

Journal of Transfusion Medicine

ISSN 1689-6017
e-ISSN 2080-1505

Rok 2021, tom 14, nr 4

Guidelines for the management of acquired hemophilia A in elderly patients

Wytyczne postępowania w nabytej hemofilii A u chorych w podeszłym wieku

Jerzy Windyga, Beata Baran, Edyta Odnoczko, Tomasz Grodzicki

Blood transfusion service in Poland in 2020

Działalność jednostek organizacyjnych służby krwi w Polsce w 2020 roku

Aleksandra Rosiek, Anna Nieradkiewicz, Elżbieta Lachert, Jolanta Antoniewicz-Papis, Paulina Goczyńska, Ryszard Poglód, Magdalena Łętowska

Fibrin glues — the current state of knowledge

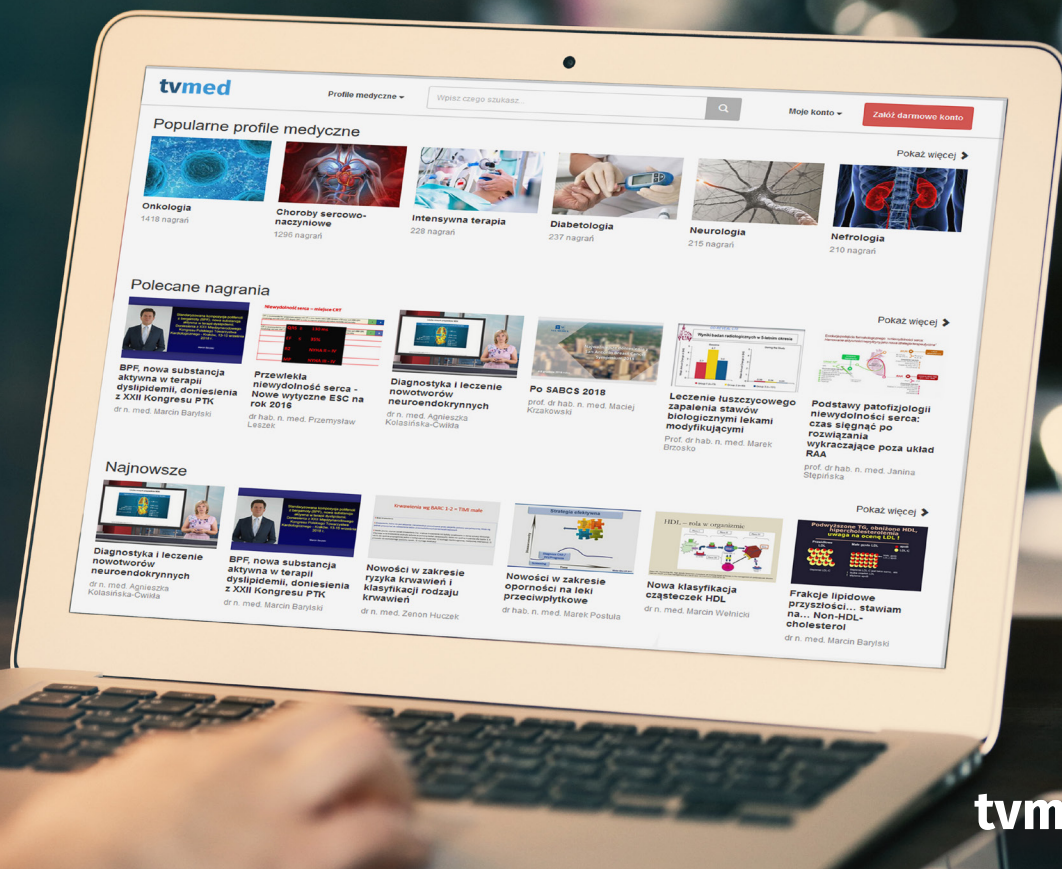
Kleje fibrynowe — aktualny stan wiedzy

Paulina Goczyńska, Joanna Lasocka, Elżbieta Lachert

Diagnostics and treatment of prolonged menstrual bleedings in girls with von Willebrand disease

Krwotoczne miesiączki a postępowanie w przypadku dziewczynek z chorobą von Willebranda

Paweł Łaguna, Andrzej Mital



tvmed | OGLĄDAJ
TERAZ

MULTIMEDIALNA PLATFORMA WIEDZY MEDYCZNEJ

tvmed

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

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

www.tvmed.pl

Haemate® P – zawsze, gdy Maria potrzebuje go najbardziej



25 tysięcy podań leku rocznie na całym świecie.
35 lat doświadczeń popartych dowodami w skutecznej kontroli krwawień.
Sprawdzone rozwiązanie dla Twojego pacjenta z chorobą von Willebranda.

HAEMATE® P – ZŁOTY STANDARD W LECZENIU CHOROBY VON WILLEBRANDA¹⁻⁵

PONAD 35 LAT HAEMATE® P – ZŁOTY STANDARD W LECZENIU CHOROBY VON WILLEBRANDA¹⁻⁵

- ▶ Duża skuteczność, oceniona jako **doskonała / dobra** u 95-100% pacjentów leczonych z powodu choroby von Willebranda (VWD)⁶
- ▶ Duża skuteczność w leczeniu **na żądanie oraz w profilaktyce i profilaktyce okołozabiegowej**⁶⁻¹⁰
- ▶ Duża zawartość czynnika von Willebranda (VWF/FVIII = 2,4/1)^{3,11} **minimalizuje ryzyko akumulacji czynnika VIII**^{5,12,13}
- ▶ **Duża zawartość multimerów czynnika von Willebranda o wysokiej masie cząsteczkowej**, zbliżonej do zawartości w ludzkim osoczu^{1,2}, związana jest z wysoką aktywnością kofaktora rystocetyny (VWF:RCo), wiązania kolagenu (VWF:CB) oraz prawidłową hemostazą^{4,14}
- ▶ Może być **skutecznie stosowany w postępowaniu z chorym na hemofilię powikłaną inhibitorem**, poprzez indukcję tolerancji immunologicznej (*immune tolerance induction, ITI*)^{15,16}
- ▶ Skuteczny w **nabytej postaci choroby von Willebranda**^{5,17}

1. Bertorp E. *European Journal of Haematology* 2008; 80 (Suppl. 70), 3-35. 2. Bertorp E. *Thrombosis Research* 2009; 124(Suppl. 1): S11-S14. 3. Miesbach W. et al. *Thrombosis Research* 2015; 135: 479-484. 4. Budde U. et al. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 2006; 32(6): 626-635. 5. Mittal A. *Acta Haematol Pol* 2017; 48(2): 125-129. 6. Lillicrap D. et al. *Thrombosis and Haemostasis* 2002; 87: 224-230. 7. Federici et al. *Haematologica* 2007; 92: 944-95. 8. Lethagen S. et al. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2007; 5: 1420-1430. 9. Coppola A. et al. *Haemophilia* 2006; 12(1): 90-4. 10. Gill J. C. et al. *Haemophilia* 2011; 17: 895-905. 11. Charakterystyka Produktu Leczniczego Haemate P. 12. Raquet E. et al. *Haemophilia* 2011; 17: 808-814. 13. Raquet E. et al. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2015; 26(5): 515-521. 14. Mannucci P. M. et al. *New Eng J of Medicine* 2004; 351: 683-694. 15. Escuriola Ettingshausen C., Kreuz W. *Haemophilia* 2014; 20: 333-339. 16. Rothschild C. et al. *Haemophilia* 2013; 19: 281-286. 17. Frank RD. et al. *Am J Hematol* 2002; 70: 64-71.

SKRÓCONA INFORMACJA O PRODUKCIE LECZNICZYM

Nazwa produktu leczniczego: Haemate P 250 j.m FVIII/600 j.m. VWF, Haemate P 500 j.m FVIII/1200 j.m VWF, Haemate P 1000 j.m. FVIII/2400 j.m VWF . **Skład jakościowy i ilościowy:** Każda fiolka produktu Haemate P 250 /600 j.m. zawiera nominalnie: 250 j.m. ludzkiego VIII czynnika krzepnięcia krwi (FVIII), 600 j.m. ludzkiego czynnika von Willebranda (VWF). Po rekonstytucji w 5 ml wody do wstrzykiwań roztwór zawiera 50 j.m./ml FVIII i 120 j.m./ml VWF. Każda fiolka produktu Haemate P 500/1200 j.m. zawiera nominalnie: 500 j.m. FVIII, 1200 j.m. VWF. Po rekonstytucji w 10 ml wody do wstrzykiwań roztwór zawiera 50 j.m./ml FVIII i 120 j.m./ml VWF. Każda fiolka produktu Haemate P 1000/2400 j.m. zawiera nominalnie: 1000 j.m. FVIII, 2400 j.m. VWF. Po rekonstytucji w 15 ml wody do wstrzykiwań roztwór zawiera 66,6 j.m./ml FVIII i 160 j.m./ml VWF. Moc czynnika VIII (j.m.) określa się przy użyciu metody chromogennej zgodnej z Farmakopeą Europejską. Swoista aktywność FVIII wynosi około 2-6 j.m. czynnika VIII/mg białka. Moc czynnika VWF (j.m.) jest mierzona zgodnie z aktywnością kofaktora ristocetyny (VWF:RCO) w porównaniu do Międzynarodowego Wzorca (WHO) dla koncentratu czynnika von Willebranda. Swoista aktywność VWF Haemate P wynosi ok. 5 – 17 j.m. VWF:RCO/mg białka. Haemate P jest wytwarzany z ludzkiego osocza. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Sód: Haemate P 250/600 j.m. oraz Haemate P 500 /1200 j.m. zawiera około 113 mmol/l (2,6 mg/ml), Haemate P 1000 /2400 j.m. zawiera około 150 mmol/l (3,5 mg/ml). **Postać farmaceutyczna:** Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji. Biały proszek i bezbarwny, klarowny rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / infuzji. **Wskazania do stosowania:** **Choroba von Willebranda (VWD):** Profilaktyka i leczenie krwotoków lub krwawień powstających w trakcie zabiegów operacyjnych w przypadkach, gdy leczenie desmopresyną (DDAVP) jest nieskuteczne lub przeciwwskazane. **Hemofilia A (wrodzony niedobór VIII czynnika):** Profilaktyka i leczenie krwawień u pacjentów z hemofilią A. Produkt może być stosowany w terapii nabytego niedoboru VIII czynnika oraz w leczeniu pacjentów, u których występują przeciwciała przeciw VIII czynnikowi. **Dawkowanie i sposób podawania:** Leczenie VWD i hemofilii A wymaga nadzoru lekarza doświadczonego w leczeniu zaburzeń hemostatycznych. **Dawkowanie:** **Choroba von Willebranda:** Ważne, aby obliczać dawkę używając podanej liczby jednostek międzynarodowych (j.m.) VWF:RCo. Zazwyczaj 1 j.m./kg VWF:RCo podnosi poziom VWF:RCo w krwioobiegu o 0,02 j.m./ml (2%). Powinno się osiągnąć poziomy VWF:RCo rzędu > 0,6 j.m./ml (60%) i FVIII:C rzędu > 0,4 j.m./ml (40%). Zazwyczaj do uzyskania hemostazy zaleca się 40-80 j.m. czynnika von Willebranda (VWF:RCO)/kg i 20-40 j.m. FVIII:C/kg m.c. Może zaistnieć konieczność podania wstępnej dawki 80 j.m./kg czynnika von Willebranda, szczególnie u pacjentów chorych na 3 typ choroby von Willebranda, gdzie utrzymanie odpowiednich poziomów może wymagać większych dawek, niż w przypadku innych typów choroby von Willebranda. **Profilaktyka krwotoku w przypadku operacji lub ciężkiego urazu:** W celach profilaktyki nadmiernych krwawień podczas lub po operacji podawanie preparatu należy rozpocząć 1-2 godz. przed zabiegiem operacyjnym. Następnie należy powtarzać podawanie określonej dawki co 12-24 godz. Dawka i długość leczenia zależą od klinicznego stanu pacjenta, typu i wielkości krwawienia oraz poziomów VWF:RCo i FVIII:C. Stosując produkt z czynnikiem Willebranda, zawierający VIII czynnik, lekarz prowadzący powinien być świadom, że długotrwałe leczenie preparatem może spowodować nadmierny wzrost poziomu FVIII:C. Po 24-48 godz. leczenia, w celu uniknięcia niekontrolowanego wzrostu poziomu FVIII:C należy rozważyć zmniejszenie dawek i/lub wydłużenie okresu pomiędzy podaniem kolejnych dawek. **Dzieci i młodzież:** Dawkowanie u dzieci jest uzależnione od masy ciała. Ogólnie rzecz biorąc, należy postępować wg tych samych zasad, co w przypadku dawkowania u osób dorosłych. Częstotliwość podawania powinna zależeć od klinicznej skuteczności leku u danego pacjenta. **Hemofilia A:** W czasie leczenia należy właściwie oznaczyć poziomy VIII czynnika w celu odmierzenia właściwej dawki, która ma być podana pacjentowi oraz częstotliwości powtarzanych wlewów. Reakcje poszczególnych pacjentów na VIII czynnik mogą być zróżnicowane, z uwagi na różne poziomy odzysku oraz różne czasy półtrwania. Dawkowanie w oparciu o masę ciała może wymagać dostosowania w przypadku pacjentów z nadwagą lub niedowagą. Szczególnie w przypadku poważniejszych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest dokładne monitorowanie terapii substytucyjnej poprzez kontrolę procesu krzepnięcia (poziom aktywności VIII czynnika w osoczu). Pacjenci powinni być obserwowani pod kątem pojawienia się u nich inhibitorów VIII czynnika. Dawkowanie i czas trwania terapii zastępczej są zależne od tego, jak duży jest niedobór VIII czynnika od lokalizacji i zakresu krwawienia oraz od stanu klinicznego danego pacjenta. Ważne, aby obliczać dawkę używając podanej liczby jednostek międzynarodowych (j.m.) VWF:RCo. Liczba podanych jednostek VIII czynnika wyraża się w jednostkach międzynarodowych (j.m.), związanych z obecną normą WHO, dotyczącą produktów zawierających VIII czynnik. Działanie VIII czynnika w osoczu jest wyrażone jako procent (w odniesieniu do normalnego osocza ludzkiego) lub w jednostkach międzynarodowych (w odniesieniu do międzynarodowej normy dot. VIII czynnika w osoczu). Jedna j.m. aktywności VIII czynnika jest równa ilości VIII czynnika w jednym ml normalnego ludzkiego osocza. **Leczenie na żądanie:** Przeliczenie wymaganej dawki VIII czynnika opiera się na empirycznym stwierdzeniu, że 1 j.m. VIII czynnika na 1 kg masy ciała zwiększa aktywność osoczewego VIII czynnika o ok. 2% normalnego działania (2 j.m./dl). Wymagane dawkowanie przeliczane jest wg następującego wzoru: **Wymagana liczba jednostek = masa ciała [kg] x pożądany wzrost poziomu VIII czynnika [% lub j.m./dl] x 0,5.** Ilość wymagana do podania oraz częstotliwość podawania należy zawsze uzależnić od skuteczności klinicznej leku u poszczególnych pacjentów. W razie wystąpienia następujących przypadków krwawienia, aktywność VIII czynnika nie powinna spaść poniżej podanych wartości dla aktywności w osoczu (w % lub j.m./dl) w odpowiadającym okresie. W przypadku krwawień i operacji chirurgicznych dawkowanie preparatu można oprzeć na wytycznych podanych w tabelce w pkt. 4.2 Charakterystyki Produktu Leczniczego (CHPL). **Profilaktyka:** W celach profilaktyki długoterminowej krwawień u pacjentów z ostrą postacią hemofilii A - zwyczajowa dawka wynosi 20 do 40 j.m. VIII czynnika na kg masy ciała co 2-3 dni. W niektórych przypadkach, szczególnie u pacjentów w młodym wieku, konieczne jest podawanie tego czynnika częściej lub w większych dawkach.. Brak danych pochodzących z badań klinicznych, dotyczących dawkowania Haemate P u dzieci. **Sposób podawania:** Do podawania dożylnego. Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6. CHPL. Produkt po rekonstytucji, a przed podaniem należy ogrzać do temperatury pokojowej lub temperatury ciała. Wstrzykiwać dożylnie powoli, tempo infuzji/wstrzyknięcia dostosować do stanu pacjenta. Produkt po wprowadzeniu do strzykawki, powinien zostać użyty natychmiast. W przypadku gdy należy podać większą ilość produktu może on zostać podany w postaci infuzji. W tym celu należy przenieść produkt po rekonstytucji do odpowiedniego zestawu do wlewów. Tempo wstrzyknięcia lub infuzji nie powinno przekraczać 4 ml/min. Należy obserwować pacjenta w czasie podawania leku. Jeśli wystąpi jakokolwiek reakcja niepożądana, która może być związana z podaniem Haemate P tempo podawania należy zmniejszyć lub wstrzymać podawanie, w zależności od stanu klinicznego pacjenta. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** W celu polepszenia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych, nazwa oraz numer serii podawanego produktu powinny być odnotowane. **Nadwrażliwość** Możliwe jest wystąpienie reakcji nadwrażliwości typu alergicznego. W przypadku wystąpienia tych objawów należy przerwać natychmiast podawanie produktu i skontaktować się z lekarzem. Pacjentów należy poinformować o wczesnych sygnałach nadwrażliwości, jak pokrzywka, uogólniona pokrzywka, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, spadek ciśnienia tętniczego i anafilaksja. W przypadku wstrząsu należy przestrzegać aktualnych wytycznych dotyczących terapii wstrząsu. Haemate 250 j.m FVIII/600 j.m VWF zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na fiolkę, więc można uznać iż jest zasadniczo „wolny od sodu”. Haemate 500 j.m FVIII/1200 j.m VWF zawiera 26 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 1,3% zalecanej przez WHO maksymalnej dziennej dawki 2 g sodu dla osoby dorosłej. Haemate 1000 j.m FVIII/2400 j.m VWF zawiera 52,5 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 2,6% zalecanej przez WHO maksymalnej dziennej dawki 2 g sodu dla osoby dorosłej. **Choroba von Willebranda:** Istnieje ryzyko powikłań zakrzepowych z zatorom płuc włącznie, szczególnie u pacjentów, u których stwierdzono czynniki ryzyka kliniczne lub morfologiczne (np. okresy okołoperacyjne bez prowadzenia profilaktyki przeciwzakrzepowej, przedłużające się unieruchomienia, otyłość, przedawkowanie, nowotwór). W

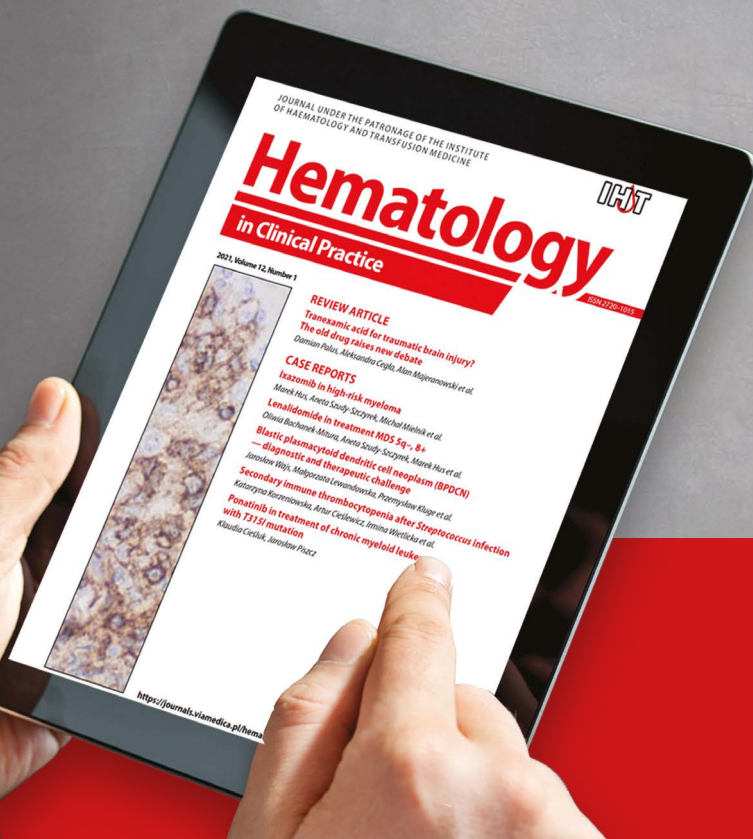
związku z tym pacjentów znajdujących się w grupie ryzyka należy obserwować na okoliczność wczesnych objawów zakrzepicy. Należy rozpocząć profilaktykę żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych, zgodnie z aktualnymi zaleceniami. Podając pacjentowi produkt VWF lekarz prowadzący powinien być świadom, że długotrwałe leczenie może spowodować nadmierny wzrost FVIII:C. U pacjentów otrzymujących produkty VWF zawierające czynnik FVIII, należy badać poziom FVIII:C w osoczu w celu niedopuszczenia do utrzymujących się nadmiernych poziomów FVIII:C w osoczu, ponieważ mogą one zwiększać ryzyko zakrzepicy. Należy rozważyć włączenie środków przeciwzakrzepowych. U pacjentów chorujących na chorobę von Willebranda (VWD), zwłaszcza typ 3 choroby, mogą pojawić się neutralizujące przeciwciała (inhibitory) przeciwko VWF. Jeśli nie uzyskano oczekiwanych poziomów aktywności VWR:RCO, lub jeśli krwawienie nie zostało zatrzymane właściwą dawką, należy przeprowadzić test w kierunku obecności inhibitora VWF. U pacjentów z wysokimi poziomami inhibitora terapia może być nieskuteczna i należy rozważyć inne opcje leczenia. **Hemofilia A, Inhibitory:** Wytwarzanie neutralizujących przeciwciał (inhibitorów) przeciw czynnikowi VIII jest znanym powikłaniem w leczeniu osób z hemofilią typu A. Inhibitory te są zazwyczaj immunoglobulinami IgG skierowanymi przeciwko aktywności prokoagulacyjnej czynnika VIII, którą oznacza się w jednostkach Bethesda (Bethesda Units = BU) na mililitr osocza stosując test zmodyfikowany. Ryzyko wytworzenia inhibitorów jest zależne od ciężkości choroby oraz okresu ekspozycji na czynnik VIII, przy czym ryzyko to jest najwyższe podczas pierwszych 50 dni ekspozycji, , ale trwa ono przez całe życie, chociaż pojawia się niezbyt często. Istotność kliniczna wytwarzania inhibitorów będzie zależała od miana inhibitorów, przy czym , stwarzają mniejsze ryzyko niewystarczającej odpowiedzi klinicznej niż inhibitory o wysokim mianie. Ogólnie, wszyscy pacjenci leczeni produktami czynnika krzepnięcia VIII muszą być dokładnie monitorowani, pod względem wytwarzania inhibitorów, poprzez obserwacje stanu klinicznego i ocenę badań laboratoryjnych. Jeśli pomimo zastosowania odpowiedniej dawki nie udaje się osiągnąć oczekiwanego poziomu aktywności czynnika VIII w osoczu lub nie można opanować krwawienia, należy wykonać badanie oceniające obecność inhibitorów czynnika VIII. U pacjentów ze znaczną aktywnością inhibitora leczenie czynnikiem VIII może być nieskuteczne i należy rozważyć inne możliwości terapii. Leczenie takich pacjentów należy prowadzić pod kierunkiem lekarzy doświadczonych w leczeniu hemofilii i inhibitorów czynnika VIII.. **Ocena bezpieczeństwa pod kątem zanieczyszczeń wirusowych:** Standardowe środki stosowane w celu przeciwdziałania zakażeniom, wynikającym ze stosowania produktów leczniczych przygotowanych z krwi i osocza ludzkiego, obejmują właściwy dobór dawców, badanie poszczególnych donacji oraz puli osocza na obecność swoistych markerów zakażenia oraz stosowanie procedur inaktywacji/usuwania wirusów na etapie produkcji. Mimo tego, stosując terapię przy użyciu środków farmaceutycznych produkowanych na bazie ludzkiej krwi lub osocza nie da się całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia czynników zakaźnych. Dotyczy to także nieznanymi lub niedawno poznanych wirusów i innych patogenów. Wyżej wspomniane metody są uważane za skuteczne w stosunku do zapobiegania przenoszeniu wirusów otoczkowych, takich jak wirus ludzkiego niedoboru odporności (HIV), wirus zapalenia wątroby typu B (HBV) i wirus zapalenia wątroby typu C (HCV) oraz do takich wirusów bezotoczkowych jak wirus zapalenia wątroby typu A (HAV). Podjęte środki mogą mieć ograniczoną skuteczność wobec wirusów bezotoczkowych, takich jak parwowirus B19. Zakażenie parwowirusem B19 może mieć poważne skutki dla kobiet w ciąży (zakażenie płodu) i osób z niedoborem odporności lub zwiększoną erytropoezą (np. anemia hemolityczna). Należy rozważyć szczepienie (zapalenie wątroby typu A i B) w przypadku pacjentów, którzy regularnie/okresowo otrzymują produkty FVIII/VWF wytworzone na bazie ludzkiego osocza.. **Wpływ na płodność, ciążę i laktację:** Badania na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu na reprodukcję z użyciem Haemate P nie były prowadzone. **Choroba von Willebranda:** Inaczej jest w przypadku choroby VWB z uwagi na jej dziedziczność autosomalną. Kobiety są w tym przypadku nawet bardziej narażone niż mężczyźni, z powodu występowania u nich dodatkowych krwawień powodujących ryzyko, jak menstruacja, ciąża, poród, urodzenie dziecka czy komplikacje ginekologiczne. Na podstawie doświadczeń gromadzonych po wprowadzeniu preparatu na rynek zaleca się substytucję VWF w leczeniu i profilaktyce silnych krwawień. Brak badań klinicznych dotyczących terapii substytucyjnej VWF u kobiet w ciąży lub karmiących. **Hemofilia A:** Z uwagi na rzadkie występowanie hemofilii A u kobiet brak badań dotyczących stosowania VIII czynnika podczas ciąży i karmienia piersią. W związku z tym VWF i FVIII powinny być stosowane podczas ciąży i laktacji tylko jeżeli istnieją wyraźne wskazania. Haemate P nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. **Działania niepożądane:** Poniższe dane na temat działań niepożądanych są oparte na doświadczeniach zebranych po wprowadzeniu produktu na rynek. Podczas leczenia Haemate P u młodzieży i dorosłych mogą wystąpić następujące działania niepożądane: reakcje nadwrażliwości lub alergiczne, epizody zakrzepowo-zatorowe oraz gorączka. Ponadto u pacjentów może dojść do powstania inhibitorów FVIII i VWF. Działania niepożądane obserwowane bardzo rzadko (< 1/10 000): inhibicja czynnika VWF, gorączka, nadwrażliwość (reakcje alergiczne), zakrzepica, epizody zakrzepowo-zatorowe; częstość nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych): hiperwoleミア, hemoliza. Inhibicja czynnika FVIII u pacjentów uprzednio leczonych - niezbyt często (> 1/1 000 do < 1/100), u pacjentów uprzednio nieleczonych: bardzo często: (≥ 1/10); częstotliwość opiera się na badaniach wszystkich produktów FVIII, które obejmowały pacjentów z ciężką hemofilią typu A. Opis wybranych reakcji niepożądanych: Jeśli niezbędne jest podawanie dużych dawek lub częste podawanie, lub gdy obecne są inhibitory lub w przypadku opieki przed- i pooperacyjnej, wszystkich pacjentów należy obserwować w kierunku hiperwolemii. Ponadto pacjentów z grupami krwi A, B i AB należy obserwować w kierunku objawów hemolizy wewnątrznaczyniowej i/lub zmniejszających się wartości hematokrytu. Bardzo rzadkie przypadki gorączki. Bardzo rzadko może wystąpić nadwrażliwość lub reakcje alergiczne (które mogą obejmować obrzęk naczynioruchowy, uczucie pieczenia i klucia w miejscu iniekcji, dreszcze, zaczerwienienie twarzy, pokrzywka uogólniona, ból głowy, skórny objaw alergiczny (pokrzywka), spadek ciśnienia tętniczego, letarg, nudności, niepokój, tachykardia, ucisk w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech), które w niektórych przypadkach mogą doprowadzić do ostrej anafilaksji (w tym wstrząsu). U pacjentów cierpiących na VWD, zwłaszcza typ 3 choroby, mogą bardzo rzadko pojawić się neutralizujące przeciwciała (inhibitory) przeciwko VWF. Objawem obecności inhibitorów jest niewystarczająca reakcja kliniczna. Przeciwciała wytrącają się i mogą pojawić się przy reakcjach anafilaktycznych. W związku z tym pacjenci, u których zaobserwowano reakcję anafilaktyczną powinni być poddani badaniu na obecność inhibitora. W takich przypadkach zaleca się kontakt ze specjalistycznym ośrodkiem leczenia hemofilii. Bardzo rzadko istnieje ryzyko epizodów zakrzepowych / zakrzepowo-zatorowych (z zatorowością płucną włącznie). U pacjentów otrzymujących produkty VWF utrzymujące się nadmierne poziomy FVIII:C w osoczu mogą zwiększyć ryzyko powikłań zakrzepowych. Wytwarzanie przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) może występować u pacjentów z hemofilią A leczonych czynnikiem VIII, w tym produktem leczniczym Haemate P. Jeżeli wystąpią takie inhibitory, może się to objawiać jako niewystarczająca odpowiedź kliniczna. W takich przypadkach zaleca się kontakt ze specjalistycznym ośrodkiem leczenia hemofilii. Częstość, rodzaj i nasilenie reakcji niepożądanych u dzieci są porównywalne, jak u dorosłych. Nie zarejestrowano objawów przedawkowania VWF i FVIII. Jednakże nie można wykluczyć ryzyka zakrzepicy w przypadku zastosowania nadzwyczaj wysokich dawek, zwłaszcza produktów VWF zawierających FVIII w wysokim stężeniu. **Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania:** Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Nie zamrażać. Przechowywać fiolki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem. **Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania patrz pkt. 6.6 ChPL. **Podmiot odpowiedzialny:** CSL Behring GmbH, Emil-von-Behring Str. 76, 35041 Marburg, Niemcy. **Numerzy pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:** 4699; 4700; 4701. przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. **Kategoria dostępności:** Produkt leczniczy stosowany w lecznictwie zamkniętym L.z. **Uwaga:** Przed zastosowaniem leku należy zapoznać się z aktualną CHPL dostępną u przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego: CSL Behring sp. z o.o., ul. A. Branickiego 17, 02-972 Warszawa, tel.: +48 22 213 22 65, faks.: +48 22 213 22 69.**

Hematology

in Clinical Practice

The quarterly is under the patronage of the Institute of Haematology and Transfusion Medicine

Editor-in-Chief
Professor Iwona Hus MD, PhD



- Original articles
- Review articles
- Case reports

Order online subscription
Download on a phone, tablet
or computer



20-0818.014.003

https://journals.viamedica.pl/hematology_in_clinical_practice



Journal of Transfusion Medicine

Rok 2021, tom 14, nr 4

ISSN 1689-6017
e-ISSN 2080-1505

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

Rada Naukowa:

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

Journal of Transfusion Medicine (ISSN 1689–6017, eISSN 2080-1505) jest czasopismem wydawanym cztery razy w roku przez VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k., ul. Świętokrzyska 73, 80–180 Gdańsk, tel.: 58 320 94 94; faks: 58 320 94 60; e-mail: viamedica@viamedica.pl; www.viamedica.pl

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

Adres Redakcji:

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

Zasady edycji i informacje dla autorów zamieszczono na stronie www.jtm.viamedica.pl

Prenumerata w wersji elektronicznej jest bezpłatna
https://journals.viamedica.pl/journal_of_transfusion_medicine/about/subscriptions

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

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

Czasopismo jest indeksowane w bazach CrossRef, EBSCO, Free Medical Journals, Google Scholar, Głównej Biblioteki Lekarskiej, Index Copernicus (70,61), Ministerstwa Edukacji i Nauki (20), Polskiej Bibliografii Naukowej, Ulrich's Periodicals Directory, WorldCat.

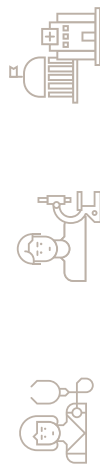


Rodzaje testów w ofercie Roche

Szerokie portfolio produktów do diagnozowania **SARS-CoV-2**, aby zapewnić wykonanie właściwego testu w określonych okolicznościach.



PCR



- Test RT-PCR do wykrywania RNA wirusa SARS-CoV-2



- Test RT-PCR do wykrywania RNA wirusa SARS-CoV-2 oraz RNA wirusa grypy typu A/B



Tylko do badań naukowych, nie do diagnozowania indywidualnych pacjentów.

- Test RT-PCR do wykrywania mutacji wirusa SARS-CoV-2



Walka z SARS-CoV-2



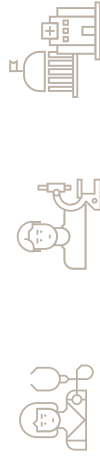
Antygen



- Testy antygenowe do wykrywania SARS-CoV-2 oraz różnicowania SARS-CoV-2 i grypy typu A/B



Przeciwiata



- Test do wykrywania przeciwciał skierowanych przeciwko białku nukleokapsydu, badanie jakościowe



- Test do wykrywania przeciwciał skierowanych przeciwko białku kolca (S - ang. spike protein), badanie ilościowe



© 2021 Roche Diagnostics Polska

Roche Diagnostics Polska Sp. z o.o.
ul. Bobrowiecka 8
00-728 Warszawa
22 481 55 55
polska.diagnostics@roche.com



Journal of Transfusion Medicine

2021, tom 14, nr 4

ISSN 1689-6017
e-ISSN 2080-1505

CONTENTS

GUIDELINES

Guidelines for the management of acquired hemophilia A in elderly patients

Jerzy Windyga, Beata Baran,
Edyta Odnoczek, Tomasz Grodzicki 137

ORIGINAL ARTICLE

Blood transfusion service in Poland in 2020

Aleksandra Rosiek, Anna Nieradkiewicz,
Elżbieta Lachert,
Jolanta Antoniewicz-Papis,
Paulina Goczyńska, Ryszard Pogód,
Magdalena Łętowska 176

REVIEW ARTICLE

Fibrin glues — the current state of knowledge

Paulina Goczyńska, Joanna Lasocka,
Elżbieta Lachert 214

CASE REPORT

Diagnostics and treatment of prolonged menstrual bleedings in girls with von Willebrand disease

Paweł Łąguna, Andrzej Mital 238

SPIS TREŚCI

WYTYCZNE

Wytyczne postępowania w nabytej hemofilii A u chorych w podeszłym wieku

Jerzy Windyga, Beata Baran,
Edyta Odnoczek, Tomasz Grodzicki 156

ARTYKUŁ ORYGINALNY

Działalność jednostek organizacyjnych służby krwi w Polsce w 2020 roku

Aleksandra Rosiek, Anna Nieradkiewicz,
Elżbieta Lachert,
Jolanta Antoniewicz-Papis,
Paulina Goczyńska, Ryszard Pogód,
Magdalena Łętowska 194

ARTYKUŁ POGLĄDOWY

Kleje fibrynowe — aktualny stan wiedzy

Paulina Goczyńska, Joanna Lasocka,
Elżbieta Lachert 225

ARTYKUŁ KAZUISTYCZNY

Krwotoczne miesiączki a postępowanie w przypadku dziewczynek z chorobą von Willebranda

Paweł Łąguna, Andrzej Mital 242



Dear Authors and Readers,

Please welcome the 4th/2021 issue of Journal of Transfusion Medicine, which is also the 53rd issue since the beginning of our editorial activity as well as the 10th issue in the Polish/English formula.

The decision of 2019 made together with ViaMedica — to publish all manuscripts in both Polish and English language versions — has contributed to promotion of the Journal of Transfusion Medicine on the international forum and has gained attention of more healthcare professionals and broader scientific community.

We like to think that the two-language formula has marked the new chapter in our editorial activity. We also believe that more Authors will feel encouraged to make their contribution. We are looking forward to new submissions, either in Polish or English. The Editors take care of the translation of all submitted manuscripts.

I would also like to extend a warm thank you to all the Authors, Reviewers and Editors for their time and effort invested in maintaining the high standard of our journal. Thank you all very much!

In the name of the Editorial Board and myself, I wish you all the best for the coming Christmas and the New Year 2022. I sincerely hope 2022 will be better than 2021!

*prof. dr hab. n. med. Magdalena Łętowska
Redaktor Naczelny*



Szanowni Państwo,

Oddajemy do rąk Naszych Czytelników 4. numer Journal of Transfusion Medicine przygotowany w 2021 roku, który jest jednocześnie 53. numerem, licząc od początku naszej działalności edytorskiej. Jest to zarazem 10. numer wydany w formule dwujęzycznej.

Mamy nadzieję, że podjęta w 2019 roku — wspólnie z wydawnictwem Via Medica — decyzja o publikowaniu wszystkich nadsyłanych prac w dwóch wersjach językowych: polskiej i angielskiej, przyczyniła się do poszerzenia grona odbiorców naszego kwartalnika, jego zaistnieniu na arenie międzynarodowej oraz zwiększenia oddziaływania na środowisko naukowe.



Uważamy, że w ten sposób został otwarty nowy rozdział w historii naszego czasopisma zachęcający szersze grono Autorów, w tym również zagranicznych, do publikowania prac na naszych łamach. Autorzy mogą nadsyłać prace w języku polskim i/lub w angielskim; tłumaczenie pozostaje po stronie Wydawcy. Serdecznie zachęcamy do współpracy.

Zbliża się koniec roku, dlatego pragnę wyrazić gorące podziękowanie wszystkim Autorom, Recenzentom i Redaktorom, którzy swoją codzienną pracą i zaangażowaniem przyczyniają się do wysokiego poziomu merytorycznego naszego czasopisma. Dziękuję wszystkim Państwu bardzo serdecznie!

W imieniu Redakcji oraz własnym pragnę złożyć Państwu najserdeczniejsze życzenia zdrowych Świąt Bożego Narodzenia oraz wszelkiej pomyślności w Nowym Roku. Niech 2022 rok da nam wszystkim więcej radości niż 2021 rok!

*prof. dr hab. n. med. Magdalena Łętowska
Redaktor Naczelny*

Guidelines for the management of acquired hemophilia A in elderly patients

Jerzy Windyga^{1, 2} , Beata Baran² , Edyta Odnoczko² , Tomasz Grodzicki³ 

¹Department of Disorders of Hemostasis and Internal Diseases, Institute of Hematology and Transfusion Medicine, Warsaw

²Department of Hemostasis and Metabolic Disorders, Institute of Hematology and Transfusion Medicine, Warsaw

³Department of Internal Medicine and Gerontology, Collegium Medicum of Jagiellonian University, Krakow

Summary

Acquired hemophilia A is an autoimmune disease caused by antibodies against coagulation factor VIII (FVIII). These antibodies, called circulating FVIII anticoagulant or FVIII inhibitor, reduce plasma FVIII activity, which results in excessive bleeding. Acquired hemophilia A is classified as severe hemorrhagic disorder. Typical for this disease are extensive subcutaneous spontaneous blood extravasations, intramuscular and retroperitoneal hematomas, and post-traumatic bleeds, including post-surgery bleeding. In approximately 30% of cases, acquired hemophilia A is initially manifested merely by minor bleeding, which may be often overlooked by physician, but as long as FVIII inhibitor is detected, patient is at risk of severe, sometimes fatal, hemorrhage. Acquired hemophilia A is most common in people aged 60–90 years. Patients in this age group often take anticoagulants, antiplatelet and non-steroidal anti-inflammatory drugs, and bruising and purpura are relatively common among them, so acquired hemophilia A can easily be overlooked. On the other hand, the delay in the diagnosis of the disorder may result in delayed initiation of hemostatic treatment and elimination of the FVIII inhibitor, which puts the patient at risk of premature death. The aim of this publication is to present the principles of diagnosis of acquired hemophilia A, the use of hemostatic drugs to inhibit and prevent bleeding, and immunosuppressive drugs to eliminate the FVIII inhibitor in elderly patients.

Key words: acquired hemophilia A, the elderly, factor VIII, circulating anticoagulant, acquired hemorrhagic diathesis

J. Transf. Med. 2021; 14: 137–155

Introduction

Acquired hemophilia A (AHA) is an autoimmune bleeding disorder caused by antibodies against endogenous factor VIII (FVIII). These antibodies, referred to as the circulating FVIII anticoagulant

or FVIII inhibitor, reduce plasma FVIII activity and cause excessive bleeding. Unlike congenital hemophilia A, caused by *F8* gene mutation on the X chromosome (men suffer from the disorder; women carry the mutant gene) AHA occurs in both men and women [1].

Correspondence address: prof. dr hab. n. med. Jerzy Windyga, Department of Disorders of Hemostasis and Internal Diseases, Institute of Hematology and Transfusion Medicine in Warsaw, Department of Hemostasis and Metabolic Disorders, Institute of Hematology and Transfusion Medicine in Warsaw, I. Gandhi Street 14, 02-776 Warsaw, e-mail: jwindyga@ihit.waw.pl

Translation: dr n. med. Dariusz Stencel

This article is available in open access under Creative Commons Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) license, allowing to download articles and share them with others as long as they credit the authors and the publisher, but without permission to change them in any way or use them commercially.

Acquired hemophilia A is classified as severe hemorrhagic disorder. Typical symptoms of AHA include extensive subcutaneous spontaneous extravasation, intramuscular and retroperitoneal hematomas, and post-traumatic bleeding, including post-surgery bleeds. In about 30% of cases, AHA initially manifests only with minor bleeding, which may often be overlooked by the physician. However, as long as the FVIII inhibitor is detected, the patient is at risk of severe, often fatal, hemorrhage [1]. In the 1980s, AHA mortality was estimated at 42% [2]. Fortunately, effective treatment regimens for AHA are now available and can quickly control bleeding, eliminate the FVIII inhibitor, and reduce overall mortality to $\leq 12\%$ [2].

In the studies conducted almost two decades ago, the AHA prevalence was annually estimated at about 1.5 per million people, but the latest studies indicate that it may be even 2–3 fold higher [3, 4]. In about 50% of cases, AHA coexists with other diseases, mainly autoimmune and neoplastic diseases, clinical conditions such as pregnancy, especially puerperium, and less frequently AHA is associated with drug intake [1]. In the remaining 50% of cases, AHA is not associated with any other diseases or clinical conditions; this form is referred to as idiopathic AHA [1].

The diagnosis of AHA is based on the clinical manifestation and the results of laboratory tests which demonstrate isolated prolongation of activated partial thromboplastin time (APTT), presence of circulating anticoagulant, decreased plasma FVIII activity and presence of anti-FVIII antibodies in the patient plasma in Bethesda assay.

Acquired hemophilia A is most common in people aged 60–90 years [1, 4]. Patients in this age group often take anticoagulants, antiplatelet and non-steroidal anti-inflammatory drugs, and bruising and purpura are relatively common among them, so acquired hemophilia A can easily be overlooked. On the other hand, the delay in the diagnosis of this disease may result in delayed initiation of hemostatic treatment and elimination of the FVIII inhibitor, which puts the patient at risk of premature death.

The aim of this publication is to present the principles of diagnosis of acquired hemophilia A, the use of hemostatic drugs to inhibit and prevent bleeding, and immunosuppressive drugs to eliminate the FVIII inhibitor in elderly patients.

Elderly population

The population of elderly people in Poland is on the increase. Although there is some discussion about the age to be considered “old”, taking into

account the health condition of the Polish population, there is consensus that elderly people are over 60. The number of 60-year-olds in Poland (and older) is now approaching 10 million, with almost 25% being over 75. Notably, the analyzes of the Central Statistical Office (GUS) indicate that in the next 30 years, the number of people in this age group is expected to increase by about 30%. This means that in 2050 the number of people aged 75 or more will exceed 5 million [5].

Since the 7th decade of life, we observe the onset of aging symptoms in the sphere of biology, psychology and changes in the social and economic status. Proper identification of the risks associated with aging is an in-depth assessment in all of the above-mentioned areas [6].

From a biological point of view, the aging process can be defined as a diminished ability to maintain homeostasis as result of impaired cell and organ function associated with accumulation of morphotic and functional changes. As a result, there is an insufficient compensatory reaction to stimuli that are often unnoticeable at an earlier age. For example, even a short-term hospitalization or a change in the environment of healthy elderly person may lead to a loss of fitness or trigger an acute confusional state called delirium. Regardless of the aforementioned consequences of physiological aging, in the elderly, several comorbidities often occur simultaneously (over 60% of people have four chronic diseases), resulting in polypharmacy [7]. Moreover, in old age the consequences of past events, such as physical and mental injuries, surgical operations, chemotherapy, radiation therapy, exposure to stress and environmental pollution may accumulate.

In the Polish population, approximately 50% of people aged 80 or more require support in everyday activities, such as movement, eating or dressing. Moreover, the vast majority have difficulties in following medical recommendations, they need assistance in shopping or managing money. Over 90% of people at this age do not use the Internet, which makes telemedicine inaccessible for them. Diseases, often mild in young people are associated with a very high risk in the elderly. For example, infection with the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), which is most often mild in children and young people, in 80-year-olds is severe and associated with a mortality rate of more than 60%.

The epidemiological POLSENIOR-1 and POLSENIOR-2 studies provide, i.a. data on signs and symptoms, which may indicate AHA in elderly

patients. These include anemia and coagulation disorders, as well as diseases conducive to the occurrence of AHA, e.g. malignant tumors and autoimmune diseases. The studies show a potential difficulty in the differential diagnosis of AHA due to the frequent use of antiplatelet and anticoagulant drugs by the elderly. Such drugs increase the risk of bleeding just as corticosteroids, which increase the fragility of blood vessels as manifested by subcutaneous hemorrhages [8].

The incidence rate of AHA increases with age, which is inextricably linked with oncological diseases. In Poland, neoplasms are responsible for about 38% of deaths in the group of people aged 65–75 years and over 12% of deaths in people over 85 years of age [5]. Data from the United States show that the risk of developing cancer after the age of 70 exceeds 32% in men and 25% in women.

Some autoimmune diseases are also more common in the elderly. For example, the average age at diagnosis of giant cell arteritis (GCA) is 75 years, and the incidence of polymyalgia rheumatica (PMR) increases linearly with age up to the 10th decade of life. Arthritis is also most common in people over 60. Age-related immune dysfunctions are responsible for the aging process due to impaired response to pro-inflammatory factors (inflammaging), but may also induce autoaggressive diseases, including AHA [9]. Thymic involution is considered the main cause of the decreased number of naive T-cell, which favors the development of neoplastic diseases and a lower response to vaccines. It cannot be ruled out however, that individual history of immune responses produced by individuals during their lifetime, referred to as “immunobiography” is significant. In the old age, there is a continuous increase in the production of pro-inflammatory cytokines, which reduces the immune system’s potential to respond to the inflammatory factors.

Pathophysiology of acquired hemophilia A

The underlying cause of AHA are immune system disorders leading to the production of antibodies that inhibit FVIII activity [10]. The mechanisms responsible for the impairment of the immune system in AHA are not yet fully explained. The result of plasma FVIII deficiency is a reduction in thrombin production with subsequent disturbances in normal fibrin clot formation at the site of vascular injury, which is manifested by a tendency to excessive bleeding, i.e. a hemorrhagic diathesis.

The autoantibodies present in AHA are a mixture of polyclonal IgG1 and IgG4 immunoglobulins G subclasses, with IgG4 mainly contributing to the inhibition of FVIII coagulation activity. The major epitopes for autoantibodies are found in the A2, A3 and C2 domains of FVIII. Anti-C2 antibodies inhibit the interaction of FVIII with phospholipids as well as impair the binding of FVIII to von Willebrand factor (VWF). On the other hand, anti-A2 and anti-A3 antibodies impede the binding of FVIII to factor X (FX) and active factor IX (FIXa), respectively [11]. Antibodies interacting with other FVIII domains may be clinically “mute” or impair FVIII activity by mechanisms other than those mentioned above [12]. For example, antibodies against the B domain may accelerate FVIII clearance.

The kinetics of the interaction between FVIII and autoantibodies in AHA is different from the interaction of FVIII with alloantibodies in congenital hemophilia A complicated by the presence of an FVIII inhibitor. In congenital hemophilia A, alloantibodies completely eliminate plasma FVIII activity (linear type 1 kinetics). In AHA, even with a very high autoantibody titer, residual plasma FVIII activity is detected (the so-called nonlinear kinetics of type 2), which, however, does not protect patients with AHA from heavy bleeding [13]. The complex kinetics of the interaction between autoantibodies and FVIII in AHA make it difficult to precisely determine the concentration (titer) of an inhibitor in the Bethesda assay (see below). The common features of anti-FVIII autoantibodies and alloantibodies are non-immunoprecipitation and non-complement binding, so in both AHA and congenital hemophilia A, the presence of an FVIII inhibitor does not cause tissue and organ damage [14].

Epidemiology

In studies conducted nearly two decades ago, the annual incidence rate of AHA in the British Isles was estimated at approximately 1.3–1.5 per million [3]. It has also been shown that the incidence of AHA increases with age, accounting for about 0.045 per million in children under the age of 16 and 14.7 per million in people over 85 years of age [6]. Data from the multicenter, international, web-based European Acquired Hemophilia Registry (EACH2) indicate that the median age at diagnosis of AHA is 73.9 years [1]. In the people aged 20 to 40, AHA is detected more often in women than in men, and the increase in the incidence rate of AHA in young women is closely related to pregnancy, particularly the first 12 months after

Table 1. Clinical conditions in course of which acquired hemophilia A may occur (modified from [15])

Clinical condition or disease	Estimated frequency (%)
Unrelated to other clinical conditions and diseases — idiopathic form	51.9
Malignant neoplasms	11.8
• solid tumors	8
• hematological malignancies	3.8
Autoimmune diseases	11.6
• rheumatoid arthritis	4
• other connective tissue diseases	1.6
• systemic lupus erythematosus	1
• autoimmune thyroid diseases	0.8
• Sjögren's syndrome	0.6
• antiphospholipid syndrome	0.4
• other autoimmune diseases	3.8
Pregnancy and the period of 12 months after childbirth	8.4
Infections	3.8
Relationship with drugs	3.4
• beta-lactam antibiotics	0.8
• clopidogrel	0.6
• non-beta-lactam antibiotics	0.4
• interferon	0.4
• non-steroidal anti-inflammatory drugs	0.4
• amiodarone	0.2
• rivastigmine	0.2
• sunitinib	0.2
• heparin	0.2
Monoclonal gammopathy of undefined significance	2.6
Rheumatic polymyalgia	2.2
Dermatological diseases	1.4
• psoriasis	0.6
• pemphigus	0.6
• other	0.2
Related to blood components transfusion	0.8
Other diseases	8.2

childbirth [1, 3]. In older age groups, AHA is more often diagnosed in men (57% of cases) [1].

According to the data from the EACH2 registry, approximately 52% of people with anti-FVIII autoantibodies do not have any comorbidities (Table 1) [1]. This form of AHA is called idiopathic. In the remaining cases, AHA coexists with other autoimmune diseases, malignant neoplasms, infections or is associated with drug intake or — as previously mentioned — with pregnancy and puerperium.

In 2021, German authors presented the latest data on the annual incidence rate of AHA from the German-Austrian-Swiss GTH-AH 01/2010 registry [4]. According to this source, the annual incidence rate of AHA is 5–6 cases per million, more than 3 fold higher than would appear from the previously mentioned British study, published 15 years earlier [3]. The data from the GTH-AH 01/2010 registry reflect an improvement in AHA detection as result of recent educational campaigns that raise awareness of this bleeding disorder. Following these campaigns many centers implemented laboratory tests indispensable for establishing final diagnosis of AHA.

The Clinical picture

In majority of cases, AHA manifests suddenly with spontaneous hemorrhagic diathesis, which, without proper treatment, may lead to death in more than 20% of patients [1, 14]. The most typical symptoms of AHA include extensive subcutaneous hemorrhages (Fig. 1), followed by intramuscular hematomas, mucosal bleeding (from the gastrointestinal tract, urinary tract, genital tract), excessive and prolonged bleeding from postsurgical wounds and tooth extractions (Table 2). In patients with AHA it is difficult to stop bleeding from postoperative wounds even if appropriate treatment is administered (see below). Most experts recommend avoiding invasive diagnostic and therapeutic procedures in patients with AHA [16]. Intracerebral hemorrhage (ICH) is most often fatal, but fortunately uncommon. Bleeding into the anatomical fascia spaces (e.g. into the muscles of the upper and lower extremities) is very dangerous, because the growing hematoma may press on the adjacent nerves and blood vessels, leading to their irreversible damage. Interestingly, in contrast to congenital hemophilia A, there are no spontaneous or traumatic joint bleedings in the course of AHA.

Sometimes AHA manifests by the presence of a hematoma of the retroperitoneal space, unaccompanied by other symptoms of hemorrhagic diathesis. An error of tumor diagnosis can then be made and the patient may be qualified for surgery, which — as already emphasized — is burdened with very high risk of severe, often fatal bleeding complications. It is worth emphasizing that most AHA hematomas are treated conservatively (see below); surgical procedures are performed only when such management is ineffective and failure to perform surgery would result in death.



Figure 1. A, B. Extensive spontaneous subcutaneous blood extravasation in acquired hemophilia A (Jerzy Windyga collection)

Of particular concern is the occurrence of AHA in patients on anticoagulation therapy [17]. This is particularly true for the elderly, at high risk of diseases that require administration of anticoagulants or antiplatelet drugs for eg. atrial fibrillation, deep vein thrombosis and pulmonary embolism, or ischemic stroke. On the one hand, the coincidence of AHA and anticoagulant therapy may aggravate the symptoms of hemorrhagic diathesis, on the other, the diagnosis of AHA in a person on anticoagulant therapy is difficult, because the symptoms are automatically attributed to the anticoagulants effect. It should be emphasized that AHA diagnosis is practically always an indication for discontinuation of anticoagulant and antiplatelet therapy (see below) [16].

Laboratory test results and diagnosis of AHA

AHA patients present with significant APTT prolongation (by > 10 s), normal values of prothrombin time (PT), thrombin time (TT), closure time (CT) in platelet function analyzer PFA-100/200®, as well as platelet counts and fibrinogen levels within the normal range [14, 16, 18, 19]. Similar configuration of test results occurs only in congenital deficiencies of so-called intrinsic coagulation pathway factors (VIII, IX, XI and XII) and in patient with plasma antibodies called lupus anticoagulant (LA), which is directed against phospholipids, rather than clotting factors. LA does not induce bleeding tendencies but predisposes to thrombus formation or is indifferent to the hemostatic

Table 2. Most frequent bleeding in acquired hemophilia A (based on [15])

Type of bleeding	Estimated frequency (%)
Subcutaneous hematomas (often extensive)	61
Intramuscular	26
Only subcutaneous	13
GI tract and intraabdominal	13
In the genitourinary system	5
To the retroperitoneal space	5
Joints	4
Intracranial	< 2
Not requiring the use of hemostatic drugs	20

system. If APTT prolongation results from the presence of unfractionated heparin in the blood sample, TT is usually undetermined.

The presence of circulating anticoagulant is confirmed by prolonged APTT in an equal-volume mixture of patient's plasma and pooled normal plasma (i.e. mixing study or a correction test) [16, 19]. If prolonged APTT is not corrected as result of adding normal plasma with all the clotting factors (such plasma is commercially available) to patient's plasma, the test plasma is said to contain a circulating anticoagulant (inhibitor). A positive result of the test for circulating anticoagulant (no APTT correction) is obtained either in the presence of

FVIII inhibitor or LA, as well as in the presence of an inhibitor directed against coagulation factors other than FVIII of the intrinsic coagulation pathway. Therefore, in order to confirm that the circulating anticoagulant is directed against FVIII, the activity of FVIII should be determined, which is in the range of 50–150 IU/dL (50–150% of the normal) in healthy individuals, while in patients with AHA it is significantly reduced (< 1 IU/dL in 50% of cases; < 5 IU/dL in 75% of cases; < 40 IU/dL in 100% of cases). The last stage of laboratory diagnostics of FVIII inhibitor is the determination of its titer (concentration) expressed in Bethesda units (BU/mL) [19, 20]. Table 3 presents differential diagnosis of prolonged APTT.

Laboratory testing for FVIII inhibitor should be performed on blood samples collected prior to introduction of hemostatic drugs (see below). As a result of the administration of selected hemostatic drugs, in some patients with AHA, APTT is shortened or even normalized, which distorts the results of laboratory tests and may lead to the erroneous exclusion of AHA as the cause of bleeding disorder (Fig. 2).

As already mentioned, in about 80–90% of cases, the suspicion of AHA is based on a clinical picture of hemorrhagic diathesis — often severe, appearing suddenly in a previously healthy individual. It may be accompanied by extensive subcutaneous hemorrhages. However, in some patients with AHA, no symptoms of hemorrhagic disorder are observed, and the only abnormality indicative of AHA is a significant (isolated) prolongation of APTT [1]. It is then important to perform more detailed laboratory tests, and not to wait for exacerbation of the clinical symptoms; AHA detected in time may require no hemostatic therapy but only the implementation of immunosuppressive drugs in order to eliminate FVIII inhibitor (see below).

Since AHA diagnostics includes the analysis of both the clinical features and the results of specialized laboratory tests, the authors of the study point to the need for close cooperation between clinicians and laboratory diagnosticians in order to optimize the process. One of the important elements of this cooperation is the determination of the laboratory testing algorithm for prolonged APTT. An example of such an algorithm is presented in Figure 3.

Differentiation of AHA and other hemorrhagic disorders in the elderly

As already mentioned, the aging process significantly affects human hemostasis. Over the years the activity of many coagulation factors

increases, the function of fibrinolysis and endothelium weakens, and the content of coagulation inhibitors changes only to a small extent, which in total is responsible for the thrombogenic potential of the human hemostatic system that increases with age [21]. This is reflected, i.a. in a higher incidence rate of venous and arterial thrombosis in the elderly [22].

This does not mean that the elderly are not at risk of excessive bleeding. Many diseases that are typical of aging process, such as cancers, kidney failure, abnormal liver function, autoimmune diseases, and bone marrow failure, increase the bleeding risk through a variety of mechanisms. The elderly often use anticoagulants, the main side effect of which is bleeding [23].

Particularly important is the use of anticoagulants for prevention of stroke in people with atrial fibrillation. The frequency of this abnormality in the general population in Poland exceeds 22% in people aged 65 years or above, including 41% of cases with silent atrial fibrillation [24]. Among diabetic patients, the frequency of atrial fibrillation is even higher and affects every fourth elderly person [25]. Data from the ChiOTEAF registry indicate that 102 episodes of major bleeding were annually observed in 6,022 patients over 80 years of age who took anticoagulation medication for atrial fibrillation, most of them in the extracranial location (84 cases) [26].

Chronic use of non-steroidal anti-inflammation drugs (NSAIDs) can also lead to bleeding complications. The natural aging process of the skin and connective tissue results in increased fragility of these structures, which may cause senile purpura [27] in more than 10% of people over 70. “Purpura” means subcutaneous blood extravasation. The lesions of senile purpura are located mainly on the hands and forearms, i.e. places where the subcutaneous tissue is thin and does not protect fragile blood vessels from even minor injuries (Fig. 4). Like in other vascular bleeding disorders, the results of laboratory tests for plasma coagulation, as well as the number and function of platelets and the fibrinolytic system remain normal in patients with senile purpura.

The elderly are most often diagnosed with acquired hemorrhagic disorder though a mild to moderate congenital hemorrhagic disorder may not manifest until advanced age, e.g. the first symptoms are visible following trauma, surgery, or the use of anticoagulants or NSAIDs. This may include a mild form of von Willebrand disease (VWD),

Table 3. Differential diagnosis of APTT prolongation (modified from [15])

Cause/Parameter	Clotting times		Platelets	FIB	Clotting factor activity					Inhibitor assay*	Inhibitor > 0.5 BU/mL	Clinical manifestation
	APTT	PT			TT	FVIII	FIX	FXI	FXII			
Acquired hemophilia A	↑	N	N	N	↓	N	N	N	N	Positive	FVIII inhibitor present	Hemorrhagic diathesis of sudden onset
Hemophilia A	↑	N	N	N	↓	N	N	N	N	Negative	Absent	Hemorrhagic diathesis
Hemophilia A complicated with inhibitor	↑	N	N	N	↓	N	N	N	N	Positive	FVIII inhibitor present	Ineffective previous treatment
von Willebrand disease	↑	N	N	N	↓	N	N	N	↓	Negative	Absent	Hemorrhagic diathesis
Hemophilia B	↑	N	N	N	N	↓	N	N	N	Negative	Absent	Hemorrhagic diathesis
Hemophilia B complicated with inhibitor	↑	N	N	N	N	↓	N	N	N	Positive	FIX inhibitor present	Ineffective previous treatment
FXI deficiency (Hemophilia C)	↑	N	N	N	N	N	↓	N	N	Negative	Absent	Hemorrhagic diathesis
FXII deficiency	↑	N	N	N	N	N	N	↓	N	Negative	Absent	No hemorrhagic diathesis symptoms
Lupus anticoagulant	↑	N	N	N	N or ↓**	N or ↓**	N or ↓**	N or ↓**	N	Positive	Absent#	No hemorrhagic diathesis symptoms/Sometimes thrombosis
Heparin presence	↑	N or ↑	↑	N	N or ↓	N or ↓	N or ↓	N or ↓	N	Positive	Absent#	Possible symptoms of hemorrhagic diathesis
Deficiency of vitamin K-dependent coagulation factors/VKA overdose	N or ↑	↑	N or ↑	N or ↓	N or ↓	↓	N or ↓	N or ↓	N	Negative	Absent	Possible symptoms of hemorrhagic diathesis
Liver diseases	↑	↑	↑	N	N or ↓	N or ↓	N or ↓	N or ↓	N	Negative	Absent	Possible symptoms of hemorrhagic diathesis
DIC	N or ↑	N or ↑	N or ↑	↓	N or ↓	N or ↓	N or ↓	N or ↓	N or ↓	Negative	Absent	Possible symptoms of hemorrhagic diathesis

APTT — activated partial thromboplastin time; PT — prothrombin time; TT — thrombin time; FIB — fibrinogen; F — factor; VWF — von Willebrand factor; *positive test for the presence of an inhibitor means no APTT correction in the mixture of tested and normal plasma; N — result within reference range; ↑ — result above the reference range; ↓ — result below reference range; **lupus anticoagulant may interfere with the determination of clotting factor activity, giving falsely lowered or elevated results, re-measurement in the patient's diluted plasma samples eliminates lupus anticoagulant interference; #lupus anticoagulant and heparins (to a much lesser extent) may interfere with inhibitor tests, giving false positive results (inhibitor titre > 0.5 BU/mL); VKA — vitamin K antagonist; DIC — disseminated intravascular coagulation

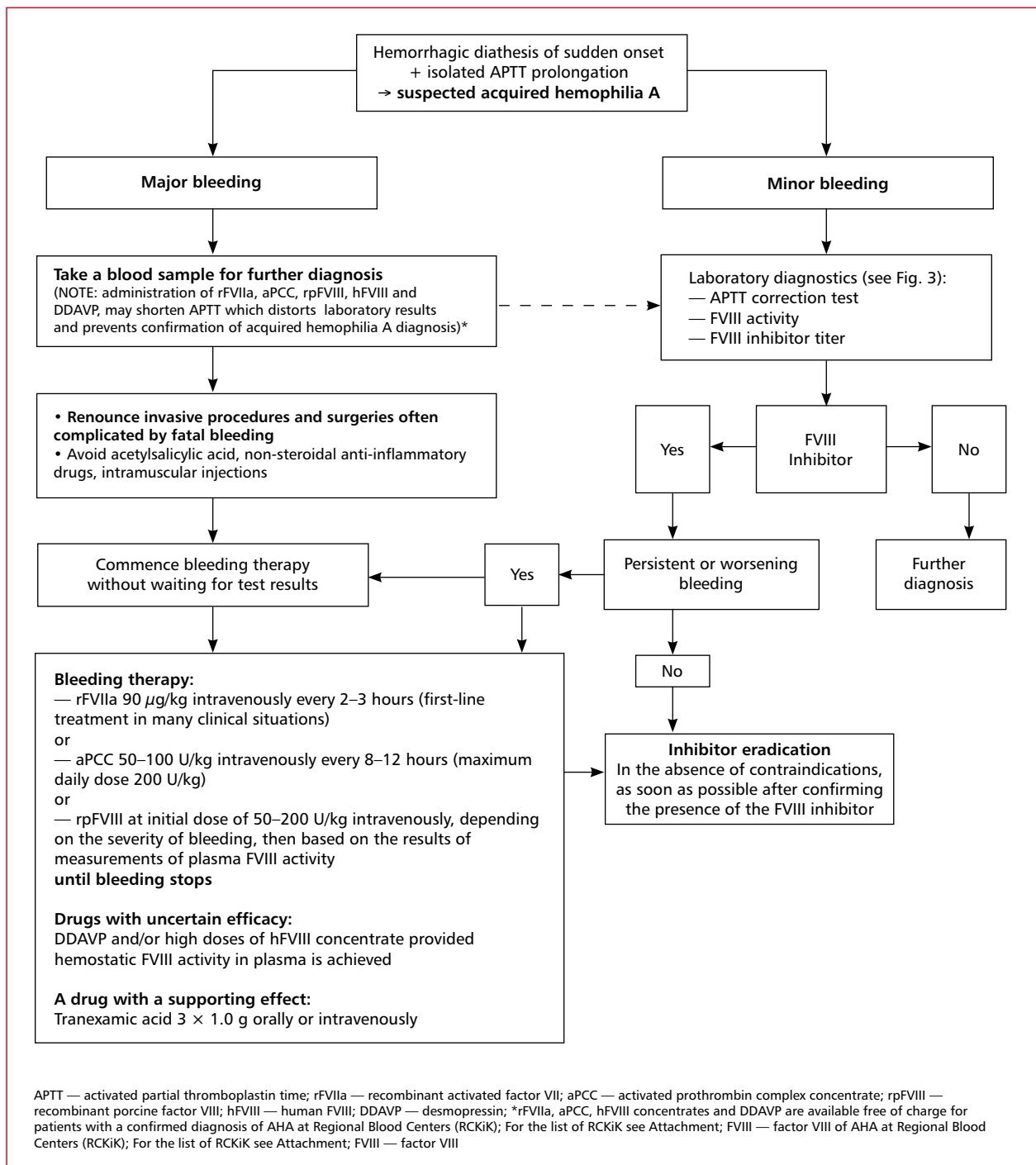


Figure 2. Management algorithm of patients with acquired hemophilia A (modified from [15])

a slight deficiency of one of the clotting factors, or a mild platelet dysfunction (thrombocytopeny). It is worth recalling that in mild hemorrhagic diathesis, the results of all hemostasis screening tests may be within the normal range [27]. Table 4 presents a summary of selected bleeding disorders that are diagnosed in elderly people and require differentiation with AHA [28].

Where to treat patients with AHA?

Patient with AHA should be hospitalized in medical centers with appropriate laboratory facilities and experienced in the treatment of bleeding disorders. These criteria are met primarily by hemophilia treatment centers, which are located in each voivodship in Poland, most often within

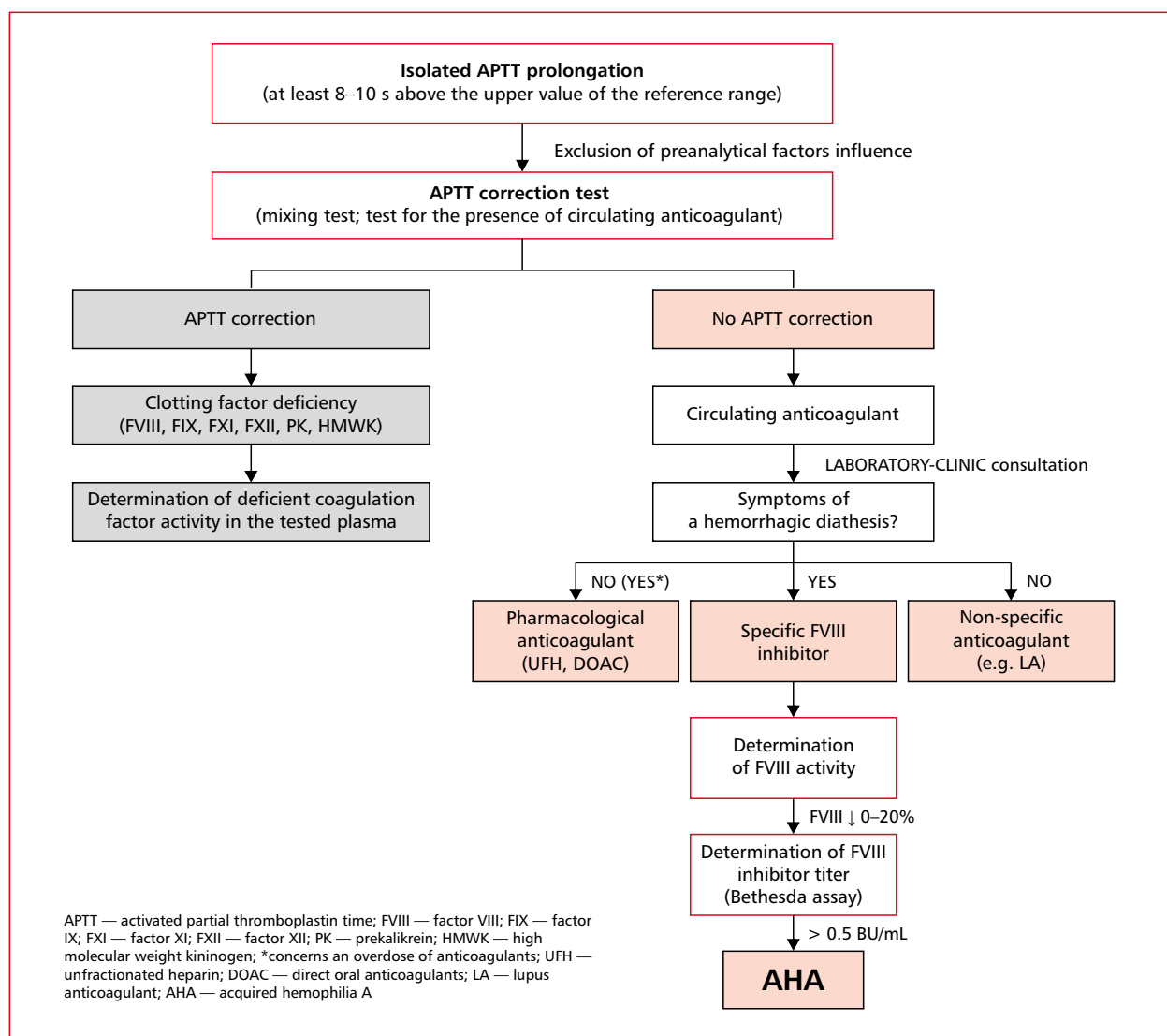


Figure 3. Laboratory diagnostics algorithm for isolated APTT prolongation

selected hematology clinics or departments. If AHA was diagnosed in a center that does not meet the above criteria, and the patient cannot be transported, the treatment strategy should be consulted with a hematologist specializing in hemostatic disorders.

Management

The treatment of AHA patients has two main goals: 1) arrest of bleeding and prophylaxis 2) elimination of the inhibitor, i.e. complete remission and resolving AHA (Fig. 2) [15]. In rare AHA cases with no hemorrhagic disorder, management will be limited to inhibitor elimination. Timely detection and appropriate treatment of comorbidities increases the chance of AHA remission.

Hemostatic drugs

Unlike in congenital hemophilia A, in AHA there is no close relationship between plasma FVIII activity and the severity of the bleeding disorder. Even with a very low inhibitor titer and a residual plasma FVIII activity (several percent), the best way to inhibit AHA-related bleeding is not infusion of human factor VIII (hFVIII) concentrate, but administration of one of the two by-passing agents (BPAs), i.e. recombinant activated factor VII (rFVIIa) or activated prothrombin complex concentrate (aPCC). Recombinant porcine factor VIII (rpFVIII) can also be used (Table 5).

BPA-drugs activate the coagulation process while bypassing the FVIII-dependent stage (hence the term — bypassing drugs). The advantage of



Rycina 4. Senile purpura (Jerzy Windyga collection)

BPAs is their high effectiveness in inhibiting bleeding in the course of AHA, confirmed by the results of clinical trials [1, 29–34]. According to EACH2 registry, the effectiveness of both drugs is comparable and amounts to 91.8% for rFVIIa and 93.3% for aPCC. The disadvantages of BPAs include: 1) no laboratory control over their effectiveness 2) higher risk of thromboembolic events caused by these drugs, especially in the elderly with concomitant risk factors of venous thromboembolism (VTE) or arterial thromboembolism (ATE). In EACH2, thromboembolic events were reported in 5/174 (2.9%) patients receiving rFVIIa and 3/63 (4.8%) patients receiving aPCC [32].

rFVIIa is administered intravenously at a dose of 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ every 2–3 hours in a 2–5 minute bolus, and the interval between the doses is increased to 4, 6, 8 or 12 hours depending on bleeding severity. The procedure lasts for as long as it takes to stop the bleeding. In accordance with rFVIIa Summary of Product Characteristics (SmPC), the stability of the product has been demonstrated for 24 h at 25°C in a 50 ml polypropylene syringe, which enables intensive therapy in the form of automatic

rFVIIa boluses administered with infusion pump [35]. aPCC is administered at a dose of 50–100 U/kg every 8–12 h (not exceeding the maximum dose of 200 U/kg/day) by intravenous injection or intravenous infusion at a maximum rate of 2 U/kg/min [36].

Once the inhibitor has been eliminated, rFVIIa and aPCC should be immediately discontinued to avoid thromboembolic complications. Administration of aPCC is also contraindicated in patients with disseminated intravascular coagulation (DIC). In patients with AHA, anticoagulants are contraindicated, but can be safely administered if required, after the inhibitor is eliminated and FVIII activity ≥ 50 IU/dL achieved [16].

If rFVIIa and aPCC do not prove clinically effective in monotherapy, sequential therapy may be considered, i.e. alternating rFVIIa and aPCC. Sequential therapy is associated with a higher risk of thromboembolic episodes than rFVIIa or aPCC in monotherapy and should therefore be used only by hematologists experienced in treating patients with AHA [37, 38].

In 2014, recombinant porcine factor VIII was implemented in clinical practice as still another drug for arresting bleeding in AHA patients. Initially it was introduced in the United States and then in the countries of the European Union [39, 40]. The coagulant activity of this drug is almost identical with that of hFVIII, and in more than 50% of cases it is not neutralized by anti-hFVIII antibodies [41].

The great advantage of rpFVIII as compared to rFVIIa and aPCC is the laboratory monitoring of plasma FVIII activity and thus the possibility of selection of appropriate rpFVIII doses (individualization of therapy). Prior to launching rpFVII therapy it is necessary to determine cross-reacting antibodies that neutralize both hFVIII and rpFVIII in plasma of AHA patient. In the presence of such antibodies high doses of rpFVIII (200 IU/kg initially) must be used and hemostatic plasma FVIII activity, i.e. — depending on the clinical situation — must be maintained at > 50 or > 80 IU/dl, respectively. If no anti-FVIII antibodies are detected at baseline, the initial rpFVIII dose is 50–100 IU/kg [40, 41, 43, 45]. The size and frequency of subsequent rpFVIII doses are based on patient clinical condition and plasma FVIII activity [44].

Anti-rpFVIII antibodies may appear de novo during rpFVIII therapy and lead to decreased plasma FVIII activity. The drug may be ineffective if the titer of anti-rpFVIII antibodies is high.

Table 4. Selected bleeding disorders with which AHA should be differentiated in the elderly (modified from [27, 28])

Hemorrhagic diathesis	Brief characteristics
Senile purpura (see Fig. 4)	<ul style="list-style-type: none"> • Subcutaneous blood extravasation mainly on the back of the hand and forearms and on the lower limbs; morphology of lesions similar to AHA • Lesions occur after minor injuries and may be spontaneous • The most important risk factor is the aging process (natural remodeling of the vascular wall) • Results of laboratory hemostasis remain normal • More severe in people taking anticoagulants and corticosteroids • No specific treatment, preventing injuries is recommended • Not related to a predisposition to severe and life-threatening hemorrhages
Purpura simplex	<ul style="list-style-type: none"> • Bruising from repetitive injuries related to daily activities such as regular bumps against a bed, chair, table etc.; morphology of lesions similar to AHA • No tendency to excessive bleeding • More frequently reported by women
Immune thrombocytopenic purpura (ITP)	<ul style="list-style-type: none"> • Minor petechiae and larger bruises on the skin • Mucosal bleeding (nose, gums when brushing teeth) • Post-traumatic and post-procedural bleedings (invasive procedures, e.g. tooth extraction) • Isolated thrombocytopenia in complete blood count (CBC), with no abnormalities in plasma coagulation tests (normal clotting time) • Risk of life-threatening bleeding, including spontaneous and traumatic intracerebral bleeding with platelet count < 10 G/L • With the number of platelets > 50 G/L, no symptoms of hemorrhagic diathesis in majority of cases
Acquired thrombocytopathies (platelets dysfunction)	<ul style="list-style-type: none"> • Clinical symptoms similar to ITP • The platelet count is normal or minimally decreased • No abnormalities in plasma coagulation tests (normal clotting time) • Prolonged occlusion time in the PFA-100/200® • Most often associated with the chronic use of antiplatelet drugs (acetylsalicylic acid, clopidogrel, etc.), e.g. due to ischemic heart disease or after ischemic stroke; less frequently congenital (e.g. Bernard-Soulier syndrome, Glanzmann's thrombasthenia); thrombocytopathy may accompany chronic kidney disease; non-steroidal anti-inflammatory drugs also impair platelet function
Amyloidosis	<ul style="list-style-type: none"> • Subcutaneous blood extravasation, both large bruises and minor ecchymoses; morphology of lesions similar to AHA • Characteristic periorbital location • Acquired, isolated factor X deficiency may coexist (isolated PT prolongation in screening tests)
Hemorrhagic diathesis associated with the use of dietary supplements	<ul style="list-style-type: none"> • Ginkgo biloba — reduced platelet aggregation • Ginseng — reduced platelet aggregation • Ginger — inhibiting of platelet activation • Vitamin E — reduced adhesion and aggregation of platelets • Fish oil — reduced platelet aggregation <p>These dietary supplements increase the risk of bleeding in people who use them in large quantities, especially in combination with anticoagulants or non-steroidal anti-inflammatory drugs.</p>
Hemorrhagic diathesis associated with the use of anticoagulants, most often with overdosage	
VKAs	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibit the synthesis of vitamin K-dependent coagulation factors (II, VII, IX and X) in the liver • PT prolongation (therapeutic INR usually in the range 2.0–3.0) • Antidote: vitamin K and PCC or FFP
UFH and LMWH	<ul style="list-style-type: none"> • UFH mainly inhibits factor IIa (thrombin) in the bloodstream (antithrombin is a cofactor) • The use of UFH at therapeutic doses is monitored by APTT measurement • Antidote to UFH: protamine sulfate

→

Table 4. (cont.). Selected bleeding disorders with which AHA should be differentiated in the elderly (modified from [27, 28])

Hemorrhagic diathesis	Brief characteristics
	<ul style="list-style-type: none"> • LMWH mainly inhibits factor Xa in the bloodstream (antithrombin is a cofactor) • LMWH use can be monitored by measuring anti-Xa activity • There is no fully effective antidote to LMWH (protamine sulfate partially neutralizes LMWH)
Dabigatran	<ul style="list-style-type: none"> • Oral direct factor IIa (thrombin) inhibitor • At the peak of dabigatran action: TT does not clot (undetectable), and APTT is usually significantly prolonged • Antidote: idarucizumab, but aPCC is also acceptable
Rivaroxaban	<ul style="list-style-type: none"> • Oral direct factor Xa inhibitor • Clotting times in screening tests may be normal; PT is most sensitive indicator of rivaroxaban presence • Antidote: andeksanet alfa (not available in Poland); but PCC is also acceptable
Apixaban	<ul style="list-style-type: none"> • Oral direct factor Xa inhibitor • Clotting times in screening tests may be normal; PT is most sensitive indicator of apixaban presence • Antidote: andeksanet alfa (not available in Poland); but PCC is also acceptable

AHA — acquired hemophilia A; PT — prothrombin time; VKA — vitamin K antagonists; INR — international normalized ratio; PCC — prothrombin complex concentrate; FFP — fresh frozen plasma; UFH — unfractionated heparin; LMWH — low-molecular weight heparin; APTT — activated partial thromboplastin time; TT — thrombin time

In exceptional cases of AHA with low FVIII inhibitor titer and minor bleeding, the use of hFVIII concentrate or desmopressin may be effective under the control of plasma FVIII activity (at least 50 IU/dL). The data from the EACH2 registry show that inhibition of bleeding with rFVIIa and aPCC is much more effective compared to the use of hFVIII concentrate or desmopressin [16, 32]. The authors of 2020 international recommendations [16] advise against the use of desmopressin in elderly patients with AHA due to the fluid retention caused by this drug, which may lead to exacerbation of heart failure and dangerous hyponatremia.

Tranexamic acid (TXA) is an antifibrinolytic drug effective in stopping mucosal bleeding. In adults, TXA is used at a dose of 1.0 g every 8 hours, most often orally or intravenously, much less locally. TXA is contraindicated in patients with an active thrombotic process, as well as those with active bleeding from the urinary tract due to the increased risk of developing blood clots that block urine flow. In AHA patients, TXA has the status of supportive drug. It can be used simultaneously with BPAs and FVIII concentrates. In EACH2 study, 17% of patients treated with rFVIIa and 5% of patients treated with aPCC received concurrent TXA [32]. The previously signaled concerns about the increased risk of thromboembolic complications in patients receiving concurrently aPCC and TXA

have been largely dispelled in recent years, after several publications presenting positive experience in the concomitant use of aPCC and TXA [45, 46].

A good therapeutic option for AHA patients may be immunoabsorption combined with immunosuppression and intravenous infusion of large doses of hFVIII concentrate under control of plasma FVIII activity. The strategy is known as the modified Bonn-Malmö protocol [16]. To the best of our knowledge in Poland, as in many other European countries and the United States, immunoabsorption procedures are not performed, and literature data do not clearly indicate that it is more effective in eliminating FVIII inhibitor than immunosuppressive drugs [2, 16]. The authors of 2020 international recommendations [16] recommend the implementation of the Bonn-Malmö protocol only in patients with AHA and severe bleeding resistant to the above-mentioned therapeutic options.

Invasive procedures in patients with acquired hemophilia A

Each invasive procedure in a patient with AHA (insertion of catheters into large blood vessels included), and even more so, major surgery may be complicated by severe bleeding despite the use of recommended hemostatic drugs. Most experts

Table 5. Drugs used to inhibit bleeding in acquired hemophilia A (modified from [15, 35, 36, 44]):

Drug	Dosage
rFVIIa	≥ 90 mg/kg in an intravenous bolus lasting 2–5 minutes at intervals of 2 to 24 hours (with the possibility of automatic boluses administration using an infusion pump)
aPCC	50–100 U/kg every 8–12 h (maximum 200 U/kg/day) by intravenous injection or intravenous infusion at a maximum rate of 2 U/kg for a minute
rpFVIII	If anti-rpFVIII antibodies are absent: initially 50–100 U/kg, then under control of plasma FVIII activity* If anti-rpFVIII antibodies are present: initially 200 U/kg if the bleeding is heavy, or 50–100 U/kg if the bleeding is milder; then under the control of plasma FVIII activity*
Human factor VIII concentrate**	50–100 U/kg intravenously every 8–12 hours or by continuous intravenous infusion under the control of plasma FVIII activity
Desmopressin**	0.3–0.4 mg/kg (in 100 ml 0.9% NaCl) in an intravenous infusion lasting min. 30 min, repeated as needed every 24 h under the control of plasma FVIII activity
Tranexamic acid (supportive therapy)***	1.0 g every 8 hours orally or intravenously

rFVIIa — recombinant activated factor VII; aPCC — activated prothrombin complex concentrate; rpFVIII — recombinant porcine factor VIII; *determination of porcine FVIII activity in the recipient's plasma should be performed frequently, i.e. every 2–3 hours, especially in the initial phase of treatment and when bleeding is severe; **drugs with uncertain efficacy and limited use in acquired hemophilia A.; ***tranexamic acid is contraindicated in patients with hematuria and in patients with active thromboembolism

therefore, strongly advise against performing invasive procedures in patients with AHA [16, 47]. If invasive procedure or surgery cannot be postponed for medical reasons, the optimal periprocedural management should be discussed with a hematologist — specialist in the management of bleeding disorders. The dosage of BPAs does not differ from that of BPAs in case of invasive procedures for patients with congenital hemophilia A complicated with FVIII inhibitor [37]. In patients with undetectable or low levels of pFVIII inhibitors, rpFVIII seems to be a good therapeutic option [16, 48].

Where are clotting factor concentrates available for AHA patients in Poland?

According to the provisions of the National Program for the Treatment of Patients with Hemophilia and Related Hemorrhagic Diseases for 2019–2023, rFVIIa, aPCC, and rpFVIII concentrates are available free of charge to patients with strong suspicion of AHA and a confirmed diagnosis of AHA at Regional Blood Transfusion Centers (RCKiK) [49]. The list of RCKiK is presented in the Attachment.

Elimination of FVIII inhibitor

Immunosuppression is used to eliminate FVIII inhibitor [16, 39, 47, 50]. Immunosuppressive drugs are administered immediately after AHA diagnosis unless contraindicated. The risk of adverse reactions (including myelosuppression and infections)

is high and reactions may be severe in the elderly which account for the majority of AHA patients. In GTH-AH 01/2010 registry [51], the most common cause of death among AHA patients was infection (47% of all deaths), followed by cardiovascular disease (18%), underlying disease (9%) and bleeding (9%). As many as 41% of all deaths were directly related to immunosuppressive treatment.

Complete remission in AHA is defined as normal FVIII activity and undetectable FVIII inhibitor without immunosuppression [3]. Partial remission is defined as FVIII activity > 50 IU/dL and no evidence of bleeding at least 24 hours after discontinuation of hemostatic drugs [51]. In GTH-AH 01/2010 registry, 83% of patients achieved partial remission after a median of 5 weeks (range: 1–52 weeks) [51]. German authors demonstrated that the most important prognostic factor for a response to immunosuppressive drugs is the activity of FVIII at AHA diagnosis; in patients with FVIII < 1 IU/dL, the chance of remission is lower and the time to remission is longer compared to patients with FVIII activity > 1 IU/dL [51]. Moreover, the authors observed that monotherapy with corticosteroids is highly effective in eliminating FVIII inhibitor in AHA patients, as long as the baseline FVIII activity is ≥ 1 IU/dL and inhibitor titer is ≤ 20 IU/mL. In AHA patients with baseline FVIII activity < 1 IU/dL and inhibitor titer > 20 IU/mL, the chance of eliminating the inhibitor with corticosteroids alone is relatively small but can be increased by combining with a second immunosuppressant, most often rituximab or cyclophosphamide [16, 51].

Table 6. Immunosuppressants used in eradication of anti-factor VIII autoantibodies (modified from [15])

Drug	Suggested dosage
Prednisone/ /Prednisolone*	1 mg/kg/day orally for max. 4–6 weeks
Cyclophosphamide*	1.5–2.0 mg/kg/day orally for max. 4–6 weeks
Rituximab*	375 mg/m ² intravenously once a week (for ≥ 4 consecutive weeks) (lower doses may be effective)
Azathioprine	2 mg/kg/day orally (max. daily dose — 150 mg)
Cyclosporine	5 mg/kg/day orally for 6 days, then 2.5–3 mg/kg/day orally under the control of serum level, which should be 100–200 ng/mL
IVIg**	0.3–0.4 g/kg/day intravenously for 5 days or 1 g/kg/day intravenously for 2 days
Vincristine***	1 mg/m ² intravenously (max. single dose of 2 mg), 4–6 administrations at 7-day intervals (max. total dose 6 mg)
2-CDA	0.1 mg/kg as a 24-hour intravenous infusion for 7 days or 0.14 mg/kg as a 2-hour intravenous infusion for 5 days
Mycophenolate mofetil	1000 mg every 12 hours orally for at least 3–4 weeks
Immunotolerance (Budapest Program)	FVIII (intravenous) 30 IU/kg every 24 h for the first week, 20 IU/kg every 24 hours for the second week and 15 IU/kg every 24 hours for the third week + cyclophosphamide (intravenously) 200 mg/day up to a total dose of 2–3 g + methylprednisolone (intravenously) 100 mg/day for the first week and in gradually decreasing doses for the next 2 weeks
Other immunosuppressants mentioned in the literature in this indication: tacrolimus, sirolimus, bortezomib	

*In first-line treatment, it is recommended to use prednisolone/prednisone or simultaneous use of prednisolone/prednisone and rituximab or prednisolone/prednisone and cyclophosphamide in the doses indicated in the table; **not recommended as monotherapy; ***most often with cyclophosphamide and/or prednisolone/prednisone; IVIg — intravenous immunoglobulins; 2-CDA — 2-chlorodeoxyadenosine — cladribine; FVIII — factor VIII

Table 6 presents the immunosuppressive drugs that are used in AHA [1, 15, 16, 18, 47, 50, 52–60]. Among the corticosteroids, prednisone/prednisolone is administered orally at a dose of 1 mg/kg/day for 4–6 weeks. Rituximab is not approved for treatment of patients with AHA, but according to expert opinions this drug, used together with corticosteroids, plays a major role in eliminating anti-FVIII autoantibodies. In the 2020 international guidelines, rituximab is indicated as a drug that should be: 1) used with corticosteroids in patients with unfavorable prognostic factors for achieving remission with corticosteroids only (see above), 2) used in patients with contraindications to corticosteroids and 3) introduced as a second-line therapy in patients after failure of FVIII inhibitor eradication during first line therapy [16]. Rituximab widely replaced cyclophosphamide, which was designated as a second-line drug a decade ago and was often combined with corticosteroids even in first-line treatment [47, 52].

Other treatment options include cyclosporine, tacrolimus, azathioprine, vincristine, and mycophenolate mofetil, and combination therapy including several immunosuppressive drugs, e.g. cyclophosphamide + vincristine + prednisone/prednisolone. Monotherapy with intravenous immunoglobulins

(IVIg) is not recommended in patients with AHA [16]. According to some authors, concomitant use of immunosuppressants and intravenous injections of hFVIII concentrate contributes to shortening the time necessary for inhibitor eradication. The treatment regimen, based on immunotolerance programs used in congenital hemophilia A complicated with anti-FVIII alloantibodies, is known as the Budapest Program [60]. However, the authors of the 2020 international guidelines expressed skepticism about such a treatment regimen, and thought there was insufficient evidence that adding FVIII concentrate to immunosuppressive drugs would increase the chance of eliminating anti-FVIII autoantibodies [16]. Table 7 presents a simplified scheme for selecting immunosuppressants for patients with AHA.

What follows after remission is achieved?

After remission is achieved, the patient is monitored for 2 years for possible disease recurrence [2, 28–30]. FVIII activity is determined once a month for the first six months after achieving remission, then every 2–3 months for the next six months, and then every 6 months for the next year. The EACH2 registry, reports AHA recurrences in 12–18% of patients after a median of 138 days

Table 7. Choice of immunosuppressive agents in patients with AHA (modified from [16])

Baseline parameters at diagnosis of acquired hemophilia A	First-choice therapy	Second-choice therapy	In case of failure of the current immunosuppressive treatment
FVIII \geq 1 IU/dl and FVIII inhibitor titer \leq 20 IU/mL	Corticosteroids in monotherapy for 3–4 weeks	Corticosteroids + rituximab or corticosteroids + cyclophosphamide	Other drugs listed in Table 6 (including multi-drug regimens)
FVIII < 1 IU/dl and FVIII inhibitor titer > 20 IU/mL	Corticosteroids + rituximab or corticosteroids + cyclophosphamide for 3–4 weeks	Other drugs listed in Table 6 (including multi-drug regimens)	

FVIII — factor VIII

[50]. In the case of AHA relapse, another attempt at eliminating autoantibodies should be made usually with the same immunosuppressive drugs that provided the first remission. If immunosuppression proves completely unsuccessful, the next step is monitoring and management of bleeding episodes. In the case of severe hemorrhagic diathesis, prolonged prophylaxis with the use of concentrates bypassing the inhibitor may be considered [33]. Perhaps in the future it will be possible to use emicizumab in the prophylaxis of bleeding in patients with AHA, but so far this drug has not been approved for this indication [61, 62].

Prognosis in acquired hemophilia A

The prognosis in AHA depends on the course of comorbidities, the severity of bleeding, as well as timely diagnosis and the initiation of appropriate antihemorrhagic and immunosuppressive treatment [15, 16, 47]. If bleeding is timely controlled and immunosuppressive therapy is commenced properly, the chance of achieving complete remission is approximately 80% [51].

In the EACH2 registry, a group of 331 AHA patients was analyzed for survival. After the median follow-up of 258 days [interquartile range (IQR): 74–685] 61.2% of patients survived, 27.9% died [median time between AHA diagnosis and death was 75 days (IQR: 25–240 days)], and the fate of 10.9% was unknown [1]. In the EACH2 registry, independent risk factors for mortality in AHA patients were as follows: older age, lower hemoglobin concentration at diagnosis, coexistence of neoplastic disease and failure to eradicate FVIII inhibitor [1]. Gender as well as baseline FVIII activity and FVIII inhibitor titer had no statistically significant effect on survival [1]. For comparison, in the GTH-AH 01/2010 registry, the percentage of deaths after 12 months of follow-up was 32% [51].

Death due to bleeding occurred in 3% of patients under observation in the EACH2 registry, which means that excessive bleeding accounted for only 16% of all deaths in the analyzed group [1]. This confirms the effectiveness of anti-hemorrhagic treatment in AHA patients. It should be emphasized however that the EACH2 registry includes only centers specializing in the treatment of hemorrhagic disorders. The most common cause of death among patients of the EACH2 registry was the underlying disease (45% of all deaths and 9% of patients included in the survival analysis) [1]. Among the patients analyzed for survival in the EACH2 registry, immunosuppression-related complications accounted for 3% of all deaths, as did hemorrhages [1].

Final comments

The most important principles of AHA management in the elderly are presented below:

1. Acquired hemophilia A is to be suspected in the case of hemorrhagic diathesis with sudden onset accompanied by an isolated prolongation of APTT in a person with no previous bleeding tendency.
2. Acquired hemophilia A develops primarily in people aged over 60.
3. In approximately 20–30% of cases, AHA is initially asymptomatic, and the only diagnostic indication is isolated prolongation of APTT.
4. A diagnostic algorithm for isolated APTT prolongation should be developed in hemostasis-testing laboratories and applied in everyday practice.
5. It is recommended to avoid elective invasive procedures in AHA patients until eradication of FVIII inhibitor. If the invasive procedure cannot be postponed, a hematologist experienced in treating patients with bleeding

disorders should decide how to proceed with antihemorrhagic management.

6. The three main strategic goals in AHA management are: control of bleeding, elimination of FVIII inhibitor, and treatment of comorbidities that may have contributed to the development of the FVIII inhibitor.
7. The first-choice hemostatic drugs for AHA patients are rFVIIa, aPCC and rpFVIII. TXA is a supportive drug.
8. Immunosuppressive treatment to eliminate the FVIII inhibitor should be commenced as soon as possible after AHA diagnosis, provided there are no contraindications.
9. Corticosteroids are used in the first line of immunosuppressive therapy, either in monotherapy or in combination with rituximab or cyclophosphamide.
10. AHA may relapse, therefore following FVIII inhibitor eradication, APTT and FVIII activity should be monitored monthly for the first 6 months, every 2–3 months for the next six months, and then every 6 months for the second year of follow-up.
11. At AHA recurrence, immunosuppressive medication successful in the first remission can be used once more.
12. Anticoagulants are contraindicated for patients with AHA, but following AHA remission, anticoagulants may be used in accordance with the generally accepted principles of thromboembolic therapy.

Potential conflict of interest

J.W. — participated in clinical trials and received lecture fees from Alfasigma, Baxalta, Bayer, CSL Behring, Novartis, Novo Nordisk, Octapharma, Pfizer, Rigel Pharmaceuticals, Roche, Sanofi, Shire/Takeda, SOBI, Swixx BioPharma, Werfen.

B.B. — participated in clinical trials and received lecture fees from Baxalta, Baxter, Biogen Idec, Bio-Ksel, Biomedica, CSL Behring, Grifols, Kselmed, Novo Nordisk, Octapharma, Roche, Shire/Takeda, Siemens, Werfen.

E.O. — participated in clinical trials and received lecture fees from Baxalta, Baxter, Bayer, Bio-Ksel, Biomedica, CSL Behring, Grifols, Kselmed, Novo Nordisk, Octapharma, Roche, Shire/Takeda, Siemens, SOBI, Werfen.

T.G. — received lecture fees from Abbott, CSL Behring, Novo Nordisk, Pfizer, Servier.

References

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/GP2019.0063](https://doi.org/10.5603/GP2019.0063), 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. Skorocho R, Applbaum Y, Neshet 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. Buczma 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. FEIBHAC Study Group. FEIBA in the treatment of acquired haemophilia A: results from the prospective multicentre French ‘FEIBA dans l’hémophilie A acquise’ (FEIBHAC) registry. *Haemophilia*. 2015; 21(3): 330–337, doi: [10.1111/hae.12574](https://doi.org/10.1111/hae.12574), indexed in Pubmed: [25359571](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25359571/).
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 powiklanej inhibitorem czynnika VIII i IX (2 wydanie). *Acta Haematol Pol*. 2017; 48(3): 137–159, doi: [10.1016/j.achaem.2017.08.001](https://doi.org/10.1016/j.achaem.2017.08.001).
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, Borchiellini 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. *Haemophilia*. 2016; 22(5): e465–e468, doi: [10.1111/hae.13035](https://doi.org/10.1111/hae.13035), indexed in Pubmed: [27457184](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27457184/).
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. Emicizumab 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/).

Attachment

List of Regional Blood Transfusion Centers (RCKiK) in Poland that dispose of clotting factor concentrates for the treatment of patients with congenital bleeding disorders and acquired hemophilia A

Name	Address	Telephone no
Regional Blood Transfusion Center in Białystok	ul. Marii Skłodowskiej-Curie 23, 15–950 Białystok	85 744 70 02
Regional Blood Transfusion Center in Bydgoszcz	ul. ks. Markwarta 8, 85–015 Bydgoszcz	52 322 18 71
Regional Blood Transfusion Center in Gdańsk	ul. J. Hoene-Wrońskiego 4, 80–210 Gdańsk	58 520 40 20
Regional Blood Transfusion Center in Kalisz	ul. Kaszubska 9, 62–800 Kalisz	62 767 66 63
Regional Blood Transfusion Center in Katowice	ul. Raciborska 15, 40–074 Katowice	32 208 73 00
Regional Blood Transfusion Center in Kielce	ul. Jagiellońska 66, 25–734 Kielce	41 335 94 00
Regional Blood Transfusion Center in Kraków	ul. Rzeźnicza 11, 31–540 Kraków	12 261 88 20
Regional Blood Transfusion Center in Lublin	ul. Żołnierzy Niepodległej 8, 20–078 Lublin	81 532 62 75
Regional Blood Transfusion Center in Łódź	ul. Franciszkańska 17/25, 91–433 Łódź	42 616 14 00
Regional Blood Transfusion Center in Olsztyn	ul. Malborska 2, 10–255 Olsztyn	89 526 01 56
Regional Blood Transfusion Center in Opole	ul. Koźnego 55, 45–372 Opole	77 441 06 00
Regional Blood Transfusion Center in Poznań	ul. Marcelińska 44, 60–354 Poznań	61 886 33 00
Regional Blood Transfusion Center in Racibórz	ul. Sienkiewicza 3 A, 47–400 Racibórz	32 418 15 92
Regional Blood Transfusion Center in Radom	ul. Limanowskiego 42, 26–600 Radom	48 340 05 20
Regional Blood Transfusion Center in Rzeszów	ul. Wierzbowa 14, 35–310 Rzeszów	17 867 20 30
Regional Blood Transfusion Center in Słupsk	ul. Szarych Szeregów 21, 76–200 Słupsk	59 842 20 21
Regional Blood Transfusion Center in Szczecin	al. Wojska Polskiego 80/82, 70–482 Szczecin	91 424 36 00
Regional Blood Transfusion Center in Wałbrzych	ul. Chrobrego 31, 58–303 Wałbrzych	74 664 63 10
Regional Blood Transfusion Center in Warsaw	ul. Saska 63/75, 03–948 Warszawa	22 514 60 00
Regional Blood Transfusion Center in Wrocław	ul. Czerwonego Krzyża 5–9, 50–345 Wrocław	71 371 58 10
Regional Blood Transfusion Center in Zielona Góra	ul. Zyty 21, 65–046 Zielona Góra	68 329 83 60
Blood Transfusion Center of the Ministry of Internal Affairs and Administration	ul. Wołoska 137, 02–507 Warszawa	22 508 13 12
Military Blood Transfusion Center	ul. Koszykowa 78, 00–671 Warszawa	26 184 50 66

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

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Windyga J, Baran B, Odnoczek E, Grodzicki T. Guidelines for the management of acquired hemophilia A in elderly patients. *J Trans 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, przeciw płytkowe, 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 naraza 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

J. Transf. Med. 2021; 14: 156–175

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Jerzy Windyga, Klinika Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych, Zakład Hemostazy i Chorób Metabolicznych, Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie, ul. I. Gandhi 14, 02–776 Warszawa, e-mail: jwindyga@ihit.waw.pl

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

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, krwawiki 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 współlistnieje z innymi chorobami, przede wszystkim autoimmunologicznymi i nowotworowymi, takimi stanami klinicznymi jak ciąża, a zwłaszcza półóg, 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 przeciwzakrzepowe, przeciwpłytkowe, 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 określanej jako delirium. Niezależ-

nie 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 obciążone 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 nieprawidłowości 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 przeciwplatek i przeciwzakrzepowych, 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 olbrzymiomórkowego 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

przeciwno domenie B mogą przyspieszać klirens FVIII z krwiobieg.

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].

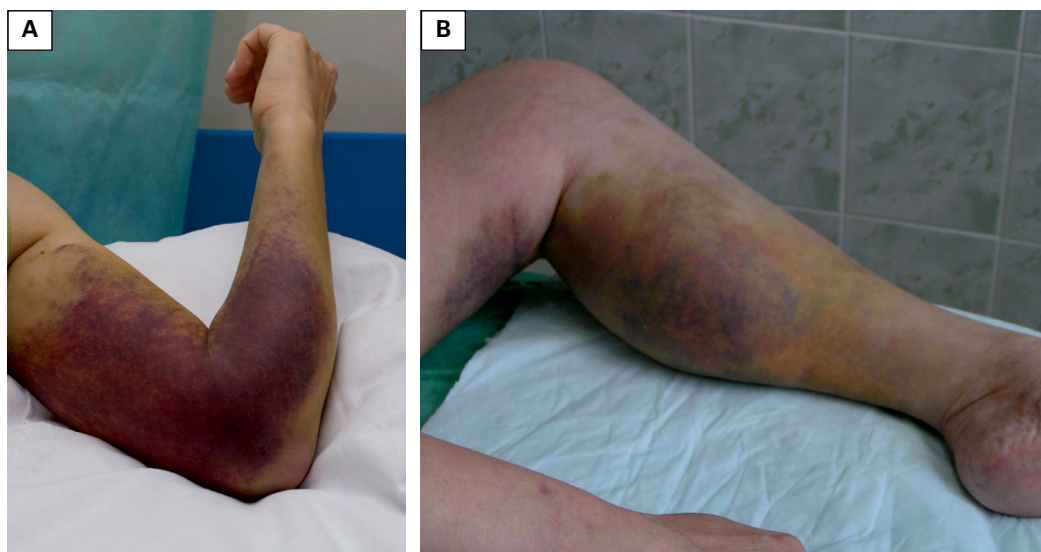
Zgodnie z danymi rejestru EACH2 u około 52% osób z obecnymi autoprzeciwciałami przeciwko FVIII nie wykrywa się żadnej choroby współistniejącej (tab. 1) [1]. Taką postacią AHA nazywa się idiopatyczną. W pozostałych przypadkach AHA współistnieje z innymi chorobami autoimmunologicznymi, nowotworami złośliwymi,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

W 2021 roku niemieccy autorzy przedstawili najnowsze dane na temat rocznej zapadalności

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 lite	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
• klopidogrel	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

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



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

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

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

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 porazowych 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.

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 przeciwplatekcyjnych, np. migotania przedsionków, zakrzepicy żył głębokich i zatoru tętnicy płucnej bądź udaru niedokrwiennego 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 przeciwplatekcyjnych (p. niżej) [16].

Wyniki badań laboratoryjnych i rozpoznanie AHA

U chorego z AHA stwierdza się znaczne ($\text{a} > 10 \text{ s}$) 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 toczenia (LA, *lupus anticoagulant*), które nie jest skierowane przeciwko czynnikom krzepnięcia, lecz przeciwko fosfolipidom, i nie wywołuje skłonności do krwawień, 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 powoduje 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 wewnątrzpochodnego. 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 ($< 1 \text{ j.m./dl}$ w 50% przypadków; $< 5 \text{ j.m./dl}$ w 75% przypadków; $< 40 \text{ j.m./dl}$ 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).

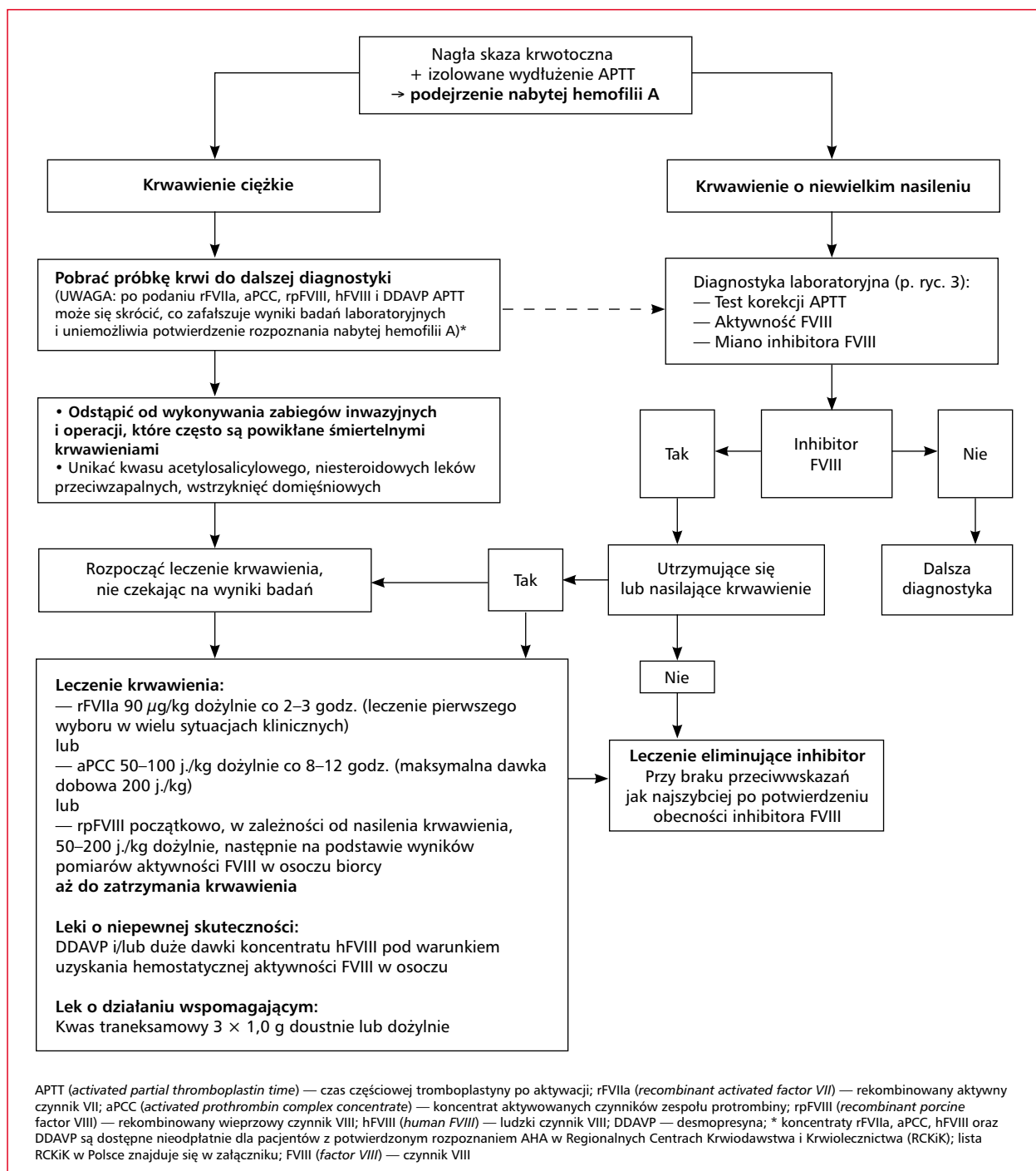
Jak już wcześniej wspomniano, najczęściej, bo w około 80–90% przypadków, podejrzenie AHA nasuwa obraz skazy krwotocznej — nierzadko ciężkiej, pojawiającej się nagle u wcześniej zdrowej osoby, z towarzyszącymi rozległymi podskórnymi wylewami krwi. Jednak u pewnego odsetka chorych z AHA nie obserwuje się 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 zaostrenie 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

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

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

APTT (activated partial thromboplastin time) — czas częściowej trombolastyny po aktywacji; PT (prothrombin time) — czas protrombinowy; TT (thrombin time) — czas trombinowy; FIB — fibrynogen; F (factor) — czynnik; VWF (von Willebrand factor) — czynnik von Willebranda; *dodatni test na obecność inhibitora oznacza brak korekcy 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 czynników krzepnięcia, dając fałszywie obniżone lub podwyższone wyniki; wykonywanie ponownego pomiaru w próbkach rozcieńczonego osocza pacjenta pozwala na eliminację interferencji ze strony antykoagulantu tocznia; # antykoagulant tocznia oraz heparyny (w znacznie mniejszym stopniu) mogą interferować z oznaczeniami inhibitora, dając fałszywie dodatnie wyniki (miano inhibitora > 0,5 j.B./ml); VKA (vitamin K antagonist) — antagonistą witaminy K; DIC (disseminated intravascular coagulation) — rozlane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe

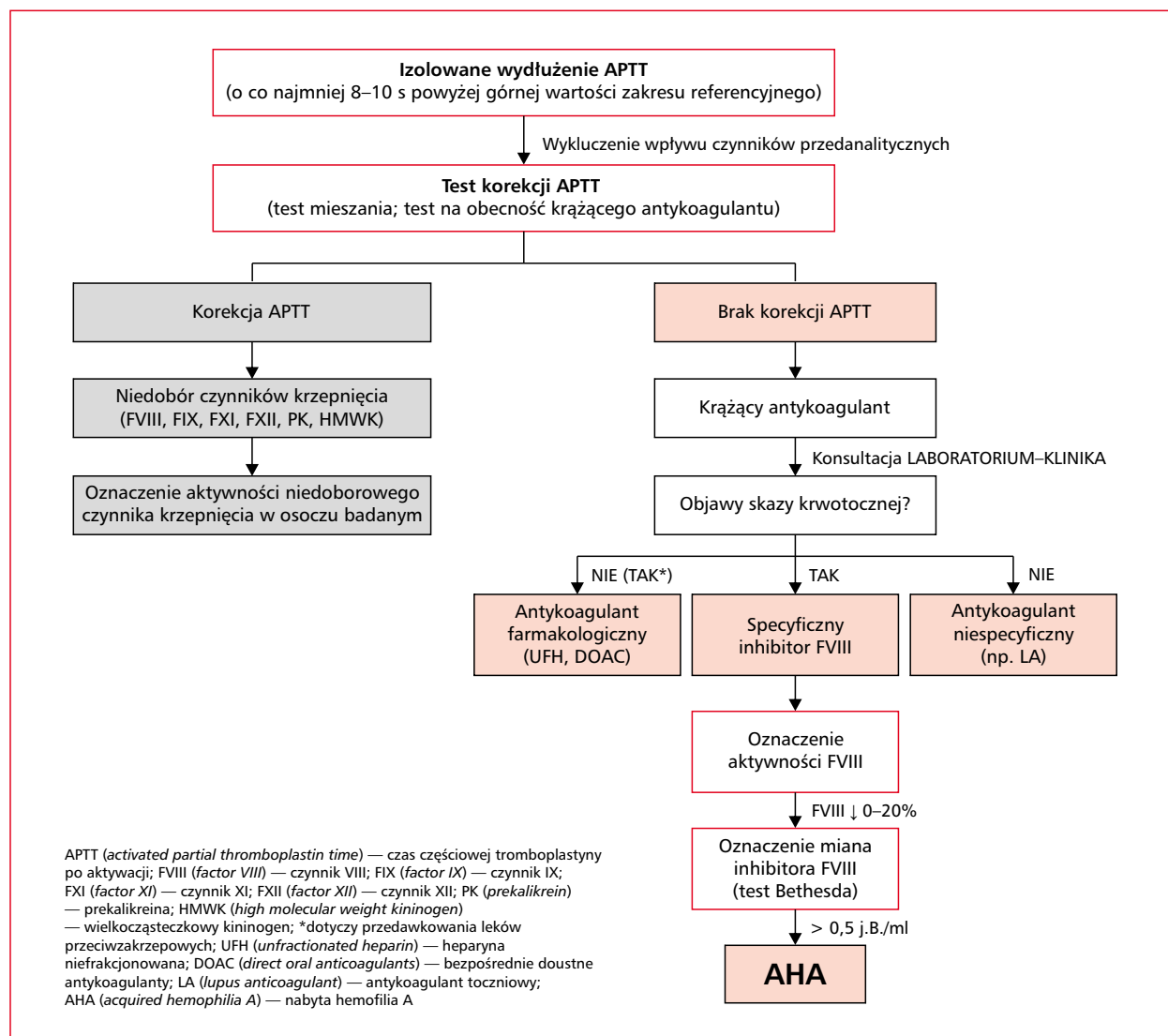


Rycina 2. Algorytm postępowania z chorym na nabytą hemofiliją A (zmodyfikowano na podstawie [15])

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



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

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].



Rycina 4. Plamica starcza (zbiory Jerzego Windygi)

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 osocze, 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 zamanifestuje 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 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 hemofilie, 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

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)	<ul style="list-style-type: none"> • 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 naczyńniowej) • 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>)	<ul style="list-style-type: none"> • 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>)	<ul style="list-style-type: none"> • 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 trombocytopenia (zaburzenie funkcji płytek krwi)	<ul style="list-style-type: none"> • 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 okluzji w urządzeniu PFA-100/200® • Najczęściej związana z przewlekłym stosowaniem leków przeciwplatek (kwas acetylosalicylowy, klopidogrel itd.) np. z powodu choroby niedokrwiennej serca lub po udarze niedokrwinnym mózgu; rzadziej wrodzona (np. zespół Bernarda-Souliera, trombostenia Glanzmanna); trombocytopenia może towarzyszyć przewlekłej chorobie nerek; niesteroidowe leki przeciwzapalne również upośledzają czynność płytek krwi
Amyloidoza	<ul style="list-style-type: none"> • Podskórne wynaczynienia krwi, zarówno duże siniaki, jak i mniejsze wybroczyny; morfologia zmian podobna jak w AHA • Charakterystyczne umiejscowienie okołoooczodołowe • Może współistnieć nabyty, izolowany niedobór czynnika krzepnięcia X (w testach przesiewowych izolowane wydłużenie PT)
Skaza krwotoczna związana ze stosowaniem suplementów diety	<ul style="list-style-type: none"> • 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 <p>Wymienione suplementy diety zwiększają ryzyko krwawień u osób stosujących je w dużych ilościach, zwłaszcza w połączeniu z lekami przeciwzakrzepowymi lub niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi</p>
Skaza krwotoczna związana ze stosowaniem leków przeciwzakrzepowych (antykoagulantów), najczęściej z ich przedawkowaniem	
VKA	<ul style="list-style-type: none"> • 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

→

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

Skaza krwotoczna	Skrócona charakterystyka
UFH i LMWH	<ul style="list-style-type: none"> UFH hamuje w krwiobieg 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 krwiobieg 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	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> 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

dwóch tzw. czynników omijających (BPAs, *by-passing agents*), tj. rekombinowanego aktywowanego czynnika VII (rFVIIa, *recombinant activated factor VII*) lub koncentratu aktywowanych czynników 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 zaraportowano 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 umożliwiłoby 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 dożylniej 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 $\geq 50 \text{ jm.}/\text{dl}$ można je bezpiecznie stosować, jeżeli zajdzie taka konieczność [16].

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>i.v.</i> 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>i.v.</i> 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; *oznaczenie aktywności wieprzowego FVIII w osoczu biocyfry 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 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].

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 krzepowym, 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 hemofilii 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 hemofilii 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 Hemofilii 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 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;

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-godzinnym wlewie dożylnym przez 7 dni lub 0,14 mg/kg w 2-godzinnym wlewie dożylnym przez 5 dni
Mykofenolan mofetylu	1000 mg co 12 godz. doustnie przez co najmniej 3–4 tyg.
Immunotolerancja (Program Budapeszt)	FVIII (dożylnie) 30 jm./kg co 24 godz. przez pierwszy tydzień, 20 jm./kg co 24 godz. przez drugi i 15 jm./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*) — kładrybina; FVIII (*factor VIII*) — czynnik VIII

u pacjentów z FVIII < 1 jm./dl szansa uzyskania remisji jest mniejsza, a czas do uzyskania remisji dłuższy w porównaniu z pacjentami z aktywnością FVIII > 1 jm./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 jm./dl, a wyjściowe miano inhibitora wynosi ≤ 20 j.B./ml. U pacjentów z AHA z wyjściową aktywnością FVIII < 1 jm./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, takrolimusu, 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 wyeliminowania inhibitora. Taki schemat leczenia, opierający się na programach immunotolerancji stosowanych we wrodzonej hemofilii A powikłanej alloprzeciwcia-

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 \geq 1 jm./dl i miano inhibitora FVIII \leq 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 jm./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

łami 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 przeciwwkrwotocznego i immunosupresyjnego [15, 16, 47]. Jeśli opanuje się w porę krwawienia i włączy w odpowiednim 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 międzykwartyłowy (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 nieznanym [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 przeciwwkrwotocznym 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. Podejrzenie nabytej hemofilii A powinno nasać nagłe 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. *Ginekol 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. Skorochoch R, Applbaum Y, Neshet 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. Buczma 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 hemophilia. *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 hemophilia 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. FEIBHAC Study Group. FEIBA in the treatment of acquired haemophilia A: results from the prospective multicentre French ‘FEIBA dans l’hémophilie A acquise’ (FEIBHAC) registry. *Haemophilia.* 2015; 21(3): 330–337, doi: [10.1111/hae.12574](https://doi.org/10.1111/hae.12574), indexed in Pubmed: [25359571](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25359571/).
 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 hemophilia 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.
 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.
 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.
 43. Zanon E, Pasca S, Borchiellini 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.
 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. *Haemophilia*. 2016; 22(5): e465–e468, doi: [10.1111/hae.13035](https://doi.org/10.1111/hae.13035), indexed in Pubmed: 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.
 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.
 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.
 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.
 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.
 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.
 54. Aggarwal A, Grewal R, Green RJ, et al. Rituximab for autoimmune hemophilia: 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.
 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.
 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.
 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.
 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.
 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. Emicizumab for the treatment of acquired hemophilia A. *Blood*. 2021; 137(3): 410–419, doi: [10.1182/blood.202006315](https://doi.org/10.1182/blood.202006315), indexed in Pubmed: 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.

Załącznik

Lista RCKiK w Polsce, które dysponują koncentratami czynników krzepnięcia do leczenia chorych na wrodzone ska-
zy 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 Raciborzu	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. Zyty 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

Blood transfusion service in Poland in 2020

Aleksandra Rosiek , Anna Nieradkiewicz , Elżbieta Lachert ,
Jolanta Antoniewicz-Papis , Paulina Goczyńska , Ryszard Pogłód ,
Magdalena Łętowska 

Department of Transfusion Medicine, Institute of Hematology and Transfusion Medicine in Warsaw

Summary

Background: *The aim of this study was to present the basic aspects of the activity of Polish blood transfusion service (hereinafter referred to as Centers) in 2020, taking into account the conditions related to the ongoing COVID-19 pandemic.*

Materials and methods: *Analysis of data forwarded to the Institute by the Polish Blood Transfusion Centers (Centers).*

Results: *In 2020, 23 Centers and 136 local collection sites operated in Poland. Blood and blood components were also collected during 10,432 mobile collections. The overall number of blood donors was estimated at 569,914, the majority of which were non-remunerated donors (569,566, including 50,012 responders to donation appeals) as well as 25 remunerated donors and 323 autologous donors. Most frequent were whole blood collections (1,105,434) and the least frequent — granulocyte concentrate collections (82) and RBC collections by apheresis (16). Whole blood was collected mostly in local collection sites (46.84%), less frequently in Centers (30.62%) and mobile collection sites (22.54%). The most frequently prepared blood components were RBCs (1,089,978 units) and FFP (1,264,654 units). COVID-19 convalescent plasma was also collected (57 708 units).*

In 2020, a total of 77,485 units of PCs pooled from whole blood and 52,030 units of PCs from apheresis were prepared.

Additional processing methods (leukocyte depletion, irradiation) were more frequently applied to PCs (55.47% leukodepleted, 44.53% both leuko-depleted and irradiated), than to RBC (21.03% leukodepleted, 9.85% both leukodepleted and irradiated, 0.06% irradiated). Pathogen inactivation technologies were applied to 14.21% of FFP units issued for clinical use and 11.01% of PCs.

For various reasons the following amounts of blood components were wasted in 2020: 11,430 units of whole blood, 29,530 units of RBCs, 53,946 units of FFP, 1,691 units of apheresis PCs, 5,455 units of pooled PCs and 1,381 units of cryoprecipitate.

As compared to the previous years, in 2020 almost all the indicators of the activity of the blood transfusion service in Poland have markedly decreased.

Conclusions: *The data presented in this study point to the significant impact that the COVID-19 pandemic had on blood donation in Poland in 2020. The data may serve as a starting point for the analysis of issues related to the activity of organizational units of the Polish blood transfusion service and contribute to practical benchmarking. This in turn may prove beneficial to the transfusion community as a whole.*

Key words: blood donors, blood donation, blood components, COVID-19

J. Transf. Med. 2021; 14: 176–193

Correspondence address: dr n. med. Aleksandra Rosiek, Department of Transfusion Medicine, Institute of Hematology and Transfusion Medicine in Warsaw, Indiry Gandhi Street 14, 02–776 Warsaw, phone: (22) 349 63 91, fax: (22) 349 63 76, e-mail: arosiek@ihit.waw.pl

Translation: mgr Krystyna Dudziak

This article is available in open access under Creative Common Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) license, allowing to download articles and share them with others as long as they credit the authors and the publisher, but without permission to change them in any way or use them commercially.

Introduction

The activity of Polish blood transfusion service (BTS) is regulated by the Public Blood Transfusion Service Act of August 22, 1997 [1]. Pursuant to this Act, the following units of the public blood transfusion service are entitled to collect blood and prepare blood components: 21 Regional Blood Transfusion Centers (RCKiK), Military Blood Transfusion Center (WCKiK, supervised by the Ministry of Defense) and the Blood Transfusion Center of the Ministry of Internal Affairs and Administration (CKiK MSWiA, supervised by the Ministry of Internal Affairs and Administration). The Institute of Hematology and Transfusion Medicine (IHTM) has substantive supervision over the activity of all the above-mentioned entities of the public blood transfusion service.

This is our thirteenth presentation of selected issues related to the annual activities of the public blood transfusion service in Poland in the past year which takes into account the specific conditions caused by the COVID-19 pandemic. The following topics were discussed: the number of donors, the number of donations, the collection sites for whole blood and blood components, including red blood cell concentrate (RBC), fresh frozen plasma (FFP), platelet concentrate (PC) and granulocyte concentrate (GC) in 2020. We also discuss issues related to the use of some additional preparation methods as well as the inactivation of biological pathogens in labile blood components. The most common causes of the waste of blood components were explored as well as the degree of wastage.

Materials and methods

This work relies on the data provided by: 21 Regional Blood Transfusion Centers (RCKiK), WCKiK, CKiK MSWiA in the form of annual activity reports for 2020. To the aim of standardization of the forwarded data, IHTM together with the National Blood Center (NCK) created a template of definitions.

First-time donor — donates blood during the reporting period but has never before donated blood for medical purposes.

Multiple (regular) donor — systematically donates blood (at least twice during the last 24 months).

Multiple repeat donor — donates blood again more than 2 years after the last donation.

Non remunerated donor — receives no financial compensation for donated blood/blood component at least once during the reporting period.

Remunerated donor — receives financial compensation for every donation during the reporting period.

Responder to donation appeal — donates blood /blood component following emergency appeal for donation at least once during the reporting period (the term also applies to former „family donors”).

Directed donor — donates blood for a specific patient at least once during the reporting period.

Autologous donor — donates blood/blood component for himself at least once during the reporting period.

Donation — whole blood or blood component collected by apheresis, including blood for clinical and scientific purposes collected from immunized and family donors etc.

Unit (u.) — volume of anticoagulated whole blood obtained from 450 ml of blood collected from the donor or volume of blood component obtained from one unit of anticoagulated whole blood.

Unit of plasma — volume of plasma obtained from whole blood or by automated plasmapheresis. One automated plasmapheresis procedure provides 3 units of plasma (600 ml).

Unit of PC from apheresis — platelets obtained from a single donor with cell separator (1 donation regardless of platelet count).

Therapeutic dose of PC — PCs (either pooled or from apheresis) dedicated for an adult; according to current guidelines it contains $\geq 3 \times 10^{11}$ platelets.

Results

Blood Transfusion Centers (Centers)

In 2020, there were 23 Centers and 136 local collection sites operating in Poland. Moreover, 10,432 mobile collections were performed which is over 20% less than in the previous year. In 2020 mobile collections were organized by all RCKiK and WCKiK. As in the previous year, the largest number of mobile collections was organized by RCKiK in Katowice (1366). Over 1000 mobile collections were organized by RCKiK in Wałbrzych (1100) and Warsaw (1010). As compared to the previous year, the number of mobile collections decreased in 20 RCKiK and WCKiK, and increased only in RCKiK in Białystok (Table 1).

Donors

In 2020, a total of 653,467 persons came to donate blood (in 2019 — 719,627), but only some of them (569,914) were qualified for donation (in 2019 — 614,579).

As in the previous years, blood or blood components for clinical use were donated by approximately 87% of the people who were willing to donate blood. The difference was mainly due to

Table 1. Mobile collections organized in Polish Blood Transfusion Centers in 2019 and 2020

Center	Mobile collections		
	2019	2020	Tendency (increase/decrease compared to 2019)
Białystok	728	760	↑
Bydgoszcz	872	718	↓
Gdańsk	362	201	↓
Kalisz	425	349	↓
Katowice	1875	1366	↓
Kielce	283	162	↓
Kraków	793	508	↓
Lublin	404	399	↓
Łódź	1031	851	↓
Olsztyn	494	421	↓
Opole	229	131	↓
Poznań	877	636	↓
Racibórz	326	126	↓
Radom	393	377	↓
Rzeszów	229	229	bz
Słupsk	159	108	↓
Szczecin	422	342	↓
Wałbrzych	1269	1100	↓
Warszawa	1238	1010	↓
Wrocław	371	237	↓
Zielona Góra	268	186	↓
CKiK WCKiK	463	215	↓
MSWiA	0	0	bz
Total	13 511	10 432	↓

WCKiK — Military Blood Transfusion Center; CKiK MSWiA — Blood Transfusion Center of Internal Affairs and Administration ↓ — decrease as compared to 2019; ↑ — increase as compared to 2019; bz — no change since 2019

donor deferral. In 2020, a total of 9537 permanent deferrals were applied. There were also 214,049 temporary deferrals of 176,854 people, and the most common cause (65,892 cases) was low hemoglobin level (like in the previous years). Temporary deferral was applied to 2,303 people for various reasons related to the ongoing COVID-19 pandemic (including disease, vaccinations, isolation).

Donors were mostly voluntary unremunerated (569,566). In 2020, blood and blood components were also donated by 25 remunerated donors and 323 autologous donors. In the number of voluntary donors, 50,012 were responders to appeal and 111 were directed donors.

In 17 Centers blood was donated only by voluntary unremunerated donors. The highest numbers of remunerated donors were reported by RCKiK in Gdańsk and Katowice (9 for each Center).

Among donors of blood and blood components there were 118,208 first-time donors (20.74%), 367,459 multiple regular donors (64.48%) and 84,247 multiple repeat donors (14.78%).

22 Centers reported decrease in the number of donors, only in 1 (Lublin) — a slight increase was observed (by 0.19%). Table 2 presents the number of donors in each Center in 2020.

As in the previous years, the most numerous group of blood donors were people aged 18 to 44 (a total of 479,636 including 138,576 women and 341,060 men).

Donations

In 2020, whole blood was collected most frequently (1,105,434 donations), while the least frequent were collections of: granulocyte concentrate (82 donations in 6 RCKiK) and aphe-

Table 2. Blood donors in Polish Blood Transfusion Centers in 2020

Center	Donors				Increase/decrease as compared to 2019
	First-time	Multiple-regular	Multiple repeat	Total	
Białystok	4301	20 328	4234	28 863	↓
Bydgoszcz	6404	22 060	4602	33 066	↓
Gdańsk	5251	17 565	3905	26 721	↓
Kalisz	3809	13 607	2885	20 301	↓
Katowice	8250	32 047	5716	46 013	↓
Kielce	3667	9345	2419	15 431	↓
Kraków	9194	26 990	6367	42 551	↓
Lublin	6784	17 243	4309	28 336	↑
Łódź	8682	17 786	6981	33 449	↓
Olsztyn	3546	12 345	2562	18 453	↓
Opole	2068	8665	1276	12 009	↓
Poznań	7003	32 630	6468	46 101	↓
Racibórz	2333	9104	1986	13 423	↓
Radom	2815	7310	1822	11 947	↓
Rzeszów	4885	19 956	3294	28 135	↓
Słupsk	1727	5930	1038	8695	↓
Szczecin	4760	14 115	3022	21 897	↓
Wałbrzych	2312	7502	1241	11 055	↓
Warszawa	14 241	33 959	9294	57 494	↓
Wrocław	6917	22 127	5178	34 222	↓
Zielona Góra	2798	7364	3567	13 729	↓
WCKiK	5488	7777	1977	15 242	↓
CKiK MSWiA	973	1704	104	2781	↓
Total	118 208	367 459	84 247	569 914	↓

WCKiK — Military Blood Transfusion Center; CKiK MSWiA — Blood Transfusion Center of Internal Affairs and Administration
 ↓ — decrease as compared to 2019; ↑ — increase as compared to 2019

resis RBC as the only component (16 donations in 3 RCKiK). As in previous years, the largest number of whole blood donations was reported by RCKiK in Warsaw (102,724) and Katowice (96,486). Apheresis was mainly used for preparation of PCs (12,997 donations) and plasma (55,421 donations). The largest numbers of apheresis plasma donations were reported by RCKiK in Kalisz (9,496), and apheresis PC donations by RCKiK in Warsaw (2,043).

Automated donations of a combination of blood components, mostly PC and plasma (27,040 donations — the majority in RCKiK) were also performed in Warsaw (8,602 donations), less frequently of PC and RBCs (282 donations) — almost exclusively at RCKiK in Wrocław (279 donations).

Table 3 presents the number of complete donations of blood and blood components in 2020.

Blood was collected primarily in the local collection sites (46.84% of whole blood donations), less frequently at the Center premises (30.62%), and during mobile collections (22.54%). As in previous years, the largest number of whole blood donations — 54.84% — took place during mobile collections organized by the RCKiK in Wałbrzych. Table 4 provides a list of whole blood collection sites in 2020.

Blood components

Red blood cell concentrate

Donated blood was processed into blood components, mostly RBC (a total of 1,089,978 units), which was a significant country-wide decrease as compared to the previous year (1,220,178 units). As in previous years, the largest amount of RBC

Table 3. Whole blood and apheresis donations in 2020*

Center	Whole blood	Apheresis						Total
		Plasma	RBC	PC	GC	PC+ plasma	PC+ RBC	
Białystok	58 964	7262	0	159	1	1964	0	68 350
Bydgoszcz	65 015	6012	8	1091	11	56	0	72 193
Gdańsk	57 156	2020	0	527	0	0	0	59 703
Kalisz	38 900	9496	0	2	0	425	0	48 823
Katowice	96 486	846	0	688	0	4345	0	102 365
Kielce	28 010	1059	0	834	0	0	0	29 903
Kraków	86 120	359	0	1903	48	0	0	88 430
Lublin	53 464	5566	0	0	0	1760	0	60 790
Łódź	58 907	961	0	1409	0	0	0	61 277
Olsztyn	36 957	1686	0	211	0	476	0	39 330
Opole	26 218	180	0	665	0	0	0	27 063
Poznań	83 948	3620	0	234	0	1536	0	89 338
Racibórz	27 415	2709	0	0	0	438	0	30 562
Radom	22 108	2037	0	36	0	780	0	24 961
Rzeszów	59 771	2829	0	1354	0	0	0	63 954
Słupsk	17 722	987	3	19	0	220	3	18 954
Szczecin	42 351	1515	0	55	4	1835	0	45 760
Wałbrzych	23 082	336	0	74	0	38	0	23 530
Warszawa	102 724	1518	0	2043	14	8602	0	114 901
Wrocław	61 004	3985	5	1665	4	4546	279	71 488
Zielona Góra	29 121	282	0	0	0	19	0	29 422
WCKiK	25 649	17	0	16	0	0	0	25 682
MSWiA	4342	139	0	12	0	0	0	4493
Total	1 105 434	55 421	16	12 997	82	27 040	282	1 201 272

WCKiK — Military Blood Transfusion Center; MSWiA — Blood Transfusion Center of Internal Affairs and Administration
*complete donations only

was obtained in RCKiK in Katowice and Warsaw (95,939 units and 102,509 units, respectively) (Table 5). A decrease in the number of RBC units was reported by all Centers.

Some part of RBC units was subjected to additional preparation the most common of which was leukocyte reduction and irradiation.

In 2020, a total of 229,197 units of leucocyte-depleted RBCs were obtained (21.03% of all RBC units) and 107,377 units of leucocyte-depleted irradiated RBC (9.85%). RBC irradiation alone was used sporadically, yielding 616 units of irradiated RBCs — 0.06% of all RBC units.

Country-wide, 30.88% of all RBCs were leukocyte-depleted and 9.91% of RBCs were irradiated. Table 6 presents the number of leukocyte-depleted and irradiated units of RBC prepared in Centers in 2020.

Platelet concentrate

Platelet concentrate was the second most frequently prepared blood component, just like in the years before. Two basic methods were used for PC preparation:

- centrifugation of whole blood from traditional donations, and — if necessary — pooling several units of PC to obtain pooled PC. Some Centers used automated methods for obtaining PCs;
- apheresis with cell separators (some of the PCs obtained with this method were divided into smaller therapeutic doses). Apheresis PCs from modern separators are leukocyte-depleted and require no additional elimination of leukocytes.

In 2020, a total of 77,485 pooled PC units were prepared (in 2019 — 82,283), including 55,828 from buffy coat with manual method and 21,603 with automated methods. In the Center in Katowice,

Table 4. Sites of whole blood collection in 2020

Center	Whole blood collected (units)*						
	Center site		Local collection site		Mobile collection site		Total
	J.	%	J.	%	J.	%	J.
Białystok	13 543	22.84	28 698	48.39	17 066	28.78	59 307
Bydgoszcz	16 914	25.89	25 611	39.20	22 809	34.91	65 334
Gdańsk	19 680	34.23	32 664	56.82	5146	8.95	57 490
Kalisz	8482	21.80	14 450	37.15	15 969	41.05	38 901
Katowice	14 741	15.02	57 260	58.33	26 169	26.66	98 170
Kielce	13 961	49.60	8239	29.27	5945	21.12	28 145
Kraków	25 190	29.00	47 909	55.16	13 753	15.83	86 852
Lublin	15 048	27.83	28 335	52.40	10 692	19.77	54 075
Łódź	20 904	34.96	21 651	36.20	17 247	28.84	59 802
Olsztyn	11 429	30.59	16 438	44.00	9492	25.41	37 359
Opole	6985	26.59	16 088	61.23	3201	12.18	26 274
Poznań	28 073	33.00	40 348	47.43	16 648	19.57	85 069
Racibórz	4395	15.92	19 815	71.75	3405	12.33	27 615
Radom	11 728	52.81	1557	7.01	8924	40.18	22 209
Rzeszów	15 911	26.44	38 335	63.71	5927	9.85	60 173
Słupsk	9901	55.20	5499	30.66	2538	14.15	17 938
Szczecin	18 438	43.29	14 931	35.06	9223	21.65	42 592
Wałbrzych	10 528	45.16	0	0	12 784	54.84	23 312
Warszawa	29 833	28.70	46 997	45.21	27 122	26.09	103 952
Wrocław	30 858	50.03	23 649	38.34	7176	11.63	61 683
Zielona Góra	8554	29.04	15 816	53.69	5090	17.28	29 460
WCKiK	2180	8.43	18 452	71	5219	20.19	25 851
MSWiA	4381	100	0	0	0	0	4381
Total	341 657	30.62	522 742	46.84	251 545	22.54	1 115 944

WCKiK — Military Blood Transfusion Center; MSWiA — Blood Transfusion Center of Internal Affairs and Administration
*incomplete donations included

54 units of PC from platelet-rich plasma were prepared.

In 2020, a total of 52,030 PCs were obtained by apheresis (40.17% of all units issued for clinical use (in 2019 — 53,503, i.e. 39.4%).

The highest number of PCs from whole blood was obtained in Katowice (10,054 pooled PC units) and Poznań (9,563 pooled PC units), while from apheresis — in Warsaw (12,592).

The percentage of apheresis PCs differed significantly in Centers — from 0.67% in Zielona Góra to 80.41% in Warsaw and 88.41% in Białystok (Table 7).

Since 2020, only leukocyte-depleted PCs are issued for clinical use in Poland; some part of PC units are also irradiated. In 2020, a total of 71,845 therapeutic doses of leukocyte-depleted PCs were

obtained which accounted for 55.47% of all obtained PCs, as well as 57,671 therapeutic doses of irradiated leukocyte-depleted PCs (44.53%).

Table 8 presents the numbers of leukocyte-depleted and irradiated PCs obtained in Polish Centers in 2020.

In 2020, a total of 120,858 therapeutic doses of PCs were issued for clinical use (in 2015 — 114,163, in 2016 — 118,391, in 2017 — 123,668, in 2018 — 127,049, and in 2019 — 129,652). After the upward trend observed for the several last years, a significant decline was recorded.

Some part of the obtained PCs were stored frozen.

In 2020, 3.27% of all PCs were subjected to freezing (including 2.24% of pooled PCs, 5.18% of

Table 5. Units of RBCs prepared in Polish Blood Transfusion Centers in 2020

Center	RBCs	Increase/decrease compared to 2019
Białystok	57 969	↓
Bydgoszcz	64 994	↓
Gdańsk	56 966	↓
Kalisz	37 063	↓
Katowice	95 939	↓
Kielce	27 956	↓
Kraków	86 014	↓
Lublin	53 390	↓
Łódź	58 396	↓
Olsztyn	36 870	↓
Opole	26 177	↓
Poznań	81 317	↓
Racibórz	27 195	↓
Radom	21 698	↓
Rzeszów	57 098	↓
Słupsk	17 726	↓
Szczecin	42 337	↓
Wałbrzych	22 952	↓
Warszawa	102 509	↓
Wrocław	56 684	↓
Zielona Góra	28 815	↓
WCKiK	25 573	↓
MSWiA	4340	↓
Total	1 089 978	↓

WCKiK — Military Blood Transfusion Center; MSWiA — Blood Transfusion Center of Internal Affairs and Administration
 ↓ — decrease as compared to 2019; ↑ — increase as compared to 2019

apheresis PCs). The summary also includes data from WCKiK and CKiK MSWiA, although in those Centers freezing of PCs is scarcely performed — in 2020 only 1 apheresis PC unit was frozen at the latter Center.

For the last several years, the percentage of frozen PCs has been observed to decrease; however, as compared to 2019, a slight increase (by 0.04%) has been recorded. There was a decrease in the percentage of frozen apheresis PCs (by 0.08%) with a simultaneous increase in the percentage of pooled PCs (by 0.07%). In consecutive years, the percentage of frozen PCs in individual Centers is on the same level. In 2020 however, there is a significant difference between individual Centers ranging from 0% in Białystok (no PC freezing), Kalisz and

Table 6. Leukocyte-depleted and irradiated RBCs prepared in Polish Centers in 2020

Center	Units of leuko-depleted RBCs	Units of irradiated RBCs	Units of both leuko-depleted and irradiated RBCs
Białystok	2141	0	6417
Bydgoszcz	3086	0	10 440
Gdańsk	1073	5	15 314
Kalisz	29 114	0	94
Katowice	32 529	0	5190
Kielce	5463	0	3330
Kraków	7093	407	6665
Lublin	1044	0	9236
Łódź	12 731	28	11 607
Olsztyn	4065	3	4386
Opole	4234	0	592
Poznań	17 659	9	7385
Racibórz	2789	0	35
Radom	1704	0	56
Rzeszów	328	69	6473
Słupsk	1328	0	1490
Szczecin	655	90	1906
Wałbrzych	122	0	0
Warszawa	85 098	0	6356
Wrocław	5167	5	8244
Zielona Góra	5982	0	2160
WCKiK	2722	0	0
MSWiA	3071	0	0
Total	229 197	616	107 377

WCKiK — Military Blood Transfusion Center; MSWiA — Blood Transfusion Center of Internal Affairs and Administration

Poznań, to 14.8% in Słupsk (a decrease by 2.4% as compared to 2019), 18.8% in Wałbrzych (decrease by 0.6%), 30.2% in Opole (increase by 5.5%), 29.3% in Radom (decrease by 5.7%) and 37.1% in Racibórz (increase by 2.9%). In the Centers of Radom, Słupsk and Wałbrzych, the percentage of frozen PCs systematically decreases. As in the previous years, Racibórz reported the highest percentage of frozen pooled PCs (50.7%, an increase by 7.7%). On the other hand, Zielona Góra, Słupsk and Radom reported the highest percentage of frozen apheresis PCs (56, 3%; 51.7% and 34.4% respectively). At the same time, it should be noted that in Zielona Góra only 16 apheresis PCs were collected, 9 of which were frozen, hence such a high percentage of frozen PCs.

Table 7. PCs from whole blood and apheresis (2020)

Center	PC (therapeutic doses)			
	Pooled from whole blood	Apheresis	Total	% of apheresis PCs
Białystok	555	4234	4789	88.41
Bydgoszcz	7716	1467	9183	15.98
Gdańsk	5654	745	6399	11.64
Kalisz	1835	686	2521	27.21
Katowice	10 054	6584	16 638	39.57
Kielce	2919	932	3851	24.20
Kraków	6868	2596	9464	27.43
Lublin	4408	2132	6540	32.60
Łódź	4139	1633	5772	28.29
Olsztyn	3351	882	4233	20.84
Opole	686	668	1354	49.34
Poznań	9563	3451	13 014	26.52
Racibórz	479	529	1008	52.48
Radom	380	849	1229	69.08
Rzeszów	5266	1438	6704	21.45
Słupsk	1434	259	1693	15.30
Szczecin	2776	2053	4829	42.51
Wałbrzych	1232	130	1362	9.54
Warszawa	3067	12 592	15 659	80.41
Wrocław	2599	8125	10 724	75.76
Zielona Góra	2356	16	2372	0.67
WCKiK	69	16	85	18.82
MSWiA	79	13	92	14.13
Total	77 485	52 030	129 515	40.17

WCKiK — Military Blood Transfusion Center; MSWiA — Blood Transfusion Center of Internal Affairs and Administration

In 2020, thawed PCs accounted for 3.13% of all PC therapeutic doses issued for clinical use, i.e. 0.18% more than in 2019. The largest number of thawed PC units was reported by Racibórz (39.7% of all PC units issued for clinical use), Radom (34, 3%), Opole (26.4%), Wałbrzych (18.1%) and Słupsk (17.2%). Centers in Kalisz, Poznań, CKiK MSWiA and WCKiK reported no issue of thawed PCs for clinical use.

Fresh frozen plasma

In 2020, a total of 1,264,654 FFP units were prepared (in 2019 — 1,373,514 units). As in the previous years, FFP was mainly obtained by manual method, i.e. plasma obtained from anticoagulated whole blood. With this method, 1,075,762 FFP units were obtained in 2020. On the other hand,

with the less frequent method of apheresis 188,892 units were obtained, i.e. 14.94% of the total (in 2019 — 170,520 units, i.e. 12.41% of the total). This is one of the very few examples of an upward trend observed in 2020.

The percentage of FFP obtained by apheresis differed between Centers (the highest was reported by Kalisz — 44.01%).

Table 9 presents the number of FFP units obtained by the manual method and by apheresis in individual Centers in 2020.

A total of 229,059 FFP units were issued for clinical use which is less than in 2019 (273,519 FFP units). As compared to the previous year, the number of FFP units issued for clinical use was lower in all Centers (Table 10).

Table 8. Leukocyte-depleted and irradiated PCs prepared in Polish Centers in 2020

Center	PC therapeutic doses	Leukocyte-depleted PCs	Irradiated Leukocyte-depleted PCs
Białystok	4789	557	4232
Bydgoszcz	9183	7805	1378
Gdańsk	6399	453	5946
Kalisz	2521	2519	2
Katowice	16 638	11 105	5533
Kielce	3851	1861	1990
Kraków	9464	4427	5037
Lublin	6540	423	6117
Łódź	5772	4677	1095
Olsztyn	4233	484.2	3749
Opole	1354	1211	143
Poznań	13 014	4364	8650
Racibórz	1008	993	15
Radom	1229	1224	5
Rzeszów	6704	5674	1030
Słupsk	1693	677	1016
Szczecin	4829	2355	2474
Wałbrzych	1362	1362	0
Warszawa	15 659	15 633	26
Wrocław	10 724	2225	8499
Zielona Góra	2372	1638	734
WCKiK	85	85	0
MSWiA	92	92	0
Total	129 514	71 845	57 671

WCKiK — Military Blood Transfusion Center; MSWiA — Blood Transfusion Center of Internal Affairs and Administration

COVID-19 convalescent plasma

The outbreak of COVID-19 pandemic announced by WHO in March 2020, has burdened the Polish blood transfusion service with the additional task of collecting convalescent plasma. In 2020, a total of 57 708 units of convalescent plasma were collected, 25,868 units of which (44.83%) were issued for clinical purposes.

Convalescent plasma was collected by all Centers; the highest volumes were reported by the Centers in Warsaw and Bydgoszcz (5094 and 5644, respectively). Table 11 presents the numbers of convalescent plasma units obtained from COVID-19 convalescents and issued for clinical purposes by individual Centers in 2020.

Granulocyte concentrate

As in previous years, in 2020, granulocyte concentrate (GC) was only sporadically obtained (82 donations in 6 Centers), i.e. less frequently than in 2019 (94 donations) and 2018 (116 donations). Most GC donations took place in Kraków (48) and Warsaw (14).

Quarantine and inactivation of biological pathogens in labile blood components

In Poland we rely solely on quarantine¹ or pathogen inactivated FFP and cryoprecipitate with the aim of ensuring the safety of transfused blood components. Currently there are three (3) pathogen inactivation systems implemented in the Polish Blood Transfusion Centers: Theraflex MB Plasma (with methylene blue) for pathogen inactivation in plasma, Mirasol PRT (with riboflavin) and Intercept (with amotosalen hydrochloride) for pathogen inactivation in plasma and PC. Some methods of inactivation (Mirasol PRT and Intercept) do not only minimize the risk of pathogen transmission but may also serve as alternative to irradiation of cellular blood components used for prevention of transfusion-associated Graft Versus Host Disease (TA-GvHD). PCs already subjected to pathogen inactivation with one of these PRT systems do not need to be subjected to irradiation [2–4].

In 2020, pathogen inactivation technology (PRT) was used by 23 Centers. The following systems were used:

- Mirasol in 16 Centers (in 14 regional Centers, WCKiK and CKiK MSWiA);
- Theraflex MB Plasma (in 10 regional Centers);
- Intercept (in 4 regional Centers; Białystok applied inactivation solely for validation purposes — 25 units of apheresis plasma were subjected to inactivation).

The percentage of plasma subjected to inactivation ranged from 0.02% (Center in Szczecin) to 12.50% (Center in Poznań). Countrywide, a total of 3.01% of all plasma was subjected to inactivation. COVID-19 convalescent plasma was also subjected to inactivation and the values ranged from 27.93% in Lublin to 100% in Poznań, WCKiK and CKiK MSWiA (63.36% countrywide).

A total of 85.92% of quarantine FFP and 93.11% of quarantine cryoprecipitate were issued for clinical use as well as 14.21% of pathogen inactivated FFP units and 6.89% of pathogen inactivated cryoprecipitate (cryoprecipitate in Poznań only).

Inactivation of pooled PCs was implemented in 7 Centers, (6 used the Mirasol system, 1 used

¹Quarantine of FFP and cryoprecipitate consists in storage for at least 16 weeks of donation date followed by testing the donor for infectious disease markers (to eliminate the diagnostic window period).

Table 9. FFP (from whole blood and apheresis) prepared in Polish Blood Transfusion Centers in 2020

Center	Whole blood (manual method)	Apheresis	Total	% apheresis FFP
Białystok	57 943	29 749	87 692	33.92
Bydgoszcz	64 551	17 805	82 356	21.62
Gdańsk	56 506	4160	60 666	6.86
Kalisz	37 064	29 138	66 202	44.01
Katowice	95 939	6821	102 760	6.64
Kielce	27 662	1960	29 622	6.62
Kraków	86 035	1094	87 129	1.26
Lublin	51 350	15 079	66 429	22.70
Łódź	58 396	3182	61 578	5.17
Olsztyn	35 064	3891	38 955	9.99
Opole	26 075	49	26 124	0.19
Poznań	80 985	10 823	91 808	11.79
Racibórz	27 193	5029	32 222	15.61
Radom	21 557	5611	27 168	20.65
Rzeszów	57 098	8464	65 562	12.91
Słupsk	17 723	2422	20 145	12.02
Szczecin	42 337	7240	49 577	14.60
Wałbrzych	22 132	941	23 073	4.08
Warszawa	102 509	13 079	115 588	11.32
Wrocław	56 317	21 174	77 491	27.32
Zielona Góra	29 064	777	29 841	2.60
WCKiK	18 029	51	18 080	0.28
MSWiA	4 233	355	4588	7.74
Total	1 075 762	188 892	1 264 654	14.94

WCKiK — Military Blood Transfusion Center; MSWiA — Blood Transfusion Center of Internal Affairs and Administration

Intercept). The percentage of pooled PCs subjected to inactivation ranged from 0.04% (Center in Rzeszów) to 100.00% (Center in Warsaw). Countrywide, this accounted for 5.18% of all pooled PC units.

11 Centers inactivated apheresis PCs (10 used Mirasol, 1 used Intercept). The percentage of inactivated apheresis PCs ranged from 0.05% (in Białystok) to 98.13% (in Warsaw). Countrywide, this accounted for 26.19% of all apheresis PC units. In 2020, a total of 11.01% of inactivated PC therapeutic units were issued for clinical use.

Table 12 presents the 2020-percentage of pathogen inactivated FFP units, pooled PCs and apheresis PCs issued for clinical use.

The percentage of convalescent plasma subjected to pathogen inactivation in 2020 is presented in Table 13.

The percentage of FFP, cryoprecipitate and PC therapeutic units issued for clinical use follo-

wing pathogen inactivation in 2020 is presented in Table 14.

Wastage of blood and blood components

In 2020, a total of 103,433 units of blood and most common blood components were wasted, including 11,430 units of anticoagulated whole blood, 29,530 units of RBCs, 53,946 units of FFP, 1,691 therapeutic units of apheresis PCs, 5,455 units of pooled PCs from whole blood, as well as 1,381 units of cryoprecipitate.

As in the previous years, the most common reasons for wastage of blood components were:

1. Expiry date;
2. Seropositivity for transfusion transmitted diseases, syphilis tests, implementation of look-back procedure;
3. Other causes, including:
 - inadequate visual control;

Table 10. FFP issued for clinical use in Polish Blood Transfusion Centers in 2020 (convalescent plasma not included)

Center	FFP issued for clinical use (units)	Tendency (increase/decrease compared to 2019)
Białystok	11 042	↓
Bydgoszcz	14 888	↓
Gdańsk	8182	↓
Kalisz	3500	↓
Katowice	21 222	↓
Kielce	5447	↓
Kraków	19 236	↓
Lublin	13 319	↓
Łódź	14 072	↓
Olsztyn	6561	↓
Opole	4007	↓
Poznań	15 195	↓
Racibórz	2305	↓
Radom	2065	↓
Rzeszów	10 011	↓
Słupsk	2425	↓
Szczecin	12 850	↓
Wałbrzych	4878	↓
Warszawa	35 607	↓
Wrocław	7056	↓
Zielona Góra	5405	↓
WCKiK	7568	↓
MSWiA	2217	↓
Total	229 059	↓

WCKiK — Military Blood Transfusion Center; MSWiA — Blood Transfusion Center of Internal Affairs and Administration
 ↓ — decrease as compared to 2019; ↑ — increase as compared to 2019

- low quantity/volume;
- seropositive serological results;
- other, including incorrect procedures, medical deferral, mechanical damage, donor self-deferral etc.

Subjected to wastage were also blood components from autologous donations that were not put to clinical use.

Table 15 presents the number of blood components wasted in individual Centers in 2020; causes of waste are shown in Table 16.

Discussion

In many ways, 2020 was a very special year as it was the first year of the announced COVID-19

Table 11. Convalescent plasma issued for clinical use by Polish Blood Transfusion Centers in 2020

Center	Convalescent plasma (units)	Issued for clinical use (units)	% of plasma used for clinical purposes
Białystok	2369	1779	75.10
Bydgoszcz	5644	3136	55.57
Gdańsk	2601	1333	51.25
Kalisz	1875	870	46.40
Katowice	3249	1599	49.22
Kielce	1472	743	50.48
Kraków	3184	1267	39.78
Lublin	5539	1929	34.82
Łódź	2665	1036	38.87
Olsztyn	1998	1113	55.71
Opole	632	365	57.74
Poznań	3010	1604	53.29
Racibórz	3705	1302	35.14
Radom	1938	879	45.36
Rzeszów	3060	749	24.48
Słupsk	861	234	27.18
Szczecin	2271	609	26.82
Wałbrzych	713	690	96,77
Warszawa	5094	2003	39,32
Wrocław	4573	1789	39.12
Zielona Góra	849	457	53.83
WCKiK	51	33	64.71
MSWiA	355	350	98.59
Total	57 708	25 868	44.83

WCKiK — Military Blood Transfusion Center; MSWiA — Blood Transfusion Center of Internal Affairs and Administration

pandemic. In the section “*Current problems of blood donation and transfusion medicine*” we present some pandemic-related circumstances and the implications they may have regarding blood donation. Regardless of the circumstances however, the basic factor that determines the availability of blood supply is still the good will, and thus — a sufficient number of volunteer, non-remunerated blood donors [5–9].

In line with the observations presented above, in 2020 the number of donors in the Centers in Poland — 569,914 — was the lowest in several last years (614,579 in 2019, 614,570 in 2018).

One factor that contributes to the decline in the number of blood donors observed in the recent years is the decrease in population in the 18–65 age

Table 12. Percentage of pathogen inactivated units of FFP, pooled PCs and apheresis PCs prepared in Centers (2020)

Center	FFP (%)	Pooled PCs (%)	Apheresis PCs (%)	Systems
Białystok	0.84	0.00	0.05	Mirasol, Theraflex
Bydgoszcz	1.82	0.00	0.00	Mirasol, Theraflex
Gdańsk	0.61	0.00	0.00	Mirasol
Kalisz	0.00	0.00	0.00	Theraflex
Katowice	1.03	1.26	1.37	Mirasol
Kielce	0.12	0.00	16.63	Mirasol,
Kraków	8.44	0.23	0.32	Mirasol
Lublin	0.73	0.00	0.00	Mirasol, Theraflex
Łódź	3.90	3.77	10.73	Mirasol
Olsztyn	0.00	0.00	0.00	Theraflex
Opole	0.03	0.00	0.00	Theraflex
Poznań	12.50	0.00	0.00	Theraflex
Racibórz	0.91	0.00	0.00	Theraflex
Radom	0.00	0.00	42.17	Mirasol, Intercept
Rzeszów	1.15	0.04	0.30	Mirasol Theraflex
Słupsk	0.00	0.00	0.00	Mirasol
Szczecin	0.02	0.00	0.00	Mirasol, Intercept
Wałbrzych	2.66	0.00	0.00	Mirasol
Warszawa	6.83	100.00	98.13	Intercept
Wrocław	2.50	0.00	0.55	Mirasol
Zielona Góra	0.39	0.00	0.00	Theraflex
WCKiK	3.79	42.47	25.00	Mirasol
MSWiA	11.90	12.66	61.54	Mirasol
Total	3.01	5.18	26.19	

WCKiK — Military Blood Transfusion Center; MSWiA — Blood Transfusion Center of Internal Affairs and Administration

group — the potential “recruitment source” of blood donors. According to the data provided by the Demographic Yearbook reports (Central Statistical Office of Poland) for 31 December 2011 this number was estimated at 26,460,477, while for 31 December 2020 — only 24,689,690 [10, 11]. During this period (2011–2020), the population in the above-mentioned age group decreased by almost two million, which may impact negatively on the number of active blood donors.

In the member states of the Council of Europe, the average number of blood donors per 1,000 inhabitants decreased in the period 2008–2011 from 29.0 to 25.0 [12]. In Poland, in 2020, the numbers per 1000 inhabitants were 14.42 (in 2019 — 15.39, 2018 — 15.37, and in 2017 — 15.30).

Moreover, both in Poland and in other countries, there is a downward trend in the number of people declaring their willingness to donate blood; this is especially true for certain age groups. In Po-

land, such a tendency can be observed especially in the 18–24 age group i.e. a group of potential donors of blood and blood components in the future [13].

Apart from the above-mentioned demographic changes, the number of blood donors is adversely affected by factors such as:

- periodic disease outbreaks — eg. COVID-19 pandemic;
- travel-associated risk of infection e.g. malaria or West Nile virus [14–16];
- emerging infectious diseases (other than COVID-19) e.g. the epidemic of Zika virus infections [17, 18];
- health condition of the population, including reduced hemoglobin levels (the most common cause of deferrals in the last years) [19–21];
- no opportunity to donate blood or economic reasons.

The number of autologous donors has been low in the recent years. In 2020, it was estimated at

Table 13. COVID-19 convalescent plasma — percentage subjected to pathogen inactivation in Centers (2020)

Center	Convalescent plasma (units)	Convalescent plasma subjected to pathogen inactivation (units)	Percentage of plasma subjected to pathogen inactivation
Białystok	2369	2170	91.58
Bydgoszcz	5644	3790	67.15
Gdańsk	2601	1613	62.01
Kalisz	1875	1265	67.47
Katowice	3249	2671	82.21
Kielce	1472	935	63.52
Kraków	3184	2592	81.41
Lublin	5539	1547	27.93
Łódź	2665	1471	55.20
Olsztyn	1998	1808	90.49
Opole	632	561	88.71
Poznań	3010	3010	100.00
Racibórz	3705	1209	32.63
Radom	1938	875	45.15
Rzeszów	3060	1907	62.32
Słupsk	861	244	28.34
Szczecin	2271	1232	54.23
Wałbrzych	713	514	72.09
Warszawa	5094	3859	75.76
Wrocław	4573	2272	49.67
Zielona Góra	849	616	72.56
WCKiK	51.0	51	100.00
MSWiA	355.0	355	100.00
Total	57 708	36 565	63.36

WCKiK — Military Blood Transfusion Center; MSWiA — Blood Transfusion Center of Internal Affairs and Administration

323, i.e. the lowest number in the last several years (in 2019 — 630, in 2018 — 598, in 2017 — 692). The smaller number of preoperative autologous donations is a phenomenon observed in many countries [22]. In line with current recommendations, autologous donations are mostly relied on when they have significant advantage over allogenic transfusions, and when indications for transfusion are strong. Autologous donations are useful primarily in cases when compatible allogenic blood is unavailable, eg. when the patient has antibodies against antigens with high prevalence in population [23].

Table 14. Percentage of pathogen inactivated FFP, cryoprecipitate and PC units issued for clinical use in 2020

Center	% FFP (units)	% Cryoprecipitate (units)	% PC (therapeutic units)
Białystok	5.35	0	0.04
Bydgoszcz	8.61	0	0.00
Gdańsk	1.91	0	0.00
Kalisz	0.06	0	0.00
Katowice	2.54	0	1.32
Kielce	0.00	0	5.47
Kraków	23.64	0	0.27
Lublin	1.85	0	0.00
Łódź	15.47	0	6.12
Olsztyn	1.68	0	0.00
Opole	0.17	0	0.00
Poznań	41.03	100	0.00
Racibórz	25.46	0	0.00
Radom	0.00	0	31.16
Rzeszów	8.91	0	0.08
Słupsk	0.00	0	0.00
Szczecin	0.00	0	0.00
Wałbrzych	0.00	0	0.00
Warszawa	33.88	0	92.78
Wrocław	18.33	0	0.36
Zielona Góra	0.00	0	0
WCKiK	0.98	0	11.76
MSWiA	12.81	0	29.58
Total	14.21	6.89	11.01

WCKiK — Military Blood Transfusion Center; MSWiA — Blood Transfusion Center of Internal Affairs and Administration

In 2020, the total number of blood and blood component donations amounted to 1,201,272, including 1,105,434 whole blood donations; a decrease compared to the previous year (in 2019 — 1,331,447 donations and 1,242,012 whole blood donations, respectively).

One of the methods used for more effective collection of blood components is automated apheresis. In 2020, the number of apheresis PCs and plasma donations combined decreased as compared to 2019 (from 28,966 to 27,040), and so did the number of PC donations only (from 17,858 to 12,997). On the other hand, there was an increase in the number of plasma donations only (from 42,386 to 55,421). Collection by apheresis of other blood components, ie RBCs and granulocyte concentrate (GC) was sporadic.

Table 15. Wastage of blood components in Polish Blood Transfusion Centers in 2020

Center	Whole blood	RBCs	KKP (packages)		FFP	Cryoprecipitate
			Pooled (from whole blood)	Apheresis		
Białystok	171	448	1	27	828	66
Bydgoszcz	25	50	54	0	356	22
Gdańsk	223	1176	376	19	2175	107
Kalisz	144	990	195	12	1171	39
Katowice	805	2459	400	184	3161	89
Kielcach	53	815	732	51	1400	37
Kraków	744	1475	178	41	6613	80
Lublin	87	1767	171	94	2195	16
Łódź	1339	2628	255	99	3449	83
Olsztyn	87	742	194	62	806	112
Opole	72	761	24	21	929	0
Poznań	1151	3443	1029	99	2997	18
Racibórz	122	1134	45	22	542	0
Radom	507	1194	151	103	1072	89
Rzeszów	2685	1791	521	46	1621	67
Słupsk	0	245	154	16	668	2
Szczecin	161	1394	251	111	2322	37
Wałbrzych	249	555	125	11	213	0
Warszawa	1421	2366	159	540	7792	176
Wrocław	688	1645	124	120	1939	50
Zielona Góra	397	902	285	3	640	1
WCKiK	257	1434	6	10	8101	290
MSWiA	41	117	25	0	2959	0
Total	11 430	29 530	5455	1691	53 946	1381

WCKiK — Military Blood Transfusion Center; MSWiA — Blood Transfusion Center of Internal Affairs and Administration

Table 16. Reasons for blood component wastage in Polish Blood Transfusion Centers in 2020

Reason	Whole blood	RBCs	PC therapeutic doses pooled from whole blood	PC therapeutic doses from apheresis	FFP	Cryoprecipitate
Expiry date	0	11 586	3730	606	10 847	44
Seropositive for transfusion transmitted diseases, syphilis tests, implementation of look-back procedure	29	2110	204	48	3260	12
Other causes, including: inadequate visual control low quantity/volume seropositive serological results, other, including incorrect procedures, medical deferral, mechanical damage, donor self-deferral etc.	11 400	15 967	1521	1037	39 654	1325
Unused blood components from autologous donations	3	102			186	
Total	11 432	29 765	5455	1691	53 947	1381

It should be noted that automated methods (apheresis) are still used in Poland to a relatively small extent, in 2020 — only 8% of all donations.

Mobile collections are organized to make blood donation easier for donors. In 2020, the Centers organized 10,432 mobile teams which is significantly less than in the previous year (13,511). The percentage of whole blood donations collected by mobile teams was also relatively small — 22.69%. In 2020, blood was mainly collected at local collection sites — 46.84% of all whole blood donations. This may be explained by the fact that donors are more willing to donate in familiar places. However, the contemporary high standards for collection of blood dedicated for clinical use do not favor small collection sites; centralization of blood transfusion service is recommended.

The demand for blood components is influenced by a number of factors, including current guidelines issued by scientific societies, profile of the clinical ward and recommendations of the physician. No doubt, the COVID-19 pandemic had strong impact on the activity of hospitals, and on the use of blood components.

In 2020, approximately 27.87 units of RBCs per 1,000 inhabitants were issued for clinical purposes (in 2019 — 30.7 units, in 2018 — 30.38 units, in 2017 — 30.22 units, 2016 — 29.99, 2015 — 29.87) [11, 24–28]. The upward trend in RBC consumption observed in the previous years has changed and the RBC consumption in 2020 decreased. The RBC consumption in Poland has for years been lower than in some other European countries — for example, in 2011 the RBC consumption in 32 member states of the Council of Europe was on average 37 units/1,000 inhabitants [12].

In 2020 the number of FFP units issued for clinical purposes amounted to 229,059 units and was lower than in the previous year (273,519 units). On the other hand, the ratio of RBC for clinical use to FFP was approximately 4.57 (in 2019 — 4.31, in 2018 — 4.09, in 2017 — 3.77, in 2016 — 3.56, in 2015 — 3.45), so the upward trend continues [29–33]. These observations indicate that the consumption of FFP gradually declines as compared to RBC consumption. However, the RBC/FFP ratio is still higher than in many European countries [12]. This may be explained by the lower consumption of RBC in Poland — as mentioned above, but in many cases also by the fact that FFP is used for no sufficient justification and sometimes against currently restrictive indications [34, 35].

The last several years have witnessed the increase in the consumption of PC. In the period

2015–2019, the number of PC therapeutic units issued for clinical use increased from 114,163 to 129,652 (more than 13%). A similar phenomenon was observed in other countries [36]. In 2020 however, only 120,858 therapeutic units of PC were issued for clinical purposes, so also in this case the decline is obvious.

Additional preparation methods (leukocyte depletion, irradiation) for prevention of transfusion associated adverse reactions were applied mainly to PCs (55.47% leukocyte depleted PCs and 44.53% of irradiated leukocyte depleted PCs), less often to RBC (21.03% of leukocyte depleted RBCs, 9.85% irradiated leukocyte depleted RBC and 0.06% irradiated RBCs). As already mentioned above, since 2020, only leukocyte-depleted PCs are issued for clinical use in Poland. Moreover, leukocyte-depleted RBCs require additional preparation, while in the case of apheresis PCs leukodepletion may occur at collection.

Some automated methods of PC preparation from the buffy coat also allow for the simultaneous elimination of leukocytes, but the cost of such preparation is still relatively high as compared to manual methods. Automated methods do however guarantee higher quality parameters due to standardization.

Regular/common leuko-depletion is now implemented in many countries, although its effectiveness for prevention of transfusion related adverse reactions is sometimes questioned [37].

As in the previous years, the number of frozen PCs in some Centers is too high. As mentioned above, in 2020 no decrease in the percentage of frozen PCs was reported which may be related to the COVID 19 pandemic. The percentage reported for the country as a whole is acceptable. It must be noted however, that routine freezing of large volumes of PCs, as is the case in some Centers, is not to be accepted.

The example of the Center in Białystok is a good illustration that freezing is not to be abandoned completely. Although in 2020, the Center did not perform freezing procedures, it did issue 3.9% of thawed PCs for clinical use. Current indications for the use of thawed PCs are limited. The components should be used only in exceptional cases, mostly for patients with anti-HLA or anti-HPA antibodies. Therefore it is not recommended to freeze more than 10% of all PCs prepared. This does not refer to freezing of apheresis PCs collected from patients with anti-HLA or anti-HPA antibodies.

It should be emphasized that freezing and thawing negatively affect the quality parameters of

platelets and their therapeutic efficacy. However, in specific circumstances — as in the pandemic year 2020 — thawed PCs may prove to be the only option for patients who require frequent transfusions.

It is the Centers that are obliged to safeguard the supply of blood/blood components; however, to fulfill this task they need to cooperate with hospitals and such cooperation requires implementation of appropriate management of blood and blood components in every hospital, taking into account the individual needs of patients. The currently available data demonstrate that the ongoing cooperation between Centers and hospitals calls for significant changes which need to be preceded by extensive training activity aimed at increasing the awareness of the principles related to the above-mentioned issues. Training activity should be the responsibility of Centers on the one hand and the hospitals on the other. It is of utmost importance to establish constant cooperation between hospital transfusion committees and the Centers.

Depletion of blood and blood component supplies is associated with wastage which — though sometimes inevitable — occurs for a number of reasons. In order to limit the extent of waste of blood and blood components some countries have implemented special procedures [38].

The most common causes of wastage in 2020 (as in previous years) belong to the category of “other reasons”, in particular:

- inadequate visual control;
- incorrect/low volume;
- seropositive test results;
- incorrect procedures, medical deferral, mechanical damage, donor self-deferral etc.

Expiry date or positive results of viral tests were less frequently the cause of waste. Subjected to waste were also unused blood components from autologous donations.

Data related to quarantine and pathogen inactivated FFP and cryoprecipitate reveal that quarantine FFP is still most commonly used in clinical practice. Although all Centers are equipped with PRT systems (some with two different systems) most of them did not make adequate use of the illuminators installed on their premises. With the exception of several Centers (in which the percentage of pathogen inactivated blood components exceeds 10%) in most Centers only “trace amounts” of plasma and PC are subjected to pathogen inactivation. In 2020 r. the Mirasol PRT system was implemented for plasma inactivation in the Centers in Radom, Słupsk and Wałbrzych, and they were mainly applied for inactivation of

convalescent plasma (just like in all other Centers). Neither the Center in Słupsk nor in Radom applied pathogen inactivation to „conventional” FFP, while the Center in Wałbrzych subjected to pathogen inactivation only 2.66% of FFP. On the other hand, the Center in Radom subjected to pathogen inactivation more than 40% of apheresis PCs. The Center which applies pathogen inactivation on a large scale is again Warsaw (6.83% FFP, 100% pooled PCs, 98.13% apheresis PCs). In 2020, the Center in Lublin gave up applying pathogen inactivation to PCs. In 2020, the Centers in Kalisz, Olsztyn, Opole and Zielona Góra implemented the Theraflex PRT system mainly for convalescent plasma. In 2020, the Centers in Białystok, Radom and Szczecin implemented the Intercept PRT system (in Białystok — for purposes of validation).

As in the previous years, most Centers do not make adequate use of pathogen inactivation systems implemented on their premises. The most likely reason is that physicians rarely make orders for pathogen inactivated FFP, cryoprecipitate and PCs. One reason for limited use of pathogen inactivated plasma is the easy access to quarantine FFP. On the other hand, physicians who order components for clinical use are not always fully aware that pathogen inactivated plasma is much safer than quarantine plasma; it offers protection against the consequences of the „diagnostic window” (just like quarantine plasma) but also prevents the transmission of a wide spectrum of pathogens other than HIV, HBV, HCV and syphilis.

It is also likely that physicians do not always have sufficient knowledge and awareness regarding TA-GVHD prophylaxis which may be due to inadequate information on transfusion-related adverse reactions that appear in guidelines/regulations dedicated to some medical disciplines.

There is no justification however, for the sometimes observed procedure of physician’s order for PCs subjected to pathogen inactivation (with one of the above mentioned systems) and also irradiated. Such procedure is incorrect, because the use of both gamma irradiation and inactivation may induce platelet activation which contributes to faster removal of platelets from the recipient’s circulatory system [39].

Conclusions

The study is a brief presentation of selected issues related to the activities of the Polish Blood Transfusion Centers (Centers) in 2020, as well as some recently recorded trends of changes observed

over a longer period of time. As compared to the previous years, almost all values related to the activity of the Polish blood transfusion service (including the number of donors, donations, blood components prepared and issued for clinical use) have been observed to decrease which is most probably due to the ongoing COVID-19 pandemic.

The observations may serve as starting point for the analysis of issues related to the activities of healthcare units in the Polish blood transfusion service, for comparison of experience and development of optimal solutions for the future. Similar data reviews related to blood and blood components are systematically performed in other countries.

Current problems of blood transfusion medicine

In 2020, blood transfusion service had to face problems that were largely related to the COVID-19 pandemic.

As result of rapid escalation of SARS-CoV-2 infections, on March 11th 2020 the World Health Organization (WHO) declared the COVID-19 pandemic. This brought about several important challenges for blood transfusion service:

- implementation of additional precautionary measures in blood collecting units;
- introduction of additional criteria for blood donor deferral;
- facing new tasks related to predicted blood component shortages, planning emergency actions and priority setting of supplies for clinical use [40].

From the point of view of blood transfusion medicine the following pandemic-related issues were most relevant:

- impact of the COVID-19 pandemic on the supply of blood components for clinical use and the need to secure adequate protection for patients in this respect;
- likely impact of COVID-19 infection on blood and the hematopoietic system which may lead to increased demand for blood components used as substitutive therapy;
- concerns about the possibility of disease transmission through transfusion of blood and components;
- tasks related to the collection and clinical use of convalescent plasma for COVID-19 patients as passive immunotherapy.

One important consequence of the ongoing COVID-19 pandemic is blood and blood component shortage observed in so many countries. The cir-

cumstances have led to the focus of attention on rational blood therapy, reduction in the number of allogenic blood transfusions as well as on the optimal use of the patient's own blood [41].

A number of international organizations, including the European Center for Disease Prevention and Control (ECDC), have emphasized the importance of implementation and applying the principles of Patient Blood Management (PBM) in this situation of crisis [42].

The consequences of the COVID-19 pandemic are serious both for the blood transfusion service and transfusion medicine. Patients should be ensured timely access to safe blood and blood components and the main task of Centers is to safeguard the health of patients in this respect.

Acknowledgements








The authors express their thanks to the National Blood Center and the Blood Transfusion Centers for access to the relevant information and for their support in the analysis of the forwarded data.

References

1. Ustawa z dnia 22 sierpnia 1997 r. o publicznej służbie krwi (Dz. U. Nr 106, poz. 681 z późn. zmian.).
2. Osselaer JC, Cazenave JP, Lambermont M, et al. An active haemovigilance programme characterizing the safety profile of 7437 platelet transfusions prepared with amotosalen photochemical treatment. *Vox Sang.* 2008; 94(4): 315–323, doi: [10.1111/j.1423-0410.2007.01035.x](https://doi.org/10.1111/j.1423-0410.2007.01035.x), indexed in Pubmed: [18248574](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18248574/).
3. Schlenke P. Pathogen inactivation technologies for cellular blood components: an update. *Transfus Med Hemother.* 2014; 41(4): 309–325, doi: [10.1159/000365646](https://doi.org/10.1159/000365646), indexed in Pubmed: [25254027](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25254027/).
4. Grass JA, Wafa T, Reames A, et al. Prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease by photochemical treatment. *Blood.* 1999; 93(9): 3140–3147, indexed in Pubmed: [10216113](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10216113/).
5. Farmer S, Trentino K, Hofmann A, et al. A Programmatic Approach to Patient Blood Management – Reducing Transfusions and Improving Patient Outcomes. *Open Anesthesiol J.* 2015; 9(1): 6–16, doi: [10.2174/1874321801509010006](https://doi.org/10.2174/1874321801509010006).
6. van Hoeven, Koopman MMW, Koffijberg H, et al. Historical time trends in red blood cell usage in the Netherland. *Intl J Clin Transf Med.* 2016; 4: 67–77.
7. Ellingson KD, Sapiano MRP, Haass KA, et al. Continued decline in blood collection and transfusion in the United States-2015. *Transfusion.* 2017; 57 Suppl 2: 1588–1598, doi: [10.1111/trf.14165](https://doi.org/10.1111/trf.14165), indexed in Pubmed: [28591469](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28591469/).
8. WHO Expert Group. Expert Consensus Statement on achieving self-sufficiency in safe blood and blood products, based on voluntary non-remunerated blood donation (VNRBD). *Vox Sang.* 2012; 103(4): 337–342, doi: [10.1111/j.1423-0410.2012.01630.x](https://doi.org/10.1111/j.1423-0410.2012.01630.x), indexed in Pubmed: [22690746](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22690746/).
9. World Health Organization. Towards Self-Sufficiency in Safe Blood and Blood Products based on Voluntary Non-Remunerated Donation. *Global Status.*; 2013.

10. Główny Urząd Statystyczny, Komitet Redakcyjny. Rocznik demograficzny; 2012.
11. Główny Urząd Statystyczny Rocznik Demograficzny 2021 <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2021,3; 15: html>.
12. Poglód R, Rosiek A, Grabarczyk P, et al. Charakterystyka podstawowych wskaźników dotyczących krwiodawstwa i krwiolecznictwa w Europie — aktualne wyzwania i działania. *J Transf Med*. 2015; 8(2): 60–77.
13. Mikołowska A, Antoniewicz-Papis J. Retrospektywna analiza wybranych aspektów działalności publicznej służby krwi jako punkt wyjścia do oceny stanu polskiego krwiodawstwa. Część 1: Charakterystyka struktury demograficznej zbiorowości dawców. *J Transf Med*. 2020; 13(1): 29–66.
14. Napp S, Petrić D, Busquets N. West Nile virus and other mosquito-borne viruses present in Eastern Europe. *Pathog Glob Health*. 2018; 112(5): 233–248, doi: [10.1080/20477724.2018.1483567](https://doi.org/10.1080/20477724.2018.1483567), indexed in Pubmed: [29979950](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29979950/).
15. Grabarczyk P, Niczyporuk J, Czupryna P, et al. Rekomendacje dotyczące ograniczania przenoszenia wirusa Zachodniego Nilu (WNV) przez transfuzje krwi oraz jej składników na terenie Polski. *J Transf Med*. 2020; 13(4): 228–238.
16. Siński E. Pasożytnicze pierwotniaki krwi potencjalnym zagrożeniem bezpieczeństwa krwiodawstwa w świetle doniesień prezentowanych na konferencji „Aktualne problemy dotyczące czynników zakaźnych przenoszonych przez krew” (10 marca 2017 r., Warszawa). *J Transf Med*. 2017; 10(2): 67–72.
17. Stramer SL, Hollinger FB, Katz LM, et al. Emerging infectious disease agents and their potential threat to transfusion safety. *Transfusion*. 2009; 49 Suppl 2: 1S–29S, doi: [10.1111/j.1537-2995.2009.02279.x](https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2009.02279.x), indexed in Pubmed: [19686562](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19686562/).
18. Jimenez A, Shaz BH, Bloch EM. Zika Virus and the Blood Supply: What Do We Know? *Transfus Med Rev*. 2017; 31(1): 1–10, doi: [10.1016/j.tmr.2016.08.001](https://doi.org/10.1016/j.tmr.2016.08.001), indexed in Pubmed: [27569055](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27569055/).
19. Rosiek A, Tomaszewska A, Lachert E, et al. Obniżone stężenie hemoglobiny najczęstszą przyczyną dyskwalifikacji krwiodawców na terenie polski. *Acta Haematol Polonica*. 2015; 46: 24, doi: [10.1016/j.achaem.2015.07.044](https://doi.org/10.1016/j.achaem.2015.07.044).
20. Goldman M, Magnussen K, Gorlin J, et al. International Forum regarding practices related to donor haemoglobin and iron. *Vox Sang*. 2016; 111(4): 449–455, doi: [10.1111/vox.12431](https://doi.org/10.1111/vox.12431), indexed in Pubmed: [27564140](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27564140/).
21. Vuk T, Magnussen K, De Kort W, et al. International forum: an investigation of iron status in blood donors. *Blood Transfus*. 2017; 15(1): 20–41, doi: [10.2450/2016.0101-16](https://doi.org/10.2450/2016.0101-16), indexed in Pubmed: [27643753](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27643753/).
22. Vassallo R, Goldman M, Germain M, et al. BEST Collaborative. Preoperative Autologous Blood Donation: Waning Indications in an Era of Improved Blood Safety. *Transfus Med Rev*. 2015; 29(4): 268–275, doi: [10.1016/j.tmr.2015.04.001](https://doi.org/10.1016/j.tmr.2015.04.001), indexed in Pubmed: [26006319](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26006319/).
23. European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare (EDQM). Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components: recommendation No. R (95) 15, wyd.; 20: 2020.
24. Główny Urząd Statystyczny. Ludność. Stan i struktura ludności oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym (stan w dniu 31.12.2019). [https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-ludnosc-i-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-stan-w-dniu-31-12-2019, 6, 27. html# \[online\]](https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-ludnosc-i-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-stan-w-dniu-31-12-2019, 6, 27. html# [online]).
25. Główny Urząd Statystyczny, Komitet Redakcyjny. Rocznik demograficzny; 2017.
26. Główny Urząd Statystyczny, Komitet Redakcyjny. Rocznik demograficzny; 2015.
27. Główny Urząd Statystyczny, Komitet Redakcyjny. Rocznik demograficzny; 2016.
28. Komitet Redakcyjny Głównego Urzędu Statystycznego. Rocznik demograficzny; 2019.
29. Rosiek A, Tomaszewska A, Lachert E, et al. Działalność jednostek organizacyjnych służby krwi w Polsce w 2015 roku. *J Transf Med*. 2016; 9(4): 1–18.
30. Rosiek A, Tomaszewska A, Lachert E, et al. Działalność jednostek organizacyjnych służby krwi w Polsce w 2016 roku. *J Transf Med*. 2017; 10(4): 113–129.
31. Rosiek A, Tomaszewska A, Lachert E, et al. Działalność jednostek organizacyjnych służby krwi w Polsce w 2017 roku. *J Transf Med*. 2018; 11(4): 113–130.
32. Rosiek A, Tomaszewska A, Lachert E, et al. Działalność jednostek organizacyjnych służby krwi w Polsce w 2018 roku. *J Transf Med*. 2019; 12(4): 127–143.
33. Rosiek A, Tomaszewska A, Lachert E, et al. Działalność jednostek organizacyjnych służby krwi w Polsce w 2019 roku. *J Transf Med*. 2020; 13(4): 195–211.
34. NICE. Blood transfusion. NICE guideline. Published: 18 November 2015. [nice.org.uk/guidance/ng24](https://www.nice.org.uk/guidance/ng24) [Online]. [Online].
35. Klein AA, Arnold P, Bingham RM, et al. AAGBI guidelines: the use of blood components and their alternatives 2016. *Anaesthesia*. 2016; 71(7): 829–842, doi: [10.1111/anae.13489](https://doi.org/10.1111/anae.13489), indexed in Pubmed: [27062274](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27062274/).
36. Estcourt LJ. Why has demand for platelet components increased? A review. *Transfus Med*. 2014; 24(5): 260–268, doi: [10.1111/tme.12155](https://doi.org/10.1111/tme.12155), indexed in Pubmed: [25327286](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25327286/).
37. Simancas-Racines D, Osorio D, Martí-Carvajal AJ, et al. Leukoreduction for the prevention of adverse reactions from allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(12): CD009745, doi: [10.1002/14651858.CD009745.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD009745.pub2), indexed in Pubmed: [26633306](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26633306/).
38. Heitmiller ES, Hill RB, Marshall CE, et al. Blood wastage reduction using Lean Sigma methodology. *Transfusion*. 2010; 50(9): 1887–1896, doi: [10.1111/j.1537-2995.2010.02679.x](https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2010.02679.x), indexed in Pubmed: [20456700](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20456700/).
39. Apelsest TØ, Bruserud Ø, Wentzel-Larsen T, et al. In vitro evaluation of metabolic changes and residual platelet responsiveness in photochemically treated and gamma-irradiated single-donor platelet concentrates during long-term storage. *Transfusion*. 2007; 47(4): 653–665, doi: [10.1111/j.1537-2995.2007.01167.x](https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2007.01167.x), indexed in Pubmed: [17381624](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17381624/).
40. Stanworth SJ, New HV, Apelsest TO, et al. Effects of the COVID-19 pandemic on supply and use of blood for transfusion. *Lancet Haematol*. 2020; 7(10): e756–e764, doi: [10.1016/S2352-3026\(20\)30186-1](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30186-1), indexed in Pubmed: [32628911](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32628911/).
41. Baron DM, Franchini M, Goobie SM, et al. Patient blood management during the COVID-19 pandemic: a narrative review. *Anaesthesia*. 2020; 75(8): 1105–1113, doi: [10.1111/anae.15095](https://doi.org/10.1111/anae.15095), indexed in Pubmed: [32339260](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32339260/).
42. European Centre for Disease Prevention and Control. Coronavirus disease — 2019 (COVID-19) and supply of substances of human origin in EU/EEA — first update. April 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID%2019-supply-substances-human-origin-first-update.pdf>.
43. Rabel PO, Planitzer CB, Farcet MR, et al. Increasing West Nile virus antibody titres in central European plasma donors from 2006 to 2010. *Euro Surveill*. 2011; 16(10), doi: [10.2807/ese.16.10.19812-en](https://doi.org/10.2807/ese.16.10.19812-en), indexed in Pubmed: [21435324](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21435324/).

Działalność jednostek organizacyjnych służby krwi w Polsce w 2020 roku

Aleksandra Rosiek , Anna Nieradkiewicz , Elżbieta Lachert ,
 Jolanta Antoniewicz-Papis , Paulina Goczyńska , Ryszard Pogłód ,
 Magdalena Łętowska 

Zakład Transfuzjologii Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Rosiek A, Nieradkiewicz A, Lachert E et al. Blood transfusion service in Poland in 2020. *J Transf Med* 2021; 14 (4): 176–193. DOI: 10.5603/JTM.2021.0011.

Należy cytować wersję pierwotną.

Streszczenie

Wstęp: *Celem niniejszego opracowania było przedstawienie podstawowych aspektów działalności jednostek organizacyjnych polskiej służby krwi w 2020 roku, przy uwzględnieniu uwarunkowań związanych z trwającą pandemią COVID-19.*

Materiał i metody: *Analiza danych dostarczonych przez Centra Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa (CKiK).*

Wyniki: *W 2020 roku na terenie Polski działało 23 CKiK i 136 oddziałów terenowych (OT). Przeprowadzono 10 432 ekip wyjazdowych. Krew oddawało 569 914 osób, spośród których większość stanowili dawcy honorowi (569 566, w tym 50 012 dawców „na apel”), ponadto 25 dawców płatnych i 323 autologicznych. Najczęściej pobierano krew pełną (1 105 434 donacji), najrzadziej - koncentrat granulocytarny (82 donacje) i KKCz metodą aferezy (16 donacji). Krew pełną pobierano przede wszystkim w OT (46,84%), rzadziej w siedzibach CKiK (30,62%) i w czasie ekip wyjazdowych (22,54%). Najczęściej otrzymywane składniki krwi to KKCz (1 089 978 j.) i FFP (1 264 654 j.). Pobierano również osocze od ozdrowieńców COVID-19 (łącznie 57 708 j.). W 2020 roku otrzymano w sumie 77 485 opakowań zlewanego KKP i 52 030 opakowań KKP metodą aferezy.*

Dodatkowe metody preparatyki (usuwanie leukocytów, napromieniowanie) stosowano przede wszystkim w stosunku do KKP (55,47% UKKP, 44,53% NUKKP), rzadziej KKCz (21,03% UKKCz, 9,85% NUKKCz i 0,06% NKKCz). Inaktywacji czynników zakaźnych poddano łącznie około 14,21% wydanych do szpitali jednostek FFP i 11,01% opakowań KKP.

W 2020 roku z różnych przyczyn zniszczono 11 430 j. KKP, 29 530 j. KKCz, 53 946 j. FFP, 1691 opakowań KKP z aferezy, 5455 opakowań zlewanego KKP oraz 1381 j. krioprecypitatu. Niemal wszystkie analizowane wskaźniki charakteryzujące działalność służby krwi w Polsce uległy w 2020 roku obniżeniu w porównaniu z latami poprzedzającymi.

Wnioski: *Przedstawione w niniejszym opracowaniu dane wskazują na znaczący wpływ pandemii COVID-19 na funkcjonowanie krwiodawstwa i krwiolecznictwa w Polsce w 2020 roku. Dane te mogą służyć jako punkt wyjścia do analizy zagadnień związanych z funkcjonowaniem jednostek organizacyjnych polskiej służby krwi, do porównania doświadczeń oraz oceny stosowanych metod działania w celu wypracowania optymalnych rozwiązań.*

Słowa kluczowe: krwiodawcy, krwiodawstwo, składniki krwi, COVID-19

J. Transf. Med. 2021; 14: 194–213

Adres do korespondencji: dr n. med. Aleksandra Rosiek, Zakład Transfuzjologii Instytutu Hematologii i Transfuzjologii, ul. I. Gandhi 14, 02–776 Warszawa, tel.: 22 349 63 91, faks: 22 349 63 76, e-mail: arosiek@ihit.waw.pl

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

Wstęp

Podstawę prawną działalności publicznej służby krwi w Polsce stanowi ustawa z dnia 22 sierpnia 1997 roku o publicznej służbie krwi [1]. Zgodnie z tą ustawą, do pobierania krwi i oddzielania jej składników są uprawnione następujące jednostki publicznej służby krwi: Regionalne Centra Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa (RCKiK), Wojskowe Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa, podległe Ministerstwu Obrony (WCKiK), oraz Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa MSWiA, podległe Ministerstwu Spraw Wewnętrznych i Administracji (CKiK MSWiA). Nadzór merytoryczny nad wszystkimi wymienionymi jednostkami publicznej służby krwi pełni Instytut Hematologii i Transfuzjologii (IHiT).

W tegorocznym, trzynastym już opracowaniu przedstawiono wybrane zagadnienia związane z działalnością publicznej służby krwi w Polsce w minionym roku, przy uwzględnieniu szczególnych uwarunkowań związanych z trwającą pandemią COVID-19. Omówiono w szczególności liczbę dawców, liczbę donacji, miejsca pobierania krwi pełnej i jej składników, w tym koncentratu krwinek czerwonych (KCCz), osocza świeżo mrożonego (FFP, *fresh frozen plasma*), koncentratu krwinek płytkowych (KKP) i koncentratu granulocytarnego (KG) w 2020 roku. Omówiono również kwestie związane z zastosowaniem niektórych dodatkowych metod preparatyki, a także z inaktywacją biologicznych czynników chorobotwórczych w labilnych składnikach krwi. Przedstawiono również skalę i najczęstsze przyczyny zniszczeń składników krwi.

Materiały i metody

W niniejszej pracy wykorzystano dane dostarczone przez 21 Regionalnych Centrów Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa (RCKiK), WCKiK, CKiK MSWiA, w postaci rocznych sprawozdań z działalności w 2020 roku. W celu ujednoczenia przysyłanych danych zastosowano szczegółowy formularz opracowany przez IHiT wspólnie z Narodowym Centrum Krwi (NCK) wraz z objaśnieniami stosowanych pojęć.

Dawca pierwszorazowy — osoba, która w okresie sprawozdawczym oddała krew, a wcześniej nie oddawała krwi do celów leczniczych.

Dawca wielokrotny stały (regularny) — osoba systematycznie oddająca krew (przynajmniej 2 razy w ciągu ostatnich 24 miesięcy).

Dawca wielokrotny powtórnny — osoba, która oddała ponownie krew w okresie dłuższym niż 2 lata od ostatniej donacji.

Dawca honorowy — osoba, która chociaż raz w okresie sprawozdawczym nie otrzymała wynagrodzenia za oddaną krew/jej składniki.

Dawca płatny — osoba, która za wszystkie donacje w okresie sprawozdawczym otrzymała ekwiwalent pieniężny.

Dawca „na apel” — osoba, która w okresie sprawozdawczym przynajmniej raz oddawała krew/jej składniki „na rzecz” określonej osoby lub grupy osób (dotyczy również osób określanych dawniej jako „dawcy rodzinni”).

Dawca krwi typowanej — osoba, która w okresie sprawozdawczym chociaż raz oddała krew dobieraną dla konkretnego pacjenta.

Dawca autologiczny — osoba, która w okresie sprawozdawczym oddawała krew/jej składniki wyłącznie dla własnych potrzeb klinicznych.

Donacja — pobranie krwi pełnej, pobranie składników krwi metodą aferezy, w tym pobranie krwi do celów klinicznych, naukowych, od dawców immunizowanych, rodzinnych itp.

Jednostka (j.) — ilość krwi pełnej konserwowanej, uzyskana w wyniku pobrania 450 ml krwi od dawcy lub ilość składnika krwi uzyskana z jednostki krwi pełnej konserwowanej.

Jednostka osocza — osocze, uzyskane z krwi pełnej lub w wyniku plazmaferezy automatycznej; w jednym zabiegu plazmaferezy automatycznej otrzymuje się 3 j. osocza (600 ml).

Jednostka KKP z aferezy — krwinki płytkowe, uzyskane przy użyciu separatora komórkowego od jednego dawcy (1 donacja niezależnie od liczby pobranych krwinek płytkowych).

Opakowanie KKP do celów klinicznych — przeznaczony dla osoby dorosłej preparat KKP (zlewany lub z aferezy) zawierający zgodnie z obowiązującymi wytycznymi dawkę terapeutyczną krwinek płytkowych, czyli $\geq 3 \times 10^{11}$.

Wyniki

Centra Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa

W 2020 roku na terenie Polski działało 23 CKiK oraz 136 oddziałów terenowych (OT). Ponadto przeprowadzono 10 432 ekip wyjazdowych, czyli o ponad 20% mniej niż w roku poprzednim. Ekipy wyjazdowe organizowały w 2020 roku wszystkie RCKiK oraz WCKiK. Podobnie jak w latach poprzednich, najwięcej ekip zorganizowało RCKiK w Katowicach (1366). Ponad 1000 ekip zorganizowały również RCKiK w Wałbrzychu (1100) i w Warszawie (1010). W porównaniu z rokiem poprzedzającym, liczba ekip zmniejszyła się w 20 RCKiK i WCKiK, wzrosła jedynie w RCKiK w Białymstoku (tab. 1).

Tabela 1. Liczba ekip wyjazdowych w poszczególnych CKiK w latach 2019 i 2020

CKiK	Liczba ekip wyjazdowych		
	2019 rok	2020 rok	Tendencja (wzrost/spadek w porównaniu z 2019 r.)
Białystok	728	760	↑
Bydgoszcz	872	718	↓
Gdańsk	362	201	↓
Kalisz	425	349	↓
Katowice	1875	1366	↓
Kielce	283	162	↓
Kraków	793	508	↓
Lublin	404	399	↓
Łódź	1031	851	↓
Olsztyn	494	421	↓
Opole	229	131	↓
Poznań	877	636	↓
Racibórz	326	126	↓
Radom	393	377	↓
Rzeszów	229	229	bz
Słupsk	159	108	↓
Szczecin	422	342	↓
Wałbrzych	1269	1100	↓
Warszawa	1238	1010	↓
Wrocław	371	237	↓
Zielona Góra	268	186	↓
WCKiK	463	215	↓
CKiK MSWiA	0	0	bz
Razem	13 511	10 432	↓

↓ — spadek w stosunku do 2019 roku; ↑ — wzrost w stosunku do 2019 roku; bz — bez zmian w stosunku do 2019 roku

Dawcy

W 2020 roku do CKiK w celu oddania krwi zgłosiło się 653 467 osób (w 2019 r. — 719 627), jednak tylko część z nich (569 914 osób) ostatecznie oddało krew (w 2019 r. — 614 579).

Krew lub jej składniki do celów klinicznych oddawało zatem łącznie około 87% osób zgłaszających się (podobnie jak w latach poprzednich). Różnica między liczbą osób zgłaszających się w celu oddania krwi i faktycznie ją oddających wynikała w znacznej mierze z dyskwalifikacji części potencjalnych krwiodawców. W 2020 roku zdyskwalifikowano na stałe 9537 osób. Zastosowano również 214 049 dyskwalifikacji tymczasowych u 176 854 osób, przy czym najczęstszą ich przyczyną (65 892 przypadków dyskwalifikacji) było, podobnie jak w latach poprzednich, obniżone stężenie hemoglobiny. Zdyskwalifikowano także

czasowo m.in. 2303 osoby z powodu różnych okoliczności związanych z trwającą pandemią COVID-19 (w tym z powodu przebycia choroby, szczepień, kwarantanny).

Większość krwiodawców stanowili dawcy honorowi (569 566 osób). W 2020 roku krew i jej składniki oddawało również 25 dawców płatnych i 323 autologicznych. Wśród dawców honorowych 50 012 osób oddało krew „na apel”, a 111 jako dawcy krwi typowanej.

W 17 CKiK krew oddawali wyłącznie dawcy honorowi, najwięcej osób (po 9) oddawało krew odpłatnie w RCKiK w Gdańsku i w Katowicach.

Wśród osób oddających krew i jej składniki było 118 208 (20,74 %) dawców pierwszorazowych, 367 459 (64,48%) dawców wielokrotnych stałych i 84 247 (14,78%) dawców wielokrotnych powtórných.

Tabela 2. Liczba dawców w poszczególnych CKiK w 2020 roku

CKiK	Liczba dawców			Razem	Tendencja (wzrost/ spadek całkowitej liczby dawców w po- równaniu z 2019 r.)
	Pierwszorazowych	Wielokrotnych stałych	Wielokrotnych powtórnych		
Białystok	4301	20 328	4234	28 863	↓
Bydgoszcz	6404	22 060	4602	33 066	↓
Gdańsk	5251	17 565	3905	26 721	↓
Kalisz	3809	13 607	2885	20 301	↓
Katowice	8250	32 047	5716	46 013	↓
Kielce	3667	9345	2419	15 431	↓
Kraków	9194	26 990	6367	42 551	↓
Lublin	6784	17 243	4309	28 336	↑
Łódź	8682	17 786	6981	33 449	↓
Olsztyn	3546	12 345	2562	18 453	↓
Opole	2068	8665	1276	12 009	↓
Poznań	7003	32 630	6468	46 101	↓
Racibórz	2333	9104	1986	13 423	↓
Radom	2815	7310	1822	11 947	↓
Rzeszów	4885	19 956	3294	28 135	↓
Słupsk	1727	5930	1038	8695	↓
Szczecin	4760	14 115	3022	21 897	↓
Wałbrzych	2312	7502	1241	11 055	↓
Warszawa	14 241	33 959	9294	57 494	↓
Wrocław	6917	22 127	5178	34 222	↓
Zielona Góra	2798	7364	3567	13 729	↓
WCKiK	5488	7777	1977	15 242	↓
CKiK MSWiA	973	1704	104	2781	↓
Razem	118 208	367 459	84 247	569 914	↓

↓ — spadek w stosunku do 2019 roku; ↑ — wzrost w stosunku do 2019 roku

W 22 CKiK obserwowano spadek, tylko w 1 (w Lublinie) — nieznaczny wzrost liczby dawców (o 0,19%). Liczbę dawców w poszczególnych CKiK w 2020 roku przedstawiono w tabeli 2.

Najliczniejszą grupę krwiodawców stanowiły, jak w latach poprzednich, osoby w wieku 18–44 lat (łącznie 479 636 osób, w tym 138 576 kobiet i 341 060 mężczyzn).

Donacje

W 2020 roku najczęściej pobierano krew pełną (1 105 434 donacji), natomiast najrzadziej pobieranymi składnikami krwi były: koncentrat granulocytarny (82 donacje w 6 RCKiK) i KKCz

pobierany metodą aferezy jako jedyny składnik (16 donacji w 3 RCKiK). Podobnie jak w latach poprzednich, największą liczbę pobrań krwi pełnej przeprowadzono w RCKiK w Warszawie (102 724) i w Katowicach (96 486). Metodą aferezy pobierano przede wszystkim KKP (12 997 donacji) i osocze (55 421 donacji). Najwięcej donacji osocza metodą aferezy wykonano w RCKiK w Kaliszu (9496), a donacji KKP metodą aferezy — w RCKiK w Warszawie (2043).

Przeprowadzono również donacje metodą aferezy dwóch składników krwi jednocześnie, przede wszystkim KKP i osocza (27 040 donacji), najwięcej w RCKiK w Warszawie (8602 donacji), znacznie

Tabela 3. Donacje krwi pełnej i jej składników (metodą aferezy) w 2020 roku*

CKiK	Krew pełna	Afereza						Razem
		Osocze	KKCz	KKP	KG	KKP + osocze	KKP + KKCz	
Białystok	58 964	7262	0	159	1	1964	0	68 350
Bydgoszcz	65 015	6012	8	1091	11	56	0	72 193
Gdańsk	57 156	2020	0	527	0	0	0	59 703
Kalisz	38 900	9496	0	2	0	425	0	48 823
Katowice	96 486	846	0	688	0	4345	0	102 365
Kielce	28 010	1059	0	834	0	0	0	29 903
Kraków	86 120	359	0	1903	48	0	0	88 430
Lublin	53 464	5566	0	0	0	1760	0	60 790
Łódź	58 907	961	0	1409	0	0	0	61 277
Olsztyn	36 957	1686	0	211	0	476	0	39 330
Opole	26 218	180	0	665	0	0	0	27 063
Poznań	83 948	3620	0	234	0	1536	0	89 338
Racibórz	27 415	2709	0	0	0	438	0	30 562
Radom	22 108	2037	0	36	0	780	0	24 961
Rzeszów	59 771	2829	0	1354	0	0	0	63 954
Słupsk	17 722	987	3	19	0	220	3	18 954
Szczecin	42 351	1515	0	55	4	1835	0	45 760
Wałbrzych	23 082	336	0	74	0	38	0	23 530
Warszawa	102 724	1518	0	2043	14	8602	0	114 901
Wrocław	61 004	3985	5	1665	4	4546	279	71 488
Zielona Góra	29 121	282	0	0	0	19	0	29 422
WCKiK	25 649	17	0	16	0	0	0	25 682
CKiK MSWiA	4342	139	0	12	0	0	0	4493
Razem	1 105 434	55 421	16	12 997	82	27 040	282	1 201 272

*Tylko pełne donacje

rzadziej KKP i KKCz (282 donacje) — niemal wyłącznie w RCKiK we Wrocławiu (279 donacji).

Szczegółowe zestawienie liczby pełnych donacji krwi i jej składników w 2020 roku przedstawiono w tabeli 3.

Krew pobierano przede wszystkim w OT (46,84% donacji krwi pełnej), rzadziej w siedzibach CKiK (30,62%) i w czasie ekip wyjazdowych (22,54%). Podobnie jak w latach poprzednich, proporcjonalnie najwięcej donacji krwi pełnej (54,84%) miało miejsce w czasie ekip wyjazdowych organizowanych przez RCKiK w Wałbrzychu. Szczegółowe zestawienie miejsc pobierania krwi pełnej w 2020 roku przedstawiono w tabeli 4.

Składniki krwi

Koncentrat krwinek czerwonych

Z krwi pobranej od dawców otrzymywano składniki krwi, w tym przede wszystkim KKCz (łącznie 1 089 978 j.), co w skali kraju oznaczało znaczący spadek w porównaniu z rokiem poprzednim (1 220 178 j.). Podobnie jak w latach poprzednich, najwięcej KKCz otrzymano w RCKiK w Katowicach i w Warszawie (odpowiednio 95 939 j. i 102 509 j.) (tab. 5). We wszystkich CKiK odnotowano spadek liczby uzyskanych KKCz.

Tabela 4. Miejsca pobrań krwi pełnej w 2020 roku

CKiK	Pobrano KPK (j.)*						
	W CKiK		W OT		W czasie ekip		Razem
	J.	%	J.	%	J.	%	J.
Białystok	13 543	22,84	28 698	48,39	17 066	28,78	59 307
Bydgoszcz	16 914	25,89	25 611	39,20	22 809	34,91	65 334
Gdańsk	19 680	34,23	32 664	56,82	5146	8,95	57 490
Kalisz	8482	21,80	14 450	37,15	15 969	41,05	38 901
Katowice	14 741	15,02	57 260	58,33	26 169	26,66	98 170
Kielce	13 961	49,60	8239	29,27	5945	21,12	28 145
Kraków	25 190	29,00	47 909	55,16	13 753	15,83	86 852
Lublin	15 048	27,83	28 335	52,40	10 692	19,77	54 075
Łódź	20 904	34,96	21 651	36,20	17 247	28,84	59 802
Olsztyn	11 429	30,59	16 438	44,00	9492	25,41	37 359
Opole	6985	26,59	16 088	61,23	3201	12,18	26 274
Poznań	28 073	33,00	40 348	47,43	16 648	19,57	85 069
Racibórz	4395	15,92	19 815	71,75	3405	12,33	27 615
Radom	11 728	52,81	1557	7,01	8924	40,18	22 209
Rzeszów	15 911	26,44	38 335	63,71	5927	9,85	60 173
Słupsk	9901	55,20	5499	30,66	2538	14,15	17 938
Szczecin	18 438	43,29	14 931	35,06	9223	21,65	42 592
Wałbrzych	10 528	45,16	0	0	12 784	54,84	23 312
Warszawa	29 833	28,70	46 997	45,21	27 122	26,09	103 952
Wrocław	30 858	50,03	23 649	38,34	7176	11,63	61 683
Zielona Góra	8554	29,04	15 816	53,69	5090	17,28	29 460
WCKiK	2180	8,43	18 452	71	5219	20,19	25 851
CKiK MSWiA	4381	100	0	0	0	0	4381
Razem	341 657	30,62	522 742	46,84	251 545	22,54	1 115 944

*Łącznie z niepełnymi donacjami

Część jednostek KKCz poddawano dodatkowej preparatyce. Najczęściej było to usuwanie leukocytów oraz napromieniowanie.

W 2020 roku uzyskano ogółem 229 197 j. ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek czerwonych (UKKCz), co stanowiło 21,03% wszystkich otrzymanych j. KKCz, oraz 107 377 j. ubogoleukocytarnego napromieniowanego koncentratu krwinek czerwonych (NUKKCz) — 9,85%. Sporadycznie stosowano tylko napromieniowanie KKCz, uzyskując 616 j. napromieniowanego koncentratu krwinek czerwonych (NKKCz) — 0,06% wszystkich otrzymanych j. KKCz.

Łącznie w skali kraju poddano eliminacji leukocytów 30,88% wszystkich j. KKCz, a napromieniowaniu — 9,91% KKCz. Szczegółowe zestawienie liczby jednostek NKKCz i UKKCz uzyskanych przez poszczególne CKiK w 2020 roku przedstawiono w tabeli 6.

Koncentrat krwinek płytkowych

Drugim co do częstości otrzymywania komórkowym składnikiem krwi był, podobnie jak w latach poprzednich, koncentrat krwinek płytkowych. W celu jego przygotowania stosowano dwie podstawowe metody:

Tabela 5. Liczba jednostek KKCz wytworzonych w 2020 roku w poszczególnych CKiK

CKiK	Liczba jednostek KKCz	Tendencja (wzrost/ spadek w porównaniu z 2019 r.)
Białystok	57 969	↓
Bydgoszcz	64 994	↓
Gdańsk	56 966	↓
Kalisz	37 063	↓
Katowice	95 939	↓
Kielce	27 956	↓
Kraków	86 014	↓
Lublin	53 390	↓
Łódź	58 396	↓
Olsztyn	36 870	↓
Opole	26 177	↓
Poznań	81 317	↓
Racibórz	27 195	↓
Radom	21 698	↓
Rzeszów	57 098	↓
Słupsk	17 726	↓
Szczecin	42 337	↓
Wałbrzych	22 952	↓
Warszawa	102 509	↓
Wrocław	56 684	↓
Zielona Góra	28 815	↓
WCKiK	25 573	↓
CKiK MSWiA	4340	↓
Razem	1 089 978	↓

↓ — spadek w stosunku do 2019 roku; ↑ — wzrost o w stosunku do 2019 roku

- odpowiednie odwirowanie krwi pełnej pochodzącej z tradycyjnych donacji, a następnie — w razie potrzeby — łączenie kilku jednostek tak uzyskanego KKP w celu otrzymania tzw. koncentratu zlewanego; część CKiK stosowało w tym celu metody zautomatyzowane;
- metodą aferezy przy użyciu separatorów komórkowych (do celów klinicznych część uzyskanych w ten sposób jednostek KKP była dzielona na mniejsze opakowania); KKP uzyskane metodą aferezy przy użyciu nowoczesnych separatorów są ubogoleukocytarne i nie wymagają dodatkowej eliminacji leukocytów.

Tabela 6. Liczba jednostek ubogoleukocytarne koncentratu krwinek czerwonych (UKKCz), napromienionego koncentratu krwinek czerwonych (NKKCz) i napromienionego ubogoleukocytarne koncentratu krwinek czerwonych (NUKKCz) wytworzonych w poszczególnych CKiK w 2020 roku

CKiK	Liczba jednostek UKKCz	Liczba jednostek NKKCz	Liczba jednostek NUKKCz
Białystok	2141	0	6417
Bydgoszcz	3086	0	10 440
Gdańsk	1073	5	15 314
Kalisz	29 114	0	94
Katowice	32 529	0	5190
Kielce	5463	0	3330
Kraków	7093	407	6665
Lublin	1044	0	9236
Łódź	12 731	28	11 607
Olsztyn	4065	3	4386
Opole	4234	0	592
Poznań	17 659	9	7385
Racibórz	2789	0	35
Radom	1704	0	56
Rzeszów	328	69	6473
Słupsk	1328	0	1490
Szczecin	655	90	1906
Wałbrzych	122	0	0
Warszawa	85 098	0	6356
Wrocław	5167	5	8244
Zielona Góra	5982	0	2160
WCKiK	2722	0	0
CKiK MSWiA	3071	0	0
Razem	229 197	616	107 377

W 2020 roku przygotowano ogółem 77 485 opakowań zlewanego KKP (w 2019 r. — 82 283), w tym z kożuszka leukocytarne-płytkowego metodą manualną 55 828 opakowań, natomiast metodami zautomatyzowanymi — 21 603 opakowań. Ponadto w 1 RCKiK (w Katowicach) przygotowano 54 opakowania KKP z osocza bogatopłytkowego.

Metodą aferezy uzyskano w 2020 roku 52 030 opakowań KKP, tj. 40,17% wszystkich opakowań do użytku klinicznego (w 2019 r. — 53 503, tj. 39,4%).

Tabela 7. Otrzymywanie koncentratu krwinek płytkowych (KKP) z krwi pełnej i metodą aferezy w 2020 roku

CKiK	KKP (opakowania)			
	Zlewane (otrzymane z krwi pełnej)	Otrzymane metodą aferezy	Razem	% KKP z aferezy
Białystok	555	4234	4789	88,41
Bydgoszcz	7716	1467	9183	15,98
Gdańsk	5654	745	6399	11,64
Kalisz	1835	686	2521	27,21
Katowice	10 054	6584	16 638	39,57
Kielce	2919	932	3851	24,20
Kraków	6868	2596	9464	27,43
Lublin	4408	2132	6540	32,60
Łódź	4139	1633	5772	28,29
Olsztyn	3351	882	4233	20,84
Opole	686	668	1354	49,34
Poznań	9563	3451	13 014	26,52
Racibórz	479	529	1008	52,48
Radom	380	849	1229	69,08
Rzeszów	5266	1438	6704	21,45
Słupsk	1434	259	1693	15,30
Szczecin	2776	2053	4829	42,51
Wałbrzych	1232	130	1362	9,54
Warszawa	3067	12 592	15 659	80,41
Wrocław	2599	8125	10 724	75,76
Zielona Góra	2356	16	2372	0,67
WCKiK	69	16	85	18,82
CKiK MSWiA	79	13	92	14,13
Razem	77 485	52 030	129 515	40,17

Najwięcej KKP z krwi pełnej uzyskano w Katowicach (10 054 opakowań) i w Poznaniu (9563 opakowań), natomiast przy użyciu metody aferezy — w Warszawie (12 592).

Odsetek KKP otrzymanego metodą aferezy różnił się znacznie w poszczególnych CKiK — od 0,67% w Zielonej Górze do 80,41% w Warszawie i 88,41% w Białymstoku (tab. 7).

Od 2020 roku w Polsce wydawane są do stosowania klinicznego wyłącznie ubogoleukocytarne KKP; część jednostek KKP poddawana jest również napromieniowaniu. W 2020 roku uzyskano ogółem 71 845 opakowań ubogoleukocytarne koncentratu krwinek płytkowych (UKKP), co stanowiło 55,47% wszystkich otrzymanych opakowań KKP,

oraz 57 671 opakowań napromieniowanego ubogoleukocytarne napromieniowanego koncentratu krwinek płytkowych (NUKKP) — 44,53%.

Szczegółowe zestawienie liczby UKKP i NUKKP uzyskanych przez poszczególne CKiK w 2020 roku przedstawiono w tabeli 8.

Do celów klinicznych CKiK wydały w 2020 roku łącznie 120 858 opakowań KKP (w 2015 r. — 114 163, w 2016 — 118 391, w 2017 — 123 668, w 2018 — 127 049, a w 2019 — 129 652), zatem po kilku latach tendencji wzrostowej odnotowano widoczny spadek.

Część otrzymanych KKP przechowywano następnie w stanie zamrożenia (mrożony koncentrat krwinek płytkowych — MKKP).

Tabela 8. Wytwarzanie ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek płytkowych (UKKP) i napromieniowanego ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek płytkowych (NUKPP) w 2020 roku

CKiK	Wytworzone KKP w sumie (opakowania)	UKKP (opakowania)	NUKPP (opakowania)
Białystok	4789	557	4232
Bydgoszcz	9183	7805	1378
Gdańsk	6399	453	5946
Kalisz	2521	2519	2
Katowice	16 638	11 105	5533
Kielce	3851	1861	1990
Kraków	9464	4427	5037
Lublin	6540	423	6117
Łódź	5772	4677	1095
Olsztyn	4233	484,2	3749
Opole	1354	1211	143
Poznań	13 014	4364	8650
Racibórz	1008	993	15
Radom	1229	1224	5
Rzeszów	6704	5674	1030
Słupsk	1693	677	1016
Szczecin	4829	2355	2474
Wałbrzych	1362	1362	0
Warszawa	15 659	15 633	26
Wrocław	10 724	2225	8499
Zielona Góra	2372	1638	734
WCKiK	85	85	0
CKiK MSWiA	92	92	0
Razem	129 515	71 845	57 671

W 2020 roku zamrożono łącznie 3,27% uzyskanych jednostek KKP (2,24% zlewanych KKP, 5,18% KKP z aferezy). W posumowaniu uwzględniono także dane z WCKiK i CKiK MSWiA, w których mrożenia praktycznie się nie wykonuje — w 2020 roku zamrożono tylko 1 preparat z aferezy w CKiK MSWiA.

Od kilku lat obserwowano zmniejszenie odsetka zamrażanych KKP, natomiast w stosunku do 2019 roku stwierdzono niewielki wzrost (o 0,04%). Nastąpiło zmniejszenie odsetka mrożonych KKP z aferezy (o 0,08%) przy jednoczesnym wzroście

tego odsetka w przypadku preparatów zlewanych (o 0,07%). W poszczególnych RCKiK obserwuje się w kolejnych latach zbliżony odsetek zamrażanych KKP. Występuje jednak znaczące zróżnicowanie tego wskaźnika pomiędzy poszczególnymi RCKiK — w 2020 roku od 0% w Białymstoku (RCKiK w Białymstoku odstąpiło w tym roku od mrożenia KKP), Kaliszu i Poznaniu, do 14,8% w Słupsku (spadek o 2,4% w stosunku do 2019 r.), 18,8% w Wałbrzychu (spadek o 0,6%), 30,2% w Opolu (wzrost o 5,5%), 29,3% w Radomiu (spadek o 5,7%) oraz 37,1% w Raciborzu (wzrost o 2,9%). W przypadku Radomia, Słupska i Wałbrzycha odsetek zamrażanych KKP systematycznie maleje. W Raciborzu, podobnie jak w poprzednich latach, stwierdzono największy odsetek zamrażanych zlewanych KKP (50,7%, wzrost o 7,7%), natomiast w Zielonej Górze, Słupsku i Radomiu stwierdzono największy odsetek mrożonych preparatów z aferezy, odpowiednio 56,3%, 51,7% i 34,4%. Jednocześnie należy zauważyć, że w Zielonej Górze pobrano tylko 16 preparatów KKP z aferezy, a 9 z nich zamrożono, stąd tak wysoki odsetek KKP mrożonych.

W 2020 roku rozmrożone MKKP stanowiły 3,13% wszystkich wydanych do użytku klinicznego jednostek KKP, tj. o 0,18% więcej niż w 2019 roku. Najwięcej rozmrożonych jednostek wydał Racibórz (39,7% wszystkich wydanych preparatów), Radom (34,3%), Opole (26,4%), Wałbrzych (18,1%) oraz Słupsk (17,2%). RCKiK w Kaliszu, w Poznaniu, CKiK MSWiA oraz WCKiK nie wydawały rozmrożonych KKP do użytku klinicznego.

Osocze świeżo mrożone

W 2020 roku otrzymano ogółem 1 264 654 j. FFP (w 2019 r. — 1 373 514 j.). Podstawową metodą otrzymywania FFP była, jak w latach poprzednich, metoda manualna, tj. pozyskiwanie osocza z krwi pełnej konserwowanej. Metodą tą uzyskano w 2020 r. 1 075 762 j. FFP, natomiast przy użyciu rzadziej stosowanej w tym celu metody aferezy uzyskano 188 892 j., czyli 14,94% całości (w 2019 r. — 170 520 j., czyli 12,41% całości). Jest to zatem jeden z nielicznych obserwowanych w 2020 roku przypadków tendencji wzrostowej.

Odsetek FFP otrzymanego metodą aferezy był różny w poszczególnych CKiK (największy w RCKiK w Kaliszu — 44,01%).

Liczbę jednostek FFP otrzymanych metodą manualną i metodą aferezy w poszczególnych CKiK w 2020 roku przedstawiono w tabeli 9.

Do celów klinicznych wydano łącznie 229 059 j. FFP, czyli mniej niż w 2019 roku (273 519 j. FFP). Liczba j. FFP wydanych do celów klinicznych w po-

Tabela 9. Otrzymywanie osocza świeżo mrożonego (FFP) metodą manualną i metodą aferezy w poszczególnych CKiK w 2020 roku (liczba jednostek)

CKiK	Metoda manualna	Metoda aferezy	Razem	% FFP z aferezy
Białystok	57 943	29 749	87 692	33,92
Bydgoszcz	64 551	17 805	82 356	21,62
Gdańsk	56 506	4160	60 666	6,86
Kalisz	37 064	29 138	66 202	44,01
Katowice	95 939	6821	102 760	6,64
Kielce	27 662	1960	29 622	6,62
Kraków	86 035	1094	87 129	1,26
Lublin	51 350	15 079	66 429	22,70
Łódź	58 396	3182	61 578	5,17
Olsztyn	35 064	3891	38 955	9,99
Opole	26 075	49	26 124	0,19
Poznań	80 985	10 823	91 808	11,79
Racibórz	27 193	5029	32 222	15,61
Radom	21 557	5611	27 168	20,65
Rzeszów	57 098	8464	65 562	12,91
Słupsk	17 723	2422	20 145	12,02
Szczecin	42 337	7240	49 577	14,60
Wałbrzych	22 132	941	23 073	4,08
Warszawa	102 509	13 079	115 588	11,32
Wrocław	56 317	21 174	77 491	27,32
Zielona Góra	29 064	777	29 841	2,60
WCKiK	18 029	51	18 080	0,28
CKiK MSWiA	4233	355	4588	7,74
Razem	1 075 762	188 892	1 264 654	14,94

równaniu z rokiem poprzedzającym była mniejsza we wszystkich CKiK (tab. 10).

Osocze od ozdowieńców COVID-19

W związku z wybuchem pandemii (marzec 2020 r.), dodatkowym zadaniem służby krwi w Polsce stało się pozyskiwanie osocza od ozdowieńców COVID-19. W 2020 roku pobrano łącznie 57 708 j. takiego osocza, z czego do celów klinicznych wydano 25 868 j. (44,83%).

Osocze od ozdowieńców pobierały wszystkie CKiK, przy czym najwięcej pozyskano w RCKiK w Warszawie i w Bydgoszczy (odpowiednio 5094 i 5644 j.). Szczegółowe zestawienie liczby jednostek osocza uzyskanych od ozdowieńców COVID-19 i wydanych do celów klinicznych przez poszczególne CKiK w 2020 roku przedstawiono w tabeli 11.

Koncentrat granulocytarny

Podobnie jak w latach poprzednich, koncentrat granulocytarny w 2020 roku otrzymywano w Polsce sporadycznie (82 donacje w 6 RCKiK), czyli rzadziej niż w 2019 roku (94 donacje) i 2018 (116 donacji). Najwięcej donacji KG miało miejsce w Krakowie (48) i w Warszawie (14).

Karencjonowanie i inaktywacja biologicznych czynników chorobotwórczych w labilnych składnikach krwi

W celu zwiększenia bezpieczeństwa stosowanych składników krwi w Polsce stosuje się do celów klinicznych wyłącznie FFP i krioprecypitat poddane karencji¹ lub inaktywacji biologicznych

¹Karencjonowanie FFP i krioprecypitatu polega na przechowywaniu składników krwi przez co najmniej 16 tygodni od dnia donacji, a następnie sprawdzeniu wyników markerów czynników zakaźnych u dawcy (w celu eliminacji tzw. „okienka diagnostycznego”).

Tabela 10. Wykorzystanie osocza świeżo mrożonego (FFP) w poszczególnych CKiK do celów klinicznych w 2020 roku (bez osocza COVID)

CKiK	FFP wydane do celów klinicznych (jednostki)	Tendencja (wzrost/spadek w porównaniu z 2019 r.)
Białystok	11 042	↓
Bydgoszcz	14 888	↓
Gdańsk	8182	↓
Kalisz	3500	↓
Katowice	21 222	↓
Kielce	5447	↓
Kraków	19 236	↓
Lublin	13 319	↓
Łódź	14 072	↓
Olsztyn	6561	↓
Opole	4007	↓
Poznań	15 195	↓
Racibórz	2305	↓
Radom	2065	↓
Rzeszów	10 011	↓
Słupsk	2425	↓
Szczecin	12 850	↓
Wałbrzych	4878	↓
Warszawa	35 607	↓
Wrocław	7056	↓
Zielona Góra	5405	↓
WCKiK	7568	↓
CKiK MSWiA	2217	↓
Razem	229 059	↓

↓ — spadek w stosunku do 2019 roku; ↑ — wzrost o w stosunku do 2019 roku

czynników chorobotwórczych. Obecnie w jednostkach organizacyjnych publicznej służby krwi są stosowane trzy systemy do inaktywacji biologicznych czynników chorobotwórczych w składnikach krwi: Theraflex MB Plasma (metoda z błękitem metylenowym), stosowany do inaktywacji czynników chorobotwórczych w osoczu, Mirasol PRT (metoda z ryboflawiną) i Intercept (metoda z chlorowodorkiem amotosalenu), stosowane do inaktywacji czynników chorobotwórczych w osoczu i w KKP. Jednocześnie, ze względu na fakt, że metody zasto-

Tabela 11. Osocze uzyskane od ozdrowieńców COVID-19 i wydane do celów klinicznych przez poszczególne CKiK w 2020 roku

CKiK	Otrzymano od ozdrowieńców COVID-19 (jednostki)	Wydano do celów klinicznych (jednostki)	% osocza wykorzystanego do celów klinicznych
Białystok	2369	1779	75,10
Bydgoszcz	5644	3136	55,57
Gdańsk	2601	1333	51,25
Kalisz	1875	870	46,40
Katowice	3249	1599	49,22
Kielce	1472	743	50,48
Kraków	3184	1267	39,78
Lublin	5539	1929	34,82
Łódź	2665	1036	38,87
Olsztyn	1998	1113	55,71
Opole	632	365	57,74
Poznań	3010	1604	53,29
Racibórz	3705	1302	35,14
Radom	1938	879	45,36
Rzeszów	3060	749	24,48
Słupsk	861	234	27,18
Szczecin	2271	609	26,82
Wałbrzych	713	690	96,77
Warszawa	5094	2003	39,32
Wrocław	4573	1789	39,12
Zielona Góra	849	457	53,83
WCKiK	51	33	64,71
CKiK MSWiA	355	350	98,59
Razem	57 708	25 868	44,83

sowane w systemach Mirasol PRT oraz Intercept skutecznie inaktywują immunokompetentne limfocyty T, stanowią one alternatywę dla radiatorów stosowanych w celu napromieniowania komórkowych składników krwi jako metoda zapobiegania poprzetoczeniowej chorobie przeszczep przeciwko gospodarzowi (TA-GvHD, *Transfusion-Associated Graft Versus Host Disease*). Koncentraty krwinek płytkowych poddane inaktywacji czynników chorobotwórczych w jednym z ww. systemów nie muszą być już poddawane napromienianiu [2–4].

W 2020 roku inaktywację biologicznych czynników chorobotwórczych stosowano w 23 CKiK, przy użyciu systemów:

Tabela 12. Odsetek jednostek FFP, ZI.KKP i KKP-Af. poddanych inaktywacji biologicznych czynników chorobotwórczych w CKiK w 2020 roku

RCKiK	FFP (%)	ZI.KKP (%)	KKP-Af. (%)	Systemy
Białystok	0,84	0,00	0,05	Mirasol, Theraflex
Bydgoszcz	1,82	0,00	0,00	Mirasol, Theraflex
Gdańsk	0,61	0,00	0,00	Mirasol
Kalisz	0,00	0,00	0,00	Theraflex
Katowice	1,03	1,26	1,37	Mirasol
Kielce	0,12	0,00	16,63	Mirasol,
Kraków	8,44	0,23	0,32	Mirasol
Lublin	0,73	0,00	0,00	Mirasol, Theraflex
Łódź	3,90	3,77	10,73	Mirasol
Olsztyn	0,00	0,00	0,00	Theraflex
Opole	0,03	0,00	0,00	Theraflex
Poznań	12,50	0,00	0,00	Theraflex
Racibórz	0,91	0,00	0,00	Theraflex
Radom	0,00	0,00	42,17	Mirasol, Intercept
Rzeszów	1,15	0,04	0,30	Mirasol Theraflex
Słupsk	0,00	0,00	0,00	Mirasol
Szczecin	0,02	0,00	0,00	Mirasol, Intercept
Wałbrzych	2,66	0,00	0,00	Mirasol
Warszawa	6,83	100,00	98,13	Intercept
Wrocław	2,50	0,00	0,55	Mirasol
Zielona Góra	0,39	0,00	0,00	Theraflex
WCKiK	3,79	42,47	25,00	Mirasol
CKiK MSWiA	11,90	12,66	61,54	Mirasol
Razem	3,01	5,18	26,19	

- Mirasol w 16 CKiK (w 14 RCKiK oraz w WCKiK i CKiK MSWiA),
- Theraflex MB Plasma w 10 RCKiK,
- Intercept w 4 RCKiK (w RCKiK w Białymstoku inaktywację stosowano wyłącznie w ramach badań walidacyjnych — inaktywacji poddano 25 jednostek osocza z aferezy).

W poszczególnych CKiK inaktywacji poddano od 0,02% otrzymanego osocza (w RCKiK w Szczecinie) do 12,50% (w RCKiK w Poznaniu). W skali kraju poddano inaktywacji łącznie 3,01% otrzymanego osocza. Inaktywacji podawano również osocze pobrane od ozdrowieńców COVID-19 — od 27,93% w RCKiK w Lublinie do 100% w RCKiK w Poznaniu, WCKiK i CKiK MSWiA (w skali kraju 63,36%).

Do celów klinicznych wydano w 2020 roku 85,92% karencjonowanych jednostek FFP i 93,11% karencjonowanych jednostek krioprecypitatu.

Wydano również do szpitali 14,21% j. FFP i 6,89% j. krioprecypitatu po inaktywacji biologicz-

nych czynników chorobotwórczych (krioprecypitat tylko w RCKiK w Poznaniu).

W 7 CKiK przeprowadzono inaktywację zlewanego KKP (w 6 przy użyciu systemu Mirasol, a w 1 przy użyciu systemu Intercept). Inaktywacji poddano od 0,04% (w RCKiK w Rzeszowie) do 100,00% (w RCKiK w Warszawie) otrzymanych opakowań zlewanego KKP. W skali kraju stanowiło to łącznie 5,18% otrzymanych opakowań zlewanego KKP.

W 11 CKiK inaktywacji poddawano KKP z aferezy (w 10 CKiK przy użyciu systemu Mirasol, a w 1 — przy użyciu systemu Intercept). Inaktywacji poddano od 0,05% (w RCKiK w Białymstoku) do 98,13% (w RCKiK w Warszawie) otrzymanych opakowań KKP z aferezy. W skali kraju stanowiło to 26,19% otrzymanych opakowań KKP z aferezy.

Do celów klinicznych wydano w 2020 roku łącznie 11,01% poddanych inaktywacji opakowań KKP.

Tabela 13. Osocze od ozdrowieńców COVID-19 — odsetek poddanego inaktywacji w CKiK w 2020 roku

CKiK	Osocze pobrane od ozdrowieńców (jedn.)	Osocze poddane inaktywacji (j.)	Odsetek osocza poddanego inaktywacji
Białystok	2369	2170	91,58
Bydgoszcz	5644	3790	67,15
Gdańsk	2601	1613	62,01
Kalisz	1875	1265	67,47
Katowice	3249	2671	82,21
Kielce	1472	935	63,52
Kraków	3184	2592	81,41
Lublin	5539	1547	27,93
Łódź	2665	1471	55,20
Olsztyn	1998	1808	90,49
Opole	632	561	88,71
Poznań	3010	3010	100,00
Racibórz	3705	1209	32,63
Radom	1938	875	45,15
Rzeszów	3060	1907	62,32
Słupsk	861	244	28,34
Szczecin	2271	1232	54,23
Wałbrzych	713	514	72,09
Warszawa	5094	3859	75,76
Wrocław	4573	2272	49,67
Zielona Góra	849	616	72,56
WCKiK	51,0	51	100,00
CKiK MSWiA	355,0	355	100,00
Razem	57 708	36 565	63,36

Odsetek jednostek FFP, ZI.KKP i KKP-Af. poddanych inaktywacji biologicznych czynników chorobotwórczych w CKiK w 2020 roku przedstawiono w tabeli 12.

Odsetek poddanego inaktywacji osocza od ozdrowieńców w CKiK w 2020 roku przedstawiono w tabeli 13.

Odsetek jednostek FFP, krioprecypitatu oraz opakowań KKP wydanych do celów klinicznych po inaktywacji biologicznych czynników chorobotwórczych w 2020 roku przedstawiono w tabeli 14.

Tabela 14. Odsetek jednostek FFP, krioprecypitatu oraz opakowań KKP wydanych do celów klinicznych po inaktywacji biologicznych czynników chorobotwórczych w 2020 roku

CKiK	% FFP (j.)	% krioprecypitatu (j.)	% KKP (op.)
Białystok	5,35	0	0,04
Bydgoszcz	8,61	0	0,00
Gdańsk	1,91	0	0,00
Kalisz	0,06	0	0,00
Katowice	2,54	0	1,32
Kielce	0,00	0	5,47
Kraków	23,64	0	0,27
Lublin	1,85	0	0,00
Łódź	15,47	0	6,12
Olsztyn	1,68	0	0,00
Opole	0,17	0	0,00
Poznań	41,03	100	0,00
Racibórz	25,46	0	0,00
Radom	0,00	0	31,16
Rzeszów	8,91	0	0,08
Słupsk	0,00	0	0,00
Szczecin	0,00	0	0,00
Wałbrzych	0,00	0	0,00
Warszawa	33,88	0	92,78
Wrocław	18,33	0	0,36
Zielona Góra	0,00	0	0
WCKiK	0,98	0	11,76
CKiK MSWiA	12,81	0	29,58
Razem	14,21	6,89	11,01

Zniszczenia krwi i jej składników

W 2020 roku zniszczono łącznie 103 433 jednostek krwi i jej najczęściej stosowanych składników, w tym 11 430 j. krwi pełnej konserwowanej (KPK), 29 530 j. KKCz, 53 946 j. FFP, 1691 opakowań KKP z aferezy, 5455 opakowań zlewanego KKP otrzymanego z krwi pełnej, a także 1381 j. krioprecypitatu.

Podstawowe przyczyny zniszczeń składników krwi to, podobnie jak w latach poprzednich:

1. Przeterminowanie;
2. Dodatnie wyniki testów wirusologicznych lub

Tabela 15. Składniki krwi zniszczone w poszczególnych CKiK w 2020 roku

CKiK	KPK	KKCz	KKP (opakowania)		FFP	Krioprecypitat
			Zlewane (otrzymane z krwi pełnej)	Otrzymane metodą aferezy		
Białystok	171	448	1	27	828	66
Bydgoszcz	25	50	54	0	356	22
Gdańsk	223	1176	376	19	2175	107
Kalisz	144	990	195	12	1171	39
Katowice	805	2459	400	184	3161	89
Kielce	53	815	732	51	1400	37
Kraków	744	1475	178	41	6613	80
Lublin	87	1767	171	94	2195	16
Łódź	1339	2628	255	99	3449	83
Olsztyn	87	742	194	62	806	112
Opole	72	761	24	21	929	0
Poznań	1151	3443	1029	99	2997	18
Racibórz	122	1134	45	22	542	0
Radom	507	1194	151	103	1072	89
Rzeszów	2685	1791	521	46	1621	67
Słupsk	0	245	154	16	668	2
Szczecin	161	1394	251	111	2322	37
Wałbrzych	249	555	125	11	213	0
Warszawa	1421	2366	159	540	7792	176
Wrocław	688	1645	124	120	1939	50
Zielona Góra	397	902	285	3	640	1
WCKiK	257	1434	6	10	8101	290
CKiK MSWiA	41	117	25	0	2959	0
Razem	11 430	29 530	5455	1691	53 946	1381

Dyskusja

w kierunku zakażenia kiłą, wdrożenie procedury *look-back* (dalej określane łącznie jako „czynniki zakaźne”);

3. Inne przyczyny, w tym:

- nieprawidłowy wynik kontroli wizualnej;
- nieprawidłowa objętość;
- nieprawidłowe wyniki badań serologicznych;
- inne, w tym nieprawidłowo wykonane procedury, dyskwalifikacja lekarska, uszkodzenie mechaniczne, samodyskwalifikacja dawcy.

Niszczono także niewykorzystane składniki krwi pochodzące z donacji autologicznych.

Szczegółowe zestawienie liczby składników krwi zniszczonych w poszczególnych CKiK w 2020 roku przedstawiono w tabeli 15, natomiast przyczyny zniszczeń składników krwi w CKiK w 2020 roku w tabeli 16.

Rok 2020, jako pierwszy rok pandemii COVID-19, był pod wieloma względami rokiem szczególnym. Niektóre uwarunkowania związane z pandemią i ich następstwa dla krwiodawstwa i krwiolecznictwa przedstawiono poniżej w podrzdziale „Aktualne problemy krwiodawstwa i krwiolecznictwa”.

Podstawowym czynnikiem decydującym o zabezpieczeniu potrzeb związanych z krwiolecznictwem pozostaje jednak nadal dobra wola, a co za tym idzie — dostateczna liczba honorowych krwiodawców [5–9].

Zgodnie z wyżej przedstawionymi obserwacjami, liczba osób oddających krew w polskich CKiK była w 2020 roku najniższa od kilku lat — 569 914 osób (w 2019 r. — 614 579, w 2018 r. — 614 570).

Tabela 16. Przyczyny zniszczeń składników krwi w CKiK w 2020 roku

Przyczyna zniszczenia	KPK	KKCz	KKP z krwi pełnej	KKP z aferezy	FFP	Krioprecypitat
Przeterminowanie	0	11 586	3730	606	10 847	44
Dodatnie wyniki testów wirusologicznych lub w kierunku zakażenia kiłą, wdrożenie procedury look-back	29	2110	204	48	3260	12
Pozostałe przyczyny, w tym: • nieprawidłowy wynik kontroli wizualnej • nieprawidłowa objętość • nieprawidłowe wyniki badań serologicznych • nieprawidłowo wykonane procedury, dyskwalifikacja lekarska, uszkodzenie mechaniczne, samodyskwalifikacja dawcy i inne	11 400	15 967	1521	1037	39 654	1325
Niewykorzystane składniki krwi pochodzące z donacji autologicznych	3	102			186	
Razem	11 432	29 765	5455	1691	53 947	1381

Czynnikiem wpływającym na utrzymywanie się w ostatnich latach niekorzystnej tendencji dotyczącej zmniejszania się liczby krwiodawców jest spadek liczby ludności w przedziale wiekowym 18 – 65 lat, z którego głównie rekrutują się potencjalni dawcy krwi. Według danych podawanych przez Główny Urząd Statystyczny, liczba ta wynosiła zgodnie z szacunkami na dzień 31 grudnia 2011 roku 26 460 477 osób, natomiast 31 grudnia 2020 roku — już tylko 24 689 690 [10, 11]. W tym okresie liczba ludności we wspomnianej grupie wiekowej zmniejszyła się zatem o prawie dwa miliony osób, co niewątpliwie może wpływać negatywnie na liczbę aktywnych krwiodawców.

W krajach należących do Rady Europy średni wskaźnik liczby krwiodawców w przeliczeniu na 1000 mieszkańców obniżył się w latach 2008–2011 z 29,0 do 25,0 [12]. W Polsce w 2020 roku analogiczna wartość wynosiła 14,42 (w 2019 — 15,39, 2018 — 15,37, a w 2017 — 15,30).

Ponadto zarówno w Polsce, jak w innych krajach, obserwuje się tendencję spadkową liczby osób zgłaszających chęć oddawania krwi; dotyczy to szczególnie niektórych przedziałów wiekowych. W Polsce tendencja taka daje się zauważyć zwłaszcza w populacji wiekowej 18–24 lata, czyli w grupie, która potencjalnie mogłaby zapewnić w przyszłości odpowiednią podaż krwi i jej składników [13].

Oprócz wspomnianych zjawisk demograficznych na liczbę krwiodawców mogą niekorzystnie wpływać takie czynniki, jak:

- okresowo występujące epidemie chorób, w tym oczywiście pandemia COVID-19;
- pobyty dawców za granicą i związane z tym

ryzyko zakażenia występującymi w niektórych regionach chorobami, np. malarią czy wirusem gorączki Zachodniego Nilu [14–16];

- inne (poza COVID-19) nowo pojawiające się choroby zakaźne, np. epidemia zakażeń wirusem Zika [17, 18];
- stan zdrowotny społeczeństwa, w tym obniżone stężenie hemoglobiny (od szeregu lat najczęstsza przyczyna dyskwalifikacji krwiodawców) [19–21];
- brak okazji do oddania krwi czy względy ekonomiczne.

Liczba dawców autologicznych utrzymuje się w ostatnich latach na niskim poziomie. W 2020 roku wynosiła 323, zatem najmniej od kilku lat (w 2019 r. — 630 osób, w 2018 r. — 598, w 2017 r. — 692). Zmniejszenie znaczenia autologicznych donacji przedoperacyjnych obserwowano w wielu krajach [22]. Zgodnie z aktualnymi zaleceniami przed podjęciem decyzji o wykonaniu autotransfuzji należy indywidualnie rozważyć związane z nią ryzyko i korzyści dla pacjenta. Donacja autologiczna może być przydatna przede wszystkim w przypadkach, gdzie nie jest dostępna zgodna grupowo krew allogeniczna, np. gdy u pacjenta wykryto przeciwciała przeciwko antygenom o wysokiej częstości występowania w danej populacji [23].

W 2020 roku całkowita liczba donacji krwi i jej składników wynosiła 1 201 272, w tym 1 105 434 donacji krwi pełnej, nastąpił zatem spadek w porównaniu z rokiem poprzedzającym (w 2019 r. odpowiednio 1 331 447 donacji i 1 242 012 donacji krwi pełnej).

W celu usprawnienia pobieranie składników krwi stosuje się m.in. metodę automatycznej aferezy. W 2020 roku zmniejszyła się liczba łącznych donacji KKP i osocza metodą aferezy w stosunku do 2019 roku (z 28 966 do 27 040), a także liczba donacji samych KKP (z 17 858 do 12 997). Wzrosła natomiast liczba donacji samego osocza (z 42 386 do 55 421). Inne składniki krwi, tj. KKCz i koncentrat granulocytarny, nadal pobierano metodą aferezy tylko sporadycznie.

Należy zauważyć, że donacje przeprowadzane przy wykorzystaniu metod zautomatyzowanych (afereza) są nadal stosowane w Polsce w stosunkowo niewielkim zakresie, w 2020 roku stanowiły one około 8% wszystkich donacji.

Ułatwieniu oddawania krwi służą m.in. organizowane przez poszczególne CKiK ekipy wyjazdowe. W 2020 roku zorganizowano 10 432 ekip, zatem znacznie mniej niż w roku poprzednim (13 511). Stosunkowo niewielki był również odsetek donacji krwi pełnej przeprowadzonych podczas ekip wyjazdowych — 22,69%. W 2020 roku głównym miejscem pobrań pozostawały OT, w których wykonano 46,84% wszystkich donacji krwi pełnej. Wynika to w znacznej mierze z przyzwyczajenia krwiodawców, oddających do tej pory krew w OT. Funkcjonowaniu małych oddziałów terenowych nie sprzyjają jednak obowiązujące obecnie wysokie standardy uzyskiwania składników krwi do celów klinicznych, co w rezultacie wymaga zwiększania centralizacji działań służby krwi.

Na zapotrzebowanie na składniki krwi wpływa szereg czynników, w tym aktualne wytyczne towarzystw naukowych, indywidualne uwarunkowania kliniczne i subiektywna ocena sytuacji przez lekarza. Niewątpliwy wpływ na funkcjonowanie szpitali, a co za tym idzie — także na wykorzystanie składników krwi — miała w omawianym roku pandemia COVID-19.

W 2020 roku wydano do celów klinicznych około 27,87 j. KKCz w przeliczeniu na 1000 mieszkańców (w 2019 r. — 30,7 j., w 2018 r. — 30,38 j., w 2017 r. — 30,22 j., 2016 r. — 29,99, 2015 r. — 29,87) [11, 24–28]. Po obserwowanej w ostatnich latach tendencji wzrostowej, w 2020 roku nastąpił spadek zużycia KKCz. Zużycie KKCz w Polsce było od lat mniejsze niż w niektórych krajach europejskich, np. w 2011 roku wykorzystanie KKCz w 32 krajach Rady Europy wyniosło średnio 37 j./1000 mieszkańców [12].

Liczba jednostek FFP wydanych w 2020 roku do celów klinicznych wyniosła 229 059 j., była zatem mniejsza niż w roku poprzednim (273 519 j.). Natomiast stosunek liczby wydanych jednostek

KKCz do FFP wynosił w 2020 roku w przybliżeniu 4,57 (w 2019 r. — 4,31, w 2018 r. — 4,09, w 2017 r. — 3,77, w 2016 r. — 3,56, w 2015 r. — 3,45), w tym zakresie utrzymywała się zatem tendencja wzrostowa [29–33]. Obserwacje te mogą wskazywać na stopniowe obniżanie częstości stosowania FFP w stosunku do KKCz. Wskaźnik KKCz/FFP o wyżej podanej wartości jest jednak nadal wyższy niż w wielu krajach Europy [12]. Może to wynikać z mniejszego w Polsce — jak to wspomniano powyżej — zużycia KKCz, prawdopodobnie jednak w wielu przypadkach FFP stosowane jest bez dostatecznego uzasadnienia, niezgodnie z bardzo obecnie ograniczonymi wskazaniami [34, 35].

W ostatnich latach obserwowano wzrost zużycia KKP. W latach 2015–2019 liczba wydawanych do celów klinicznych opakowań KKP zwiększyła się od 114 163 do 129 652 (ponad 13%). Podobne zjawisko obserwowano w innych krajach [36]. Jednak w 2020 roku wydano do celów klinicznych tylko 120 858 opakowań KKP, tu zatem również nastąpił wyraźny spadek.

Dodatkowe metody preparatyki (usuwanie leukocytów, napromieniowanie) stosowano przede wszystkim w stosunku do KKP (55,47% UKKP, 44,53% NUKKP), rzadziej KKCz (21,03% UKKCz, 9,85% NUKKCz i 0,06% NKKCz). Wiąże się to z faktem, że — jak wspomniano powyżej — poczynając od 2020 roku w Polsce wydawane są do stosowania klinicznego wyłącznie ubogoleukocytarne KKP. Ponadto w przypadku KKCz pozyskanie składnika ubogoleukocytarnego wymaga jednak dodatkowej preparatyki, natomiast w przypadku KKP z aferezy eliminacja leukocytów następuje zwykle już na etapie pobierania koncentratu od dawcy. Niektóre zautomatyzowane metody uzyskiwania KKP z kożuszka leukocytarno-płytkowego umożliwiają również jednoczesną eliminację leukocytów, jednak koszt takiej preparatyki jest nadal stosunkowo wysoki w porównaniu z metodami manualnymi. Jednocześnie metody te pozwalają na lepsze zachowanie wysokich parametrów jakości z powodu standaryzacji metod otrzymywania składników krwi.

W wielu krajach stosuje się obecnie powszechną leukoredukcję, jakkolwiek dowody na jej skuteczność w zapobieganiu niepożądanym reakcjom poprzetoczeniowym są niekiedy kwestionowane [37].

Podobnie jak w poprzednich latach liczba jednostek KKP zamrażanych przez niektóre RCKiK jest zbyt duża. Jak wspomniano powyżej, w 2020 roku nie zaobserwowano zmniejszenia odsetka zamrażanych KKP, na co wpływ mogła mieć pan-

demia COVID 19. Obserwowany w skali kraju odsetek jest dopuszczalny. Rutynowe zamrażanie dużej liczby otrzymywanych KKP, jak to ma miejsce w niektórych CKiK, powinno być jednak w zasadzie ograniczane. Wydaje się przy tym, że całkowita rezygnacja z zamrażania nie jest najlepszym rozwiązaniem, na co wskazuje przykład RCKiK w Białymstoku, które pomimo zaniechania zamrażania w 2020 roku wydało do użytku klinicznego 3,9% rozmrożonych KKP. Wskazania do przetaczania MKKP są obecnie bardzo ograniczone. Powinny one być stosowane jedynie w wyjątkowych przypadkach, głównie w przypadku konieczności dobierania KKP dla pacjenta z przeciwciałami anty-HLA lub anty-HPA. Dlatego też zamrażanie powyżej 10% otrzymywanych KKP nie jest zazwyczaj wskazane. Zamrażanie i rozmrażanie wpływa negatywnie na parametry jakościowe krwinek płytkowych, a co za tym idzie na ich skuteczność kliniczną. Jednak w sytuacjach takich jak w 2020 roku — czyli w warunkach pandemii, zmniejszenia liczby dawców i związanego z tym potencjalnego ograniczenia dostępności niektórych składników krwi — rozmrożone KKP mogą stanowić jedyną opcję zabezpieczenia potrzeb pacjentów wymagających częstych przetoczeń.

CKiK są zobowiązane zabezpieczyć potrzeby pacjenta, ale do prawidłowej realizacji tego zadania niezbędna jest współpraca ze szpitalami, poprzedzona wprowadzeniem właściwej gospodarki krwią i jej składnikami każdego szpitala, z uwzględnieniem indywidualnych potrzeb każdego pacjenta. Z uzyskanych danych można wnioskować, że osiągnięto obecnie taki stan współpracy pomiędzy CKiK a szpitalami, który trudno będzie w przyszłości zmienić bez przeprowadzania działań szkoleniowych, mających na celu uświadomienie zasad dotyczących wyżej wymienionych zagadnień. Działania takie powinny być prowadzone zarówno po stronie CKiK, jak i szpitali. Niezwykle istotne wydaje się tu nawiązanie bieżącej współpracy komitetów transfuzjologicznych z CKiK.

Do zubożenia zasobów krwi i jej składników przyczyniają się ich zniszczenia — wynikające z różnych przyczyn, nieraz nieuniknione. W celu ograniczenia zakresu zniszczeń w niektórych krajach są stosowane odpowiednie procedury [38].

Najczęstszymi przyczynami zniszczeń w 2020 roku (podobnie jak w latach poprzednich) były tzw. „inne przyczyny”, a w szczególności:

- nieprawidłowy wynik kontroli wizualnej;
- nieprawidłowa objętość;
- nieprawidłowe wyniki badań serologicznych;
- nieprawidłowo wykonane procedury, dyskwa-

lifkacja lekarska, uszkodzenie mechaniczne, samodyskwalifikacja dawcy i inne.

Przeterminowanie lub dodatnie wyniki badań na obecność markerów chorób zakaźnych znacznie rzadziej stanowiły przyczynę zniszczeń. Zniszczono również pobrane i niewykorzystane składniki krwi pochodzące z donacji autologicznych.

Po przeanalizowaniu danych dotyczących karencji i inaktywacji biologicznych czynników chorobotwórczych w FFP i krioprecypitacie stwierdzono, że nadal do celów klinicznych wydawane jest przede wszystkim osocze poddane karencji. Chociaż obecnie wszystkie CKiK wyposażone są w systemy do inaktywacji (niektóre w dwa różne systemy), to za wyjątkiem kilku CKiK (w których odsetek inaktywowanych składników przekracza 10%), proces inaktywacji w większości CKiK ogranicza się do „śladowych” ilości osocza i KKP. W 2020 roku system Mirasol PRT wprowadzono w celu inaktywacji osocza w Radomiu, Słupsku i Wałbrzychu, ale systemy te, podobnie jak w pozostałych CKiK, wykorzystano przede wszystkim dla osocza od ozdowieńców. Ani w RCKiK w Słupsku, ani w RCKiK w Radomiu nie poddawano inaktywacji „konwencjonalnego” FFP, a w RCKiK w Wałbrzychu inaktywacji poddano zaledwie 2,66% FFP. Natomiast RCKiK w Radomiu poddało inaktywacji ponad 40% KKP-Af. Nadal ośrodkiem, który wprowadził inaktywację na szeroką skalę, pozostaje RCKiK w Warszawie (6,83% FFP, 100% Zl. KKP, 98,13% KKP-Af). Z kolei RCKiK w Lublinie w 2020 roku zrezygnowało z inaktywacji czynników chorobotwórczych w KKP. W 2020 roku w RCKiK w Kaliszu, w Olsztynie, Opolu i Zielonej Górze wprowadzono system Theraflex, stosowany przede wszystkim do inaktywacji czynników chorobotwórczych w osoczu ozdowieńców. W 2020 roku w RCKiK w Białymstoku, w Radomiu i w Szczecinie wdrożono system Intercept (w Białymstoku w ramach badań walidacyjnych).

Podobnie jak w latach ubiegłych, większość RCKiK nie wykorzystuje zainstalowanych systemów do inaktywacji, co wynika w dużej mierze z braku zamówień na FFP, krioprecypitat i KKP poddanych inaktywacji biologicznych czynników chorobotwórczych. Jedną z przyczyn przetaczania małej ilości osocza poddanego inaktywacji jest wystarczająca liczba jednostek FFP poddanego karencji. Jednocześnie lekarze nie zawsze mają świadomość, że osocze poddane inaktywacji jest bardziej bezpieczne od osocza karencjonowanego, ponieważ zabezpiecza przed przeniesieniem szerokiego spektrum czynników zakaźnych, a nie tylko trzech wirusów (HIV, HBV, HCV) oraz kiły,

czyli przed następstwami istnienia tzw. okienka diagnostycznego (jak to ma miejsce w przypadku osocza poddanego karencji). Zapewne też nie wszyscy lekarze posiadają dostateczną wiedzę na temat profilaktyki TA-GVHD. Spowodowane jest to prawdopodobnie faktem, że w wytycznych/przepisach dla niektórych dyscyplin medycznych znajduje się zbyt mało informacji dotyczących niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych.

Nie znajduje natomiast uzasadnienia spotykana niekiedy praktyka zamawiania KKP nie tylko poddanych inaktywacji czynników zakaźnych jedną z ww. metod, ale także dodatkowo napromienianych w radiatorach. Jest to postępowanie nieprawidłowe, ponieważ zastosowanie promieniowania gamma i dodatkowo procedury inaktywacji może spowodować nasilenie aktywacji krwinek płytkowych, która z kolei przyczynia się do szybszej eliminacji przetoczonych krwinek płytkowych z krążenia biorcy [39].

Wnioski

W przedstawionym opracowaniu zaprezentowano pokrótce wybrane zagadnienia związane z działalnością polskiej służby krwi w 2020 roku, a także niektóre tendencje zmian obserwowane w dłuższym okresie czasowym. Niemal wszystkie analizowane wartości charakteryzujące działalność służby krwi w Polsce (w tym liczba dawców, donacji, wytworzonych i wydanych do celów klinicznych składników krwi) uległy w 2020 roku obniżeniu w porównaniu z latami poprzednimi, co prawdopodobnie należy wiązać z trwającą pandemią COVID-19.

Uzyskane w ten sposób obserwacje mogą stanowić punkt wyjścia do analizy zagadnień związanych z funkcjonowaniem jednostek organizacyjnych polskiej służby krwi, do porównania doświadczeń oraz oceny stosowanych metod działania w celu wypracowania optymalnych rozwiązań na przyszłość. Podobne przeglądy danych dotyczących donacji krwi i jej składników dokonywane są systematycznie w innych krajach.

Aktualne problemy krwiodawstwa i krwiolecznictwa

Problemy, z jakimi krwiodawstwo i krwiolecznictwo musiały się zmierzyć w 2020 roku, wiązały się dużej mierze z pandemią COVID-19.

W dniu 11 marca 2020 roku Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) ogłosiła stan pandemii,

alarmując o rosnącej liczbie zakażeń wirusem SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*). Spowodowało to szereg istotnych następstw dla krwiodawstwa i krwiolecznictwa, w tym konieczność:

- wprowadzenia dodatkowych środków ostrożności w placówkach służby krwi;
 - wprowadzenia dodatkowych kryteriów dyskwalifikacji krwiodawców;
 - sprostania nowym zadaniom, związanym m.in. z przewidywanymi niedoborami składników krwi oraz koniecznością odpowiedniego planowania postępowania awaryjnego i zasad ustalania priorytetów zaopatrzenia pacjentów [40].
- Z punktu widzenia krwiodawstwa i krwiolecznictwa najbardziej istotne są następujące kwestie związane z pandemią:
- wpływ pandemii COVID-19 na zmniejszenie podaży składników krwi do celów klinicznych i przez to na problemy związane z odpowiednim zabezpieczeniem potrzeb krwiolecznictwa;
 - możliwy wpływ choroby COVID-19 na powstawanie zmian w układzie krwiotwórczym i krwi, a w konsekwencji konieczność stosowania substytucji składnikami krwi i zwiększenie zapotrzebowanie na składniki krwi;
 - wątpliwości i obawy dotyczące możliwości przenoszenia choroby drogą przetaczania krwi i jej składników;
 - zadania związane z pobieraniem i przetaczaniem osocza ozdrowieńców stosowanego u pacjentów z COVID-19 jako forma immunoterapii biernej.

Ważnym następstwem pandemii jest obserwowany w wielu krajach niedobór krwi i jej składników. Pandemia COVID-19 stworzyła, bardziej niż kiedykolwiek przedtem, podatny grunt do rozwoju racjonalnego krwiolecznictwa, z ograniczeniem przetaczania krwi allogenicznego i optymalnym wykorzystaniem własnej krwi pacjenta [41].

Szereg organizacji międzynarodowych, w tym Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (ECDC, *European Centre for Disease Prevention and Control*) — podkreśliło znaczenie wdrożenia i stosowania zasad zarządzania krwią pacjenta (PBM, *Patient Blood Management*) w celu poprawy tej kryzysowej sytuacji [42].

Pandemia COVID-19 ma zatem poważne konsekwencje dla służby krwi, ale także dla krwiolecznictwa. Celem nadrzędnym CKiK pozostaje w tej sytuacji zapewnienie stałego i równego dostępu do krwi dla pacjentów.

Podziękowanie

Autorzy składają podziękowanie Narodowemu Centrum Krwi oraz Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa za udostępnienie i pomoc w opracowaniu danych wykorzystanych w niniejszej pracy.

Piśmiennictwo

1. Ustawa z dnia 22 sierpnia 1997 r. o publicznej służbie krwi (Dz. U. Nr 106, poz. 681 z późn. zmian.).
2. Osselaer JC, Cazenave JP, Lambermont M, et al. An active haemovigilance programme characterizing the safety profile of 7437 platelet transfusions prepared with amotosalen photochemical treatment. *Vox Sang.* 2008; 94(4): 315–323, doi: [10.1111/j.1423-0410.2007.01035.x](https://doi.org/10.1111/j.1423-0410.2007.01035.x), indexed in Pubmed: [18248574](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18248574/).
3. Schlenke P. Pathogen inactivation technologies for cellular blood components: an update. *Transfus Med Hemother.* 2014; 41(4): 309–325, doi: [10.1159/000365646](https://doi.org/10.1159/000365646), indexed in Pubmed: [25254027](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25254027/).
4. Grass JA, Wafa T, Reames A, et al. Prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease by photochemical treatment. *Blood.* 1999; 93(9): 3140–3147, indexed in Pubmed: [10216113](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10216113/).
5. Farmer S, Trentino K, Hofmann A, et al. A Programmatic Approach to Patient Blood Management – Reducing Transfusions and Improving Patient Outcomes. *Open Anesthesiol J.* 2015; 9(1): 6–16, doi: [10.2174/1874321801509010006](https://doi.org/10.2174/1874321801509010006).
6. van Hoeven, Koopman MMW, Koffijberg H, et al. Historical time trends in red blood cell usage in the Netherland. *Intl J Clin Transf Med.* 2016; 4: 67–77.
7. Ellingson KD, Sapiano MRP, Haass KA, et al. Continued decline in blood collection and transfusion in the United States-2015. *Transfusion.* 2017; 57 Suppl 2: 1588–1598, doi: [10.1111/trf.14165](https://doi.org/10.1111/trf.14165), indexed in Pubmed: [28591469](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28591469/).
8. WHO Expert Group. Expert Consensus Statement on achieving self-sufficiency in safe blood and blood products, based on voluntary non-remunerated blood donation (VNRBD). *Vox Sang.* 2012; 103(4): 337–342, doi: [10.1111/j.1423-0410.2012.01630.x](https://doi.org/10.1111/j.1423-0410.2012.01630.x), indexed in Pubmed: [22690746](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22690746/).
9. World Health Organization. Towards Self-Sufficiency in Safe Blood and Blood Products based on Voluntary Non-Remunerated Donation. *Global Status.*; 2013.
10. Główny Urząd Statystyczny, Komitet Redakcyjny. *Rocznik demograficzny*; 2012.
11. Główny Urząd Statystyczny *Rocznik Demograficzny 2021* <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2021,3>; 15: html.
12. Poglód R, Rosiek A, Grabarczyk P, et al. Charakterystyka podstawowych wskaźników dotyczących krwiodawstwa i krwiolecznictwa w Europie - aktualne wyzwania i działania. *J Transf Med.* 2015; 8(2): 60–77.
13. Mikołowska A, Antoniewicz-Papis J. Retrospektywna analiza wybranych aspektów działalności publicznej służby krwi jako punkt wyjścia do oceny stanu polskiego krwiodawstwa. Część 1: Charakterystyka struktury demograficznej zbiorowości dawców. *J Transf Med.* 2020; 13(1): 29–66.
14. Napp S, Petrić D, Busquets N. West Nile virus and other mosquito-borne viruses present in Eastern Europe. *Pathog Glob Health.* 2018; 112(5): 233–248, doi: [10.1080/20477724.2018.1483567](https://doi.org/10.1080/20477724.2018.1483567), indexed in Pubmed: [29979950](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29979950/).
15. Grabarczyk P, Niczyporuk J, Czupryna P, et al. Rekomendacje dotyczące ograniczania przenoszenia wirusa Zachodniego Nilu (WNV) przez transfuzje krwi oraz jej składników na terenie Polski. *J Transf Med.* 2020; 13(4): 228–238.
16. Siński E. Pasożytnicze pierwotniaki krwi potencjalnym zagrożeniem bezpieczeństwa krwiodawstwa w świetle doniesień prezentowanych na konferencji „Aktualne problemy dotyczące czynników zakaźnych przenoszonych przez krew” (10 marca 2017 r., Warszawa). *J Transf Med.* 2017; 10(2): 67–72.
17. Stramer SL, Hollinger FB, Katz LM, et al. Emerging infectious disease agents and their potential threat to transfusion safety. *Transfusion.* 2009; 49 Suppl 2: 1S–29S, doi: [10.1111/j.1537-2995.2009.02279.x](https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2009.02279.x), indexed in Pubmed: [19686562](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19686562/).
18. Jimenez A, Shaz BH, Bloch EM. Zika Virus and the Blood Supply: What Do We Know? *Transfus Med Rev.* 2017; 31(1): 1–10, doi: [10.1016/j.tmr.2016.08.001](https://doi.org/10.1016/j.tmr.2016.08.001), indexed in Pubmed: [27569055](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27569055/).
19. Rosiek A, Tomaszewska A, Lachert E, et al. Obniżone stężenie hemoglobiny najczęstszą przyczyną dyskwalifikacji krwiodawców na terenie polski. *Acta Haematol Polonica.* 2015; 46: 24, doi: [10.1016/j.achaem.2015.07.044](https://doi.org/10.1016/j.achaem.2015.07.044).
20. Goldman M, Magnussen K, Gorlin J, et al. International Forum regarding practices related to donor haemoglobin and iron. *Vox Sang.* 2016; 111(4): 449–455, doi: [10.1111/vox.12431](https://doi.org/10.1111/vox.12431), indexed in Pubmed: [27564140](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27564140/).
21. Vuk T, Magnussen K, De Kort W, et al. International forum: an investigation of iron status in blood donors. *Blood Transfus.* 2017; 15(1): 20–41, doi: [10.2450/2016.0101-16](https://doi.org/10.2450/2016.0101-16), indexed in Pubmed: [27643753](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27643753/).
22. Vassallo R, Goldman M, Germain M, et al. BEST Collaborative. Preoperative Autologous Blood Donation: Waning Indications in an Era of Improved Blood Safety. *Transfus Med Rev.* 2015; 29(4): 268–275, doi: [10.1016/j.tmr.2015.04.001](https://doi.org/10.1016/j.tmr.2015.04.001), indexed in Pubmed: [26006319](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26006319/).
23. European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare (EDQM). Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components: recommendation No. R (95) 15, wyd.; 20: 2020.
24. Główny Urząd Statystyczny. Ludność. Stan i struktura ludności oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym (stan w dniu 31.12.2019). <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stand-i-struktura-ludnosci-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-stand-w-dniu-31-12-2019>, 6, 27. html# [online].
25. Główny Urząd Statystyczny, Komitet Redakcyjny. *Rocznik demograficzny*; 2017.
26. Główny Urząd Statystyczny, Komitet Redakcyjny. *Rocznik demograficzny*; 2015.
27. Główny Urząd Statystyczny, Komitet Redakcyjny. *Rocznik demograficzny*; 2016.
28. Komitet Redakcyjny Głównego Urzędu Statystycznego. *Rocznik demograficzny*; 2019.
29. Rosiek A, Tomaszewska A, Lachert E, et al. Działalność jednostek organizacyjnych służby krwi w Polsce w 2015 roku. *J Transf Med.* 2016; 9(4): 1–18.
30. Rosiek A, Tomaszewska A, Lachert E, et al. Działalność jednostek organizacyjnych służby krwi w Polsce w 2016 roku. *J Transf Med.* 2017; 10(4): 113–129.
31. Rosiek A, Tomaszewska A, Lachert E, et al. Działalność jednostek organizacyjnych służby krwi w Polsce w 2017 roku. *J Transf Med.* 2018; 11(4): 113–130.

32. Rosiek A, Tomaszewska A, Lachert E, et al. Działalność jednostek organizacyjnych służby krwi w Polsce w 2018 roku. *J Transf Med*. 2019; 12(4): 127–143.
33. Rosiek A, Tomaszewska A, Lachert E, et al. Działalność jednostek organizacyjnych służby krwi w Polsce w 2019 roku. *J Transf Med*. 2020; 13(4): 195–211.
34. NICE. Blood transfusion. NICE guideline. Published: 18 November 2015. nice.org.uk/guidance/ng24 [Online]. [Online].
35. Klein AA, Arnold P, Bingham RM, et al. AAGBI guidelines: the use of blood components and their alternatives 2016. *Anaesthesia*. 2016; 71(7): 829–842, doi: [10.1111/anae.13489](https://doi.org/10.1111/anae.13489), indexed in Pubmed: [27062274](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27062274/).
36. Estcourt LJ. Why has demand for platelet components increased? A review. *Transfus Med*. 2014; 24(5): 260–268, doi: [10.1111/tme.12155](https://doi.org/10.1111/tme.12155), indexed in Pubmed: [25327286](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25327286/).
37. Simancas-Racines D, Osorio D, Martí-Carvajal AJ, et al. Leukoreduction for the prevention of adverse reactions from allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(12): CD009745, doi: [10.1002/14651858.CD009745.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD009745.pub2), indexed in Pubmed: [26633306](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26633306/).
38. Heitmiller ES, Hill RB, Marshall CE, et al. Blood wastage reduction using Lean Sigma methodology. *Transfusion*. 2010; 50(9): 1887–1896, doi: [10.1111/j.1537-2995.2010.02679.x](https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2010.02679.x), indexed in Pubmed: [20456700](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20456700/).
39. Apelseeth TØ, Bruserud Ø, Wentzel-Larsen T, et al. In vitro evaluation of metabolic changes and residual platelet responsiveness in photochemical treated and gamma-irradiated single-donor platelet concentrates during long-term storage. *Transfusion*. 2007; 47(4): 653–665, doi: [10.1111/j.1537-2995.2007.01167.x](https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2007.01167.x), indexed in Pubmed: [17381624](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17381624/).
40. Stanworth SJ, New HV, Apelseeth TO, et al. Effects of the COVID-19 pandemic on supply and use of blood for transfusion. *Lancet Haematol*. 2020; 7(10): e756–e764, doi: [10.1016/S2352-3026\(20\)30186-1](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30186-1), indexed in Pubmed: [32628911](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32628911/).
41. Baron DM, Franchini M, Goobie SM, et al. Patient blood management during the COVID-19 pandemic: a narrative review. *Anaesthesia*. 2020; 75(8): 1105–1113, doi: [10.1111/anae.15095](https://doi.org/10.1111/anae.15095), indexed in Pubmed: [32339260](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32339260/).
42. European Centre for Disease Prevention and Control. Coronavirus disease — 2019 (COVID-19) and supply of substances of human origin in EU/EEA — first update. April 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID%2019-supply-substances-human-origin-first-update.pdf>.
43. Rabel PO, Planitzer CB, Farcet MR, et al. Increasing West Nile virus antibody titres in central European plasma donors from 2006 to 2010. *Euro Surveill*. 2011; 16(10), doi: [10.2807/ese.16.10.19812-en](https://doi.org/10.2807/ese.16.10.19812-en), indexed in Pubmed: [21435324](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21435324/).

Fibrin glues — the current state of knowledge

Paulina Goczyńska^{ORCID}, Joanna Lasocka^{ORCID}, Elżbieta Lachert^{ORCID}

Department of Transfusion Medicine, Institute of Hematology and Transfusion Medicine
 in Warsaw

Summary

Fibrin glue is a two-component biological material obtained as result of extemporaneous preparation of equal volumes of fibrinogen concentrate and thrombin solution. On a mass scale fibrin glue is acquired either commercially by way of plasma fractionation, or in laboratory setting by chemical precipitation or cryoprecipitate method. Fibrin glue mimics the blood clotting mechanism. Thrombin converts fibrinogen into fibrin clot, which — due to hemostatic properties—contributes to sealing the wound and supporting damaged tissue regeneration. The clot adheres to adjacent tissues, and the structure becomes a natural scaffold for precursor and effector cells as well as hematopoietic growth factors that actively promote wound healing. Fibrin glue has found application as wound sealant mostly for patients with coagulation factor deficiencies and problems with spontaneous wound repair. The material is commonly used i.a. in general surgery (wound sealing or vascular suture), regenerative surgery (bone implant fixation), plastic surgery (better cosmetic results, prevention of unaesthetic scarring), skin tissue regeneration for burn injury, neurosurgery (prevention of cerebrospinal fluid leak and nerve repair), cardiovascular surgery and stomatology. Fibrin glue embedded with drugs, antibiotics, cytostatic agents or stem cells, may increase the effectiveness of therapy and facilitate targeted delivery of active substances for localized drug release. The aim of the article is to present the current state of knowledge on the methods of preparation and application of fibrin sealants as well as on other possible use in various fields of medicine.

Key words: fibrin glue, regeneration, wound healing

J. Transf. Med. 2021; 14: 214–224

Introduction

For years now, scientists and clinicians have conducted research to develop a cheap, easily applicable material to be used both for sealing and dressing wounds as well as supporting wound healing — a material that would induce no inflammatory responses. An alternative to classical surgical sutures or suture support are synthetic, semisynthetic or natural glues which adhere to ad-

acent tissues through adhesion mechanisms such as van der Waals forces, capillary forces, hydrogen bonding, static electric forces, and chemical bonds. The natural processes of tissue healing and regeneration are intensified by glues of natural origin which are rapidly adsorbed. Moreover, adhesive-embedded wound dressings create impermeable barriers against microorganisms and potential contaminants. Glues can be used together with surgical sutures or as separate dressings/patches, e.g.

Correspondence address: Paulina Goczyńska, MSc., Department of Transfusion Medicine, Institute of Hematology and Transfusion Medicine, Warsaw, 14 Indiry Gandhi St, phone 22 349 6386, e-mail: pgoczynska@ihit.waw.pl

Translation: mgr Krystyna Dudziak

This article is available in open access under Creative Common Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) license, allowing to download articles and share them with others as long as they credit the authors and the publisher, but without permission to change them in any way or use them commercially.

when the tissue is too thin or too sensitive for classic suturation. The production of tissue adhesives is based on substances such as fibrinogen, gelatin, polyethylene glycol, polyacrylate (e.g. cyanoacrylate), chondroitin sulfate, collagen, dextran, albumin or chitosan. Literature reviews show that the most common synthetic preparations are cyanoacrylate-based adhesives while the most widely used natural adhesives are based on fibrinogen concentrate.

Cyanoacrylates are polymers derived from many molecules of ethyl cyanoacrylate. In the presence of water polymerization proceeds rapidly so cyanoacrylates are widely used not only in medicine and industry, but also in everyday life, as the so-called “super glues”. They isolate the wound completely as they are waterproof and impermeable to body fluids. They are not however intended for internal use due to increased risk of causing inflammatory reactions. Applied externally, cyanoacrylates have no toxic properties, although in rare cases they may induce allergic reactions [1–3].

Unlike synthetic and semi-synthetic adhesives, natural sealants are fully biodegradable. Moreover, the immune system does not recognize this biological dressing as a foreign body so no pro-inflammatory reaction is initiated. An example of such material are two-component fibrin glues (FG) also called fibrin sealants (FS) obtained by mixing solutions of fibrinogen and thrombin in the presence of calcium chloride. FG also contains factor XIII and fibronectin. Both solutions, mixed in a 1:1 volume ratio, give fibrin glue which mimics the natural blood coagulation mechanism. When mixed

with thrombin, soluble fibrinogen is transformed into insoluble fibrin. The complicated fibrin network forms a fibrin clot, which has sealing and hemostatic properties that promote wound healing (Fig. 1). When the dressing comes into contact with tissue of enhanced fibrinolytic activity, it is also advisable to use antifibrinolytic agents (aprotinin or aminocaproic acid) to delay clot adsorption [4, 5].

The role of fibrin in wound healing

There are three stages of wound healing; inflammatory phase (stage 1), proliferative phase (stage 2), remodeling phase which finally leads to wound closure and scar formation (stage 3).

Apart from its sealing (hemostatic) properties, the fibrin clot is also a natural matrix/scaffold for adhesion, proliferation and differentiation of precursor cells, e.g. fibroblasts. In the first stages of tissue regeneration, effector and precursor cells migrate to the fibrin network (the so-called scaffold); growth factors also penetrate into the fibrin network and initiate the healing process. Tissue-specific stem cells proliferate and mature into adult cell type. In the final stage of regeneration, the clot exfoliates and the wound contracts. The process of regeneration is additionally intensified by fibronectin (FN) — a glycoprotein that participates in cell growth, migration, differentiation and adhesion. In the process of healing, the clot is gradually dissolved by plasmin. The existing matrix (fibrin network with trapped red blood cells, platelets, etc) is thus rebuilt into healthy tissue [4, 6–8].

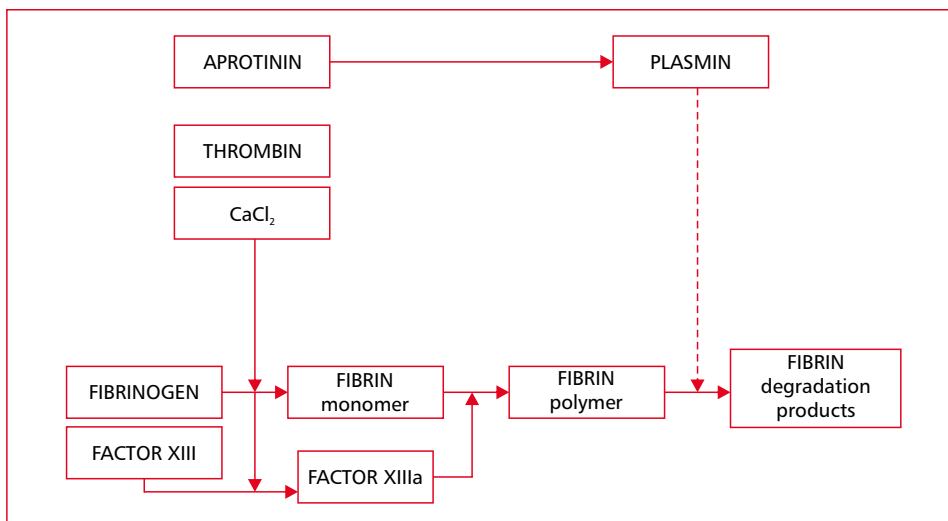


Figure 1. Mechanism of action of fibrin glue — simulation of the blood clotting mechanism. Author’s own diagram

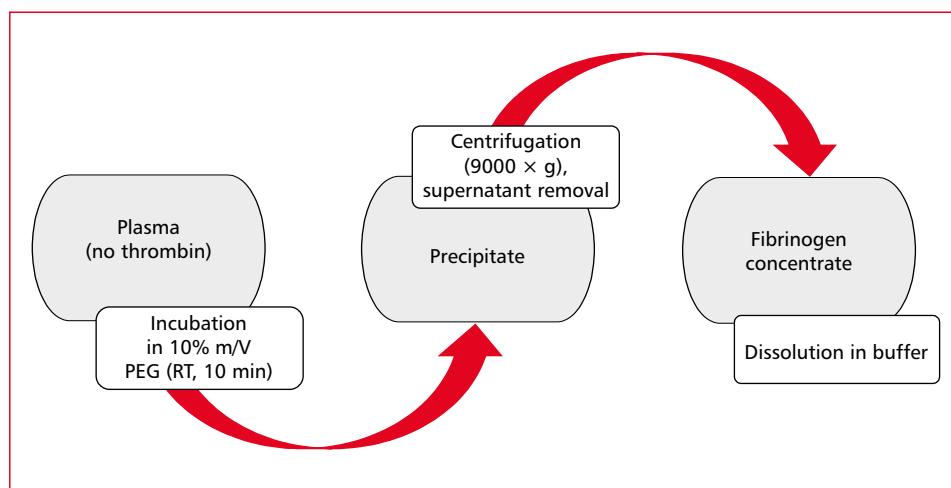


Figure 2. Chemical method of preparation of fibrinogen concentrate using polyethylene glycol (PEG). Author's own diagram. RT — room temperature; % m/V — mass-volume concentration; g — spin force

Historical outline

The first attempts at making use of plasma proteins, fibrinogen and fibrin reach back to the time of World War I when Gray and Harvey applied fibrin swabs to control bleeding from the abdominal parenchymal organs. In 1940, Young and Medawar used plasma as a natural binder to connect peripheral nerves, and in 1944 Cronkite mixed fibrinogen concentrate with bovine thrombin to obtain the first fibrin glue which was used for fixation of skin graft. Cronkite's method of glue preparation has been subjected to constant modifications; fibrinogen concentration has been increased and various active substances have been added. In 1949 the production of first cyanoacrylate-based adhesives was launched but due to high frequency of allergic reactions attention was soon switched to natural adhesives e.g. fibrin glue. In 1970 the first commercial Tissucol fibrin glue was produced from pooled plasma (Immuno AG). In the 1980s, other fibrin glue preparations from pooled plasma were approved for the markets of Europe, Japan and Canada: Beriplast (ZLB Behring, Germany), Bolheal (Fujisawa, Japan), Hemassel (Haemacure Corporation, Canada), Tissel (Baxter, Austria), Tissucol (Baxter, Austria), Quixil (Omrix, Belgium). In the USA the first commercial glue was approved in 1998 (Tissel by Immuno AG, now Baxter). The Food and Drug Administration (FDA) explained the delay in giving its approval for commercial fibrin sealants by concern for higher risk of pathogen transmission; the solvent/detergent (SD) method for pathogen inactivation in pooled plasma was not yet in use at the time. The approval for clinical use

of commercial tissue adhesives was given in the USA only after implementation of improved virus inactivation techniques such as nanofiltration and the SD method. As there was no FDA approval for commercial fibrin glues in the USA, the years 1970–1998 witnessed the development of numerous methods of fibrinogen concentrate preparation in laboratory setting [3, 4, 9–11].

Methods of obtaining fibrinogen concentrate — the basic component of fibrin glue

Chemical methods

The first laboratory methods of obtaining fibrinogen concentrate were based on chemical precipitation. Fibrinogen precipitates from plasma in the presence of chemical substances such as ammonium sulfate, ether, ethanol, polyethylene glycol (PEG) or glycine ("cold" precipitation). One of these substances is added to plasma in appropriate proportion, then the mixture is incubated in strictly programmed conditions. As result, fibrinogen precipitates and the supernatant is centrifuged to obtain fibrinogen concentrate which is then dissolved to a desired volume, e.g. in citrate buffer (Fig. 2). The preparation may be stored for up to 3 weeks at -20°C .

To increase fibrinogen concentration, the polyethylene glycol (PEG) concentration was increased (by 10–15%) or freezing-thawing of the precipitate was included. No doubt, chemical precipitation has the advantage of producing higher yields of fibrinogen concentrate but it must be kept in mind that the chemical substances cannot

be completely eliminated from the final material. Moreover, by increasing PEG concentration the amount of impurities in the final product grows and residual amounts of chemical compounds may affect the physical and chemical properties of fibrin glue. Residual ethanol for instance may accelerate clotting and activate factor XIII which renders the clot less resistant to stretching. When the procedure is performed in an open system, as is the case with chemical precipitation, even the use of sterile disposable equipment does not reduce the high risk of bacterial contamination. Due to the above-mentioned limitations of the chemical method (sterile reagents and sterile disposable equipment, preparation in an open system in class A clean rooms), more attention is now being paid to cryoprecipitation. The cryoprecipitate method allows to isolate fibrinogen concentrate in a closed system which markedly reduces the risk of pathogen transmission [10, 12, 13].

Cryoprecipitate method

The starting material for isolation of fibrinogen concentrate is autologous or allogeneic plasma obtained from whole blood either by manual or automated plasmapheresis. Allogeneic plasma must be subjected to quarantine or pathogen inactivation with one of the PRT inactivation systems (Theraflex MB Plasma, Mirasol PRT, Intercept). The plasma must also be AB0 and RhD compatible with the recipient's blood type. Cryoprecipitate method consists in slow thawing of one unit of fresh frozen plasma (FFP) at 2–6°C, followed by centrifugation to obtain 20 to 30 ml of cryoprecipitate rich in plasma proteins such as: fibrinogen, fibronectin, factor VIII, IX and von Willebrand factor (Fig. 3). The material can be stored for up to 12 months at –80°C or up to 4 hours at room temperature [2, 4, 5, 9].

The concentration of fibrinogen is lower than that obtained with chemical precipitation. However, the material has the advantage of being prepared within a closed system with sterile connection device (SCD) used for cutting tube segments which markedly reduces the risk of pathogen transmission. Fibrinogen concentration can be increased by applying additional isolation. In contrast to commercial products, where the amount of active substance per vial is standardized (same amount for each batch), laboratory-prepared (in house) fibrinogen concentrates are not. Factors such as quality of raw plasma, donor characteristics as well as conditions of collection, preparation and storage may affect fibrinogen concentration.

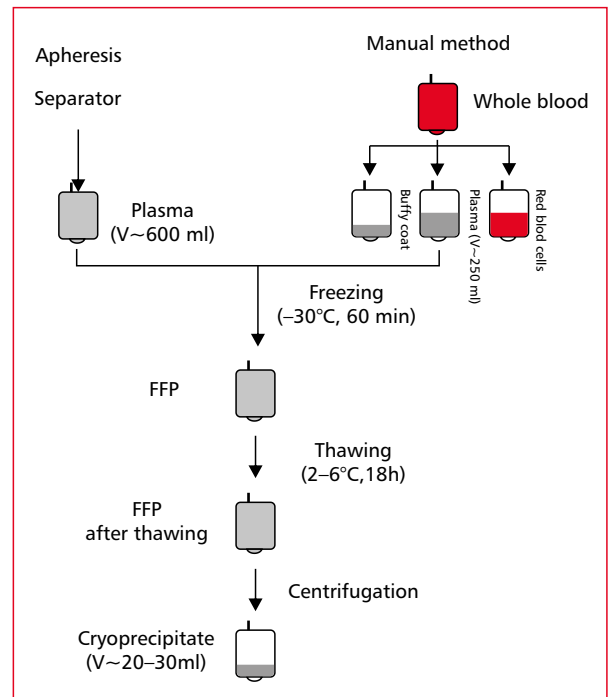


Figure 3. Fibrinogen concentrate prepared by cryoprecipitate method. WB — whole blood; RBCC — red blood cell concentrate; FFP — fresh frozen plasma; V — (average) volume. Author's own diagram

In laboratory conditions fibrinogen concentrate is prepared approximately within two days of blood/plasma collection. The fact should be taken into account while planning the procedure; it is of particular significance in the case of autologous preparation [10, 12, 13].

An automated CryoSeal system was developed (Thermogenesis, USA) which allowed to shorten preparation time and obtain 4 portions of fibrinogen concentrate and thrombin solution from one unit of plasma in a closed system. The CryoSeal system consists of a cryochamber, a Thrombin Processing Device (TPD) kit and a set of 4 pairs of 3 ml barcoded syringes. Fibrinogen concentrate is obtained by cryoprecipitate method, and thrombin is produced through activation of plasma prothrombin by negatively charged ceramic beads. When the process is terminated, the syringes are filled with equal volumes of thrombin solution and fibrinogen concentrate (Fig. 4). At application, the two solutions mix to give fibrin glue. The whole procedure lasts approximately 60 minutes. The Vivostat (Vivostat A/S, Denmark) is another available system though based on whole blood instead of plasma. Whole blood collected from the patient is subject to chemical precipitation. In this system, biotin-batroxobin mixture and

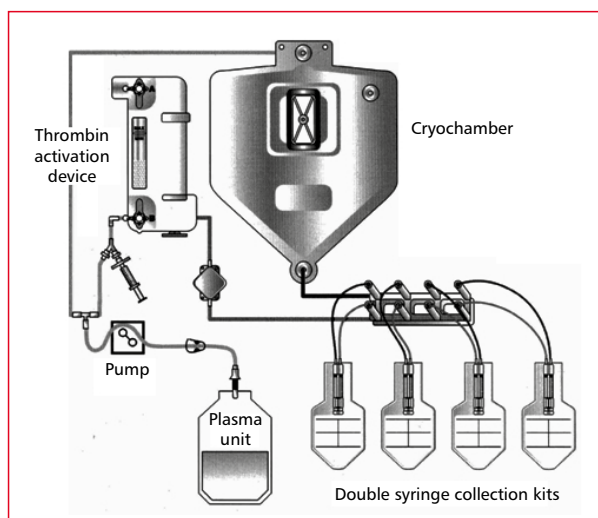


Figure 4. CryoSeal (Thermogenesis) system [10]

buffer with appropriately selected pH are used to obtain fibrinogen concentrate and thrombin. In the Vivostat system the entire procedure takes about 30 minutes [8, 10].

Fibrin glue — properties and application

The physical and chemical properties of fibrin glue primarily depend on the concentration of thrombin and fibrinogen. Higher thrombin concentration induces faster clot formation; at low thrombin concentration (400 IU/ml), the clot is formed within a minute, with higher thrombin concentration (2000 IU/ml) and 3:1 thrombin/fibrinogen ratio the clot is formed within seconds. Higher thrombin concentration is preferable for rapid wound sealing, while lower concentrations are better for procedures requiring time and precision (skin grafting). On the other hand, the higher fibrinogen concentration, the stronger tissue adhesion with positive impact on bleeding arrest. Sometimes thrombin is replaced by batroxobin — a thrombin-like serine protease from the venom of *Bothrops atrox moojeni*. Batroxobin binds fibrin with higher affinity than thrombin, and is not inhibited by antithrombin and antithrombin homologs [6, 9, 14–17].

To date, numerous modifications of fibrin glue have been developed. Dyes (such as indigo carmine) have been added to the otherwise colorless material to facilitate glue application and to mark the wound site. To upgrade the physical properties of fibrin glue, research is underway to develop mixtures of fibrin with other materials (hybrids), e.g. to obtain fibrin-chitosan or fibrin-alginate. This would largely expand the scope of

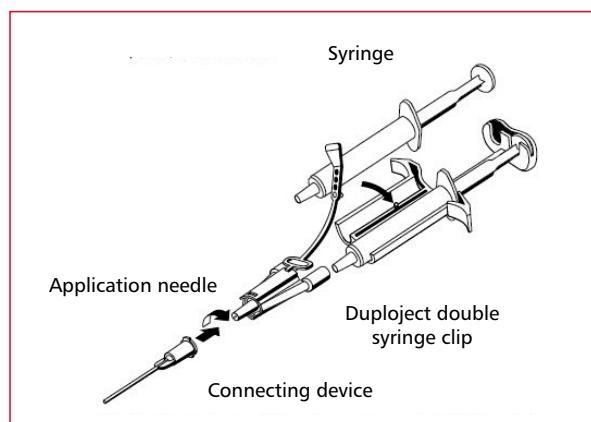


Figure 5. DUPLOJECT syringe for application of fibrin glue (source: Tisseal product characteristics — http://chpl.com.pl/data_files/2012-12-03_v2_20121122_tisseal_frozen_spc.pdf) (access: 10.10.2021)

application of fibrin glue. Apart from modifications in proportion or composition of fibrin glue, various active substances such as antibiotics or stem cells can also be added (section “Fibrin glue as carrier of active substances”). Tissue adhesives are quickly absorbed at application site (after 3 weeks on average) [7, 17].

Commercial fibrin glues (Tisseal, Beriplast etc.) are available as frozen or in form of lyophilisate. The material is prepared immediately before use — it is dissolved in a special buffer or thawed at the temperature indicated by the manufacturer.

Laboratory-prepared fibrin glues are usually stored frozen and thawed at 37°C. Glue is applied by extemporal mixing of the two basic components i.e. fibrinogen concentrate and thrombin solution to form a fibrin clot at the bleeding site. The components of fibrin glue are mixed either simultaneously or sequentially. When both substances are applied simultaneously, a two-syringe set with a common cannula is used, which, if necessary, can be extended with a teflon tube (for hard-to-reach application site, endoscopic surgery) (Fig. 5) [2, 10].

The components of fibrin glue can also be mixed sequentially in a Petri dish to obtain a thin, film-like layer of glue to be transferred to the surgical field. Some procedures, like skin grafts require separate application of the component, eg thrombin solution on facial muscles, and fibrinogen solution on the transplanted tissue. For a large surgical surface or a minor-bleeding area spray application is recommended which allows to obtain extra thin layers of fibrin. The volume of the applied glue depends on numerous factors such as application method (syringe/spray), site (dry/wet tissue,

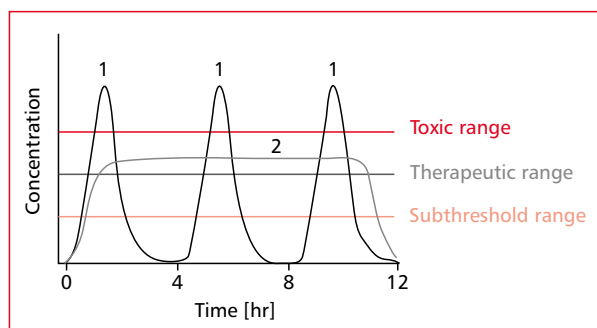


Figure 6. Drug release kinetics 1) common drug 2) drug with prolonged release. Author's own drawing

good/poor adhesion), size of the treated area and the presence/absence of bleeding. The volume of 1 cm³ of fibrin glue has been demonstrated to cover the surface of 10 cm² with syringe and 25 cm² with spray application [2, 3].

Fibrin glue as carrier of active substances

The unique features of fibrin, such as network structure, biocompatibility, controlled biodegradability or potential for target delivery of active substances, render it a suitable carrier for antibiotics, cytostatic agents, growth factors and stem cells, bacteriophages or genetic vectors. Comparison of drug kinetics (curve 1, Fig. 6,) and kinetics of the cross-linked form — drugs immobilized in fibrin glue (curve 2) shows the latter to have prolonged and targeted action, so the concentration of active substances in blood does not fluctuate (therapeutic range is above the subthreshold and toxic ranges). This is brought about by constant, slow release of active substance from the drug-embedded fibrin glue. Therapy with cross-linked substances is therefore more effective [18].

Site-directed application of drug-embedded fibrin glue (e.g. with lidocaine, sisomicin, doxorubicin) may support postoperative pharmacotherapy. Physicians from Harbin Medical University have successfully used sustained-release lidocaine from fibrin glue to relief post-tonsillectomy pain and subpectoral breast augmentation. In the absence of metastases, the punctual effect of cytostatics delivered to tumor site via fibrin carrier, may be used as alternative to devastating chemotherapy. Mesenchymal stem cells (MSCs) suspended in the fibrin network were applied for esophageal reconstruction (stromal cell autografting), regeneration of damaged peripheral nerves and skin regeneration [19–22].

An open wound is the gateway for microorganisms and fibrin glue (like plasma) — an ideal medium for their growth and multiplication. Although fibrin has been demonstrated to delay colonization of microorganisms to the wound, antibiotics are sometimes added to either component of fibrin glue with the aim of inhibiting bacterial infection. Wound-healing is accelerated and antibiotic activity significantly extended which counteracts drug resistance. *Staphylococcus aureus* for instance, has been shown to activate prothrombin through its own coagulases and to form a fibrin “shield”. On the other hand, the pathogen has been demonstrated as easily removed from the organism due to adhesion to fibrin. Scientists from the Department of Cardiac Surgery at the University of Tokyo evaluated the effectiveness of site-directed delivery of vancomycin-embedded fibrin sealant to *Staphylococcus aureus* (MRSA strain)-infected hospital rats. Following application of vancomycin-embedded fibrin glue, small amounts of vancomycin were detected in rat serum whereas no bacteria were detected in microbiological tests. Targeted administration of antibiotic-saturated fibrin glue was therefore found to resolve infection with no significant effect on the rest of the organism. The study also assessed sustained vancomycin release from fibrin and disc diffusion assays were performed to detect vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* MRSA. Vancomycin release from fibrin glue lasted 14 days and the antibacterial activity was strong throughout the period [24]. It must be noted however that antibiotics added to components of fibrin glue may alter the physical properties of fibrin, e.g. clotting time or adhesive strength. Greco et al. demonstrated that cefotaxime disturbs the process of clot formation. The effect of mesocillin on adhesive strength of fibrin glue was also observed. The study of Kram et al. demonstrated that gentamicin and neomycin extend clotting time. In conclusion, the properties of the clot as well as time of clot formation should always be checked in laboratory setting before using fibrin glue as a drug delivery system [7, 14, 23–25].

In some cases, eg. when a bacterial biofilm is formed or infections caused by drug-resistant bacteria occur, the application of bactericidal or bacteriostatic agents may prove insufficient. According to recent scientific reports, bacteria are becoming increasingly resistant to most common antibiotics, which only suggests that in the future antibiotics may prove completely useless. Phage-

based therapy seems to be the solution here. Scientists led by Evgenia Rubalski investigated the use of fibrin glue with embedded PA5 bacteriophages. Biocompatibility of bacteriophages embedded in the fibrin network was studied with scanning electron microscopy (SEM); the release was monitored and activity against *Pseudomonas aeruginosa* (responsible for most hospital-acquired infections) was measured. Numerous bacteriophages were shown to be evenly incorporated into the fibrin network, and the structure of bacteriophage-fibrin glue was identical with control glue. PA5 phage release was observed an hour after immobilization, and continued until fibrin breakdown (about 11 days). After the blood clot is resolved products of fibrin degradation remain in the blood stream with no influence on bactericidal effect of phages.

Other types of viruses, e.g. viral vectors with transgenes can also be site-delivered with fibrin glue. In 2010, study reports appeared on successful use of fibrin glue with an adenovirus vector and β -galactosidase transgene for transformation of eukaryotic cells. Cells transfected in a mixture of fibrin glue and vector contained more β -galactosidase transcripts than cells transfected with the virus alone. The supportive effect of fibrin glue may be important for upgrading the techniques of site-directed therapy for genetic diseases (absence of enzyme, topical treatment) or for development of more effective viral vector-based vaccines [27].

Clinical application

Fibrin glue has found wide application in many fields of medicine as sealant, adhesive, healing aid or for facilitating site-delivery of active substances. As emphasized earlier, changes in the concentrations of the two basic components of fibrin glue may significantly affect the nature of the clot [3, 9, 13].

Regenerative surgery

Regenerative medicine uses fibrin glue for bone reconstruction. Fibrin network serves as a scaffold and supportive material for bone debris or bone-forming cells (osteoblasts), incorporated into the broken, chipped or fractured sites. Bony reconstruction is usually based on bone grafts or synthetic bone implants (e.g. made of stainless steel). Homogeneous biografts are rare while synthetic bone substitutes are usually maladjusted, integrate poorly and are susceptible to fibrosis instead of being osteoinductive. A modern bone bio-substitute should consist of a scaffold (fibrin network), bone

debris or osteoblasts, and substances which stimulate new-bone development and growth. For joint injuries or fine-grained fractures (with small bone fragments) traditional methods of graft immobilization (metal plates, wires and screws) do not work. Cavities of less than 1 cm in diameter can be “repaired” with bone debris with fibrin glue. Compared to traditional materials such as wires and screws, fibrin glue is absolutely natural, the components may be autologous and properties modified by altering the concentration of the basic components. For better wound healing, the preparation can be enriched with platelet-rich plasma or platelet concentrate which contains numerous growth factors to support tissue regeneration (platelet-derived growth factor, PDGF; transforming growth factor TGF etc.). Such implants have osteoinductive and osteoconductive properties and are fully biocompatible, the patient therefore does not have to be subjected to re-surgery for screw or wire removal. Moreover, during the clotting process, fibrin integrates the elements of tissues and graft which markedly facilitates surgeon’s work. Fibrin glue also supports cartilage, tendon and ligaments repair. Scientists from São Paulo research center removed 5 mm fragments of rat thighbone (femur) and the defect was filled with a mixture of fibrin, calcium phosphate and stem cells. Following the period of convalescence, spontaneous differentiation of cells into osteoblasts was observed as well as gradual deposition of bone matrix on a fibrin scaffold (C.V. Cassaro, L.A. Justuli, 2019) [32]. A Chinese research group used an in vitro prepared chondrocyte-microtissues laden fibrin gel scaffold for reconstruction rabbit’s ear (A. Noori, S.J. Ashrafi, 2017) [18]. Technological advancement opens opportunities for fibrin glue application still further. An example here is bioink for 3D printing of the desired tissue [9, 18, 28].

Fibrin glue is also used in reconstructive urology. In a study performed by a center in Texas, fibrin glue was successfully applied for reconstruction of the organs of genitourinary tract in 17/18 men. No incidents of hematoma, seroma or pleural effusion were reported. Postoperative complications occurred in 1/18 patients and were rather related to the patient’s preoperative condition as well as complexity of the procedure itself [29].

Aesthetic medicine

In aesthetic surgery, fibrin glue is primarily used for affixing/securing large skin surfaces or skin grafts (particularly in facial or hand burns). Numerous experiments demonstrate that the use

of fibrin sealant in aesthetic surgery increases the chances of skin graft tolerance; the graft adheres more firmly, has a longer life span, fewer hematomas are formed, and the wound requires no special drainage. Sutures are more flexible than surgical threads, and the final scars are more pleasing to the eye which is of crucial importance in aesthetic surgery. Fibrin glue can be applied in hard-to-reach sites or in places susceptible to bending or stretching. It has been proved beneficial for face lifting and wrinkle removal e.g. in neck modeling with fascial and temporal muscle suspension. Fibrin glue is also used in burnt wound cleansing, oral and maxillofacial surgery, in otorhinolaryngology, e.g. mandible reconstruction or filling in empty spaces after a surgical intervention (tissue excision). Treatment with fibrin has been shown to reduce the frequency of seroma, eg. during breast and arm-pit surgery.

Application of fibrin glue to 100 patients undergoing facial surgery, eliminated the need for drainage, dressings or use of compression underwear. No postoperative complications were observed and the patient's satisfaction and well-being were much improved. Additionally, proliferation of granulation tissue at wound-site was observed to increase significantly. Physicians from the South Alabama University searched hospital archives for medical histories of patients with burns on 10% of body surface. They compared the effects of two techniques of skin grafts fixation; with fibrin glue (study group) and staples (control group). In the study group, transplant rejections were much less frequent, and on average patients were discharged two days earlier than control patients. A Philadelphia center reported shorter surgery time by approx. 40 minutes and convalescence by approx. 3 days. There was no need for negative pressure wound therapy for patients with split-thickness skin grafting (STSG). In another study, neck contouring with fibrin sealant was performed and convalescence was shortened from 7–10 days to 2–3 days with reduced post-surgery swelling, petechiae and less frequent seroma. During a face lifting procedure, a research team from California center used fibrin glue only on half of the face surface. 24 hours after surgery, serous fluid was collected; 10 ml from the fibrin glue-treated part and 30 ml from the other half. Physicians from a center in Nottingham applied fibrin for removal of hair cyst from the sacrococcygeal region (pilonidal cyst). After two rounds of curettage, the method was found 97% effective [9, 26, 30–36].

Other applications of fibrin glue

Apart from wide application of fibrin glue in regenerative medicine and aesthetic surgery, the sealant is also used in dental surgery, general surgery, ophthalmic surgery, laryngology, neurological surgery, cardiovascular surgery, thoracic surgery, gynecology and urology.

Fibrin glue is administered to patients with coagulation disorders (haemophilia A, B, or von Willebrand's disease) when surgery or tooth extraction is indicated. Fibrin glue achieves hemostasis in patients with prolonged clotting time on anticoagulant medication.

The decision to apply fibrin glue does not necessarily mean discontinuation of anticoagulant therapy. Hemostatic properties of fibrin may affect the number of transfused blood components (FFP rich in coagulation factors) and contribute to rational blood management. Moreover, fibrin glue adheres to moist and slippery tissue surfaces and can therefore be applied in parenchymal-sparing surgery. Its application reduces the risk of bleeding from the testicles, liver, kidneys, spleen or pancreas and the flesh is more likely to be spared from partial or total resection. Fibrin glue has also been found effective in endoscopic surgery of gastric ulcers, ruptured esophageal varices or closure of perianal and rectovaginal fistulas. Physicians from a South Korean center applied fibrin glue for fixation of surgical mesh in 78/160 patients subjected to inguinal hernia repair. Patients who were administered fibrin glue required fewer painkillers than patients who were treated with traditional staples (H. Vossoughinia, M.A. Zarringhalam, 2020) [36].

The effectiveness of fibrin embedded with adipose tissue stem cells (ATSCs) was evaluated at Marmara University for the treatment of rats following delayed tooth replantation. Stem cell-embedded glue was used to bind teeth and was found to accelerate regeneration and reduce ankylosis (teeth stiffening so frequent after tooth replantation) by 61% as compared to control. Scientists from the Ahmedabad center tested the viability of human dental pulp stem cells (HDPS) in 2D and 3D fibrin scaffolds of various concentrations. They found that 25% fibrin glue prolongs HDPS viability which may be of great importance for regenerative endodontics [9, 36–40].

Fibrin glue is also in common use for eye surgery. Surgical suture of eye tissue often leads to red eye symptoms, irritation, infection, and sometimes even transplant/graft rejection. Natural tissue adhesives (e.g. fibrin) are a much safer and more convenient for tissue binding in ophthalmology. Fi-

brin glue is used for eye reconstruction and eyelid surgery, conjunctival closure following pterygium excision, strabismus surgery, closure of corneal perforation and corneal ulcers, cornea transplant or to prevent leakage following glaucoma surgery.

Fibrin glue is also used by otolaryngologists during tympanoplasty, tonsillectomy, and other head- and- neck involving procedures. Doctors from the Catholic University of Korea described the novel procedure of applying commercial Tisseel glue for endoscopic nasopharyngeal angiofibroma removal. Endoscopic tumor surgery is burdened with heavy bleeding so the procedure is difficult often brings about complications. However, it also helps to limit disease recurrence. Fibrin glue seals blood vessels, arrests bleeding and helps to avoid embolization which is another source of further postoperative complications. Endoscopic injections of fibrin glue were used by physicians from several Iranian centers for pharyngocutaneous fistula (PCF) removal after complete laryngectomy. Fistula closure was reported after a month which suggests that fibrin glue can be effectively used for fistula repair in otolaryngology [9, 25, 39–42].

Fibrin glue is also used in neurological surgery. Cerebrospinal fluid consists mostly of water (approx. 99%) with small amounts of proteins (e.g. coagulation factors) so it has no hemostatic properties. Fibrin glues are used to stop the leakage of cerebrospinal fluid during such procedures as dura mater repair or intracranial meningeal hernia closure. Physicians from a center in Rome applied Hemopatch with fibrin glue as dural sealant in cranial and spinal surgery of 22 patients. No cerebrospinal fluid leaks were reported. Moreover, they confirmed the effectiveness of fibrin glue for microvascular decompression, rhizotomy, laminectomy (removal of spinous processes and vertebral arches) and tumor craniotomy. The outcome of studies on rat models demonstrated that neurotrophic factor-embedded fibrin glue can successfully be used for targeted therapy [9, 43].

In cardiovascular surgery, small amounts of glue are used for sealing complex sutures, for circulatory atomosis and immobilization of venous cannulation. Fibrin glue has been demonstrated as effective for heavy mediastinal bleeding, for stopping pericardial fluid discharge or for arterial suture sealing. One study suggested that connective tissue growth factor (CTGF) embedded adhesive can be effectively used for covering vascular prostheses. Z. Yan, J. Wei et al. used glue for embolization and sclerotherapy in arteriovenous malformation

and found that in 20/25 patients the frequency of embolic episodes was reduced by 90%, by 75% in 3 and by 50% in 2. The results are clearly indicative that procedures supported by fibrin glues are absolutely safe and effective for treatment of small and medium congenital maxillary defects [9, 44].

Application of fibrin glue in thoracic surgery is more problematic due to the anatomical structure and physiological properties of the lungs (constant volume change, moist surface). Despite the obstacles, fibrin glue is successfully applied to stop postoperative air leakage (during segmentectomy or lobectomy), for closure of bronchopleural fistulas, or for suture reinforcement following thoracotomy. Already in 1993, there appeared reports on successful application of fibrin glue in pleurodesis of neonatal persistent pneumothorax. Scientists from the Tokyo center reported reduction in the incidence rate of postoperative complications following partial lung cancer surgery and the use of fibrin glue [9, 44–47].

Fibrin adhesives have also found application in gynecology, eg. in preterm prelabor rupture of membranes (PPROM) which result in higher perinatal morbidity and mortality. The adhesive was injected prior to cervical cerclage insertion and in the days that followed it was prophylactically applied into the genital tract to stop further leakage. Integration of the amniotic and allantoic fluids was reported. Intrauterine infections were infrequent. In urology, on the other hand, fibrin glue is used to repair bladder fistulas, in nephrectomy, renal tumor and cyst resection. As compared to traditional methods of stones removal, the use of fibrin glue results in fewer recurrences. Since 2005, there have appeared reports on the use of fibrin glue as sealant for 3-suture vasovasostomy. One of the advantages is shorter procedure time [48, 49].

Further advancement in traumatology may be the development of autologous fibrin bandages. A biological bandage obtained from autologous blood would not only arrest bleeding (like ordinary gauze dressings) but would also actively support wound repair [9].

Summary

Application of fibrin glues is a non-invasive method of supporting tissue regeneration and wound healing. The preparations are increasingly safe as they are based on fibrinogen concentrate obtained either from autologous plasma or from pathogen inactivated allogeneic plasma. Moreover, fibrin glues prepared in a closed system of labora-

tory setting significantly reduce the risk of bacteria transfer. Fibrin glues are routinely used in various fields of medicine but on top of that, adhesives are increasingly popular in targeted chemotherapy or modern genetic engineering. Despite extensive literature which illustrates the effectiveness of adhesives in various areas of surgery, in Poland fibrin glues are not so common. The aim of the paper was therefore to proximate the issues related to fibrin glue, with special focus on the increasingly wide scope of their application.

References

- Ge L, Chen S, Ge L, et al. Recent advances in tissue adhesives for clinical medicine. *Polymers (Basel)*. 2020; 12(4), doi: [10.3390/polym12040939](https://doi.org/10.3390/polym12040939), indexed in Pubmed: [32325657](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32325657/).
- Panda A, Kumar S, Kumar A, et al. Fibrin glue in ophthalmology. *Indian J Ophthalmol*. 2009; 57(5): 371–379, doi: [10.4103/0301-4738.55079](https://doi.org/10.4103/0301-4738.55079), indexed in Pubmed: [19700876](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19700876/).
- Albala DM, Albala DM. Fibrin sealants in clinical practice. *Cardiovasc Surg*. 2003; 11 Suppl 1: 5–11, doi: [10.1016/S0967-2109\(03\)00065-6](https://doi.org/10.1016/S0967-2109(03)00065-6), indexed in Pubmed: [12869982](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12869982/).
- Brennan M, Brennan M. Fibrin glue. *Blood Reviews*. 1991; 5(4): 240–244, doi: [10.1016/0268-960x\(91\)90015-5](https://doi.org/10.1016/0268-960x(91)90015-5).
- Cavichio J, Buschle M, Carvalho B, et al. Comparison of fibrin adhesives prepared by 3 different methods. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2013; 17(1): 62–65, doi: [10.7162/S1809-97772013000100011](https://doi.org/10.7162/S1809-97772013000100011), indexed in Pubmed: [25991996](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25991996/).
- Tavares K, Mayo J, Bogenberger K, et al. Fibrin versus cyanoacrylate glue for fixation in laparoscopic inguinal hernia repair: a network meta-analysis and indirect comparison. *Hernia*. 2020; 24(5): 927–935, doi: [10.1007/s10029-019-02072-x](https://doi.org/10.1007/s10029-019-02072-x), indexed in Pubmed: [31773552](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31773552/).
- Roberts IV, Bukhary D, Valdivieso CYL, et al. Fibrin Matrices as (injectable) biomaterials: formation, clinical use and molecular engineering. *Macromol Biosci*. 2020; 20(1), doi: [10.1002/mabi.201900283](https://doi.org/10.1002/mabi.201900283), indexed in Pubmed: [31769933](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31769933/).
- Pikuła M, Langa P, Kosikowska P, et al. Stem cells and growth factors in wound healing. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2015; 69: 874–885, doi: [10.5604/17322693.1162989](https://doi.org/10.5604/17322693.1162989), indexed in Pubmed: [26270514](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26270514/).
- Mintz PD, Mayers L, Avery N, et al. Fibrin sealant: clinical use and the development of the University of Virginia Tissue Adhesive Center. *Ann Clin Lab Sci*. 2001; 31(1): 108–118, indexed in Pubmed: [11314860](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11314860/).
- Lachert E. Kleje fibrynowe i żele płytkowe w Korsak J, Łętowska M. *Transfuzjologia kliniczna. A-medica Press*. 2009; 17: 291–301.
- Tamer AE, Dare E, Hincke M, et al. Fibrin: a versatile scaffold for tissue engineering applications. *Tissue Eng Part B Rev*. 2008; 14(2): 199–215, doi: [10.1089/ten.teb.2007.0435](https://doi.org/10.1089/ten.teb.2007.0435), indexed in Pubmed: [18544016](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18544016/).
- Masri MA, Masri SA, Boyd ND. Isolation of human fibrinogen of high purity and in high yield using polyethylene glycol 1000. *Thromb Haemost*. 1983; 49(2): 116–119, indexed in Pubmed: [6868007](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6868007/).
- Arnaud F, Simeoni U, Stechison MT. Rapid polymerizing fibrin glue from autologous or single-donor blood: preparation and indications. *J Neurosurg*. 1992; 76(4): 626–628, doi: [10.3171/jns.1992.76.4.0626](https://doi.org/10.3171/jns.1992.76.4.0626), indexed in Pubmed: [1545256](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1545256/).
- Thompson DF, Davis TW. The addition of antibiotics to fibrin glue. *South Med J*. 1997; 90(7): 681–684, doi: [10.1097/00007611-199707000-00005](https://doi.org/10.1097/00007611-199707000-00005), indexed in Pubmed: [9225887](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9225887/).
- Mosesson MW. Fibrinogen and fibrin structure and functions. *J Thromb Haemost*. 2005; 3(8): 1894–1904, doi: [10.1111/j.1538-7836.2005.01365.x](https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01365.x), indexed in Pubmed: [16102057](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16102057/).
- Biscola NP, Cartarozzi LP, Ulian-Benitez S, et al. Multiple uses of fibrin sealant for nervous system treatment following injury and disease. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis*. 2017; 23(13), doi: [10.1186/s40409-017-0103-1](https://doi.org/10.1186/s40409-017-0103-1), indexed in Pubmed: [28293254](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28293254/).
- Tan ES, Wang H, Lua GW, et al. Fibrin glue spray as a simple and promising method to prevent bleeding after gastric endoscopic submucosal dissection. *Dig Surg*. 2016; 33(6): 455–461, doi: [10.1159/000446252](https://doi.org/10.1159/000446252), indexed in Pubmed: [27220883](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27220883/).
- Noori A, Ashrafi SJ, Vaez-Ghaemi R, et al. A review of fibrin and fibrin composites for bone tissue engineering. *Int J Nanomedicine*. 2017; 12: 4937–4961, doi: [10.2147/IJN.S124671](https://doi.org/10.2147/IJN.S124671), indexed in Pubmed: [28761338](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28761338/).
- Zhibo X, Miaobo Z. Effect of sustained-release lidocaine on reduction of pain after subpectoral breast augmentation. *Aesthet Surg J*. 2009; 29(1): 32–34, doi: [10.1016/j.asj.2008.10.008](https://doi.org/10.1016/j.asj.2008.10.008), indexed in Pubmed: [19233003](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19233003/).
- Kitajiri S, Tabuchi K, Hiraumi H, et al. Relief of post-tonsillectomy pain by release of lidocaine from fibrin glue. *Laryngoscope*. 2001; 111(4 Pt 1): 642–644, doi: [10.1097/00005537-200104000-00015](https://doi.org/10.1097/00005537-200104000-00015), indexed in Pubmed: [11359133](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11359133/).
- Ao Q, Wang S, He Q, et al. Fibrin Glue/Fibronectin/Heparin-Based Delivery System of BMP2 Induces Osteogenesis in MC3T3-E1 cells and bone formation in rat calvarial critical-sized defects. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2020; 12(11): 13400–13410, doi: [10.1021/acsami.0c01371](https://doi.org/10.1021/acsami.0c01371), indexed in Pubmed: [32091872](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32091872/).
- Deller RC, Richardson T, Richardson R, et al. Artificial cell membrane binding thrombin constructs drive in situ fibrin hydrogel formation. *Nat Commun*. 2019; 10(1): 1887, doi: [10.1038/s41467-019-09763-0](https://doi.org/10.1038/s41467-019-09763-0), indexed in Pubmed: [31015421](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31015421/).
- Ozaki S, Saito A, Nakaminami H, et al. Comprehensive evaluation of fibrin glue as a local drug-delivery system—efficacy and safety of sustained release of vancomycin by fibrin glue against local methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *J Artif Organs*. 2014; 17(1): 42–49, doi: [10.1007/s10047-013-0746-9](https://doi.org/10.1007/s10047-013-0746-9), indexed in Pubmed: [24292855](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24292855/).
- Shin DW, Sohn MJ, Cho CR, et al. Evaluation of cumulative and conditional antibiotic release from vancomycin-embedded fibrin sealant and its antibacterial activity: an in vitro study. *J Korean Neurosurg Soc*. 2020; 63(1): 45–55, doi: [10.3340/jkns.2019.0161](https://doi.org/10.3340/jkns.2019.0161), indexed in Pubmed: [31916426](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31916426/).
- Mohamad SH, Barnes M, Jones S, et al. A new technique using fibrin glue in the management of auricular hematoma. *Clin J Sport Med*. 2014; 24(6): e65–e67, doi: [10.1097/JSM.0000000000000095](https://doi.org/10.1097/JSM.0000000000000095), indexed in Pubmed: [24699189](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24699189/).
- Rubalskii E, Ruemke S, Salmoukas C, et al. Fibrin glue as a local drug-delivery system for bacteriophage PA5. *Sci Rep*. 2019; 9(1): 2091, doi: [10.1038/s41598-018-38318-4](https://doi.org/10.1038/s41598-018-38318-4), indexed in Pubmed: [30765740](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30765740/).
- Spicer PP, Mikos AG. Fibrin glue as a drug delivery system. *J Control Release*. 2010; 148(1): 49–55, doi: [10.1016/j.jconrel.2010.06.025](https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2010.06.025), indexed in Pubmed: [20637815](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20637815/).
- Cassaró CV, Justulin LA, de Lima PR, et al. Fibrin biopolymer as scaffold candidate to treat bone defects in rats. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis*. 2019; 25: e20190027, doi: [10.1590/1678-9199-JVA-TYTD-2019-0027](https://doi.org/10.1590/1678-9199-JVA-TYTD-2019-0027), indexed in Pubmed: [31723344](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31723344/).
- Evans LA, Morey AF. Current applications of fibrin sealant in urologic surgery. *Int Braz J Urol*. 2006; 32(2): 131–141, doi: [10.1590/s1677-55382006000200002](https://doi.org/10.1590/s1677-55382006000200002), indexed in Pubmed: [16650289](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16650289/).

30. Mooney E, Loh C, Pu LLQ, et al. ASPSP/PSEF technology assessment committee. The use of fibrin glue in plastic surgery. *Plast Reconstr Surg.* 2009; 124(3): 989–992, doi: [10.1097/PRS.0b013e3181b039a3](https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3181b039a3), indexed in Pubmed: [19730324](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19730324/).
31. Currie LJ, Sharpe JR, Martin R. The use of fibrin glue in skin grafts and tissue-engineered skin replacements: a review. *Plast Reconstr Surg.* 2001; 108(6): 1713–1726, doi: [10.1097/00006534-200111000-00045](https://doi.org/10.1097/00006534-200111000-00045), indexed in Pubmed: [11711954](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11711954/).
32. Grossman JA, Capraro PA, Burneikis V. Minimizing complications in the use of fibrin sealant in aesthetic facial procedures. *Aesthet Surg J.* 2001; 21(1): 32–39, doi: [10.1067/maj.2001.113197](https://doi.org/10.1067/maj.2001.113197), indexed in Pubmed: [19331869](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19331869/).
33. Butts CC, Sahawneh J, Duffy A, et al. Cost-benefit analysis of outcomes from the use of fibrin sealant for fixation of skin grafts in small-size burns compared to staples as historical controls: a retrospective review. *Ann Plast Surg.* 2015; 74(2): 173–175, doi: [10.1097/SAP.0000000000000397](https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000000397), indexed in Pubmed: [25590248](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25590248/).
34. Mullens CL, Messa CA, Kozak GM, et al. To glue or not to glue? Analysis of fibrin glue for split-thickness skin graft fixation. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2019; 7(5): e2187, doi: [10.1097/GOX.0000000000002187](https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000002187), indexed in Pubmed: [31333930](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31333930/).
35. Sian TS, Herrod PJJ, Blackwell JEM, et al. Fibrin glue is a quick and effective treatment for primary and recurrent pilonidal sinus disease. *Tech Coloproctol.* 2018; 22(10): 779–784, doi: [10.1007/s10151-018-1864-4](https://doi.org/10.1007/s10151-018-1864-4), indexed in Pubmed: [30413996](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30413996/).
36. Kouketsu A, Shimizu Y, Nogami S, et al. Wound healing effect of autologous fibrin glue and polyglycolic acid sheets in a rat back skin defect model. *Transfus Apher Sci.* 2021; 60(4): 103144, doi: [10.1016/j.transci.2021.103144](https://doi.org/10.1016/j.transci.2021.103144), indexed in Pubmed: [33893027](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33893027/).
37. Choi BJo, Jeong WJ, Lee SC. Fibrin glue versus staple mesh fixation in single-port laparoscopic totally extraperitoneal inguinal hernia repair: A propensity score-matched analysis. *Int J Surg.* 2018; 53: 32–37, doi: [10.1016/j.ijsu.2018.01.029](https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2018.01.029), indexed in Pubmed: [29410137](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29410137/).
38. Ceylan S, Erdoğan C, Sozen T, et al. The Fibrin Glue Application enhances surgical success rate in endonasal endoscopic dacryocystorhinostomy with lacrimal sac preservation. *Ear, Nose & Throat Journal.* 2019; 100(5_suppl), doi: [10.1177/0145561319882123](https://doi.org/10.1177/0145561319882123), indexed in Pubmed: [31625404](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31625404/).
39. Vossoughinia H, Zarringhaleh MA, Hamidi Alamdari D, et al. Fibrin glue in postlaryngectomy fistula—a case report. *Iran J Otorhinolaryngol.* 2020; 32(109): 113–119, doi: [10.22038/ijorl.2019.38563.2366](https://doi.org/10.22038/ijorl.2019.38563.2366), indexed in Pubmed: [32219078](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32219078/).
40. Demirel S, Yalvac ME, Tapsin S, et al. Tooth replantation with adipose tissue stem cells and fibrin sealant: microscopic analysis of rat's teeth. *Springerplus.* 2016; 5(1): 656, doi: [10.1186/s40064-016-2263-9](https://doi.org/10.1186/s40064-016-2263-9), indexed in Pubmed: [28443212](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28443212/).
41. Kim JiS, Kim DH, Jeon EJ, et al. A case of nasopharyngeal angiofibroma removed using a minimally invasive endoscopic endonasal technique. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne.* 2018; 13(4): 551–555, doi: [10.5114/wiitm.2018.75862](https://doi.org/10.5114/wiitm.2018.75862), indexed in Pubmed: [30524630](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30524630/).
42. Chan S, Gole GA, Lee GA. Amniotic membrane-covered conformer and fibrin glue for toxic epidermal necrolysis. *Cornea.* 2021; 40(4): 525–528, doi: [10.1097/ICO.0000000000002591](https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000002591), indexed in Pubmed: [33881813](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33881813/).
43. Montano N, Giordano M, Caccavella VM, et al. Hemopatch® with fibrin glue as a dural sealant in cranial and spinal surgery. A technical note with a review of the literature. *J Clin Neurosci.* 2020; 79: 144–147, doi: [10.1016/j.jocn.2020.07.011](https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.07.011), indexed in Pubmed: [33070884](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33070884/).
44. Yan Z, Wei J, Wu W, et al. Embolization and sclerotherapy of maxillofacial arteriovenous malformations with the use of fibrin glue combined with pingyangmycin. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2020; 130(1): 25–31, doi: [10.1016/j.oooo.2020.02.003](https://doi.org/10.1016/j.oooo.2020.02.003), indexed in Pubmed: [32493683](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32493683/).
45. Kawashima M, Kohno T, Fujimori S, et al. Feasibility of autologous fibrin glue in general thoracic surgery. *J Thorac Dis.* 2020; 12(3): 484–492, doi: [10.21037/jtd.2020.01.01](https://doi.org/10.21037/jtd.2020.01.01), indexed in Pubmed: [32274115](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32274115/).
46. Berger J, Gilhooly J. Fibrin glue treatment of persistent pneumothorax in a premature infant. *The Journal of Pediatrics.* 1993; 122(6): 958–960, doi: [10.1016/s0022-3476\(09\)90028-2](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(09)90028-2).
47. Drovandi L, Cianchi I, Pratesi S, et al. Fibrin glue pleurodesis for pneumothorax in extremely preterm infants: a case report and literature review. *Ital J Pediatr.* 2018; 44(1): 91, doi: [10.1186/s13052-018-0533-6](https://doi.org/10.1186/s13052-018-0533-6), indexed in Pubmed: [30107847](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30107847/).
48. Jung YMi, Park CW, Park JS, et al. Application of tissue engineering and regenerative medicine in prelabor rupture of membranes: a review of the current evidence. *Reprod Sci.* 2021; 28(6): 1774–1784, doi: [10.1007/s43032-021-00525-2](https://doi.org/10.1007/s43032-021-00525-2), indexed in Pubmed: [33847975](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33847975/).
49. Ho KL, Witte M, Bird E, et al. Fibrin glue assisted 3-suture vasovasostomy. *J Urol.* 2005; 174(4 Part 1): 1360–1363, doi: [10.1097/01.ju.0000173941.87775.35](https://doi.org/10.1097/01.ju.0000173941.87775.35).

Kleje fibrynowe — aktualny stan wiedzy

Paulina Goczyńska^{ORCID}, Joanna Lasocka^{ORCID}, Elżbieta Lachert^{ORCID}

Zakład Transfuzjologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Goczyńska P, Lasocka J, Lachert E. Fibrin glues — the current state of knowledge. J Trans Med 2021; 14 (4): 214–224. DOI: 10.5603/JTM.2021.0012

Należy cytować wersję pierwotną.

Streszczenie

Klej fibrynowy jest dwuskładnikowym preparatem pochodzenia biologicznego powstającym w wyniku połączenia ex tempore równych objętości koncentratu fibrynogeny i roztworu trombiny. Klej może być otrzymywany na dużą skalę, komercyjnie, w wyniku frakcjonowania osocza lub w warunkach laboratoryjnych w wyniku precipitacji chemicznej lub krioprecypitacji. Działanie kleju polega na wykorzystaniu mechanizmu krzepnięcia. W wyniku działania trombiny na fibrynogen tworzy się skrzep o właściwościach hemostatycznych, uszczelniających i wspomagających regenerację uszkodzonych tkanek. Skrzep przylega do sąsiadujących tkanek, a jego struktura stanowi naturalny „steż” dla komórek prekursorowych, efektorowych oraz czynników wzrostu, czynnie uczestniczących w gojeniu ran. Klej znalazł zastosowanie jako preparat uszczelniający ranę, szczególnie w przypadku pacjentów z niedoborami czynników krzepnięcia, u których samoczynne zasklepienie ran jest utrudnione. Preparat ten jest szeroko wykorzystywany między innymi w chirurgii ogólnej w celu sklejenia tkanek lub jako preparat uszczelniający szwy chirurgiczne, w chirurgii regeneracyjnej jako środek zaopatrujący implanty kości, w chirurgii plastycznej jako preparat wspomagający leczenie ran, którego skutkiem są estetyczne blizny, w regeneracji tkanek po oparzeniach, w neurochirurgii w celu uszczelnienia opon mózgowo-rdzeniowych lub sklejenia nerwów, w kardiologii i stomatologii. Połączenie kleju z substancjami czynnymi, takimi jak leki, antybiotyki, cytostatyki lub komórki macierzyste, zwiększa skuteczność terapii i umożliwia celowe dostarczanie substancji czynnych do miejsca zapotrzebowania. Celem niniejszej publikacji było przypomnienie informacji dotyczących metod otrzymywania, aplikacji oraz zastosowania preparatów fibrynowych.

Słowa kluczowe: klej fibrynowy, regeneracja, leczenie ran

J. Transf. Med. 2021; 14: 225–237

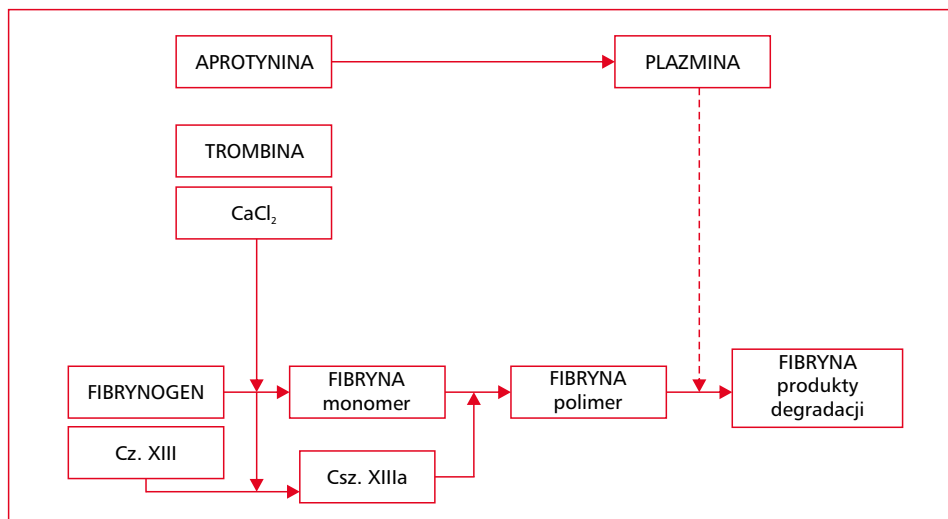
Wstęp

Naukowcy i klinicyści od lat poszukują taniego, wygodnego w aplikacji oraz niewywołującego odczynów alergicznych i zakażeń materiału stosowanego zarówno do zamykania i opatrywania ran, jak i wspomagającego ich leczenie. Jednym z rozwiązań, które stanowi alternatywę lub wsparcie dla nici chirurgicznych, są kleje syntetyczne, półsyntetyczne lub pochodzenia naturalnego. Kleje te wykazują właściwości adhezyjne polegające na przyleganiu do sąsiadujących tkanek poprzez

wiązania hydrofobowe, chemiczne, siły van der Waalsa lub siły elektrostatyczne. Szczególnie kleje pochodzenia naturalnego nasilają naturalne procesy gojenia tkanek oraz ich regeneracji, a jednocześnie bardzo szybko ulegają adsorpcji. Dodatkowo opatrunki z zastosowaniem klejów stanowią nieprzepuszczalną barierę dla mikroorganizmów i potencjalnych zanieczyszczeń. Kleje mogą być stosowane w połączeniu z niemi chirurgicznymi lub jako samodzielny opatrunek, na przykład w przypadku, gdy tkanka jest zbyt cienka lub za bardzo wrażliwa na zszywanie. Kleje

Adres do korespondencji: mgr Paulina Goczyńska, Zakład Transfuzjologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie, ul. Indiry Gandhi 14, 02–776 Warszawa, tel. 22 349 6386, e-mail: pgoczyńska@ihit.waw.pl

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



Rycina 1. Działanie kleju fibrynowego — symulacja procesu krzepnięcia

tkankowe produkowano na bazie między innymi takich substancji, jak fibrynogen, żelatyna, glikol polietylenowy, poliakrylan (np. cyjanoakrylan), siarczan chondroityny, kolagen, dekstran, albumina lub chitozan. Analizując publikacje naukowe dotyczące tego zagadnienia, stwierdzono, że najczęściej stosowanymi syntetycznymi preparatami są kleje oparte na cyjanoakrylanie, a w przypadku klejów naturalnych ich podstawowym składnikiem jest koncentrat fibrynogenu.

Cyjanoakrylany są polimerami powstałymi przez połączenie wielu cząsteczek cyjanoakrylanu etylu. Polimeryzacja w obecności wody zachodzi bardzo szybko, przez co cyjanoakrylany są stosowane bardzo powszechnie nie tylko w medycynie i przemyśle, ale także w życiu codziennym, jako tak zwane superkleje. Są to związki całkowicie izolujące ranę, wodoodporne i nieprzepuszczalne dla płynów ustrojowych, natomiast ze względu na zwiększone ryzyko powstania reakcji zapalnej cyjanoakrylany nie mogą być stosowane wewnętrznie. Przy zastosowaniu zewnętrznym cyjanoakrylany nie wykazują właściwości toksycznych, natomiast w niektórych, bardzo rzadkich przypadkach mogą powodować reakcje alergiczne [1–3].

Substancje pochodzenia naturalnego w odróżnieniu od związków syntetycznych i półsyntetycznych są całkowicie biodegradowalne. Ponadto układ immunologiczny nie rozpoznaje takiego biologicznego opatrunku jako ciała obcego, co powoduje brak inicjacji reakcji prozapalnej. Przykładem takiego preparatu jest dwuskładnikowy klej fibrynowy (FG, *fibrin glue*; FS, *fibrin sealant*) powstający po połączeniu roztworu koncentratu fibrynogenu z roztworem trombiny w chlorku wapnia. Koncen-

trat fibrynogenu zawiera dodatkowo czynnik XIII i fibronektynę. Oba roztwory, zmieszane w stosunku objętościowym 1:1, stanowią klej fibrynowy, którego zasada działania wykorzystuje mechanizm krzepnięcia zachodzący naturalnie w ustroju. Rozpuszczalny fibrynogen w momencie fuzji z trombiną przekształca się w nierozpuszczalną fibrynę, tak zwany włóknik, której zawiła sieć tworzy skrzep fibrynowy o właściwościach uszczelniających, hemostatycznych i wspomagających gojenie (ryc. 1). W celu opóźnienia rozpuszczania skrzepu, na przykład przy kontakcie opatrunku z tkanką o podwyższonych właściwościach fibrynolitycznych, dodatkowo wskazane jest stosowanie środków antyfibrynolitycznych takich jak aprotynina lub kwas aminokapronowy [4, 5].

Rola fibryny w procesie gojenia rany

Proces gojenia rany zachodzi w trzech etapach, poczynając od stanu zapalnego (I etap), poprzez namnażanie komórek (II etap) oraz przebudowę tkanki, prowadząc w ostateczności do zamknięcia rany i wytworzenia blizny (III etap). Skrzep fibrynowy nie tylko wykazuje działanie uszczelniające (hemostatyczne), ale jest także naturalnym rusztowaniem do adhezji, proliferacji oraz różnicowania komórek prekursorowych, na przykład fibroblastów. W pierwszych etapach regeneracji tkanki do sieci fibryny (tzw. stelażu) migrują komórki efektorowe oraz prekursorowe, a także przedostają się czynniki wzrostu, których działanie inicjuje gojenie. Swoiste tkankowo komórki macierzyste ulegają proliferacji, a następnie dojrzewają do swoich ostatecznych form. W ostatnim etapie skrzep się złuszcza,

a rana obkurcza, co kończy cały proces naprawczy. Regenerację dodatkowo nasila fibronektyna (NF, *fibronectin*) — glikoproteina odgrywająca rolę we wzroście, migracji, różnicowaniu i adhezji komórek. W trakcie gojenia skrzep jest sukcesywnie rozpuszczany przez plazminę, co umożliwia przebudowę dotychczasowej macierzy (sieci włókniaka oraz uwięzionych krwinek czerwonych, krwinek płytkowych itp.) do formy docelowej, czyli zdrowej tkanki [4–8].

Rys historyczny

Pierwsze próby wykorzystania białek osocza, fibrynogenu oraz fibryny przypadają na czasy I wojny światowej, podczas której Grey i Harvey po raz pierwszy użyli tamponów otrzymanych z fibryny do kontrolowanego tamowania krwawienia z narządów miękkich jamy brzusznej. Z kolei w 1940 roku Young oraz Medawar zastosowali osocze w charakterze naturalnego spoiwa do łączenia nerwów obwodowych, w 1944 roku zaś Cronkite połączył koncentrat fibrynogenu z trombiną wołową, uzyskując tym samym pierwszy klej fibrynowy, który zastosowano, jako środek utrwalający przeszczep skóry. Procedura opracowana przez Cronkite'a jest stale modyfikowana — zwiększane jest między innymi stężenie fibrynogenu lub dodawane są różne substancje czynne. Wprawdzie w 1949 roku zapoczątkowano produkcję klejów na bazie cyjanoakrylanów, jednak ze względu na pojawiające się coraz częściej reakcje alergiczne po ich zastosowaniu zaczęto się bardziej interesować klejami pochodzenia naturalnego, na przykład fibrynowymi. Efektem badań było wyprodukowanie w 1970 roku pierwszego komercyjnego kleju fibrynowego Tissucol (Immuno AG), otrzymanego z puli osocza. W latach 80. XX wieku wprowadzono do obrotu w Europie, Japonii i Kanadzie kolejne preparaty kleju fibrynowego otrzymanego ze zlewanego osocza, takie jak: Beriplast (ZLB Behring, Niemcy), Bolheal (Fujisawa, Japonia), Hemassel (Haemacure Corporation, Kanada), Tissel (Baxter, Austria), Tissucol (Baxter, Austria), Quixil (Omrix, Belgia). Natomiast pierwszym komercyjnym klejem dopuszczonym do obrotu w Stanach Zjednoczonych (stosunkowo późno, ponieważ dopiero w 1998 r.) był Tissel firmy Immuno AG (obecnie Baxter). Brak wcześniejszego zezwolenia Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) na stosowanie komercyjnych klejów fibrynowych wynikał z obaw dotyczących zwiększonego ryzyka przeniesienia czynników zakaźnych wraz z pulowanym osoczem. Należy podkreślić, że w owym czasie

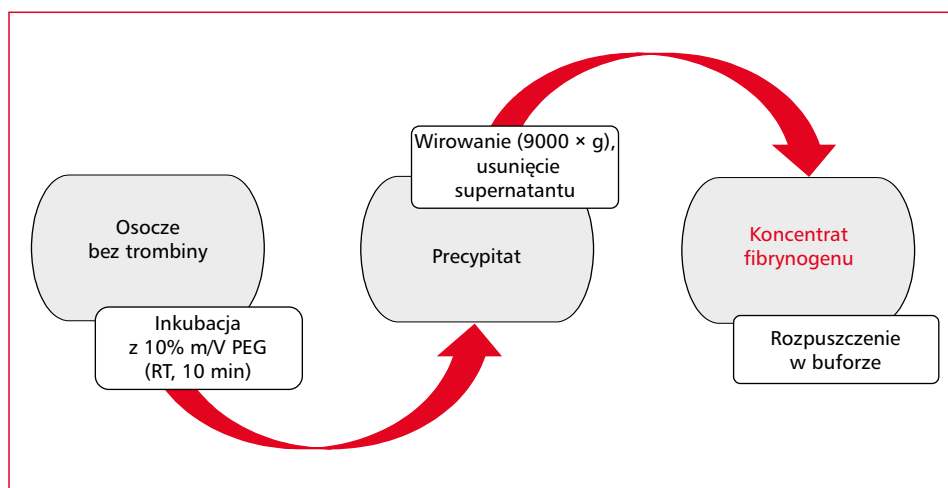
podczas frakcjonowania osocza nie stosowano jeszcze skutecznej w stosunku do większości klinicznie istotnych czynników zakaźnych metody inaktywacji rozpuszczalnik/detergent (SD, *solvent/detergent*). Dopuszczenie komercyjnych klejów tkankowych do użytku klinicznego w USA nastąpiło dopiero po wprowadzeniu udoskonalonych technik inaktywacji wirusów, między innymi nanofiltracji i wspomnianej wcześniej metody SD. Ze względu na brak możliwości stosowania komercyjnych klejów fibrynowych w USA w latach 1970–1998 opracowano wiele metod otrzymywania koncentratu fibrynogenu w warunkach laboratoryjnych [3, 4, 9–11].

Metody otrzymywania koncentratu fibrynogenu — podstawowego składnika kleju fibrynowego

Metody chemiczne

Pierwsze sposoby otrzymywania koncentratu fibrynogenu w warunkach laboratoryjnych oparto na metodzie precypitacji chemicznej, w której fibrynogen jest wytrącany z osocza pod wpływem substancji chemicznej (tzw. strącanie na zimno). Do precypitacji chemicznej można wykorzystywać siarczan amonu, eter, etanol, glikol polietylenowy (PEG, *polyethylene glycol*) lub glicynę. Po dodaniu do osocza w odpowiedniej proporcji jednej z tych substancji, a następnie inkubacji otrzymanej mieszaniny w ściśle zaprogramowanych warunkach następuje wytrącenie precypitatu fibrynogenu, który poddaje się wirowaniu. Po odwirowaniu supernatant jest odrzucany, a otrzymany fibrynogen rozpuszczany do pożądanej objętości, na przykład w buforze cytrynianowym (ryc. 2). Tak przygotowany preparat może być przechowywany do 3 tygodni w temperaturze -20°C .

W celu otrzymania większego stężenia fibrynogenu zwiększano stężenie PEG (o 10–15%) lub dodawano etap zamrożenia i rozmrożenia uzyskanego precypitatu (etap krioprecypitacji). Niewątpliwą zaletą chemicznej metody precypitacji jest otrzymywanie koncentratu fibrynogenu o wyższym stężeniu fibrynogenu niż metodą krioprecypitacji. Jednakże, wybierając precypitację chemiczną, należy wziąć pod uwagę, że związków chemicznych stosowanych w metodzie nie da się całkowicie wyeliminować z preparatu końcowego. Dodatkowo zwiększając stężenie PEG w celu zwiększenia wydajności metody, zwiększa się także ilość zanieczyszczeń w preparacie końcowym. Pozostałe w śladowych ilościach związki chemiczne mogą zmienić właściwości fizykochemiczne kleju fibrynowego. Na przykład pozostałości etanolu mogą przyspieszać krzepnięcie



Rycina 2. Schemat chemicznej metody otrzymywania koncentratu fibrynogenu z wykorzystaniem glikolu polietylenowego (PEG, *polyethylene glycol*); RT — temperatura pokojowa, % m/V — stężenie masowo-objętościowe, g — siła wirowania

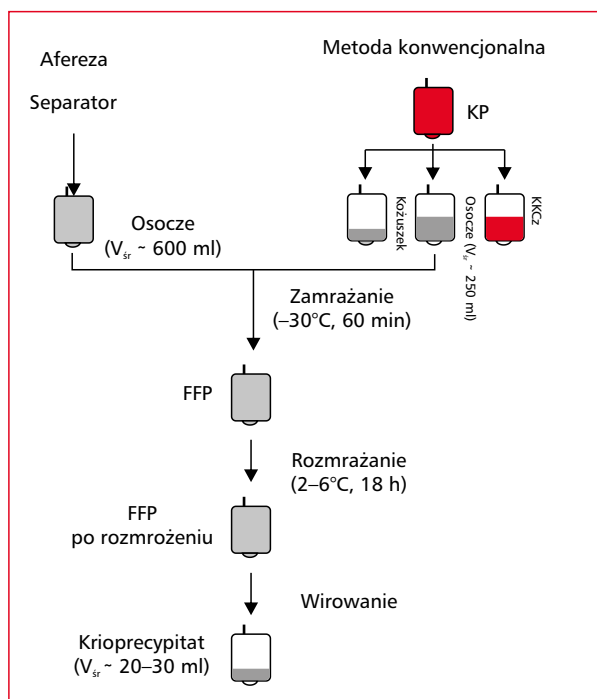
oraz indukować działanie czynnika XIII, przez co powstający skrzep może być mniej odporny na rozciąganie. Dodatkowo preparatyka prowadzona nawet przy zastosowaniu sterylnego sprzętu jednorazowego użytku, ale w systemie otwartym, jak w przypadku precypitacji chemicznej, znacznie zwiększa ryzyko zanieczyszczeń bakteryjnych. Dlatego też ze względu na pewne ograniczenia metod chemicznych, takich jak wspomniana już konieczność stosowania sterylnych odczynników i sterylnego sprzętu jednorazowego użytku oraz konieczność prowadzenia preparatyki w systemie otwartym z wykorzystaniem pomieszczeń czystych (klasa czystości A), coraz bardziej zaczęto interesować się metodą krioprecypitacji, umożliwiającą otrzymywanie koncentratu fibrynogenu w układzie zamkniętym, ograniczającym ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych [10, 12, 13].

Metoda krioprecypitacji

Materiałem wyjściowym do otrzymania koncentratu fibrynogenu metodą krioprecypitacji jest osocze autologiczne lub allogeniczne. Osocze można otrzymać w wyniku rozdziału pobranej krwi pełnej lub metodą plazmaferezy manualnej lub automatycznej. Osocze allogeniczne musi być poddane procedurze karencji lub inaktywacji biologicznych czynników chorobotwórczych przy zastosowaniu jednego z systemów do inaktywacji (Theraflex MB Plasma, Mirasol PRT, Intercept) oraz musi być zgodne w układzie AB0 i Rh D z grupą krwi biorcy. Metoda krioprecypitacji polega na procedurze, podczas której jednostka świeżo mrożonego osocza (FFP, *fresh frozen plasma*) jest

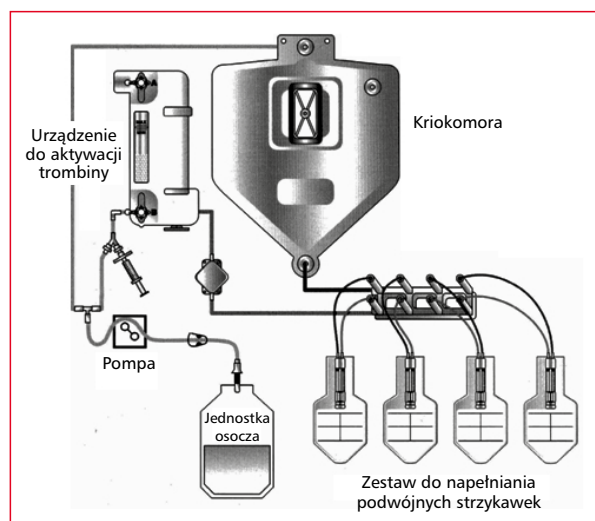
rozmrzazana w sposób kontrolowany w 2–6°C, a następnie wirowana w celu otrzymania krioprecypitatu — preparatu o objętości od 20 ml do 30 ml bogatego w białka osocza: fibrynogen, fibronektynę, czynnik VIII, IX oraz von Willebranda (ryc. 3). Tak powstały preparat może być przechowywany do 12 miesięcy w temperaturze –80°C bądź do 4 godzin w temperaturze pokojowej [2, 4, 5, 9].

Wprawdzie stężenie fibrynogenu w koncentracie jest mniejsze niż w przypadku precypitacji chemicznej, jednak niewątpliwą zaletą metody krioprecypitacji jest możliwość preparatyki w układzie zamkniętym z wykorzystaniem zgrzewarki do sterylnego łączenia drenów (SCD, *sterile condition device*), co znacznie ogranicza ryzyko przeniesienia zakażeń z koncentratem fibrynogenu. W celu zwiększenia stężenia fibrynogenu czasami stosuje się metodę podwójnej krioprecypitacji. Warto podkreślić, że koncentraty fibrynogenu otrzymywane w warunkach laboratoryjnych nie są wystandaryzowane tak jak produkty komercyjne, których każda ampułka danej serii zawiera taką samą ilość substancji czynnej. Stężenie koncentratu fibrynogenu zależy od wielu czynników, między innymi od jakości osocza wyjściowego, a to z kolei od właściwości osobniczych dawcy oraz od warunków pobierania, preparatyki i przechowywania. Średni czas potrzebny do uzyskania koncentratu fibrynogenu w warunkach laboratoryjnych z osocza wynosi około 2 dni, licząc od czasu pobrania krwi/osocza. Dlatego też czas preparatyki należy wziąć pod uwagę przy ustalaniu terminu zabiegu, szczególnie w przypadku, gdy stosowany będzie autologiczny koncentrat fibrynogenu [10, 12, 13].



Rycina 3. Otrzymywanie koncentratu fibrynogeny metodą krioprecypitacji. KP — krew pełna, KKCz — koncentrat krwinek czerwonych, FFP (*fresh frozen plasma*) — osocze świeżo mrożone, V_{sr} — średnia objętość

W celu skrócenia czasu preparatyki opracowano automatyczny, pracujący w układzie zamkniętym system CryoSeal (Thermogenesis, Stany Zjednoczone), w którym w wyniku preparatyki jednej jednostki osocza otrzymuje się po 4 porcje koncentratu fibrynogeny i roztworu trombiny. System składa się z urządzenia, które zawiera komorę krioprecypitującą, zestawu do otrzymywania trombiny (TPD, *Thrombin Processing Device*) oraz zestawu 4 par strzykawk (po 3 ml) oznakowanych kodem kreskowym. Koncentrat fibrynogeny jest otrzymywany na drodze krioprecypitacji, trombina zaś powstaje w wyniku aktywacji protrombiny obecnej w osoczu przez ceramiczne kulki o ujemnym ładunku. Po zakończeniu preparatyki strzykawki napełniane są taką samą objętością roztworu trombiny i koncentratu fibrynogeny (ryc. 4). Podczas aplikacji roztwory się mieszają, tworząc klej fibrynowy. Cała procedura zajmuje około 60 minut. Dostępny jest także system Vivostat (Vivostat A/S, Dania), w którym zamiast osocza stosowana jest pobierana od pacjenta krew pełna, poddawana precypitacji chemicznej zamiast krioprecypitacji. Do otrzymania koncentratu fibrynogeny oraz trombiny wykorzystuje się tu mieszaninę biotyna-batroksobina i bufory o odpowiednio dobranych wartościach pH. Cała procedura otrzymania preparatów przy



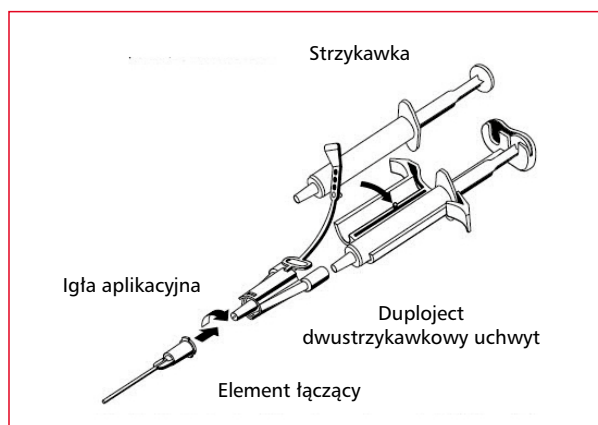
Rycina 4. Schematyczna budowa systemu CryoSeal (Thermogenesis)

zastosowaniu systemu Vivostat zajmuje około 30 minut [8, 10].

Klej fibrynowy — właściwości oraz metody aplikacji

Właściwości fizykochemiczne kleju zależą przede wszystkim od stężenia trombiny i fibrynogeny. Im większe stężenie trombiny, tym szybciej utworzy się skrzep. Na przykład przy niskim stężeniu trombiny, wynoszącym 400 IU/ml, skrzep tworzy się w ciągu minuty, a przy stężeniu 2000 IU/ml oraz proporcji objętości trombina/koncentrat fibrynogeny w stosunku 3:1 — powstaje zaledwie w ciągu kilku sekund. Wyższe stężenie trombiny stosowane jest w przypadku konieczności szybkiego uszczelnienia rany, natomiast mniejsze wtedy, gdy zabieg wymaga czasu i precyzji, na przykład w trakcie przeszczepiania skóry, gdy tkanka przed przymocowaniem musi zostać wymodelowana i dopasowana. Z kolei im wyższe stężenie fibrynogeny, tym siły przylegania do tkanki (adhezja) są większe, co korzystnie wpływa na tempo hamowania krwawienia. Czasem trombina zastępowana jest batroksobiną — enzymem trombino-pochodnym z grupy proteaz serynowych, pochodzącym z jadu żmii *Bothrops moojeni*. Batroksobina ma większe powinowactwo do fibrynogeny niż trombina, a dodatkowo jej aktywność nie jest hamowana przez antytrombinę i jej homologi [6, 9, 14–17].

Dotychczas opracowano wiele modyfikacji klejów fibrynowych. Ponieważ klej fibrynowy jest bezbarwnym preparatem, to w celu uwidocznienia pokrytych nim miejsc dodawane są do niego bar-

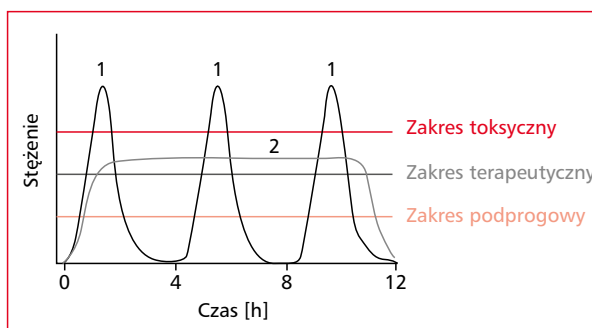


Rycina 5. Strzykawka typu DUPLOJECT do aplikacji kleju fibrynowego (źródło: charakterystyka produktu leczniczego Tisseal — http://chpl.com.pl/data_files/2012-12-03_v2_20121122_tisseal_frozen_spc.pdf, data dostępu: 10.10.2021)

wniki (np. indygo karmin), co znacznie ułatwia jego aplikację. W celu poprawy właściwości fizycznych prowadzone są prace nad opracowaniem mieszaniny fibryny z innymi materiałami (hybryd), na przykład stworzenia połączenia fibryna–chitozan lub fibryna–alginian. Dzięki temu zakres stosowania klejów może się znacznie rozszerzyć. Oprócz tego rodzaju modyfikacji w proporcjach czy też składzie klejów można dodawać do nich różne substancje czynne, takie jak antybiotyki lub komórki macierzyste (sekcja „Klej fibrynowy jako nośnik substancji czynnych”). Kleje tkankowe bardzo szybko wchłaniają się w miejscu ich aplikacji (średnio po 3 tygodniach od nałożenia opatrunku) [7, 17].

Komercyjne kleje fibrynowe (Tisseal, Beriplast itd.) występują w postaci liofilizatu lub zamrożonego preparatu. Preparat taki, przygotowywany bezpośrednio przed użyciem, jest rozpuszczany w specjalnym buforze lub rozmrażany w temperaturze podanej w ulotce. Preparaty otrzymywane w warunkach laboratoryjnych przechowuje się przede wszystkim w stanie zamrożenia, a rozmraża w temperaturze 37°C. Klej aplikuje się przez zmieszanie jego dwóch podstawowych składników, czyli koncentratu fibrynogenu i roztworu trombiny.

Składniki kleju łączy się (*ex tempore*) w miejscu krwawienia, co powoduje krzepnięcie fibryny. Można je łączyć jednocześnie bądź sekwencyjnie. W przypadku jednoczesnej aplikacji obu substancji wykorzystuje się dwustrzykawkowy zestaw zakończony wspólną kaniulą, którą w razie potrzeby (np. w przypadku trudno dostępnego miejsca aplikacji, operacji endoskopowej) można przedłużyć, na przykład teflonową rurką (ryc. 5) [2, 10].



Rycina 6. Kinetyka uwalniania: 1) zwykłej postaci leku, 2) leku o przedłużonym działaniu

Składniki kleju fibrynowego można także połączyć sekwencyjnie na płytce Petriego, a powstałą w wyniku połączenia cienką warstwę kleju (wyglądem przypominającą błonę) przenieść za pomocą narzędzi na pole operacyjne. W niektórych zabiegach, na przykład w przypadku zabiegu przeszczepiania skóry, składniki kleju można zaaplikować oddzielnie — roztwór trombiny na przykład na mięśnie twarzy, a roztwór fibrynogenu na przeszczepianą tkankę. W przypadku gdy występuje konieczność zastosowania kleju fibrynowego na dużej powierzchni operacyjnej lub w miejscu o małym krwawieniu, preparat podaje się w formie sprayu. W ten sposób otrzymuje się bardzo cienkie warstwy fibryny. Objętość stosowanych porcji kleju zależy od wielu czynników, między innymi od metody aplikacji (strzykawka/spray), typu miejsca (sucha/wilgotna tkanka, dobre/złe przyleganie), wielkości zaopatrywanego miejsca oraz obecności lub braku krwawienia. Doświadczalnie wykazano, że 1 cm³ kleju wystarcza na pokrycie 10 cm² powierzchni w przypadku użycia strzykawki oraz 25 cm² w przypadku zastosowania sprayu [2, 3].

Klej fibrynowy jako nośnik substancji czynnych

Unikatowe cechy fibryny, jak struktura sieci, biogodność, kontrolowana biodegradowalność czy umiejętność celowanego dostarczenia substancji usieciowanych, czynią z niej odpowiedni nośnik dla substancji czynnych, takich jak między innymi antybiotyki, chemioterapeutyki, czynniki wzrostu oraz komórki macierzyste, bakteriofagi lub wektory genetyczne. Porównując kinetykę działania leku (ryc. 6, krzywa 1) i jej usieciowanej formy (krzywa 2) można zaobserwować, że działanie substancji w nośniku charakteryzuje się wydłużonym czasem działania, zlokalizowanym w odpowiednim miejscu, co powoduje, że stężenie substancji czynnych

we krwi nie ulega wahaniom (tzw. zakres terapeutyczny jest wyższy od podprogowego i niższy od toksycznego). Dzieje się tak dzięki stałemu, powolnemu uwalnianiu substancji z nośnika, co sprawia, że terapia usieciowanymi substancjami jest skuteczniejsza [18].

Klej fibrynowy z dodatkiem leków przeciwbólowych (np. lidokainy, sisomycyny, doksorubicyny) zastosowany miejscowo może pomóc w farmakoterapii pooperacyjnej. Lekarze z ośrodka Harbin Medical University z powodzeniem wykorzystali klej z dodatkiem lidokainy do usmierzania bólu pooperacyjnego u pacjentek po operacji powiększenia piersi oraz u osób po usunięciu migdałków podniebiennych. Dostarczanie cytostatyków na nośniku fibrynowym może stanowić alternatywę dla wyniszczającej organizm chemioterapii ze względu na punktowe działanie preparatu. Mezenchymalne komórki macierzyste (MCS, *mesenchymal stem cells*) zawieszane w sieci fibryny wykorzystano do rekonstrukcji przełyku (autoprzyszczep komórek zrębu), regeneracji uszkodzonych nerwów obwodowych oraz regeneracji skóry [19–22].

Otwarta rana stanowi wrota zakażenia dla mikroorganizmów, klej fibrynowy zaś (podobnie jak osocze) jest idealnym podłożem do ich namnażania się. Pomimo że udowodniono doświadczalnie, iż fibryna opóźnia dotarcie przez ranę do ustroju mikroorganizmów, to w niektórych przypadkach, w celu zahamowania rozwoju infekcji bakteryjnej, do jednego z dwóch składników kleju dodaje się antybiotyki (F.L. Macrae, C. Duval i wsp.). Stwierdzono krótszy czas gojenia rany, a czas działania antybiotyku znacznie wydłużony, co przeciwdziała powstawaniu groźnej lekooporności. W przypadku *Staphylococcus aureus* udowodniono z jednej strony, że bakteria aktywuje protrombinę przez własne koagulazy, tworząc dla siebie „tarcze” z fibryny, z drugiej zaś wykazano, że adhezja gronkowca do fibryny, ułatwia organizmowi usunięcie tej bakterii z organizmu. Naukowcy z Kliniki Kardiochirurgii Uniwersytetu Tokijskiego ocenili skuteczność miejscowego dostarczania wankomycyny w kleju fibrynowym u szczurów z infekcją *Staphylococcus aureus* [szczep MRSA (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*)] szerzącą się często w szpitalach. Po zastosowaniu kleju z wankomycyną w surowicy gryzoni wykrywano małe ilości wankomycyny, w badaniu mikrobiologicznym zaś nie zaobserwowano obecności bakterii, co oznacza, że miejscowe podanie antybiotyku w kleju doprowadziło do ustąpienia infekcji, bez większego wpływu leku na resztę organizmu. Sprawdzone także uwalnianie wankomycyny z fibryny i wykonano test krążkowo-

-dyfuzyjny na podłożu z bakterią *Staphylococcus aureus* MRSA. Wankomycyna uwalniała się z nośnika fibrynowego przez 14 dni, wykazując cały czas silne działanie bakteriobójcze. Należy jednak brać pod uwagę, że połączenie antybiotyku ze składnikami kleju może zmodyfikować cechy fizyczne fibryny, na przykład zmienić czas krzepnięcia kleju lub siłę adhezji do tkanki. Grecto i wsp. udowodnili, że cefotaksym zaburza formowanie skrzepu. Zaobserwowano także wpływ mezocyliny na siłę adhezji kleju. W badaniach Kram i wsp. wykazano z kolei, że gentamycyna i neomycyna wydłużają czas krzepnięcia. Dlatego też zawsze przed zastosowaniem kleju z dodatkiem różnych leków należy sprawdzić w warunkach laboratoryjnych właściwości i czas powstającego skrzepu [7, 14, 23–25].

W niektórych przypadkach, na przykład przy powstaniu biofilmu bakteryjnego lub przy zakażeniu szczepem lekoopornym, stosowanie środka bakteriobójczego/bakteriostatycznego może się okazać niewystarczające. Najnowsze doniesienia naukowe informują o pojawianiu się bakterii opornych na większość dostępnych antybiotyków, co sugeruje, że w przyszłości leki te mogą być całkowicie bezużyteczne. Rozwiązaniem wydaje się stosowanie terapii opartej na wykorzystaniu bakteriofagów. Naukowcy pod przewodnictwem Evgenii Rubalskii zbadali możliwość zastosowania faga PA5 w połączeniu z klejem fibrynowym. Za pomocą skaningowej mikroskopii elektronowej (SEM, *scanning elektron microscopy*) sprawdzono biogodność bakteriofagów osadzonych w sieci fibrynowej, prześledzono ich uwalnianie oraz zmierzono aktywność przeciw *Pseudomonas aeruginosa* — bakterii oportunistycznej, odpowiedzialnej za większość zakażeń wewnątrzszpitalnych. Wykazano, że liczne bakteriofagi równomiernie wbudowały się w sieć fibryny, a klej z fagami charakteryzował się identyczną strukturą co klej kontrolny. Godzinę po immobilizacji faga PA5 zaobserwowano ich uwalnianie, które trwało nieustannie do momentu rozpadu fibryny (ok. 11 dni). Dodatkowo pozostałości skrzepu (rozpuszczona fibryna) nie wpływały na infekcyjność fagów, a prawdopodobnie działały bakteriobójczo.

Wraz z klejem fibrynowym do ustroju można dostarczać także inne typy wirusów, na przykład wektory wirusowe z transgenami. W 2010 roku pojawiły się doniesienia o skutecznym wykorzystaniu fibryny z wektorem adenowirusowym zawierającym transgen β -galaktozydazy do transformacji komórek eukariotycznych. Komórki transfekowane w mieszaninie kleju fibrynowego z wektorem zawierały więcej transkryptów β -galaktozydazy

niż te transfekowane samym wirusem. Wiedza o pomocniczym działaniu kleju fibrynowego może być istotna podczas ulepszania technik celowanego leczenia chorób genetycznych (brak danego enzymu, leczenie miejscowe) bądź uzyskania skuteczniejszych szczepionek wektorowych [27].

Zastosowanie kliniczne

Klej fibrynowy znalazł szerokie zastosowanie w wielu dziedzinach medycyny jako preparat uszczelniający, spajający, wspomagający gojenie lub ułatwiający celowane dostarczanie substancji czynnych. Zmiany w stężeniach jego dwóch podstawowych składników, co podkreślano już wcześniej, znacznie wpływają na charakter skrzepu [3, 9, 13].

Chirurgia regeneracyjna

W medycynie regeneracyjnej fibrynę wykorzystuje się między innymi do rekonstrukcji układu kostnego, w którym jej sieć stanowi stelaż i substancję pomocniczą dla gruzu kostnego bądź komórek kościotwórczych, umieszczanych w miejscu ubytku kości — uszczerbku, wykruszenia, złamania itp. Zazwyczaj w chirurgii regeneracyjnej ubytki kości są uzupełniane przeszczepami tkanki kostnej lub implantami z tworzywa sztucznego, na przykład ze stali nierdzewnej. Homogennych bio-przeszczepów jest jednak zbyt mało, a syntetyczne uzupełnienia kości są zazwyczaj źle zintegrowane, niedopasowane i ulegają zwłóknieniu, zamiast generować namnażanie pożądaných komórek kościotwórczych. Nowoczesny biosubstytut kości powinien zawierać rusztowanie (tu sieć fibryny), gruz kostny lub osteoblasty oraz substancje pobudzające prawidłowy wzrost i rozwój nowych komórek kostnych. W przypadku uszkodzeń stawów bądź złamań drobnoziarnistych, w których występują małe odłamki i odkruszenia kości, unieruchomienie przeszczepu za pomocą tradycyjnych metod (z wykorzystaniem metalowych płytek, drutów oraz śrub) jest niemożliwe. Uszkodzenia mniejsze niż 1 cm można „naprawić”, stosując gruz kostny w połączeniu z fibryną. Klej fibrynowy — w porównaniu do takich materiałów jak na przykład druty — jest w pełni naturalny, jego składniki mogą być pochodzenia autologicznego, a jego właściwości można modyfikować przez zmianę stężenia podstawowych składników. Dodatkowo, w celu poprawy gojenia rany, preparat można wzbogacić osoczem bogatopłytkowym bądź koncentratem krwinek płytkowych, które zawierają liczne czynniki wzrostu wspomagające regenerację tkanek (PDGF, TGF itd.) Taki implant wykazuje właściwości osteoin-

dukcji i osteokondukcji, a dodatkowo jest całkowicie biogodny, przez co pacjent nie musi przechodzić reoperacji usuwania śrub czy drutów. Ponadto podczas krzepnięcia fibryna integruje wszystkie elementy przeszczepu i tkanek, co znacznie ułatwia pracę operującego. Klej sprawdza się także w naprawie uszkodzonych chrząstek, ścięgien czy więzadeł. Naukowcy z ośrodka w São Paulo usunęli u szczurów 5 mm części kości udowej, po czym uzupełniali ją mieszaniną fibryny, fosforanu wapnia i komórek macierzystych. Po czasie rekonwalescencji zaobserwowali samoistne różnicowanie komórek w osteoblasty oraz stopniowe odkładanie macierzy kostnej na fibrynowym rusztowaniu (C.V. Cassaro, L.A. Justuli, 2019). Inna grupa naukowców, pochodzących z Chin, zrekonstruowała ucho królika, stosując hodowany *in vitro* stelaż fibrynowy wzbogacony chondrocytami (A. Noori, S.J. Ashrafi, 2017). W związku z dalszym postępowaniem technologicznym kolejnych szans na wykorzystanie fibryny można upatrywać także w biodruku 3D [9, 18, 28].

Klej fibrynowy oprócz ortopedii stosuje się także w urologii rekonstrukcyjnej. Podczas badań w ośrodku w Teksasie u 17/18 mężczyzn z powroźdzeniem (brak krwiaków, nie stwierdzono seromy) wykonano rekonstrukcję narządów rodnych z wykorzystaniem tego preparatu. Tylko w jednym przypadku stwierdzono pewne komplikacje, co wynikało ze stanu przedoperacyjnego pacjenta i złożoności przeprowadzonego zabiegu [29].

Medycyna estetyczna

W chirurgii estetycznej klej fibrynowy jest wykorzystywany przede wszystkim do usuwania dużych obszarów skóry lub przytwierdzania jej przeszczepów, na przykład po oparzeniach (szczególnie twarzy czy dłoni). Na podstawie wielu doświadczeń stwierdzono, że wykorzystanie kleju w operacjach estetycznych zwiększa szansę przyjęcia się przeszczepu skóry. Przeszczep taki mocniej przylega do tkanek, ma dłuższą żywotność, powstaje mniej krwiaków, a rana nie wymaga specjalnego drenażu. Sam szew jest bardziej elastyczny, a powstające ostatecznie blizny są bardziej estetyczne niż te powstałe po szyciu nićmi chirurgicznymi, co w chirurgii estetycznej ma ogromne znaczenie. Co ważne, klej może mieć zastosowanie podczas skomplikowanych operacji, wykonywanych w trudno dostępnych dla operatora miejscach lub narażonych na zgięcia czy rozciąganie. Sprawdzone doświadczalnie, że ma zastosowanie w zabiegu liftingu twarzy, na przykład w modelowaniu szyi z zawieszeniem mięśni i powięzi. Klej wykorzystuje się także przy oczyszczaniu ran pooperacyj-

niowych, przy operacjach szczękowo-twarzowych, w zabiegach otorynolaryngologicznych, na przykład w trakcie rekonstrukcji żuchwy czy uzupełniania pustych przestrzeni powstałych po interwencji chirurgicznej (jak przy rozwarstwieniu tkanki). Po kuracji z fibryną częstotliwość powstawania seromy (patologicznej formy wysięku surowiczego) u pacjentów jest mniejsza, co udowodniono między innymi podczas operacji piersi z preparacją pachy. U około 100 pacjentów zakwalifikowanych do operacji twarzy, u których zastosowano klej fibrynowy, wyeliminowano konieczność stosowania drenów, opatrunków oraz bielizny uciskowej. Nie obserwowano pooperacyjnych komplikacji, natomiast stwierdzono zwiększone zadowolenie i lepsze samopoczucie operowanych osób. W innym badaniu z zastosowaniem kleju fibrynowego odnotowano dodatkowo znaczny wzrost ziarniny w ranie. Lekarze z Uniwersytetu Południowej Alabamy dokonali przeglądu archiwalnych kart pacjentów, którzy trafili do szpitala z poparzeniami około 10% ciała, i porównali efekty zastosowania dwóch technik przytwierdzania przeszczepów skóry: przy zastosowaniu kleju fibrynowego (grupa badana) i przy zastosowaniu zszywek (grupa kontrolna). W grupie badanej (z wykorzystaniem fibryny) znacznie rzadziej występowały odrzucenia przeszczepu, a pacjenci byli wypisywani ze szpitala średnio 2 dni wcześniej niż osoby z grupy kontrolnej (Ch.C. Butts, J. Sahawneh, 2015). W innym badaniu, w którym przeprowadzono konturowanie szyi z zastosowaniem kleju, zaobserwowano skrócenie czasu rekonwalescencji z 7–10 dni, do 2–3 dni, a także zmniejszenie obrzęku, wybroczyn oraz spadek częstotliwości występowania seromy. Zespół badawczy z ośrodka w Kalifornii w trakcie liftingu całej twarzy tylko jedną połowę traktował klejem fibrynowym. Po 24 godzinach od operacji w części twarzy, gdzie stosowano klej fibrynowy, zebrano tylko 10 ml płynu surowiczego, w drugiej połowie zaś zebrano trzykrotnie większą objętość płynu (E. Mononey, C. Loh, 2009). W badaniach przeprowadzonych w ośrodku w Filadelfii zaobserwowano skrócenie czasu trwania operacji (o ok. 40 min), czasu rekonwalescencji (o ok. 3 dni) oraz zmniejszenie konieczności stosowania podczas powrotu do zdrowia podciśnieniowej terapii ran u pacjentów z przeszczepem skóry o średniej grubości (STSG, *split-thickness skin grafting*) wykonanych z wykorzystaniem fibryny (C.L. Mullens, C.A. Mess, 2019). Lekarze z ośrodka w Nottingham zastosowali preparat fibryny do usunięcia torbieli włosowej (pilonidalnej), będącej przewlekłym stanem zapalnym i po dwóch turach łyżeczowania

otrzymali skuteczność metody na poziomie 97% (T.S. Sian, P.J.J. Herod, 2018) [9, 26, 30–36].

Inne zastosowania

Oprócz szerokiego wykorzystania w medycynie regeneracyjnej oraz chirurgii estetycznej klej fibrynowy znalazł również zastosowanie w chirurgii ogólnej, stomatologii, chirurgii okulistycznej, laryngologii, neurochirurgii, chirurgii sercowo-naczyniowej, torakochirurgii, ginekologii czy urologii.

Preparat ten stosowany jest u pacjentów z niedoborami czynników krzepnięcia (hemofilia A, B, lub choroba von Willebranda), którzy muszą być poddani zabiegowi operacyjnemu lub ekstrakcji zęba. Klej sprawdza się także jako substancja hemostatyczna u osób przyjmujących leki przeciwzakrzepowe, u których samoczynne krzepnięcie jest utrudnione/wydłużone. W przypadku zastosowania kleju fibrynowego nie ma konieczności odstawiania antykoagulantów. Wykorzystanie fibryny jako substancji hemostatycznej może wpłynąć na spadek sumy przetaczanych składników krwi (np. FFP bogatego w czynniki krzepnięcia), co sprzyja racjonalnej gospodarce krwią. Klej ponadto przylega do powierzchni o trudnej przyczepności, na przykład śliskich, wilgotnych tkanek, co umożliwia stosowanie go w chirurgii narządów miękkich. Ryzyko krwawień z jąder, wątroby, nerek, śledziony czy trzustki jest dzięki temu mniejsze, a ich mięsz jest znacznie częściej oszczędzany przed całkowitą lub częściową resekcją. Udowodniono także, że klej zdaje egzamin podczas endoskopowej operacji wrzodów żołądka, pękniętych żyłaków przełyku czy zamykania przetok okołoodbytniczej, odbytniczo-pochwowej. Lekarze z Korei Południowej wśród 78 ze 160 pacjentów zastosowali klej fibrynowy do przymocowania siatki chirurgicznej podczas operacji przepukliny pachwinowej. Grupa pacjentów, u których zastosowano klej, wymagała mniej środków przeciwbólowych w stosunku do grupy osób, w której zastosowano tradycyjne zszywki (H. Vossoughinia, M.A. Zarringhalam, 2020).

Na uniwersytecie Marmara sprawdzono skuteczność fibryny zastosowanej z dodatkiem komórek macierzystych tkanki tłuszczowej (ATSCs, *adipose tissue stem cells*) w zabiegu opóźnionej replantacji zębów u szczurów. Klej z komórkami macierzystymi wykorzystany do spojenia zębów przyspieszył regenerację oraz zmniejszył ankylozę (zesztywnienie zębów będące częstym powikłaniem po replantacji zębów) o 61% w porównaniu z grupą kontrolną (S. Demirel, M.E. Yalvac, 2016). Naukowcy z ośrodka w Ahmedabad sprawdzili żywotność komórek macierzystych miazgi zęba

(HDPS, *human dental pulp stem cell*) w rusztowaniach 2D oraz 3D wykonanych z różnych stężeń kleju fibrynowego i zaobserwowali, że 25-procentowy klej fibrynowy przedłuża żywotność HDPS, co może mieć duże znaczenie w endodoncji regeneracyjnej (A. Parmar, N.A. Ansari, 2020) [9, 36–40].

Klej jest powszechnie stosowany także w chirurgii oka. Szybie tkanek oczu niemi chirurgicznymi może doprowadzić do zaczerwienienia, podrażnienia, infekcji, a nawet, w najgorszym wypadku do odrzucenia przeszczepu. Dlatego stosowanie naturalnych klejów tkankowych (np. fibryny) jest bezpieczniejszą i wygodniejszą formą spajania tkanek w oftalmologii. Klej fibrynowy stosowano między innymi w rekonstrukcji oczu, operacji powiek, zamykaniu spojówek po usunięciu przerostów, operacji zęza, zamykaniu perforacji i owrzodzeń rogówki, przeszczepie rogówki czy zapobieganiu przeciekom z rany po operacji jaskry. Klej fibrynowy z powodzeniem zastosowano podczas przeszczepu owodni, przy ostrym rumieniu wielopostaciowym z powikłaniami (SJS, *Stevens-Johnson syndrome*). W badaniu z 2021 roku po zastosowaniu fibryny podczas przeszczepu błony owodniowej u pacjentów z naroślą na oku (tzw. skrzydlikiem) nie zaobserwowano żadnych powikłań pooperacyjnych.

Klej wykorzystują także otolaryngolodzy, na przykład podczas tympanoplastyki, usunięcia migdałków, a także pokrewnych zabiegów z obszaru szyi i głowy. Lekarze z Catholic University of Korea opisali wykorzystanie komercyjnego kleju Tisseel do nowatorskiego, endoskopowego usuwania angiofibromy w jamie nosowo-gardłowej. Guz ten podczas operacji endoskopowych powoduje obfite krwawienia, co uniemożliwia przeprowadzenie zabiegu i grozi powikłaniami. Technika endoskopowa pozwala jednak na zmniejszenie nawrotów choroby. Za pomocą kleju uszczelniono naczynia krwionośne, unikając przy tym wykonania embolizacji doprowadzającej do dalszych pooperacyjnych komplikacji (J.S. Kim, D.H. Kim, 2020). Lekarze z kilku ośrodków w Iranie w celu usunięcia u pacjentki przetoki gardłowo-skrónej (PCF, *pharyngocutaneous fistula*) powstałej po całkowitym usunięciu krtani zastosowali endoskopowy zastrzyk z fibryny. Po upływie miesiąca zauważono zamknięcie przetoki, co sugeruje, że klej fibrynowy można skutecznie stosować do zamykania takich i podobnych przetok w otolaryngologii (H. Vossoughinia, M.A. Zarringalam, 2020) [9, 25, 39–42].

Klej znalazł także zastosowanie w neurochirurgii. Płyn mózgowo-rdzeniowy w większości składa się z wody (ok. 99%) z małą zawartością białek, dlatego nie ma właściwości wytwarzania czopu he-

mostatycznego. Zastosowanie klejów fibrynowych przeciwdziała wyciekowi płynu mózgowo-rdzeniowemu w czasie na przykład naprawiania opony twardej lub zamknięcia śródczaszkowej przepukliny oponowo-mózgowej. Lekarze z ośrodka w Rzymie zastosowali u swoich 22 pacjentów poddawanych operacjom kręgosłupa lub czaszki Hemopatch z dodatkiem fibryny. U żadnego z 22 pacjentów nie stwierdzono wycieku płynu mózgowo-rdzeniowego. Oprócz tego stwierdzili skuteczność stosowanego preparatu podczas dekompresji mikronaczyniowej, rizotomii, usunięcia wyrostków kolczystych i łuków kręgowych (tzw. laminectomii) lub kraniotomii guza. Wyniki badań na modelu zwierzęcym (szczury) wykazały, że fibrynę można wykorzystywać jako nośnik czynników neurotropowych do celowanej terapii [9, 43].

Klej w chirurgii sercowo-naczyniowej stosuje się w charakterze uszczelnacza skomplikowanych szwów, zespołów naczyń krwionośnych oraz substancji do unieruchamiania cewników żylnych (tzw. kaniuli). Udokumentowano jego skuteczne działanie w przypadku poważnego krwawienia ze śródpiersia, surowiczego wycieku z osierdzia czy uszczelnienia szwów wykonanych na tętnicy. W jednym z badań zasugerowano możliwość wykorzystania kleju z dodatkiem CTGF (czynnika wzrostu pobudzającego produkcję tkanki łącznej, np. elastyny) do pokrycia protez naczyniowych. Z. Yan, J. Wei i wsp. wykorzystali klej do embolizacji i skleroterapii w malformacji tętniczo-żylniej. Zaobserwowano, że u 20 spośród 25 pacjentów zatory zmniejszyły się o 90%, u 3 o 75%, u 2 zaś o 50%. Wyniki te jednoznacznie wskazują, że techniki z zastosowaniem kleju są całkowicie bezpieczne i skuteczne w terapii małych i średnich malformacji tętniczo-żylnych (AVM, *arteriovenous malformations*) szczękowo-twarzowych [9, 44].

Ze względu za specyfikę płuc (nieustanna zmiana objętości narządu, wilgotna powierzchnia) w chirurgii klatki piersiowej trudniej jest wykorzystywać klej fibrynowy, który w takich warunkach naturalnie traci na przyleganiu. Pomimo tych trudności klej fibrynowy z sukcesem wykorzystuje się w celu zapobiegania pooperacyjnej ucieczce powietrza (np. podczas segmentektomii czy lobektomii), zamykania przetok oskrzelowo-opłucnowych czy umacniania klamer i szwów (np. po torakotomii). Już od 1993 roku pojawiają się doniesienia o skutecznym zastosowaniu fibryny do zabiegu pleurodezy w terapii trwałej odmiany odmy opłucnej u noworodków. Naukowcy z ośrodka w Tokio podczas swoich badań zaobserwowali zmniejszenie komplikacji po usunięciu zmienionych nowotworo-

wo fragmentów płuc przy zastosowaniu preparatów fibryny (M. Kawashima, T. Kohno, 2020) [9, 44–47].

Kleje fibrynowe znalazły także zastosowanie w ginekologii, na przykład przy przedwczesnym pęknięciu błon płodowych (PROM, *prelabor rupture of membranes*), które skutkuje przedwczesnym porodem, a w konsekwencji zwiększoną śmiertelnością okołoporodową dzieci. Klej wstrzykiwano przed założeniem okrężnego szwu szyjki macicy, a w następnych dniach, po zszyciu, prewencyjnie wkrapiano go do dróg rodnych w celu zatamowania ewentualnego dalszego wycieku płynu. Zaobserwowano zintegrowanie owodni i omocznia. Bardzo sporadycznie występowały zakażenia wewnątrzmaciczne. W urologii z kolei klej wykorzystuje się do zamykania przetok pęcherzykowych, usuwania nerek lub guzów, w tym torbieli. Klej można także zastosować w przypadku nietrzymania moczu lub w kamicy nerkowej. Obserwuje się mniej nawracających dolegliwości w porównaniu z tradycyjnymi metodami usuwania kamieni i złożeń. Od 2005 roku opisuje się także wykorzystanie fibryny jako uszczelniacza dla łączenia tkanek trzema szwami podczas zabiegu wazowazostomii. Zaletą jest między innymi skrócony czas zabiegu [48, 49].

Nową drogą w traumatologii może być wytworzenie fibrynowych autologicznych bandaży. Biologiczny bandaż, otrzymany z krwi własnej pacjenta, oprócz zatamowania krwawienia (jak to się dzieje w przypadku zwykłych, dzianinowych opatrunków) dodatkowo byłby aktywnym wsparciem dla procesu regeneracji [9].

Podsumowanie

Stosowanie klejów fibrynowych jest bezinwazyjną metodą wspomagającą regenerację tkanek i gojenie ran. Możliwość otrzymania koncentratu fibrynogeny — podstawowego składnika kleju fibrynowego — z krwi pacjenta lub allogenicznego osocza poddanego procesowi inaktywacji biologicznych czynników chorobotwórczych powoduje, że otrzymane preparaty są coraz bardziej bezpieczne. Dodatkowo preparatyka prowadzona w warunkach laboratoryjnych wykonywana jest w systemie zamkniętym, co znacznie ogranicza ryzyko przeniesienia bakterii wraz z preparatem. Poza rutynowym stosowaniem klejów fibrynowych w różnych dyscyplinach medycyny coraz częściej wspomina się o zastosowaniu klejów w celowanej chemioterapii lub nowoczesnej inżynierii genetycznej. Jednak pomimo bogatego piśmiennictwa wskazującego na skuteczność klejów wykorzystywanych w różnych dziedzinach medycyny, stosowanie tych preparatów

nie jest w Polsce popularne. Celem niniejszej pracy było zatem przybliżenie zagadnień dotyczących kleju fibrynowego, a w szczególności szerokiego zakresu jego zastosowania.

Piśmiennictwo

1. Ge L, Chen S, Ge L, et al. Recent advances in tissue adhesives for clinical medicine. *Polymers (Basel)*. 2020; 12(4), doi: [10.3390/polym12040939](https://doi.org/10.3390/polym12040939), indexed in Pubmed: [32325657](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32325657/).
2. Panda A, Kumar S, Kumar A, et al. Fibrin glue in ophthalmology. *Indian J Ophthalmol*. 2009; 57(5): 371–379, doi: [10.4103/0301-4738.55079](https://doi.org/10.4103/0301-4738.55079), indexed in Pubmed: [19700876](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19700876/).
3. Albala DM, Albala DM. Fibrin sealants in clinical practice. *Cardiovasc Surg*. 2003; 11 Suppl 1: 5–11, doi: [10.1016/S0967-2109\(03\)00065-6](https://doi.org/10.1016/S0967-2109(03)00065-6), indexed in Pubmed: [12869982](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12869982/).
4. Brennan M, Brennan M. Fibrin glue. *Blood Reviews*. 1991; 5(4): 240–244, doi: [10.1016/0268-960x\(91\)90015-5](https://doi.org/10.1016/0268-960x(91)90015-5).
5. Cavichio J, Buschle M, Carvalho B, et al. Comparison of fibrin adhesives prepared by 3 different methods. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2013; 17(1): 62–65, doi: [10.7162/S1809-9772013000100011](https://doi.org/10.7162/S1809-9772013000100011), indexed in Pubmed: [25991996](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25991996/).
6. Tavares K, Mayo J, Bogenberger K, et al. Fibrin versus cyanoacrylate glue for fixation in laparoscopic inguinal hernia repair: a network meta-analysis and indirect comparison. *Hernia*. 2020; 24(5): 927–935, doi: [10.1007/s10029-019-02072-x](https://doi.org/10.1007/s10029-019-02072-x), indexed in Pubmed: [31773552](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31773552/).
7. Roberts IV, Bukhary D, Valdivieso CYL, et al. Fibrin Matrices as (injectable) biomaterials: formation, clinical use and molecular engineering. *Macromol Biosci*. 2020; 20(1), doi: [10.1002/mabi.201900283](https://doi.org/10.1002/mabi.201900283), indexed in Pubmed: [31769933](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31769933/).
8. Pikula M, Langa P, Kosikowska P, et al. Stem cells and growth factors in wound healing. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2015; 69: 874–885, doi: [10.5604/17322693.1162989](https://doi.org/10.5604/17322693.1162989), indexed in Pubmed: [26270514](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26270514/).
9. Mintz PD, Mayers L, Avery N, et al. Fibrin sealant: clinical use and the development of the University of Virginia Tissue Adhesive Center. *Ann Clin Lab Sci*. 2001; 31(1): 108–118, indexed in Pubmed: [11314860](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11314860/).
10. Lachert E. Kleje fibrynowe i żele płytkowe w Korsak J, Łętowska M. *Transfuzjologia kliniczna*. A-medica Press. 2009; 17: 291–301.
11. Tamer AE, Dare E, Hincke M, et al. Fibrin: a versatile scaffold for tissue engineering applications. *Tissue Eng Part B Rev*. 2008; 14(2): 199–215, doi: [10.1089/ten.teb.2007.0435](https://doi.org/10.1089/ten.teb.2007.0435), indexed in Pubmed: [18544016](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18544016/).
12. Masri MA, Masri SA, Boyd ND. Isolation of human fibrinogen of high purity and in high yield using polyethylene glycol 1000. *Thromb Haemost*. 1983; 49(2): 116–119, indexed in Pubmed: [6868007](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6868007/).
13. Arnaud F, Simeoni U, Stechison MT. Rapid polymerizing fibrin glue from autologous or single-donor blood: preparation and indications. *J Neurosurg*. 1992; 76(4): 626–628, doi: [10.3171/jns.1992.76.4.0626](https://doi.org/10.3171/jns.1992.76.4.0626), indexed in Pubmed: [1545256](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1545256/).
14. Thompson DF, Davis TW. The addition of antibiotics to fibrin glue. *South Med J*. 1997; 90(7): 681–684, doi: [10.1097/00007611-199707000-00005](https://doi.org/10.1097/00007611-199707000-00005), indexed in Pubmed: [9225887](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9225887/).
15. Mosesson MW. Fibrinogen and fibrin structure and functions. *J Thromb Haemost*. 2005; 3(8): 1894–1904, doi: [10.1111/j.1538-7836.2005.01365.x](https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01365.x), indexed in Pubmed: [16102057](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16102057/).
16. Biscola NP, Cartarozzi LP, Ulian-Benitez S, et al. Multiple uses of fibrin sealant for nervous system treatment following injury

- and disease. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis.* 2017; 23(13), doi: [10.1186/s40409-017-0103-1](https://doi.org/10.1186/s40409-017-0103-1), indexed in Pubmed: [28293254](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28293254/).
17. Tan ES, Wang H, Lua GW, et al. Fibrin glue spray as a simple and promising method to prevent bleeding after gastric endoscopic submucosal dissection. *Dig Surg.* 2016; 33(6): 455–461, doi: [10.1159/000446252](https://doi.org/10.1159/000446252), indexed in Pubmed: [27220883](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27220883/).
 18. Noori A, Ashrafi SJ, Vaez-Ghaemi R, et al. A review of fibrin and fibrin composites for bone tissue engineering. *Int J Nanomedicine.* 2017; 12: 4937–4961, doi: [10.2147/IJN.S124671](https://doi.org/10.2147/IJN.S124671), indexed in Pubmed: [28761338](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28761338/).
 19. Zhibo X, Miaobo Z. Effect of sustained-release lidocaine on reduction of pain after subpectoral breast augmentation. *Aesthet Surg J.* 2009; 29(1): 32–34, doi: [10.1016/j.asj.2008.10.008](https://doi.org/10.1016/j.asj.2008.10.008), indexed in Pubmed: [19233003](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19233003/).
 20. Kitajiri S, Tabuchi K, Hiraumi H, et al. Relief of post-tonsillectomy pain by release of lidocaine from fibrin glue. *Laryngoscope.* 2001; 111(4 Pt 1): 642–644, doi: [10.1097/00005537-200104000-00015](https://doi.org/10.1097/00005537-200104000-00015), indexed in Pubmed: [11359133](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11359133/).
 21. Ao Q, Wang S, He Q, et al. Fibrin Glue/Fibronectin/Heparin-Based Delivery System of BMP2 Induces Osteogenesis in MC3T3-E1 cells and bone formation in rat calvarial critical-sized defects. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2020; 12(11): 13400–13410, doi: [10.1021/acsami.0c01371](https://doi.org/10.1021/acsami.0c01371), indexed in Pubmed: [32091872](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32091872/).
 22. Deller RC, Richardson T, Richardson R, et al. Artificial cell membrane binding thrombin constructs drive in situ fibrin hydrogel formation. *Nat Commun.* 2019; 10(1): 1887, doi: [10.1038/s41467-019-09763-0](https://doi.org/10.1038/s41467-019-09763-0), indexed in Pubmed: [31015421](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31015421/).
 23. Ozaki S, Saito A, Nakaminami H, et al. Comprehensive evaluation of fibrin glue as a local drug-delivery system—efficacy and safety of sustained release of vancomycin by fibrin glue against local methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *J Artif Organs.* 2014; 17(1): 42–49, doi: [10.1007/s10047-013-0746-9](https://doi.org/10.1007/s10047-013-0746-9), indexed in Pubmed: [24292855](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24292855/).
 24. Shin DW, Sohn MJ, Cho CR, et al. Evaluation of cumulative and conditional antibiotic release from vancomycin-embedded fibrin sealant and its antibacterial activity : an in vitro study. *J Korean Neurosurg Soc.* 2020; 63(1): 45–55, doi: [10.3340/jkns.2019.0161](https://doi.org/10.3340/jkns.2019.0161), indexed in Pubmed: [31916426](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31916426/).
 25. Mohamad SH, Barnes M, Jones S, et al. A new technique using fibrin glue in the management of auricular hematomata. *Clin J Sport Med.* 2014; 24(6): e65–e67, doi: [10.1097/JSM.0000000000000095](https://doi.org/10.1097/JSM.0000000000000095), indexed in Pubmed: [24699189](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24699189/).
 26. Rubalskii E, Ruemke S, Salmoukas C, et al. Fibrin glue as a local drug-delivery system for bacteriophage PA5. *Sci Rep.* 2019; 9(1): 2091, doi: [10.1038/s41598-018-38318-4](https://doi.org/10.1038/s41598-018-38318-4), indexed in Pubmed: [30765740](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30765740/).
 27. Spicer PP, Mikos AG. Fibrin glue as a drug delivery system. *J Control Release.* 2010; 148(1): 49–55, doi: [10.1016/j.jconrel.2010.06.025](https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2010.06.025), indexed in Pubmed: [20637815](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20637815/).
 28. Cassaro CV, Justulin LA, de Lima PR, et al. Fibrin biopolymer as scaffold candidate to treat bone defects in rats. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis.* 2019; 25: e20190027, doi: [10.1590/1678-9199-JVA-TITD-2019-0027](https://doi.org/10.1590/1678-9199-JVA-TITD-2019-0027), indexed in Pubmed: [31723344](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31723344/).
 29. Evans LA, Morey AF. Current applications of fibrin sealant in urologic surgery. *Int Braz J Urol.* 2006; 32(2): 131–141, doi: [10.1590/s1677-55382006000200002](https://doi.org/10.1590/s1677-55382006000200002), indexed in Pubmed: [16650289](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16650289/).
 30. Mooney E, Loh C, Pu LLQ, et al. ASPSP/PSEF technology assessment committee. The use of fibrin glue in plastic surgery. *Plast Reconstr Surg.* 2009; 124(3): 989–992, doi: [10.1097/PRS.0b013e3181b039a3](https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3181b039a3), indexed in Pubmed: [19730324](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19730324/).
 31. Currie LJ, Sharpe JR, Martin R. The use of fibrin glue in skin grafts and tissue-engineered skin replacements: a review. *Plast Reconstr Surg.* 2001; 108(6): 1713–1726, doi: [10.1097/00006534-200111000-00045](https://doi.org/10.1097/00006534-200111000-00045), indexed in Pubmed: [11711954](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11711954/).
 32. Grossman JA, Capraro PA, Burneikis V. Minimizing complications in the use of fibrin sealant in aesthetic facial procedures. *Aesthet Surg J.* 2001; 21(1): 32–39, doi: [10.1067/maj.2001.113197](https://doi.org/10.1067/maj.2001.113197), indexed in Pubmed: [19331869](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19331869/).
 33. Butts CC, Sahawneh J, Duffy A, et al. Cost-benefit analysis of outcomes from the use of fibrin sealant for fixation of skin grafts in small-size burns compared to staples as historical controls: a retrospective review. *Ann Plast Surg.* 2015; 74(2): 173–175, doi: [10.1097/SAP.0000000000000397](https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000000397), indexed in Pubmed: [25590248](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25590248/).
 34. Mullens CL, Messa CA, Kozak GM, et al. To glue or not to glue? Analysis of fibrin glue for split-thickness skin graft fixation. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2019; 7(5): e2187, doi: [10.1097/GOX.0000000000002187](https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000002187), indexed in Pubmed: [31333930](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31333930/).
 35. Sian TS, Herrod PJJ, Blackwell JEM, et al. Fibrin glue is a quick and effective treatment for primary and recurrent pilonidal sinus disease. *Tech Coloproctol.* 2018; 22(10): 779–784, doi: [10.1007/s10151-018-1864-4](https://doi.org/10.1007/s10151-018-1864-4), indexed in Pubmed: [30413996](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30413996/).
 36. Kouketsu A, Shimizu Y, Nogami S, et al. Wound healing effect of autologous fibrin glue and polyglycolic acid sheets in a rat back skin defect model. *Transfus Apher Sci.* 2021; 60(4): 103144, doi: [10.1016/j.transci.2021.103144](https://doi.org/10.1016/j.transci.2021.103144), indexed in Pubmed: [33893027](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33893027/).
 37. Choi BJo, Jeong WJ, Lee SC. Fibrin glue versus staple mesh fixation in single-port laparoscopic totally extraperitoneal inguinal hernia repair: A propensity score-matched analysis. *Int J Surg.* 2018; 53: 32–37, doi: [10.1016/j.ijssu.2018.01.029](https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2018.01.029), indexed in Pubmed: [29410137](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29410137/).
 38. Ceylan S, Erdoğan C, Sozen T, et al. The Fibrin Glue Application enhances surgical success rate in endonasal endoscopic dacryocystorhinostomy with lacrimal sac preservation. *Ear, Nose & Throat Journal.* 2019; 100(5 suppl), doi: [10.1177/0145561319882123](https://doi.org/10.1177/0145561319882123), indexed in Pubmed: [31625404](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31625404/).
 39. Vossoughinia H, Zarringhalam MA, Hamidi Alamdari D, et al. Fibrin glue in postlaryngectomy fistula—a case report. *Iran J Otorhinolaryngol.* 2020; 32(109): 113–119, doi: [10.22038/ijorl.2019.38563.2366](https://doi.org/10.22038/ijorl.2019.38563.2366), indexed in Pubmed: [32219078](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32219078/).
 40. Demirel S, Yalvac ME, Tapsin S, et al. Tooth replantation with adipose tissue stem cells and fibrin sealant: microscopic analysis of rat's teeth. *Springerplus.* 2016; 5(1): 656, doi: [10.1186/s40064-016-2263-9](https://doi.org/10.1186/s40064-016-2263-9), indexed in Pubmed: [28443212](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28443212/).
 41. Kim JiS, Kim DH, Jeon EJ, et al. A case of nasopharyngeal angiofibroma removed using a minimally invasive endoscopic endonasal technique. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne.* 2018; 13(4): 551–555, doi: [10.5114/wiitm.2018.75862](https://doi.org/10.5114/wiitm.2018.75862), indexed in Pubmed: [30524630](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30524630/).
 42. Chan S, Gole GA, Lee GA. Amniotic membrane-covered conformer and fibrin glue for toxic epidermal necrolysis. *Cornea.* 2021; 40(4): 525–528, doi: [10.1097/ICO.0000000000002591](https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000002591), indexed in Pubmed: [33881813](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33881813/).
 43. Montano N, Giordano M, Caccavella VM, et al. Hemopatch® with fibrin glue as a dural sealant in cranial and spinal surgery. A technical note with a review of the literature. *J Clin Neurosci.* 2020; 79: 144–147, doi: [10.1016/j.jocn.2020.07.011](https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.07.011), indexed in Pubmed: [33070884](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33070884/).
 44. Yan Z, Wei J, Wu W, et al. Embolization and sclerotherapy of maxillofacial arteriovenous malformations with the use of fibrin glue combined with pingyangmycin. *Oral Surg Oral Med*

- Oral Pathol Oral Radiol. 2020; 130(1): 25–31, doi: [10.1016/j.oooo.2020.02.003](https://doi.org/10.1016/j.oooo.2020.02.003), indexed in Pubmed: [32493683](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32493683/).
45. Kawashima M, Kohno T, Fujimori S, et al. Feasibility of autologous fibrin glue in general thoracic surgery. *J Thorac Dis.* 2020; 12(3): 484–492, doi: [10.21037/jtd.2020.01.01](https://doi.org/10.21037/jtd.2020.01.01), indexed in Pubmed: [32274115](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32274115/).
 46. Berger J, Gilhooly J. Fibrin glue treatment of persistent pneumothorax in a premature infant. *The Journal of Pediatrics.* 1993; 122(6): 958–960, doi: [10.1016/s0022-3476\(09\)90028-2](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(09)90028-2).
 47. Drovandi L, Cianchi I, Pratesi S, et al. Fibrin glue pleurodesis for pneumothorax in extremely preterm infants: a case report and literature review. *Ital J Pediatr.* 2018; 44(1): 91, doi: [10.1186/s13052-018-0533-6](https://doi.org/10.1186/s13052-018-0533-6), indexed in Pubmed: [30107847](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30107847/).
 48. Jung YMi, Park CW, Park JS, et al. Application of tissue engineering and regenerative medicine in prelabor rupture of membranes: a review of the current evidence. *Reprod Sci.* 2021; 28(6): 1774–1784, doi: [10.1007/s43032-021-00525-2](https://doi.org/10.1007/s43032-021-00525-2), indexed in Pubmed: [33847975](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33847975/).
 49. Ho KL, Witte M, Bird E, et al. Fibrin glue assisted 3-suture vasovasostomy. *J Urol.* 2005; 174(4 Part 1): 1360–1363, doi: [10.1097/01.ju.0000173941.87775.35](https://doi.org/10.1097/01.ju.0000173941.87775.35).

Diagnosics and treatment of prolonged menstrual bleedings in girls with von Willebrand disease

Paweł Łaguna¹ , Andrzej Mital² 

¹Department of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantology Medical University of Warsaw

²Department of Haematology and Transplantology, Medical University of Gdańsk

Summary

Von Willebrand disease (VWD) is the most common inherited bleeding disorder which often remains undiagnosed despite pronounced symptoms such as recurrent nose and gum bleeds, easy bruising and prolonged menstrual bleedings [1, 2]. Acute anemia related to blood loss and iron deficiency is one of the most common consequences of VWD.

In this paper we present cases of teenager and adult women who suffered from prolonged bleeds despite antifibrinolytic agents and hormonal treatment. This led to acute anemia which required multiple transfusions of red blood cell concentrate. The observed symptoms prompted extended diagnostics which led to VWD. Following implementation of periodic prophylaxis with VWF/FVIII concentrate the symptoms were alleviated.

Key words: von Willebrand disease, VWD, prolonged menses, bleeding prophylaxis

J. Transf. Med. 2021; 14: 238–241

Introduction

Von Willebrand disease (VWD) is the most common congenital bleeding disorder with an incidence rate of 0.6–1.3% in the general population. The symptomatic form occurs less frequently, i.e. in about 0.01% of the population [3–5]. The cause of VWD is a genetically determined autosomal dominant or recessive inherited quantitative or qualitative deficiency of plasma von Willebrand factor (VWF). This plasma protein produced by endothelial cells and megakaryocytes is composed of various size multimers of approximately 12 hour half-life (9–15 h). The symptoms of VWD are associated with impaired primary haemostasis (platelet adhesion to the endothelium) as well as secondary haemostasis (reduced factor VIII activity in plasma).

There are 3 major types of VWD: Type 1, Type 2, and Type 3.

- Type 1 — mild form (occurs in approx. 75% of patients) associated with moderate quantitative VWF deficiency: lower ristocetin cofactor activity (VWF:RCo) relative to VWF antigen level (VWF: Ag) and VWF-GPIIb interactions.
- Type 2 — moderate form (occurs in 20–25% of patients). A qualitative defect with no change in plasma VWF levels but characterized by structural and functional defects of VWF. It is further sub-divided into four types (2A, 2B, 2M, and 2N) that differ with regard to the type of VWF dysfunction.
 - 2A — characterized by a decreased VWF mediated platelet adhesion due to structural VWF deficiency;

Correspondence address: prof. dr hab. n. med Paweł Łaguna, Department of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantology Medical University of Warsaw, 63a Żwirki i Wigury St., 02–091 Warszawa, phone/fax 22 317 96 21, e-mail: plaguna@wum.edu.pl

Translation: mgr Krystyna Dudziak

This article is available in open access under Creative Common Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) license, allowing to download articles and share them with others as long as they credit the authors and the publisher, but without permission to change them in any way or use them commercially.

- 2B — characterized by pathologically increased VWF — platelet affinity/interactions;
 - 2N — characterized by a marked decline in the binding affinity for factor VIII (reduced binding of VWF to factor VIII);
 - 2M — characterized by a decline in the binding affinity for platelets (reduced binding of VWF to platelets).
- Type 3 — the rarest and the most severe form. It is caused by recessive mutation which leads to undetectable VWF levels and low levels of factor VIII.

The most common laboratory screening assays for VWD are:

- Closure time (PFA 100/200 — Platelet Function Analyzer);
- VWF antigen level (vWF:Ag);
- VWF ristocetin cofactor activity (vWF: RCo);
- VWF collagen binding test (vWF:CB);
- activated partial thromboplastin time (APTT);
- factor VIII coagulant activity (FVIII:C);
- increasingly common are assays that directly evaluate VWF-GPIIb interactions (VWF binding to the GPIIb receptor on platelets).

Specific assays of VWF function are required to clarify the type of VWD in order to facilitate optimal treatment of affected patients. To differentiate between type 1 and type 2 VWD it is helpful to assess VWF: RCo/vWF: Ag or VWF: CB/vWF: Ag ratio. Typically, a ratio < 0.7 is indicative of VWD type 2. It is also advisable to perform analysis of vWF multimers. Confirmatory testing for type 2B involves low-dose ristocetin-induced platelet aggregation tests (LD-RIPA) and genetic tests. VWF: Factor VIII binding activity test is required if type 2N is suspected [1–5].

Currently, there are two recommended options to guide VWD therapy and prophylaxis:

- desmopressin (DDAVP; 1-desamino-8-D-arginine vasopressin);
- VWF concentrates, if DDAVP is contraindicated, ineffective or treatment must be extended/continued [7].

Replacement therapy relies on concentrates of both factor VIII and VWF which differ with regard to VWF: RCo/FVIII ratio and content of high-molecular-weight VWF multimers. Most effective are concentrates with VWF: RCo/FVIII ratio of > 1 . For many years now Haemate P has been considered a gold standard in the treatment of VWD. It is a plasma-derived concentrate with the 2.4 ratio of von Willebrand factor (vWF:RCo) to factor VIII and the high-molecular-weight multimer content comparable to that in human plasma [1].

Haemate P has been used with high efficacy and safety in management of bleeding, preparation for surgery as well as in perimenstrual prophylaxis.

The paper presents three teenager VWD cases (2 × type 2 and 1 × type 3) as well as 2 cases of adult women suffering from prolonged bleeds despite antifibrinolytic and hormonal treatment. They required multiple red blood cell (RBC) transfusions and iron supplementation due to acute anemia.

All three teenagers were on a 2–3 day prophylaxis with Haemate P administered during menstruation which led to marked reduction of bleeding frequency and stabilization of hemoglobin (Hb) levels. No supplementary RBC transfusions were required.

Case 1

A 14.5-year old with VWD and no family history of bleeding disorders. First bruising symptoms occurred at 9 months. At the age of 3 she suffered from tongue laceration/injury accompanied by difficult-to-control severe bleeding. The results of platelet and plasma tests (APTT, INR) were within normal. At 13, she experienced heavy menstrual bleeding. Coagulation tests (APTT, INR, fibrinogen) were normal. Multiple RBC transfusions were performed due to recurrent acute anemization (Hb 5–6 g%). Hormonal treatment proved ineffective so extended diagnostics towards VWD was launched. Type 2 VWD was recognized (factor VIII level — 51%, vWF: RCo 14.5%, vWF: Ag — 18.3%). After discontinuation of hormonal therapy, prophylactic Haemate P treatment was introduced at a dose of 40 IU/kg body weight during the first 3 period days.

As result, menstruation became normal and prolonged massive bleeds leading to anemization and multiple RBC transfusions were prevented.

Case 2

A 14-year-old with heavy periods observed during 6 months prior to hospitalization. Hormonal treatment proved ineffective and diagnostics led to VWD type 2; laboratory tests (factor VIII — 61.50%, VWF: RCo 20.80%, VWF: Ag — 36.30%). Prophylactic Haemate P treatment was introduced during the first 2 days of the period. Menstruation became normal.

Case 3

A 16-year-old diagnosed with VWD type 3 in the first year of life. Positive family history for VWD type 3 (brother and sister). The first symptoms (easy bruising) were observed in the 7th

month. Following frequent episodes of epistaxis and two joint bleeds to the right ankle, VW/FVIII concentrate treatment on demand was introduced. Since the first menstruation, there were reports of prolonged bleeding and acute anemia. Coagulation tests revealed: factor VIII activity — 4.8%, VWF: RCo < 3.0%, VWF: Ag < 10%.

Haemate P prophylactic treatment was introduced on 1st day of each period and continued for the next 3 menstruation days at a dose of 40 IU/kg body weight. Menstrual bleeding became normal.

Case 4

A 18-year-old woman with symptoms of a bleeding disorder since childhood (easy bruising, prolonged bleeds following injury or tooth extraction). Negative family history of bleeding disorders. Since 14, profuse menstruation bleeds, menorrhagia leading to acute iron-deficiency anemia (hemoglobin level ca 6 g/dl). Antifibrinolytic agents and etamsylate were ineffective as was oral iron supplementation. Moreover, the patient was diagnosed with celiac disease and irritable bowel syndrome (IBS). Parenteral iron therapy was poorly tolerated, and she required antihistamine and glucocorticosteroid premedication. Laboratory diagnostics for bleeding disorders was not initiated until the age of 16. Tests revealed APTT up to 45 s, occlusion time (PFA 100), col/epi up to 200 s, col/ADP up to 198 s. Diagnostics for VWD followed (vWF: RCo — 15%, vWF: Ag — 24%, VIII — 42%, the vWF: RCo/vWF: Ag index was 0.6). VWD type 2 was confirmed. The subtype was not determined as VWF multimeter analysis could not be performed. The DDAVP trial (Minirin 0.3 µg/kg iv) proved exceptionally positive and resulted in a > 200% increase in VWF activity and VWF antigen as well as normalization of occlusion time in the PFA-100 apparatus. Unfortunately, the response to desmopressin was unsatisfactory and the patient manifested tachycardia, skin redness, and water retention. DDAVP was not recommended/indicated. Despite poor tolerance, the patient still required parenteral iron therapy. At 17, prophylactic treatment with intravenous Haemate P at dose of 40 IU/kg bw. was administered from the 1st to the last menstruation day (4 days on average). The effect proved satisfactory; menstrual bleeding became normal. Tranexamic acid and etamsylate were discontinued. Currently, blood parameters are normal (Hgb 13.1 g/dl, MCV 86 fl), the patient however requires intravenous administration of 200 mg of iron every 4 months due to comorbidities, The

prophylactic treatment markedly improved the patient's comfort of life.

Case 5

A 19-year-old woman with symptoms of easy bruising and heavy menstrual bleeding. Since the first period, she required multiple RBC transfusions but no assays to diagnose bleeding disorder had ever been performed. At 17, she was admitted to the Hematology Department of the Medical University of Gdańsk. Decreased factor VIII activity (15%), prolonged closure time > 300 s (PFA-100 analyzer), vWF: Ag — 87%, APTT 54 s were determined. No inhibitor was detected. vWF:Factor VIII binding test was negative. VWD type 2N was diagnosed. A DDAVP trial was performed and normalization of clotting parameters occurred. Blood count parameters were within normal range. No RBC transfusions or iron supplementation/substitution were required. Perimenstrual prophylaxis with VWF/FVIII concentrate (Haemate P) was recommended due to intolerance to desmopressin.

Discussion

The origins of prophylactic treatment for patients with congenital coagulation disorders date back to 1958, when prof. I.M. Nilsson et al. launched prophylaxis with coagulation factor concentrates in severe hemophilia patients at the Malmö University Hospital [6]. In the years that followed, the doses of coagulation factor were increased, and the intervals between successive administrations were modified for better treatment outcome [5]. The next step proposed by P. Petrini was administration of factor VIII concentrates to 1 and 2-year-old children with hemophilia. The experience of Swedish hemophilia centers served as basis for development of guidelines for prophylactic treatment of children aged 1–2 years with the aim of keeping factor VIII and IX activity at the level > 1%. Evidence-based guidelines were issued in 1994 by MASAC (Medical and Scientific Advisory Council) and National Hemophilia Foundation. Drawing from the experience with hemophilia patients, a prophylactic treatment program for VWD patients was launched at the Malmö University Hospital and Karolinska University Hospital in Stockholm.

The inclusion criteria for the study were: VWF ristocetin cofactor activity (VWF: RCo) < 8% and factor FVIII activity (FVIII: C) < 10%. The age of patients ranged from 3–65 years [7].

Most adult patients were on prophylactic treatment for a minimum of 10 years, and 18 children were prophylactically treated for more than 5 years. The study group consisted of: 28 patients with VWD type 3, 4 patients with type 2B, 2 with type 2A and 1 with type 1.

The mean age of patients < 18 eligible for prophylaxis was 4 (2–13). For 17 adult patients (> 15) the mean age at the start of prophylaxis was 27 (3–57). The main indications for prophylactic therapy were: epistaxis/oral bleeding, gastrointestinal (GI) bleeding, bleeding in joints and menorrhagia. Prophylaxis for younger patients was usually indicated due to mucocutaneous bleeding; for older patients, after bleeding into joints and arthropathy. Until the mid-1980s, substitution therapy for patients with coagulation disorders was based on antihemophilic plasma fraction C-I which is of higher yield and purity than cryoprecipitate. During administration of fraction C-I blood group matching did not apply. Since then, VWF/FVIII concentrates (Haemate P) have been in use for VWD prophylaxis.

Doses of the medicinal product ranged from 12–50 IU/kg bw (24 IU/kg on average) administered intravenously 1–3 times a week for several years.

The study demonstrated that long-term prophylactic treatment is indicated for most patients with VWD type 3 and type 2 depending on the clinical context. Early start of prophylactic treatment (at the age of 5), may prevent arthritis and encourage/promote normal growth. The significance of VWD prophylaxis for heavy and frequent bleeding episodes has also been confirmed by 2021 recommendations of ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) and WFH (World Federation of Hemophilia) [8].

The above cases are presented to draw attention to such common VWD symptoms as heavy menstrual bleeding and recurrent nosebleeds which occur both in teenagers and adult women. Prophylactic treatment with VWF/FVIII concentrates (Haemate P) significantly reduces bleeding frequency and contributes to stabilization of hemoglobin concentration. There is no need for supplementary RBC transfusions and the patient's quality of life is much improved.

References

1. Mital A. Haemate P – zastosowanie w profilaktyce i leczeniu krwawień w chorobie von Willebranda oraz indukcji immunotolerancji w hemofilii A powikłanej inhibitorem. *Acta Haematol Pol.* 2017; 48(2): 125–129, doi: [10.1016/j.achaem.2017.05.002](https://doi.org/10.1016/j.achaem.2017.05.002).
2. Zdziarska J, Chojnowski K, Klukowska A, et al. Postępowanie w chorobie von Willebranda. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów 2008. *Med Prakt (wyd. spec.)*. 2008: 12.
3. James PD, Connell NT, Ameer B, et al. 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood Adv.* 2021; 5(1): 280–300.
4. Ragni MV, Machin N, Malec LM, et al. Von Willebrand factor for menorrhagia: a survey and literature review. *Haemophilia*. 2016; 22(3): 397–402, doi: [10.1111/hae.12898](https://doi.org/10.1111/hae.12898), indexed in Pubmed: [26843404](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26843404/).
5. Elbatarny M, Mollah S, Grabel J, et al. Normal range of bleeding scores for the ISTH-BAT: adult and pediatric data from the merging project. *Haemophilia*. 2014; 20(6): 831–835, doi: [10.1111/hae.12503](https://doi.org/10.1111/hae.12503), indexed in Pubmed: [25196510](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25196510/).
6. Nilsson IM, Blomback M, Blomback B. v. Willebrand's disease in Sweden; its pathogenesis and treatment. *Acta Med Scand.* 1959; 164: 263–278, indexed in Pubmed: [14427267](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14427267/).
7. Berntorp E, Petrini P. Long-term prophylaxis in von Willebrand disease. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2005; 16 (Suppl. 1): S23–S26, doi: [10.1097/01.mbc.0000167659.23262.18](https://doi.org/10.1097/01.mbc.0000167659.23262.18), indexed in Pubmed: [15849523](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15849523/).
8. Connell NT, Flood VH, Brignardello-Petersen R, et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease. *Blood Adv.* 2021; 5(1): 301–325, doi: [10.1182/bloodadvances.2020003264](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003264), indexed in Pubmed: [33570647](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33570647/).

Krwotoczne miesiączki a postępowanie w przypadku dziewczynek z chorobą von Willebranda

Paweł Łaguna¹, Andrzej Mital²

¹Katedra i Klinika Onkologii, Hematologii Dziecięcej, Transplantologii Klinicznej i Pediatrii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

²Klinika Hematologii i Transplantologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Łaguna P, Mital A. Diagnostics and treatment of prolonged menstrual bleedings in girls with von Willebrand disease. *J Trans Med* 2021; 14 (4): 238–241. DOI: 10.5603/JTM.2021.0009.

Należy cytować wersję pierwotną.

Streszczenie

Choroba von Willebranda jest najczęstszą wrodzoną skazą krwotoczną, często nierozpoznaną, mimo występujących u pacjentów objawów, takich jak nawracające krwawienia z nosa i dziąseł, łatwe siniaczenie oraz przedłużone krwawienia miesięczne. Z uwagi na krwawienia jedną z częstych konsekwencji choroby von Willebranda jest znaczna niedokrwistość z powodu utraty krwi i niedoboru żelaza.

Poniżej przedstawiono opisy przypadków nastolatek i kobiet dorosłych, u których pomimo terapii lekami antyfibrynolitycznymi i lekami hormonalnymi dochodziło do długotrwałych krwawień i w konsekwencji do głębokiej niedokrwistości wymagającej wielokrotnych transfuzji koncentratu krwinek czerwonych. Objawy te skłoniły lekarzy do rozszerzenia diagnostyki i rozpoznania choroby von Willebranda. Włączenie okresowej profilaktyki koncentratem zawierającym czynnik von Willebranda/VIII doprowadziło do złagodzenia dolegliwości lub ich ustąpienia.

Słowa kluczowe: choroba von Willebranda, krwotoczna miesiączka, profilaktyka krwawień

J. Transf. Med. 2021; 14: 242–246

Wstęp

Choroba von Willebranda (vWD, *von Willebrand disease*) jest najczęstszą wrodzoną skazą krwotoczną, często nierozpoznaną, mimo występujących u pacjentów objawów, takich jak nawracające krwawienia z nosa i dziąseł, łatwe siniaczenie oraz przedłużone krwawienia miesięczne [1, 2]. Jej częstość występowania w populacji ogólnej wynosi

0,6–1,3%, jednak jej postać objawowa występuje znacznie rzadziej, tj. u około 0,01% populacji [3–5]. Przyczyną vWD jest genetycznie uwarunkowany, dziedziczony w sposób autosomalny dominujący lub recesywny, ilościowy lub jakościowy niedobór osoczonego czynnika von Willebranda (vWF, *von Willebrand factor*). Czynnikiem ten, produkowany przez komórki śródbłonna i megakariocyty, jest białkiem zbudowanym z różnej wielkości multimerów

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Paweł Łaguna, Katedra i Klinika Onkologii, Hematologii Dziecięcej, Transplantologii Klinicznej i Pediatrii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Żwirki i Wigury 63a, 02–091 Warszawa, tel./faks: +22 317 96 21, e-mail: plaguna@wum.edu.pl

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

o czasie półtrwania wynoszącym około 12 godzin (9–15 h). Objawy vWD są związane z upośledzeniem hemostazy pierwotnej (adhezja płytek krwi do śródbłonna), jak również hemostazy wtórnej (obniżenie aktywności czynnika VIII w osoczu).

Wyróżnia się trzy typy choroby von Willebranda:

- typ 1 — postać łagodna (występuje u ok. 75% wszystkich chorych). Ta postać choroby wiąże się z niedoborem vWF (obniżenie stężenia antygeny vWF — vWF:Ag) i związanym z tym spadkiem aktywności vWF jako kofaktora ryostocetyny (vWF:RCo) lub spadkiem aktywności vWF związanej z receptorem Ib płytek krwi przy prawidłowej funkcji vWF;
- typ 2 — postać umiarkowana (20–25%). Jest to defekt jakościowy vWF, który dzieli się na cztery podtypy, różniące się rodzajem zaburzenia funkcji vWF:
 - podtyp 2A — zaburzenia łączenia vWF i płytek krwi z powodu wady struktury vWF,
 - podtyp 2B — zwiększenie powinowactwa vWF do płytek krwi,
 - podtyp 2N — osłabienie wiązania vWF z czynnikiem VIII,
 - podtyp 2M — osłabienie zdolności łączenia się vWF z płytkami krwi;
- typ 3 — postać ciężka. Występuje najrzadziej. Jest to najcięższa postać choroby. U chorych stwierdza się śladową ilość vWF we krwi (czasami niewykrywalną) oraz niskie stężenie czynnika VIII.

W diagnostyce laboratoryjnej vWD najczęściej wykonuje się następujące badania:

- czas okluzji (aparat do badania funkcji płytek [PFA-100/200, *platelet function analyzer*]);
- stężenie vWF (vWF:Ag);
- aktywność vWF (vWF:RCo);
- test wiązania vWF do kolagenu — vWF:CB;
- czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT, *activated partial thromboplastin time*);
- aktywność czynnika VIII;
- aktywność vWF związana z receptorem Ib płytek krwi (badanie wykonywane coraz częściej).

W celu różnicowania pomiędzy typem 1 i 2 choroby vWD określa się współczynnik vWF:RCo/vWF:Ag lub vWF:CB/vWF:Ag. Jako wyznacznik typu 2 choroby zwykle przyjmuje się wartość mniejszą niż 0,7. Można również wykonać analizę multimetrów vWF. Do potwierdzenia podtypu 2B służy badanie agregacji płytek krwi pod wpływem małego stężenia ryostocetyny (LD-RIPA), testy genetyczne, a przy podejrzeniu podtypu 2N konieczne jest wykonanie testu wiązania czynnika VIII przez vWF [1–5].

Aktualnie w leczeniu krwawień i w profilaktyce vWD stosowane są dwie opcje terapii:

- zastosowanie desmopresyny (DDAVP, *1-de-amino-8-D-arginine vasopresin*);
- zastosowanie koncentratów vWF w przypadku przeciwwskazań lub nieskuteczności DDAVP i przy konieczności wydłużenia terapii [7].

W leczeniu substytucyjnym stosuje się preparaty czynnika VIII (FVIII) zawierające vWF, które różnią się stosunkiem vWF:RCo/FVIII i zawartością dużych multimetrów vWF. Najskuteczniejsze są koncentraty, w których współczynnik vWF:RCo/FVIII przekracza 1. Metodą referencyjną w leczeniu i profilaktyce krwawień w chorobie von Willebranda jest zastosowanie Haemate P. Współczynnik vWF:RCo/FVIII w tym leku wynosi 2,4, a zawartość wielkocząsteczkowych multimetrów jest porównywalna z zawartością w ludzkim osoczu [1]. Lek ten jest szczególnie przydatny w leczeniu profilaktycznym, profilaktyce okołozabiegowej, jak również w tak zwanej profilaktyce okołomiesiączkowej.

Poniżej przedstawiono trzy opisy przebiegu vWD u nastolatków, dwóch z typem 2 i jednej z typem 3 choroby, a także u 2 kobiet powyżej 18. roku życia, u których pomimo terapii lekami antyfibrynolitycznymi oraz hormonalnymi dochodziło do długotrwałych krwawień, a w konsekwencji do głębokiej niedokrwistości wymagającej wielokrotnych transfuzji koncentratu krwinek czerwonych (KKCz) i preparatów żelaza.

U wszystkich nastolatków wprowadzenie okresowej (2-, 3-dniowej) profilaktyki w trakcie miesiączki z użyciem Haemate P doprowadziło do znacznego zmniejszenia częstości krwawień oraz stabilizacji stężenia hemoglobiny i tym samym wyłączenia konieczności transfuzji uzupełniającej KKCz.

Przypadek 1

Pierwszą opisywaną pacjentką z vWD jest obecnie 14,5-letnia dziewczynka. W wywiadzie rodzinnym nie zanotowano historii zaburzeń krzepnięcia. Pierwsze objawy siniaczenia wystąpiły u niej w 9. miesiącu życia. W wieku 3 lat po urazie języka wystąpiło znaczne, trudne do opanowania krwawienie. Wynik wykonanego w szpitalu badania podstawowego w kierunku skaz płytkowych i osoczowych (APTT, międzynarodowy współczynnik znormalizowany [INR, *international normalized ratio*]) był prawidłowy. W 13. roku życia u pacjentki wystąpiły masywne krwawienia miesiączkowe. Wyniki wielokrotnie wykonywa-

nych podstawowych badań układu krzepnięcia (APTT, INR, fibrynogen) okazały się prawidłowe. Dziewczynka z powodu nawracającej znacznej anemizacji (stężenie hemoglobiny 5–6 g/dl) wielokrotnie otrzymywała KKCz. W celu ograniczenia krwawień do terapii włączono leczenie hormonalne, które okazało się nieskuteczne. Skłoniło to lekarzy do rozszerzenia diagnostyki w kierunku vWD. Rozpoznano vWD typu 2 (czynnik VIII — 51%, vWF:RCo — 14,5%, vWF:Ag — 18,3%). Pozwoliło to na zakończenie terapii hormonalnej i włączenie leczenia profilaktycznego za pomocą Haemate P w dawce 40 jm./kg mc. czynnika von Willebranda podawanego przez pierwsze 3 dni miesiączki.

Leczenie z użyciem Haemate P pozwoliło na normalizację miesiączki i zapobiegło masywnym długotrwałym krwawieniom, a w ślad za tym anemizacji i potrzebie transfuzji KKCz.

Przypadek 2

Drugą z opisywanych chorych jest 14-letnia dziewczynka, u której 6 miesięcy przed hospitalizacją występowały bardzo obfite miesiączki. Ta pacjentka także była leczona lekami hormonalnymi bez efektu, co skłoniło lekarzy do diagnostyki w kierunku vWD. Na podstawie wyników badań laboratoryjnych (czynnik VIII — 61,50%, vWF:RCo — 20,80%, vWF:Ag — 36,30%) potwierdzono rozpoznanie vWD typu 2 i włączono profilaktycznie Haemate P przez pierwsze 2 dni miesiączki. Leczenie to spowodowało normalizację krwawień podczas menstruacji.

Przypadek 3

Trzecia z opisywanych pacjentek to obecnie 16-letnia dziewczynka z rozpoznaną w 1. roku życia vWD typu 3. Wywiad rodzinny był dodatni (brat i siostra chorują na vWD typu 3). Pierwsze objawy choroby (łatwe siniaczenie) pojawiły się w 7. miesiącu życia. Z powodu częstych krwawień z nosa i dwukrotnego wylewu do stawu skokowego prawego dziewczynka była leczona na żądanie za pomocą vWF/FVIII. Od pierwszej miesiączki obserwowano u niej przedłużone krwawienia i znaczną anemizację. Wyniki badań układu krzepnięcia były następujące: aktywność czynnika VIII — 4,8%, vWF:RCo < 3,0%, vWF:Ag < 10%.

Ze względu na przedłużone krwawienia miesięczne zdecydowano o włączeniu u pacjentki leczenia profilaktycznego za pomocą Haemate P od 1. dnia każdej miesiączki przez kolejne 3 dni

w dawce 40 jm./kg mc. czynnika von Willebranda. To postępowanie pozwoliło na uzyskanie normalizacji przebiegu krwawień miesięcznych.

Przypadek 4

Czwartą opisywaną pacjentką jest 18-letnia kobieta, która od dzieciństwa miała objawy skazy krwotocznej pod postacią podbiegnięć krwawych, długiego krwawienia po skaleczeniu czy po ekstrakcji zęba. Zanotowano negatywny wywiad rodzinny. Miesiączki od 14. roku życia były bardzo obfite, krwotoczne, doprowadzające do głębokiej niedokrwistości syderopenicznej, ze spadkiem stężenia hemoglobiny do 6 g/dl. Leki antyfibrynolityczne i etamsylat okazały się nieskuteczne. Substytucja doustnymi preparatami żelaza nie przyniosła efektu. Ponadto stwierdzono celiakię i zespół jelita drażliwego. Pacjentkę poddano parenteralnej terapii preparatami żelaza z bardzo złą tolerancją, a także premedykacji przed wlewem lekami antyhistaminowymi i glikokortykosteroidami. Diagnostykę w kierunku skazy krwotocznej rozpoczęto dopiero w 16. roku życia. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono wydłużenie APTT do 45 s, czasu okluzji (PFA-100) kol/epi do 200 s, kol/ADP do 198 s. Wdrożono diagnostykę w kierunku choroby von Willebranda (czynnik VIII — 42%, vWF:RCo — 15%, vWF:Ag — 24%, wskaźnik vWF:RCo/vWF:Ag — 0,6). Rozpoznano vWD typu 2. W związku z brakiem możliwości wykonania analizy multimetrów vWF nie określono podtypu choroby. Test z DDAVP (Minirin 0,3 µg/kg i.v.) był wybitnie dodatni — uzyskano wzrost aktywności i antygenu vWF powyżej 200% i normalizację czasu okluzji w aparacie PFA-100. Niestety tolerancja desmopresyny była bardzo zła. Wystąpiły tachykardia, zaczerwienienie skóry i retencja wody. W związku z powyższym nie zalecono stosowania DDAVP. Chora nadal wymagała parenteralnej terapii żelazem, mimo złej tolerancji. W 17. roku życia wdrożono profilaktykę koncentratem vWF od 1. dnia miesiączki do jej zakończenia (średnio 4 dni), podawano preparat Haemate P 40 jm./kg mc. w bolusie i.v. z bardzo dobrym efektem normalizacji krwawień miesięczkowych. Z powodu nieskuteczności kwasu traneksamowego i etamsylatu wstrzymano ich podaż. Aktualnie parametry morfologii są prawidłowe (stężenie hemoglobiny 13,1 g/dl, średnia objętość krwinek czerwonych 86 fl), ale z powodu chorób współistniejących pacjentka co około 4 miesiące wymaga dożylnego podania 200 mg żelaza. Po włączeniu profilaktyki komfort życia kobiety znacznie się poprawił.

Przypadek 5

Piątą opisywaną pacjentką jest 19-letnia kobieta z bardzo nasilonymi objawami skazy skórnej i bardzo obfitymi miesiączkami. Pomimo występowania objawów od dzieciństwa nie przeprowadzono u niej diagnostyki w kierunku skazy krwotocznej. Pacjentka od czasu pojawienia się miesiączek wielokrotnie wymagała przetoczeń KKCz. Do Poradni Hematologicznej Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku trafiła w wieku 17 lat. Wyniki badań wykazały obniżoną aktywność czynnika VIII (15%), wydłużony czas okluzji (> 300 s) w analizatorze do badania funkcji płytek (PFA-100), vWF:Ag równe 87%, APTT wynoszący 54 s. Wykluczono obecność inhibitora. Wykonano test wiązania czynnika VIII z vWF, a wynik potwierdził brak wiązania czynnika VIII z vWF. Rozpoznano podtyp 2N choroby von Willebranda. Wykonano test z DDAVP, uzyskując normalizację nieprawidłowych parametrów krzepnięcia. Parametry morfologii są obecnie w normie. Pacjentka nie wymaga przetoczeń KKCz i substytucji żelaza. Z powodu nietolerancji desmopresyny wskazane jest zastosowanie profilaktyki okołomiesiączkowej koncentratem czynnika von Willebranda z czynnikiem VIII (Haemate P).

Dyskusja

Początki leczenia profilaktycznego u chorych z wrodzonymi zaburzeniami krzepnięcia datuje się na 1958 rok, kiedy to profesor I.M. Nilsson wraz ze współpracownikami rozpoczęli w Szpitalu Uniwersyteckim w Malmö profilaktykę koncentratami czynników krzepnięcia u pacjentów z ciężką postacią hemofilii [6]. W kolejnych latach w celu poprawy wyników leczenia hemofilii zwiększono podawane dawki czynnika krzepnięcia, jak również dostosowywano odstępy między kolejnymi podaniami leku [5]. Kolejnym osiągnięciem, zaproponowanym przez P. Petrini, było rozpoczęcie podawania koncentratów czynnika VIII u rocznych i 2-letnich dzieci chorych na hemofilię. Doświadczenia ośrodków szwedzkich były podstawą do wprowadzenia w 1994 roku wytycznych *Medical and Scientific Advisory Council* (MASAC) oraz *State National Hemophilia Foundation* dotyczących stosowania profilaktyki u dzieci w wieku 1–2 lat w celu utrzymania aktywności czynników VIII i IX powyżej 1%. W tym okresie na podstawie doświadczeń w terapii chorych na hemofilię w Szpitalu Akademickim w Malmö i Karolina w Sztokholmie zaczęto stosować leczenie profilaktyczne u osób z chorobą von Willebranda.

W badaniu tym kryterium włączenia były aktywność kofaktora rystocetyny vWF (VWF:RCo) poniżej 8% i aktywność czynnika krzepnięcia VIII (FVIII:C) poniżej 10%. Leczenie to obejmowało chorych w wieku 3–65 lat [7].

Większość dorosłych pacjentów była leczona profilaktycznie przez co najmniej 10 lat, a 18 dzieci dłużej niż 5 lat. W badanej grupie było 28 pacjentów z 3 typem choroby von Willebranda, 4 osoby z typem 2B, 2 chorych z typem 2A oraz 1 pacjent z typem 1 vWD.

Wśród chorych w wieku poniżej 18 lat zakwalifikowanych do rozpoczęcia profilaktyki, rozpoczęli ją, gdy pacjenci mieli średnio 4 lata (zakres 2–13). U 17 starszych pacjentów (powyżej 15. rz.) średni wiek na początku profilaktyki wynosił 27 lat (zakres 3–57). Głównym wskazaniem do profilaktyki w badanej grupie były krwawienia z nosa i jamy ustnej, krwawienia do stawów, krwawienia z przewodu pokarmowego i krwotoki miesiączkowe. Młodszy pacjenci rozpoczynali zwykle profilaktykę z powodu krwawienia z błon śluzowych, starsi zaś z powodu krwawień do stawów z istniejącą artropatią. Do połowy lat 80. pacjenci byli leczeni frakcją C-I. Frakcja C-I należała do preparatów substytucyjnych, które były bardziej aktywne oraz lepiej oczyszczone niż krioprecypitat, a przy jej przetaczaniu nie obowiązywały zasady zgodności grup krwi. Od tego czasu koncentrat FVIII zawierający vWF (Haemate P) jest stosowany w profilaktyce choroby von Willebranda.

Dawki tego leku wahały się od 12 do 50 j.m./kg mc. czynnika VIII (średnio 24 j.m./kg), były podawane i.v. 1–3 razy w tygodniu przez okres kilku lat.

Wyniki tych badań pozwoliły na stwierdzenie, że długotrwałe leczenie profilaktyczne pacjentów z vWD jest uzasadnione u większości chorych z typem 3, a także u osób z typem 2, w zależności od obrazu klinicznego choroby. Rozpoczynając profilaktykę we wczesnym wieku (np. 5 lat), można całkowicie zapobiec chorobom stawów, jednocześnie umożliwiając dzieciom normalny rozwój. Zasadność profilaktyki w vWD u pacjentów, u których występują ciężkie i częste krwawienia, potwierdzono także w wytycznych *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) oraz zaleceniach Światowego Stowarzyszenia Chorych na Hemofilię (WFH, *World Federation of Hemophilia*) z 2021 roku [8].

Powyższe przypadki zostały przedstawione, aby zwrócić uwagę na często występujące u nastolatków oraz kobiet dorosłych objawy vWD, takie jak obfite krwawienia miesiączkowe czy też nawracające krwawienia z nosa. Zastosowanie

profilaktyki czynnikami krzepnięcia zawierającymi vWF prowadzi u tych pacjentek do znacznego zmniejszenia częstości krwawień i stabilizacji stężenia hemoglobiny. Konsekwencją takiego postępowania jest również brak konieczności transfuzji uzupełniającej KKCz.

Nie bez znaczenia jest także poprawa jakości życia pacjentów z chorobą von Willebranda uzyskana dzięki profilaktyce z użyciem Haemate P.

Piśmiennictwo

1. Mital A. Haemate P – zastosowanie w profilaktyce i leczeniu krwawień w chorobie von Willebranda oraz indukcji immunotolerancji w hemofilii A powikłanej inhibitorem. *Acta Haematol Pol.* 2017; 48(2): 125–129, doi: [10.1016/j.achaem.2017.05.002](https://doi.org/10.1016/j.achaem.2017.05.002).
2. Zdziarska J, Chojnowski K, Klukowska A, et al. Postępowanie w chorobie von Willebranda. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów 2008. *Med Prakt (wyd. spec.)*. 2008; 12.
3. James PD, Connell NT, Ameer B, et al. 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood Adv.* 2021; 5(1): 280–300.
4. Ragni MV, Machin N, Malec LM, et al. Von Willebrand factor for menorrhagia: a survey and literature review. *Haemophilia*. 2016; 22(3): 397–402, doi: [10.1111/hae.12898](https://doi.org/10.1111/hae.12898), indexed in Pubmed: 26843404.
5. Elbatarny M, Mollah S, Grabell J, et al. Normal range of bleeding scores for the ISTH-BAT: adult and pediatric data from the merging project. *Haemophilia*. 2014; 20(6): 831–835, doi: [10.1111/hae.12503](https://doi.org/10.1111/hae.12503), indexed in Pubmed: 25196510.
6. Nilsson IM, Blomback M, Blomback B. v. Willebrand's disease in Sweden; its pathogenesis and treatment. *Acta Med Scand.* 1959; 164: 263–278, indexed in Pubmed: 14427267.
7. Berntorp E, Petrini P. Long-term prophylaxis in von Willebrand disease. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2005; 16 (Suppl. 1): S23–S26, doi: [10.1097/01.mbc.0000167659.23262.18](https://doi.org/10.1097/01.mbc.0000167659.23262.18), indexed in Pubmed: 15849523.
8. Connell NT, Flood VH, Brignardello-Petersen R, et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease. *Blood Adv.* 2021; 5(1): 301–325, doi: [10.1182/bloodadvances.2020003264](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003264), indexed in Pubmed: 33570647.



dla lekarzy



dla pacjentów



dla studentów

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



książki



czasopisma



e-booki



**rabaty dla
stałych klientów**



sprzęt medyczny



**książki sprowadzane
na zamówienie**

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

www.ikamed.pl



**Od ponad 25 lat aktywnie uczestniczymy
w rozwoju nauki i edukacji medycznej**



wydajemy ponad 1200
publikacji oraz broszur



wydajemy
ponad 40 czasopism



organizujemy ponad
180 konferencji rocznie



udostępniamy ponad
8000 godzin filmów edukacyjnych



prowadzimy ponad
40 serwisów internetowych

**Zapraszamy do zapoznania się z różnorodną ofertą produktów
proponowanych przez Via Medica już teraz!**

www.viamedica.pl

Znajdź nas na

