chalmers E, Forsyth K, et al. Guidelines on the use of prophylactic factor replacement for children and adults with Haemophilia A and B. *Br J Haematol*. 2020, doi: [10.1111/bjh.16704](https://doi.org/10.1111/bjh.16704), indexed in Pubmed: 32390158.
28. Paz-Priel I, Chang T, Asikanius E, et al. Immunogenicity of Emicizumab in People with Hemophilia A (PwHA): Results from the HAVEN 1-4 Studies. *Blood*. 2018; 132(Suppl 1): 633–633, doi: [10.1182/blood-2018-99-118492](https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-118492).
29. Jenkins P, Bowyer A, Burgess C, et al. Laboratory coagulation tests and emicizumab treatment A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation guideline. *Haemophilia*. 2019; 26(1): 151–155, doi: [10.1111/hae.13903](https://doi.org/10.1111/hae.13903), indexed in Pubmed: 31859415.
30. Müller J, Pekrul I, Pöttsch B, et al. Laboratory monitoring in emicizumab-treated persons with Hemophilia A. *Thromb Haemost*. 2019; 119(09): 1384–1393, doi: [10.1055/s-0039-1692427](https://doi.org/10.1055/s-0039-1692427), indexed in Pubmed: 31203578.
31. Peyvandi F, Kenet G, Pekrul I, et al. Laboratory testing in hemophilia: impact of factor and non-factor replacement therapy on coagulation assays. *J Thromb Haemost*. 2020; 18(6): 1242–1255, doi: [10.1111/jth.14784](https://doi.org/10.1111/jth.14784), indexed in Pubmed: 32115865.
32. National Hemophilia Foundation. MASAC Document. 255: 2018.
33. Collins PW, Liesner R, Makris M, et al. Treatment of bleeding episodes in haemophilia A complicated by a factor VIII inhibitor in patients receiving emicizumab. Interim guidance from UKHCDO inhibitor working party and executive committee. *Haemophilia*. 2018; 24(3): 344–347, doi: [10.1111/hae.13495](https://doi.org/10.1111/hae.13495), indexed in Pubmed: 30070072.
34. Susen S, Gruel Y, Godier A, et al. Management of bleeding and invasive procedures in haemophilia A patients with inhibitor treated with emicizumab (Hemlibra®): Proposals from the French network on inherited bleeding disorders (MHEMO), the French Reference Centre on Haemophilia, in collaboration with the French Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP). *Haemophilia*. 2019; 25(5): 731–737, doi: [10.1111/hae.13817](https://doi.org/10.1111/hae.13817), indexed in Pubmed: 31294904.
35. Castaman G, Santoro C, Coppola A, et al. Emergency management in patients with haemophilia A and inhibitors on prophylaxis with emicizumab: AICE practical guidance in collaboration with SIBioC, SIMEU, SIMEUP, SIPMeL and SISET. *Blood Transfus*. 2020; 18(2): 143–151, doi: [10.2450/2019.0186-19](https://doi.org/10.2450/2019.0186-19), indexed in Pubmed: 31657709.

# Emicizumab (Hemlibra<sup>®</sup>) in hemophilia A patients with inhibitors against factor VIII — guidelines of the Group for Haemostasis of the Polish Society of Haematology and Transfusion Medicine

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

<sup>1</sup>Department of Disorders of Haemostasis and Internal Diseases and Department of Hemostasis and Metabolic Diseases, Institute of Hematology and Transfusion Medicine in Warsaw

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

<sup>3</sup>Department of Pediatrics, Hematology and Oncology, Medical University of Warsaw

<sup>4</sup>Department of Transfusion Medicine, Institute of Hematology and Transfusion Medicine in Warsaw

<sup>5</sup>Department of Hematology and Transplantology of the Medical University of Gdansk

<sup>6</sup>Clinic of Paediatrics, Hematology and Oncology, Medical University of Łódź

<sup>7</sup>II Department of Internal Medicine, Jagiellonian University Medical College, Krakow

<sup>8</sup>Department of Haemostasis and Haemostatic Disorders, Medical University of Łódź

<sup>9</sup>Center for Modern Laboratory Diagnostics, John Paul II Hospital in Krakow

<sup>10</sup>Clinic of Pediatrics, Hematology and Paediatric Oncology, Pomeranian Medical University (PUM) in Szczecin

<sup>11</sup>Clinic of Hematology, University Hospital in Krakow

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

## Summary

*In this document, the Group for Haemostasis of the Polish Society of Haematology and Transfusion Medicine presents the guidelines for the use of emicizumab. Emicizumab (Hemlibra<sup>®</sup>, F. Hoffmann — La Roche, Basel, Switzerland) has been licensed for use in the European Union in 2018. In Poland, this medicinal product has been available for patients with congenital hemophilia A and inhibitors against factor VIII since March 2020. This paper is a supplement to the 2017 guidelines for management of patients with haemophilia A and B and inhibitors against factor VIII or IX.*

**Key words:** emicizumab, haemophilia A, inhibitor, prophylaxis, bleeding, guidelines, Poland, factor VIII, by-passing agents, rFVIIa, aPCC

*J Transf Med 2020; 13: 165–175*

**Corresponding author:** prof. dr hab. n. med. Jerzy Windyga, Department of Disorders of Hemostasis and Internal Diseases and the Department of Hemostasis and Metabolic Diseases Institute of Hematology and Transfusion Medicine, Indiry Gandhi Street 14, 02–776 Warsaw, phone (22) 3496 158, fax (22) 3496 159, e-mail: jwindyga@ihit.waw.pl

Translation: mgr Krystyna Dudziak

## Introduction

The main aim was to update the guidelines for management of patients with congenital hemophilia A and inhibitors against factor VIII following the marketing authorization of emicizumab. The guidelines were based on the published research results, and their final version was developed during consensus conferences held in the first half of 2020 with participation of the members of the Hemostasis Group of the Polish Society of Hematology and Transfusion Medicine. The guidelines are addressed primarily to health care providers directly involved in the management of patients with congenital bleeding disorders. This paper supplements the guidelines published in 2017, which discuss in detail the principles of diagnostics and treatment of haemophilia A and B patients with inhibitors [1].

## Emicizumab

Emicizumab (Hemlibra<sup>®</sup>, F. Hoffmann — La Roche, Basel, Switzerland) is a recombinant, humanised, bispecific, asymmetric monoclonal antibody that bridges activated factor IX (FIXa) and factor X (FX) to restore the function of Factor VIII which is deficient in persons with hemophilia A [2, 3]. In the coagulation process emicizumab functions like activated FVIII (FVIIIa), although the two molecules show no structural similarity [4]. The completely different structure of the two molecules has a significant therapeutic benefit — the antibodies that neutralize factor VIII (FVIII inhibitors) are not capable of neutralizing emicizumab. Therefore emicizumab is able to restore thrombin generation in the plasma of patients with haemophilia A and inhibitors against FVIII.

Unlike clotting factor concentrates for intravenous use, emicizumab can be injected subcutaneously. This is another advantage much appreciated by health care professionals, but most of all by patients who avoid frequent intravenous injections. This advantage cannot be overestimated. Moreover, standard clotting factor concentrates for long-term prophylaxis are usually administered every 2–3 days, while emicizumab can be injected every 1, 2 or even every 4 weeks, depending on the selected dosing schedule [5].

Following subcutaneous administration, the mean absorption half-life of emicizumab was estimated at 1.6 days, and the absolute bioavailability of 1 mg/kg was 80.4–93.1% [2, 5]. The site of subcutaneous injection — arm, thigh or abdomen

— had no effect on the pharmacokinetic parameters of emicizumab [2]. The mean elimination half-life of emicizumab is approximately 27 days [2, 5]. Such pharmacokinetic parameters of emicizumab determine its role in the management of haemophilia. Hemlibra<sup>®</sup> perfectly matches the requirements for drugs administered as part of long-term bleeding prophylaxis, but does not fully normalize the coagulation process and so cannot be used to stop acute bleeding, i.e. in treatment “on demand”.

Emicizumab is injected subcutaneously once weekly, at a dose of 3 mg/kg during the first 4 weeks (loading dose) which results in the steady-state of plasma concentration of the drug. This is the so called saturation phase. In the 5th week, the mean trough plasma concentration of emicizumab in haemophilia A patients was 52.6 µg / ml [2, 5]. According to some experts, the concentration corresponds to approximately 15% of factor VIII activity; in other words, the haemostatic status of a severe haemophilia A patient on regular emicizumab dosage can be compared to that of a patient with mild haemophilia A with FVIII activity approximately 15% of normal [6]. Just like other IgG antibodies, emicizumab is catabolized by lysosomal proteolysis and eliminated [5].

Pharmacokinetic parameters of emicizumab are unaffected by age, race, inhibitor titer, mild hepatic dysfunction (max. 1.5–3 x increase of bilirubin), increase in aspartate aminotransferase level, or moderate renal impairment (creatinine clearance ≥ 30 ml/min) [2, 5].

Emicizumab doses are calculated per kg body weight (mg/kg) as the clearance and distribution volume increase in proportion to body weight (9–156 kg) [2, 5]. The pharmacokinetic profile of emicizumab for severe haemophilia A patients with inhibitors against factor VIII or without is practically the same [7]. The injection frequency at adjusted doses every 1, 2 or 4 weeks has no significant effect on the pharmacokinetic profile, with only one exception; when injected every 4 weeks, the mean Hemlibra<sup>®</sup> concentration in plasma is lower than for the product administered every 2 weeks [8].

## Efficacy of emicizumab prophylaxis in patients with hemophilia A with inhibitors against FVIII

The program of clinical trials to evaluate prophylactic emicizumab involves multi-center, open-label phase 3 clinical trials, including HAVEN (1 to 4), STASEY, and HOHOEMI [9–14]. Recently, the first



**Table 1.** Some data for HAVEN 1 and HAVEN 2 trials [based on 9, 10]

Study population	No. of bleeds requiring treatment per 12 months* during emicizumab prophylaxis (95% CI)	% of reduced bleeding episodes during emicizumab prophylaxis vs BPAs „on demand”	% of patients with no bleeds reported during the study	% of reduced bleeding episodes during emicizumab prophylaxis vs prophylaxis with BPAs in the NIS study
HAVEN 1 Hemophilia A + inhibitor (≥ 5 UB/ml) Age: ≥ 12 years Body weight: > 40 kg In the 24-week period before the trial: ≥ 6 bleeding episodes (BPAs “on demand”) or ≥ 2 bleeding episodes (BPA prophylaxis) n = 109	2.9 (1.7–5.0)	87%	Emicizumab: 63% BPAs („on demand”): 6%	79%
HAVEN 2 Hemophilia A + inhibitor (≥ 5 UB/ml) Age: < 12 years Body weight: 3–40 kg In the 24-week period before the trial: ≥ 6 bleeding episodes (BPAs “on demand”) or ≥ 2 bleeding (BPA prophylaxis) n = 88	0,2 (0,06–0,62)	Not assessed	Emicizumab: 87% BPAs („on demand”): not assessed	99%

\*this value is estimated as the follow-up period was < 12 months; BPAs (by-passing agents); NIS (nonintervention study) — a non-intervention study conducted before the main clinical trial

results of single-center studies have been published which report the physicians’ experience with emicizumab in various clinical circumstances [15–22].

Table 1 presents the major outcome of two clinical evaluation trials on emicizumab in the management of haemophilia A patients with inhibitor against FVIII [9, 10]. Emicizumab was approved in US in 2017, also in EU, Japan and other countries in 2018 on the basis of positive results from HAVEN 1 trial [9]. The study demonstrated the superiority of emicizumab for long-term bleeding prophylaxis as compared to that of by-passing agents (BPAs) administered either prophylactically or on demand. In HAVEN 1 trial, 63% of patients on emicizumab prophylaxis reported no bleeding episodes which required hemostatic treatment, and in HAVEN 2, the percentage of such patients was even higher — 87%. Up to date, no such good results have been obtained in evaluation trials of various forms of prophylaxis in severe haemophilia, regardless of the inhibitor status. A recently published study demonstrated a markedly improved health-related quality of life as result of high efficacy of emicizumab in prevention of bleeding as well as convenience of application [23].

### Safety profile of emicizumab for patients with hemophilia A with FVIII inhibitor

The HAVEN 1 trial reported thromboembolic events (TE) and thrombotic microangiopathy (TMA) episodes in 5 patients [9]. All episodes were preceded by administration of activated prothrombin complex concentrate (aPCC) at a dose of > 100 U/kg/day for > 24 h. In 4 out of 5 patients, TE and TMA symptoms resolved completely within 1–4 weeks of aPCC discontinuation. One TMA patient died, although the symptoms were reported to have resolved before death. Another TMA patient required several day intensive therapeutic plasma exchange and renal replacement therapy. In all patients, both aPCC and emicizumab were discontinued. None of the TE and TMA patients received anticoagulant medication. Two of the 4 patients resumed emicizumab therapy and no further events were reported.

The occurrence of the serious adverse events may be explained by the presence in aPCC of active and inactive forms of FIX and FX. Activated prothrombin complex concentrates (aPCC) is the basis for emicizumab to generate large amounts

**Table 2.** Effect of emicizumab on the results of selected coagulation assays [29–31 modified]

Assay	Results in the presence of emicizumab
APTT	At trough concentrations of emicizumab (> 5 µg/ml) APTT completely normalized
Activity of clotting factors VIII, IX, XI and XII in a one-stage clotting assay (based on APTT)	Activity over-responsive (even up to several thousand %)
APTT correction assay	False positive result, no inhibitor
Factor VIII inhibitor titration based on APTT	False positive result, no inhibitor
PT	Unaffected (or slightly prolonged) — reliable assay
Activity of clotting factors II, V, VII and X in a coagulation test (based on PT)	Most likely reliable
Fibrinogen (Clauss method)	Most likely reliable
TT	Most likely reliable
Factor VIII activity by chromogenic method with human reagents (factors IXa and X)	Over-responsive
Factor VIII activity by chromogenic method with bovine reagents (factors IXa and X)	Reliable result
Factor VIII inhibitor titer in chromogenic assay with bovine reagents	Reliable result

APTT — activated partial thromboplastin time; PT — prothrombin time; TT — thrombin time

of thrombin which may lead to thromboembolic complications [24]. A mechanism of TMA development in which enhanced thrombin generation does not seem to play the primary role has not yet been described. It is worth mentioning that one severe haemophilia A patient with inhibitor, who received recombinant activated factor VII (rFVIIa) during emicizumab prophylaxis, experienced myocardial infarction without ST-segment elevation and pulmonary embolism [25]. Up to date however, no thromboembolic complications or TMA cases have been reported for hemophilia A patients with inhibitor during concomitant administration of emicizumab and factor VIII concentrates [26, 27].

Subcutaneous Hemlibra® injections are well tolerated, although 22% of study patients reported mild or moderate skin irritation at injection site [2, 5]. Only one patient discontinued emicizumab due to severe drug-induced hypersensitivity [2, 5].

Emicizumab is an immunogenic protein that can stimulate the recipient's immune system to produce the so called anti-drug antibodies (ADA). In the whole HAVEN trial, 14 out of 398 (3.5%) patients developed ADA, and 3 (< 1%) developed neutralizing anti-drug antibodies to emicizumab [28]. One pediatric hemophilia A patient with inhibitor developed anti-drug antibodies that completely eliminated the pharmacokinetic effect of emicizumab. It was therefore necessary to go back to BPAs [10].

### Laboratory testing of inhibitor patients on emicizumab prophylaxis

Table 2 presents the effect of emicizumab on the parameters of selected laboratory coagulation tests [29–31]. Emicizumab reduces the activated partial thromboplastin time (APTT) and may therefore be responsible for false APTT-dependent coagulation assay results, factor VIII activity included. In severe haemophilia A patients normalization of the APTT will occur, even at minimum concentration of emicizumab in plasma (> 5 µg/ml). Emicizumab has little effect on prothrombin time (PT) and practically no impact on thrombin time (TT) and fibrinogen concentration in plasma measured with Clauss method. The effect of emicizumab on PT is minimal, therefore the results of PT-dependent coagulation tests are considered reliable. Guidelines for determination of FVIII activity, titration of inhibitors to FVIII and measurement of other hemostatic parameters as well as interpretation of results for patients on emicizumab prophylaxis are presented later on in the paper and in Table 3.

### Emicizumab in Poland

In accordance with the provisions of the National Program for Treatment of Patients with Hemophilia and Related Hemorrhagic Disorders (2019–2023), emicizumab prophylaxis was launched in 2020 in a group of 30 severe haemo-

**Table 3.** Practical guidance on various laboratory assays during emicizumab prophylaxis [29–31 modified]

Assay	Guidance
FVIII activity	Recommended use of chromogenic method with bovine reagents Following positive verification in local laboratory, kits for determination of FVIII activity by chromogenic assay with human factor IXa and bovine factor X may be appropriate
FVIII inhibitor titer	It is recommended to use the chromogenic method with bovine factors IXa and X. The same method should be used for inhibitor titration in the blood sample collected prior to inclusion of emicizumab, in order to facilitate the interpretation of results in long-term monitoring Following positive verification in a local laboratory, kits for determination of FVIII activity by chromogenic assay with human factor IXa and bovine factor X may be appropriate
ADA	No available commercial test for ADA. In the case the neutralizing ADA are suspected, it is recommended to control emicizumab levels (see below)
Emicizumab concentration	It is recommended to use a test based on the measurement of FVIII activity with one-stage clotting assay with specific emicizumab calibrators to which the results are referred

ADA — anti-drug antibodies

philia A patients with high titre inhibitor against factor VIII. For Polish hemophilia A patients with no inhibitor Hemlibra® is not as yet available. Eligibility criteria for long-term bleeding prophylaxis with emicizumab are set forth in the National Program (<https://www.gov.pl/web/zdrowie/narodowy-program-leczenia-chorych-na-hemofilie-i-pok-Related-skazy-krwotocze->) for the years 2019–2023.

### **Guidance for management of patients with hemophilia A and inhibitors against factor VIII in selected clinical circumstances**

There are well justified hopes for the improvement of the efficacy of haemophilia A management with emicizumab. Data from clinical trials clearly indicate that many patients on regular emicizumab prophylaxis report no bleeding episodes, though the so-called breakthrough bleeds (i.e. bleeding despite prophylaxis) may obviously occur in some of them. Moreover, emicizumab alone does not provide sufficient anti-haemorrhagic protection, especially where major invasive surgery is required. The cover of additional hemostatic agents is often necessary. As mentioned previously, the HAVEN 1 trial reported severe thrombotic complications in patients on concomitant emicizumab and aPCC therapy [5, 9]. It is therefore crucial to select an additional hemostatic agent at adjusted dosage for a patient receiving emicizumab [32–35]. There may also appear problems with interpretation of coagulation test results for such patients because emicizumab affects the APTT measurement. Selection of appropriate laboratory assay for

monitoring haemostatic parameters may also be a challenge in everyday clinical practice [29–31].

In the last section of the paper the Group for Haemostasis of the Polish Society of Haematology and Transfusion Medicine presents guidelines for the use of emicizumab in haemophilia A patients with factor VIII inhibitor in various clinical circumstances.

### **I. General information on the use of emicizumab in haemophilia A patients with inhibitors against factor VIII**

1. The healthcare provider should inform the patient to carefully follow instructions regarding the use of emicizumab, to strictly adhere to the calculated dose and the injection schedule. The patient should also be cautioned about potential side effects and interactions with other drugs, especially with aPCC. Helpful information are presented in the leaflets/brochures “Guide for patient/healthcare provider” and “Patient Alert Chart”, issued by Roche Polska Co. Ltd.
2. Inhibitor bypassing agents should be discontinued at least 24 hours prior to the first emicizumab injection. This recommendation is based on TE and TMA episodes reported during the HAVEN 1 study when emicizumab was administered concomitantly with aPCC at doses > 100 U/kg for > 24 h.
3. Haemophilia A patients with inhibitors against factor VIII considered for emicizumab prophylaxis who are scheduled for major surgery under cover of BPA in the next months, are recommended to go through the procedure

first and then to start emicizumab prophylaxis. This recommendation stems from the concern that in the absence of an adequate haemostatic response to rFVIIa, it would be necessary to administer aPCC which would only increase the risk of TE or TMA.

4. Before starting emicizumab prophylaxis, inhibitor titration should be performed. In low-titre patients (< 5 Bethesda units/ml) when heavy bleeding occurs during emicizumab therapy, factor VIII concentrate may be administered under control of factor VIII plasma activity. The specific principles for management are presented in detail in sections II and VI.
5. The efficacy of emicizumab in long-term prophylaxis should be systematically evaluated. Frequent “breakthrough bleeds” raise suspicion of the presence of emicizumab neutralizing antibodies and that calls for appropriate diagnostic laboratory assays (see section V).
6. The patient’s weight should be monitored regularly and the emicizumab dose adjusted accordingly.
7. Every patient should have immediate access to sufficient amounts of BPA and/or FVIII concentrate for “breakthrough bleeds” (see section II).
8. Heavy breakthrough bleeds or symptoms suggestive of thromboembolic event or thrombotic microangiopathy are indications for immediate hospitalization in a haemophilia treatment center.
9. Every Polish patient with a congenital bleeding disorder should have a *Management chart* which provides all relevant information regarding emicizumab therapy.

## II. Management of acute bleeding in inhibitor patients on emicizumab prophylaxis

1. In the event of life or limb-threatening bleeds, the patient on emicizumab prophylaxis must immediately be given rFVIIa at a dose of 90–120  $\mu\text{g}/\text{kg}$  and promptly transferred to a haemophilia treatment center for further management.  
The drug of choice to arrest bleeding in most recent high-titre patients is rFVIIa at a standard dose, according to Polish guidelines of 2017 [1]. “Mega doses” of rFVIIa, ie 270  $\mu\text{g}/\text{kg}$  are not recommended.  
If administration of rFVIIa fails to stop massive bleeding, it is necessary to use aPCC at an initial dose of not more than 50 U/kg. Subse-

quent (small) doses should be injected every 8–12 hours with the daily dose not exceeding 100 U/kg. Treatment must proceed under strict supervision of the haemophilia center. If administration of aPCC is to be continued for > 24 h, close observation of the patient should be supported by daily monitoring of laboratory parameters for TE, disseminated intravascular coagulation (DIC) and TMA, i.e. D-dimer, fibrinogen, platelet count, tests for hemolysis (lactate dehydrogenase (LDH), bilirubin and haptoglobin, reticulocytes), ADAMTS13 activity, peripheral blood smear (particularly for schistocytes) and assessment of renal function.

**Comment 1:** in the HAVEN 1 trial, thromboembolic events and TMA were described only in patients who received emicizumab in concomitance with aPCC at a dose > 100 U/kg for > 24 h. In the HAVEN program, there were no reports on thromboembolic events or thrombotic microangiopathy in patients on emicizumab prophylaxis in concomitance with rFVIIa. Outside the clinical trials however, one case of thromboembolic complications was reported in a patient who was on emicizumab prophylaxis after rFVIIa administration) [25].

**Comment 2:** according to isolated literature reports even very low doses of aPCC (20 U/kg) administered during emicizumab prophylaxis may be sufficient to stop bleeding [20]. These reports however are no recommendation for the use aPCC at such doses.

**Comment 3:** emicizumab has a long biological half-life therefore it is present in the patient’s organism up to 6 months of discontinuation. The recommendations regarding careful use of aPCC should therefore apply not only to patients on regular emicizumab prophylaxis, but also to those who discontinued emicizumab injections within the last 6 months.

In patients with most recent low inhibitor titre (< 5 Bethesda units/ml), the treatment of choice for life and limb-threatening bleeds is FVIII concentrate provided adequate factor VIII activity in plasma is achieved. In high responders (HR) i.e. those with large amounts of antibodies to factor VIII following exposure to FVIII, the inhibitor titer will increase (anamnesic response) within 5–7 days of administration to a value that precludes effective treatment of bleeding with FVIII concentrate. Since that moment, BPAs should be used in accordance with the previously presented guidelines.

**Comment 1:** It is common belief that in order to stop bleeding it is better to achieve therapeutic FVIII activity in plasma than to administer BPAs.

**Comment 2:** When exposure to FVIII is avoided, the inhibitor titer may fall back to < 5 Bethesda U/mL within several months of the anamnestic response which allows for the re-use of FVIII concentrate in the event of severe bleeding.

**Comment 3:** In the HAVEN trial, none of the haemophilia A patients with inhibitor against factor VIII who were on emicizumab prophylaxis in concomitant use with FVIII developed thromboembolic events or thrombotic microangiopathy.

2. For minor bleeding episodes which are not life or limb — threatening, rFVIIa is the treatment of choice for patients with haemophilia A with inhibitors against FVIII on emicizumab prophylaxis, regardless of their most recent inhibitor titre. Standard doses of rFVIIa (90–120 µg/kg) are recommended, while the so-called “mega doses”, ie 270 µg/kg are not.

If rFVIIa is unavailable or its use does not bring the expected clinical effect, aPCC should be administered. The initial aPCC dose should not exceed 50 U/kg. If rFVIIa or aPCC are administered as part of home treatment, any breakthrough bleeding should be immediately reported to the hemophilia treatment center. If breakthrough bleeding is not resolved with 2–3 doses of rFVIIa, requires > 1 dose of aPCC or is the cause of patient’s anxiety, management must be continued in a haemophilia treatment center where bleeding classification is corrected (from mild to severe) and treated according to the previously presented recommendations.

**Comment 1:** it is suggested that the patient has access to sufficient home supply of rFVIIa (sufficient for at least 3 doses of 90–120 µg/kg).

**Comment 2:** If a patient is known to have a weaker clinical response to rFVIIa than to aPCC, a home supply of aPCC at a single dose of 50 U/kg is admissible.

**Comment 3:** rFVIIa concentrate contains no factor VIII therefore it never induces an anamnestic response in patients with haemophilia A and inhibitors against factor VIII.

**Comment 4:** aPCC concentrate with residual amounts of factor VIII induces an anamnestic response in approximately 20–30% of patients with haemophilia A and inhibitors against factor VIII.

3. Recombinant porcine factor VIII (rpFVIII, Obizur®, Takeda) may represent an option to control bleeding in a haemophilia A patient

with inhibitors against FVIII and on emicizumab prophylaxis. However, this drug is licensed only for the treatment of bleeding in patients with acquired haemophilia A (AHA) and its use in congenital haemophilia A would be experimental.

**Comment:** recombinant porcine FVIII is not covered by the reimbursement in Poland, so this drug in our country is currently practically unavailable.

4. A breakthrough bleeding is no indication to change the regimen of emicizumab prophylaxis, either the dose or injection frequency. Frequent breakthrough bleeding however, arouses suspicion of anti-emicizumab antibodies. This should be verified with appropriate laboratory assays (see section V).

5. Emicizumab injections are no contraindication to the use of antifibrinolytics drugs (e.g. tranexamic acid) and local haemostatics (e.g. fibrin glue or platelet gel), if necessary. A patient on emicizumab prophylaxis can also take tranexamic acid together with rFVIIa.

### III. Management of an invasive procedure or surgery in patients with haemophilia A and inhibitors against factor VIII on emicizumab prophylaxis

1. Most minor procedures (central venous catheter insertion/removal, uncomplicated single dental extractions, endoscopies with biopsies) can be safely performed even without additional haemostatic drugs. However, patients undergoing such procedures must be carefully monitored for bleeding complications. In the perioperative period, BPAs must be readily accessible in case of bleeding complications.

**Comment 1:** if in doubt as to perioperative bleeding risk, a single dose of rFVIIa (90–120 µg/kg) should be administered prior to the procedure.

**Comment 2:** Tranexamic acid in monotherapy at an intravenous dose of about 10 mg/kg or an oral dose of 15–25 mg/kg every 8 hours is an effective protection against excessive bleeding, especially during invasive procedures at mucosal sites, e.g. after tooth extraction.

**Comment 3:** FVIII concentrates are not recommended as cover for minor invasive procedures in HR patients with recent low inhibitor titer; several months after exposure to FVIII the antibody titre is still high which precludes its use when it is particularly desirable, e.g. in life-threatening bleeds or for hemostatic cover of major surgical procedures, and — as already mentioned



— bleeding can be stopped more effectively with achieving therapeutic FVIII activity in plasma than by administration of BPAs. The only exception are situations when bleeding complications occur despite the use of BPAs. FVIII concentrate should then be given under control of FVIII activity in the patient's plasma.

2. Major invasive procedures in most recent high-titre patients should be performed under cover of rFVIIa applied at standard doses, according to Polish guidelines of 2017 [1].

**Comment 1:** In this group of patients epidural and spinal anesthesia should be avoided, if possible.

**Comment 2:** There are no contraindications to concomitant use of rFVIIa and tranexamic acid.

3. Major invasive procedures in recent low-titre patients (< 5 Bethesda units/ml) should be performed under cover of FVIII concentrate provided the therapeutic factor VIII activity in plasma is achieved. In HR patients, 5–7 days after administration of FVIII concentrate, the inhibitor titre will increase to a value which precludes effective perioperative antihaemorrhagic prophylaxis with FVIII concentrate. It is necessary to administer BPAs (rFVIIa first).

**Comment:** achieving therapeutic FVIII plasma activity is more effective than therapy with BPAs.

4. In the case of excessive perioperative bleeding in a recent high-titre patient who is given rFVIIa as cover for major surgery, aPCC should be considered at a total daily dose of < 100 U/kg (a single aPCC dose should not exceed 50 U/kg). If aPCC has to be administered for > 24 h, the minimum effective doses are suggested not exceeding the total daily dose of 100 U/kg. Management must proceed under strict supervision of the haemophilia treatment center. In addition to close clinical observation, laboratory parameters should be monitored for TE, disseminated intravascular coagulation (DIC) and TMA, i.e. D-dimer, fibrinogen, platelet count, tests for hemolysis (lactate dehydrogenase (LDH), bilirubin and haptoglobin, reticulocytes), ADAMTS13 activity, peripheral blood smear (particularly for schistocytes) and assessment of renal function.

**Comment 1:** the concomitant use of aPCC and tranexamic acid is discouraged in patients on emicizumab prophylaxis.

5. rpFVIII is a drug that could be used as cover in major surgery for haemophilia A patients with FVIII inhibitor and on emicizumab prophylaxis. This drug however is licensed for the treatment of bleeding in AHA patients only.

Its use in congenital haemophilia A would be experimental.

**Comment:** recombinant porcine FVIII is not reimbursed in Poland, so currently in our country this drug is unavailable.

6. If elective surgery for a haemophilia A patient with FVIII inhibitor on emicizumab prophylaxis can be postponed for several months, it is suggested to discontinue emicizumab prophylaxis and proceed with surgery only after complete elimination of emicizumab from the patient's organism.

**Comment 1:** emicizumab remains active in the patient's body for up to 6 months following discontinuation.

**Comment 2:** This recommendation arises from the risk of thromboembolic events and thrombotic microangiopathy in patients on emicizumab prophylaxis who might require aPCC in the perioperative period.

#### IV. Emicizumab and ITI

1. In the management of severe haemophilia A patients with inhibitors against FVIII the major goal is immune tolerance induction (ITI) to factor VIII with protocols listed in the Polish guidelines published in 2017 [1]. Emicizumab should therefore be considered for patients who have failed or cannot achieve ITI, e.g. due to a lack of venous access.

2. Patients undergoing ITI may experience bleeding. If bleeding episodes are frequent, antihaemorrhagic prophylaxis is recommended — mainly with aPCC, less often with rFVIIa before emicizumab is administered. Emicizumab may also be used to prevent bleeding in such circumstances. The advantages of emicizumab over aPCC and rFVIIa are the subcutaneous route of administration and high efficacy of bleeding prevention.

**Comment 1:** The experience with emicizumab administered to patients on ITI regimen is rather limited, therefore no specific ITI protocol can — as yet — be recommended.

**Comment 2:** FVIII activity and inhibitor titre in patients on emicizumab prophylaxis are assayed with chromogenic method and bovine reagents (see section V).

#### V. Laboratory tests for haemostasis in haemophilia A patients with inhibitor on emicizumab prophylaxis

1. The medical team supervising the patient on emicizumab prophylaxis as well as laboratory workers must be well aware of the impact of

emicizumab on laboratory assays (Table 1). Misinterpretation of laboratory findings may lead to incorrect diagnosis and therapeutic decisions.

2. APTT measurement is not intended for monitoring of emicizumab prophylaxis. However, prolonged APTT in a patient on emicizumab prophylaxis may either indicate failure to adhere to injection schedule or the presence of ADA which reduce emicizumab plasma levels to  $< 5 \mu\text{g/ml}$ .
3. To determine FVIII activity when emicizumab and human factor VIII are used concomitantly it is recommended to use the chromogenic assay with bovine reagents (Table 3).
4. To determine the titre of inhibitor to factor VIII for a patient on emicizumab prophylaxis it is recommended to use the chromogenic assay with bovine reagents (Table 3).
5. If anti-emicizumab antibodies are suspected, it is possible to measure emicizumab concentration in patient's plasma (Table 3). It is recommended to use a test based on the measurement of FVIII activity with one-stage clotting assay with specific emicizumab calibrators to which the results are referred.
6. Further studies are required to determine the role of global hemostatic tests (thromboelastometry and thromboelastography) and measurement of thrombin generation in the monitoring of patients on emicizumab prophylaxis.

## **VI. Thromboembolic events (TE) and thrombotic microangiopathy (TMA)**

1. Development of TE or TMA may be life-threatening. The patient must be hospitalized.
2. APCC should be discontinued immediately if there is strong suspicion or confirmation of TE or TMA.
3. Once the TMA diagnosis is confirmed, plasmapheresis procedures should be considered together with other therapies adapted to the patient's clinical condition (e.g. renal replacement therapy, correction of haemolytic anemia, etc.).

**Comment:** in the HAVEN trial emicizumab has been reported to remain in the patient's body for  $> 3$  months (observation of J.W.) despite discontinuation of emicizumab prophylaxis and following several plasmapheresis procedures for TMA.

4. Administration of rFVIIa should be considered if TE/TMA coexist with active bleeding, in patients with a recent high FVIII inhibitor titre. In patients with recent low inhibitor

titres human factor VIII concentrate should be considered under control of clotting factor activity.

**Comment 1:** in the HAVEN trial, no TE and TMA episodes were observed in patients with concomitant use of emicizumab and rFVIIa or emicizumab and FVIII (although, outside clinical studies, one case of thromboembolic complications was reported in a patient on emicizumab prophylaxis following rFVIIa administration) [25].

**Comment 2:** According to some experts in such clinical circumstances rFVIIa can be used in smaller doses, eg.  $45 \mu\text{g/kg}$  [33].

5. Up-to-date clinical findings indicate that most TE and TMA cases induced by the concomitant use of emicizumab and aPCC, do not require anticoagulant therapy.
6. Anticoagulant therapy markedly increases the risk of severe bleeding in haemophilia patients with inhibitor, even during administration of emicizumab and/or BPAs. Anticoagulants are therefore recommended only for severe thromboembolic events.

**Comment:** anticoagulant therapy should be as short as possible, and anticoagulants should be discontinued if bleeding becomes more intense.

## **Final remarks**

Introduction of emicizumab to the management of hemophilia A patients with or without inhibitors against VIII is a real breakthrough. Emicizumab is extremely effective for long-term prophylaxis of bleeding, and unlike clotting factor concentrates it is injected subcutaneously.

Emicizumab has been in use for Polish haemophilia A patients with inhibitors against factor VIII since March 2020 (until the date emicizumab was available only for patients enrolled in clinical trials). Although excellent therapeutic effects are to be expected in most, if not all patients treated with emicizumab, it must be noted that there are certain differences between emicizumab therapy and treatment with BPAs. In this paper we discuss the safety of concomitant use of emicizumab and aPCC, the principles of management of bleeds during emicizumab prophylaxis as well as guidelines for management of patients on emicizumab therapy and subjected to invasive procedures. The paper also provides practical guidance for selection of laboratory tests appropriate for monitoring the efficacy and safety of emicizumab as well as comments on the potential role of the drug for bleeding protection under ITI.



Emicizumab prophylaxis must be supervised by expert comprehensive care teams consisting of physicians, nurses, and laboratory diagnosticians from haemophilia treatment centers. The authors of the paper express sincere hope that the presented guidelines will serve as support for the supervision to be more effective.

### Disclosure of a potential conflict of interest

**Jerzy Windyga** — participated in clinical trials and received remuneration for lectures from the following companies: Alexion, Alnylam, Amgen, Baxalta, Baxter, Bayer, CSL Behring, Biogen Idec, Novo Nordisk, Octapharma, Pfizer, Roche, Sanofi, Shire, SOBI, Swixx Biopharma, Takeda, Werfen; **Krzysztof Chojnowski** — participated in clinical trials and received remuneration for lectures and consultations from the following companies: Baxter, BPL, Novo Nordisk, Octapharma, Wyeth, ZLB Behring; **Anna Klukowska** — participated in clinical trials and received remuneration for lectures and consultations from the following companies: Baxalt, CSL Behring, Biogen, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, Shire, SOBI, Takeda; **Paweł Łaguna** — participated in clinical trials and received remuneration for lectures and consultations from the following companies from Baxter, Takeda, Bayer Schering Pharma, CSL Behring, Biogen, Grifols, Novo Nordisk, Octapharma, SOBI, Roche; **Magdalena Łętowska** — received remuneration for lectures and consultations from the following companies: Baxalt, CSL Behring, Octapharma, Pfizer, Roche, Shire, Takeda, Werfen; **Andrzej Mital** — participated in clinical trials and received remuneration for lectures and consultations from Baxter, BPL, Novo Nordisk; **Wojciech Młynarski** — received a lecture fee from Baxter and Novo Nordisk. **Jacek Musiał** — reports no potential conflict of interest in connection with this publication; **Jacek Treliński** — Received a lecture fee from Baxter and Novo Nordisk. **Anetta Undas** — reports no conflict of interest in connection with this publication. **Tomasz Urański** — received remuneration for lectures from Baxalt, Baxter, CSL Behring, Novo Nordisk, Octapharma, Pfizer, Roche, Shire; **Joanna Zdziarska** — participated in clinical trials and received remuneration for lectures and consultations from NovoNordisk, Takeda/Shire, Roche, CSL Behring, SOBI, Octapharma, Novartis, Amgen, SwixxBiopharma; **Maria Podolak-Dawidziak** — received remuneration for lectures and consultations provided by Baxter, CSL Behring and Novo Nordisk, and participated in clinical trials of BPL, CSL Behring and Pfizer.

### References

1. Windyga J, Chojnowski K, Klukowska A, et al. Część II: Wytoczne postępowania w hemofilii A i B powikłanej 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).
2. Blair HA. Emicizumab: a review in Hemophilia A. *Drugs.* 2019; 79: 1697–1707, doi: [10.1007/s40265-019-01200-2](https://doi.org/10.1007/s40265-019-01200-2), indexed in Pubmed: 31542880.
3. Kitazawa T, Esaki K, Tachibana T, et al. Factor VIIIa-mimetic co-factor activity of a bispecific antibody to factors IX/IXa and X/Xa, emicizumab, depends on its ability to bridge the antigens. *Thromb Haemost.* 2017; 117(07): 1348–1357, doi: [10.1160/th17-01-0030](https://doi.org/10.1160/th17-01-0030), indexed in Pubmed: 28451690.
4. Lenting P, Denis C, Christophe O. Emicizumab, a bispecific antibody recognizing coagulation factors IX and X: how does it actually compare to factor VIII? *Blood.* 2017; 130(23): 2463–2468, doi: [10.1182/blood-2017-08-801662](https://doi.org/10.1182/blood-2017-08-801662), indexed in Pubmed: 29042366.
5. Hemlibra® charakterystyka produktu leczniczego. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hemlibra-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hemlibra-epar-product-information_pl.pdf).
6. Yoneyama K, Schmitt C, Kotani N, et al. A pharmacometric approach to substitute for a conventional dose-finding study in rare diseases: example of phase III dose selection for emicizumab in Hemophilia A. *Clin Pharmacokinet.* 2017; 57(9): 1123–1134, doi: [10.1007/s40262-017-0616-3](https://doi.org/10.1007/s40262-017-0616-3), indexed in Pubmed: 29214439.
7. Kiiialainen A, Schmitt C, Oldenburg J, et al. Pharmacokinetics and biomarkers in persons with haemophilia a (PwHA) without FVIII inhibitors receiving emicizumab once weekly in the phase 3 HAVEN 3 study [abstract no. P022] *Haemophilia.* 2019; 25(Suppl 1): 46–47.
8. Kiiialainen A, Schmitt C, Adamkewicz JI, et al. Pharmacokinetics and biomarkers in persons with haemophilia a (PwHA) receiving emicizumab every 2 or 4 weeks [abstract no. P021] *Haemophilia.* 2019; 25(Suppl 1): 45–46.
9. Oldenburg J, Mahlangu J, Kim B, et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med.* 2017; 377(9): 809–818, doi: [10.1056/nejmoa1703068](https://doi.org/10.1056/nejmoa1703068), indexed in Pubmed: 28691557.
10. Young G, Liesner Ri, Chang T, et al. A multicenter, open-label phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors. *Blood.* 2019; 134(24): 2127–2138, doi: [10.1182/blood.2019001869](https://doi.org/10.1182/blood.2019001869), indexed in Pubmed: 31697801.
11. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, et al. Emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia A without Inhibitors. *N Engl J Med.* 2018; 379(9): 811–822, doi: [10.1056/nejmoa1803550](https://doi.org/10.1056/nejmoa1803550), indexed in Pubmed: 30157389.
12. Pipe S, Shima M, Lehle M, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study. *Lancet Haematol.* 2019; 6(6): e295–e305, doi: [10.1016/s2352-3026\(19\)30054-7](https://doi.org/10.1016/s2352-3026(19)30054-7), indexed in Pubmed: 31003963.
13. Shima M, Nogami K, Nagami S, et al. Every 2 weeks or every 4 weeks subcutaneous injection of emicizumab in pediatric patients with severe hemophilia A without inhibitors: a multi-center, open-label study in Japan (HOHOEMI study). *Blood.* 2018; 132(Suppl 1): 1186–1186, doi: [10.1182/blood-2018-99-115792](https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-115792).
14. Jimenez-Yuste V, Klamroth R, Castaman G, et al. A single-arm, multicentre, open-label, phase III clinical trial to evaluate the safety and tolerability of prophylactic emicizumab in persons

- with haemophilia A (PwHA) with FVIII inhibitors (STASEY): interim analysis results [abstract no. OC 60.3]. *Res Pract Thromb Haemost.* 2019; 3(Suppl 1): 116–117.
15. Kizilocak H, Yukhtman CL, Marquez-Casas E, et al. Management of perioperative hemostasis in a severe hemophilia A patient with inhibitors on emicizumab using global hemostasis assays. *Ther Adv Hematol.* 2019; 10: 2040620719860025, doi: [10.1177/2040620719860025](https://doi.org/10.1177/2040620719860025), indexed in Pubmed: [31275538](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31275538/).
  16. Batsuli G, Zimowski KL, Tickle K, et al. Immune tolerance induction in paediatric patients with haemophilia A and inhibitors receiving emicizumab prophylaxis. *Haemophilia.* 2019; 25(5): 789–796, doi: [10.1111/hae.13819](https://doi.org/10.1111/hae.13819), indexed in Pubmed: [31373431](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31373431/).
  17. Seaman C, Ragni M. Emicizumab use in major orthopedic surgery. *Blood Adv.* 2019; 3(11): 1722–1724, doi: [10.1182/bloodadvances.2019000228](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000228), indexed in Pubmed: [31171509](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31171509/).
  18. Santagostino E, Mancuso M, Novembrino C, et al. Rescue factor VIII replacement to secure hemostasis in a patient with hemophilia A and inhibitors on emicizumab prophylaxis undergoing hip replacement. *Haematologica.* 2019; 104(8): e380–e382, doi: [10.3324/haematol.2018.215129](https://doi.org/10.3324/haematol.2018.215129), indexed in Pubmed: [30923092](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30923092/).
  19. Okamoto S, Suzuki N, Suzuki A, et al. Successful perioperative combination of high-dose FVIII therapy followed by emicizumab in a patient with hemophilia A with inhibitors. *TH Open.* 2019; 3(4): e364–e366, doi: [10.1055/s-0039-3401001](https://doi.org/10.1055/s-0039-3401001), indexed in Pubmed: [31815248](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31815248/).
  20. Dargaud Y, Lienhart A, Janbain M, et al. Use of thrombin generation assay to personalize treatment of breakthrough bleeds in a patient with hemophilia and inhibitors receiving prophylaxis with emicizumab. *Haematologica.* 2018; 103(4): e181–e183, doi: [10.3324/haematol.2017.185330](https://doi.org/10.3324/haematol.2017.185330), indexed in Pubmed: [29472355](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29472355/).
  21. McCary I, Guelcher C, Kuhn J, et al. Real-world use of emicizumab in patients with haemophilia A: Bleeding outcomes and surgical procedures. *Haemophilia.* 2020; 26(4): 631–636, doi: [10.1111/hae.14005](https://doi.org/10.1111/hae.14005), indexed in Pubmed: [32311809](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32311809/).
  22. Ebbert P, Xavier F, Seaman C, et al. Emicizumab prophylaxis in patients with haemophilia A with and without inhibitors. *Haemophilia.* 2019; 26(1): 41–46, doi: [10.1111/hae.13877](https://doi.org/10.1111/hae.13877), indexed in Pubmed: [31746522](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31746522/).
  23. Oldenburg J, Mahlangu JN, Bujan W, et al. The effect of emicizumab prophylaxis on health-related outcomes in persons with haemophilia A with inhibitors: HAVEN 1 Study. *Haemophilia.* 2019; 25(1): 33–44, doi: [10.1111/hae.13618](https://doi.org/10.1111/hae.13618), indexed in Pubmed: [30427582](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30427582/).
  24. Hartmann R, Feenstra T, Valentino L, et al. In vitro studies show synergistic effects of a procoagulant bispecific antibody and bypassing agents. *J Thromb Haemost.* 2018 [Epub ahead of print], doi: [10.1111/jth.14203](https://doi.org/10.1111/jth.14203), indexed in Pubmed: [29888855](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29888855/).
  25. Gundabolu K, Goldsweig A, Bhatt V, et al. ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) and pulmonary embolism in a hemophilia A patient receiving emicizumab and recombinant activated factor VII. *Haemophilia.* 2019; 26(1), doi: [10.1111/hae.13871](https://doi.org/10.1111/hae.13871), indexed in Pubmed: [31694063](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31694063/).
  26. Levy G, Asikanius E, Kuebler P, et al. Safety analysis of FVIIa with emicizumab dosing in congenital hemophilia A with inhibitors: experience from the HAVEN clinical program. *J Thromb Haemost.* 2019; 17(9): 1470–1477, doi: [10.1111/jth.14491](https://doi.org/10.1111/jth.14491), indexed in Pubmed: [31124272](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31124272/).
  27. Rayment R, Chalmers E, Forsyth K, et al. Guidelines on the use of prophylactic factor replacement for children and adults with Haemophilia A and B. *Br J Haematol.* 2020, doi: [10.1111/bjh.16704](https://doi.org/10.1111/bjh.16704), indexed in Pubmed: [32390158](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32390158/).
  28. Paz-Priel I, Chang T, Asikanius E, et al. Immunogenicity of Emicizumab in People with Hemophilia A (PwHA): Results from the HAVEN 1-4 Studies. *Blood.* 2018; 132(Suppl 1): 633–633, doi: [10.1182/blood-2018-99-118492](https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-118492).
  29. Jenkins P, Bowyer A, Burgess C, et al. Laboratory coagulation tests and emicizumab treatment A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation guideline. *Haemophilia.* 2019; 26(1): 151–155, doi: [10.1111/hae.13903](https://doi.org/10.1111/hae.13903), indexed in Pubmed: [31859415](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31859415/).
  30. Müller J, Pekrul I, Pötzsch B, et al. Laboratory monitoring in emicizumab-treated persons with Hemophilia A. *Thromb Haemost.* 2019; 119(09): 1384–1393, doi: [10.1055/s-0039-1692427](https://doi.org/10.1055/s-0039-1692427), indexed in Pubmed: [31203578](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31203578/).
  31. Peyvandi F, Kenet G, Pekrul I, et al. Laboratory testing in hemophilia: impact of factor and non-factor replacement therapy on coagulation assays. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(6): 1242–1255, doi: [10.1111/jth.14784](https://doi.org/10.1111/jth.14784), indexed in Pubmed: [32115865](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32115865/).
  32. National Hemophilia Foundation. MASAC Document. 255: 2018.
  33. Collins PW, Liesner R, Makris M, et al. Treatment of bleeding episodes in haemophilia A complicated by a factor VIII inhibitor in patients receiving emicizumab. Interim guidance from UKHCDO inhibitor working party and executive committee. *Haemophilia.* 2018; 24(3): 344–347, doi: [10.1111/hae.13495](https://doi.org/10.1111/hae.13495), indexed in Pubmed: [30070072](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30070072/).
  34. Susen S, Gruel Y, Godier A, et al. Management of bleeding and invasive procedures in haemophilia A patients with inhibitor treated with emicizumab (Hemlibra®): Proposals from the French network on inherited bleeding disorders (MHEMO), the French Reference Centre on Haemophilia, in collaboration with the French Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP). *Haemophilia.* 2019; 25(5): 731–737, doi: [10.1111/hae.13817](https://doi.org/10.1111/hae.13817), indexed in Pubmed: [31294904](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31294904/).
  35. Castaman G, Santoro C, Coppola A, et al. Emergency management in patients with haemophilia A and inhibitors on prophylaxis with emicizumab: AICE practical guidance in collaboration with SIBioC, SIMEU, SIMEUP, SIPMeL and SISET. *Blood Transfus.* 2020; 18(2): 143–151, doi: [10.2450/2019.0186-19](https://doi.org/10.2450/2019.0186-19), indexed in Pubmed: [31657709](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31657709/).

# 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 połóg</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 tromboblastyny 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 egzogeny 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 głębokich,

udarów 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 metylprednizolon [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. Ujawnione 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, Odnoczko 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 Acquisse) 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/).



# A practical approach to the patient with acquired haemophilia A in Poland

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

<sup>1</sup>Department of Disorders of Hemostasis and Internal Diseases, Institute of Hematology and Transfusion Medicine in Warsaw

<sup>2</sup>Faculty of Medicine, Medical University of Warsaw

<sup>3</sup>Department of Hemostasis and Metabolic Diseases, Institute of Hematology and Transfusion Medicine, Warsaw

## Summary

*Acquired haemophilia (AHA) is a severe acquired bleeding disorder that develops due to circulating autoantibodies directed against coagulation factor VIII (FVIII). These antibodies inhibit the coagulation activity of FVIII in patient's plasma. AHA is mainly diagnosed in the elderly and more than half of the cases are idiopathic. Underlying conditions which favor AHA occurrence are — among others — autoimmune diseases, neoplasms, pregnancy and 12-month post-partum period. The clinical picture is dominated by extensive ecchymosis, less often by intramuscular and retroperitoneal haematomas or hemorrhages to the central nervous system. Laboratory findings include isolated prolonged activated partial thromboplastin time (APTT), decreased FVIII activity and the presence of a FVIII inhibitor. Although patients with AHA usually present with severe hemorrhagic disorders, asymptomatic forms may also occur, with accidentally detected prolonged APTT as the only abnormality. The aim of AHA management is bleeding control and eradication of inhibitor.*

**Key words:** acquired haemophilia A, factor VIII, bypassing agents, inhibitor, bleeding

*J Transf Med 2020; 13: 186–194*

## Introduction

Acquired haemophilia A (AHA) is a severe bleeding disorder caused by autoantibodies directed against coagulation factor VIII (factor VIII, FVIII). These antibodies, called circulating anticoagulants or inhibitors, inhibit the coagulation function of FVIII and reduce its activity in the patient's plasma [1–3]. Contrary to congenital haemophilia A due to F8 gene mutation on the X chromosome (affecting mostly males), AHA is an autoimmune disease which almost equally affects both sexes [2].

Acquired haemophilia A belongs to a category of rare diseases with annual incidence estimated at approximately 1.5/1,000,000 inhabitants. The

data however may be underestimated due to misdiagnosis [2]. The incidence of AHA increases with age. According to the results of the multi-center European Acquired Hemophilia Registry (EACH2 registry) the median age at presentation is 73.9 years [4]. AHA occurs with comparable frequency in men and women with the exception of a small peak for women in the 20–40 year age group due to pregnancy and the 3-month post-partum period [2, 5]. AHA is sporadic in childhood; in newborns, it may be associated with transplacental passage of maternal antibodies against FVIII to the fetus [6, 7].

In approximately 50% of patients, the cause of AHA is unknown/cannot be identified (the disease is idiopathic). In all other cases, AHA either

**Correspondence address:** Magdalena Górską-Kosicka, Department of Disorders of Hemostasis and Internal Diseases, Institute of Hematology and Transfusion Medicine, Indyry Gandhi Street 14, 02–776 Warszawa, phone 22 349 61 08; e-mail: magdagorska@tlen.pl

Translation: mgr Krystyna Dudziak

coexists with autoimmune and dermatological diseases, neoplasms, pregnancy and puerperium, or is attributed to drug exposure (Table 1) [1, 2, 4]. According to the AHA-POL registry, which includes 2011–2013 data collected in four Polish haematological centres (Warsaw, Krakow, Poznan, Łódź), in 58% of patients AHA was idiopathic, in 20% of patients AHA coexisted with autoimmune diseases, in 18% with malignancy, and in 4% it was related to pregnancy or puerperium [8].

Diagnosis of acquired haemophilia A should be considered when the patient manifests sudden, heavy bleeding with no personal and familiar history of haemorrhagic disorders. Characteristic for AHA are subcutaneous haemorrhages and large hematomas (Fig. 1) as well as compartment syndrome and compression of nerves and blood vessels. Particularly difficult to control is bleeding from post-surgical wounds therefore for AHA patients and persons suspected of AHA all invasive procedures should be avoided. On the other hand, hemarthroses so typical for inherited haemophilia A are very rare in AHA [1, 2, 4].

### Diagnosis

Clinical course of AHA is usually severe and the diagnosis is based on the clinical picture. However, asymptomatic course is also likely and the diagnosis is then confirmed by laboratory findings [2, 3, 9].



**Figure 1.** Subcutaneous ecchymoses typical of acquired hemophilia A (collection by M. Górską-Kosicka)

Screening coagulation laboratory tests present isolated prolonged activated partial thromboplastin time (aPTT) while prothrombin time (PT), thrombin time (TT), fibrinogen concentration and platelet count are normal. The same pattern of results is reported for inherited deficiencies of factors VIII, IX, XI, XII and lupus anticoagulant (LA). Therefore, to differentiate between the isolated factor deficiency and the presence of coagulation inhibitor it is recommended to determine APTT in a 1:1 mixture of study plasma and normal plasma (with all clotting factors). If APTT in this mixture is not normalized — i.e. the correction test is negative or circulating anticoagulant is detected — the inhibi-

**Table 1.** Underlying disorders and conditions predisposing to development of acquired hemophilia A (according to [1, 2, 4], own modification)

<b>Tumors</b>
<b>Hematological:</b> chronic lymphocytic leukemia, Hodgkin's lymphoma, multiple myeloma, non-Hodgkin's lymphomas, myelodysplastic syndromes, Waldenström's macroglobulinemia, primary myelofibrosis, erythroleukemia
<b>Solid tumors:</b> cancer of the lung, prostate, breast, colon, stomach, kidney, cervix, head and neck, melanoma, hepatocellular carcinoma (HCC)
<b>Autoimmune diseases</b>
Systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, ulcerative colitis, Sjögren's syndrome, Goodpasture's syndrome, multiple sclerosis, myasthenia gravis, autoimmune haemolytic anemia, autoimmune thyroid disease
<b>Pregnancy and the puerperium</b>
Usually up to 12 months after delivery
<b>Medicinal products</b>
Beta-lactam antibiotics, chloramphenicol, sulfonamides, phenytoin, methyldopa, interferon alfa, depot neuroleptics — thioxanthene derivatives, non-steroidal anti-inflammatory drugs, fludarabine, clopidogrel, nivolumab
<b>Skin diseases</b>
Psoriasis, pemphigus
<b>Others</b>
Hepatitis B and C, asthma, chronic obstructive pulmonary disease, monoclonal gammopathies of unknown significance

**Table 2.** Differential diagnosis of isolated prolonged aPTT (based on [2])

Cause	APTT	PT	TT	Plate-lets	Fibrin-ogen	Correction test APTT*	Inhibitor > 0,5 j.B./ml	Activity of clotting factors	Clinical picture
Acquired haemophilia A	↑	N	N	N	N	No correction	Present inhibitor FVIII	↓FVIII	Sudden hemorrhagic disorder
Haemophilia A	↑	N	N	N	N	Correction	Absent	↓FVIII	Hemorrhagic disorder
Congenital haemophilia A complicated by factor VIII inhibitor	↑	N	N	N	N	No correction	Present inhibitor FVIII	↓FVIII	The ineffectiveness of the existing substitution treatment
Von Willebrand disease type 3	↑	N	N	N	N	Correction	Absent	↓FVIII, ↓vWF	Hemorrhagic disorder
Haemophilia B	↑	N	N	N	N	Correction	Absent	↓FIX	Hemorrhagic disorder
Haemophilia B complicated by factor IX inhibitor	↑	N	N	N	N	No correction	Present inhibitor FVIII	↓FIX	The ineffectiveness of the existing substitution treatment
FXI deficiency	↑	N	N	N	N	Correction	Absent	↓FXI	Hemorrhagic disorder
FXII deficiency (Hageman's anomaly)	↑	N	N	N	N	Correction	Absent	↓FXII	No symptoms of hemorrhagic disorder
Lupus anticoagulant (LA)	↑	N	N	N	N	No correction	Absent	LA may interfere with clotting factor measurements false negative result	No symptoms of hemorrhagic disorder sometimes thrombosis

\*Lack of appropriate APTT correction in the 1:1 mixture of study and normal plasma points to the presence of an inhibitor (or circulating anticoagulant). APTT — activated partial thromboplastin time; PT — prothrombin time; TT — thrombin time; FIB — fibrinogen; VWF — von Willebrand factor; F — factor; LA — lupus anticoagulant; N — results within reference range; ↑ result above reference range; ↓ result below reference range

tor is likely to be present, most commonly against factor VIII, other coagulation factors of the intrinsic pathway and in patients with LA [1, 2, 9, 10]. LA is an antibody directed against protein-phospholipid complexes which presents no bleeding symptoms but may predispose to thrombosis [2]. Low FVIII activity (usually 0–20 IU/dl) confirms that the circulating anticoagulant is directed against FVIII. The last stage of AHA diagnostics is titration of autoantibody (factor VIII inhibitor) in Bethesda units per milliliter (BU/ml) [1–3, 9].

It is worth mentioning here that development of FVIII inhibitor may also occur as side effect/complication of congenital haemophilia A management (unlike in AHA, the inhibitor is an alloantibody developed in response to exogenous factor VIII administered during replacement therapy). As in the case of AHA patients, the test for the presence

of the inhibitor is positive, while the activity of FVIII is undetectable (< 1 IU/dl) [2, 12]. These two diseases are differentiated primarily by the clinical picture and medical history. Differentiation of causes of isolated APTT are shown in Table 2.

Laboratory tests for AHA should be performed on blood samples collected prior to initiation of hemostatic treatment (see below). In some patients, APTT is shortened after administration of hemostatic drugs which makes the interpretation of test results difficult and AHA may be erroneously excluded as the cause of hemorrhagic disorder [1, 2].

### Hemostatic treatment

Unlike in congenital haemophilia A, in AHA there is no close correlation between plasma FVIII activity and the intensity/severity of hem-

**Table 3.** Medicinal products/Drugs used to control bleeding in acquired hemophilia A [based on 2, 9]

Medicinal products	Dosage
rFVIIa — first-choice drug in many clinical situations	≥ 90 µg/kg <i>i.v.</i> every 2–3 h for heavy bleeding; once hemostasis is achieved, intervals between injections extended to 4–6–12–24 h
aPCC	50–100 IU/kg <i>i.v.</i> , every 8–12 h (max. 200 IU/d)
rpFVIII	No anti-rpFVIII antibodies: initially 50–100 IU/kg <i>i.v.</i> , followed by control of FVIII plasma activity;  Anti-rpFVIII antibodies present: initially 200 IU/kg <i>i.v.</i> for heavy bleeding or 50–100 IU/kg <i>i.v.</i> for mild bleeding; then under control of FVIII plasma activity
Human FVIII concentrate — drug with uncertain efficacy in most clinical situations in the course of AHA	50–100 IU every 8–12 h or by continuous intravenous infusion under the control of FVIII plasma activity
Desmopressin — a drug with uncertain efficacy in most clinical situations in the course of AHA	0.3–0.4 µg/kg in 30-minute intravenous infusion, repeated every 24 h if necessary, under the control of FVIII plasma activity
Tranexamic acid — as supportive treatment	1g every 8h <i>i.v.</i> or <i>p.o.</i>

aPCC — activated prothrombin complex concentrate, rFVIIa — recombinant activated clotting factor VII, rpFVIII — recombinant porcine clotting factor VIII; FVIII — factor VIII; *i.v.* (intravenously) — *p.o.* (per os) — orally

orrhagic disorder. Even with a low inhibitor titer and residual FVIII activity there may occur severe, life-threatening bleeding episodes that require immediate hemostatic intervention [1, 2]. Administration of human FVIII concentrate to an AHA patient is associated with its inactivation by anti-FVIII inhibitor and so bleeding will not be arrested. Only in very few AHA cases substitution of human factor VIII may prove effective [2, 9]. The treatment of choice in AHA patients is therefore administration of by-passing agents (BPAs), i.e. recombinant activated factor VII (rFVIIa) and activated prothrombin complex concentrate (aPCC) which activate the clotting process and bypass the FVIII-dependent stage (bypass the FVIII inhibitor) [(Table 3) 2, 11].

Free of charge inhibitor-bypassing concentrates are available for patients with strong suspicion or confirmed diagnosis of AHA within the National Program for the Treatment of Patients with Hemophilia and Related Hemorrhagic Disorders (Ministry of Health program for 2019–2023). They are distributed by the Polish Regional Blood Transfusion Centers (RCKiK). Just as other clotting factor concentrates, the inhibitor-bypassing agents can be ordered via website <https://csm-swd.nfz.gov.pl/cnr/start.htm> (after entering “*czynnik na ratunek*” (“factor to the rescue”) in the web browser). The order may be issued by any physi-

cian licensed to practice medicine on the territory of the Republic of Poland.

Efficacy of inhibitor bypassing concentrates in the management of bleeding AHA patients has been confirmed by clinical trials and registry data [4, 13–17]. According to EACH2 registry, the effectiveness of rFVIIa and aPCC was comparable and estimated at 91.8% and 93.3% respectively [13]. In many clinical situations however, rFVIIa is the first line approach to management of AHA patients with severe hemorrhagic disorder [1, 2]. Small volume of the solution facilitates rapid injection. A certain drawback is the short biological half-life of rFVIIa which in massive bleeding means application every 2–3 hours (mild bleeding requires 4, 6, 8, 12 and even 24 h intervals). On the other hand, drug administration at short intervals provides conditions for better control of treatment and immediate modification of heavy bleeding, if necessary (the more so that the maximum daily dose of rFVIIa is unspecified).

Activated prothrombin complex concentrate (aPCC) has a longer biological half-life, and is therefore administered every 8 hours (for severe bleeding) and every 12–24 hours if bleeding is less intensive. The single maximum dose should not exceed 100 IU/kg body weight and the daily dose — 200 IU/kg body weight [1–3, 9, 11, 18]. The lyophilisate dissolving time is longer than for

rFVIIa therefore at the Institute of Hematology and Transfusion Medicine aPCC is frequently administered to AHA patients only after severe bleeding is controlled in order to prevent bleeding recurrence. In the event of unsatisfactory clinical response to rFVIIa, aPCC should be applied immediately. For this reason hemophilia treatment centres should have permanent access to both the BPAs.

AHA patients are at high risk of severe bleeding until the inhibitor is eradicated (see below). Long-term BPA prophylaxis should be considered for patients with persistent inhibitors and life-threatening bleeds or recurrent bleeding episodes. In such cases aPCC is the drug of choice due to longer duration. Though not based on solid medical evidence, the legitimacy of such procedure is confirmed by the results of a prospective study published by Arokshallasi et al. [19]. No bleeding was reported for 9 (81.8%) of 11 patients on aPCC prophylaxis. No side effects were observed. The BPA were administered at a standard dose of 30–60 IU/kg body weight 3 times weekly and twice a week for patients at high cardiovascular risk or difficult venous access. Prophylaxis was continued until eradication of inhibitor [1].

A potential adverse reaction of BPA therapy are thromboembolic events which may be an issue for discussion. Bypassing agents are considered strongly prohemostatic. According to EACH2 registry, thromboembolic complications (deep vein thrombosis, stroke and myocardial infarction) were observed in 4.8% of aPCC and 2.3% of rFVIIa treated patients [13]. The figures are not at all appalling considering that AHA patients are mostly elderly people (8–9 decade of life) with numerous co-morbidities, including diseases that already put them at high risk of thromboembolic complications. It is the opinion of most physicians who rely on BPAs in their daily clinical practice, that the therapy has one drawback — it cannot be monitored for efficacy in laboratory tests [2, 20].

No such drawback is associated with recombinant porcine factor VIII (rpFVIII) recently registered for AHA management. Its coagulant activity is similar to that of human FVIII, but due to difference in the structure of amino acids it is not neutralized by the autoantibodies of AHA patients to the same extent as human FVIII (see below) [21].

Effectivity of rpFVIII for management of bleeding in AHA patients was first assessed in phase II/III clinical trial, the results of which were published in 2015 and as consequence the product received marketing approval [21]. In the study,

the rpFVIII initial dose was 200 IU/kg while the subsequent ones depended on the FVIII activity in patient's plasma and on his clinical condition [21]. The treatment proved fully effective in 85.7% of cases and partially effective in 14.3% [22]. Subsequent post-marketing studies confirmed the effectiveness of lower doses of the product for bleeding management in AHA [23, 24].

One important advantage of rpFVIII is the possibility of monitoring its clinical efficacy through laboratory measurements of factor VIII activity in plasma. According to product characteristics, the plasma factor VIII activity should be > 80 IU/dl for severe haemorrhages and > 50 IU/dl for milder bleedings [25].

In the plasma of AHA patients there may appear cross-reacting antibodies that neutralize human FVIII and rpFVIII. Therefore, prior to rpFVIII application the titer of anti-rpFVIII antibodies should be determined [2, 3, 9].

If no anti-rpFVIII antibodies are detected at baseline, the rpFVIII initial dose is determined at 50–100 IU/kg [2, 3, 9] (Table 3). Subsequent doses are administered every 4–12 hours depending on rpFVIII activity in patient's plasma and the clinical picture. For patients with anti-rpFVIII antibodies, the initial rpFVIII dose is set at 50–100 IU/kg body weight for mild and moderate bleeding and at 200 IU/kg for severe bleeding. The same applies to patients with undetectable anti-rpFVIII antibodies. Subsequent dose adjustment is based on sequential measurements of FVIII activity in the patient's plasma [2, 3, 9]. As already mentioned, regardless of antibody status, the minimum activity of FVIII at the start of therapy should be > 50 IU/dl for mild bleeding, and 80 IU/dl. for moderate and severe bleeding. Once the bleeding is under control, it is recommended to maintain a minimum FVIII activity of 30–40 IU/dl until the wound heals. It is worth mentioning that during rpFVIII therapy FVIII activity in the patient's blood should not exceed 200 IU/dl [2, 26].

As consequence of rpFVIII therapy, the titer of anti-rpFVIII antibodies may sometimes increase systematically which precludes attainment of satisfactory FVIII activity in patient's plasma [22–24]. For patients with anti-porcine factor VIII antibody titers > 30 j.B./ml, the product may prove ineffective and it is preferable to use BPA [22–24, 27].

The frequency of FVIII activity measurements during rpFVIII therapy depends on the clinical picture, the anti-rpFVIII antibody titer and current FVIII activity in patient's plasma [27]. When



bleeding is severe at the beginning of therapy, FVIII activity measurements may have to be performed even every 2–3 hours [2].

As already mentioned, patients who receive recombinant porcine factor VIII sometimes develop *de novo* inhibitors against rpFVIII at a loss of treatment response. Periodic monitoring of anti-rpFVIII antibody titer may therefore be warranted. In clinical practice, the appearance of anti-rpFVIII antibodies is manifested by a decrease in FVIII activity in plasma [27].

Laboratory monitoring of rpFVIII therapy enables precise dose selection with benefit for treatment efficacy, reduction of the risk of potential thrombotic complications and economy of drug consumption. Some experts therefore recommend rpFVIII concentrate as first-line treatment in AHA [3, 9]. It must be kept in mind however that determination/detection of antibodies directed against rpFVIII takes time, so for heavy bleeding patients requiring immediate intervention BPAs are first choice drugs [27].

In Poland, rpFVIII concentrates are not reimbursed, therefore BPA is still considered first line therapy. The “National Program for the Treatment of Patients with Hemophilia and Related Hemorrhagic Diseases for 2019–2023” offers the chance of financing rpFVIII therapy, but up to date the drug has not been purchased.

Management of bleeding in AHA can be supported by tranexamic acid (TxA) which has antifibrinolytic properties (Table 3). It can safely be used with rFVIIa, rpFVIII as well as aPCC [2, 3, 9]. For many years the combined approach (TxA and aPCC) has raised safety concerns of increased risk of thromboembolic complications. Currently, numerous reports confirm the safety of these two medications used in combination [28–30]. Tranexamic acid is commonly used for mucosal bleeding, but it is contraindicated in patients with severe renal impairment for risk of mechanical anuria due to clot formation [1, 2]. An adult dose of TxA is 1 g every 8 hours applied either orally or intravenously. It can also be used as mouthwash [2].

### **Inhibitor eradication in AHA patients**

The major goal in AHA management is to achieve remission, i.e. to eradicate FVIII inhibitor with immunosuppressive therapy. Partial AHA remission is defined as no active bleeding and no need for hemostatic treatment for over 24 hours, with FVIII activity above 50 IU/dl [9]. Complete remission is defined as meeting criteria for partial

remission as well as negative inhibitor titer [9]. According to Holstein et al. [31] partial remission in a AHA patient significantly reduces the risk of recurrent bleeding.

Immunosuppressive therapy for eradication of FVIII inhibitor should be launched immediately after AHA diagnosis is made [1, 2, 19, 32]. Glucocorticosteroids are usually recommended, mainly prednisone in monotherapy or in combination with cyclophosphamide. Prednisone is administered at a dose of 1 mg/kg bw/day for 4 to 6 weeks; cyclophosphamide also orally at a dose of 1.5–2 mg/kg bw/day for 6 weeks [1, 2, 33]. Cyclophosphamide is not recommended for young people, especially at childbearing age [1, 2]. According to EACH2 registry, complete remission was achieved in 80% of patients following first-line treatment with glucocorticosteroids in combination with cyclophosphamide and in 58% of patients treated with glucocorticosteroids in monotherapy. During an average of 149-day follow-up after immunosuppression (interquartile range 30–603 days), a relapse was observed in 18% of patients with remission following glucocorticosteroids in monotherapy and in 12% of patients with remission after glucocorticosteroids in combination therapy with cyclophosphamide [34].

Results of a prospective, observational GTH-AH study involving 102 AHA patients demonstrated that the chance to achieve partial or complete remission depends on baseline FVIII activity [35]. With FVIII activity < 1 IU/dl at AHA diagnosis partial remission was achieved less frequently and after longer immunosuppression than with baseline FVIII activity ≥ 1 IU/dl. Likewise, complete remission was less frequently achieved with baseline FVIII activity < 1 IU/dl and World Health Organization Performance Status (WHO-PS) > 2. The impact of general health on remission rate may be explained by the fact that in the group of WHO-PS > 2 patients more deaths occurred before complete remission was achieved [35].

According to Vautier et al. [36], the activity of FVIII ≥ 1 IU/ml and the inhibitor titer < 20 IU/ml at AHA diagnosis predicted better response to glucocorticosteroid monotherapy. The results of the GTH-AH study are similar [34]. Therefore, in patients with baseline FVIII activity ≥ 1 IU/dl and inhibitor titer ≤ 20 IU/ml, it is recommended to begin immunosuppression with glucocorticosteroids in monotherapy [3, 35, 36].

AHA patients are at risk of severe bleeding until the inhibitor is eradicated. If no remission is reported after 6-week first-line immunosuppression, a second-line eradication therapy is recommended.

Most experts suggest/recommend rituximab, an anti-CD20 monoclonal antibody applied intravenously at a dose of 375 mg/m<sup>2</sup> once weekly for 4 weeks. According to some experts, a dose of 100 mg/m<sup>2</sup> once a week may also prove effective [2, 9, 10, 18, 33, 37]. EACH2 registry reports complete remission in 61% of patients treated with rituximab as first line therapy (either in monotherapy or in combination with other immunosuppressants) and in 50% of patients treated with rituximab as second line therapy [34]. Reimbursement of rituximab by the Polish National Health Fund does not include its use in the management of AHA. It is however possible to apply for financing of rituximab as rescue therapy.

The second and subsequent lines of AHA management include also cyclosporine, azathioprine, mycophenolate mofetil and vinca alkaloids [1–3]. Concomitant use of immunosuppressants and intravenous injections of human FVIII concentrate may contribute to rapid inhibitor eradication. According to treatment guidelines developed by Hungarian authors (the so-called Budapest protocol) there is an appropriate order of applying human FVIII concentrate, cyclophosphamide and methylprednisolone [2, 38]. On the other hand, the Bonn-Malmö program recommends using human FVIII concentrate in combination with extracorporeal immunoadsorption procedures, intravenous immunoglobulins and immunosuppression (glucocorticosteroids, cyclophosphamide) [39]. The Tiede et al guidelines [3] published in 2020 recommend this therapy only for severely bleeding patients unresponsive to other therapies. In Poland, like in most European countries (with the exception of Germany and Sweden) extracorporeal immunoadsorption is not used for AHA therapy. Intravenous immunoglobulins in monotherapy are not effective for AHA management, as confirmed by EACH2 registry and the UKHCDO study [4, 5].

Immunosuppressive therapy is associated with adverse reactions in approximately 37% of AHA patients [18]. The most common symptoms are leukopenia, thrombocytopenia, steroid diabetes and mental disorders [18]. The most serious complications of immunosuppression are however infections, which may prove fatal. According to EACH2 registry, immunosuppression-related reactions/complications were responsible for 4.2% of deaths (vs. 4.5% of patients whose death was attributed to bleeding) [4]. According to the SACHA registry, 12% of patients died of infectious complications, and only 3.5% from bleeding [40]; according to the

GTH-AH study, the respective data were 16% and 2.9% [31].

It is estimated that relapse is reported in approximately 10–20% of AHA patients who achieved remission with first-line immunosuppression [37]. This group should therefore remain under special care of hematological outpatient clinic for at least 2 years. It is recommended to control FVIII activity once a month for the first six months of remission, then every 2–3 months for the next six months, followed by checks every 6 months for the next year [2, 37].

Once AHA recurs, another attempt is made at inhibitor eradication with immunosuppressive medication listed above. The same regimen might be used that resulted in the first remission. Sometimes eradication of the inhibitor is unsuccessful despite numerous attempts at immunosuppression and patients must remain under observation [2]. If severe bleeding persists, long-term aPCC prophylaxis is considered [2, 19].

Prognosis in AHA depends on the type and course of comorbidities, bleeding intensity as well as accuracy and promptness of diagnosis [1, 2]. The survival analysis in the EACH2 registry covered 331 patients, at median follow-up 248 days (interquartile range 74–685 days). Overall survival was estimated at 61.2%, 27.9% of patients died; the fate of 10.9% of patients remained unknown. The most common death-cause was the underlying disease (responsible for 45% of fatalities). The registry data revealed the following independent death risk factors: advanced age, lower hemoglobin concentration at AHA diagnosis, coexistence of neoplastic disease and failure to eradicate the inhibitor [4].

In the GTH-AH study, 23% of patients died within the follow-up period of 262 days (interquartile range 87–612) mostly from infections (47%) and cardiovascular diseases (17.6%), less frequently from bleeding (8.8%) and co-morbidities (8.8%). The study demonstrated that the baseline FVIII activity < 1 IU/dl, WHO-PS > 2 and the underlying neoplastic disorder were independent risk factors for mortality rate [35].

## Summary

Acquired haemophilia A is primarily characterized by severe bleeding episodes. Oligosymptomatic or asymptomatic forms are less frequent and diagnosed accidentally when isolated prolonged APTT is detected. Latent symptoms make prompt and correct diagnosis difficult and any delay may lead to severe hemorrhagic complications that put

the patient's health and life at risk. AHA patients should be treated by teams of specialists experienced in management of severe bleeding disorders, in haemophilia treatment centres with appropriate laboratory facilities and access to hemostatic drugs. Lately, in addition to bypassing agents, in use is also recombinant porcine factor VIII concentrate. For eradication of FVIII inhibitor in AHA patients, corticosteroids are still first-choice medication in monotherapy or in combination with cyclophosphamide. If FVIII inhibitor eradication fails with first-line treatment, the application of rituximab should be considered.

## References

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. Wytyczne 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: P0011–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 powikłanej 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 hemophilia 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 hemophilia. *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. Ároksszállási 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, a recombinant 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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.





# XI Konferencja Edukacyjna **IHT-** **Hematologia 2021**

Konferencja pod patronatem czasopism  
*Hematologia* oraz *Journal of Transfusion Medicine*

**GDYNIA**

**21–22 maja 2021 roku**

**Przewodniczące Komitetu Naukowego:**

prof. dr hab. n. med. Iwona Hus

prof. dr hab. n. med. Magdalena Łętowska

PATRONAT MEDIALNY

**Hematologia** IHT

**Journal of  
Transfusion Medicine**



Onkoedu  
Serwis dla lekarzy specjalistów

**tvmed**

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

ORGANIZATOR



PARTNER



Konferencja jest skierowana do wszystkich osób zainteresowanych tematyką. Sesje satelitarne firm farmaceutycznych, sesje firm farmaceutycznych oraz wystawy firm farmaceutycznych są skierowane tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi – podstawa prawna: Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r. poz. 2211, z późn. zm.).



19-0369.001.011



# HEMLIBRA<sup>®</sup>

## emicizumab

# Uwolnij radość życia



**HEMLIBRA** jest wskazana do stosowania w rutynowej profilaktyce epizodów krwawienia u pacjentów z:

- hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII) z inhibitorami czynnika VIII,
- ciężką hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII, FVIII < 1%) bez inhibitorów czynnika VIII.

**HEMLIBRA** może być stosowana we wszystkich grupach wiekowych.

**HEMLIBRA** jest przeznaczona do długotrwałej profilaktyki.

**SKRÓCONA INFORMACJA O PRODUKULE LECZNICZYM HEMLIBRA** Nazwa handlowa (nazwa międzynarodowa): Hemia (emicizumab) Skład i postać farmaceutyczna, dawka: roztwór do wstrzykiwań; Hemia 30 mg/ml roztwór do wstrzykiwań. Jeden ml roztworu zawiera 30 mg emicizumabu. Każda fiołka zawierająca 1 ml zawiera 30 mg emicizumabu w stężeniu 30 mg/ml. Hemia 150 mg/ml roztwór do wstrzykiwań. Jeden ml roztworu zawiera 150 mg emicizumabu. Każda fiołka zawierająca 0,4 ml zawiera 60 mg emicizumabu w stężeniu 150 mg/ml. Każda fiołka zawierająca 0,7 ml zawiera 105 mg emicizumabu w stężeniu 150 mg/ml. Każda fiołka zawierająca 1 ml zawiera 150 mg emicizumabu w stężeniu 150 mg/ml. Substancje pomocnicze: L-arginina, L-histydyna, kwas L-asparginowy, poloksamer 188, woda do wstrzykiwań. **Wskazania:** rutynowa profilaktyka epizodów krwawienia u pacjentów we wszystkich grupach wiekowych z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII) z inhibitorami czynnika VIII ciężką hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII, FVIII < 1%) bez inhibitorów czynnika VIII. **Dawkowanie i sposób podawania:** Leczenie powinno być rozpoczynane pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu hemofilii i (lub) zaburzeń krzepnięcia. Zalecana dawka wynosi 3 mg/kg mc. raz na tydzień przez pierwsze 4 tygodnie (dawka nasycająca), a następnie podaje się dawkę podtrzymującą wynoszącą albo 1,5 mg/kg mc. raz na tydzień, albo 3 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie, albo 6 mg/kg mc. raz na cztery tygodnie, wszystkie dawki podawane we wstrzyknięciu podskórnym. Schemat leczenia dawkami nasycającymi jest taki sam, niezależnie od schematu leczenia dawkami podtrzymującymi. Schemat leczenia dawkami podtrzymującymi należy wybrać na podstawie preferencji lekarza prowadzącego i pacjenta/opiekuna, z myślą o jak najlepszym przestrzeganiu schematu leczenia. Stosowanie (także w rutynowej profilaktyce) leków omijających (np. aPCC i rFVIIa) należy zakończyć dzień przed rozpoczęciem leczenia produktem Hemia. Profilaktykę czynnikiem VIII (FVIII) można kontynuować przez pierwsze 7 dni leczenia produktem Hemia. Dawkę dla pacjenta (w mg) i objętość (w ml) należy obliczyć w następujący sposób: Dawka nasycająca (3 mg/kg mc.) raz na tydzień przez pierwsze 4 tygodnie; Masa ciała pacjenta (kg) x dawka (3 mg/kg mc.) = całkowita ilość (mg) emicizumabu do podania Następnie dawkę podtrzymującą wynoszącą albo 1,5 mg/kg mc. raz na tydzień, albo 3 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie lub 6 mg/kg mc. raz na cztery tygodnie, od 5. tygodnia i dalej; Masa ciała pacjenta (kg) x dawka (1,5; 3 lub 6 mg/kg mc.) = całkowita ilość (mg) emicizumabu do podania Całkowitą objętość produktu Hemia, jaką należy wstrzyknąć podskórną, oblicza się w następujący sposób: Całkowita ilość (mg) emicizumabu, jaką należy podać + stężenie leku w fiołce (mg/ml) = całkowita objętość produktu Hemia (ml), jaką należy wstrzyknąć. Nie należy łączyć roztworów produktu Hemia o różnych stężeniach (30 mg/ml i 150 mg/ml) w tej samej strzykawce. W jednym wstrzyknięciu nie należy podawać objętości leku przekraczającej 2 ml. Produkt Hemia jest przeznaczony do długotrwałej profilaktyki. Produkt Hemia jest przeznaczony wyłącznie do podawania podskórnego. Wstrzyknięcia należy wykonywać tylko w zalecanych miejscach na ciele: w brzuchu, zewnętrznej górnej części ramion i uda. Podskórnego wstrzyknięcia produktu Hemia nie należy wykonywać w miejscach, gdzie skóra jest zaczerwieniona, posiniaczona, bolesna lub stwardniała, a także w miejscach pokrytych znamionami lub bliznami. Produkt Hemia jest przeznaczony do stosowania pod kierunkiem fachowego personelu medycznego. Po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie techniki wstrzyknięcia podskórnego pacjent może samodzielnie wstrzykiwać sobie produkt Hemia lub może to robić jego opiekun, o ile lekarz uzna takie postępowanie za właściwe. Opóźnienie lub pominięcie przyjęcia dawki. Jeśli pacjent pominiem wyznaczone wstrzyknięcie podskórne produktu Hemia, należy zalecić, by jak najszybciej przyjął pominiętą dawkę, najpóźniej do jednego dnia przed dniem, w którym jest wyznaczone wstrzyknięcie kolejnej dawki. Następnie pacjent powinien przyjąć kolejną dawkę leku według wcześniejszego harmonogramu. Pacjent nie powinien przyjmować dwóch dawek tego samego dnia, aby uzupełnić pominiętą dawkę leku. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:** Aby poprawić identyfikowalność biologicznych produktów leczniczych, należy odnotować w dokumentacji pacjenta nazwę i numer serii produktu podanego pacjentowi. Pacjentów otrzymujących leczenie profilaktyczne produktem Hemia należy monitorować pod kątem wystąpienia TMA i zdarzeń zakrzepowo-zatorowych podczas stosowania aPCC. W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów otrzymujących profilaktycznie produkt leczniczy Hemia zgłaszano przypadki mikroangiopatii zakrzepowej (TMA) i poważnych zdarzeń zakrzepowych, gdy podano przeciętną skumulowaną ilość >100 µg/kg mc. koncentratu aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC) przez 24 godziny lub więcej. Lekarz powinien natychmiast odstawić aPCC i przerwać leczenie produktem Hemia w przypadku wystąpienia objawów klinicznych i (lub) stwierdzenia odchyłań w wynikach badań laboratoryjnych świadczących o TMA lub zdarzeń zakrzepowych, a następnie wdrożyć odpowiednie postępowanie w zależności od wskazań klinicznych. Stosowanie leków omijających należy zakończyć dzień przed rozpoczęciem leczenia produktem Hemia. Lekarze powinni omówić ze wszystkimi pacjentami i (lub) ich opiekunami dokładne dawkowanie i harmonogram przyjmowania leku omijającego, jeśli jego stosowanie jest konieczne podczas profilaktyki produktem Hemia. Hemia zwiększa aktywność prokoagulacyjną osocza pacjenta. Wymagana dawka leku omijającego może zatem być mniejsza niż dawka stosowana bez profilaktyki produktem Hemia. Dawki i czas trwania leczenia lekami omijającymi będą zależały od miejsca i nasilenia krwawienia oraz stanu klinicznego pacjenta. Należy unikać stosowania aPCC, chyba że inne opcje leczenia/alternatywa nie są dostępne. Jeśli pacjent otrzymuje leczenie profilaktyczne produktem Hemia ma wskazania do stosowania aPCC, dawka początkowa nie powinna przekraczać 50 µg/kg mc. i zalecane jest monitorowanie parametrów laboratoryjnych (w tym, ale nie wyłącznie, monitorowanie parametrów wydolności nerek, oznaczenie płytek krwi i ocena parametrów krzepnięcia krwi pod kątem wystąpienia zakrzepicy). Jeśli krwawienie nie zostanie opanowane za pomocą dawki początkowej aPCC wynoszącej do 50 µg/kg mc., dodatkowe dawki aPCC powinny być podawane pod kierunkiem lub nadzorem medycznym z uwzględnieniem monitorowania laboratoryjnego pod kątem rozpoznania TMA lub zdarzeń zakrzepowo-zatorowych i weryfikacji krwawień przed podaniem powtórnej dawki. Całkowita dawka aPCC nie powinna przekraczać 100 µg/kg mc. w kolejnych 24 godzinach leczenia. Rozważając leczenie aPCC w dawkach przekraczających maksymalną dawkę 100 µg/kg mc. w kolejnych 24 godzinach lekarz prowadzący musi dokonać starannej oceny stosunku ryzyka wystąpienia TMA i zdarzeń zakrzepowo-zatorowych względem ryzyka związanego z wystąpieniem krwawienia. W badaniach klinicznych nie obserwowano przypadków TMA lub zdarzeń zakrzepowych u pacjentów otrzymujących leczenie profilaktyczne produktem Hemia, u których stosowano jedynie rekombinowany aktywowany ludzki czynnik VIII (rFVIIa). Należy stosować się do wskazań dotyczących dawkowania leku omijającego przez co najmniej 6 miesięcy od zakończenia profilaktyki produktem Hemia. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z wysokim ryzykiem TMA (np. mających TMA w historii medycznej) lub w wywiadzie rodzinnym) lub tych, którzy otrzymują jednocześnie leki znane jako czynniki ryzyka TMA (np. cyklosporyna, chinina, takrolimus). U pacjentów otrzymujących produkt Hemia wyniki laboratoryjnych parametrów krzepnięcia oparte na ocenie wewnątrzpochodnej drogi aktywacji nie powinny być wykorzystywane do monitorowania działania tego leku, ustalania dawkowania w celu zastąpienia czynnika lub leczenia przeciwzakrzepowego bądź oznaczania miana inhibitorów czynnika VIII. Z uwagi na długi okres półtrwania emicizumabu wpływ leku na parametry krzepnięcia może utrzymywać się do 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki. Emicizumab zwiększa zdolności prokoagulacyjne osocza, dlatego dawka czynnika krzepnięcia wymagana do uzyskania hemostazy może być mniejsza niż w sytuacji, gdy nie stosuje się profilaktyki produktem Hemia. Doświadczenia dotyczące jednoczesnego podawania leków przeciwfibrinolitycznych z aPCC lub rFVIIa u pacjentów otrzymujących profilaktykę emicizumabem jest ograniczone. **Przedawkowanie:** Doświadczenie z przedawkowaniem produktu Hemia jest ograniczone. Przypadkowe przedawkowanie może skutkować nadmierną krzepliwością. Pacjenci, u których doszło do przypadkowego przedawkowania powinni natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym i być ściśle monitorowani. **Działania niepożądane:** Bardzo często: ból głowy, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, ból stawów; Często: biegunka, ból mięśni, gorączka; Niezbyt często: mikroangiopatia zakrzepowa, zakrzepica zatoki jamistej, zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych, martwica skóry; **Nr pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** EU/1/18/1271/0001-0004 nadany przez Komisję Europejską. **Podmiot odpowiedzialny:** Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Niemcy. **Przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego:** Roche Polska Sp. z o.o., ul. Domaniewska 39 B, 02-672 Warszawa. **Kategoria dostępności:** Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania. Przed przepisaniem leku należy zapoznać się z aktualną charakterystyką produktu leczniczego, dostępną na życzenie oraz na [www.roche.pl](http://www.roche.pl). API wersja nr 2 z dnia 11.03.2019