

Wytyczne postępowania w nabytej hemofilii A u chorych w podeszłym wieku

Jerzy Windyga^{1,2} , Beata Baran² , Edyta Odnoczek² , Tomasz Grodzicki³ 

¹Klinika Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych, Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

²Zakład Hemostazy i Chorób Metabolicznych, Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

³Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum w Krakowie

Przedrukowano za zgodą z: Journal of Transfusion Medicine 2021; 14 (4): 156–175

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Windyga J, Baran B, Odnoczek E, Grodzicki T. Guidelines for the management of acquired haemophilia A in elderly patients. J Transf Med. 2021; 14 (4): 137–155. DOI: 10.5603/JTM.2021.0010.

Należy cytować wersję pierwotną.

Streszczenie

Nabyta hemofilia A jest chorobą autoimmunologiczną wywołaną przez przeciwciała skierowane przeciwko czynnikowi krzepnięcia VIII (FVIII). Przeciwciała te, nazywane krążącym antykoagulantem FVIII albo inhibitorem FVIII, powodują zmniejszenie aktywności FVIII w osoczu chorego, co objawia się skłonnością do nadmiernych krwawień. Nabyta hemofilia A jest zaliczana do ciężkich skaz krwotocznych. Typowe dla tej choroby są rozległe podskórne samoistne wynaczynienia krwi, krwiaki śródmięśniowe i zaotrzewnowe, krwawienia pourazowe, w tym po zabiegach chirurgicznych. W około 30% przypadków nabyta hemofilia A objawia się początkowo jedynie niewielkimi krwawieniami, które nierzadko mogą umknąć uwadze lekarza, jednak dopóki wykrywa się obecność inhibitora FVIII we krwi chorego, dopóty jest on zagrożony wystąpieniem ciężkiego, nierzadko śmiertelnego krwotoku. Nabyta hemofilia A najczęściej występuje u osób w wieku 60–90 lat. W tej grupie pacjentów, nierzadko stosujących leki przeciwzakrzepowe, przeciwplatekcyjne, a także niesteroidowe leki przeciwzapalne, u których skłonność do siniaczenia i zmian o typie plamicy skórnej jest stosunkowo często spotykana, obecność nabytej hemofilii A łatwo może zostać przeoczona. Z kolei opóźnienie rozpoznania tej choroby może skutkować zbyt późnym wdrożeniem leczenia hemostatycznego i eliminującego inhibitor FVIII, co naraża chorego na ryzyko przedwczesnej śmierci. Niniejsza praca jest poświęcona zasadom rozpoznawania nabytej hemofilii A, stosowania leków hemostatycznych w celu hamowania i profilaktyki krwawień oraz leków immunosupresyjnych w celu eliminacji inhibitora FVIII u chorych w podeszłym wieku.

Słowa kluczowe: nabyta hemofilia A, starość, czynnik VIII, krążący antykoagulant, nabyta skaza krwotoczna

Wstęp

Nabyta hemofilia A (AHA, *acquired haemophilia A*) jest chorobą autoimmunologiczną wywołaną przez przeciwciała skierowane przeciwko czynnikowi krzepnięcia VIII (FVIII, *factor VIII*). Przeciwciała te, nazywane krążącym antykoagulantem FVIII albo inhibitorem FVIII, powodują zmniejszenie aktywności FVIII w osoczu chorego, co objawia

się skłonnością do nadmiernych krwawień. W odróżnieniu od wrodzonej hemofilii A, u podłoża której leży mutacja w genie *F8* znajdującym się na chromosomie płciowym X i na którą chorują mężczyźni, kobiety zaś są nosicielkami zmutowanego genu, AHA występuje zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn [1].

Nabyta hemofilia A jest zaliczana do ciężkich skaz krwotocznych. Typowe dla AHA są rozległe podskórne

samoistne wynaczynienia krwi, krwiaki śródmięśniowe i zaotrzewnowe, krwawienia pourazowe, w tym po zabiegach chirurgicznych. Wprawdzie w około 30% przypadków AHA objawia się początkowo jedynie niewielkimi krwawieniami, które nierzadko mogą umknąć uwadze lekarza, jednak dopóki wykrywa się obecność inhibitora FVIII we krwi chorego, dopóty jest on zagrożony wystąpieniem ciężkiego, nierzadko śmiertelnego krwotoku [1]. W latach 80. XX wieku śmiertelność w przebiegu AHA szacowano na 42% [2]. Na szczęście współczesna medycyna dysponuje skutecznymi sposobami walki z AHA, które umożliwiają szybkie opanowanie krwawienia, wyeliminowanie inhibitora FVIII i zmniejszenie ogólnej śmiertelności do wartości $\leq 12\%$ [2].

W badaniach przeprowadzonych blisko dwie dekady temu częstość występowania AHA oszacowano na około 1,5 na milion osób rocznie, ale najnowsze badania wskazują, że choroba ta może występować nawet 2–3-krotnie częściej [3, 4]. W około 50% przypadków AHA współistnieje z innymi chorobami, przede wszystkim autoimmunologicznymi i nowotworowymi, takimi stanami klinicznymi jak ciąża, a zwłaszcza połów, rzadziej zaś jest związana ze stosowaniem leków [1]. W pozostałych 50% przypadków wystąpieniu AHA nie towarzyszą żadne inne choroby ani stany kliniczne; tę postać określa się mianem idiopatycznej AHA [1].

Ustalenie rozpoznania AHA opiera się na obrazie klinicznym i wynikach badań laboratoryjnych, w których stwierdza się: izolowane wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT, *activated partial thromboplastin time*), obecność krążącego antykoagulantu, zmniejszoną aktywność FVIII w osoczu chorego oraz obecność przeciwciał przeciwko FVIII w teście Bethesda.

Nabyta hemofilia A najczęściej występuje u osób w wieku 60–90 lat [1, 4]. W tej grupie pacjentów, nierzadko stosujących leki przeciwwzakrzepowe, przeciwplatekcyjne, a także niesteroidowe leki przeciwzapalne (NSAID, *non-steroidal anti-inflammatory drugs*), u których skłonność do siniaczenia i zmian o typie plamicy skórnej jest stosunkowo często spotykana, obecność AHA łatwo może zostać przeoczona. Z kolei opóźnienie rozpoznania AHA może skutkować zbyt późnym wdrożeniem leczenia hemostatycznego i eliminującego inhibitor FVIII, co naraża pacjenta na ryzyko przedwczesnej śmierci.

Niniejsza praca jest poświęcona zasadom rozpoznawania AHA, stosowania leków hemostatycznych w celu hamowania i profilaktyki krwawień oraz leków immunosupresyjnych w celu eliminacji inhibitora FVIII u chorych w podeszłym wieku.

Osoby w starszym wieku

Populacja osób starszych w Polsce stale rośnie i choć trwa dyskusja, jaki wiek należy przyjąć za granicę starości, to biorąc pod uwagę stan zdrowia populacji w Polsce, za

osoby w starszym wieku uważa się te, które przekroczyły 60. rok życia. Liczba osób 60-letnich i starszych w Polsce zbliża się obecnie do 10 milionów, przy czym prawie 25% stanowią osoby po 75. roku życia. Należy również zwrócić uwagę na analizy Głównego Urzędu Statystycznego (GUS), które wskazują, że w ciągu najbliższych 30 lat spodziewany jest wzrost liczebności osób w tej grupie wiekowej o około 30%, co oznacza, że w 2050 roku liczba osób w wieku co najmniej 75 lat przekroczy 5 milionów [5].

Od 7. dekady życia obserwujemy narastające wraz z wiekiem przejawy starzenia zarówno w obszarze biologii, psychologii, jak i w sferze socjoekonomicznej, a za podstawę właściwego rozpoznania zagrożeń związanych ze starzeniem uważa się pogłębioną ocenę we wszystkich wspomnianych obszarach [6].

Z perspektywy biologii proces starzenia można określić jako zmniejszoną zdolność do utrzymania homeostazy, wynikającą z upośledzonej funkcji komórek i narządów, będącej następstwem akumulacji zmian morfotycznych i czynnościowych. W rezultacie pojawia się niewystarczająca reakcja kompensacyjna na bodźce, które w młodszym wieku są często niezauważalne. Dla przykładu, nawet krótkotrwała hospitalizacja lub zmiana otoczenia przez zdrową osobę w starszym wieku może prowadzić do utraty sprawności lub wyzwolić zespół majaczeniowy określany jako delirium. Niezależnie od wspomnianych następstw fizjologicznego starzenia, u osób starszych mamy do czynienia z występowaniem wielochorobowości (u ponad 60% osób występują cztery schorzenia przewlekłe) i wynikającej z tego polipragmazji [7]. Co więcej, w okresie starości kumulują się konsekwencje zdarzeń z przeszłości, takich jak np. urazy fizyczne i psychiczne, operacje chirurgiczne, chemioterapia, radioterapia, narażenie na stres oraz zanieczyszczenie środowiska.

W populacji Polski około 50% osób po 80. roku życia wymaga wsparcia w codziennych czynnościach, takich jak poruszanie się, jedzenie lub ubieranie. Ponadto zdecydowana większość z nich ma trudności w przestrzeganiu zaleceń lekarskich, wymaga pomocy w zakupach lub gospodarowaniu pieniędzmi. Co więcej, ponad 90% osób w tym wieku nie potrafi korzystać z internetu, co sprawia, że niedostępne są dla nich osiągnięcia telemedycyny. W rezultacie choroby, które u osób młodych mają często łagodny przebieg, są obarczone bardzo wysokim ryzykiem w okresie starości. Przykładowo, infekcja drugim koronawirusem ciężkiego ostrego zespołu oddechowego (SARS-CoV-2, *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), przebiegająca najczęściej łagodnie u dzieci i osób młodych, u osób 80-letnich ma przebieg ciężki i wiąże się z ponad 60-procentową śmiertelnością.

Badania epidemiologiczne POLSENIOR-1 i POLSENIOR-2 dostarczają m.in. danych na temat występowania u osób w starszym wieku objawów mogących wskazywać na obecność AHA, jak np. niedokrwistość oraz niepra-

widłowości w układzie krzepnięcia krwi, a także chorób sprzyjających wystąpieniu AHA, np. nowotworów złośliwych i schorzeń o podłożu autoimmunologicznym. Badania te wskazują na potencjalne trudności w rozpoznaniu różnicowym AHA ze względu na częste stosowanie przez osoby starsze leków przeciwkrwotocznych i przeciwpłytkowych, które zwiększają ryzyko krwawień, jak również kortykosteroidów, zwiększających kruchość naczyń krwionośnych objawiającą się podskórnymi wylewami krwi [8].

Rosnąca z wiekiem częstość występowania AHA jest nierozdzielnie związana z chorobami onkologicznymi. W Polsce nowotwory są odpowiedzialne za około 38% zgonów w grupie osób w wieku 65–75 lat i ponad 12% zgonów u osób powyżej 85. roku życia [5]. Dane ze Stanów Zjednoczonych wskazują, że ryzyko rozwoju nowotworu po 70. roku życia przekracza 32% u mężczyzn i 25% u kobiet.

Także wybrane schorzenia o etiologii autoimmunologicznej są częstsze u osób starszych. Na przykład średni wiek w chwili rozpoznania olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic to 75 lat, a częstość polimialgii reumatycznej rośnie liniowo wraz z wiekiem aż do 10. dekady życia. Również zapalenia stawów występują najczęściej u osób po 60. roku życia. Zachodzące z wiekiem zaburzenia układu immunologicznego są odpowiedzialne za proces starzenia wskutek upośledzonej reakcji na czynniki zapalne (*inflammaging*), ale równocześnie mogą stanowić przyczynę chorób z autoagresji, w tym AHA [9]. Inwolucja grasicy jest uznawana za główną przyczynę zmniejszenia liczby tzw. naiwnych limfocytów T, co sprzyja rozwojowi chorób nowotworowych i słabszej odpowiedzi na szczepienia. Nie można jednak wykluczyć znaczenia doświadczeń indywidualnych w postaci przebytych kontaktów z antygenami, co określa się mianem „immunobiografii”. W okresie starości obserwuje się stałe zwiększenie produkcji cytokin prozapalnych, co zmniejsza potencjał układu odpornościowego do odpowiedzi na czynnik zapalny.

Patofizjologia nabytej hemofilii A

U podłoża AHA leżą zaburzenia układu immunologicznego prowadzące do wytworzenia przeciwciał hamujących aktywność FVIII [10]. Mechanizmy odpowiedzialne za upośledzenie czynności układu immunologicznego w AHA nie zostały jak dotąd wyjaśnione. Wynikiem niedoboru FVIII w osoczu jest zmniejszenie wytwarzania trombiny z następowymi zaburzeniami tworzenia prawidłowego skrzepu fibrynowego w miejscu uszkodzenia ściany naczyniowej, co objawia się skłonnością do nadmiernych krwawień, a więc skazą krwotoczną.

Autoprzeciwciała występujące w AHA są mieszaniną poliklonalnych immunoglobulin klas IgG1 i IgG4, przy czym za hamowanie aktywności koagulacyjnej FVIII odpowiadają głównie cząsteczki IgG4. Główne epitopy dla autoprzeciwciał znajdują się w domenach A2, A3 i C2 FVIII. Przeciwciała

anty-C2 hamują oddziaływanie FVIII z fosfolipidami, jak również upośledzają wiązanie FVIII z czynnikiem von Willebranda (VWF, *von Willebrand factor*). Z kolei przeciwciała anty-A2 i anty-A3 utrudniają wiązanie FVIII odpowiednio z czynnikiem X (FX, *factor X*) i aktywnym czynnikiem IX (FIXa, *activated factor IX*) [11]. Przeciwciała oddziałujące z innymi domenami FVIII mogą być klinicznie „nieme” lub upośledzać aktywność FVIII w mechanizmach innych niż wyżej wymienione [12]. Na przykład przeciwciała skierowane przeciwko domenie B mogą przyspieszać klirens FVIII z krwiobiegu.

Kinetyka oddziaływań FVIII z autoprzeciwciałami w AHA jest odmienna od kinetyki oddziaływań FVIII z alloprzeciwciałami we wrodzonej hemofilii A powikłanej obecnością inhibitora FVIII. We wrodzonej hemofilii A alloprzeciwciała całkowicie znoszą aktywność FVIII w osoczu (tzw. liniowa kinetyka typu 1). W AHA, nawet przy bardzo dużym mianie autoprzeciwciał, w osoczu chorego wykrywa się resztkową aktywność FVIII (tzw. nieliniowa kinetyka typu 2), która jednak nie chroni chorych z AHA przed ciężkimi krwawieniami [13]. Złożona kinetyka oddziaływań między autoprzeciwciałami a FVIII w AHA utrudnia precyzyjne określenie stężenia (miana) inhibitora w teście Bethesda (p. niżej). Wspólne cechy auto- i alloprzeciwciał przeciw FVIII to nietworzenie immunoprecypitatów i niewiązanie komplementu, zatem zarówno w AHA, jak i we wrodzonej hemofilii A obecność inhibitora FVIII nie prowadzi do uszkodzeń tkanek i narządów [14].

Epidemiologia

W badaniach przeprowadzonych blisko dwie dekady temu roczną zapadalność na AHA na Wyspach Brytyjskich oszacowano na około 1,3–1,5 na milion [3]. Wykazano też, że zapadalność na AHA wzrasta wraz z wiekiem, wynosząc około 0,045 na milion wśród dzieci poniżej 16. roku życia i 14,7 na milion u osób powyżej 85. roku życia [6]. Dane z wielośrodkowego, międzynarodowego, internetowego rejestru EACH2 (*European Acquired Hemophilia Registry*) wskazują, że mediana wieku w chwili rozpoznania AHA wynosi 73,9 roku [1]. W przedziale wiekowym 20–40 lat AHA jest wykrywana częściej u kobiet niż u mężczyzn, przy czym wzrost zapadalności na AHA wśród młodych kobiet jest ściśle związany z okresem ciąży, a zwłaszcza pierwszymi 12 miesiącami po urodzeniu dziecka [1, 3]. W starszych grupach wiekowych AHA jest częściej (57% przypadków) wykrywana u mężczyzn [1].

Zgodnie z danymi rejestru EACH2 u około 52% osób z obecnymi autoprzeciwciałami przeciwko FVIII nie wykrywa się żadnej choroby współistniejącej (tab. 1) [1]. Taką postać AHA nazywa się idiopatyczną. W pozostałych przypadkach AHA współistnieje z innymi chorobami autoimmunologicznymi, nowotworami złośliwymi, zakażeniami bądź jest związana ze stosowaniem leków lub — jak już wcześniej wspomniano — z ciążą i połogiem.

Tabela 1. Stany kliniczne, w przebiegu których może się rozwinąć nabyta hemofilia A (zmodyfikowano na podstawie [15])

Stan kliniczny lub choroba	Szacowana częstość występowania (%)
Bez związku z innymi stanami klinicznymi i chorobami – postać idiopatyczna	51,9
Nowotwory złośliwe	11,8
• guzy łite	8
• nowotwory hematologiczne	3,8
Choroby autoimmunologiczne	11,6
• reumatoidalne zapalenie stawów	4
• inne choroby tkanki łącznej	1,6
• toczeń rumieniowaty układowy	1
• autoimmunologiczne zapalenie tarczycy	0,8
• zespół Sjögrena	0,6
• zespół antyfosfolipidowy	0,4
• inne choroby autoimmunologiczne	3,8
Ciąża i okres 12 miesięcy po porodzie	8,4
Zakażenia	3,8
Związek z lekami	3,4
• antybiotyki beta-laktamowe	0,8
• kłopidogrel	0,6
• antybiotyki nie-beta-laktamowe	0,4
• interferon	0,4
• niesteroidowe leki przeciwzapalne	0,4
• amiodaron	0,2
• rywastygmina	0,2
• sunitynib	0,2
• heparyna	0,2
Gammapatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu	2,6
Polimialgia reumatyczna	2,2
Choroby dermatologiczne	1,4
• łuszczyca	0,6
• pęcherzyca	0,6
• inne	0,2
Związek z transfuzją składników krwi	0,8
Inne choroby	8,2

W 2021 roku niemieccy autorzy przedstawili najnowsze dane na temat rocznej zapadalności na AHA, pochodzące z niemiecko-austriacko-szwajcarskiego rejestru GTH-AH 01/2010 [4]. Według tych danych roczna zapadalność na AHA wynosi 5–6 przypadków na milion, czyli jest ponad 3-krotnie większa, niżby to wynikało z wcześniej wspomnianych badań brytyjskich, opublikowanych 15 lat temu [3]. W opinii autorów publikacji dane z rejestru GTH-AH 01/2010 odzwierciedlają poprawę wykrywalności AHA, wynikającą z prowadzonych w ostatnich latach skutecznych akcji edukacyjno-uświadamiających na temat tej skazy krwotocznej, których wynikiem było m.in. zaimplementowanie przez wiele ośrodków odpowiednich testów laboratoryjnych niezbędnych do ustalenia ostatecznego rozpoznania AHA.

Obraz kliniczny

W większości przypadków AHA objawia się nagle samoistną skazą krwotoczną, która bez właściwego leczenia może prowadzić do zgonu u ponad 20% pacjentów [1, 14]. Najbardziej typowe dla AHA są rozległe podskórne wylewy krwi (ryc. 1), w dalszej kolejności – krwiaki śródmięśniowe, krwawienia śluzówkowe (z przewodu pokarmowego, dróg moczowych, dróg rodnych), nadmierne i przedłużone krwawienia z ran po operacjach chirurgicznych i po zabiegach ekstrakcji zębów (tab. 2). Warto podkreślić, że nawet pomimo zastosowania odpowiedniego leczenia (p. niżej) u chorych na AHA trudno zahamować krwotoki z ran pooperacyjnych. Dlatego większość ekspertów zaleca, by u pacjentów z AHA unikać inwazyjnych procedur diagnostyczno-terapeutycznych [16]. Krwawienia śródmózgowe najczęściej prowadzą do zgonu, ale na szczęście występują one rzadko w przebiegu AHA. Bardzo niebezpieczne są krwawienia do przestrzeni anatomicznych ograniczonych powięzią (np. do mięśni kończyn górnych i dolnych), gdyż narastający krwiak może uciskać na sąsiadujące nerwy i naczynia krwionośne, prowadząc do ich nieodwracalnego uszkodzenia. Co ciekawe, w przeciwieństwie do wrodzonej hemofilii A, w AHA praktycznie nie obserwuje się samoistnych i pourazowych krwawień do stawów.

Niekiedy AHA manifestuje się obecnością krwiaka przestrzeni zaotrzewnowej, któremu nie towarzyszą inne objawy skazy krwotocznej. W takiej sytuacji nietrudno o błąd polegający na rozpoznaniu guza, przeoczeniu AHA i kwalifikacji pacjenta do operacji chirurgicznej, która – jak już wcześniej podkreślono – jest obciążona bardzo dużym ryzykiem ciężkich, nierzadko śmiertelnych powikłań krwotocznych. Warto w tym miejscu podkreślić, że większość krwiaków w przebiegu AHA leczy się zachowawczo (p. niżej), a zabiegi chirurgiczne przeprowadza się wyłącznie w sytuacji, kiedy postępowanie zachowawcze jest całkowicie nieskuteczne i kiedy niewykonanie operacji prowadzi niechybnie do zgonu.



Rycina 1. A, B. Rozległe samoistne podskórne wynaczynienia krwi w przebiegu nabytej hemofilii A (zbiory Jerzego Windygi)

Szczególną sytuację stanowi wystąpienie AHA u osoby przyjmującej leki przeciwzakrzepowe [17]. Dotyczy to zwłaszcza osób w podeszłym wieku, które są najbardziej narażone na występowanie chorób, które wymagają stosowania leków przeciwzakrzepowych lub przeciwpłytkowych, np. migotania przedsionków, zakrzepicy żył głębokich i zatoru tętnicy płucnej bądź udaru niedokrwienego mózgu. Z jednej strony koincydencja AHA i terapii przeciwzakrzepowej może nasilić objawy skazy krwotocznej, z drugiej zaś — rozpoznanie AHA u osoby stosującej antykoagulanty jest utrudnione, albowiem objawy skazy krwotocznej automatycznie przypisuje się działaniu leków przeciwzakrzepowych. Należy podkreślić, że wykrycie AHA jest praktycznie zawsze wskazaniem do odstawienia leków przeciwzakrzepowych i przeciwpłytkowych (p. niżej) [16].

Wyniki badań laboratoryjnych i rozpoznanie AHA

U chorego z AHA stwierdza się znaczne (> 10 s) wydłużenie APTT, przy prawidłowych wartościach czasów protrombinowego (PT, *prothrombin time*), trombinowego (TT, *thrombin time*), okluzji (CT, *closure time*) w PFA-100/200® (*platelet function analyzer*; analizator funkcji płytek krwi) oraz przy prawidłowej liczbie płytek krwi i stężeniu fibrynogenu mieszczącym się w zakresie normy [14, 16, 18, 19]. Taka konfiguracja wyników badań występuje jeszcze tylko we wrodzonych niedoborach czynników tzw. wewnątrzpochodnego szlaku krzepnięcia (VIII, IX, XI i XII) oraz w przypadku obecności w badanym osoczu przeciwciała zwanego antykoagulantem tocznia (LA, *lupus anticoagulant*), które nie jest skierowane przeciwko czynnikom krzepnięcia, lecz przeciwko fosfolipidom, i nie wywołuje skłonności do krwa-

Tabela 2. Najczęściej występujące krwawienia w nabytej hemofilii A (na podstawie [15])

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

wień, lecz predysponuje do zakrzepów lub jest obojętne dla układu hemostazy. Jeśli przyczyną wydłużenia APTT jest obecność w próbce krwi heparyny niefrakcjonowanej, TT jest zwykle nieoznaczalny.

Potwierdzeniem obecności krążącego antykoagulantu jest wydłużony APTT mieszaniny równych objętości osocza badanego i osocza prawidłowego. Pomiar APTT w mieszaninie osocza badanego i prawidłowego określa się mianem testu mieszania (*mixing study*) lub testu korekcji [16, 19]. Jeśli dodanie osocza prawidłowego, zawierającego wszystkie czynniki krzepnięcia (takie osocze jest dostępne komercyjnie), do osocza badanego z wydłużonym APTT nie powo-

duje korekcji APTT, to uznaje się, że w osoczu badanym jest zawarty krążący antykoagulant (inhibitor). Dodatni wynik testu na obecność krążącego antykoagulantu (brak korekcji APTT) stwierdza się zarówno w przypadku obecności inhibitora FVIII, jak i LA oraz w przypadku obecności inhibitora skierowanego wobec innych niż FVIII czynników krzepnięcia szlaku wewnątrzpochoďnego. Dlatego w celu potwierdzenia, że krążący antykoagulant jest skierowany przeciwko FVIII, należy oznaczyć aktywność FVIII, która u zdrowych osób mieści się w przedziale 50–150 j.m./dl (50–150% normy), u chorych z AHA jest zaś znacznie zmniejszona (< 1 j.m./dl w 50% przypadków; < 5 j.m./dl w 75% przypadków; < 40 j.m./dl w 100% przypadków). Ostatnim etapem laboratoryjnej diagnostyki inhibitora FVIII jest oznaczenie jego miana (stężenia) wyrażanego w jednostkach Bethesda (j.B./ml) [19, 20]. W tabeli 3 przedstawiono diagnostykę różnicową wydłużonego APTT.

Co ważne, diagnostykę laboratoryjną w kierunku inhibitora FVIII należy prowadzić w próbkach krwi pobranych przed włączeniem leków hemostatycznych (p. niżej). W następstwie podania wybranych leków hemostatycznych u niektórych chorych z AHA dochodzi do skrócenia lub nawet znormalizowania APTT, co zafałszowuje wyniki badań laboratoryjnych i może prowadzić do błędnego wykluczenia AHA jako przyczyny skazy krwotocznej (ryc. 2).

Jak już wcześniej wspomniano, najczęściej, bo w około 80–90% przypadków, podejrzenie AHA nasuwa obraz skazy krwotocznej – nierzadko ciężkiej, pojawiającej się nagle u wcześniej zdrowej osoby, z towarzyszącymi rozległymi podskórnymi wylewami krwi. Jednak u pewnego odsetka chorych z AHA nie obserwuje się objawów skazy krwotocznej, a jedyną wskazówką, że możemy mieć do czynienia z AHA, jest istotne (izolowane) wydłużenie APTT [1]. Ważne, by w tej ostatniej sytuacji przeprowadzić bardziej szczegółowe badania laboratoryjne, nie czekając na zaostrzenie obrazu klinicznego; w porę wykryta AHA może nie wymagać w ogóle leczenia hemostatycznego, a jedynie wdrożenia leków immunosupresyjnych w celu wyeliminowania inhibitora FVIII (p. niżej).

Ponieważ proces diagnostyczny AHA obejmuje analizę zarówno obrazu klinicznego, jak i wyników specjalistycznych badań laboratoryjnych, autorzy niniejszej pracy wskazują na konieczność ścisłej współpracy lekarzy i diagnostów laboratoryjnych w celu optymalizacji tego procesu. Jednym z ważnych elementów tej współpracy jest ustalenie sposobu postępowania laboratoryjnego w przypadku stwierdzenia wydłużonego APTT. Przykład takiego algorytmu przedstawiono na rycinie 3.

Skazy krwotoczne, z którymi trzeba różnicować AHA u osób w starszym wieku

Jak już wspomniano, proces starzenia znacząco wpływa na funkcje hemostazy człowieka. Wraz z upływem lat

zwiększa się aktywność wielu czynników krzepnięcia, słabnie funkcja fibrynolizy i endotelium, zawartość inhibitorów krzepnięcia zmienia się zaś w niewielkim stopniu, co sumarycznie odpowiada za zwiększający się z wiekiem potencjał trombogenny układu hemostazy człowieka [21]. Znajduje to swoje odzwierciedlenie m.in. w większej częstości występowania żyłnej i tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej u osób starszych w porównaniu z osobami młodymi [22].

Nie oznacza to jednak, że osoby w starszym wieku nie są narażone na występowanie skłonności do nadmiernych krwawień. Wiele chorób typowych dla procesu starzenia, takich jak nowotwory złośliwe, niewydolność nerek, upośledzenie funkcji wątroby, choroby autoimmunologiczne, a także upośledzenie czynności szpiku kostnego, zwiększa ryzyko krwawienia w różnych mechanizmach. Osoby starsze często stosują leki przeciwzakrzepowe, których głównym działaniem niepożądanym są krwawienia [23].

Szczególne znaczenie ma stosowanie leków przeciwzakrzepowych w profilaktyce udaru mózgu u osób z migotaniem przedsionków, którego częstość w populacji ogólnej Polski u osób powyżej 65 roku życia przekracza 22%, w tym 41% stanowią osoby z cichym migotaniem przedsionków [24]. Wśród chorych na cukrzycę częstość migotania przedsionków jest jeszcze wyższa i dotyczy co czwartej osoby w starszym wieku [25]. Dane z rejestru ChiOTEAF wskazują, że u 6022 chorych w wieku powyżej 80 lat stosujących leczenie przeciwzakrzepowe z powodu migotania przedsionków w ciągu roku zaobserwowano 102 epizody poważnych krwawień, w tym większość w lokalizacji pozaczaszkowej (84 przypadki) [26].

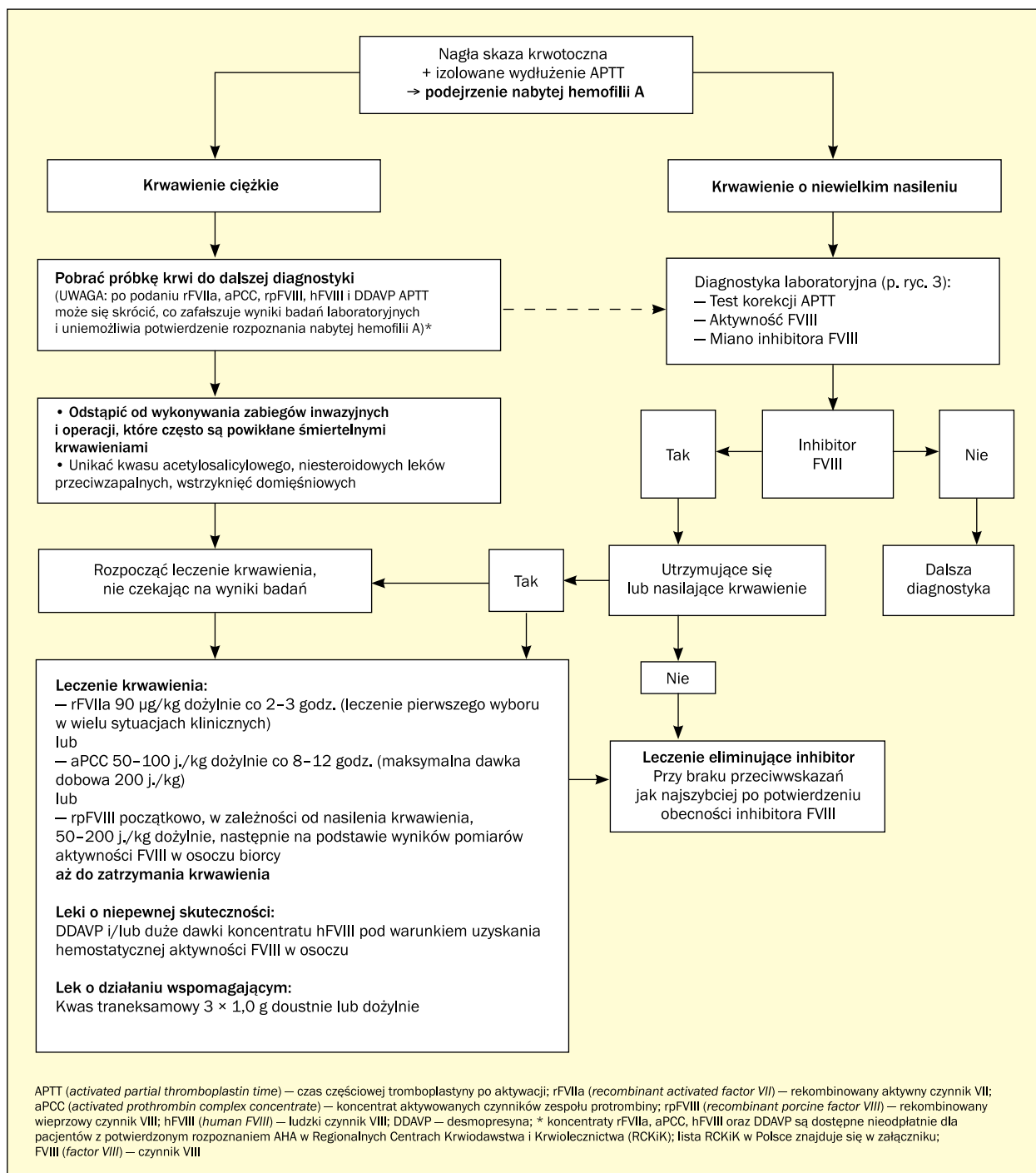
Także przewlekłe stosowanie NSAID może prowadzić do wystąpienia powikłań krwotocznych. Skutkiem naturalnego procesu starzenia skóry i tkanki łącznej jest zwiększona kruchość tych struktur, co może powodować wystąpienie plamicy starczej (*purpura senilis*) [27]. Ta postać plamicy rozwija się u ponad 10% osób powyżej 70. roku życia. Termin „plamica” oznacza podskórne wynaczynienie krwi. Plamica starcza umiejscawia się głównie na dłoniach i przedramionach, a więc w miejscach, gdzie tkanka podskórna jest dość cienka i nie chroni kruchych naczyń krwionośnych przed uszkodzeniem pod wpływem nawet drobnych urazów (ryc. 4). W plamicy starczej, podobnie jak w innych naczyniowych skazach krwotocznych, wyniki badań laboratoryjnych oceniających krzepnięcie osoczone, jak również liczbę i funkcję płytek krwi oraz układ fibrynolizy pozostają w normie.

U osób w podeszłym wieku najczęściej wykrywa się nabyte skazy krwotoczne, ale może się zdarzyć, że wrodzona łagodna lub umiarkowana skaza krwotoczna zamyifestuje się dopiero w zaawansowanym wieku, np. w następstwie urazu, operacji chirurgicznej albo po zastosowaniu leków przeciwzakrzepowych lub NSAID. Może to dotyczyć łagodnej postaci choroby von Willebranda (VWD, *von Willebrand disease*), niewielkiego niedoboru jednego z czynników

Tabela 3. Diagnostyka różnicowa wydłużenia APTT (zmodyfikowano na podstawie [15])

Przyczyna/Parametr	Czas krzepnięcia APTT	PT	TT	Płytki krwi	FIB	FVIII	FIX	FXI	FXII	VWF	Test na obecność inhibitora*	Inhibitor > 0.5 j.B./ml	Obraz kliniczny
Nabyta hemofilia A	↑	N	N	N	N	↓	N	N	N	N	Dodatni	Obecny inhibitor FVIII	Nagle wystąpienie skazy krwotocznej
Hemofilia A	↑	N	N	N	N	↓	N	N	N	N	Ujemny	Nieobecny	Skaza krwotoczna
Hemofilia A powikłana inhibitorem	↑	N	N	N	N	↓	N	N	N	N	Dodatni	Obecny inhibitor FVIII	Dotychczasowe leczenie nieskuteczne
Choroba von Willebranda	↑	N	N	N	N	↓	N	N	N	↓	Ujemny	Nieobecny	Skaza krwotoczna
Hemofilia B	↑	N	N	N	N	N	↓	N	N	N	Ujemny	Nieobecny	Skaza krwotoczna
Hemofilia B powikłana inhibitorem	↑	N	N	N	N	N	↓	N	N	N	Dodatni	Obecny inhibitor FIX	Dotychczasowe leczenie nieskuteczne
Niedobór FXI (hemofilia C)	↑	N	N	N	N	N	N	↓	N	N	Ujemny	Nieobecny	Skaza krwotoczna
Niedobór FXII	↑	N	N	N	N	N	N	N	↓	N	Ujemny	Nieobecny	Bez objawów skazy
Antykoagulant tocznia	↑	N	N	N	N	N lub ↓**	N lub ↓**	N lub ↓**	N lub ↓**	N	Dodatni	Nieobecny [#]	Bez objawów skazy/ /niekiedy zakrzepica
Obecność heparyny	↑	N lub ↑	↑	N	N	N lub ↓	N lub ↓	N lub ↓	N lub ↓	N	Dodatni	Nieobecny [#]	Możliwe objawy skazy
Niedobór czynników zależnych od witaminy K/przedawkowanie VKA	N lub ↑	↑	N lub ↑	N	N lub ↓	N lub ↓	N lub ↓	N lub ↓	N lub ↓	N	Ujemny	Nieobecny	Możliwe objawy skazy
Choroby wątroby	↑	↑	↑	N	↓	N	N lub ↓	N lub ↓	N lub ↓	N	Ujemny	Nieobecny	Możliwe objawy skazy
DIC	N lub ↑	N lub ↑	N lub ↑	↓	N lub ↓	N lub ↓	N lub ↓	N lub ↓	N lub ↓	N lub ↓	Ujemny	Nieobecny	Możliwe objawy skazy

APTT (activated partial thromboplastin time) — czas częściowej tromboplastyny po aktywacji; PT (prothrombin time) — czas protrombinowy; TT (thrombin time) — czas trombinowy; FIB — fibrynogen; F (factor) — czynnik von Willebranda; *dodatni test na obecność inhibitora oznacza brak korekty APTT w mieszaninie osocza badanego i prawidłowego; N — wynik w zakresie wartości referencyjnych; ↓ — wynik powyżej zakresu wartości referencyjnych; ↑ — wynik poniżej zakresu wartości referencyjnych; **antykoagulant tocznia może interferować z oznaczeniami aktywności czynników krzepnięcia, dając fałszywie obniżone lub podwyższone wyniki, wykonanie ponownego pomiaru w próbkach rozcieńczonego osocza pacjenta pozwala na eliminację interferencji ze strony antykoagulantu tocznia; #antykoagulant tocznia oraz heparyny (w znacznym stopniu) mogą interferować z oznaczeniami inhibitora, dając fałszywie dodatnie wyniki (miano inhibitora > 0.5 j.B./ml); VKA (vitamin K antagonist) — antagonisty witaminy K; DIC (disseminated intravascular coagulation) — rozlane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe

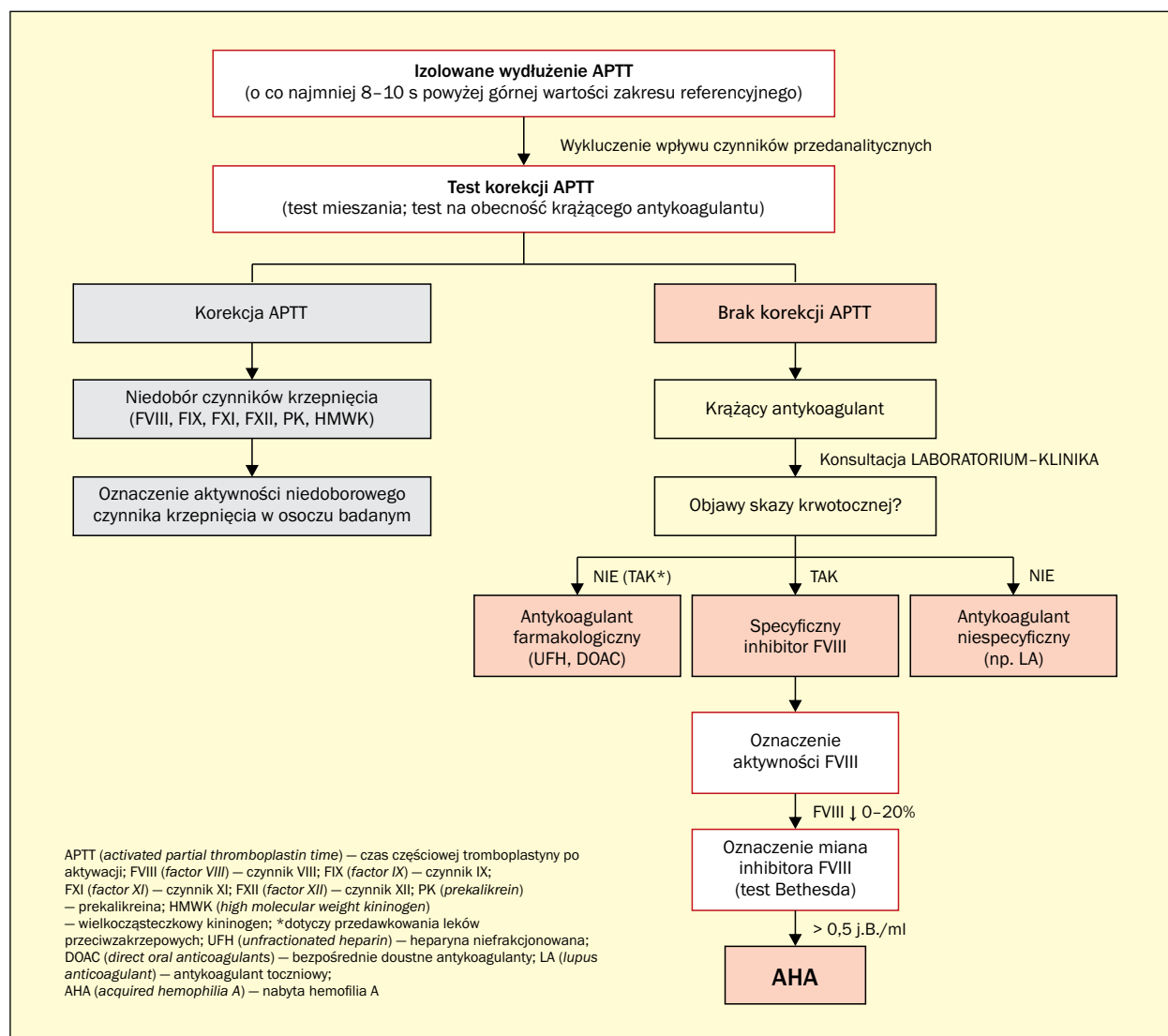


Rycina 2. Algorytm postępowania z chorym na nabytą hemofilię A (zmodyfikowano na podstawie [15])

krzepnięcia lub łagodnego zaburzenia funkcji płytek krwi (trombocytopatii). Warto w tym miejscu przypomnieć, że w łagodnych skazach krwotocznych wyniki wszystkich przesiewowych testów hemostazy mogą pozostawać w zakresie wartości prawidłowych [27]. W tabeli 4 przedstawiono skróconą charakterystykę wybranych skaz krwotocznych, które obserwuje się u osób w starszym wieku i które wymagają różnicowania z AHA [28].

Gdzie powinien być leczony chory na AHA?

Chory na AHA powinien być hospitalizowany w ośrodku, którego zespół lekarsko-pielęgniarski ma doświadczenie w leczeniu chorych na skazy krwotoczne i który dysponuje odpowiednią bazą laboratoryjną. Kryteria te spełniają przede wszystkim ośrodki leczenia chorych na hemofilię,



Rycina 3. Algorytm postępowania laboratoryjnego w przypadku stwierdzenia izolowanego wydłużenia APTT

które w Polsce znajdują się w każdym województwie, najczęściej w obrębie wybranych klinik lub oddziałów hematologicznych. Jeśli rozpoznanie AHA ustalono w ośrodku niespełniającym wyżej wymienionych kryteriów, a transport chorego jest wykluczony, wówczas sposób leczenia powinien być konsultowany z hematologiem specjalizującym się w zaburzeniach hemostazy.

Postępowanie lecznicze

W leczeniu chorych na AHA można wyróżnić dwa główne cele: 1) hamowanie i profilaktyka krwawień oraz 2) eliminacja inhibitora, czyli uzyskanie całkowitej remisji oznaczającej wyleczenie z AHA (ryc. 2) [15]. W nielicznych przypadkach AHA bez towarzyszącej skazy krwotocznej postępowanie będzie się ograniczało do eliminacji inhibitora.

Szybkie wykrycie i właściwe leczenie chorób współistniejących może zwiększyć szanse uzyskania remisji AHA.

Leki hemostatyczne

W przeciwieństwie do wrodzonej hemofilii A, w AHA nie ma ścisłej zależności między aktywnością FVIII w osoczu a nasileniem skazy krwotocznej. Nawet przy bardzo małym mianie inhibitora i kilku- lub kilkunastoprocentowej resztkowej aktywności FVIII w osoczu najlepszym sposobem hamowania krwawień w przebiegu AHA nie jest przetaczanie koncentratu ludzkiego czynnika VIII (hFVIII, *human FVIII*) lecz zastosowanie jednego spośród dwóch tzw. czynników omijających (BPAs, *by-passing agents*), tj. rekombinowanego aktywowanego czynnika VII (rFVIIa, *recombinant activated factor VII*) lub koncentratu aktywowanych czynników



Rycina 4. Plamica starcza (zbiory Jerzego Windygi)

zespołu protrombiny (aPCC, *activated prothrombin complex concentrate*), ewentualnie zastosowanie rekombinowanego wieprzowego czynnika VIII (rpFVIII, *recombinant porcine FVIII*) (tab. 5).

Leki z grupy BPAs aktywują proces krzepnięcia krwi z pominięciem etapu zależnego od FVIII, stąd ich nazwa: czynniki omijające. Zaletą BPA jest duża skuteczność w hamowaniu krwawień w przebiegu AHA, którą potwierdzono wynikami badań klinicznych [1, 29–34]. Według danych rejestru EACH2 skuteczność obu leków jest porównywalna i wynosi 91,8% dla rFVIIa oraz 93,3% dla aPCC. Niedogodnościami BPAs są: 1) brak możliwości kontroli laboratoryjnej ich skuteczności oraz 2) zwiększone ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych, jakie powodują leki z tej grupy, zwłaszcza u osób starszych ze współistniejącymi czynnikami ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE, *venous thromboembolism*) lub tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej (ATE, *arterial thromboembolism*). W badaniu EACH2 epizody zakrzepowo-zatorowe zareportowano u 5/174 (2,9%) pacjentów w związku ze stosowaniem rFVIIa i u 3/63 (4,8%) pacjentów w związku ze stosowaniem aPCC [32].

rFVIIa stosuje się w dawce 90 µg/kg dożylnie, co 2–3 h. Lek podaje się w bolusie trwającym 2–5 minut, stopniowo

zwiększając odstępy pomiędzy dawkami do 4, 6, 8 lub 12 h w zależności od nasilenia krwawienia tak długo, jak wymaga tego niezbędny okres leczenia. Zgodnie z zapisami w Charakterystyce Produktu Leczniczego rFVIIa, wykazano stabilność produktu przez 24 h w temperaturze 25 °C w strzykawce z polipropylenu o pojemności 50 ml, co umożliwia stosowanie intensywnej terapii w postaci automatycznych bolusów rFVIIa wykonywanych z użyciem pompy infuzyjnej [35]. aPCC stosuje się w dawce 50–100 j./kg, co 8–12 h (nie przekraczając maksymalnej dawki 200 j./kg/dobę) we wstrzyknięciu dożylnym lub infuzji dożylnej z maksymalną szybkością 2 j./kg mc. na minutę [36].

Z chwilą wyeliminowania inhibitora powinno się natychmiast odstąpić od stosowania rFVIIa i aPCC, aby uniknąć powikłań zakrzepowo-zatorowych. Podawanie aPCC jest także przeciwwskazane u pacjentów z cechami rozsianego krzepnięcia wewnątrznaczyniowego (DIC, *disseminated intravascular coagulation*). Leki przeciwzakrzepowe są przeciwwskazane u chorych z AHA, ale po wyeliminowaniu inhibitora i uzyskaniu aktywności FVIII ≥ 50 jm./dl można je bezpiecznie stosować, jeżeli zajdzie taka konieczność [16].

W przypadku braku skuteczności klinicznej rFVIIa i aPCC stosowanych w monoterapii można rozważyć zastosowanie naprzemiennie rFVIIa i aPCC, co określa się mianem terapii sekwencyjnej. Terapia sekwencyjna wiąże się z ryzykiem wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych w większym stopniu niż monoterapia rFVIIa lub aPCC, dlatego powinna być stosowana wyłącznie przez lekarza hematologa doświadczonego w leczeniu chorych z AHA [37, 38].

W 2014 roku wprowadzono do lecznictwa, początkowo w Stanach Zjednoczonych, a następnie w Unii Europejskiej, kolejny lek do hamowania krwawień w AHA – rekombinowany wieprzowy czynnik VIII [39, 40]. Lek ten wykazuje aktywność koagulacyjną praktycznie identyczną z hFVIII, a jednocześnie w ponad połowie przypadków nie jest neutralizowany przez przeciwciała przeciwko hFVIII [41].

Dużą zaletą rpFVIII w porównaniu z rFVIIa i aPCC jest możliwość laboratoryjnego monitorowania aktywności FVIII w osoczu chorego na AHA i dobierania dawki rpFVIII na podstawie wyników tych oznaczeń (indywidualizacja leczenia). Przed włączeniem rpFVIII należy sprawdzić, czy w osoczu chorego z AHA występują tzw. przeciwciała krzyżowe, które neutralizują zarówno hFVIII, jak i rpFVIII. Jeśli takie przeciwciała są obecne, wówczas trzeba zastosować duże dawki rpFVIII (początkowo 200 jm./kg) i upewnić się, że uzyskano tzw. stężenie hemostatyczne FVIII w osoczu pacjenta, tj. – w zależności od sytuacji klinicznej – odpowiednio > 50 lub > 80 jm./dl (jeśli wyjściowo nie stwierdza się przeciwciał przeciwko rpFVIII, początkowa dawka rpFVIII wynosi 50–100 jm./kg) [40, 41, 43, 45]. Wielkość i częstotliwość podawania kolejnych dawek rpFVIII zależy od stanu klinicznego pacjenta i aktywności FVIII w jego osoczu [44].

Tabela 4. Wybrane skazy krwotoczne, z którymi należy różnicować AHA u osób w starszym wieku (zmodyfikowano na podstawie [27, 28])

Skaza krwotoczna	Skrócona charakterystyka
Plamica starcza (<i>purpura senilis</i>) (p. ryc. 4)	• Podskórne wynaczynienia krwi głównie na grzbiecie dłoni i przedramionach oraz na kończynach dolnych; morfologia zmian podobna jak w AHA • Zmiany powstają po niewielkich urazach, mogą być samoistne • Najważniejszym czynnikiem ryzyka jest proces starzenia (naturalne osłabienie ściany naczyniowej) • Wyniki badań laboratoryjnych hemostazy pozostają w normie • Większe nasilenie u osób stosujących leki przeciwzakrzepowe oraz kortykosteroidy • Nie ma swoistego leczenia, zaleca się unikanie urazów • Brak związku ze skłonnością do ciężkich i zagrażających życiu krwotoków
Plamica prosta (<i>purpura simplex</i>)	• Siniaki powstające w następstwie powtarzających się urazów związanych z czynnościami dnia codziennego, np. regularne uderzenia o łóżko, krzesło, stół itd.; morfologia zmian podobna jak w AHA • Poza tym brak skłonności do nadmiernych krwawień • Częściej zgłaszana przez kobiety
Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP, <i>idiopathic thrombocytopenic purpura</i>)	• Drobnie wybroczyny (petocje) i większe siniaki na skórze • Krwawienia śluzówkowe (nos, dziąsła przy szczotkowaniu zębów) • Krwawienia pourazowe i po zabiegach inwazyjnych (np. ekstrakcji zębów) • Izolowana małopłytkowość w morfologii krwi obwodowej, bez odchyień od normy w wynikach testów krzepnięcia osocznego (czasy krzepnięcia w normie) • Ryzyko krwawień zagrażających życiu, w tym samoistnych i pourazowych krwawień śródmózgowych przy liczbie płytek krwi < 10 G/l • Przy liczbie płytek krwi > 50 G/l najczęściej brak objawów skazy krwotocznej
Nabyta trombocytopatia (zaburzenie funkcji płytek krwi)	• Objawy podobne do ITP • Liczba płytek krwi prawidłowa lub minimalnie zmniejszona • Brak odchyień od normy w wynikach testów krzepnięcia osocznego (czasy krzepnięcia w normie) • Przedłużony czas okluzyj w urządzeniu PFA-100/200® • Najczęściej związana z przewlekłym stosowaniem leków przeciwplatek (kwas acetylosalicylowy, kłopidogrel itd.) np. z powodu choroby niedokrwiennej serca lub po udarze niedokrwinnym mózgu; rzadziej wrodzona (np. zespół Bernarda-Souliera, trombostenia Glanzmanna); trombocytopatia może towarzyszyć przewlekłej chorobie nerek; niesteroidowe leki przeciwzapalne również upośledzają czynność płytek krwi
Amyloidozą	• Podskórne wynaczynienia krwi, zarówno duże siniaki, jak i mniejsze wybroczyny; morfologia zmian podobna jak w AHA • Charakterystyczne umiejscowienie okołoooczdolowe • Może współistnieć nabyty, izolowany niedobór czynnika krzepnięcia X (w testach przesiewowych izolowane wydłużenie PT)
Skaza krwotoczna związana ze stosowaniem suplementów diety	• Miłorząb dwukłapowy (<i>Ginkgo biloba</i>) – zmniejszona agregacja płytek krwi • Żeń-szeń – zmniejszona agregacja płytek krwi • Imbir – osłabienie aktywacji płytek krwi • Witamina E – zmniejszona adhezja i agregacja płytek krwi • Olej rybi – zmniejszona agregacja płytek krwi Wymienione suplementy diety zwiększają ryzyko krwawień u osób stosujących je w dużych ilościach, zwłaszcza w połączeniu z lekami przeciwzakrzepowymi lub niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi

→

Skaza krwotoczna	Skrócona charakterystyka
Skaza krwotoczna związana ze stosowaniem leków przeciwzakrzepowych (antykoagulantów), najczęściej z ich przedawkowaniem	
VKA	- Hamują syntezę czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K w wątrobie (czynniki II, VII, IX i X) - Powodują wydłużenie PT (terapeutyczny INR zwykle mieści się w przedziale 2,0–3,0) - Antidotum: witamina K oraz PCC lub FFP
UFH i LMWH	- UFH hamuje w krwiobiegu głównie czynnik IIa (trombinę) (kofaktorem jest antytrombina) - Stosowanie UFH w dawkach terapeutycznych monitoruje się za pomocą pomiaru APTT - Antidotum dla UFH: siarczan protaminy - LMWH hamuje w krwiobiegu głównie czynnik Xa (kofaktorem jest antytrombina) - Stosowanie LMWH można monitorować za pomocą pomiaru aktywności anty-Xa - Nie ma w pełni skutecznego antidotum dla LMWH (siarczan protaminy częściowo neutralizuje LMWH)
Dabigatran	- Bezpośredni doustny inhibitor czynnika IIa (trombiny) - Na szczycie działania dabigatranu: TT nie krzepnie (nieoznaczalny), APTT jest zaś zwykle istotnie przedłużony - Antidotum: idarucyzumab, ale dopuszczalny jest także aPCC
Rywaroksaban	- Bezpośredni doustny inhibitor czynnika Xa - Przesiewowe czasy krzepnięcia mogą pozostawać w normie; najczulszy na obecność rywaroksabanu jest PT - Antidotum: andeksanet alfa (w Polsce niedostępny); ale dopuszczalny jest także PCC
Apiksaban	- Bezpośredni doustny inhibitor czynnika Xa - Przesiewowe czasy krzepnięcia mogą pozostawać w normie; najczulszy na obecność apiksabanu jest PT - Antidotum: andeksanet alfa (w Polsce niedostępny); ale dopuszczalny jest także PCC

AHA (acquired hemophilia A) — nabyta hemofilia A; PT (prothrombin time) — czas protrombinowy; VKA (vitamin K antagonists) — antagoniści witaminy K; INR (international normalized ratio) — międzynarodowy współczynnik znormalizowany; PCC (prothrombin complex concentrate) — koncentrat zespołu protrombiny; FFP (fresh frozen plasma) — osocze świeżo mrożone; UFH (unfractionated heparin) — heparyna niefrakcjonowana; LMWH (low-molecular weight heparin) — heparyna drobnocząsteczkowa; APTT (activated partial thromboplastin time) — czas częściowej tromboplastyny po aktywacji; TT (thrombin time) — czas trombinowy

Tabela 5. Leki stosowane w hamowaniu krwawień w przebiegu nabytej hemofilii A (zmodyfikowano na podstawie [15, 35, 36, 44])

Lek	Dawkowanie
rFVIIa	≥ 90 mg/kg i.v. w dożylnym bolusie trwającym 2–5 min w odstępach od 2 do 24 h (z możliwością zastosowania automatycznych bolusów za pomocą pompy infuzyjnej)
aPCC	50–100 j./kg i.v. co 8–12 h (maksymalnie 200 j./kg/dobę) we wstrzyknięciu dożylnym lub infuzji dożylnej z maksymalną szybkością 2 j./kg mc. na minutę
rpFVIII	Jeśli nieobecne przeciwciała przeciwko rpFVIII: początkowo 50–100 j./kg, następnie pod kontrolą aktywności FVIII w osoczu* Jeśli obecne przeciwciała przeciwko rpFVIII: początkowo 200 j./kg, jeśli krwawienie jest ciężkie, lub 50–100 j./kg, jeśli krwawienie ma łagodniejszy przebieg; następnie pod kontrolą aktywności FVIII w osoczu*
Koncentrat ludzkiego czynnika VIII**	50–100 j./kg dożylnie co 8–12 godz. lub w ciągłym wlewie dożylnym pod kontrolą aktywności FVIII w osoczu
Desmopresyna**	0,3–0,4 µg/kg (w 100 ml 0,9% NaCl) we wlewie dożylnym trwającym min. 30 min, powtarzanym w razie potrzeby co 24 godz. pod kontrolą aktywności FVIII w osoczu
Kwas traneksamowy (leczenie wspomagające)***	1,0 g co 8 godz. doustnie lub dożylnie

rFVIIa (recombinant activated factor VII) — rekombinowany aktywowany czynnik VII; aPCC (activated prothrombin complex concentrate) — koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny; rpFVIII (recombinant porcine factor VIII) — rekombinowany wieprzowy czynnik VIII; *oznaczanie aktywności wieprzowego FVIII w osoczu biorcy powinno się wykonywać często, tj. co 2–3 godz., zwłaszcza w początkowej fazie leczenia i gdy krwawienie jest ciężkie; **leki o niepewnej skuteczności i ograniczonym zastosowaniu w nabytej hemofilii A; ***kwas traneksamowy jest przeciwwskazany u pacjentów z krwimoczem oraz u chorych z aktywnym procesem zakrzepowo-zatorowym

W trakcie stosowania rpFVIII mogą się wytworzyć *de novo* przeciwciała przeciwko rpFVIII. W takiej sytuacji aktywność FVIII w osoczu chorego ulega zmniejszeniu. Przy dużym mianie przeciwciał przeciwko rpFVIII stosowanie tego leku może być nieskuteczne.

W wyjątkowych przypadkach AHA cechującej się małym mianem inhibitora wobec FVIII i krwawieniem o niewielkim nasileniu skuteczne może się okazać zastosowanie koncentratu hFVIII lub desmopresyny pod kontrolą aktywności FVIII w osoczu, która powinna wynosić ≥ 50 jm./dl. Dane rejestru EACH2 wskazują, że hamowanie krwawień z użyciem rFVIIa i aPCC jest znacznie skuteczniejsze w porównaniu ze stosowaniem koncentratu hFVIII lub desmopresyny [16, 32]. Autorzy międzynarodowych rekomendacji z 2020 roku [16] odradzają stosowanie desmopresyny u chorych na AHA w podeszłym wieku ze względu na powodowaną przez ten lek retencję płynów, która może prowadzić do zaostrzenia niewydolności serca i niebezpiecznej hiponatremii.

Lekiem antyfibrynolitycznym, który skutecznie zatrzymuje krwawienia śluzówkowe jest kwas traneksamowy (TXA, *tranexamic acid*). U dorosłych TXA stosuje się w dawce 1,0 g co 8 godz., najczęściej doustnie lub dożylnie, znacznie rzadziej miejscowo. TXA jest przeciwwskazany u osób z aktywnym procesem zakrzepowym, a także u pacjentów z czynnym krwawieniem z dróg moczowych z powodu zwiększonego ryzyka pojawienia się skrzepów krwi blokujących odpływ moczu. U chorych na AHA TXA ma status leku wspomagającego. Można stosować go równocześnie z BPAs oraz z koncentratami FVIII. W badaniu EACH2 17% pacjentów leczonych rFVIIa oraz 5% pacjentów leczonych aPCC otrzymywało równocześnie TXA [32]. Sygnalizowane wcześniej obawy dotyczące wzrostu ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych otrzymujących równocześnie aPCC i TXA zostały w znacznym stopniu rozwiane w ostatnich latach, po opublikowaniu przez kilka zespołów badawczych pozytywnych doświadczeń własnych w stosowaniu połączenia aPCC z TXA [45, 46].

Teoretycznie dobrą opcją terapeutyczną u chorych na AHA byłaby immunoadsorpcja połączona z immunosupresją oraz dożylnym przetaczaniem dużych dawek koncentratu hFVIII pod kontrolą aktywności FVIII w osoczu. Taki schemat postępowania jest określany mianem zmodyfikowanego protokołu Bonn–Malmö [16]. Zgodnie z wiedzą autorów niniejszej pracy w Polsce, podobnie jak w wielu innych krajach Unii Europejskiej oraz Stanach Zjednoczonych, nie wykonuje się zabiegów immunoadsorpcji, dane z piśmiennictwa nie wskazują zaś jednoznacznie, by była ona skuteczniejsza w eliminacji inhibitora FVIII od leków immunosupresyjnych [2, 16]. Autorzy międzynarodowych rekomendacji z 2020 roku [16] zalecają rozważenie wdrożenia protokołu Bonn–Malmö jedynie u tych chorych z AHA i nasilonym krwawieniem, którzy wykazują oporność na wcześniej wymienione opcje terapeutyczne.

Zabiegi inwazyjne u chorych na nabytą hemofilię A

Każdy zabieg inwazyjny (w tym wprowadzanie cewników do dużych naczyń krwionośnych), a tym bardziej duża operacja chirurgiczna u chorego na AHA może być powikłana ciężkim krwawieniem pomimo zastosowania zalecanych leków hemostatycznych. Dlatego większość ekspertów zdecydowanie odradza wykonywanie zabiegów inwazyjnych u chorych z AHA [16, 47]. Jeżeli odroczenie zabiegu inwazyjnego lub operacji chirurgicznej jest niedopuszczalne ze względów medycznych, sposób postępowania w okresie okołozabiegowym należy ustalić z hematologiem – ekspertem w leczeniu pacjentów ze skazami krwotocznymi. Dawkowanie BPAs w takiej sytuacji nie różni się od dawkowania BPAs w osłonie zabiegów inwazyjnych przeprowadzanych u chorych na wrodzoną hemofilię A powikłaną inhibitorem FVIII [37]. U pacjentów z nieoznaczalnym lub niskim mianem inhibitora wobec wieprzowego FVIII dobrą opcją terapeutyczną byłby rpFVIII [16, 48].

Gdzie są dostępne koncentraty czynników krzepnięcia dla chorych na AHA w Polsce?

Zgodnie z zapisami Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019–2023, koncentraty rFVIIa, aPCC, rpFVIII są dostępne nieodpłatnie dla pacjentów z silnym podejrzeniem AHA i potwierdzonym rozpoznaniem AHA w Regionalnych Centrach Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa (RCKiK) [49]. Listę RCKiK zawiera załącznik.

Eliminacja inhibitora FVIII

W celu wyeliminowania inhibitora FVIII stosuje się immunosupresję [16, 39, 47, 50]. Leki immunosupresyjne włącza się jak najszybciej po ustaleniu rozpoznania AHA, o ile nie występują przeciwwskazania do tej formy terapii. Z leczeniem immunosupresyjnym wiąże się duże ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, w tym mielosupresji i zakażeń, które mogą być bardzo groźne u osób w starszym wieku, stanowiących większość chorych z AHA. W badaniu GTH-AH 01/2010 [51] najczęstszą przyczyną zgonu wśród chorych z AHA było zakażenie (47% wszystkich zgonów), następnie choroby układu sercowo-naczyniowego (18%), choroba podstawowa (9%) i krwawienia (9%). Aż 41% wszystkich zgonów wiązano bezpośrednio z leczeniem immunosupresyjnym.

Całkowitą remisję w AHA definiuje się jako prawidłową aktywność FVIII i niewykrywalność inhibitora FVIII przy braku stosowania immunosupresji [3]. Częściową remisję definiuje się jako aktywność FVIII > 50 jm./dl i brak cech skazy krwotocznej po odstawieniu leków hemostatycznych.

nych przez co najmniej 24 godz. [51]. W badaniu GTH-AH 01/2010 częściową remisję uzyskało 83% pacjentów po medianie 5 tygodni (zakres: 1–52 tygodnie) [51]. Badacze niemieccy wykazali, że najważniejszym czynnikiem prognostycznym odpowiedzi na leki immunosupresyjne jest aktywność FVIII w chwili rozpoznania AHA; u pacjentów z FVIII < 1 j.m./dl szansa uzyskania remisji jest mniejsza, a czas do uzyskania remisji dłuższy w porównaniu z pacjentami z aktywnością FVIII > 1 j.m./dl w chwili rozpoznania AHA [51]. Ponadto autorzy cytowanej pracy zaobserwowali, że monoterapia kortykosteroidami jest wysoce skuteczna w eliminowaniu inhibitora FVIII u chorych na AHA, o ile wyjściowa aktywność FVIII wynosi ≥ 1 j.m./dl, a wyjściowe miano inhibitora wynosi ≤ 20 j.B./ml. U pacjentów z AHA z wyjściową aktywnością FVIII < 1 j.m./dl i mianem inhibitora > 20 j.B./ml szansa wyeliminowania inhibitora po zastosowaniu samych kortykosteroidów jest stosunkowo mała, ale można ją zwiększyć poprzez dodanie do kortykosteroidów drugiego leku immunosupresyjnego, którym najczęściej jest rytuksymab lub cyklofosfamid [16, 51].

W tabeli 6 wymieniono leki immunosupresyjne, które stosuje się w AHA [1, 15, 16, 18, 47, 50, 52–60]. Spośród kortykosteroidów najczęściej podaje się doustnie prednizo(lo)n w dawce 1 mg/kg/d. przez 4–6 tygodni. Rytuksymab nie jest zarejestrowany do leczenia chorych

na AHA, ale wśród ekspertów przeważa obecnie pogląd, że właśnie ten lek obok kortykosteroidów odgrywa główną rolę w eliminowaniu autoprzeciwciał przeciwko FVIII. W wytycznych międzynarodowych z 2020 roku wskazuje się na rytuksymab jako lek, który należy: 1) dodać do kortykosteroidów u chorych z niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi uzyskania remisji przy stosowaniu samych kortykosteroidów (p. wyżej), 2) zastosować u pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania kortykosteroidów oraz 3) wdrożyć jako lek drugiej linii u chorych, u których pierwsza próba wyeliminowania inhibitora FVIII zakończyła się niepowodzeniem [16]. Rytuksymab w dużej mierze przejął rolę cyklofosfamidu, który dekadę temu był wskazywany jako lek drugiej linii i który często był kojarzony z kortykosteroidami nawet w leczeniu pierwszoliniowym [47, 52].

Inne opcje terapeutyczne obejmują stosowanie cyklosporyny, takrolimus, azatiopryny, winkrystyny i mykofenolanu mofetylu oraz terapię skojarzoną obejmującą kilka leków immunosupresyjnych podawanych równocześnie, np. cyklofosfamid + winkrystyna + prednizo(lo)n. U chorych na AHA nie zaleca się stosowania dożylnych immunoglobulin (IVIg, *intravenous immunoglobulins*) w monoterapii [16]. W opinii niektórych badaczy równoczesne stosowanie leków immunosupresyjnych i dożylnych wstrzyknięć koncentratu hFVIII przyczynia się do skrócenia czasu potrzebnego do

Tabela 6. Leki immunosupresyjne stosowane w eliminacji autoprzeciwciał przeciwko czynnikowi VIII (zmodyfikowano na podstawie [15])

Lek	Sugerowane dawkowanie
Prednizo(lo)n*	1 mg/kg/d. doustnie przez maks. 4–6 tyg.
Cyklofosfamid*	1,5–2,0 mg/kg/d. doustnie przez maks. 4–6 tyg.
Rytuksymab*	375 mg/m ² dożylnie 1 × w tyg. (przez ≥ 4 kolejne tyg.) (skuteczne mogą się okazać mniejsze dawki)
Azatiopryna	2 mg/kg/d. doustnie (maks. dawka dobową 150 mg)
Cyklosporyna	5 mg/kg/d. doustnie przez 6 dni, następnie 2,5–3 mg/kg/d. doustnie pod kontrolą stężenia w surowicy, które powinno wynosić 100–200 ng/ml
IVIg**	0,3–0,4 g/kg/d. dożylnie przez 5 dni lub 1 g/kg/d. dożylnie przez 2 dni
Winkrystyna***	1 mg/m ² dożylnie (maks. jednorazowa dawka 2 mg), 4–6 podań w odstępach 7-dniowych (maks. dawka sumaryczna 6 mg)
2-CDA	0,1 mg/kg w 24-godzinny wlew dożylny przez 7 dni lub 0,14 mg/kg w 2-godzinny wlew dożylny przez 5 dni
Mykofenolan mofetylu	1000 mg co 12 godz. doustnie przez co najmniej 3–4 tyg.
Immunotolerancja (Program Budapeszt)	FVIII (dożylnie) 30 j.m./kg co 24 godz. przez pierwszy tydzień, 20 j.m./kg co 24 godz. przez drugi i 15 j.m./kg co 24 godz. przez trzeci tydzień + cyklofosfamid (dożylnie) 200 mg/d. do łącznej dawki 2–3 g + metyloprednizolon (dożylnie) 100 mg/d. przez pierwszy tydzień i w stopniowo zmniejszających się dawkach przez kolejne 2 tyg.
Inne leki immunosupresyjne wzmiankowane w piśmiennictwie w omawianym wskazaniu: takrolimus, sirolimus, bortezomib	

*W leczeniu pierwszej linii zaleca się stosowanie prednizo(lo)nu lub równoczesne stosowanie prednizo(lo)nu i rytuksymabu lub prednizo(lo)nu i cyklofosfamidu w dawkach wskazanych w tabeli; **niezalecane w monoterapii; ***najczęściej z cyklofosfamidem i/lub prednizo(lo)nem; IVIg (*intravenous immunoglobulins*) – dożylnie immunoglobuliny; 2-CDA (2-chlorodeoxyadenosine) – kladrybina; FVIII (factor VIII) – czynnik VIII

Tabela 7. Wybór leków immunosupresyjnych u chorych z AHA (zmodyfikowano na podstawie [16])

Parametry wyjściowe w chwili rozpoznania nabytej hemofilii A	Postępowanie pierwszego wyboru	Postępowanie drugiego wyboru	W przypadku niepowodzenia dotychczasowego leczenia immunosupresyjnego
FVIII ≥ 1 j.m./dl i miano inhibitora FVIII ≤ 20 j.B./ml	Kortykosteroidy w monoterapii przez 3–4 tyg.	Kortykosteroidy + rytuksymab lub kortykosteroidy + cyklofosfamid	Inne leki wymienione w tab. 6 (w tym schematy wielolekowe)
FVIII < 1 j.m./dl lub miano inhibitora FVIII > 20 j.B./ml	Kortykosteroidy + rytuksymab lub kortykosteroidy + cyklofosfamid przez 3–4 tyg.	Inne leki wymienione w tab. 6 (w tym schematy wielolekowe)	

FVIII (factor VIII) – czynnik VIII

wyeliminowania inhibitora. Taki schemat leczenia, opierający się na programach immunotolerancji stosowanych we wrodzonej hemofilii A powikłanej alloprzeciwciałami przeciw FVIII, określa się mianem Programu Budapeszt [60]. Jednak autorzy międzynarodowych wytycznych z 2020 roku wyrazili sceptycyzm wobec takiego schematu leczenia, argumentując, że nie ma dostatecznie silnych dowodów naukowych na to, że dodanie koncentratu FVIII do leków immunosupresyjnych zwiększa szansę eliminacji autoprzeciwciał przeciwko FVIII [16]. W tabeli 7 przedstawiono uproszczony schemat wyboru leków immunosupresyjnych u chorych z AHA.

Co robić po uzyskaniu remisji?

Po uzyskaniu remisji pacjenta obserwuje się przez 2 lata pod kątem ewentualnego nawrotu choroby [2, 28–30]. Aktywność FVIII oznacza się 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. W rejestrze EACH2 nawroty AHA odnotowano u 12–18% pacjentów po medianie 138 dni [50]. W przypadku nawrotu AHA należy podjąć kolejną próbę eliminacji autoprzeciwciał. W tym celu najczęściej wykorzystuje się te same leki immunosupresyjne, które zapewniły pierwszą remisję. Jeżeli immunosupresja jest całkowicie nieskuteczna, pozostaje obserwacja i leczenie krwawień. Przy bardzo nasilonej skazy krwotocznej można rozważyć przedłużoną profilaktykę z zastosowaniem koncentratów omijających inhibitor [33]. Być może w przyszłości w profilaktyce krwawień u chorych na AHA będzie można zastosować emicizumab, jednak jak dotąd lek ten nie został zarejestrowany w omawianym wskazaniu [61, 62].

Rokowanie w nabytej hemofilii A

Rokowanie w AHA zależy od przebiegu chorób współistniejących, od nasilenia krwawień oraz od szybkości ustalenia rozpoznania i włączenia właściwego leczenia przeciwkrwotocznego i immunosupresyjnego [15, 16, 47]. Jeśli opanuje się w porę krwawienia i włączy w odpowied-

nim momencie leczenie immunosupresyjne, to szansa na osiągnięcie pełnej remisji wynosi około 80% [51].

W rejestrze EACH2 analizą przeżywalności objęto grupę 331 chorych z AHA. Mediana czasu obserwacji wyniosła 258 dni [przedział międzykwartylowy (IQR, *interquartile range*): 74–685]. Przeżyło 61,2% pacjentów, zmarło 27,9% chorych (mediana czasu między rozpoznaniem AHA a zgonem wyniosła 75 dni (IQR: 25–240 dni), los 10,9% pacjentów pozostał nieznany [1]. Niezależnymi czynnikami ryzyka zgonu chorych na AHA w rejestrze EACH2 były: starszy wiek, mniejsze stężenie hemoglobiny w chwili rozpoznania AHA, współistnienie choroby nowotworowej i niepowodzenie w wyeliminowaniu inhibitora FVIII [1]. Płeć, aktywność FVIII i miano inhibitora FVIII w chwili rozpoznania AHA nie miały istotnego statystycznie wpływu na przeżywalność chorych [1]. Dla porównania, w rejestrze GTH-AH 01/2010 odsetek zgonów po 12 miesiącach obserwacji wyniósł 32% [51].

Zgon z powodu krwawienia wystąpił u 3% pacjentów objętych obserwacją w ramach rejestru EACH2, co oznacza, że nadmierne krwawienie stanowiło jedynie 16% wszystkich zgonów w analizowanej grupie [1]. Świadczy to o skutecznym leczeniu przeciwkrwotocznym chorych z AHA, ale należy pamiętać, że w rejestrze EACH2 znalazły się wyłącznie ośrodki wyspecjalizowane w leczeniu chorych na skazy krwotoczne. Najczęstszą przyczyną zgonu wśród pacjentów zarejestrowanych w EACH2 była choroba podstawowa (45% wszystkich zgonów i 9% pacjentów objętych analizą przeżywalności) [1]. Powikłania immunosupresji odpowiadały, podobnie jak krwotoki, za zgony 3% wszystkich pacjentów poddanych analizie przeżywalności w rejestrze EACH2 [1].

Uwagi końcowe

Poniżej przedstawiono najważniejsze zasady postępowania w AHA u osób w podeszłym wieku:

- 1) Podejrzanie nabytej hemofilii A powinno nasunąć nagle wystąpienie skazy krwotocznej z towarzyszącym izolowanym wydłużeniem APTT u osoby, która wcześniej nie wykazywała nadmiernej skłonności do krwawień.

- 2) Nabyta hemofilia A rozwija się przede wszystkim u osób powyżej 60. roku życia.
- 3) W około 20–30% przypadków AHA przebiega początkowo bezobjawowo, a jedyną wskazówką rozpoznania jest izolowane wydłużenie APTT.
- 4) Laboratoria hemostazy powinny opracować i stosować w codziennej praktyce algorytm postępowania diagnostycznego dla izolowanego wydłużenia APTT.
- 5) Zaleca się unikanie przeprowadzania planowych zabiegów inwazyjnych u chorych na AHA do czasu wyeliminowania inhibitora FVIII. Jeżeli odroczenie zabiegu inwazyjnego nie jest możliwe, o sposobie postępowania przeciwkrwotocznego powinien decydować hematolog doświadczony w leczeniu pacjentów ze skazami krwotocznymi.
- 6) Trzy główne cele strategiczne w leczeniu chorych na AHA to: opanowanie krwawienia, wyeliminowanie inhibitora FVIII oraz zwalczanie chorób współistniejących, które mogły sprzyjać powstaniu inhibitora FVIII.
- 7) Lekami hemostatycznymi pierwszego wyboru u chorych na AHA są rFVIIa, aPCC i rpFVIII. Lekiem wspomagającym jest TXA.
- 8) Leczenie immunosupresyjne w celu wyeliminowania inhibitora FVIII rozpoczyna się jak najszybciej po rozpoznaniu AHA, pod warunkiem braku przeciwwskazań do tej formy terapii.
- 9) W pierwszej linii leczenia immunosupresyjnego stosuje się kortykosteroidy w monoterapii lub w połączeniu z rytuksymabem lub cyklofosfamidem.
- 10) Ponieważ AHA może nawracać, po wyeliminowaniu inhibitora FVIII należy sprawdzać APTT i aktywność FVIII w osoczu chorego co miesiąc przez pierwsze 6 miesięcy, co 2–3 miesiące przez kolejne pół roku, a następnie co 6 miesięcy w drugim roku obserwacji.
- 11) W przypadku nawrotu AHA można zastosować te same leki immunosupresyjne, które zapewniły pierwszą remisję.
- 12) Leki przeciwzakrzepowe są przeciwwskazane u chorych z AHA, ale po uzyskaniu remisji AHA leki przeciwzakrzepowe można stosować zgodnie z ogólnie przyjętymi zasadami terapii stanów zakrzepowo-zatorowych.

Potencjalny konflikt interesów

JW — uczestniczył w badaniach klinicznych i otrzymywał wynagrodzenie za wygłoszone wykłady od firm Alfasigma, Baxalta, Bayer, CSL Behring, Novartis, Novo Nordisk, Octapharma, Pfizer, Rigel Pharmaceuticals, Roche, Sanofi, Shire/Takeda, SOBI, Swixx BioPharma, Werfen.

BB — uczestniczyła w badaniach klinicznych i otrzymywała wynagrodzenie za wygłoszone wykłady od firm Baxalta, Baxter, Biogen Idec, Bioksel, Biomedica, CSL Behring, Grifols, Kselmed, Novo Nordisk, Octapharma, Roche, Shire/Takeda, Siemens, Werfen.

EO — uczestniczyła w badaniach klinicznych i otrzymywała wynagrodzenie za wygłoszone wykłady od firm Baxalta, Baxter, Bayer, Bio-Ksel, Biomedica, CSL Behring, Grifols, Kselmed, Novo Nordisk, Octapharma, Roche, Shire/Takeda, Siemens, SOBI, Werfen.

TG — otrzymywał wynagrodzenie za wygłoszone wykłady od firm Abbott, CSL Behring, Novo Nordisk, Pfizer, Servier.

Piśmiennictwo

1. Knoebl P, Marco P, Baudo F, et al. EACH2 Registry Contributors. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *J Thromb Haemost.* 2012; 10(4): 622–631, doi: [10.1111/j.1538-7836.2012.04654.x](https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04654.x), indexed in Pubmed: [22321904](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22321904/).
2. Green D, Lechner K. A survey of 215 non-hemophilic patients with inhibitors to Factor VIII. *Thromb Haemost.* 1981; 45(3): 200–203, indexed in Pubmed: [6792737](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6792737/).
3. Collins P, Hirsch S, Baglin T, et al. Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Blood.* 2006; 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/).
4. Tiede A, Wahler S. The rising incidence of acquired haemophilia A in Germany. *Haemophilia.* 2021; 27(4): e466–e468, doi: [10.1111/hae.14149](https://doi.org/10.1111/hae.14149), indexed in Pubmed: [32937680](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32937680/).
5. Sytuacja osób starszych w Polsce w 2019 roku (pod kierunkiem Ewy Kamińskiej-Gawryluk. Zespół autorski: Dorota Wyszowska, Magdalena Gabińska, Sylwia Romańska). Główny Urząd Statystyczny, Urząd Statystyczny w Białymstoku. Warszawa, Białystok; 2021.
6. Piotrowicz K, Pac A, Skalska AB, et al. Clustering of geriatric deficits emerges to be an essential feature of ageing — results of a cross-sectional study in Poland. *Aging (Albany NY).* 2016; 8(10): 2437–2448, doi: [10.18632/aging.101055](https://doi.org/10.18632/aging.101055), indexed in Pubmed: [27794563](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27794563/).
7. Ungar A, Rivasi G, Petrovic M, et al. From the EuGMS Special Interest Group on Cardiovascular Medicine. Toward a geriatric approach to patients with advanced age and cardiovascular diseases: position statement of the EuGMS Special Interest Group on Cardiovascular Medicine. *Eur Geriatr Med.* 2020; 11(1): 179–184, doi: [10.1007/s41999-019-00267-0](https://doi.org/10.1007/s41999-019-00267-0), indexed in Pubmed: [32297238](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32297238/).
8. Styszyński A, Chudek J, Mossakowska M, et al. Causes of Anemia in Polish Older Population-Results from the PolSenior Study. *Cells.* 2021; 10(8), doi: [10.3390/cells10082167](https://doi.org/10.3390/cells10082167), indexed in Pubmed: [34440936](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34440936/).
9. Fulop T, Larbi A, Pawelec G, et al. Immunology of Aging: the Birth of Inflammaging. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021 [Epub ahead of print], doi: [10.1007/s12016-021-08899-6](https://doi.org/10.1007/s12016-021-08899-6), indexed in Pubmed: [34536213](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34536213/).
10. Scandella D, Mattingly M, de Graaf S, et al. Localization of epitopes for human factor VIII inhibitor antibodies by immunoblotting and antibody neutralization. *Blood.* 1989; 74(5): 1618–1626, indexed in Pubmed: [2477082](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2477082/).
11. Lollar P. Pathogenic antibodies to coagulation factors. Part one: factor VIII and factor IX. *J Thromb Haemost.* 2004; 2(7): 1082–1095, doi: [10.1111/j.1538-7836.2004.00802.x](https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2004.00802.x), indexed in Pubmed: [15219191](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15219191/).
12. Lacroix-Desmazes S, Misra N, Bayry J, et al. Catalytic activity of antibodies against factor VIII in patients with hemophilia A. *Nat Med.* 1999; 5(9): 1044–1047, doi: [10.1038/12483](https://doi.org/10.1038/12483), indexed in Pubmed: [10470082](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10470082/).

13. Boggio L, Green D. Acquired hemophilia. *Rev Clin Exp Hematol*. 2001; 5(4): 389–404, doi: [10.1046/j.1468-0734.2001.00049.x](https://doi.org/10.1046/j.1468-0734.2001.00049.x), indexed in Pubmed: [11844135](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11844135/).
14. Sood S, Kessler C. Acquired Inhibitors to Factor VIII. *Textbook of Hemophilia*. 2010: 81–87, doi: [10.1002/9781444318555.ch12](https://doi.org/10.1002/9781444318555.ch12).
15. Windyga J, Baran B, Odnoczek E, et al. Treatment guidelines for acquired hemophilia A. *Ginek Pol*. 2019; 90(6): 353–364, doi: [10.5603/GP.2019.0063](https://doi.org/10.5603/GP.2019.0063), indexed in Pubmed: [31276188](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31276188/).
16. 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/).
17. Skorochod R, Applbaum Y, Nesher G, et al. Acquired hemophilia A in an elderly patient on apixaban therapy. *Isr Med Assoc J*. 2021; 23(2): 130–131, indexed in Pubmed: [33595223](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33595223/).
18. Buczman A, Windyga J. Nabyta hemofilia. *Pol. Arch. Med. Wew*. 2007; 5-6: 241–245.
19. Tiede A, Werwitzke S, Scharf RE. Laboratory diagnosis of acquired hemophilia A: limitations, consequences, and challenges. *Semin Thromb Hemost*. 2014; 40(7): 803–811, doi: [10.1055/s-0034-1390004](https://doi.org/10.1055/s-0034-1390004), indexed in Pubmed: [25299927](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25299927/).
20. Kasper CK, Pool JG. Letter: Measurement of mild factor VIII inhibitors in Bethesda units. *Thromb Diath Haemorrh*. 1975; 34(3): 875–876, indexed in Pubmed: [1209554](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1209554/).
21. Tzoran I, Hoffman R, Monreal M. Hemostasis and thrombosis in the oldest old. *Semin Thromb Hemost*. 2018; 44(7): 624–631, doi: [10.1055/s-0038-1657779](https://doi.org/10.1055/s-0038-1657779), indexed in Pubmed: [29920621](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29920621/).
22. Engbers MJ, van Hylckama Vlieg A, Rosendaal FR. Venous thrombosis in the elderly: incidence, risk factors and risk groups. *J Thromb Haemost*. 2010; 8(10): 2105–2112, doi: [10.1111/j.1538-7836.2010.03986.x](https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.03986.x), indexed in Pubmed: [20629943](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20629943/).
23. Lamberts M, Lip GYH, Hansen ML, et al. Relation of nonsteroidal anti-inflammatory drugs to serious bleeding and thromboembolism risk in patients with atrial fibrillation receiving antithrombotic therapy: a nationwide cohort study. *Ann Intern Med*. 2014; 161(10): 690–698, doi: [10.7326/M13-1581](https://doi.org/10.7326/M13-1581), indexed in Pubmed: [25402512](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25402512/).
24. Mitrega K, Lip GYH, Sredniawa B, et al. Predicting silent atrial fibrillation in the elderly: A Report from the NOMED-AF Cross-Sectional Study. *J Clin Med*. 2021; 10(11), doi: [10.3390/jcm10112321](https://doi.org/10.3390/jcm10112321), indexed in Pubmed: [34073411](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34073411/).
25. Gumprecht J, Lip GYH, Sokal A, et al. Relationship between diabetes mellitus and atrial fibrillation prevalence in the Polish population: a report from the Non-invasive Monitoring for Early Detection of Atrial Fibrillation (NOMED-AF) prospective cross-sectional observational study. *Cardiovasc Diabetol*. 2021; 20(1): 128, doi: [10.1186/s12933-021-01318-2](https://doi.org/10.1186/s12933-021-01318-2), indexed in Pubmed: [34167520](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34167520/).
26. Guo Y, Wang H, Kotalczyk A, et al. ChiOTEAF Registry Investigators. One-year Follow-up Results of the Optimal Thromboprophylaxis in Elderly Chinese Patients with Atrial Fibrillation (ChiOTEAF) registry. *J Arrhythm*. 2021; 37(5): 1227–1239, doi: [10.1002/joa3.12608](https://doi.org/10.1002/joa3.12608), indexed in Pubmed: [34621421](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34621421/).
27. Windyga J. Zaburzenia krzepnięcia krwi w codziennej praktyce lekarskiej. *Termedia Wydawnictwo Medyczne, Poznań* 2017: 23–101.
28. Escobar MA, Dyer CB. Differential diagnosis of nontraumatic purpura in the elderly — Have you considered acquired hemophilia? *J Gerontol Geriatr*. 2019; 67: 168–180.
29. 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/).
30. Ehrlich HJ, Henzl MJ, Gomperts ED. Safety of factor VIII inhibitor bypass activity (FEIBA): 10-year compilation of thrombotic adverse events. *Haemophilia*. 2002; 8(2): 83–90, doi: [10.1046/j.1365-2516.2002.00532.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2516.2002.00532.x), indexed in Pubmed: [11952842](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11952842/).
31. Von Depka M. NovoSeven: mode of action and use in acquired haemophilia. *Intensive Care Med*. 2002; 28 Suppl 2: S222–S227, doi: [10.1007/s00134-002-1469-1](https://doi.org/10.1007/s00134-002-1469-1), indexed in Pubmed: [12404090](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12404090/).
32. 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(1): 39–46, doi: [10.1182/blood-2012-02-408930](https://doi.org/10.1182/blood-2012-02-408930), indexed in Pubmed: [22618709](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22618709/).
33. Zanon E, Pasca S, Santoro C, et al. Activated prothrombin complex concentrate (FEIBA®) in acquired haemophilia A: a large multicentre Italian study — the FAIR Registry. *Br J Haematol*. 2019; 184(5): 853–855, doi: [10.1111/bjh.15175](https://doi.org/10.1111/bjh.15175), indexed in Pubmed: [29528100](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29528100/).
34. Borg JY, Négrier C, Durieu I, et al. FEIBAC Study Group. FEIBA in the treatment of acquired haemophilia A: results from the prospective multicentre French 'FEIBA dans l'hémophilie A acquise' (FEIBAC) 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/).
35. Charakterystyka Produktu Leczniczego NovoSeven® z dnia 07.06.2021.
36. Charakterystyka Produktu Leczniczego FEIBA NF z dnia 23.09.2021.
37. 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).
38. Gringeri A, Fischer K, Karafoulidou A, et al. Sequential combined bypassing therapy is safe and effective in the treatment of unresponsive bleeding in adults and children with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia*. 2011; 17(4): 630–635, doi: [10.1111/j.1365-2516.2010.02467.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2010.02467.x), indexed in Pubmed: [21323801](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21323801/).
39. Kruse-Jarres R, Kempton C, 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).
40. Tarantino MD, Cuker A, Hardesty B, et al. Recombinant porcine sequence factor VIII (rpFVIII) for acquired haemophilia A: practical clinical experience of its use in seven patients. *Haemophilia*. 2017; 23(1): 25–32, doi: [10.1111/hae.13040](https://doi.org/10.1111/hae.13040), indexed in Pubmed: [27511890](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27511890/).
41. Türkantoz H, Königs Ch, Knöbl P, et al. Cross-reacting inhibitors against recombinant porcine factor VIII in acquired hemophilia A: Data from the GTH-AH 01/2010 Study. *J Thromb Haemost*. 2020; 18(1): 36–43, doi: [10.1111/jth.14618](https://doi.org/10.1111/jth.14618), indexed in Pubmed: [31448877](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31448877/).
42. 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/).
43. Zanon E, Pasca S, Borchellini A, et al. Susoctocog-alfa (Obizur®) in the treatment of nine elderly patients with acquired haemophilia A: an Italian multicentre real world experience. *Blood Transfus*. 2020; 18(4): 312–321, doi: [10.2450/2020.00006-20](https://doi.org/10.2450/2020.00006-20), indexed in Pubmed: [32698943](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32698943/).
44. Charakterystyka Produktu Leczniczego Obizur® z dnia 08/2021.
45. Windyga J, Stefanska-Windyga E, Odnoczek 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. *Haemop-*

- hilia. 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/).
46. Valentino LA, Holme PA. Should anti-inhibitor coagulant complex and tranexamic acid be used concomitantly? *Haemophilia*. 2015; 21(6): 709–714, doi: [10.1111/hae.12723](https://doi.org/10.1111/hae.12723), indexed in Pubmed: [26036756](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26036756/).
47. 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: 1–8.
48. Zanon E, Pasca S, Spiezia L, et al. Acquired haemophilia A, concomitant acute myocardial infarction and urgent major surgery: How to successfully treat a critical patient with rpFVIII (Obizur®). *Thromb Res*. 2020; 195: 125–127, doi: [10.1016/j.thromres.2020.07.012](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.07.012), indexed in Pubmed: [32683151](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32683151/).
49. Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne. Dostępny na stronie internetowej <https://www.gov.pl/documents>.
50. 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/).
51. Tiede A, Hofbauer CJ, Werwitzke S, 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/).
52. 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/).
53. Green D, Rademaker AW, Briët E. A prospective, randomized trial of prednisone and cyclophosphamide in the treatment of patients with factor VIII autoantibodies. *Thromb Haemost*. 1993; 70(5): 753–757, indexed in Pubmed: [8128430](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8128430/).
54. Aggarwal A, Grewal R, Green RJ, et al. Rituximab for autoimmune haemophilia: a proposed treatment algorithm. *Haemophilia*. 2005; 11(1): 13–19, doi: [10.1111/j.1365-2516.2005.01060.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2005.01060.x), indexed in Pubmed: [15660983](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15660983/).
55. D'arena G, Grandone E, Di Minno MND, et al. The anti-CD20 monoclonal antibody rituximab to treat acquired haemophilia A. *Blood Transfus*. 2016; 14(2): 255–261, doi: [10.2450/2015.0090-15](https://doi.org/10.2450/2015.0090-15), indexed in Pubmed: [26509821](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26509821/).
56. Schulman S, Langevitz P, Livneh A, et al. Cyclosporine therapy for acquired factor VIII inhibitor in a patient with systemic lupus erythematosus. *Thromb Haemost*. 2018; 76(03): 344–346, doi: [10.1055/s-0038-1650581](https://doi.org/10.1055/s-0038-1650581).
57. Lian EY, Villar M, Noy L, et al. Acquired factor VIII inhibitor treated with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone. *Am J Hematol*. 2002; 69(4): 294–295, doi: [10.1002/ajh.10070](https://doi.org/10.1002/ajh.10070), indexed in Pubmed: [11921026](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11921026/).
58. Obaji S, Rayment R, Collins PW. Mycophenolate mofetil as adjunctive therapy in acquired haemophilia A. *Haemophilia*. 2019; 25(1): e59–e65, doi: [10.1111/hae.13658](https://doi.org/10.1111/hae.13658), indexed in Pubmed: [30561877](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30561877/).
59. McFadyen JD, Tran H, Kaplan ZS. Factor VIII inhibitor eradication with bortezomib in acquired haemophilia A. *Br J Haematol*. 2017; 178(6): 986–987, doi: [10.1111/bjh.14185](https://doi.org/10.1111/bjh.14185), indexed in Pubmed: [27431860](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27431860/).
60. Nemes L, Pitlik E. Ten years experience with immune tolerance induction therapy in acquired hemophilia. *Haematologica*. 2003; 88(suppl. 12): 64–68.
61. Knoebl P, Thaler J, Jilma P, et al. Eficizumab for the treatment of acquired hemophilia A. *Blood*. 2021; 137(3): 410–419, doi: [10.1182/blood.2020006315](https://doi.org/10.1182/blood.2020006315), indexed in Pubmed: [32766881](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32766881/).
62. Tiede A, Kemkes-Matthes B, Knöbl P. Should emicizumab be used in patients with acquired hemophilia A? *J Thromb Haemost*. 2021; 19(3): 637–644, doi: [10.1111/jth.15208](https://doi.org/10.1111/jth.15208), indexed in Pubmed: [33306259](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33306259/).

Załącznik

Lista RCKiK w Polsce, które dysponują koncentratami czynników krzepnięcia do leczenia chorych na wrodzone skazy krwotoczne oraz nabytą hemofilię A

Nazwa	Adres	Nr telefonu
Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Białymstoku	ul. Marii Skłodowskiej-Curie 23, 15-950 Białystok	85 744 70 02
Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Bydgoszczy	ul. ks. Markwarta 8, 85-015 Bydgoszcz	52 322 18 71
Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Gdańsku	ul. J. Hoene-Wrońskiego 4, 80-210 Gdańsk	58 520 40 20
Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Kaliszu	ul. Kaszubska 9, 62-800 Kalisz	62 767 66 63
Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Katowicach	ul. Raciborska 15, 40-074 Katowice	32 208 73 00
Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Kielcach	ul. Jagiellońska 66, 25-734 Kielce	41 335 94 00
Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Krakowie	ul. Rzeźnicza 11, 31-540 Kraków	12 261 88 20
Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Lublinie	ul. Żołnierzy Niepodległej 8, 20-078 Lublin	81 532 62 75
Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Łodzi	ul. Franciszkańska 17/25, 91-433 Łódź	42 616 14 00
Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Olsztynie	ul. Malborska 2, 10-255 Olsztyn	89 526 01 56
Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Opolu	ul. Kośnego 55, 45-372 Opole	77 441 06 00
Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Poznaniu	ul. Marcelińska 44, 60-354 Poznań	61 886 33 00
Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Racibórz	ul. Sienkiewicza 3 A, 47-400 Racibórz	32 418 15 92
Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Radomiu	ul. Limanowskiego 42, 26-600 Radom	48 340 05 20
Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Rzeszowie	ul. Wierzbowa 14, 35-310 Rzeszów	17 867 20 30
Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Słupsku	ul. Szarych Szeregów 21, 76-200 Słupsk	59 842 20 21
Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Szczecinie	al. Wojska Polskiego 80/82, 70-482 Szczecin	91 424 36 00
Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Wałbrzychu	ul. Chrobrego 31, 58-303 Wałbrzych	74 664 63 10
Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Warszawie	ul. Saska 63/75, 03-948 Warszawa	22 514 60 00
Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa we Wrocławiu	ul. Czerwonego Krzyża 5-9, 50-345 Wrocław	71 371 58 10
Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Zielonej Górze	ul. Żyty 21, 65-046 Zielona Góra	68 329 83 60
Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji	ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa	22 508 13 12
Wojskowe Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa	ul. Koszykowa 78, 00-671 Warszawa	26 184 50 66