

**PRACA POGLĄDOWA – Review Article**

JERZY WINDYGA

**Hemofilie – postępy w diagnostyce i leczeniu**

**Haemophilias – advances in diagnosis and management**

Klinika Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych  
Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie  
Kierownik: Doc. dr hab. n. med. Jerzy Windyga

---

**STRESZCZENIE**

W pracy przedstawiono współczesne zasady rozpoznawania i leczenia hemofilii A i B, hemofilii powikłanej inhibitorem, nabytej hemofilii oraz choroby von Willebranda.

**SŁOWA KLUCZOWE:** Hemofilia A – Hemofilia B – Inhibitor – Nabyta hemofilia – Choroba von Willebranda

**SUMMARY**

This paper reviews the current principles of diagnosis and management of haemophilia A and B, haemophilia complicated by inhibitor, acquired haemophilia and von Willebrand disease.

**KEY WORDS:** Haemophilia A – Haemophilia B – Inhibitor – Acquired haemophilia – von Willebrand disease

**Hemofilie A i B**

Hemofilie A i B, to wrodzone skazy krwotoczne spowodowane zmniejszeniem aktywności, odpowiednio czynnika krzepnięcia krwi VIII (factor VIII, FVIII) lub czynnika krzepnięcia krwi IX (factor IX, FIX) w osoczu [1].

Czynnik VIII jest jednym z największych (293 kDa) i najmniej stabilnych czynników krzepnięcia, syntetyzowanym głównie w wątrobie, a w krwiobiegu występującym w niekowalencyjnym kompleksie z czynnikiem von Willebranda (von Willebrand factor, VWF) [2]. Czynnik von Willebranda chroni FVIII przed przedwczesną proteolityczną degradacją i przenosi go do miejsc uszkodzenia śródbłonna naczyniowego.

Gen czynnika VIII znajduje się na długim ramieniu chromosomu X (Xq28) i ma wielkość 186000 par zasad (bp) [3]. W intronie 22 (IVS22) genu FVIII znajdują się dwa dodatkowe geny F8A i F8B [4]. F8A jest transkrybowany w odwrotnym kierunku do genu FVIII. Dwie dodatkowe kopie F8A występują poza genem FVIII oddalone o 400 kbp w kierunku telomeru. Funkcje F8A i F8B nie zostały dotąd poznane. Najczęściej występującą mutacją u chorych na ciężką hemofilię A (około 45% przypadków) jest duża inwersja i translokacja eksonów 1–22 (wraz z intronami), w następstwie homologicznej rekombinacji zachodzącej pomiędzy genem F8A w intronie 22 i jedną z kopii F8A znajdującą się poza genem FVIII. Inne mutacje odpowiedzialne za hemofilię, to mutacje punktowe (w 85% zmiany sensu, a w 15% nonsensowne), z czego około 5% to duże lub małe delecje i insercje, a także inwersja w intronie 1 [5]. Wynikiem mutacji jest brak syntezy FVIII, jej zmniejszenie lub synteza nieprawidłowego białka.

Czynnik IX jest 415-aminokwasową proteazą serynową, syntetyzowaną w wątrobie [6]. Wraz z czynnikami krzepnięcia II, VII i X stanowi grupę czynników zespołu protrombiny, do syntezy których niezbędna jest witamina K. Stężenie FIX w osoczu jest około 50 razy większe niż stężenie FVIII.

Gen czynnika IX znajduje się na długim ramieniu chromosomu X (Xq27), centromerycznie w stosunku do genu FVIII i ma wielkość 34000 bp [7]. Opisano ponad 2100 mutacji we wszystkich regionach genu FIX odpowiedzialnych za wystąpienie hemofilii B, z których najczęstsze, to mutacje punktowe, a w dalszej kolejności mutacje tzw. miejsc splicingowych, przesunięcia ramki odczytu oraz duże delecje/rearanżacje. Podobnie jak w przypadku hemofilii A, wynikiem mutacji w genie FIX jest brak syntezy FIX, jej zmniejszenie lub synteza nieprawidłowego białka.

Tak jak wszystkie cechy zależne od genów sprzężonych z płcią, hemofilia A i B pojawia się głównie u mężczyzn, zaś kobieta przekazująca cechę jest jej nosicielką. Ponieważ aktywność FVIII lub FIX w osoczu nosicielek wynosi zazwyczaj około 50% wartości prawidłowej i jest wystarczająca dla prawidłowego funkcjonowania wtórnej hemostazy, nosicielki rzadko wykazują skłonność do nadmiernych krwawień [8]. Skłonność taka może jednak wystąpić u kobiet dotkniętych skrajną lyonizacją (nieprawidłową inaktywacją chromosomu X pochodzącego od jednego z rodziców), z zespołem Turnera (XO) oraz u córek urodzonych ze związku chorego na hemofilię z nosicielką hemofilii, gdyż w tych przypadkach aktywność niedoborowego czynnika krzepnięcia może być bardzo mała, a nawet nieoznaczalna.

Hemofilię A wykrywa się u 1 na 5 000, a hemofilię B – u 1 na 30 000 męskich noworodków. Częstość występowania hemofilii A i B w Polsce została oszacowana na 1:12 300 mieszkańców [9]. U około 30–50% chorych mutacja występuje spontanicznie, a wywiad rodzinny jest ujemny.

Hemostaza pierwotna, czyli skurcz mięśniówki naczyniowej oraz adhezja, aktywacja i agregacja płytek krwi u chorych na hemofilię przebiegają prawidłowo. Jednakże płytkowy czop hemostatyczny nie jest dostatecznie wzmocniony włóknikiem, gdyż w następstwie niedoboru czynników VIII lub IX nie jest wytwarzana dostateczna ilość trombiny przekształcającej fibrynogen w fibrynę. Skrzep o słabej strukturze ulega łatwo rozpadowi, co objawia się skłonnością do nadmiernych krwawień. Hemofilia A i B nie różnią się od siebie przebiegiem klinicznym, dlatego ich rozpoznanie opiera się na pomiarze aktywności niedoborowego czynnika krzepnięcia w osoczu [1]. Nasilenie krwawień zależy od stopnia niedoboru FVIII lub FIX. Wyróżnia się 3 postaci każdej z hemofilii: ciężką, umiarkowaną i łagodną (Tabela 1). Najważniejszym objawem ciężkiej hemofilii są samoistne wylewy krwi do stawów. Zazwyczaj zaczynają się one pojawiać w 2–3 roku życia i najczęściej umiejscawiają się w stawach kolanowych, łokciowych i skokowo-goleniowych. Powtarzające się krwawienia do stawów są przyczyną ich postępującego zwyrodnienia. Krwawienia mogą także umiejscawiać się w mięśniach, w dnie jamy ustnej i tylnej ścianie gardła oraz jamach ciała. Do najgroźniejszych objawów hemofilii należą krwawienia śródczaszkowe i z przewodu pokarmowego. Dość częsty jest także krwimocz. Typowe są krwawienia w następstwie urazów, a także po zabiegach operacyjnych, jeżeli przeprowadzono je bez odpowiedniej osłony hemostatycznej.

**Tabela 1.** Klasyfikacja hemofilii A i B  
**Table 1.** Classification of haemophilia A and B

| Aktywność czynnika VIII lub czynnika IX | Postać hemofilii | Główne objawy  |
|---|------------------|--|
| <0,01 j.m./ml<br>(<1% normy)            | Ciężka           | Samoistne krwawienia do stawów i mięśni; nadmierne krwawienia po urazach, wypadkach, ekstrakcjach zębów, zabiegach chirurgicznych              |
| 0,01–0,05 j.m./ml<br>(1-5% normy)       | Umiarkowana      | Krwawienia do stawów i mięśni po niewielkich urazach; nadmierne krwawienia po urazach, wypadkach, ekstrakcjach zębów, zabiegach chirurgicznych |
| >0,05 – <0,50 j.m./ml<br>(>5-50% normy) | Łagodna          | Nadmierne krwawienia po urazach, wypadkach, ekstrakcjach zębów, zabiegach chirurgicznych   |

W Tabeli 2 zestawiono wyniki badań przesiewowych hemostazy w hemofilii A i B oraz chorobie von Willebranda (von Willebrand disease, VWD). Należy podkreślić, że w przypadku aktywności

FVIII/FIX zawierającej się w przedziale 30–50% normy, czyli odpowiadającej rozpoznaniu łagodnej hemofilii A/B, czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) często pozostaje w granicach normy. Obecnie przeważa pogląd, że proces diagnostyczny hemofilii A i B powinien obejmować zarówno określenie stopnia niedoboru FVIII lub FIX w osoczu, jak i identyfikację mutacji sprawczej [10, 11]. Także każda potencjalna nosicielka hemofilii powinna mieć możliwość wykonania badań genetycznych, które z ponad 95% czułością wykrywają stan nosicielstwa.

**Tabela 2.** Wyniki badań przesiewowych hemostazy u osób zdrowych, chorych na hemofilię A i B oraz pacjentów z chorobą von Willebranda

**Table 2.** Haemostasis screening lab tests in healthy subjects, haemophiliacs A and B and patients with von Willebrand disease

| Stan kliniczny    | Liczba płytek krwi | BT      | PFA-100 | PT | APTT     | Stężenie fibrynogenu/TT |
|-------------------|--------------------|---------|---------|----|----------|-------------------------|
| Osoba zdrowa      | N                  | N       | N       | N  | N        | N                       |
| Hemofilia A lub B | N                  | N       | N       | N  | ↑ lub N* | N                       |
| VWD               | N lub ↓            | N lub ↑ | N lub ↑ | N  | N* lub ↑ | N                       |

\*) Jeśli aktywność czynnika VIII lub czynnika IX jest większa niż 30% normy, APTT może pozostawać w zakresie wartości prawidłowych.

N – wartość prawidłowa; ↑ – czas przedłużony; ↓ – wartość zmniejszona; VWD – choroba von Willebranda; BT – czas krwawienia; PFA-100 – Platelet Function Analyzer (Simens); PT – czas protrombinowy; APTT – czas częściowej tromboplastyny po aktywacji. TT – czas trombinowy

Podstawą leczenia hemofilii jest zwiększenie aktywności niedoborowego czynnika krzepnięcia w krwiobiegu w celu zahamowania aktywnego krwawienia lub jego prewencji. W profilaktyce i leczeniu krwawień w hemofilii stosuje się:

- a) liofilizowane koncentraty FVIII lub FIX wytwarzane z ludzkiego osocza (koncentraty osoczopochodne) lub wytwarzane metodami inżynierii genetycznej (koncentraty rekombinowane)
- b) 1-deamino-8-D-arginino wazopresynę (DDAVP), czyli desmopresynę
- c) leki hamujące fibryrolizę, czyli antyfibrynolityki

W leczeniu hemofilii B wykorzystywano w przeszłości także koncentraty zespołu protrombiny (Prothrombin Complex Concentrate, PCC), które zawierają czynniki krzepnięcia IX, II, VII i X. Obecnie nie zaleca się stosowania PCC u pacjentów z hemofilią B, z powodu ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych, jakie te koncentraty niosą [12, 13, 14].

W Tabeli 3 i Tabeli 4 przedstawiono sugerowane dawkowanie koncentratów FVIII i FIX w wybranych sytuacjach klinicznych. Ponieważ dożylnie wstrzyknięcie 1 j.m. FVIII na 1 kg mc. powoduje wzrost aktywności FVIII w osoczu biorcy przeciętnie o 2%, do obliczenia należytnej dawki FVIII stosuje się następujący wzór [13]:

$$\text{Dawka (j.m.)} = \text{pożądané zwiększenie aktywności FVIII w osoczu biorcy (\%)} \times \text{masa ciała (kg)} \times 0,5$$

Częstotliwość i wielkość kolejnych dawek wynika z czasu biologicznego półtrwania FVIII wstrzykniętego choremu na ciężką hemofilię A, który wynosi około 12 h. Zatem, zależnie od sytuacji klinicznej wstrzyknięcia powtarza się co 8, 12 lub 24 h.

Z kolei dożylnie wstrzyknięcie 1 j.m. FIX na 1 kg mc. powoduje wzrost aktywności FIX w osoczu biorcy przeciętnie o 1%. Dlatego do obliczenia należytnej dawki FIX stosuje się wzór [13]:

$$\text{Dawka (j.m.)} = \text{pożądané zwiększenie aktywności FIX w osoczu biorcy (\%)} \times \text{masa ciała (kg)}$$

Częstotliwość i wielkość kolejnych dawek wynika z czasu biologicznego półtrwania FIX wstrzykniętego choremu na ciężką hemofilię B, który wynosi około 24 h. Zależnie od sytuacji klinicznej wstrzyknięcia powtarza się co 12, 18 lub 24 h.

**Tabela 3.** Dawki czynnika VIII w leczeniu substytucyjnym chorych na ciężką i umiarkowaną hemofilię A  
**Table 3.** Doses of factor VIII in replacement therapy of severe and moderate haemophilia A

| Wskazanie   | Wymagana aktywność czynnika VIII (% normy) | Dawka koncentratu (j/kg mc.) | Czas leczenia (dni)  |
|---|--|------------------------------|--|
| Wylewy krwi do stawów i mięśni (z wyjątkiem mięśnia biodrowo-łędźwiowego), krwawienia z nosa, z dziąseł | 40–60                                      | 20–30                        | 1-2, jeśli efekt zbyt słaby zwiększyć dawki i przedłużyć czas leczenia |
| Mięsień biodrowo-łędźwiowy:   |  |                              |  |
| – początkowo  | 80–100                                     | 40–50                        | 1–2  |
| – następnie   | 30–60                                      | 15–30                        | 3-5, niekiedy dłużej + wtórna profilaktyka                             |
| Centralny układ nerwowy/ głowa:   |  |                              |  |
| – początkowo  | 80–100                                     | 40–50                        | 1–7  |
| – następnie   | 50   | 25                           | 8-21, niekiedy dłużej + wtórna profilaktyka                            |
| Wylewy krwi do dna jamy ustnej i szyi   |  |                              |  |
| – początkowo  | 80–100                                     | 40–50                        | 1–7  |
| – następnie   | 50   | 25                           | 8–14   |
| Krwawienie z p. pokarmowego   |  |                              |  |
| – początkowo  | 80–100                                     | 40–50                        | 1–6  |
| – następnie   | 50   | 25                           | 7–14   |
| Istotny klinicznie krwimocz   | 50   | 25                           | 3–5  |
| Operacje chirurg.   |  |                              |  |
| – przed operacją  | 80–100                                     | 40–50                        |  |
| – po operacji   | 60–80                                      | 30–40                        | 1–3  |
|   | 40–60                                      | 20–30                        | 4–6  |
|   | 30–50                                      | 15–25                        | 7–14   |
| Usuwanie zębów*   | 50   | 25                           | jednorazowo przed zabiegiem  |

\*) od dnia ekstrakcji przez kolejne 7–10 dni lek antyfibrynolityczny, np. kwas traneksamowy w dawce około 10-15 mg/kg mc. co 8 h.

Desmopresyna jest pochodną hormonu antydiuretycznego [15]. U osób zdrowych, a także u osób chorych na łagodną hemofilię A i u pacjentów z wybranymi (łagodnymi) postaciami VWD, DDAVP powoduje przejściowe zwiększenie zawartości VWF i FVIII w krwiobiegu. Mechanizm działania DDAVP polega na stymulacji uwalniania FVIII i VWF, magazynowanych w śródbłonku naczyniowym do osocza, prawdopodobnie poprzez pobudzenie receptorów wazopresynowych typu 2. W ciągu 3–7 dni od rozpoczęcia podawania DDAVP dochodzi do wyczerpania śródbłonkowych magazynów FVIII i VWF i dlatego dalsze stosowanie leku nie ma uzasadnienia. Ze względu na antydiuretyczne działanie DDAVP zaleca się chorym ograniczenie przyjmowania płynów. Nie powinno się stosować DDAVP u dzieci poniżej 2 r.ż, ponieważ występuje u nich częściej niż w starszym wieku skłonność do hiponatremii. Opisywano przypadki powikłań zakrzepowych i zaostrzeń choroby niedokrwiennej serca podczas leczenia DDAVP u osób powyżej 60 r.ż. Desmopresynę podaje się w dawce 0,3 µg/kg mc., rozcieńczoną w 30–100 ml 0,9% NaCl, we wlewie dożylnym trwającym co najmniej 30 min. Niestety w Polsce nie jest zarejestrowany preparat DDAVP w postaci inhalacji donosowych, który podaje się dorosłym w dawce 300 µg, a dzieciom – 150 µg.

**Tabela 4.** Dawki czynnika IX w leczeniu substytucyjnym chorych na ciężką i umiarkowaną hemofilię B  
**Table 4.** Doses of factor IX in replacement therapy of severe and moderate haemophilia B

| Wskazanie   | Wymagana aktywność czynnika IX (% normy) | Dawka koncentratu (j/kg mc.) | Czas leczenia (dni)  |
|---|--|------------------------------|--|
| Wylewy krwi do stawów i mięśni (z wyjątkiem mięśnia biodrowo-lędźwiowego), krwawienia z nosa, z dziąseł | 40–60                                    | 40–60                        | 1–2, jeśli efekt zbyt słaby zwiększyć dawki i przedłużyć czas leczenia |
| Mięsień biodrowo-lędźwiowy:   |  |                              |  |
| – początkowo  | 60–80                                    | 60–80                        | 1–2  |
| – następnie   | 30–60                                    | 30–60                        | 3–5, niekiedy dłużej + wtórna profilaktyka                             |
| Centralny układ nerwowy /głowa:   |  |                              |  |
| – początkowo  | 60–80                                    | 60–80                        | 1–7  |
| – następnie   | 30                                       | 30                           | 8–21, niekiedy dłużej + wtórna profilaktyka                            |
| Wylewy krwi do dna jamy ustnej i szyi   |  |                              |  |
| – początkowo  | 60–80                                    | 60–80                        | 1–7  |
| – następnie   | 30                                       | 30                           | 8–14   |
| Krwawienie z p. pokarmowego   |  |                              |  |
| – początkowo  | 60–80                                    | 60–80                        | 1–6  |
| – następnie   | 30                                       | 30                           | 7–14   |
| Istotny klinicznie krwimocz   | 40                                       | 40                           | 3–5  |
| Operacje chirurg.   |  |                              |  |
| – przed operacją  | 60–80                                    | 60–80                        |  |
| – po operacji   | 40–60                                    | 40–60                        | 1–3  |
|   | 30–50                                    | 30–50                        | 4–6  |
|   | 20–40                                    | 20–40                        | 7–14   |
| Usuwanie zębów*   | 40                                       | 40                           | jednorazowo przed zabiegiem  |

\*) od dnia ekstrakcji przez kolejne 7–10 dni lek antyfibrynolityczny, np. kwas traneksamowy w dawce około 10–15 mg/kg mc co 8 h

Bardzo pożyteczne w hamowaniu krwawień śluzówkowych w obrębie jamy ustnej, nosa, przewodu pokarmowego, a u objawowych nosicieli hemofilii także z dróg rodnych są leki antyfibrynolityczne. W leczeniu dostępne są dwa syntetyczne analogi lizyny o właściwościach hamujących fibrynolizę i stabilizujących skrzep: kwas epsilon-aminokapronowy (EACA) oraz – wykazujący silniejsze działanie i obecnie częściej stosowany – kwas traneksamowy (TA) [16]. Kwas epsilon-aminokapronowy (w dawce 50–60 mg/kg co 4–6 h) i kwas traneksamowy (w dawce 10–15 mg/kg co 8–12 h) mogą być stosowane dożylnie, doustnie i miejscowo. Przeciwwskazaniem do stosowania EACA i TA jest krwawienie z dróg moczowych, niewydolność nerek, ostry proces zakrzepowy-zatorowy, a także zaburzenia widzenia kolorów.

Nadrzędnym celem w postępowaniu z chorym na ciężką hemofilię powinno być efektywne zapobieganie samoistnym krwawieniom do stawów i mięśni, prewencja krwawień w okresie okołoperacyjnym, a także skuteczne zwalczanie wszystkich ostrych epizodów krwotocznych [17]. Podawanie leków hemostatycznych w celu zapobiegania krwawieniom określa się mianem profilaktyki, zaś stosowanie ich w momencie aktywnego krwawienia – leczeniem na żądanie (ang. on-demand). W Tabeli 5 scharakteryzowano różne formy profilaktyki stosowanej w hemofilii, zaś w Tabeli 6 przedstawiono 3 schematy dawkowania FVIII/FIX w pierwotnej profilaktyce krwawień w hemofilii A i B.

**Tabela 5.** Rodzaje profilaktyki stosowanej w hemofilii  
**Table 5.** Types of prophylactic treatment in haemophilia

| Rodzaj profilaktyki                                   | Definicja   |
|---|---|
| Pierwotna<br>(u chorych na ciężką hemofilię)          | Regularne wstrzyknięcia koncentratu czynnika VIII lub czynnika IX, rozpoczęte przed lub po wystąpieniu pierwszego krwawienia do stawu i przed ukończeniem 2 roku życia, w celu prewencji artropatii; czas stosowania – co najmniej do ukończenia wzrostu kostnego   |
| Wtórna<br>(u chorych na ciężką hemofilię)             | Regularne wstrzyknięcia koncentratu czynnika VIII lub czynnika IX, rozpoczęte po wystąpieniu $\geq 2$ krwawień do stawu/stawów lub w wieku $>2$ lat, w celu zmniejszenia tempa postępu artropatii; czas stosowania – co najmniej do 18 r.ż.   |
| Krótkoterminowa<br>(u chorych na ciężką hemofilię)    | Regularne wstrzyknięcia koncentratu czynnika VIII lub czynnika IX u chorego z artropatią hemofilową, w celu:<br>– zahamowania powtarzających się krwawień do określonego stawu (ang. target joint); czas stosowania – kilka tygodni – kilka miesięcy<br>– zapobiegania krwawieniom do stawów w okresie fizjoterapii |
| Okołooperacyjna<br>(niezależnie od postaci hemofilii) | Podawanie koncentratu czynnika VIII lub czynnika IX, a w łagodnej hemofilii A także de-smopresyny, rozpoczęte przed operacją chirurgiczną i stosowane do zagojenia rany, w celu prewencji krwawień w okresie około-operacyjnym  |

**Tabela 6.** Dawki czynnika VIII i czynnika IX stosowane w pierwotnej profilaktyce u chorych na ciężką hemofilię A lub B  
**Table 6.** Factor VIII and IX doses applied in primary prophylaxis of severe haemophilia A or B

| Model pierwotnej profilaktyki | Schemat dawkowania  |
|-------------------------------|---|
| Hemofilia A                   | Czynnik VIII  |
| Duże dawki (Malmö)            | 25-40 j.m./kg mc., 3 razy w tygodniu  |
| Średnie dawki (holenderski)   | 15-25 j.m./kg mc., 2 lub 3 razy w tygodniu  |
| Eskalacji dawek (kanadyjski)  | Etap 1: 50 j.m./kg mc., 1 raz w tygodniu;<br><i>jeśli nieskuteczny</i><br>Etap 2: 30 j.m./kg mc., 2 razy w tygodniu;<br><i>jeśli nieskuteczny</i><br>Etap 3: 25 j.m./kg mc., co drugi dzień; ewentualne zwiększenie dawek w przypadku utrzymującej się skłonności do krwawień |
| Hemofilia B                   | Czynnik IX  |
| Szwedzki i holenderski        | 25-50 j.m./kg mc., 2 razy w tygodniu  |
| Rekomendacje MASAC*           | 40-100 j.m./kg mc., 2-3 razy w tygodniu   |

\*) National Hemophilia Foundation, Medical and Scientific Advisory Council, MASAC Document #179 (replaces #170)

O ile krwawienia zagrażające życiu lub związane z silnym bólem powinny być zawsze leczone w warunkach szpitalnych, to większość wylewów krwi do stawów i mięśni może być leczona w warunkach domowych. W warunkach domowych może być także prowadzona pierwotna, wtórna i krótkoterminowa profilaktyka. Podawanie koncentratu FVIII lub FIX w domu określa się mianem leczenia domowego.

Opieka nad chorym na hemofilię powinna być sprawowana w ośrodkach leczenia hemofilii (Haemophilia Treatment Centres, HTC), które dysponują doświadczonym zespołem lekarskim, mają odpowiednią bazę laboratoryjną oraz dostęp do koncentratów czynników krzepnięcia [18]. Najtrudniejsze przypadki, wymagające trudno dostępnych badań diagnostycznych i zastosowania leczenia wykraczającego poza możliwości HTC, powinny być kierowane do ośrodków referencyjnych leczenia hemofilii (ang. Haemophilia Comprehensive Treatment Centres, HCTC). W Polsce status HCTC mają Instytut

Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie (dorośli) oraz Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (dzieci).

Opieka nad chorym na hemofilię w HTC i HCTC nie ogranicza się do wydawania koncentratów czynników krzepnięcia do domu oraz ich wstrzykiwania na miejscu w przypadku ostrych krwawień. W ramach tej opieki należy m.in. regularnie oceniać stan narządu ruchu, przeprowadzać badania przesiewowe w kierunku inhibitora FVIII/FIX, monitorować wirusy przenoszone drogą krwi i produktów krwiopochodnych, leczyć powikłania samej skazy (np. zapalenie błony maziowej stawu, artropatię hemofilową), jak również walczyć z powikłaniami leczenia substytucyjnego (np. inhibitorem, wirusowym zapaleniem wątroby). Taka pełna opieka nad chorym na hemofilię wymaga współpracy HCTC z lekarzami innych specjalności, m.in. ortopedą, chirurgiem, specjalistą chorób zakaźnych, genetykiem, stomatologiem, także z psychologiem. Bardzo ważne jest instruowanie rodziców chorego dziecka, a później samego pacjenta o konieczności dbania o dostęp do żył obwodowych oraz nauczenie chorego samodzielnego wykonywania iniekcji dożylnych. U najmniejszych dzieci niezwykle konieczne jest założenie cewnika do żyły centralnej. Każdemu pacjentowi z wrodzoną skazą krwotoczną należy wydać legitymację, w której zawarte są informacje, m.in. na temat rodzaju wykrytej skazy i zalecanych leków hemostatycznych. W legitymacji należy podać adres i numer telefonu ośrodka sprawującego opiekę nad chorym. Pacjenci lub rodzice pacjentów winni prowadzić rejestr epizodów krwotocznych i wstrzyknięć koncentratów. Rejestr taki pozostaje do wglądu pracowników HTC i HCTC, w których także prowadzi się rejestry wydawanych pacjentom koncentratów.

Dzieci chore na hemofilię powinny chodzić do szkoły razem ze swoimi rówieśnikami. Najlepiej, jeśli koncentrat czynnika VIII lub IX jest przechowywany w szkole (dostarczony przez rodziców), gdyż w razie krwawienia lub urazu będzie szybko wstrzyknięty przez samego pacjenta lub pielęgniarkę.

### **Hemofilia A i B powikłana inhibitorem**

Mianem inhibitora lub krążącego antykoagulantu FVIII lub FIX określa się poliklonalne alloprzeciwciała, pojawiające się u części chorych na hemofilię A lub B w odpowiedzi na podawany dożylnie koncentrat FVIII lub FIX. Zatem inhibitor FVIII lub FIX u chorego na wrodzoną hemofilię nie jest powikłaniem samej choroby, lecz jej leczenia. Inhibitor wiąże i blokuje aktywność koagulacyjną FVIII lub FIX.

Zarówno czynniki genetyczne jak i środowiskowe wpływają na pojawienie się inhibitorów w hemofilii. Ryzyko wystąpienia inhibitorów w hemofilii A i B jest największe w przypadkach mutacji genu FVIII lub FIX całkowicie znoszących syntezę białka. Wśród potencjalnych środowiskowych czynników ryzyka wystąpienia inhibitora wymienia się m.in. wiek <6 miesięcy w chwili rozpoczęcia leczenia substytucyjnego, zakażenie lub szczepienie ochronne w chwili pierwszej infuzji koncentratu czynnika krzepnięcia, a także intensywne leczenie substytucyjne u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym lub z dużymi krwawieniami [19].

Ocenia się, że inhibitor FVIII pojawia się u około 30% pacjentów z ciężką hemofilią A i u 0,9–7% pacjentów z umiarkowaną i łagodną hemofilią A, zaś inhibitor FIX – u 1,5–3% wszystkich pacjentów z hemofilią B [20, 21, 22]. Powyższe dane liczbowe określają zapadalność na inhibitory. Częstość występowania inhibitorów w populacji chorych na hemofilię jest mniejsza niż zapadalność, gdyż niektóre inhibitory samoistnie zanikają, a inne udaje się wyeliminować dzięki immunotolerancji.

Większość inhibitorów w hemofilii A i B, niezależnie od ich stopnia ciężkości, pojawia się we wczesnym dzieciństwie, najczęściej w ciągu pierwszych 50 dni ekspozycji na koncentrat FVIII lub FIX. Tym niemniej, inhibitory mogą pojawić się w każdym wieku, a badania autorów angielskich wskazują, że drugi – po wczesnym dzieciństwie – okres zwiększonej zapadalności na inhibitory FVIII wśród chorych na hemofilię A przypada na 6 dekadę życia [20].

W zależności od siły odpowiedzi odpornościowej ustroju na wstrzykiwany dożylnie FVIII lub FIX, inhibitory dzieli się na silne i słabe, a pacjentów, odpowiednio na silnie i słabo reagujących na antygen

(high- i low- responders). Jeżeli maksymalne miano przeciwciał przeciwko FVIII/FIX przekracza 5 jednostek Bethesda w mililitrze (j.B./ml), to taki inhibitor określa się jako silny. Inhibitor, którego miano jest zawsze mniejsze niż 5 j.B./ml określa się mianem słabego. Im większe miano inhibitora tym szybsza inaktywacja FVIII lub FIX. Inhibitory o wysokim mianie stanowią ponad 50% wszystkich inhibitorów w hemofilii.

U pacjentów silnie odpowiadających na antygen, którym przez ponad 6–12 miesięcy nie wstrzykiwano niedoborowego czynnika krzepnięcia, miano inhibitora może ulec zmniejszeniu lub nawet zaniknąć. Jednak w ciągu 5–7 dni po ponownej ekspozycji na antygen, miano inhibitora wzrośnie powyżej 5 j.B./ml. Zjawisko to określa się mianem odpowiedzi anamnesticznej. U chorych słabo reagujących na antygen, odpowiedź anamnesticzna jest bardzo słaba lub całkowicie zniesiona.

Wystąpienie inhibitora u chorych na ciężką hemofilię nie wpływa na zwiększenie częstotliwości krwawień ani na zmianę ich najczęstszej lokalizacji. Jednakże obecność inhibitora utrudnia lub uniemożliwia leczenie substytucyjne krwawień, prowadząc m.in. do znacznie szybszego postępu artropatii hemofilowej w porównaniu do pacjentów bez inhibitora, z podobną częstością krwawień do stawów. W przeciwieństwie do inhibitorów FVIII, z obecnością których nie wiąże się skłonności do reakcji alergicznych, inhibitory FIX w ponad 50% przypadków prowadzą do wystąpienia objawów uczuleniowych, które niekiedy objawiają się jako ciężka reakcja anafilaktyczna [23]. W przypadku wystąpienia inhibitora w przebiegu łagodnej hemofilii zaczynają się pojawiać samoistne wylewy krwi, a aktywność niedoborowego czynnika krzepnięcia w osoczu chorego zazwyczaj zmniejsza się do wartości <1% normy.

Leczenie hemofilii powikłanej inhibitorem ma dwa cele: nadrzędnym jest trwała eliminacja inhibitora, zaś doraźnym – hamowanie krwawień. Pierwszy cel udaje się osiągnąć u części chorych poprzez zastosowanie tzw. immunotolerancji. Wybór sposobu postępowania w realizacji drugiego celu zależy od miana inhibitora, rodzaju odpowiedzi anamnesticznej i stopnia nasilenia krwawienia.

W latach 70. XX wieku zaobserwowano, że regularne wstrzyknięcia czynnika VIII mogą doprowadzić do powstania tolerancji odpornościowej (immune tolerance, IT) wobec FVIII, stanu równoznacznego z eliminacją inhibitora z krwiobiegu. Najczęściej stosowane protokoły wywołania IT wobec FVIII przedstawiono w Tabeli 7 [24, 25, 26, 27, 28]. U pacjenta, który wyeliminował inhibitor przeprowadza się badania farmakokinetyczne (PK). Osiągnięcie w badaniach PK czasu biologicznego półtrwania FVIII  $\geq 6$  h i stopnia jego odzyskania *in vivo* (recovery)  $\geq 66\%$  wartości przewidywanej przy braku odpowiedzi anamnesticznej po kolejnych ekspozycjach na FVIII, potwierdza uzyskanie stanu IT.

**Tabela 7.** Najczęściej stosowane protokoły wywołania tolerancji odpornościowej  
**Table 7.** Commonly used immune tolerance protocols

| Nazwa protokołu | Sposób stosowania  |
|-----------------|--|
| Bonn            | Faza 1<br>Czynnik VIII 100 - 150 j.m./kg co 12 h<br>FEIBA 50 - 100 j./kg co 12 h<br>Faza 2<br>Stopniowe zmniejszanie dawki od momentu znormalizowania T1/2<br>VIII:C |
| Van Creveld     | Dawka neutralizująca: 25 – 50 j.m./kg co 12 h przez 1 – 2 tygodnie<br>Dawka odczulająca: 25 j.m./kg co 48 h do uzyskania TI  |
| Inne            | Czynnik VIII 100-200 j.m./kg co 24 h   |

FEIBA (Baxter) – koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny; T1/2 – biologiczny czas półtrwania; VIII:C – aktywność koagulacyjna czynnika VIII; TI – tolerancja odpornościowa

Dane zawarte w międzynarodowych rejestrach IT pozwalają zidentyfikować korzystne i niekorzystne czynniki prognostyczne osiągnięcia stanu tolerancji odpornościowej w hemofilii A [26, 27, 28].



Pacjenci z korzystnymi czynnikami prognostycznymi to tacy, u których bezpośrednio przed włączeniem do programu IT miano inhibitora jest mniejsze niż  $<10$  j.B./ml, maksymalne miano historyczne wynosi  $<200$  j.B./ml, a od momentu wykrycia inhibitora do rozpoczęcia immunotolerancji upłynęło mniej niż 5 lat. Jak dotąd nie udało się ustalić wielkości optymalnej dawki FVIII w protokołach IT. Jednak większość autorów uważa, że u pacjentów z niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi (maksymalne miano historyczne  $>200$  j.B./ml i miano inhibitora bezpośrednio przed IT  $>10$  j.B./ml i/lub czas od wykrycia inhibitora do rozpoczęcia IT  $>5$  lat) minimalna dawka dobową FVIII powinna wynosić, co najmniej 200 j.m./kg. Ponieważ inhibitor pojawia się zwykle już po kilku pierwszych ekspozycjach na FVIII, do programów indukujących IT włącza się najczęściej małe dzieci. Wydaje się, że kilkuletnia zwłoka w inicjacji programu IT może wpłynąć niekorzystnie na szansę jej osiągnięcia. Innym argumentem przemawiającym za rozpoczynaniem leczenia indukującego IT u dzieci, jest znacznie mniejsze niż u dorosłych zużycie cz. VIII.

Doświadczenia ostatnich 15 lat potwierdziły wysoką skuteczność różnych programów wywoływania tolerancji odpornościowej w hemofilii A. U pacjentów z korzystnymi czynnikami rokowniczymi, odsetek powodzeń sięga 80–90%. Największe wady wszystkich protokołów IT, to ich bardzo wysoki koszt oraz długi, niekiedy kilkuletni okres stosowania. Dużym wyzwaniem dla pacjenta i jego rodziny jest konieczność codziennego dożylnego wstrzykiwania leku przez kilkanaście lub nawet kilkadziesiąt miesięcy.

Immunotolerancję stosuje się znacznie rzadziej w hemofilii B niż w hemofilii A. Po pierwsze, ekspozycja na FIX wywołuje u znacznej części pacjentów z hemofilią B powikłaną inhibitorem ciężkie objawy alergiczne, które wymuszają przerwanie immunotolerancji. Po drugie, immunotolerancja u chorych na hemofilię B często jest wiązana zespołem nerczycowym, który w części przypadków nie ustępuje samoistnie i wymaga przewlekłego leczenia immunosupresyjnego [29]. Dane piśmiennictwa wskazują na znaczny, sięgający nawet 85%, odsetek niepowodzeń IT w hemofilii B powikłanej inhibitorem FIX [30]. Z dostępnych opisów wynika, że zakres dawek FIX stosowanych do wywołania IT zawierał się w przedziale 43–200 j.m./kg/dzień [30].

**Tabela 8.** Leki hemostatyczne stosowane w profilaktyce i leczeniu krwawień w hemofilii A powikłanej inhibitorem czynnika VIII

**Table 8.** Haemostatic agents used in prophylaxis and treatment of bleeds in haemophilia A patients with factor VIII inhibitor

| Lek  | Najczęściej stosowane dawkowanie  |
|--|---|
| Koncentrat ludzkiego czynnika VIII   | 50–100 j./kg <i>i.v.</i> co 8–12 h lub w ciągłym wlewie dożylnym*                     |
| Desmopresyna <sup>#</sup> (Minirin, Ferring)   | 0,3–0,4 µg/kg (w 100 ml 0,9% NaCl) we wlewie dożylnym trwającym min. 30 min. co 24 h* |
| aPCC (Feiba, Baxter-Immuno)  | 50–100 j./kg <i>i.v.</i> co 8–12 h**  |
| rVIIa (NovoSeven, Novo Nordisk)  | 90–120 µg/kg <i>i.v.</i> co 2–4 h lub pojedyncza dawka 270 µg/kg <i>i.v.</i>          |
| Leczenie wspomagające:<br>• kwas traneksamowy <sup>##</sup> (Exacyl, Polfa Warszawa) | 15 mg/kg <i>p.o.</i> lub <i>i.v.</i> co 8 h (dawka dobową wynosi zazwyczaj 3×1,0 g)   |

\*) wskazane monitorowanie aktywności czynnika VIII w osoczu chorego

\*\*\*) maksymalna dawka dobową 200 j./kg

#) teoretycznie może okazać się skuteczna w łagodnej hemofilii A powikłanej inhibitorem, ale zawsze nieskuteczna w hemofilii ciężkiej

##) przeciwwskazany w leczeniu krwawień z dróg moczowych

aPCC – activated prothrombin complex concentrate, koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny; *i.v.* – dożylnie; *p.o.* – doustnie; rVIIa – rekombinowany aktywny czynnik VII

W zależności od sytuacji klinicznej, w profilaktyce i leczeniu krwawień u chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorem czynnika VIII stosuje się: koncentraty ludzkiego FVIII w zwiększonych dawkach, koncentraty aktywowanych czynników zespołu protrombiny (activated prothrombin complex concentrate, aPCC) i rekombinowany aktywny czynnik VII (rVIIa), a lekiem wspomagającym jest dość często antyfibrynolityk (Tabela 8) [31, 32]. Koncentraty aPCC i rVIIa indukują generację trombiny w osoczu chorych na hemofilię powikłaną inhibitorem, zapewniając hemostazę pomimo obecności inhibitora czynnika krzepnięcia VIII lub IX, dlatego są nazywane koncentratami omijającymi inhibitor (by-passing agents). Największą wadą koncentratów omijających inhibitor jest brak możliwości laboratoryjnego monitorowania ich skuteczności. Według danych piśmiennictwa desmopresyna jest skuteczna w hamowaniu krwawień u części chorych na łagodną hemofilię A powikłaną inhibitorem, ale nigdy u pacjentów z hemofilią ciężką [31].

U pacjentów silnie odpowiadających na antygen z aktualnie małym mianem inhibitora można zastosować z powodzeniem przez okres 5–7 dni, tj. do chwili ponownego zwiększenia miana inhibitora w osoczu w następstwie odpowiedzi anamnestycznej, koncentrat niedoborowego czynnika krzepnięcia. Postępowanie takie jest jednak usprawiedliwione wyłącznie w przypadku najcięższych krwawień [33]. Taktyka taka wynika z założenia, że koncentraty FVIII/FIX, podawane w odpowiednich dawkach u pacjentów z małym mianem inhibitora, skuteczniej hamują krwawienia niż *by-passing agents*. Jednak przez kilka-kilkanaście miesięcy po ekspozycji na antygen FVIII/FIX pacjenci z grupy *high-responders* wytwarzają duże ilości przeciwciał, które uniemożliwiają ponowne zastosowanie koncentratów niedoborowego czynnika krzepnięcia. Dlatego w przypadku krwawień o mniejszym nasileniu zaleca się w tej grupie chorych stosowanie koncentratów omijających inhibitor, które nie wywołują odpowiedzi anamnestycznej. W hemofilii B powikłanej inhibitorem należy unikać koncentratów FIX, jeżeli po ich zastosowaniu występują silne odczyny uczuleniowe. W takiej sytuacji leczeniem z wyboru jest rVIIa, gdyż aPCC zawiera czynnik IX. Mniejszym reakcjom alergicznym można zapobiegać poprzez premedykację lekami antyhistaminowymi i kortykosteroidami.

### Nabyta hemofilia A

Nabyta hemofilia A (acquired haemophilia, AH) jest ciężką skazą krwotoczną, wywoływaną przez nagle pojawiające się autoprzeciwciała upośledzające funkcję FVIII [34]. W przeciwieństwie do klasycznej hemofilii A, nabyta hemofilia występuje zarówno u kobiet jak i u mężczyzn. Choć przyczyna skłonności do krwawień w klasycznej i nabytej hemofilii jest taka sama – zmniejszona aktywność FVIII w osoczu chorego – to jednak obraz kliniczny obu jednostek chorobowych nie jest identyczny. O ile w klasycznej hemofilii typowe są samoistne krwawienia do stawów, to w AH najczęściej obserwuje się rozległe wynaczynienia krwi pod skórą oraz krwawienia śluzówkowe. Występują także krwawienia z ran po operacjach chirurgicznych i zabiegach ekstrakcji zębów oraz rozległe i bolesne krwiaki śródmięśniowe. Opisywano także występowanie wylewów krwi do przestrzeni zaotrzewnowej. Najbardziej dramatyczny przebieg mają krwawienia śródczaszkowe, których zazwyczaj nie udaje się w porę zahamować. Także kinetyka oddziaływań FVIII z autoprzeciwciałami obserwowana w AH jest odmienna od tej obserwowanej w klasycznej hemofilii powikłanej alloprzeciwciałami [35]. O ile w klasycznej hemofilii A alloprzeciwciała występujące w odpowiednim stężeniu całkowicie znoszą aktywność FVIII, o tyle w nabytej hemofilii, nawet przy bardzo dużym mianie autoprzeciwciał w osoczu chorego wykrywa się resztkową aktywność FVIII. Jednak ta kilkuprocentowa aktywność FVIII nie chroni pacjentów z AH przed ciężkimi krwawieniami. Autoprzeciwciała nie wiążą komplementu i nie powodują reakcji alergicznych.

Szacuje się, że roczna zapadalność na nabytą hemofilię wynosi 0,2–1 osób na milion mieszkańców, ale ze względu na częste pomyłki diagnostyczne, nie można wykluczyć, że statystyki te są zaniżone [34]. Choroba najczęściej pojawia się w 6–7 dekadzie życia. Nabyta hemofilia bardzo rzadko występuje u dzieci. W ponad połowie przypadków wystąpienie autoprzeciwciał przeciwko FVIII nie wiąże się

z żadną chorobą ani stanem klinicznym. Taką postać AH nazywa się idiopatyczną. Dość istotny odsetek (20%) pacjentów z nabytą hemofilią stanowią osoby ze współistniejącą chorobą autoimmunologiczną, najczęściej toczniem rumieniowatym układowym, ale także reumatoidalnym zapaleniem stawów, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, czy procesem limfoproliferacyjnym. W 10% przypadków AH wykrywa się złośliwy nowotwór, najczęściej rak płuca i gruczołu krokowego [36]. Szczególnie interesującą postacią choroby, stanowiącą 10% wszystkich przypadków AH, jest nabyta hemofilia występująca w ciąży lub – częściej – w okresie 3 miesięcy po porodzie [37]. Inhibitor związany z ciążą częściej pojawia się u pierwiastek i nie wykazuje tendencji do nawrotu w kolejnych ciążach; co ciekawe, autoprzeciwciała przeciwko FVIII pojawiające się w ciąży i połogu często samoistnie zanikają w ciągu 12–30 miesięcy od wystąpienia.

Zatem nabytą hemofilię należy podejrzewać u osoby nie wykazującej skłonności do krwawień przez większą część jej życia, u której nagle wystąpiły objawy ciężkiej skazy krwotocznej [34, 38]. Potwierdzeniem rozpoznania nabytej hemofilii jest wykazanie w testach laboratoryjnych obecności inhibitora czynnika VIII. Niestety testy te są dostępne wyłącznie w specjalistycznych laboratoriach hematologicznych. Stąd czas potrzebny do ustalenia rozpoznania niejednokrotnie niepokojąco się wydłuża, czego konsekwencją jest opóźnienie wdrożenia właściwego leczenia przeciwkrwotocznego, bardzo często warunkującego przeżycie chorego. Co gorsza, nierzadko, zanim dojdzie do ustalenia rozpoznania pacjent jest poddawany inwazyjnym zabiegom diagnostycznym lub operacjom chirurgicznym, których powikłaniem są trudne do opanowania krwotoki wymagające masywnych transfuzji krwi. Dlatego w każdym przypadku podejrzenia nabytej hemofilii należy jak najszybciej zasięgnąć opinii specjalisty w zakresie hemostazy. Z drugiej strony trzeba podkreślić, że jeśli mamy do czynienia z charakterystycznym dla AH obrazem klinicznym, to dysponując jedynie wynikami przesiewowych badań hemostazy możemy pokusić się o postawienie wstępnego rozpoznania nabytej hemofilii i wdrożyć odpowiednie leczenie przeciwkrwotoczne.

U pacjenta z AH stwierdza się przedłużenie APTT (zazwyczaj 2–3-krotne), przy prawidłowych wartościach czasów protrombinowego, trombinowego i krwawienia oraz prawidłowej liczbie płytek krwi i prawidłowej zawartości fibrynogenu. Taka konstelacja wyników badań występuje jeszcze tylko we wrodzonych niedoborach czynników krzepnięcia VIII, IX, XI i XII oraz w przypadku obecności w badanym osoczu antykoagulantu toczniowego, który jak wiadomo *in vivo* nie wywołuje skłonności do krwawień lecz predysponuje do zakrzepów. Jeśli przyczyną przedłużonego APTT jest obecność w próbce krwi heparyny niefrakcjonowanej, czas trombinowy jest bardzo przedłużony lub nieoznaczalny. Potwierdzeniem obecności antykoagulantu jest przedłużony APTT mieszaniny równych objętości osocza badanego i osocza prawidłowego (tzw. test korekcji). Następnie należy oznaczyć aktywność FVIII, która u zdrowych osób mieści się w przedziale 50–150% normy, zaś u pacjentów z AH – 0–15% normy. Ostatnim etapem laboratoryjnej diagnostyki inhibitora FVIII jest oznaczenie jego stężenia, czyli miana wyrażonego w j.B./ml. [34, 38].

Strategia postępowania z chorym na nabytą hemofilię obejmuje dwa główne cele: doraźny, którym jest leczenie i profilaktyka krwawień oraz długofalowy, polegający na eliminacji inhibitora. Zawsze należy pamiętać o możliwości współistnienia różnych chorób sprzyjających wystąpieniu nabytej hemofilii, których wykrycie i właściwe leczenie może mieć duże znaczenie dla dalszych losów chorego.

Najważniejszymi lekami stosowanymi w hamowaniu krwawień u pacjentów z AH są koncentraty aktywowanych czynników zespołu protrombiny i rekombinowanego aktywnego czynnika VII. Dawkowanie aPCC i rVIIa jest praktycznie takie samo jak w klasycznej hemofilii powikłanej inhibitorem. W celu eliminacji autoprzeciwciał przeciwko FVIII stosuje się leki immunosupresyjne. Przy braku danych pochodzących z randomizowanych prób klinicznych uważa się, że leczenie pierwszej linii obejmuje doustny prednison w dziennej dawce 1 mg/kg, stosowany w monoterapii, bądź w skojarzeniu z cyklofosfamidem (CTX) [34, 38]. Ten ostatni lek podaje się najczęściej doustnie w dawce dziennej 100–150 mg. Korzystną odpowiedź, wyrażającą się eliminacją inhibitora i normalizacją aktywności czynnika VIII w osoczu obserwuje się u 60–70% pacjentów otrzymujących jednocześnie prednison

i cyklofosfamid. U pacjentów, u których nie udało się wyeliminować inhibitora w ciągu 6–8 tygodni stosowania kortykosteroidu i CTX, można zastosować leki tzw. drugiej linii, do których zalicza się rituksimab, cyklosporynę A oraz inne leki immunosupresyjne i immunomodulujące. U kobiet w wieku rozrodczym należy unikać stosowania leków alkilujących (np. cyklofosfamidu). U kobiet w ciąży z AH zaleca się stosowanie samego kortykosteroidu lub w połączeniu z azatiopryną.

Niektórzy badacze uważają, że równoczesne stosowanie leków immunosupresyjnych i dożylnych wstrzyknięć koncentratu FVIII przyczynia się do skrócenia czasu potrzebnego do wyeliminowania inhibitora. Autorzy węgierscy osiągnęli eliminację inhibitora u 90% pacjentów z AH po 3 tygodniach stosowania koncentratu ludzkiego FVIII (30 j.m./kg co 24 h przez pierwszy tydzień, 20 j.m./kg co 24 h przez drugi i 15 j.m./kg co 24 h przez trzeci tydzień) w skojarzeniu cyklofosfamidem (200 mg *i.v.* co 24 h do łącznej dawki 2–3 g) i metylprednisolonem (100 mg *i.v.* co 24 h przez pierwszy tydzień i w stopniowo zmniejszających się dawkach przez kolejne dwa tygodnie) [39].

### **Choroba von Willebranda**

Choroba von Willebranda jest najczęstszą wrodzoną skazą krwotoczną, występującą u około 0,1% osób ogólnej populacji [40, 41]. Przyczyną VWD jest niedobór lub upośledzenie funkcji czynnika von Willebranda – glikoproteiny syntetyzowanej w komórkach śródbłónki naczyniowej i megakariocytach pod kontrolą genu znajdującego się na chromosomie 12, która w krwiobieg i w macierzy podśródbłonkowej występuje w postaci multimerów o ciężarze wahającym się od 500 do 10 000 kDa [42, 43]. Czynniki von Willebranda spełnia podwójną rolę w hemostazie. Po pierwsze, bierze udział w tworzeniu płytkowego czopu hemostatycznego, pośrednicząc w adhezji płytek krwi do podśródbłonkowej macierzy w miejscu uszkodzenia ściany naczyniowej. Po drugie, tworzy kompleks z czynnikiem krzepnięcia VIII, chroniąc go przed proteolityczną degradacją i przyspieszoną eliminacją z krwiobiegu.

Jak dotąd opisano ponad 250 mutacji w genie VWF odpowiedzialnych za wystąpienie choroby von Willebranda. Dziedzicząc się autosomalnie, VWD występuje u kobiet i mężczyzn. Obraz kliniczny VWD odzwierciedla podwójny defekt hemostazy występujący w tej chorobie. I tak, wyrazem zaburzeń adhezji płytek krwi do warstwy podśródbłonkowej, czyli upośledzenia hemostazy pierwotnej (wcześniejszej) są nadmierne krwawienia ze śluzówek, np. nosa i dróg rodnych, natomiast wtórny niedobór FVIII, a więc zaburzenie hemostazy późnej objawia się krwawieniami do tkanek miękkich. Znaczny niedobór FVIII objawia się skłonnością do występowania samoistnych wylewów krwi do stawów, co upodabnia VWD do ciężkiej hemofilii.

Wyróżnia się 3 główne typy choroby von Willebranda (Tabela 9). Typ 1 oznacza łagodny lub umiarkowany (10–40 j.m./dl = 10–40% normy) niedobór VWF, któremu zazwyczaj towarzyszy analogiczny niedobór FVIII. Ta postać VWD występuje najczęściej. Rzadziej spotyka się typ 2 choroby von Willebranda, którego przyczyną – w przeciwieństwie do typu 1 i 3 – nie jest defekt ilościowy lecz zaburzenie funkcji VWF. W typie 2 wyróżnia się cztery podtypy: 2A, 2B, 2M i 2N. Występujący najrzadziej typ 3 charakteryzuje ciężki niedobór lub całkowity brak VWF i zazwyczaj bardzo mała zawartość (<10 j.m./dl) FVIII. Klasyfikacja VWD dość dobrze odzwierciedla przebieg kliniczny choroby. Skaza krwotoczna jest najłagodniejsza w typie 1, zazwyczaj nieco cięższa w typie 2, zaś najcięższa w typie 3 choroby von Willebranda [43]. Jak dotąd nie stworzono klasyfikacji genetycznej choroby von Willebranda.

Najczęściej VWD objawia się nawracającymi krwotokami z nosa, krwawieniami z dziąseł, łatwym siniaczeniem i przedłużonymi krwawieniami z ran skóry. Typowe dla VWD są przedłużające się i obfite krwawienia miesiączkowe. Kobiety z chorobą von Willebranda są w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia krwotoku poporodowego. Zabiegi ekstrakcji zębów i operacje chirurgiczne – jeśli przeprowadzane bez odpowiedniego leczenia hemostatycznego – zazwyczaj są powikłane nadmiernym, nierzadko bardzo obfitym krwawieniem. U części pacjentów z VWD, zwłaszcza z typem 2 i 3 tej choroby, występują ciężkie, nawracające krwotoki z przewodu pokarmowego. U pacjentów tych często współistnieje zaburzenie budowy ściany drobnych naczyń w jelicie cienkim (angiodysplazja). Jak już

wcześniej o tym wspomniano, u osób z typem 3 VWD, dla którego typowe jest znacznie zmniejszenie aktywności FVIII w osoczu, mogą wystąpić samoistne krwawienia do stawów i do mięśni.

**Tabela 9.** Wybrane parametry laboratoryjne i klasyfikacja choroby von Willebranda  
**Table 9.** Selected lab parameters and classification of von Willebrand disease

| Typ VWD | Charakterystyka  | Czynnik VIII (n. 50–150j.m./dl) | VWF:Ag (n. 50–150j.m./dl) | VWF:RCo (n. 50–150j.m./dl) | RIPA*                              | Struktura multimerów w osoczu     |
|---------|--|---------------------------------|---------------------------|----------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|
| 1       | Niewielki ilościowy niedobór VWF                             | N lub ↓                         | ↓                         | ↓                          | ↓                                  | Prawidłowa                        |
| 2A      | Upośledzone oddziaływanie z płytkami krwi                    | N lub ↓                         | N lub ↓                   | ↓                          | ↓                                  | Brak HMWM i IMWM                  |
| 2B      | Zwiększone powinowactwo VWF do GPIIb płytek krwi             | N lub ↓                         | N lub ↓                   | ↓                          | ↑ przy niskim stężeniu ristocetyny | Brak HMWM i IMWM                  |
| 2M      | Upośledzone oddziaływanie z płytkami krwi bez niedoboru HMWM | N lub ↓                         | N lub ↓                   | ↓                          | ↓                                  | Prawidłowa                        |
| 2N      | Upośledzone wiązanie z czynnikiem VIII                       | ↓                               | N                         | N                          | N                                  | Prawidłowa                        |
| 3       | Znaczny lub całkowity niedobór VWF                           | ↓ lub brak                      | Nie-wykrywalny            | Nie-wykrywalny             | Nie-wykrywalna                     | Brak lub śladowa ilość multimerów |

\*) badanie przeprowadza się przy dwóch stężeniach ristocetyny 0,5 i 1,5 mg/ml

VWD – choroba von Willebranda, VWF:Ag – antygen czynnika von Willebranda, VWF:RCo – aktywność (kofaktora ristocetyny) czynnika von Willebranda, RIPA – aglutynacja płytek krwi indukowana przez ristocetynę, GPIIb – glikoproteina płytkowa Ib, N – wynik prawidłowy, ↓ – zmniejszona zawartość lub zmniejszony odsetek aglutynujących płytek krwi w teście RIPA, ↑ – zwiększona zawartość lub zwiększony odsetek aglutynujących płytek krwi w teście RIPA, HMWM – wielkoząsteczkowe multimery (czynnika von Willebranda), IMWM – multimery o pośrednim ciężarze (czynnika von Willebranda)

Ostateczne rozpoznanie typu i podtypu VWD opiera się na wynikach badań laboratoryjnych [43]. Przesiewowe testy hemostazy takie, jak pomiary czasu krwawienia lub czasu okluzji w aparacie PFA-100 (platelet function analyzer, Simens) wraz z pomiarem czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji są zbyt mało czułe by ich prawidłowe wartości pozwalały wykluczyć chorobę von Willebranda. Rozpoznanie trzech typów VWD opiera się na 3 testach, przeprowadzanych w próbce osocza pacjenta: 1) pomiarze zawartości antygeny czynnika von Willebranda (VWF:Ag), 2) pomiarze aktywności kofaktora ristocetyny (VWF:RCo) tego czynnika oraz 3) oznaczeniu aktywności czynnika VIII (Tabela 9). Aktywność kofaktora ristocetyny oznacza zdolność zawartego w badanym osoczu VWF do wiązania z glikoproteiną płytkową  $Ib\alpha$  za pośrednictwem antybiotyku ristocetyny. Do rozpoznania podtypów typu 2 VWD konieczne jest przeprowadzenie dodatkowych testów takich, jak np. pomiar aglutynacji płytek krwi pod wpływem różnych stężeń ristocetyny (RIPA) w osoczu bogatopłytkowym, rozdział elektroforetyczny multimetrów VWF na żelu agarozowym z oceną ich struktury, zdolność badanego VWF do wiązania czynnika VIII. Wykrycie typu i podtypu VWD ma decydujące znaczenie dla wyboru odpowiedniego sposobu leczenia.

W leczeniu krwawień u pacjentów z VWD wykorzystuje się obecnie przede wszystkim dwa leki: desmopresynę i liofilizowane koncentraty czynników krzepnięcia krwi. Desmopresynę podaje się w takiej samej dawce jak w łagodnej hemofilii A. DDAVP nie wywiera działania oksyocynowego i nie jest przeciwwskazana w niepowikłanej ciąży [44]. Tym nie mniej w ciąży powinno się ją stosować z ostrożnością, monitorując bilans płynów i zawartość sodu. Desmopresyna przenika do mleka tylko w minimalnej ilości, więc może być podawana matce karmiącej.

We wszystkich przypadkach typu 3 VWD, ale także w znacznym odsetku typu 2 tej choroby desmopresyna jest klinicznie nieskuteczna (ziarnistości Weibel-Palade nie zawierają VWF w ogóle lub zawierają VWF o silnie zaburzonej strukturze i funkcji). Co więcej, podanie DDAVP u pacjentów z podtypem 2B choroby von Willebranda może prowadzić do istotnej klinicznie małopłytkowości. U części pacjentów po podaniu desmopresyny obserwuje się objawy niepożądane, które niekiedy wymuszają odstawienie leku. Ponadto niektórzy pacjenci z typem 1 VWD wykazują oporność na DDAVP. W powyższych sytuacjach stosuje się koncentraty czynnika von Willebranda [44].

Dawkowanie koncentratów i czas trwania substytucji zależy od sytuacji klinicznej [45]. Na opakowaniu podana jest liczba jednostek międzynarodowych (j.m.) FVIII i/lub liczba j.m. VWF:RCo zawartych w danym koncentracie. Dawka koncentratu wyrażona w j.m. FVIII i j.m. VWF:RCo jest praktycznie taka sama, albowiem stopień odzyskania *in vivo* FVIII i VWF:RCo jest bardzo zbliżony [11, 12, 13]. Wstrzyknięcie 1 j.m. VWF:RCo lub 1 j.m. FVIII/kg mc. powoduje wzrost zawartości obu czynników w osoczu biorcy przeciętnie o 2 j.m./dl. Na przykład, jeśli osobie o masie ciała 50 kg wstrzykniemy 1000 j.m. (20 j.m./kg mc.) koncentratu, w którym stosunek FVIII do VWF:RCo wynosi 1:1, to zawartość zarówno FVIII, jak i VWF:RCo w osoczu pacjenta wzrośnie o 40 j.m./dl. Jeśli zachodzi konieczność częstych wstrzyknięć koncentratu przez kolejne dni, jak to ma miejsce np. u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym, to należy uważnie monitorować oba parametry. Wynika to z różnicy czasów ich półtrwania w krwiobiegu chorych na VWD, który dla FVIII wynosi aż 24–26 h (po wstrzyknięciu VWF, czas półtrwania endogennego FVIII ulega stopniowemu wydłużeniu), a dla aktywności kofaktora ristocetyny zaledwie 8–10 h. Warto podkreślić, że niebezpieczeństwo dla biorcy koncentratu tkwi nie tylko w stosowaniu zbyt małych dawek skutkujących niedostateczną prewencją krwawień, ale także w podawaniu dawek zbyt dużych, których wynikiem może być kumulacja FVIII w krwiobiegu. Przy aktywności FVIII w osoczu >200 j.m./dl realne staje się zagrożenie powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi. Dawkowanie koncentratów u pacjentów z VWD przedstawiono w Tabeli 10.

**Tabela 10.** Przeciętne dawki koncentratów zawierających czynnik VIII i czynnik von Willebranda w profilaktyce i leczeniu krwawień u osób ze znacznie zmniejszoną zawartością czynnika VIII i VWF:RCo (<10 j.m./dl)

**Table 10.** Average dosages of factor VIII/von Willebrand factor concentrates used for prophylaxis and treatment of bleeds in subjects with severely reduced factor VIII and ristocetin cofactor activities (<10 IU/dl)

| Sytuacja kliniczna                            | Dawka (j.m./kg) czynnika VIII lub VWF:RCo | Częstość wstrzyknięć   | Pożądana aktywność w osoczu biorcy czynnika VIII lub VWF:RCo (j.m./dl) |
|---|---|--|--|
| Duży zabieg operacyjny lub poważne krwawienie | Przed operacją: 50<br>Następnie: 25–40    | Bolus przed operacją i następnie co 12–24 h do zagojenia rany (zazwyczaj 5–10 dni) | Najniższa aktywność w ciągu doby (nadir) >50                           |
| Mały zabieg operacyjny                        | Około 40                                  | Bolus przed operacją i następnie co 24–48 h do zagojenia rany (zazwyczaj 2–4 dni)  | Nadir >30  |
| Ekstrakcja zęba                               | Około 30                                  | Tylko jeden bolus bezpośrednio przed zabiegiem                                     | Utrzymywać >50 przez 12 h  |
| Mniejsze krwawienie                           | 25  | W razie potrzeby powtarzać co 24 h   | >30 do zatrzymania krwawienia  |
| Poród   | 40  | Co 24 h  | >50 w dniu porodu i przez 3–4 dni po porodzie                          |

VWF:RCo – aktywność (kofaktora ristocetyny) czynnika von Willebranda, j.m. – jednostka międzynarodowa

Ocenia się, że u około 10% pacjentów z typem 3 VWD, otrzymujących wielokrotne przetoczenia koncentratów FVIII/VWF w dużych dawkach pojawiają się alloprzeciwciała, które tworzą kompleksy immunologiczne z VWF, neutralizując jego aktywność [44]. Obecność alloprzeciwciał przeciwko czynnikowi von Willebranda stanowi przeciwwskazanie do stosowania koncentratów zawierających VWF, albowiem wynikiem ich przetoczenia może być ciężka reakcja anafilaktyczna spowodowana aktywacją układu dopełniacza. Dlatego w leczeniu krwawień u pacjentów dotkniętych tym powikłaniem zaleca się rekombinowany czynnik VIII (rVIII) nie zawierający VWF. Ponieważ przy braku VWF czas półtrwania FVIII jest bardzo krótki, najlepiej podawać rVIII w dużych dawkach w ciągłym wlewie dożylnym. Nieliczne dane piśmiennictwa wskazują, że w opisywanej sytuacji, alternatywą dla rVIII może być rekombinowany aktywny czynnik VII.

Bardzo pożyteczne w hamowaniu krwawień śluzówkowych u osób z chorobą von Willebranda są leki antyfibrynolityczne. Dawkowanie kwasu aminokapronowego i traneksamowego jest takie samo jak u chorych na hemofilię. W celu opanowania nadmiernych krwawień miesięczkowych u kobiet z VWD często sięga się po preparaty zawierające estrogeny i progestageny. Ponieważ skuteczność preparatów hormonalnych została udokumentowana we wszystkich typach VWD, wydaje się, że ich korzystny wpływ wynika głównie ze zmniejszenia ukrwienia endometrium, choć należy zwrócić uwagę, że u kobiet z typem 1 i 2 VWD, preparaty estrogenowo-progestagenne powodują także zwiększenie zawartości FVIII i VWF w osoczu.

## PIŚMIENNICTWO

1. White G.C. II, Rosendaal F., Aledort L.M., Lusher J.M., Rothschild C., Ingerslev J. On behalf of factor VIII and factor IX Subcommittee. Definitions in haemophilia. Recommendations of the Scientific Subcommittee on Factor VIII and Factor IX of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb. Haemost.* 2001; **85**: 560.
2. Hollestelle M.J., Thinnis T., Crain K. Tissue distribution of factor VIII gene expression in vivo: a closer look. *Thromb. Haemost.* 2001; **86**: 855-861.
3. Gitschier J., Wood W.I., Goralka T.M., Wion K.L., Chen E.Y., Eaton D.H., Vehar G.A., Capon D.J., Lawn R.M. Characterization of the human factor VIII gene. *Nature* 1984; **312**: 326-330.
4. Lakich D, Kazazian H.H. Jr, Antonarakis S.E, Gitschier J. Inversions disrupting the factor VIII gene are a common cause of severe haemophilia A. *Nat Genet* 1993; **5**: 236-241.
5. Bagnall R.D, Waseem N, Green P.M, Giannelli F. Recurrent inversion breaking intron 1 of the factor VIII gene is a frequent cause of severe haemophilia A. *Blood* 2002; **99**: 168-174.
6. Kaufman R.J. Cellular processing of factors VIII and IX. W: *Textbook of Hemophilia* (red. Lee C.A., Berntorp E.E., Hoots K.W.). Blackwell Publishing, Oxford 2005; 5-12.
7. Green P.M. Hemophilia B – molecular basis. W: *Textbook of Hemophilia* (red. Lee C.A., Berntorp E.E., Hoots K.W.). Blackwell Publishing, Oxford 2005; 91-96.
8. Plug I, Mauser-Bunschoten P, Brocker-Vriends A.H.J.T. Bleeding in carriers of hemophilia. *Blood* 2006; **108**: 52-56.
9. Windyga J, Łopaciuk S, Stefańska E. i wsp. Hemofilia i pokrewne skazy krwotoczne w Polsce. *Pol Arch Med Wew* 2004; **112**: 1197-1202.
10. White B, Ryan C. Work-up of a bleeding adult. W: *Textbook of Hemophilia* (red. Lee C.A., Berntorp E.E., Hoots K.W.). Blackwell Publishing, Oxford 2005; 13-18.
11. Barrowcliffe T.W. Standardization of FVIII & FIX assays. *Haemophilia* 2003; **9**: 397-402.
12. Key N.S, Negrier C. Coagulation factor concentrates: past, present, and future. *Lancet* 2007; **370**: 439-448.
13. Windyga J, Chojnowski K, Klukowska A, Łętowska M, Mital A, Podolak-Dawidziak M, Zdziarska J, Zawilska K. w imieniu Grupy Roboczej ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów. Polskie zalecenia postępowania we wrodzonych skazach krwotocznych na tle niedoboru czynników krzepnięcia. Część I: Zasady postępowania w hemofilii A i B. *Acta Haematol Pol* 2008; **39**: 537-564.

14. Bolton-Maggs P.H.B, Stobart K, Smyth R.L. Evidence-based treatment of haemophilia. *Haemophilia* 2004; **10** (supl. 4): 20-24.
15. Castaman G. Desmopressin for the treatment of haemophilia. *Haemophilia* 2008; **14** (supl. 1): 15-20.
16. Tengborn L. Fibrinolytic inhibitors in the management of bleeding disorders. World Federation of Haemophilia, 2007. Publikacja dostępna na stronie internetowej [www.wfh.org](http://www.wfh.org).
17. Pipe S.W, Valentino L.A. Optimizing outcomes for patients with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2007; **13** (supl. 4): 1-16.
18. Colvin B.T, Astermark J, Fischer K. i wsp. European principles of haemophilia care. *Haemophilia* 2008; **14**: 361-374.
19. Astermark J. Basic aspects of inhibitors to factors VIII and IX and the influence of non-genetic risk factors. *Haemophilia* 2006; **12** (supl. 6): 8-14.
20. Hay C.R.M. The epidemiology of factor VIII inhibitors. *Haemophilia* 2006; **12** (supl. 6): 23-29.
21. DiMichele D. Inhibitor development in haemophilia B: an orphan disease in need of attention. *British Journal of Haematology* 2007; **138**: 305-315.
22. Warrier I. Inhibitors in haemophilia B. W: *Textbook of Hemophilia* (red. C. Lee, E. Berntorp i K. Hoots). Blackwell Publishing, Oxford 2005; 97-100.
23. Thorland E.C, Dost J.B, Lusher J.M, Warrier I, Shapiro A, Koerper M.A, DiMichele D, Westman J, Key N.S, Sommer S.S. Anaphylactic response to FIX replacement therapy in haemophilia B patients: complete gene deletions confer the highest risk. *Haemophilia* 1999; **5**: 101-105.
24. Brackmann HH, Oldenburg J, Schwaab R. Immune tolerance for the treatment of factor VIII inhibitors – twenty years of the Bonn Protocol. *Vox Sang* 1996; **70**: 30-35.
25. Mauser-Bunschoten EP, Niewenhuis HK, Roosendaal G, van den Berg HM. Low-dose immune tolerance induction in haemophilia A patients with inhibitors. *Blood* 1995; **86**: 983-988.
26. Mariani G, Kroner BL. International Immune Tolerance Registry, 1997 update. *Vox Sang* 1999; **77**: 25-27.
27. Lenk H and the Study Group of German Haemophilia Centres. The German National Immune Tolerance Registry, 1997 update. *Vox Sang* 1999; **77**: 28-30.
28. DiMichele DM, Kroner B and the North American Immune Tolerance Study Group. The North American Immune Tolerance Registry: practices, outcomes, outcome predictors. *Thromb. Haemost.* 2002; **87**: 52-57.
29. Ewenstein B.M, Takemoto C, Warrier I, Luster J, Saidi P, Eisele J, Ettinger L.J, DiMichele D. Nephrotic syndrome as a complication of immune tolerance in haemophilia B. *Blood* 1997; **89**: 1115-1116.
30. DiMichele D.M, Hoots W.K, Pipe S.W, Rivard G.E, Santagostino E. International workshop on immune tolerance induction: consensus recommendations. *Haemophilia* 2007; **13** (supl. 1): 1-22.
31. Negrier C, Dargaud Y, Bordet J.C. Basic aspects of bypassing agents. *Haemophilia* 2006; **12** (supl. 6): 48-53.
32. Astermark J, Rocino A, von Depka M, van den Berg H.M, Gringeri A, Mantovani L.G, Morado M, Garrido R.P, Schiavoni M, Villar A, Windyga J. Current use of by-passing agents in Europe in the management of acute bleeds in patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia* 2007; **13**: 38-45.
33. Kasper C.K. Diagnosis and management of inhibitors to factors VIII and IX. World Federation of Haemophilia 2004. Publikacja dostępna na stronie internetowej [www.wfh.org](http://www.wfh.org).
34. Buczma A, Windyga J. Nabyta hemofilia. *Pol. Arch. Med. Wew.* 2007; **5-6**: 241-245.
35. Prescott R, Nakai H, Saenko E.L et al. The inhibitor antibody response is more complex in hemophilia A patients than in most nonhemophiliacs with factor VIII autoantibodies. *Blood* 1997; **89**: 3663-3671.
36. Sallah S, Wan J.Y. Inhibitors against factor VIII in patients with cancer. Analysis of 41 patients. *Cancer* 2001; **91**: 1067-1074.
37. Michiels J.J. Acquired hemophilia in women postpartum: clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Clin Appl Thromb Haemost.* 2000; **6**: 82-86.
38. Collins P.W, Percy C.L. Advances in the understanding of acquired haemophilia: implications for clinical practice. *Br J Haematol* 2009; **148**: 183-194.
39. Nemes L, Pitlik E. Ten years experience with immune tolerance induction therapy in acquired hemophilia. *Haematologica* 2003; **88** (supl. 12): 64-68.
40. Rodeghiero F, Castaman G, Dini E. Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease. *Blood* 1987; **69**: 454-459.
41. Tosetto A, Castaman G, Rodeghiero F. Evidence-based diagnosis of type 1 von Willebrand disease: a Bayes theorem approach. *Blood* 2008; **111**: 3998-4003.



42. Federici A.B. The factor VIII/von Willebrand factor complex: Basic and clinical issues. *Haematologica* 2003; **88** (suppl. 9): 3-12.
43. Laffan M, Bron S.A, Collins P.W. et al. The diagnosis of von Willebrand disease: a guideline from the UK Haemophilia Centres Doctors' Organization. *Haemophilia* 2004; **10**: 199-217.
44. Mannucci P.M. Treatment of von Willebrand's disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; **351**: 683-694.
45. Windyga J. Czynnik von Willebranda – funkcje biologiczne i zastosowanie w leczeniu. *Ordynator Leków* 2007; **7**: 16-21.

Praca wpłynęła do Redakcji 22.03.2010 r. i została zakwalifikowana do druku 25.03.2010 r.

**Adres Autora:**

Klinika Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych  
Instytutu Hematologii i Transfuzjologii  
ul. I. Gandhi 14  
02-776 Warszawa  
tel. 22 3496158  
Fax. 22 3496159  
e-mail: jwindyga@ihit.waw.pl