

# Nabyta hemofilia A po infekcji COVID-19 leczona rekombinowanym czynnikiem VIII o sekwencji wieprzowej

Michał Witkowski<sup>1</sup> , Wiktoria Ryżewska<sup>2</sup>, Tadeusz Robak<sup>1,3</sup> 

<sup>1</sup>Oddział Hematologii Ogólnej, Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii im. Mikołaja Kopernika, Łódź

<sup>2</sup>Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Hematologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź

<sup>3</sup>Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź

**Artykuł jest tłumaczeniem pracy:**

Witkowski M, Ryżewska W, Robak T. Post COVID-19 acquired haemophilia A treated with recombinant porcine factor VIII. *J Trans Med* 2022; 15 (4): 329-332. DOI: 10.5603/JTM.2022.0020.  
 Należy cytować wersję pierwotną.

## Streszczenie

*Nabyta hemofilia A (AHA) to rzadka skaza osoczowa o podłożu autoimmunologicznym. Spowodowana jest wystąpieniem przeciwciał przeciw czynnikowi VIII, których powstanie może być indukowane między innymi infekcją wirusową. Wykazano skuteczność leczenia AHA rekombinowanym czynnikiem VIII o sekwencji wieprzowej. Znaczący wpływ na efektywność tego leku ma jego dawkowanie, które zależne jest od poziomów czynnika VIII.*

*W niniejszym artykule przedstawiono przypadek pacjenta, u którego zdiagnozowano AHA 3 miesiące po infekcji Sars-Cov-2. Był to jeden z pierwszych pacjentów w Polsce leczonych rekombinowanym czynnikiem wieprzowym VIII.*

**Słowa kluczowe:** nabyta hemofilia A, po COVID-10 AHA, rekombinowany wieprzowy czynnik VIII

*J. Transf. Med. 2022; 15: 333–336*

## Wstęp

Nabyta hemofilia A (AHA, *acquired haemophilia A*) to rzadka skaza osoczowa wywołana przez autoprzeciwciała (inhibitory) przeciwko czynnikowi VIII (FVIII). Na AHA najczęściej chorują starsi pacjenci z chorobami współistniejącymi oraz kobiety w okresie ciąży [1].

Nabyta hemofilia A jest ciężką skazą krwotoczną. W odróżnieniu od wrodzonej hemofilii A objawia się rozległymi podskórnymi wylewami krwi, krwawieniami z błon śluzowych, ran po interwencjach

chirurgicznych czy ekstrakcjach zębów [1, 2]. Nie wykazano zależności między aktywnością FVIII w osoczu a ciężkością skazy u pacjentów z AHA. Stosowanie tak zwanych czynników omijających, takich jak rekombinowany aktywowany czynnik VII czy aktywowane czynniki zespołu protrombiny (aPCC, *activated prothrombin complex concentrate*) w skojarzeniu z leczeniem immunosupresyjnym (prednizon, cyklofosfamid czy rytuksymab), jest leczeniem z wyboru [3].

Relatywnie nową opcją leczenia omijającego inhibitor jest rekombinowany wieprzowy czynnik

**Adres do korespondencji:** dr n. med. Michał Witkowski, Oddział Hematologii Ogólnej, Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii im. Mikołaja Kopernika w Łodzi, ul. Pabianicka 62, 93–513 Łódź, tel.: 42 689 51 91, e-mail: [michal.witkowski@fundacja.hematologiczna.org](mailto:michal.witkowski@fundacja.hematologiczna.org)

Artykuł jest dostępny bezpłatnie na podstawie licencji Creative Commons Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) umożliwiającej jego pobranie oraz udostępnianie pod warunkiem wskazania autorstwa i wydawcy. Niedopuszczalne jest wprowadzanie jakichkolwiek zmian lub wykorzystanie komercyjne bez zgody wydawcy.

VIII (rpFVIII, *recombinant porcine factor VIII*). Jego przewaga nad ludzkim FVIII polega na niższej reaktywności krzyżowej z przeciwciałami hamującymi anty-FVIII i poprawie hemostazy u pacjentów uprzednio nieskutecznie leczonych produktami zawierającymi ludzki FVIII [3]. Rekombinowany wieprzowy czynnik VIII jest białkiem bardziej oczyszczonym w porównaniu z osoczym wieprzowym FVIII, dzięki czemu ryzyko infekcji i toksyczności polekowej jest zredukowane [4, 5].

Szacunkowo, u połowy pacjentów z AHA współwystępują choroby współtowarzyszące, szczególnie choroby nowotworowe i choroby o podłożu autoimmunologicznym [3]. W dobie pandemii COVID-19 zasadne jest pytanie o wpływ tej infekcji na występowanie AHA. Dotychczasowa wiedza na ten temat opiera się na kazuistyce i badaniach prowadzonych z udziałem małych grup pacjentów.

W niniejszym artykule przedstawiono przypadek pacjenta, u którego rozpoznano AHA 3 miesiące po infekcji Sars-Cov-2. Był to jeden z pierwszych pacjentów w Polsce leczonych rpFVIII.

### Opis przypadku

Mężczyzna w wieku 86 lat rasy kaukaskiej został przyjęty w trybie pilnym do Oddziału Hematologii Ogólnej w Wojewódzkim Wielospecjalistycznym Centrum Onkologii i Traumatologii im. M. Kopernika w Łodzi z powodu pojawiających się samoistnie od około tygodnia wybroczyn na kończynach i tułowiu. U pacjenta w wywiadzie stwierdzono chorobę wieńcową z epizodem niestabilnej dławicy piersiowej z przezskórną interwencją wieńcową tętnicy okalającej z implantacją 2 stentów, ostry zawał serca z uniesieniem odcinka ST, niewydolność serca (II klasa wg NYHA), niedomykalność zastawki mitralnej, trójdzielnej oraz płucnej, dobrze kontrolowane nadciśnienie tętnicze, przewlekłą chorobę nerek w stadium II i upośledzenie słuchu. Trzy miesiące przed przyjęciem do Kliniki pacjent przeszedł infekcję COVID-19, która nie wymagała hospitalizacji i była leczona molnupirawirem.

Przy przyjęciu u pacjenta stwierdzono rozległe podskórne wybroczyny na kończynach górnych i dolnych (prawej i lewej), po bokach klatki piersiowej i brzucha oraz w okolicy lędźwiowej (ryc. 1, 2). Badania laboratoryjne wykazały wydłużony czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT, *activated partial thromboplastin time*) = 79,2 s (norma 25,4–36,9 s), niedokrwistość normocytarną z hemoglobina (Hgb) 10,4 g/dl oraz nieznacznie podwyższoną liczbę białych krwinek (WBC) —  $11,95 \times 10^3/\mu\text{l}$ . Nie stwierdzono oznak



Rycina 1. Rozległa wybroczyna prawej kończyny górnej

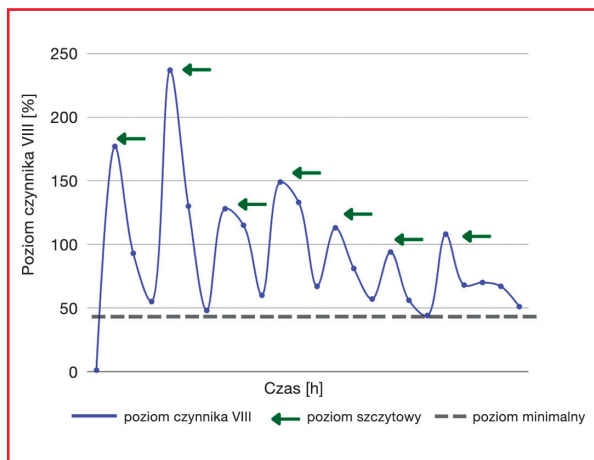


Rycina 2. Wybroczyna na kończynie dolnej

małopłytkowości; międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR, *international normalized ratio*) i czas trombinowy (TT, *thrombin time*) mieściły się w zakresie referencyjnym.

Dalsze badania wykazały poziom czynnika VIII poniżej 1%, a brak korekcji APTT (w teście korekcji, czyli mieszania osocza badanego z osoczem prawidłowym) świadczył o obecności inhibitora. Na podstawie tych wyników postawiono rozpoznanie AHA i rozpoczęto leczenie. Polegało ono na stosowaniu leków omijających inhibitor (rekombinowany aktywowany ludzki czynnik krzepnięcia VII — eptakog alfa 7 mg dożylnie (iv) co 6 godzin) oraz powodujących eradykację inhibitora (prednizon 1 mg/kg dziennie i cyklofosfamid 2 mg/kg dziennie — czynnik VIII < 1% i inhibitor czynnika VIII 21 j.B./ml).

Po 24 godzinach w leczeniu omijającym inhibitor wprowadzono rpFVIII (*susoctocog alfa*) w początkowej dawce 100 IU/kg iv 4 razy dziennie. Umożliwiło to lepszą kontrolę dawki, a tym samym



**Rycina 3.** Poziom czynnika VIII zależny od dawki rekombinowanego czynnika wieprzowego VIII (rpFVIII). Szczyt (*peak level*) odpowiada poziomowi czynnika VIII 30 minut po podaniu rpFVIII. Zielone strzałki odpowiadają szczytowi, a szara linia odpowiada aktywności najniższej (*trough level*)

zmniejszyło ryzyko wystąpienia zdarzeń krwotocznych i zakrzepowych [7] (ryc. 3).

W wyniku zastosowanego leczenia zaobserwowano eliminację inhibitora i poprawę stanu klinicznego pacjenta. Dawka rpFVIII była zmniejszana codziennie aż do zakończenia leczenia. Pacjent został wypisany ze szpitala z poziomem czynnika VIII — 51%, aPTT — 30,7 s, Hgb — 12,5 g/dl, WBC —  $9,73 \times 10^3/\mu\text{l}$  i bez konieczności leczenia hemostatycznego, jedynie na lekach eliminujących inhibitor.

W trakcie hospitalizacji pacjent przeszedł badania przesiewowe w kierunku przyczyn AHA (nowotwór złośliwy). W tomografii komputerowej (CT) całego ciała oraz w testach markerów nowotworowych nie wykazano żadnych zmian. Wyniki badań przesiewowych w kierunku chorób autoimmunologicznych i panel wątrobowy również były negatywne.

## Dyskusja

Wprawdzie w około połowie przypadków nie stwierdzono związku między AHA a innymi chorobami, świadomość, że istnieją choroby współistniejące z AHA, może mieć zasadnicze znaczenie dla wczesnej diagnozy i bardziej skutecznej terapii [1]. Nabyta hemofilia A jest chorobą autoimmunologiczną, która może wystąpić u pacjentów z chorobami wirusowymi, takimi jak wirus ludzkiego niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*), wirus zapalenia wątroby typu B i C czy wirus Epsteina-Barra (EBV, *Epstein-Barr virus*) [8]. Zatem historia zakażenia Sars-Cov-2 u pacjenta

na 3 miesiące przed rozpoznaniem AHA nasuwa pytanie o ewentualny związek między obiema chorobami. Istnieje wiele doniesień dokumentujących przypadki AHA po COVID-19 [9]. Udowodniono, że zwiększona liczba limfocytów T pomocniczych (Th 17) przyczynia się do rozwoju AHA. W tym kontekście dysregulacja immunologiczna między limfocytami T pomocniczymi 17 a supresorowymi komórkami T (Ts) spowodowana infekcją wirusową, taką jak COVID-19, może uzasadniać taki związek [10].

Jako jeden z pierwszych w Polsce opisany pacjent otrzymał leczenie rpFVIII, tj. wysoko oczyszczonym białkiem, które od niedawna jest stosowane w leczeniu pacjentów z AHA. Pod względem profilu bezpieczeństwa rpFVIII przewyższa osoczowy wieprzowy FVIII, zachowując przy tym właściwości biochemiczne i hemostatyczne. Udokumentowano, że rpFVIII stwarza mniejsze ryzyko infekcji i toksyczności [11].

Koszt leczenia rpFVIII jest trudny do oszacowania ze względu na fakt, iż jest to jedyny czynnik omijający, którego dawkowanie dostosowuje się na podstawie zmierzonego szczytowego i minimalnego poziomu czynnika VIII. Analiza ekonomiczna przeprowadzona przez Kim i wsp. wykazała, że rpFVIII jest drugim po aPCC najbardziej opłacalnym leczeniem AHA [12]. Rekombinowany wieprzowy czynnik VIII jest już w Polsce refundowany, a dostęp do leczenia jest taki sam, jak w przypadku innych czynników omijających. Pomiar poziomu czynnika VIII pozwala na optymalizację leczenia i minimalizację ryzyka zakrzepowo-zatorowego, co jest nie tylko korzystne dla stanu klinicznego pacjenta, ale także opłacalne finansowo [13]. Opisany pacjent otrzymał łącznie 126 000 IU susococogu alfa, co przełożyło się na koszt około 800 tys. zł. W tym scenariuszu leczenia odpowiadająca dawka eptakogu alfa dla tego pacjenta wynosiłaby 315 mg, co kosztowałoby około 900 tysięcy złotych [14, 15]. Wynika stąd, że rpFVIII, chociaż jest leczeniem stosunkowo nowym, jest zarazem bardziej ekonomicznym wyborem terapeutycznym.

Dawka rpFVIII powinna być dostosowana do stężenia czynnika VIII, które należy dokładnie monitorować przez cały czas trwania leczenia. Zalecana dawka początkowa wynosi 200 IU na kg masy ciała i może być zmieniana w celu utrzymania poziomu czynnika VIII powyżej 50% i braku klinicznych objawów krwawienia. Nie ma jasnych wytycznych dotyczących długości trwania leczenia rpFVIII. Skuteczność zabiegu podlega ocenie klinicznej i opiera się na doświadczeniu lekarza. Ogólnym celem powinno być utrzymanie poziomu

czynnika VIII powyżej 80% w przypadku krwawień poważnych, takich jak krwawienia pourazowe, śródczaszkowe lub pooperacyjne oraz powyżej 50% w przypadku wszystkich innych rodzajów krwawień [3].

## Wnioski

Należy brać pod uwagę możliwość korelacji między COVID-19 a rozwojem nabytej hemofilii A. Mechanizm tego związku i jego uzasadnienie wymagają jednak dalszej analizy. Wykazano skuteczność leczenia rekombinowanym wieprzowym czynnikiem VIII u pacjentów z AHA. Dawkowanie rpFVIII dostosowuje się do poziomów czynnika VIII, co pozwala na lepszą kontrolę procesu leczenia, minimalizację ryzyka zakrzepowo-zatorowego, jak również optymalizację kosztów.

## Autorstwo

MW, TR — autorzy koncepcji; MW — kliniczna ocena pacjenta; WR, MW — przygotowanie publikacji. Wszyscy autorzy (WR, MW, TR) — analiza i ostateczna akceptacja publikacji.

**Konflikt interesów:** nie zgłoszono

## Piśmiennictwo

1. Webert KE. Acquired hemophilia A. *Semin Thromb Hemost.* 2012; 38(7): 735–741, doi: [10.1055/s-0032-1326779](https://doi.org/10.1055/s-0032-1326779), indexed in Pubmed: [22941793](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22941793/).
2. Windyga J., Baran B., Odnoczko E. Wytyczne postępowania w nabytej hemofilii A. *Gin Perinat Prakt* 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. Dargaud Y, Escuriola-Ettingshausen C. Recombinant porcine factor VIII: Lessons from the past and place in the management of hemophilia A with inhibitors in 2021. *Res Pract Thromb Haemost.* 2021; 5(8): e12631, doi: [10.1002/rth2.12631](https://doi.org/10.1002/rth2.12631), indexed in Pubmed: [34849451](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34849451/).
5. Khan D, Raza-Burton S, Baker P, et al. Acquired haemophilia A treated with recombinant porcine factor VIII: a single centre UK experience. *Br J Haematol.* 2020; 189(4): e130–e133, doi: [10.1111/bjh.16556](https://doi.org/10.1111/bjh.16556), indexed in Pubmed: [32141061](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32141061/).
6. Hafzah H, McGuire C, Hamad A. A Case of acquired hemophilia A following SARS-CoV-2 infection. *Cureus.* 2021; 13(7): e16579, doi: [10.7759/cureus.16579](https://doi.org/10.7759/cureus.16579), indexed in Pubmed: [34434677](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34434677/). (brak odnośnika)
7. 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/).
8. Mizukawa Y, Shiohara T. Virus-induced immune dysregulation as a triggering factor for the development of drug rashes and autoimmune diseases: with emphasis on EB virus, human herpesvirus 6 and hepatitis C virus. *J Dermatol Sci.* 2000; 22(3): 169–180, doi: [10.1016/s0923-1811\(99\)00083-3](https://doi.org/10.1016/s0923-1811(99)00083-3).
9. Guerra JD, Gowarty J, Buess J, et al. A case of acquired hemophilia A in a patient with exposure to COVID-19. *Case Rep Hematol.* 2022; 2022: 9494249, doi: [10.1155/2022/9494249](https://doi.org/10.1155/2022/9494249), indexed in Pubmed: [35360457](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35360457/).
10. Tahaghoghi-Hajghorbani S, Zafari P, Masoumi E, et al. The role of dysregulated immune responses in COVID-19 pathogenesis. *Virus Res.* 2020; 290: 198197, doi: [10.1016/j.virusres.2020.198197](https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198197), indexed in Pubmed: [33069815](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33069815/).
11. Tiede A, Worster A, Tiede A, et al. 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/).
12. Kim CH, Simmons SC, Wang D, et al. An economic analysis of different treatments for bleeding in patients with acquired haemophilia. *Vox Sang.* 2020; 115(3): 192–199, doi: [10.1111/vox.12877](https://doi.org/10.1111/vox.12877), indexed in Pubmed: [31879973](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31879973/).
13. Analiza ekonomiczna. Obizur w leczeniach krwawień w nabytej hemofilii A. HTA Consulting. 8 Apr 2020, [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/208/AW/208\\_AE\\_OT.4320.17.2020\\_Obizur.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/208/AW/208_AE_OT.4320.17.2020_Obizur.pdf).
14. Dostawa koncentratu rekombinowanego wieprzowego czynnika VIII do leczenia nabytej hemofilii A. Platforma eZamawiający, Marketplanet, 13 Sept 2021, [zpprzyzmz/demand/notice/public/38978/details?folder=0001&](https://zpprzyzmz.ezamawiajacy.pl/pn/zpprzyzmz/demand/notice/public/38978/details?folder=0001&).
15. Koncentrat rekombinowanego czynnika VIIa. Platforma eZamawiający, Marketplanet, 15 Jul 2021, <https://zpprzyzmz.ezamawiajacy.pl/pn/zpprzyzmz/demand/notice/public/31910/details?folder=0001&0001>.