

# Journal of Transfusion Medicine

ISSN 1689-6017  
e-ISSN 2080-1505

Rok 2022, tom 15, nr 1

## Inpatient recipients of packed red blood cells in a university medical center in Poland in 2018–2019

*Szpitalni biorcy koncentratu krwinek czerwonych w szpitalu uniwersyteckim w Polsce w latach 2018–2019*

Piotr F. Czempik, Aleksandra Spieć, Marta Oleksa, Dawid Wiśniewski, Łukasz J. Krzych

## Management of blood and blood components at the Cardinal Stefan Wyszyński National Institute of Cardiology

*Gospodarka krwią i jej składnikami w Narodowym Instytucie Kardiologii Stefana kardynała Wyszyńskiego*

Jarosław Kowal, Anna Lutyńska, Elżbieta Lachert

## Laboratory work-up of acquired hemophilia A

*Laboratoryjne aspekty rozpoznawania nabytej hemofilii A*

Edyta Odnoczek

## Laboratory work-up/diagnostics of acquired factor XI inhibitor

*Diagnostyka laboratoryjna nabytego inhibitora czynnika XI*

Teresa Iwaniec, Joanna Zdziarska, Tomasz Sacha

## Acquired hemophilia A secondary to rheumatoid arthritis

*Nabyta hemofilia A w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów*

Alan Majeranowski, Filip Lebedziński, Izabela Topolewska, Aleksandra Cegła, Damian Palus, Jakub Osowski, Andrzej Mital

## Selected items from the ISTH 2021 Congress

*Wirtualny Kongres ISTH 2021 — zagadnienia wybrane*

Magdalena Łętowska

## Thromboembolic events in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria — pathophysiology and new therapeutic options

*Powikłania zakrzepowo-zatorowe w nocnej napadowej hemoglobinurii — patofizjologia i nowe opcje terapeutyczne*

Jerzy Windyga

## COVID-19 versus venous thromboembolism: what is known after 2 years of pandemic?

*COVID-19 a żylna choroba zakrzepowo-zatorowa: co wiadomo po 2 latach pandemii?*

Jerzy Windyga

[https://journals.viamedica.pl/journal\\_of\\_transfusion\\_medicine](https://journals.viamedica.pl/journal_of_transfusion_medicine)



**Od 30 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](http://www.viamedica.pl)**

**Znajdź nas na**



# Journal of Transfusion Medicine

Rok 2022, tom 15, nr 1

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 Juszczński, Elżbieta Lachert, Ewa Lech-Marańda, Miquel Lozano (Hiszpania), Mario Muon (Portugalia), Edyta Odnoczek, 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](mailto:viamedica@viamedica.pl); [www.viamedica.pl](http://www.viamedica.pl)

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

## Adres Redakcji:

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

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

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

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

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

Czasopismo jest indeksowane w bazach CrossRef, EBSCO, Free Medical Journals, Google Scholar, Głównej Biblioteki Lekarskiej, Index Copernicus (80,52), Ministerstwa Edukacji i Nauki (20), Polskiej Bibliografii Naukowej, Ulrich's Periodicals Directory, WorldCat.





Roche

*Jego szlachetny dar*

*bezcenną pomocą dla niej*

**W Roche rozumiemy znaczenie szczególnej więzi pomiędzy dawcą a biorcą.**

Naszą siłą napędową jest nieustające dążenie do zapewnienia bezpiecznej krwi. Czerpiąc z postępu nauki, angażujemy się w rozwój nowych technologii i rozwiązań cyfrowych.

Jesteśmy jedynym na świecie dostawcą kompleksowych rozwiązań automatycznych łączących NAT, serologię oraz rozwiązania IT, przeznaczonych dla centrów krwiodawstwa i frakcjonatorów osocza. Naszym priorytetem są badania dawców krwi i ich zdrowie, co ma bezpośredni wpływ na zdrowie pacjentów.

---

*Value of diagnostics*

*Odwiedź naszą stronę [diagnostics.roche.com](https://diagnostics.roche.com)*

---

# Journal of Transfusion Medicine

2022, tom 15, nr 1

ISSN 1689-6017  
e-ISSN 2080-1505

## CONTENTS

### ORIGINAL ARTICLES

#### Inpatient recipients of packed red blood cells in a university medical center in Poland in 2018–2019

Piotr F. Czempik, Aleksandra Spień,  
Marta Oleksa, Dawid Wiśniewski,  
Łukasz J. Krzych .....1

#### Management of blood and blood components at the Cardinal Stefan Wyszyński National Institute of Cardiology

Jarosław Kowal, Anna Lutyńska,  
Elżbieta Lachert .....15

### REVIEW ARTICLE

#### Laboratory work-up of acquired hemophilia A

Edyta Odnoczko .....38

### CASE REPORTS

#### Laboratory work-up/diagnostics of acquired factor XI inhibitor

Teresa Iwaniec, Joanna Zdziarska,  
Tomasz Sacha .....49

#### Acquired hemophilia A secondary to rheumatoid arthritis

Alan Majeranowski, Filip Lebedziński,  
Izabela Topolewska, Aleksandra Cegła,  
Damian Palus, Jakub Osowski,  
Andrzej Mital.....57

## SPIS TREŚCI

### ARTYKUŁY ORYGINALNE

#### Szpitalni biorcy koncentratu krwinek czerwonych w szpitalu uniwersyteckim w Polsce w latach 2018–2019

Piotr F. Czempik, Aleksandra Spień,  
Marta Oleksa, Dawid Wiśniewski,  
Łukasz J. Krzych .....8

#### Gospodarka krwią i jej składnikami w Narodowym Instytucie Kardiologii Stefana kardynała Wyszyńskiego

Jarosław Kowal, Anna Lutyńska,  
Elżbieta Lachert .....26

### ARTYKUŁ POGLĄDOWY

#### Laboratoryjne aspekty rozpoznawania nabytej hemofilii A

Edyta Odnoczko .....43

### ARTYKUŁY KAZUISTYCZNE

#### Diagnostyka laboratoryjna nabytego inhibitora czynnika XI

Teresa Iwaniec, Joanna Zdziarska,  
Tomasz Sacha .....53

#### Nabyta hemofilia A w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów

Alan Majeranowski, Filip Lebedziński,  
Izabela Topolewska, Aleksandra Cegła,  
Damian Palus, Jakub Osowski,  
Andrzej Mital.....60

## CONGRESS REPORT

### **Selected items from the ISTH 2021 Congress**

Magdalena Łętowska .....63

## REPORTS

### **Thromboembolic events in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria — pathophysiology and new therapeutic options**

Jerzy Windyga.....67

### **COVID-19 versus venous thromboembolism: what is known after 2 years of pandemic?**

Jerzy Windyga.....71

## STRESZCZENIE KONGRESOWE

### **Wirtualny Kongres ISTH 2021 — zagadnienia wybrane**

Magdalena Łętowska .....65

## RAPORTY

### **Powikłania zakrzepowo-zatorowe w nocnej napadowej hemoglobinurii — patofizjologia i nowe opcje terapeutyczne**

Jerzy Windyga.....69

### **COVID-19 a żylna choroba zakrzepowo-zatorowa: co wiadomo po 2 latach pandemii?**

Jerzy Windyga.....73

# Inpatient recipients of packed red blood cells in a university medical center in Poland in 2018–2019

Piotr F. Czempik<sup>1</sup>, Aleksandra Spień<sup>2</sup>, Marta Oleksa<sup>2</sup>, Dawid Wiśniewski<sup>2</sup>,  
Łukasz J. Krzych<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Anaesthesiology and Intensive Care, Faculty of Medical Sciences in Katowice, Medical University of Silesia, Katowice, Poland

<sup>2</sup>Students' Scientific Society, Department of Anaesthesiology and Intensive Care, Faculty of Medical Sciences in Katowice, Medical University of Silesia, Katowice, Poland

## Summary

**Background:** Availability of epidemiologic data on recipients of packed red blood cells (RBCC) is crucial for demand planning and policy development in the blood supply and delivery system, as well as patient blood management (PBM). The obvious limitation of large databases is lack of specific clinical data. We aimed to assess inpatient recipients of RBCC in our institution in the years 2018–2019 to prepare a comprehensive institutional PBM program.

**Material and methods:** We performed a retrospective analysis of all RBCC recipients in our institution between 1 January 2018 and 31 December 2019. Basic demographic and clinical data of patients who received RBCC were retrieved from hospital electronic health records. We calculated the percentage of hospitalizations with RBCC transfusion, average number of RBCC units transfused during single hospitalization in different hospital departments.

**Results:** During the study period there were 1312 (1.41%) hospitalizations with RBCC transfusion. The median age of transfused patients (1 hospitalization in a hospital department = 1 patient) was 62 (IQR 45–71) years. Among these patients there were 528 (40.2%) men and 784 (59.8%) women. Among patients who were transfused with at least a single RBCC unit, 33.8% were diagnosed with malignancy and 20.3% with non-malignant gastrointestinal disease or gastrointestinal bleeding. Single RBCC transfusions accounted for 85.4% of all transfusions. RBCC unit were transfused most frequently in patients hospitalized in the intensive care unit (ICU) (44.6% of hospitalizations). In departments of Gastroenterology & Hepatology, ICU, Gastrointestinal Surgery, Gynecology & Obstetrics, 2749 units (68.9%) RBCCs were transfused. In the ICU and surgical departments (gastrointestinal, gynecology & obstetrics, neurosurgery) 53.5% of all RBCCs were transfused.

**Conclusions:** The results show that more than half of RBCC recipients were patients with primary diagnosis of malignancy, non-malignant gastrointestinal disease, or gastrointestinal bleeding. RBCCs were most frequently transfused in patients hospitalized in the ICU. More

**Correspondence address:** Piotr F. Czempik, MD, PhD, Department of Anaesthesiology and Intensive Care, Faculty of Medical Sciences in Katowice, Medical University of Silesia, Medyków Street 14, 40–752 Katowice, phone: +48 032 789 42 01, e-mail: pczempik@sum.edu.pl

Translation: mgr Krystyna Dudziak

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.

*than half of all RBCCs were transfused in patients hospitalized in the ICU and surgical departments. In the development phase of inpatient PBM program particular attention should be focused on the abovementioned groups of patients.*

**Key words:** packed red blood cell transfusion, blood use in hospital wards, patient blood management

*J. Transf. Med. 2022; 15: 1–7*

## Introduction

Availability of epidemiologic data on recipients of packed red blood cells (RBCC) is crucial for demand planning and policy development in the blood supply and delivery system, as well as patient blood management (PBM). Access to large sets of data may be challenging due to fragmented and competitive systems of blood supply and delivery, an example of which are data from some administrative regions in the United States of America [1]. The way to overcome these limitations may be creation of large databases that can be used to carry out observational studies. There are only a few examples of such a large databases, the most recent example comes from Scandinavian countries [2, 3]. The obvious limitation of large databases is lack of specific clinical data. An example of meeting both requirements is a donor-component-recipient database from 4 blood centers and 12 hospitals in the United States [4]. There is another similar database under development in Canada [5]. Moreover, epidemiological data on blood recipients may be useful for strengthening PBM. PBM is a strategy of conserving a patient's own blood through multiple measures [6]. PBM measures should be aimed at potential recipients of RBCC.

We aimed to assess inpatient recipients of RBCC in our institution in years 2018–2019 in order to prepare a comprehensive institutional PBM program.

## Material and methods

We performed a retrospective analysis of all RBCC recipients in our institution between 1 January 2018 and 31 December 2019. Our institution is a large medical center affiliated with a medical university, with 644 hospital beds in two locations. The hospital performs both surgical and non-surgical activity. Gastrointestinal surgery department admits patients scheduled for gastrointestinal oncologic and non-oncologic surgery. Oncologic surgery department is a small unit that admits patients scheduled for oncologic surgery of mostly breast, thyroid and pancreas. Both oncology

and clinical oncology departments provide chemotherapy, hormonotherapy, and immunotherapy. Clinical pharmacology department specializes in optimizing pharmacotherapy of chronic conditions. The intensive care unit (ICU) is a mixed medical-surgical department.

Basic demographic and clinical data of patients who received RBCC were retrieved from hospital electronic health records (AMMS, Asseco Medical Management Solutions, Poland): age, sex, primary diagnosis, hospital department, number of RBCC units transfused. As decision to transfuse RBCC could depend on a primary diagnosis or a hospital department where a patient was hospitalized, we assumed that 1 hospitalization in the hospital department corresponded to 1 patient. We categorized primary diagnoses [according to International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10<sup>th</sup> revision (ICD-10)] into broader groups: malignant tumor (patients not undergoing: surgery, radiotherapy, chemotherapy, hormonotherapy, immunotherapy during hospitalization with RBCC transfusion), gastrointestinal disease, oncologic surgery (gastrointestinal, breast, thyroid), malignancy on chemotherapy/hormonal therapy/immunotherapy (duodenum, breast, pancreas, testis, colon, brain, bladder, lung, stomach, ovary), non-oncologic surgery (gastrointestinal, thyroid), iron-deficiency anemia, medical (diabetes mellitus 2, chronic obstructive pulmonary disease, chronic kidney disease), malignancy on radiotherapy (pharynx, esophagus, larynx, colon, lung, bladder, brain, breast, uterus, cervix, stomach, kidney, sigmoid, rectum), hematological disease requiring RBCC transfusion (non-iron-deficiency anemia, acute myeloid leukemia, myelodysplastic syndrome, chronic myeloid leukemia, chronic lymphocytic leukemia, multiple myeloma), cardiovascular disease (heart failure, heart arrhythmia, hypertension). We decided on a separate category for iron-deficiency anemia due to its high prevalence and the fact that it should be treated with iron supplementation — not RBCC transfusion. Moreover, our analysis was made with the introduction of PBM program in mind. We calculated the percentage of hospita-

lizations with RBCC transfusion and the average number of RBCC units per hospitalization with RBCC transfusion in different hospital departments during the study period.

Due to the retrospective and observational nature of the study the local bioethics committee waived the requirement for ethical approval (PCN/0022/KB/41/20). All patient data were anonymized.

## Results

During the study period there were 92 532 hospitalizations, 33 834 (36.6%) male and 58 698 (63.4%) female. There were 1312 (1.41%) during which at least a single RBCC unit was transfused. The characteristics of the study population is presented in Table 1.

Table 2 presents the primary diagnoses of the physicians as entered on the RBCC order for transfusion.

Among patients who received at least a single RBCC unit, as much as 33.8% were diagnosed with malignancy [malignant tumor; surgery (oncologic); malignancy (chemotherapy), malignancy (radiotherapy)]. Other diagnoses of patients who were transfused were non-gastrointestinal bleeding, non-oncologic gastrointestinal disease, gastrointestinal bleeding. The patients with these 4 top primary diagnoses, as entered by clinicians in an RBCC order, represented 51.3% of all transfused subjects (Table 2).

The highest number of hospitalizations with RBCC transfusion occurred in the following departments: gastroenterology & hepatology, gynecology & obstetrics, gastrointestinal surgery, ICU. These hospitalizations constituted 63.1% of all hospitalizations with RBCC transfusion. The percentage of hospitalizations with RBCC transfusion was highest in the ICU (44.6%) (Table 3).

The hospital wards responsible for using the highest number of RBCC units were the same 4 departments where the highest number of hospitalizations with RBCC transfusion took place (Table 4). In departments of gastroenterology & hepatology, ICU, gastrointestinal surgery, gynecology & obstetrics, 2749 units (68.9%) of RBCC were transfused. ICU and surgical specialties (gastrointestinal, gynecology & obstetrics, neurosurgery) used 53.5% of all RBCC units. In the study period there were 3991 RBCC units transfused during 1312 hospitalizations with transfusion, which corresponded to a mean number of 3.0 RBCC units per hospitalization. Mean number of RBCC units per hospitalization with RBCC transfusion

**Table 1.** Study population characteristics

| Parameter                                               | Value                        |
|---------------------------------------------------------|------------------------------|
| Age (IQR) all patients [years]                          | 62 (45–71)                   |
| Age (IQR) men [years]                                   | 63 (50–70)                   |
| Age (IQR) women [years]                                 | 61 (44–72)                   |
| Sex (male/female) [number, %]                           | 528 (40.2)/<br>/784 (59.8)   |
| Single unit/multiple unit RBCC transfusions [number, %] | 1120 (85.4%)/<br>/192 (14.6) |

IQR — interquartile range, RBCC — packed red blood cells

**Table 2.** The primary diagnoses of patients who received RBCC transfusion

| Primary diagnosis                        | Hospitalizations<br>[number (%)] |
|------------------------------------------|----------------------------------|
| Malignant tumor                          | 263 (20.0)                       |
| Bleeding (non-gastrointestinal)          | 144 (11.0)                       |
| Gastrointestinal disease (non-oncologic) | 136 (10.4)                       |
| Gastrointestinal bleeding                | 130 (9.9)                        |
| Surgery (oncologic)                      | 86 (6.6)                         |
| Malignancy (chemotherapy)                | 81 (6.1)                         |
| Bleeding (pregnancy and postpartum)      | 73 (5.6)                         |
| Infection                                | 61 (4.6)                         |
| Surgery (non-oncologic)                  | 42 (3.2)                         |
| Critically ill                           | 40 (3.0)                         |
| Medical                                  | 39 (3.0)                         |
| Iron-deficiency anemia                   | 37 (2.8)                         |
| Hematological disease                    | 36 (2.7)                         |
| Neonatal                                 | 32 (2.4)                         |
| Intracranial bleeding                    | 29 (2.2)                         |
| Stroke (ischemic/hemorrhagic)            | 23 (1.8)                         |
| Benign tumor                             | 21 (1.6)                         |
| Cardiovascular disease                   | 14 (1.1)                         |
| Malignancy (radiotherapy)                | 14 (1.1)                         |
| Trauma                                   | 9 (0.7)                          |
| Acute coronary syndrome                  | 1 (0.1)                          |

varied from  $1.3 \pm 0.5$  (Neonatology) to  $4.0 \pm 4.6$  (ICU) (Table 4).

## Discussion

In our study the percentage of inpatients who received at least a single unit of RBCC transfusion was 1.41%. These patients were most frequently

**Table 3.** Percentage of hospitalizations with RBCC transfusions per hospital department

| Hospital department                   | Hospitalization with RBCC [number (%)] | All hospitalizations [number (%)] | Percentage of hospitalizations with RBCC (%) |
|---------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------|
| Gastroenterology & Hepatology         | 263 (20.0)                             | 8290 (9.0)                        | 3.2                                          |
| Gynecology & Obstetrics               | 206 (15.7)                             | 7117 (7.7)                        | 2.9                                          |
| Gastrointestinal Surgery              | 189 (14.4)                             | 2661 (2.9)                        | 7.1                                          |
| Intensive Care Unit                   | 170 (13.0)                             | 381 (0.4)                         | 44.6                                         |
| Clinical Oncology                     | 116 (8.8)                              | 8904 (9.6)                        | 1.3                                          |
| Neurosurgery                          | 93 (7.1)                               | 3571 (3.9)                        | 2.6                                          |
| Autoimmune & Metabolic                | 79 (6.0)                               | 1844 (2.0)                        | 4.3                                          |
| Clinical Pharmacology                 | 61 (4.7)                               | 1311 (1.4)                        | 4.7                                          |
| Neonatology                           | 34 (2.6)                               | 2212 (2.4)                        | 1.5                                          |
| Radiotherapy                          | 32 (2.4)                               | 1531 (1.7)                        | 2.1                                          |
| Stroke Unit                           | 26 (2.0)                               | 1141 (1.2)                        | 2.3                                          |
| Oncology                              | 18 (1.4)                               | 4501 (4.9)                        | 0.4                                          |
| Endocrinology & Neuroendocrine Tumors | 8 (0.6)                                | 3218 (3.5)                        | 0.2                                          |
| Neurology                             | 8 (0.6)                                | 3717 (4.0)                        | 0.2                                          |
| Oncological Surgery                   | 5 (0.4)                                | 1332 (1.4)                        | 0.4                                          |
| Neurological Rehabilitation           | 3 (0.2)                                | 292 (0.3)                         | 1.0                                          |
| Adult Ophthalmology                   | 1 (0.1)                                | 31 633 (34.2)                     | 0.0                                          |
| Total                                 | 1312 (100)                             | 92 532 (100)                      | 1.4                                          |

**Table 4.** Number of RBCC units transfused during hospitalizations

| Hospital department                   | Transfused RBCC [number (%)] | Hospitalizations with RBCC transfusion [number (%)] | RBCC per hospitalization [mean $\pm$ SD] |
|---------------------------------------|------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------|
| Gastroenterology & Hepatology         | 878 (22.0)                   | 263 (20.0)                                          | 3.3 $\pm$ 3.3                            |
| Intensive Care Unit                   | 647 (16.2)                   | 170 (13.0)                                          | 4.0 $\pm$ 4.6                            |
| Gastrointestinal Surgery              | 633 (15.9)                   | 189 (14.4)                                          | 3.2 $\pm$ 2.8                            |
| Gynecology & Obstetrics               | 591 (14.8)                   | 206 (15.7)                                          | 2.8 $\pm$ 1.7                            |
| Clinical Oncology                     | 283 (7.1)                    | 116 (8.8)                                           | 2.5 $\pm$ 1.2                            |
| Neurosurgery                          | 265 (6.6)                    | 93 (7.1)                                            | 2.8 $\pm$ 2.4                            |
| Autoimmune & Metabolic                | 213 (5.3)                    | 79 (6.0)                                            | 2.7 $\pm$ 1.4                            |
| Clinical Pharmacology                 | 187 (4.7)                    | 61 (4.7)                                            | 3.4 $\pm$ 2.9                            |
| Stroke Unit                           | 75 (1.9)                     | 26 (2.0)                                            | 2.9 $\pm$ 1.6                            |
| Radiotherapy                          | 74 (1.8)                     | 32 (2.4)                                            | 2.3 $\pm$ 0.5                            |
| Neonatology                           | 45 (1.1)                     | 34 (2.6)                                            | 1.3 $\pm$ 0.5                            |
| Oncology                              | 42 (1.0)                     | 18 (1.4)                                            | 2.3 $\pm$ 1.0                            |
| Neurology                             | 22 (0.6)                     | 8 (0.6)                                             | 2.8 $\pm$ 1.4                            |
| Endocrinology & Neuroendocrine Tumors | 16 (0.4)                     | 8 (0.6)                                             | 2.0 $\pm$ 0.0                            |
| Oncological Surgery                   | 11 (0.3)                     | 5 (0.4)                                             | 2.2 $\pm$ 1.1                            |
| Neurological Rehabilitation           | 7 (0.2)                      | 3 (0.2)                                             | 2.3 $\pm$ 0.6                            |
| Adult Ophthalmology                   | 2 (0.1)                      | 1 (0.1)                                             | 2.0 $\pm$ 0.0                            |
| Total                                 | 3991 (100)                   | 1312 (100)                                          | 3.1 $\pm$ 2.8                            |

RBCC — packed red blood cells, SD — standard deviation

diagnosed with malignant tumor, non-gastrointestinal bleeding, gastrointestinal disease, gastrointestinal bleeding (Table 2). The percentage of RBCC-transfused inpatients in community-based Kaiser-Permanente database was as high as 13% [7]. The comprehensive data coming from the United States showed that 10.9% of inpatients received at least a single unit of RBCC [8]. The disparity with our study could be related to different mix of hospital departments, different hospital populations, and different periods of time analyzed. It is worth mentioning that in the study period the Regional Blood Transfusion Center supplied adequate amounts of RBCC so the low volumes of RBCC transfused could not be attributed to out-of-hospital reasons.

In the Dutch multicenter study PROTON (Profiles of Transfusion Recipients), covering inpatients from 20 hospitals in the period 1996–2006, patients who received RBCC transfusion were mostly diagnosed with neoplasms (22.2%), circulatory system disorders (21.5%), injury and poisonings (10.5%), digestive system disorders (9.8%), hematological disease (anemia, coagulation defects, purpura) (8.6%) [9, 10]. The primary diagnoses of patients who received the highest number of RBCC units were similar in our study (malignancy; non-oncologic gastrointestinal disease), although different classifications systems were used for disease categorization. In the study by Karafin et al., common primary diagnoses of transfused patients were blood diseases, infectious diseases, neoplasms, cardiovascular diseases, gastrointestinal disease and injury [8]. Primary diagnoses of neoplasm and gastrointestinal disease, as the main indication for transfusion, were in line with our study. Oncologic patients and patients with gastrointestinal diseases represented 44% of all RBCC recipients in our study. It is advisable to introduce causal treatment of anemia as RBCC transfusion may lead to significant complications. RBCC transfusion may be necessary if other measures are not effective. PBM efforts should be particularly focused on these two categories of patients. Avoiding RBCC transfusion is particularly important in oncologic patients as transfusion may potentially decrease chances of remission by affecting the patient's immune response, stimulating tumor growth, tethering, and dissemination [11]. On the other hand, patients with gastrointestinal disorders may bleed as a result of their primary diagnosis. Bleeding prophylaxis and timely management of bleeding episodes is crucial for this population of patients.

In our study the mean number of RBCC transfused per hospitalization (if performed) was  $3.1 \pm 2.8$  and varied between hospital departments. This number was higher than reported by American Association of Blood Banks (AABB), where the number of whole blood/RBC units per recipient was 2.72 [12].

Currently there is a tendency to use single unit RBCC transfusions as opposed to multiple unit RBCC transfusions in non-bleeding patients. In our study, 85.4% of all RBC transfusion were single unit transfusions. This may be explained by adherence of physicians to strict policy of RBCC transfusions or implementation of informal hospital campaigns promoting single unit RBCC transfusion. In one before-and-after study, single unit transfusion orders increased from 30–50% to 70–80% following education program [13]. The rationale behind single unit transfusion policy is to use the smallest effective dose of RBCC, so following first RBCC transfusion reassessment should be performed, taking into account not only Hb concentration but also symptoms of anemia [14]. Choosing Wisely Canada campaign for reduction of unnecessary tests and treatments in health care summarized evidence in favor of single unit RBCC transfusions as opposed to two unit RBCC transfusions and initiated an educational program. If implemented, the single unit RBCC transfusion policy showed reduction in utilization of RBCC in numerous clinical settings [15, 16].

The number of RBCC units transfused per patient in a ward is influenced by the clinical condition of patients at admission. Almost half of all ICU hospitalizations involved RBCC transfusion, which results from the fact, that critically ill patients are hospitalized there [17, 18].

The hospital departments responsible for using the highest number of RBCC units in our study were gastroenterology & hepatology (22%), ICU (16.2%), gastrointestinal surgery (15.9%), gynecology & obstetrics (14.8%) (Table 4). The report from AABB showed that medical disciplines using the highest number of RBCC units were general medicine (28.5%), surgery (different surgical specialties) (19.9%), hematology/oncology (19.2%), and ICU (12.5%) [12]. The differences between our study and AABB report may be due to our hospital structural organization (no hematology department). Nevertheless surgical specialties and ICU were common users of large numbers of RBCC in both analyses. In our hospital, surgical speciality departments and intensive care used together 53.8% of RBCC units. This points to the need for diag-

nosis and preoperative treatment of anemia. The following measures are recommended in the ICU and surgical departments in order to avoid anemia that requires RBCC transfusion. First, preoperative anemia should be timely diagnosed [19]. For timely diagnosis of etiology of anemia diagnostic algorithms may be followed [20, 21]. Timely diagnosis of preoperative anemia is particularly important if iron/vitamin supplementation is required, as it needs time to take effect. Another useful measure is saving the blood lost into operative field through application of intraoperative blood saving machines [22], or minimizing iatrogenic blood loss through application of arterial in-line blood conservation devices [23, 24]. The important element of ICU PBM is reduction in the number of ordered laboratory tests leading to iatrogenic blood loss and increased risk of anemia and its complications.

## Study limitations

Our study has some limitations. Firstly, we did not consider factors that may have affected the decision to transfuse RBCC: clinical signs of anemia, course of the primary disease, etc. We did not analyze transfusions of other blood components (fresh frozen plasma, platelets, cryoprecipitate) at the time of RBCC transfusion. The hospital electronic health records did not provide information on anemia treatment, such as iron, vitamin B12 and/or folate supplementation, administration of erythropoiesis stimulating agents. We did not analyze Hb concentration, so we had no knowledge of the prevalence of preoperative anemia which could have resulted in higher demand for RBCC in the perioperative period.

## Conclusions

The results show that more than half of RBCC recipients were patients with primary diagnosis of malignancy, non-malignant gastrointestinal disease, or gastrointestinal bleeding. RBCC units were most frequently transfused to patients hospitalized in the ICU. More than half of all RBCC units were transfused in the ICU and surgical departments. In the development phase of inpatient PBM program particular attention should be focused on the abovementioned groups of patients.

**Conflict of interest:** none declared

## References

1. Murphy MF. The epidemiology of transfusion: where blood goes and why we should care about it. *Transfusion*. 2017;

- 57(12): 2821–2823, doi: [10.1111/trf.14385](https://doi.org/10.1111/trf.14385), indexed in Pubmed: [29226371](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29226371/).

2. Edgren G, Rostgaard K, Vasan SK, et al. The new Scandinavian Donations and Transfusions database (SCANDAT2): a blood safety resource with added versatility. *Transfusion*. 2015; 55(7): 1600–1606, doi: [10.1111/trf.12986](https://doi.org/10.1111/trf.12986), indexed in Pubmed: [25573303](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25573303/).
3. Kleinman S, Glynn SA. Database research in transfusion medicine: The power of large numbers. *Transfusion*. 2015; 55(7): 1591–1595, doi: [10.1111/trf.13139](https://doi.org/10.1111/trf.13139), indexed in Pubmed: [26172144](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26172144/).
4. Kleinman S, Busch MP, Murphy EL, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Recipient Epidemiology and Donor Evaluation Study (REDS-III). The National Heart, Lung, and Blood Institute Recipient Epidemiology and Donor Evaluation Study (REDS-III): a research program striving to improve blood donor and transfusion recipient outcomes. *Transfusion*. 2014; 54(3 Pt 2): 942–955, doi: [10.1111/trf.12468](https://doi.org/10.1111/trf.12468), indexed in Pubmed: [24188564](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24188564/).
5. Chassé M, McIntyre L, Timmouth A, et al. Clinical effects of blood donor characteristics in transfusion recipients: protocol of a framework to study the blood donor-recipient continuum. *BMJ Open*. 2015; 5(1): e007412, doi: [10.1136/bmjopen-2014-007412](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-007412), indexed in Pubmed: [25600255](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25600255/).
6. Meybohm P, Richards T, Isbister J, et al. Patient blood management bundles to facilitate implementation. *Transfus Med Rev*. 2017; 31(1): 62–71, doi: [10.1016/j.tmr.2016.05.012](https://doi.org/10.1016/j.tmr.2016.05.012), indexed in Pubmed: [27317382](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27317382/).
7. Borkent-Raven BA, Janssen MP, van der Poel CL, et al. The PROTON study: profiles of blood product transfusion recipients in the Netherlands. *Vox Sang*. 2010; 99(1): 54–64, doi: [10.1111/j.1423-0410.2010.01312.x](https://doi.org/10.1111/j.1423-0410.2010.01312.x), indexed in Pubmed: [20202179](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20202179/).
8. Borkent-Raven BA, Janssen MP, van der Poel CL, et al. Survival after transfusion in the Netherlands. *Vox Sang*. 2011; 100(2): 196–203, doi: [10.1111/j.1423-0410.2010.01378.x](https://doi.org/10.1111/j.1423-0410.2010.01378.x), indexed in Pubmed: [20726957](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20726957/).
9. Karafin MS, Bruhn R, Westlake M, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Recipient Epidemiology and Donor Evaluation Study-III (REDS-III). Demographic and epidemiologic characterization of transfusion recipients from four US regions: evidence from the REDS-III recipient database. *Transfusion*. 2017; 57(12): 2903–2913, doi: [10.1111/trf.14370](https://doi.org/10.1111/trf.14370), indexed in Pubmed: [29067705](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29067705/).
10. Goubran HA, Elemary M, Radosevich M, et al. Impact of transfusion on cancer growth and outcome. *Cancer Growth Metastasis*. 2016; 9: 1–8, doi: [10.4137/CGM.S32797](https://doi.org/10.4137/CGM.S32797), indexed in Pubmed: [27006592](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27006592/).
11. Yen AW. Blood transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding: are we back where we started? *Clin Transl Gastroenterol*. 2018; 9(4): 150, doi: [10.1038/s41424-018-0019-2](https://doi.org/10.1038/s41424-018-0019-2), indexed in Pubmed: [29691384](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29691384/).
12. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med*. 2013; 368(1): 11–21, doi: [10.1056/NEJMoa1211801](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1211801), indexed in Pubmed: [23281973](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23281973/).
13. Roubinian NH, Escobar GJ, Liu V, et al. Trends in red blood cell transfusion and 30-day mortality among hospitalized patients. *Transfusion*. 2014; 54: 2678–86, doi: [10.1111/trf.12825](https://doi.org/10.1111/trf.12825), indexed in Pubmed: [25135770](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25135770/).
14. Whitaker, BL, Rajbhandary, S., Harris, A. The 2013 AABB Blood Collection, Utilization, and Patient Blood Management Survey Report. AABB Press.; 2015.
15. Czajka S, Ziębińska K, Marczenko K, et al. Validation of APACHE II, APACHE III and SAPS II scores in in-hospital and one year

- mortality prediction in a mixed intensive care unit in Poland: a cohort study. *BMC Anesthesiol.* 2020; 20(1): 296, doi: [10.1186/s12871-020-01203-7](https://doi.org/10.1186/s12871-020-01203-7), indexed in Pubmed: [33267777](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33267777/).
16. Fuchs PA, Czech IJ, Krzych ŁJ. The pros and cons of the prediction game: the never-ending debate of mortality in the intensive care unit. *Int J Environ Res Public Health.* 2019; 16(18), doi: [10.3390/ijerph16183394](https://doi.org/10.3390/ijerph16183394), indexed in Pubmed: [31540201](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31540201/).
17. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol.* 2013; 30(6): 270–382, doi: [10.1097/EJA.0b013e32835f4d5b](https://doi.org/10.1097/EJA.0b013e32835f4d5b), indexed in Pubmed: [23656742](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23656742/).
18. Muñoz M, Acheson AG, Auerbach M, et al. International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency. *Anaesthesia.* 2017; 72(2): 233–247, doi: [10.1111/anae.13773](https://doi.org/10.1111/anae.13773), indexed in Pubmed: [27996086](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27996086/).
19. Czempik P, Czepczor K, Czok M, et al. Simplified diagnostic algorithm for classification of preoperative anaemia based on complete blood count and its application in elective gastrointestinal surgery. *Pol Przegl Chir.* 2019; 91(4): 24–28, doi: [10.5604/01.3001.0013.2569](https://doi.org/10.5604/01.3001.0013.2569), indexed in Pubmed: [31481643](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31481643/).
20. Pluta M, Klocek T, Krzych ŁJ. Diagnostic accuracy of red blood cell distribution width in predicting in-hospital mortality in patients undergoing high-risk gastrointestinal surgery. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2018; 50(4): 277–282, doi: [10.5603/AIT.a2018.0037](https://doi.org/10.5603/AIT.a2018.0037).
21. Carless PA, Henry DA, Moxey AJ, et al. Cell salvage for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003(4): CD001888, doi: [10.1002/14651858.CD001888](https://doi.org/10.1002/14651858.CD001888), indexed in Pubmed: [14583940](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14583940/).
22. Mukhopadhyay A, Yip HS, Prabhuswamy D, et al. The use of a blood conservation device to reduce red blood cell transfusion requirements: a before and after study. *Crit Care.* 2010; 14(1): R7, doi: [10.1186/cc8859](https://doi.org/10.1186/cc8859), indexed in Pubmed: [20105285](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20105285/).
23. Page C, Retter A, Wyncoll D. Blood conservation devices in critical care: a narrative review. *Ann Intensive Care.* 2013; 3: 14, doi: [10.1186/2110-5820-3-14](https://doi.org/10.1186/2110-5820-3-14), indexed in Pubmed: [23714376](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23714376/).
24. Witosz K, Wojnarowicz O, Krzych ŁJ. Iatrogenic blood loss due to daily laboratory testing and the risk of subsequent anaemia in intensive care unit patients: case series. *Acta Biochim Pol.* 2021; 68(1): 135–138, doi: [10.18388/abp.2020\\_5525](https://doi.org/10.18388/abp.2020_5525), indexed in Pubmed: [33682399](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33682399/).

# Szpitalni biorcy koncentratu krwinek czerwonych w szpitalu uniwersyteckim w Polsce w latach 2018–2019

Piotr F. Czempik<sup>1</sup> , Aleksandra Spień<sup>2</sup> , Marta Oleksa<sup>2</sup> , Dawid Wiśniewski<sup>2</sup> ,  
Łukasz J. Krzych<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii Katedry Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

<sup>2</sup>Studenckie Towarzystwo Naukowe, Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii Katedry Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Czempik PF, Spień A, Oleksa M et al. Inpatient recipients of packed red blood cells in a university medical center in Poland in 2018–2019. J Trans Med 2022; 15 (1): 1–7. DOI: 10.5603/JTM.2022.0002.

Należy cytować wersję pierwotną.

## Streszczenie

**Wstęp:** Dostępność danych epidemiologicznych dotyczących biorców koncentratu krwinek czerwonych (KKCz) ma kluczowe znaczenie zarówno dla planowania i rozwoju polityki dotyczącej krwiodawstwa i zaopatrywania w produkty krwi, jak i strategii zarządzania krwią pacjenta (ZKP). Oczywistym ograniczeniem dużych baz danych jest brak szczegółowych danych klinicznych. Celem autorów niniejszego artykułu była analiza biorców KKCz w Uniwersyteckim Centrum Klinicznym im. prof. K. Gibińskiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach w latach 2018–2019, aby przygotować kompleksowy szpitalny program ZKP.

**Materiał i metody:** Przeprowadzono retrospektywną analizę wszystkich biorców KKCz w placówce autorów w okresie od 1.01.2018 roku do 31.12.2019 roku. Podstawowe dane demograficzne i kliniczne pacjentów, którzy otrzymali KKCz, uzyskano ze szpitalnej elektronicznej dokumentacji medycznej. Obliczono odsetek hospitalizacji, podczas których przetoczono KKCz, oraz średnią liczbę KKCz przetaczanych podczas jednej hospitalizacji, na różnych oddziałach szpitalnych.

**Wyniki:** W badanym okresie było 1312 (1,41%) hospitalizacji, podczas których przetoczono KKCz. Mediana wieku hospitalizowanych pacjentów (1 hospitalizacja na danym oddziale odpowiada 1 pacjentowi), którym przetoczono KKCz, wyniosła 62 (odstęp międzykwartylowy 45–71) lat. Wśród tych pacjentów było 528 (40,2%) mężczyzn i 784 (59,8%) kobiet. Wśród pacjentów, którzy mieli przetoczoną przynajmniej 1 jednostkę KKCz, u 33,8% rozpoznano nowotwór złośliwy, a u 20,3% nienowotworową chorobę przewodu pokarmowego lub krwawienie z przewodu pokarmowego. Przetoczenia pojedynczych jednostek KKCz stanowiły 85,4% wszystkich przetoczeń. Przetoczenia KKCz dotyczyły najczęściej pacjentów hospitalizowanych na Oddziale Intensywnej Terapii (OIT) (44,6% hospitalizacji). Na Oddziałach Gastroenterologii i Hepatologii, OIT, Chirurgii Przewodu Pokarmowego, Ginekologii i Położnictwa przetoczono łącznie 2749 (68,9%) jednostek KKCz. Na OIT i oddziałach zabiegowych (chirurgia przewodu pokarmowego, ginekologia i położnictwo, neurochirurgia) przetoczono 53,5% wszystkich jednostek KKCz.

**Adres do korespondencji:** dr n. med. Piotr F. Czempik, Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii Katedry Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny, ul. Medyków 14, 40–752 Katowice, tel. +48 032 789 42 01, e-mail: pczempik@sum.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.

**Wnioski:** Uzyskane wyniki wskazują, że ponad połowę biorców krwinek czerwonych stanowili pacjenci z rozpoznaniem zasadniczym nowotworu złośliwego, nienowotworowej choroby przewodu pokarmowego lub krwawienia z przewodu pokarmowego. Najczęściej przetaczania KKCz wymagali pacjenci hospitalizowani na OIT. Ponad połowę wszystkich jednostek KKCz przetoczono pacjentom hospitalizowanym na OIT i oddziałach zabiegowych. Na etapie tworzenia szpitalnego programu ZKP szczególną uwagę należy zwrócić na te grupy pacjentów.

**Słowa kluczowe:** przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych, zużycie krwi na oddziałach szpitalnych, zarządzanie krwią pacjenta

*J. Transf. Med. 2022; 15: 8–14*

## Wstęp

Dostępność danych epidemiologicznych dotyczących biorców koncentratu krwinek czerwonych (KKCz) na zasadnicze znaczenia dla planowania zapotrzebowania oraz tworzenia procedur w systemie krwiodawstwa i krwiolecznictwa, a także zarządzania krwią pacjenta (ZKP). Dostęp do dużych baz danych może być utrudniony ze względu na fragmentaryczność i konkurencję w systemie krwiodawstwa i krwiolecznictwa, przykładem czego są dane pochodzące z niektórych regionów administracyjnych w Stanach Zjednoczonych [1]. Sposobem na przezwycięzenie tych ograniczeń może być tworzenie dużych baz danych, które mogą być wykorzystane do prowadzenia badań obserwacyjnych. Istnieje niewiele przykładów takich dużych baz danych, najbardziej aktualny pochodzi z krajów skandynawskich [2, 3]. Oczwistym ograniczeniem dużych baz danych jest brak specyficznych danych klinicznych. Przykładem pogodzenia tych dwóch wymogów jest baza danych dawców i biorców składników krwi pochodząca z 4 centrów krwiodawstwa i krwiolecznictwa oraz 12 szpitali w Stanach Zjednoczonych [4]. Podobna baza danych jest tworzona w Kanadzie [5]. Dane epidemiologiczne dotyczące biorców krwi mogą być ponadto przydatne w ulepszaniu programów zarządzania krwią pacjenta (PBM, *patient's blood management*). Taki program jest strategią oszczędzania krwi własnej pacjenta poprzez liczne działania [6], które powinny być nakierowane na potencjalnych biorców KKCz.

Naszym celem była analiza biorców KKCz w Klinice Anestezjologii i Intensywnej Terapii Katedry Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w latach 2018–2019 w celu przygotowania kompleksowego szpitalnego programu PBM.

## Materiał i metody

Przeprowadzono retrospektywną analizę wszystkich biorców KKCz w naszym szpitalu w okresie od 1 stycznia 2018 roku do 31 grudnia 2019 roku. Nasz szpital jest dużym centrum medycznym afiliowanym z uniwersytetem medycznym, wyposażonym w 644 łóżka szpitalne w dwóch lokalizacjach. Działają tu zarówno podspecjalizacje chirurgiczne, jak i internistyczne (niechirurgiczne). Oddział chirurgii przewodu pokarmowego przyjmuje pacjentów zakwalifikowanych do zabiegów chirurgicznych przewodu pokarmowego onkologicznych i nieonkologicznych. Oddział chirurgii onkologicznej jest małym oddziałem, gdzie przyjmowani są pacjenci zakwalifikowani do onkologicznych zabiegów chirurgicznych, głównie sutka, tarczycy oraz trzustki. W oddziale zarówno onkologii, jak i onkologii klinicznej prowadzona jest chemioterapia, hormonoterapia oraz immunoterapia. Oddział farmakologii klinicznej specjalizuje się w optymalizacji farmakoterapii chorób przewlekłych. Oddział intensywnej terapii (OIT) jest mieszanym oddziałem ogólnym i chirurgicznym.

Podstawowe dane demograficzne oraz kliniczne pacjentów, którzy mieli przetoczony KKCz, uzyskano z elektronicznego systemu informatycznego szpitala (AMMS, *Asseco Medical Management Solutions*, Polska): wiek, płeć, rozpoznanie zasadnicze, oddział szpitalny, liczba przetoczonych jednostek KKCz. Ponieważ decyzja dotycząca przetoczenia KKCz mogła być uzależniona od rozpoznania zasadniczego lub oddziału, na którym pacjent był hospitalizowany, przyjęto, że 1 hospitalizacja na danym oddziale odpowiada 1 pacjentowi. Przypisano rozpoznania zasadnicze [wg 10. Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD-10)] do szerszych grup: nowotwór złośliwy (pacjenci, którzy podczas hospitalizacji, kiedy przetoczono KKCz, nie byli poddawani chemioterapii, hormonoterapii, immunoterapii), choroba

przewodu pokarmowego, chirurgia onkologiczna (przewód pokarmowy, sutek, tarczyca), choroba nowotworowa w trakcie chemioterapii/terapii hormonalnej/immunoterapii (dwunastnica, sutek, trzustka, jądro, okrężnica, mózg, pęcherz moczowy, płuco, żołądek, jajnik), chirurgia nieonkologiczna (przewód pokarmowy, trzustka), niedokrwistość z niedoboru żelaza, choroby internistyczne (cukrzyca typu 2, przewlekła obturacyjna choroba płuc, przewlekła choroba nerek), choroba nowotworowa w trakcie radioterapii (gardło, przełyk, krtań, okrężnica, płuco, pęcherz moczowy, mózg, sutek, macica, szyjka macicy, żołądek, nerka, esica, odbytnica), choroba hematologiczna wymagająca przetoczenia KKCz (niedokrwistość niezwiązana z niedoborem żelaza, ostra białaczka szpikowa, zespół mielodysplastyczny, przewlekła białaczka szpikowa, przewlekła białaczka limfocytowa, szpiczak mnogi), choroba sercowo-naczyniowa (nie wydolność serca, arytmia sercowa, nadciśnienie tętnicze). Zdecydowano się wydzielić niedokrwistość z niedoboru żelaza jako osobną kategorię ze względu na częstość jej występowania oraz to, że zasadniczym leczeniem w takim przypadku powinno być uzupełnienie żelaza, a nie przetoczenie KKCz. Ponadto nasza analiza była przeprowadzona w kontekście wdrożenia programu PBM w szpitalu. Obliczono odsetek hospitalizacji, podczas których przetoczono KKCz oraz średnią liczbę jednostek KKCz przetaczanych podczas takiej hospitalizacji na różnych oddziałach szpitalnych w analizowanym okresie.

Z powodu retrospektywnego i obserwacyjnego charakteru badania lokalna komisja bioetyczna wniosła wymóg dotyczący uzyskania zgody komisji (PCN/0022/KB/41/20). Wszystkie dane pacjentów zostały zanonimizowane.

## Wyniki

W analizowanym okresie liczba hospitalizacji wynosiła 92 532, przy czym 33 834 (36,6%) dotyczyły mężczyzn, a 58 698 (63,4%) kobiet. W tej liczbie było 1312 (1,41%) hospitalizacji, podczas których przetoczono przynajmniej 1 jednostkę KKCz. Charakterystykę badanej populacji przedstawiono w tabeli 1.

Rozpoznanie zasadnicze pacjentów, którym przetoczono KKCz, wprowadzone przez lekarza prowadzącego na elektronicznym zapotrzebowaniu na KKCz, przedstawiono w tabeli 2.

Pośród pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej 1 jednostkę KKCz, 33,8% miało zdiagnozowaną chorobę nowotworową [nowotwór złośliwy;

**Tabela 1.** Charakterystyka badanej populacji

| Parametr                                                            | Wartość                      |
|---------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| Wiek (IQR) wszyscy pacjenci [lata]                                  | 62 (45–71)                   |
| Wiek (IQR) mężczyźni [lata]                                         | 63 (50–70)                   |
| Wiek (IQR) kobiety [lata]                                           | 61 (44–72)                   |
| Płeć (mężczyźni/kobiety) [liczba, %]                                | 528 (40,2)/<br>/784 (59,8)   |
| Przetoczenie KKCz: pojedyncza jednostka/kilka jednostek [liczba, %] | 1120 (85,4%)/<br>/192 (14,6) |

IQR (*interquartile range*) — odstęp międzykwartyłowy, KKCz — koncentrat krwinek czerwonych

**Tabela 2.** Rozpoznanie zasadnicze pacjentów, którzy mieli przetoczony koncentrat krwinek czerwonych

| Rozpoznanie zasadnicze                           | Hospitalizacje [liczba (%)] |
|--------------------------------------------------|-----------------------------|
| Nowotwór złośliwy                                | 263 (20,0)                  |
| Krwawienie (bez krwawień z przewodu pokarmowego) | 144 (11,0)                  |
| Choroba przewodu pokarmowego (nieonkologiczna)   | 136 (10,4)                  |
| Krwawienie z przewodu pokarmowego                | 130 (9,9)                   |
| Zabieg chirurgiczny (onkologiczny)               | 86 (6,6)                    |
| Choroba nowotworowa (chemioterapia)              | 81 (6,1)                    |
| Krwawienie (cięża i potóg)                       | 73 (5,6)                    |
| Zakażenie                                        | 61 (4,6)                    |
| Zabieg chirurgiczny (nieonkologiczny)            | 42 (3,2)                    |
| Krytycznie chorzy                                | 40 (3,0)                    |
| Choroba internistyczna                           | 39 (3,0)                    |
| Niedokrwistość z niedoboru żelaza                | 37 (2,8)                    |
| Choroba hematologiczna                           | 36 (2,7)                    |
| Choroba okresu noworodkowego                     | 32 (2,4)                    |
| Krwawienie wewnątrzczaszkowe                     | 29 (2,2)                    |
| Udar (niedokrwienno/krwotoczny)                  | 23 (1,8)                    |
| Nowotwór łagodny                                 | 21 (1,6)                    |
| Choroba sercowo-naczyniowa                       | 14 (1,1)                    |
| Choroba nowotworowa (radioterapia)               | 14 (1,1)                    |
| Uraz                                             | 9 (0,7)                     |
| Ostry zespół wieńcowy                            | 1 (0,1)                     |

zabieg chirurgiczny (onkologiczny); choroba nowotworowa (chemioterapia), choroba nowotworowa (radioterapia)]. Pozostałe rozpoznania u pacjentów, którym przetoczono KKCz, to krwawienie (poza krwawieniem z przewodu pokarmowego), nieonkologiczna choroba przewodu pokarmowego, krwawienie z przewodu pokarmowego. Pacjenci

**Tabela 3.** Odsetek hospitalizacji z przetoczeniem koncentratu krwinek czerwonych (KKCz) na oddziałach szpitalnych

| Oddział szpitalny                            | Hospitalizacja z przetoczeniem KKCz [liczba (%)] | Wszystkie hospitalizacje [liczba (%)] | Odsetek hospitalizacji z przetoczeniem KKCz [%] |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Gastroenterologii i hepatologii              | 263 (20,0)                                       | 8290 (9,0)                            | 3,2                                             |
| Ginekologii i położnictwa                    | 206 (15,7)                                       | 7117 (7,7)                            | 2,9                                             |
| Chirurgii przewodu pokarmowego               | 189 (14,4)                                       | 2661 (2,9)                            | 7,1                                             |
| Oddział intensywnej terapii                  | 170 (13,0)                                       | 381 (0,4)                             | 44,6                                            |
| Onkologii klinicznej                         | 116 (8,8)                                        | 8904 (9,6)                            | 1,3                                             |
| Neurochirurgii                               | 93 (7,1)                                         | 3571 (3,9)                            | 2,6                                             |
| Chorób autoimmunologicznych i metabolicznych | 79 (6,0)                                         | 1844 (2,0)                            | 4,3                                             |
| Farmakologii klinicznej                      | 61 (4,7)                                         | 1311 (1,4)                            | 4,7                                             |
| Neonatologii                                 | 34 (2,6)                                         | 2212 (2,4)                            | 1,5                                             |
| Radioterapii                                 | 32 (2,4)                                         | 1531 (1,7)                            | 2,1                                             |
| Udarowy                                      | 26 (2,0)                                         | 1141 (1,2)                            | 2,3                                             |
| Onkologii                                    | 18 (1,4)                                         | 4501 (4,9)                            | 0,4                                             |
| Endokrynologii i guzów neuroendokrynnych     | 8 (0,6)                                          | 3218 (3,5)                            | 0,2                                             |
| Neurologii                                   | 8 (0,6)                                          | 3717 (4,0)                            | 0,2                                             |
| Chirurgii onkologicznej                      | 5 (0,4)                                          | 1332 (1,4)                            | 0,4                                             |
| Rehabilitacji neurologicznej                 | 3 (0,2)                                          | 292 (0,3)                             | 1,0                                             |
| Okulistyki dorosłych                         | 1 (0,1)                                          | 31633 (34,2)                          | 0,0                                             |
| Całość                                       | 1312 (100)                                       | 92 532 (100)                          | 1,4                                             |

z tymi 4 rozpoznaniem zasadniczymi, które zostały wprowadzone przez lekarzy prowadzących do zapotrzebowania na KKCz, stanowili 51,3% wszystkich pacjentów, którym przetoczono krew (tab. 2).

Największą liczbę hospitalizacji, podczas których przetoczono KKCz, odnotowano na następujących oddziałach szpitalnych: gastroenterologii i hepatologii, ginekologii i położnictwa, chirurgii przewodu pokarmowego, OIT. Stanowiły one 63,1% wszystkich hospitalizacji, podczas których przetoczono KKCz. Odsetek hospitalizacji z przetoczeniem KKCz był najwyższy na OIT (44,6%) (tab. 3).

Oddziały szpitalne, w których przetoczono najwięcej KKCz, to te same 4 oddziały, na których było najwięcej hospitalizacji powiązanych z przetoczeniem KKCz. Na oddziałach gastroenterologii i hepatologii, OIT, chirurgii przewodu pokarmowego, ginekologii i położnictwa, przetoczono 2749 (68,9%) jednostek KKCz. Na OIT oraz oddziałach chirurgicznych (chirurgia przewodu pokarmowego, ginekologia i położnictwo, neurochirurgia) przetoczono 53,5% wszystkich KKCz. W badanym okresie przetoczono 3991 jednostek KKCz podczas 1312 hospitalizacji z przetoczeniem KKCz, co odpowiadało średnio liczbie  $3,1 \pm 2,8$  jednostek

KKCz na hospitalizację. Średnia liczba przetaczanych KKCz na hospitalizację z przetoczeniem KKCz wahała się od  $1,3 \pm 0,5$  (neonatologia) do  $4,0 \pm 4,6$  (OIT) (tab. 4).

## Dyskusja

W naszym badaniu odsetek hospitalizowanych pacjentów, którym przetoczono przynajmniej 1 jednostkę KKCz, wyniósł 1,41%. Najczęściej byli to pacjenci z rozpoznaniem nowotworem złośliwym, krwawieniem (poza krwawieniem z przewodu pokarmowego), chorobą przewodu pokarmowego, krwawieniem z przewodu pokarmowego (tab. 2). Odsetek hospitalizowanych pacjentów, którym przetoczono KKCz, w miejscowej bazie danych Kaiser-Permanente wyniósł 13% [7]. Kompleksowe dane ze Stanów Zjednoczonych pokazały, że 10,9% hospitalizowanych pacjentów otrzymało przynajmniej 1 jednostkę KKCz [8]. Różnice w stosunku do naszego badania mogły być spowodowane inną strukturą oddziałów szpitalnych, inną populacją hospitalizowanych pacjentów oraz odmiennym okresem badawczym. Warto podkreślić, że w analizowanym okresie nie odnotowano ograniczeń w dostarczaniu KKCz z regionalnego

**Tabela 4.** Liczba jednostek koncentratu krwinek czerwonych (KKCz) przetaczanych podczas hospitalizacji

| Oddział szpitalny                            | Przetoczone KKCz<br>[liczba (%)] | Hospitalizacje<br>z przetoczeniem<br>KKCz [liczba (%)] | KKCz na hospita-<br>lizację<br>[średnia $\pm$ SD] |
|----------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Gastroenterologii i hepatologii              | 878 (22,0)                       | 263 (20,0)                                             | 3,3 $\pm$ 3,3                                     |
| Oddział intensywnej terapii                  | 647 (16,2)                       | 170 (13,0)                                             | 4,0 $\pm$ 4,6                                     |
| Chirurgii przewodu pokarmowego               | 633 (15,9)                       | 189 (14,4)                                             | 3,2 $\pm$ 2,8                                     |
| Ginekologii i położnictwa                    | 591 (14,8)                       | 206 (15,7)                                             | 2,8 $\pm$ 1,7                                     |
| Onkologii klinicznej                         | 283 (7,1)                        | 116 (8,8)                                              | 2,5 $\pm$ 1,2                                     |
| Neurochirurgii                               | 265 (6,6)                        | 93 (7,1)                                               | 2,8 $\pm$ 2,4                                     |
| Chorób autoimmunologicznych i metabolicznych | 213 (5,3)                        | 79 (6,0)                                               | 2,7 $\pm$ 1,4                                     |
| Farmakologii klinicznej                      | 187 (4,7)                        | 61 (4,7)                                               | 3,4 $\pm$ 2,9                                     |
| Udarowy                                      | 75 (1,9)                         | 26 (2,0)                                               | 2,9 $\pm$ 1,6                                     |
| Radioterapii                                 | 74 (1,8)                         | 32 (2,4)                                               | 2,3 $\pm$ 0,5                                     |
| Neonatologii                                 | 45 (1,1)                         | 34 (2,6)                                               | 1,3 $\pm$ 0,5                                     |
| Onkologii                                    | 42 (1,0)                         | 18 (1,4)                                               | 2,3 $\pm$ 1,0                                     |
| Neurologii                                   | 22 (0,6)                         | 8 (0,6)                                                | 2,8 $\pm$ 1,4                                     |
| Endokrynologii i guzów neuroendokrynnych     | 16 (0,4)                         | 8 (0,6)                                                | 2,0 $\pm$ 0,0                                     |
| Chirurgii onkologicznej                      | 11 (0,3)                         | 5 (0,4)                                                | 2,2 $\pm$ 1,1                                     |
| Rehabilitacji neurologicznej                 | 7 (0,2)                          | 3 (0,2)                                                | 2,3 $\pm$ 0,6                                     |
| Okulistyki dorosłych                         | 2 (0,1)                          | 1 (0,1)                                                | 2,0 $\pm$ 0,0                                     |
| Całość                                       | 3991 (100)                       | 1312 (100)                                             | 3,1 $\pm$ 2,8                                     |

KKCz — koncentrat krwinek czerwonych; SD (*standard deviation*) — odchylenie standardowe

centrum krwiodawstwa i krwiolecznictwa, a niskie zużycie KKCz nie było związane z czynnikami pozaszpitalnymi.

W duńskim badaniu wieloośrodkowym PROTON (*Profiles of Transfusion Recipients*), w którym analizowano dane hospitalizacji w 20 szpitalach w latach 1996–20006, pacjenci, którym przetoczono KKCz, mieli rozpoznaną chorobę nowotworową (22,2%), chorobę układu krążenia (21,5%), uraz lub zatrucie (10,5%), chorobę układu pokarmowego (9,8%), chorobę hematologiczną (niedokrwistość, skaza krwotoczna, plamica) (8,6%) [9, 10]. Rozpoznanie zasadnicze u pacjentów, którym przetoczono większość KKCz, były podobne jak w naszym badaniu (choroba nowotworowa, nieonkologiczna choroba przewodu pokarmowego), chociaż stosowano różne systemy klasyfikacji chorób. W badaniu Karafina i wsp. częstym rozpoznaniem zasadniczym u pacjentów, którym przetoczono KKCz, były choroby krwi, choroby zakaźne, choroby nowotworowe, choroby sercowo-naczyniowe, choroby przewodu pokarmowego oraz urazy [8]. Rozpoznanie choroby nowotworowej i choroby przewodu pokarmowego, jako główne wskazania do przetoczenia KKCz, pokrywają się z wynikami naszego badania. Pacjenci onkologiczni oraz

pacjenci z chorobą przewodu pokarmowego stanowili w naszym badaniu 44% pacjentów, którym przetoczono KKCz. Wskazane jest włączenie leczenia przyczynowego niedokrwistości, ponieważ przetoczenie KKCz może prowadzić do poważnych powikłań. Przetoczenie KKCz może być konieczne, gdy inne metody leczenia okażą się nieskuteczne. Programem PBM powinni być objęte przede wszystkim te dwie grupy pacjentów. Unikanie przetoczeń KKCz jest szczególnie istotne w przypadku pacjentów onkologicznych, ponieważ przetoczenie może potencjalnie zmniejszyć szansę na remisję poprzez wpływ na odpowiedź immunologiczną pacjenta, stymulowanie wzrostu guza, przyleganie komórek rakowych do ścian naczyń krwionośnych oraz rozprzestrzenianie się komórek rakowych [11]. Z kolei pacjenci z chorobą przewodu pokarmowego mogą krwawić w przebiegu choroby zasadniczej. W tej populacji pacjentów szczególnie istotne jest zapobieganie krwawieniom oraz bezzwłoczne hamowanie krwawienia.

W naszym badaniu średnia liczba przetoczonych jednostek KKCz podczas hospitalizacji wynosiła 3,1  $\pm$  2,8 jednostek i różniła się w zależności od oddziału szpitalnego. Ta wartość była wyższa niż raportowana przez *American Association of Blood*

*Banks* (AABB), gdzie liczba jednostek krwi/KKCz na jednego pacjenta wynosiła 2,72 [12].

Obecnie przeważa tendencja do przetaczania tylko 1 jednostki KKCz pacjentom, którzy nie krwawią. W naszym badaniu 85,4% wszystkich przetoczeń KKCz stanowiły przetoczenia 1 jednostki. Mogło to być spowodowane powszechnym stosowaniem restrykcyjnej polityki przetoczeniowej przez lekarzy zamawiających KKCz oraz nieformalną szpitalną kampanią promującą przetoczenia 1 jednostki KKCz. W jednym badaniu typu „przed i po” zlecenia 1 jednostki KKCz wzrosły z 30–50% do 70–80% w okresie przeprowadzenia szkolenia [13]. Uzasadnieniem dla przetaczania 1 jednostki KKCz jest zastosowanie najmniejszej skutecznej dawki KKCz, dlatego po przetoczeniu pierwszej jednostki KKCz powinno się dokonać powtórnej oceny uwzględniającą nie tylko stężenie Hb, ale również objawy niedokrwistości [14]. W kampanii Choosing Wisely Canada, mającej na celu zmniejszenie liczby niepotrzebnych badań i procedur leczniczych w systemie ochrony zdrowia, podsumowano dowody naukowe na korzyść przetoczenia 1 jednostki KKCz w porównaniu z 2 jednostkami KKCz i rozpoczęto akcję edukacyjną. Wprowadzenie polityki przetoczeń 1 jednostki KKCz spowodowało zmniejszenie zużycia KKCz w licznych sytuacjach klinicznych [15, 16].

Liczba KKCz przetaczanych u jednego pacjenta na danym oddziale szpitalnym jest uzależniona od stanu klinicznego przyjmowanych pacjentów. Podczas prawie połowy wszystkich hospitalizacji na OIT przetaczano KKCz, co wynika z tego, że na OIT hospitalizowani są pacjenci krytycznie chorzy [17, 18].

Oddziałami szpitalnymi odpowiedzialnymi za zużycie największej liczby KKCz w naszym badaniu były oddziały gastroenterologii i hepatologii (22%), OIT (16,2%), chirurgii przewodu pokarmowego (15,9%), ginekologii i położnictwa (14,8%) (tab. 4). W raporcie AABB wykazano, że najwięcej KKCz zużyły oddziały chorób wewnętrznych (28,5%), chirurgii (różnych specjalności) (19,9%), hematologii/onkologii (19,2%) oraz OIT (12,5%) [12]. Różnice w stosunku do naszego badania mogą wynikać ze struktury oddziałów szpitalnych w naszym centrum medycznym (brak oddziału hematologii). Niemniej jednak specjalności chirurgiczne oraz OIT zużywały najwięcej KKCz w obu analizach. W naszym szpitalu specjalności chirurgiczne oraz OIT zużyły łącznie 53,8% wszystkich KKCz. Pokazuje to potrzebę diagnozowania i leczenia niedokrwistości w okresie przedoperacyjnym. Poniższe środki są zalecane na OIT i oddziałach chirurgicznych w celu uniknięcia niedokrwistości

wymagającej przetoczenia KKCz. Po pierwsze, przedoperacyjna niedokrwistość powinna być odpowiednio wcześniej zdiagnozowana [19]. W celu wczesnego rozpoznania przyczyny niedokrwistości można się posłużyć algorytmami diagnostycznymi [20, 21]. Wczesne rozpoznanie niedokrwistości przedoperacyjnej ma szczególne znaczenie, gdy konieczna jest suplementacja żelaza/witamin, ponieważ potrzeba czasu, aby to leczenie przyniosło efekty. Kolejnym ważnym działaniem jest oszczędzanie krwi utraconej w polu operacyjnym poprzez zastosowanie urządzeń odzyskujących utraconą krew śródoperacyjnie [22] lub minimalizacja jatrogennej utraty krwi poprzez zastosowanie urządzeń oszczędzających krew podłączanych do tętniczej linii naczyniowej [23, 24]. Istotnym elementem programu PMP na OIT jest zmniejszenie liczby zlecanych badań laboratoryjnych prowadzących do jatrogennej utraty krwi, zwiększonego ryzyka niedokrwistości i jej powikłań.

### Ograniczenia badania

Nasze badania ma pewne ograniczenia. Przede wszystkim nie analizowaliśmy czynników mających wpływ na decyzję dotyczącą przetoczenia KKCz: kliniczne objawy niedokrwistości, przebieg choroby zasadniczej itp. Nie analizowaliśmy przetoczeń innych składników krwi (osocze świeżo mrożone, koncentrat krwinek płytkowych, krioprecypitat) w momencie przetaczania KKCz. W elektronicznym systemie informatycznym szpitala brakowało danych dotyczących sposobów leczenia niedokrwistości, takich jak suplementacja żelaza czy witaminy B12/kwasu foliowego czy podaż czynników stymulujących erytropoezę. Nie analizowaliśmy stężenia Hb, a tym samym nie mieliśmy danych na temat częstości występowania niedokrwistości przedoperacyjnej, która mogła się przyczynić do zwiększonego zapotrzebowania na KKCz w okresie okołoperacyjnym.

### Wnioski

Uzyskane wyniki wskazują, że ponad połowę biorców krwinek czerwonych stanowili pacjenci z rozpoznaniem zasadniczym nowotworu złośliwego, nienowotworowej choroby przewodu pokarmowego lub krwawienia z przewodu pokarmowego. Ponad połowę wszystkich jednostek KKCz przetoczono na OIT i oddziałach zabiegowych. Przetaczania KKCz wymagali najczęściej pacjenci hospitalizowani na OIT. Na etapie tworzenia szpitalnego programu PMP szczególną uwagę należy zwrócić na te właśnie grupy pacjentów.

**Konflikt interesów:** nie zgłoszono

## Pismienictwo

- Murphy MF. The epidemiology of transfusion: where blood goes and why we should care about it. *Transfusion*. 2017; 57(12): 2821–2823, doi: [10.1111/trf.14385](https://doi.org/10.1111/trf.14385), indexed in Pubmed: [29226371](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29226371/).
- Edgren G, Rostgaard K, Vasan SK, et al. The new Scandinavian Donations and Transfusions database (SCANDAT2): a blood safety resource with added versatility. *Transfusion*. 2015; 55(7): 1600–1606, doi: [10.1111/trf.12986](https://doi.org/10.1111/trf.12986), indexed in Pubmed: [25573303](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25573303/).
- Kleinman S, Glynn SA. Database research in transfusion medicine: The power of large numbers. *Transfusion*. 2015; 55(7): 1591–1595, doi: [10.1111/trf.13139](https://doi.org/10.1111/trf.13139), indexed in Pubmed: [26172144](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26172144/).
- Kleinman S, Busch MP, Murphy EL, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Recipient Epidemiology and Donor Evaluation Study (REDS-III). The National Heart, Lung, and Blood Institute Recipient Epidemiology and Donor Evaluation Study (REDS-III): a research program striving to improve blood donor and transfusion recipient outcomes. *Transfusion*. 2014; 54(3 Pt 2): 942–955, doi: [10.1111/trf.12468](https://doi.org/10.1111/trf.12468), indexed in Pubmed: [24188564](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24188564/).
- Chassé M, McIntyre L, Timmouth A, et al. Clinical effects of blood donor characteristics in transfusion recipients: protocol of a framework to study the blood donor-recipient continuum. *BMJ Open*. 2015; 5(1): e007412, doi: [10.1136/bmjopen-2014-007412](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-007412), indexed in Pubmed: [25600255](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25600255/).
- Meybohm P, Richards T, Isbister J, et al. Patient blood management bundles to facilitate implementation. *Transfus Med Rev*. 2017; 31(1): 62–71, doi: [10.1016/j.tmr.2016.05.012](https://doi.org/10.1016/j.tmr.2016.05.012), indexed in Pubmed: [27317382](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27317382/).
- Borkent-Raven BA, Janssen MP, van der Poel CL, et al. The PROTON study: profiles of blood product transfusion recipients in the Netherlands. *Vox Sang*. 2010; 99(1): 54–64, doi: [10.1111/j.1423-0410.2010.01312.x](https://doi.org/10.1111/j.1423-0410.2010.01312.x), indexed in Pubmed: [20202179](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20202179/).
- Borkent-Raven BA, Janssen MP, van der Poel CL, et al. Survival after transfusion in the Netherlands. *Vox Sang*. 2011; 100(2): 196–203, doi: [10.1111/j.1423-0410.2010.01378.x](https://doi.org/10.1111/j.1423-0410.2010.01378.x), indexed in Pubmed: [20726957](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20726957/).
- Karabin MS, Bruhn R, Westlake M, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Recipient Epidemiology and Donor Evaluation Study-III (REDS-III). Demographic and epidemiologic characterization of transfusion recipients from four US regions: evidence from the REDS-III recipient database. *Transfusion*. 2017; 57(12): 2903–2913, doi: [10.1111/trf.14370](https://doi.org/10.1111/trf.14370), indexed in Pubmed: [29067705](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29067705/).
- Goubran HA, Elemery M, Radosevich M, et al. Impact of transfusion on cancer growth and outcome. *Cancer Growth Metastasis*. 2016; 9: 1–8, doi: [10.4137/CGM.S32797](https://doi.org/10.4137/CGM.S32797), indexed in Pubmed: [27006592](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27006592/).
- Yen AW. Blood transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding: are we back where we started? *Clin Transl Gastroenterol*. 2018; 9(4): 150, doi: [10.1038/s41424-018-0019-2](https://doi.org/10.1038/s41424-018-0019-2), indexed in Pubmed: [29691384](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29691384/).
- Villanueva C, Colomo A, Bosch A, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med*. 2013; 368(1): 11–21, doi: [10.1056/NEJMoa1211801](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1211801), indexed in Pubmed: [23281973](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23281973/).
- Roubinian NH, Escobar GJ, Liu V, et al. Trends in red blood cell transfusion and 30-day mortality among hospitalized patients. *Transfusion*. 2014; 54: 2678–86, doi: [10.1111/trf.12825](https://doi.org/10.1111/trf.12825), indexed in Pubmed: [25135770](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25135770/).
- Whitaker, BL., Rajbhandary, S., Harris, A. The 2013 AABB Blood Collection, Utilization, and Patient Blood Management Survey Report. AABB Press.; 2015.
- Czajka S, Ziębińska K, Marczenko K, et al. Validation of APACHE II, APACHE III and SAPS II scores in in-hospital and one year mortality prediction in a mixed intensive care unit in Poland: a cohort study. *BMC Anesthesiol*. 2020; 20(1): 296, doi: [10.1186/s12871-020-01203-7](https://doi.org/10.1186/s12871-020-01203-7), indexed in Pubmed: [33267777](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33267777/).
- Fuchs PA, Czech IJ, Krzych ŁJ. The pros and cons of the prediction game: the never-ending debate of mortality in the intensive care unit. *Int J Environ Res Public Health*. 2019; 16(18), doi: [10.3390/ijerph16183394](https://doi.org/10.3390/ijerph16183394), indexed in Pubmed: [31540201](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31540201/).
- Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*. 2013; 30(6): 270–382, doi: [10.1097/EJA.0b013e32835f4d5b](https://doi.org/10.1097/EJA.0b013e32835f4d5b), indexed in Pubmed: [23656742](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23656742/).
- Muñoz M, Acheson AG, Auerbach M, et al. International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency. *Anaesthesia*. 2017; 72(2): 233–247, doi: [10.1111/anae.13773](https://doi.org/10.1111/anae.13773), indexed in Pubmed: [27996086](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27996086/).
- Czempik P, Czepczor K, Czok M, et al. Simplified diagnostic algorithm for classification of preoperative anaemia based on complete blood count and its application in elective gastrointestinal surgery. *Pol Przegl Chir*. 2019; 91(4): 24–28, doi: [10.5604/01.3001.0013.2569](https://doi.org/10.5604/01.3001.0013.2569), indexed in Pubmed: [31481643](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31481643/).
- Pluta M, Kłoczek T, Krzych ŁJ. Diagnostic accuracy of red blood cell distribution width in predicting in-hospital mortality in patients undergoing high-risk gastrointestinal surgery. *Anesthesiol Intensive Ther*. 2018; 50(4): 277–282, doi: [10.5603/AIT.a2018.0037](https://doi.org/10.5603/AIT.a2018.0037).
- Carless PA, Henry DA, Moxey AJ, et al. Cell salvage for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(4): CD001888, doi: [10.1002/14651858.CD001888](https://doi.org/10.1002/14651858.CD001888), indexed in Pubmed: [14583940](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14583940/).
- Mukhopadhyay A, Yip HS, Prabhuswamy D, et al. The use of a blood conservation device to reduce red blood cell transfusion requirements: a before and after study. *Crit Care*. 2010; 14(1): R7, doi: [10.1186/cc8859](https://doi.org/10.1186/cc8859), indexed in Pubmed: [20105285](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20105285/).
- Page C, Retter A, Wyncoll D. Blood conservation devices in critical care: a narrative review. *Ann Intensive Care*. 2013; 3: 14, doi: [10.1186/2110-5820-3-14](https://doi.org/10.1186/2110-5820-3-14), indexed in Pubmed: [23714376](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23714376/).
- Witosz K, Wojnarowicz O, Krzych ŁJ. Iatrogenic blood loss due to daily laboratory testing and the risk of subsequent anaemia in intensive care unit patients: case series. *Acta Biochim Pol*. 2021; 68(1): 135–138, doi: [10.18388/abp.2020\\_5525](https://doi.org/10.18388/abp.2020_5525), indexed in Pubmed: [33682399](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33682399/).

# Management of blood and blood components at the Cardinal Stefan Wyszyński National Institute of Cardiology

Jarosław Kowal<sup>1</sup> , Anna Lutyńska<sup>1</sup> , Elżbieta Lachert<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Department of Medical Biology, Medical Diagnostic Laboratory, Transfusion Medicine Serological, Laboratory with Blood Bank, National Institute of Cardiology, Warsaw, Poland

<sup>2</sup>Quality Assurance Laboratory, Department of Transfusion Medicine, Institute of Hematology and Transfusion Medicine, Warsaw, Poland

## Summary

**Background:** *The clinical activity of the Institute of Cardiology is focused on diagnosis and therapy of coronary artery disease, arterial hypertension, cardiomyopathy, heart failure, acquired and congenital heart defects. On the other hand, interventional cardiology, concentrates on the treatment of acute coronary syndromes, percutaneous aortic valve implantation, transcatheter aortic valve implantation, transcatheter pulmonary valve implantation, percutaneous mitral commissurotomy, percutaneous closure of intra- and extra-cardiac defects as well as carotid, renal and peripheral angioplasty.*

**Material and methods:** *The study aim was to analyze data and estimate the number of blood/ blood component transfusions in the departments of the Institute of Cardiology over a two-year period (1<sup>st</sup> July 2018–30<sup>th</sup> June 2020). The data was supplied by the Transfusion Committee (TC) which cooperates with the Blood Bank and the Immunohematology Laboratory.*

**Results:** *At the Institute of Cardiology, blood and blood components were most often transfused in the 1<sup>st</sup> Department of Anaesthesiology and Intensive Therapy and in the operating room of the Department of Cardiac Surgery and Transplantology (over 87% of all blood components). Cryoprecipitate was transfused only in the operating room and in the 1<sup>st</sup> Department of Anaesthesiology and Intensive Therapy. Before and after transplantation, patients were transfused with irradiated leukoreduced packed RBCs, inactivated FFP and pathogen inactivated leukoreduced apheresis PCs. Similar volumes of leukoreduced PCs (47.72%) and leukoreduced apheresis PCs (48.64%) were transfused. Patients allergic to plasma proteins were administered washed blood components (0.15% of all blood components transfused).*

**Conclusions:** *Rational management of blood and blood components at the National Institute of Cardiology is ensured by following procedures, regular training of personnel and close cooperation between the Regional Blood Transfusion Center in Warsaw, members of the Transfusion Committee, the employees of the Blood Bank and staff of the clinics.*

**Key words:** transfusion committee, blood/blood components, blood management

*J. Transf. Med. 2022; 15: 15–25*

**Correspondence address:** dr hab. n. med. Elżbieta Lachert, Quality Assurance Laboratory, Department of Transfusion Medicine, Institute of Hematology and Transfusion Medicine, ul. Gandhi Street 14, 02–776 Warsaw, phone: 22 349 63 82, faks: 22 349 63 76, e-mail: elachert@ihit.waw.pl

Translation: mgr Krystyna Dudziak

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.

## The National Institute of Cardiology

The Institute of Cardiology was founded by the order of the Prime Minister of 21st March 1979 [1]. From January 1, 2020, pursuant to the regulation of the Council of Ministers of October 17, 2019, the Institute was granted the status of a National Research Institute and the name was changed to Cardinal Stefan Wyszyński National Institute of Cardiology — State Research Institute [2].

The National Institute of Cardiology is the main center for cardiology and cardiac surgery in Poland, a dynamic research and development center as well as an important center for postgraduate training and education.

Depending on the basic disease entity and indications for hospitalization at the Institute, patients are referred to one of 14 clinics/wards.

The clinical activity of the Institute is focused on diagnosis and therapy of coronary artery disease, arterial hypertension, cardiomyopathy, heart failure, acquired and congenital heart defects. On the other hand, interventional cardiology, concentrates on the treatment of acute coronary syndromes, percutaneous aortic valve implantation (Transcatheter Aortic Valve Implantation; TAVI), transcatheter pulmonary valve implantation; TPVI), percutaneous mitral commissurotomy (PMC), percutaneous closure of intra- and extra-cardiac defects as well as carotid, renal and peripheral angioplasty.

In the field of myocardial electrophysiology, the Institute is most often involved in: diagnostics and therapy of cardiac conduction disorders, invasive electrophysiological heart examination, intravenous electrode removal and hybrid therapies: ablations, pharmacotherapies, cardiac resynchronization therapy (CRT), implanted cardioverter-defibrillator (implantable cardioverter defibrillator; ICD).

As concerns cardiac surgery, the most frequently performed procedures include:

- coronary artery bypass grafting (CABG),
- mitral valve surgery,
- aortic valve surgery,
- surgical repair of ascending aortic and arch aneurysms,
- surgery for congenital and structural heart defects usually covers:
  - atrial septal defect (ASD),
  - ventricular septal defect (VSD)
  - transposition of great arteries (TGA),
  - tetralogy of Fallot (TOF),
  - coarctation of aorta (CoA),
  - hypertrophic cardiomyopathy (HCM)

- mechanical circulatory support with the POL-CAS system (extracorporeal pneumatic system of temporary heart support):
  - left ventricular assist device (LVAD)
  - right ventricular assist device (RVAD)
  - cardiac tumor resection,
- surgical treatment of atrial fibrillation.

Therapy is supported by cardiac rehabilitation directed at all the patients treated at the National Institute of Cardiology.

## Organization of blood management at the National Institute of Cardiology

Pursuant to §8.1 of the order of the Minister of Health regarding blood and blood component therapy in medical entities performing stationary and 24/7 healthcare service which states that a Transfusion Committee should be established in any medical facility of more than four clinics/wards involved in transfusion of blood and blood components, the Institute has established such Committee. Members of the Transfusion Committee (TC) include: the chairman, i.e. the doctor responsible for blood management, heads/or deputy heads of 4 departments (1st Department of Anesthesiology/Aesthesia and Intensive Therapy/Care, 2nd Department of Anesthesiology/Aesthesia and Intensive Therapy/Care, Department of Cardiac Surgery and Transplantology, Department of Cardiac Surgery and Transplantology-OR), nurse-representatives from these clinics/wards, head of the Immunohematology Laboratory with Blood Bank and the nurse-coordinator of the Blood Bank [3].

The TC is in cooperation with the Blood Bank and the Immunohematology Laboratory to:

- solve problems related to blood and blood component therapy,
- solve problems related to the management of blood and blood components,
- supervise the blood and blood component therapy.

In accordance with “§5.1 of the Decree of the Minister of Health regarding blood and blood component therapy in hospitals/medical entities providing medical activities such as inpatient and round-the-clock health services”, the director of the Institute of Cardiology is obliged to appoint a specialist in clinical transfusion medicine as the person responsible for blood management. The Institute does not employ a specialist in clinical transfusion medicine, therefore the duties of the doctor responsible for

blood management are performed by a cardiac surgeon who has been employed at the hospital for many years [3].

The main tasks of the TC include:

- forecasting/planning the demand for blood/blood components,
- reporting activities related to blood therapy,
- supervision of blood therapy in clinics/wards,
- analysis and assessment of any transfusion-related adverse reaction and event,
- analysis of blood/blood component consumption,
- analysis of reports regarding transfusion-related adverse events and reactions,
- development of training programs for physicians and nurses and supervision of their implementation,
- supervision over proper document-keeping [3–5].

The TC established at the Institute of Cardiology organizes meetings at least twice a year, which are attended by committee members and hospital staff. Reports and periodic briefings on the committee's activities are submitted to the director of the Institute and at least once a year to the Regional Blood Transfusion Center in Warsaw. This Regional Center supplies blood components to the Institute of Cardiology and performs substantial supervision over blood/blood component therapy performed there. In accordance with the Decree of the Minister of Health regarding “blood and blood component therapy in hospitals/medical entities providing medical activities such as inpatient and round-the-clock health services”, the Regional Center organizes external inspections at the Institute at least once in two years [3, 5].

### Blood components in cardiac surgery

The therapeutic procedures performed at the Institute are highly specific; blood/blood components are transfused mostly in the 1st Department of Anesthesiology/Aesthesia and Intensive Therapy/Care, 2nd Department of Anesthesiology/Aesthesia and Intensive Therapy/Care, Department of Cardiac Surgery and Transplantology-OR, Department of Cardiac Surgery and Transplantology. The common procedures that require blood/blood components are: extracorporeal circulation, Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO), CABG, aortic aneurysms, mitral and aortic valve surgery, LVAD and heart transplantation.

### Extracorporeal circulation (cardiopulmonary bypass; CPB)

Extracorporeal circulation is a complex medical procedure burdened with high risk of complications related to changes in blood parameters, i.e. coagulation disorders or activation of coagulation process, functional disorders of blood elements (erythrocytes, leukocytes and thrombocytes), pH change, and systemic complications such as: bleeding, anemia, infections, heart, lung or kidney damage/ impairment and also death [6–8]

However, the high risk of complications can be significantly reduced if the patient is well prepared for the procedure and a sufficient amount of appropriate blood components (red blood cell concentrate (RBCC), platelet concentrate (PC), fresh frozen plasma (FFP) and cryoprecipitate) is provided [7, 8].

### Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO)

Like in the case of CPB, blood/blood components are indispensable before, during and after the procedure of ECMO [9, 10].

Depending on the patient's medical condition, the following blood components are in use for the ECMO procedure performed at the Institute of Cardiology: leukoreduced packed red blood cells, irradiated leukoreduced packed red blood cells as well as pathogen inactivated FFP and PC. Irradiation of packed red blood cells is a safeguard against Transfusion Associated Graft versus Host Disease (TA-GvHD) as it inhibits the proliferative capacity of lymphocytes in blood components. Routine pathogen inactivation in PCs with the Mirasol system (riboflavin) and the Intercept (amotosalen hydrochloride) was also found effective for inactivation of T lymphocytes responsible for TA-GvHD. Pathogen inactivation using one of the above-mentioned systems precludes/eliminates the need for irradiation [4, 11].

### Blood and blood components in cardiac surgery

The procedure of extracorporeal circulation is inseparably related to the use of anti-coagulants (medication that prolongs blood clotting). An excellent example is heparin which dissolves fibrinogen and prevents the formation of a stable fibrin clot by inhibiting the activation of the fibrin stabilizing factor. Heparin does not have fibrinolytic activity; therefore, it will not lyse existing clots.

Despite its widespread use in cardiac surgery, the impact of heparin on the patient's system during the procedure of extracorporeal circulation

and later is not fully determined. However, administration of antifibrinolytic drugs prior to surgery minimizes the risk of postoperative bleeding.

Cardiac surgery is always associated with transfusion of ‘large’ amounts of whole blood and blood components. The scheme of treatment is based on administration of: colloids, crystalloids, FFP, PC, packed RBC, cryoprecipitate and recombinant coagulation factor VIIa (rFVIIa). The choice of appropriate component and the number of units to be transfused or prepared as support depends on the patient’s medical condition. The correct proportion between components used in the treatment of bleeding following cardiac surgery is of utmost importance. Administration of only crystalloids or colloids will correct the circulating blood volume on the one hand, and on the other, will contribute to “dilution” of erythrocytes, thrombocytes and coagulation factors [12].

In situations of emergency which put the patient’s health or life in jeopardy, the blood/blood component therapy begins with correction of the circulating blood volume. For this purpose, crystalloids, colloids and RBCs are transfused first. The next step is to transfuse 1 unit of FFP per 4–6 units of packed RBC. During FFP transfusion, it is important to control the prothrombin time (PT) and INR values because the administration of one FFP unit increases the level of coagulation factors by about 5%. The transfusion of PC comes next and should be started when the platelet count drops below  $50 \times 10^9/l$  [12].

In cardiac surgery, cryoprecipitate is transfused after fibrinogen concentration is determined. It is recommended to transfuse 1–3 units/10 kg bw. Indication for transfusion is severe bleeding following major surgery at fibrinogen deficiency (less than 1 g/l) or hypofibrinogenemia (less than 2 g/l) [12–15].

Postoperative bleeding assessment is based on evaluation of the surgical drainage of the surgical field, which should be less than 100 ml/h. Depending on the procedure performed, two or three surgical drains are applied [15].

Intensive postoperative drainage (500 ml/h in the first hour, 400 ml/h for 2 hours, 300 ml/h for 3 hours or 200 ml/h for 4 hours) or any sudden increase in drainage intensity requires individual assessment, and if necessary, reoperation [15].

### Blood and blood component therapy for organ recipients

The National Institute of Cardiology is one of six centers in Poland where heart transplants are performed. The heart transplantation program was initiated by Professor Zbigniew Religa in 2001. In 2017, simultaneous heart kidney transplants were performed for the first time, and in 2018, for the first time in Poland, a simultaneous heart liver transplant took place. The National Institute of Cardiology joined the group of world’s leading transplantation centers (Fig. 1, Fig. 2).

On account of the presence of A and B antigens in tissues, the organs selected for transplantation must be donor-recipient identical or compatible in the AB0 system. This is of crucial importance for the “survival” of the transplanted organ and impacts on complications related to hemolytic anemia in the recipient [4, 17–19] (Table 1).

In over 50% of cases the transplanted organs are compatible in the AB0 system. Transplantation of an organ from a 0-donor, to a A, B, or AB — recipient may reveal a cluster of “passenger lymphocytes” transferred with the organ. This may result in destruction of the recipient’s red blood cells by antibodies of the AB0 system or other specificity, produced by proliferating donor lymphocytes/



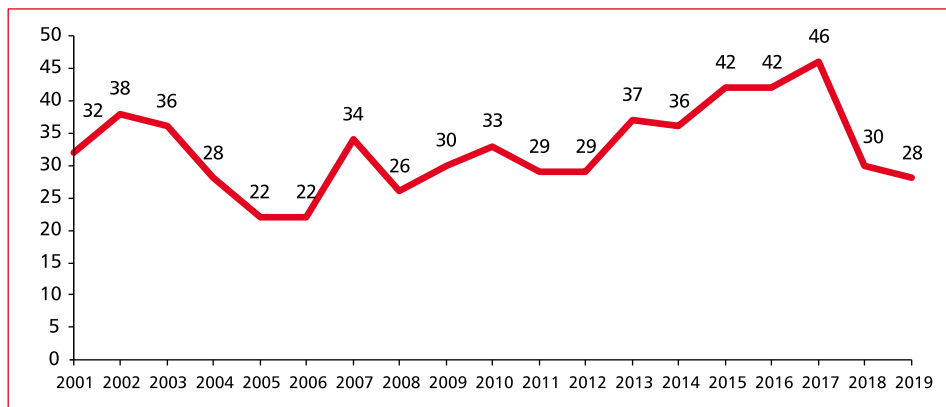
**Figure 1.** Heart transplants performed at the Cardinal Stefan Wyszyński National Institute of Cardiology — National Research Institute in 2001–2019 [16]

/plasmocytes. Depending on the antibody titer and activity of the recipient's complementary system, this may cause hemolysis which manifests with or without clinical symptoms. Antibodies on blood cells are reported and haemolysis is observed in about 70% of heart transplant patients [4, 17, 19].

Transfer of "passenger lymphocytes" with the transplanted organ, may lead to haematological complications which correspond to "minor incompatibility" complications. It is therefore of utmost importance to determine the cause of haemolytic anemia as soon as possible in the first

days after transplantation. It is equally important to select appropriate blood and blood components for transfusions [4, 19] (Table 2).

Successful management of organ recipients depends on adequate use of blood and blood components in both the pre- and post-transplant period. The choice of blood components depends on the treatment scheme and the patient's medical condition. There are currently no uniform standards for the transfusion of blood and blood components in organ transplantation [10]. The National Institute of Cardiology has therefore developed its own,



**Figure 2.** The percentage of the heart transplantations in Poland performed at the National Institute of Cardiology [16]

**Table 1.** Type of ABO compatibility of organ recipient and organ donor

| Recipient's blood group | Donor's ABO status |            |
|-------------------------|--------------------|------------|
|                         | Identical          | Compatible |
| O                       | O                  | O          |
| A                       | A                  | O          |
| B                       | B                  | O          |
| AB                      | AB                 | A, B, O    |

internal standards. Patients in the period before transplantation (e.g. ECMO, LVADO, RVADO and TAH) as well as afterwards (after organ transplantation) are administered irradiated leukoreduced red blood cells, pathogen inactivated FFP pathogen inactivated apheresis PC and cryoprecipitate. The aim is to protect organ recipients against transmission of pathogens that are not routinely determined as well as the Transfusion Associated Graft versus Host Disease (TA-GvHD).

**Table 2.** The safest choice of blood components in the event of haemolytic complications (corresponding to "minor incompatibility") following transfer of "passenger lymphocytes"

| Recipient       | Donor                                  | RBCs            | PC              | Plasma                |
|-----------------|----------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------------|
| A               | O                                      | Washed* O       | Washed* O       | A                     |
| B               | O                                      | Washed* O       | Washed* O       | B                     |
| AB              | O                                      | Washed* O       | Washed* O       | AB                    |
| AB              | A                                      | Washed* A       | Washed* A       | AB                    |
| AB              | B                                      | Washed* B       | Washed* B       | AB                    |
| RhD+ (positive) | RhD- (negative) with anti-D antibodies | RhD- (negative) | RhD- (negative) | Recipient —compatible |

\*Washed red blood cells and/or platelets may be suspended in: AB plasma, in 5% albumin solution, 0.9% NaCl solution, in additive solution [5, 6, 19]

At the Institute of Cardiology, the heart transplant patient — depending on his clinical condition — is safeguarded by 6–8 units of irradiated leukoreduced red blood cells, 4–6 units of pathogen inactivated FFP, and 1–2 units of inactivated apheresis PC. Cryoprecipitate is administered only in severe coagulation disorders occurring during surgery or in the postoperative period. The number of units of individual components is consequently higher in the case of multi-organ (eg. heart/kidney) transplantations.

### Aim of the study

The aim was to present the number of blood and blood component transfusions in individual hospital wards over the two-year period (01/07/2018 — 30/06/2020).

### Results

At the Institute of Cardiology the cardiac surgery and cardiology departments are on round-the-clock duty, so the Blood Bank must be ever ready to supply blood components for any urgent surgical procedure, from acute coronary syndrome to aortic aneurysm surgery and heart transplantation. The Blood Bank is obliged to have sufficient stock of blood components of all blood types in the AB0 and RhD systems. In the period from 1<sup>st</sup> July 2018 to 30<sup>th</sup> June 2020, the following amounts of blood components were transfused at the National Institute of Cardiology:

- 12 892 units of packed RBCs,
- 11 144 units of FFP,
- 2169 units of PC (all subjected to pathogen inactivation),
- 1891 units of Cryoprecipitate (Figs. 3–8).

In the period under analysis, over 32% of all blood components were transfused at the Department of Cardiac Surgery and Transplantology, Operating Room (Fig. 3), 54% of which were PCs. The statistics is the outcome of the cardiac surgery procedures in extracorporeal circulation performed at the Institute. After the completion of such procedures, patients are given PC transfusions.

All patients after cardiac surgery are referred to the 1st Department of Anaesthesiology and Intensive Care, so more than 55% of all blood components are transfused there (Fig. 3). In the period of time under analysis apart from the operating room (OR), it was the only department where cryoprecipitate was transfused (Figs. 9–14).

### Summary

Worldwide, the life span of men and women is on the increase. This results in a higher incidence rate for civilization diseases (diabetes, atherosclerosis and arterial hypertension) which may lead to acute coronary syndrome, cardiomyopathy and left ventricular failure, and then — to symptomatic heart failure. Heart failure is considered one of the “civilization epidemics” of the 21st century. In the advanced stages the prognosis may be worse than for most cancers.

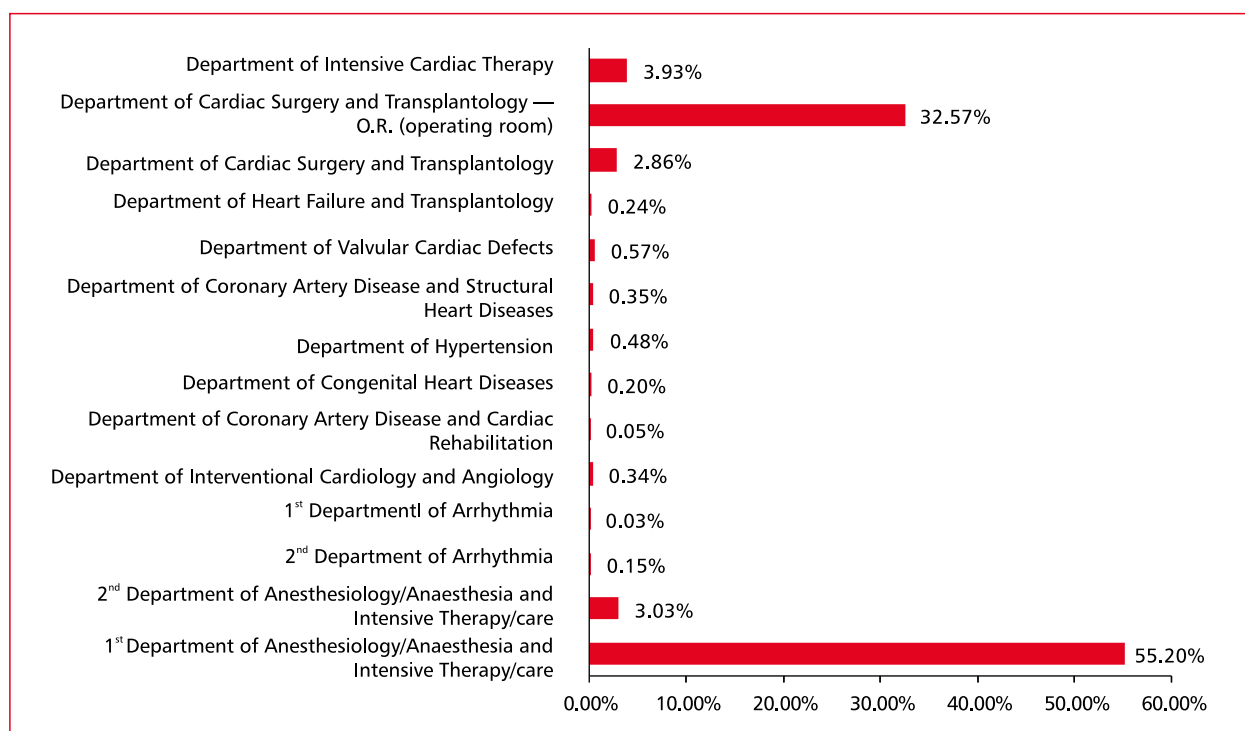
Over the past two decades tremendous advancement has been made in strengthening the safety of blood and blood components, with significant contribution to the effectivity of interventional therapy, cardiac surgery and transplantation. The success was achieved through hemovigilance and optimal use of blood and blood components tailored to the individual needs of the patient and his clinical condition (according to the internal guidelines for blood and blood component therapy at the National Institute of Cardiology).

Blood and blood components are most often transfused in the 1st Department of Anaesthesiology and Intensive Therapy and in the operating room of the Department of Cardiac Surgery and Transplantology (over 87% of blood components transfused at the Institute of Cardiology). The statistics is closely related to the scope of the procedures performed in this specific hospital.

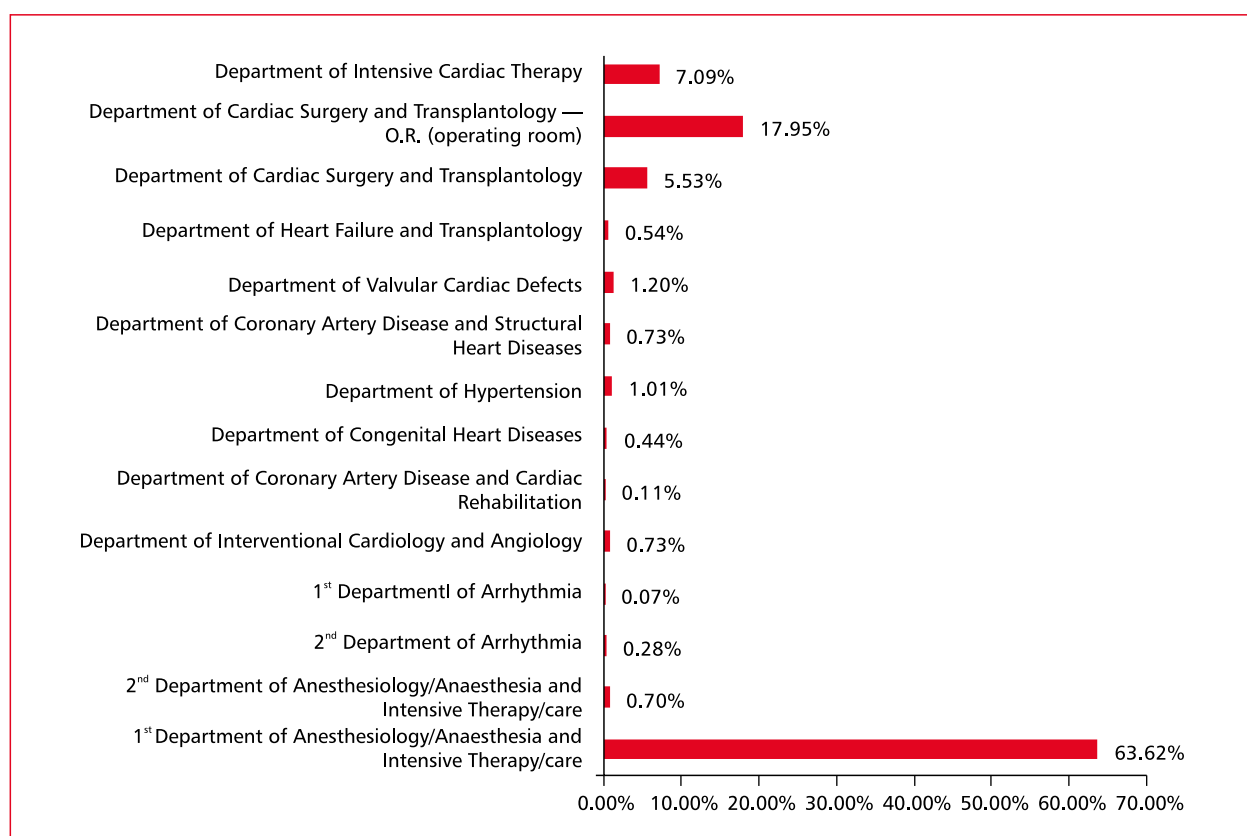
In the period under analysis, cryoprecipitate was transfused only in the operating room and in the 1st Department of Anaesthesiology and Intensive Therapy where all patients are transferred after surgery. This is closely related to the use of extracorporeal circulation and anticoagulant therapy during cardiac surgery.

For patients before transplantation and after the procedure, the Regional Blood Transfusion Center in Warsaw prepared irradiated leukoreduced red blood cells, pathogen inactivated FFP and pathogen inactivated leukoreduced apheresis PC. At first, the Mirasol system (with riboflavin) was used for pathogen inactivation in FFP and PCs. Since 2020, the Regional Blood Transfusion Center in Warsaw subjected FFP and PCs to pathogen inactivation procedure with the Intercept system (with amotosalen hydrochloride).

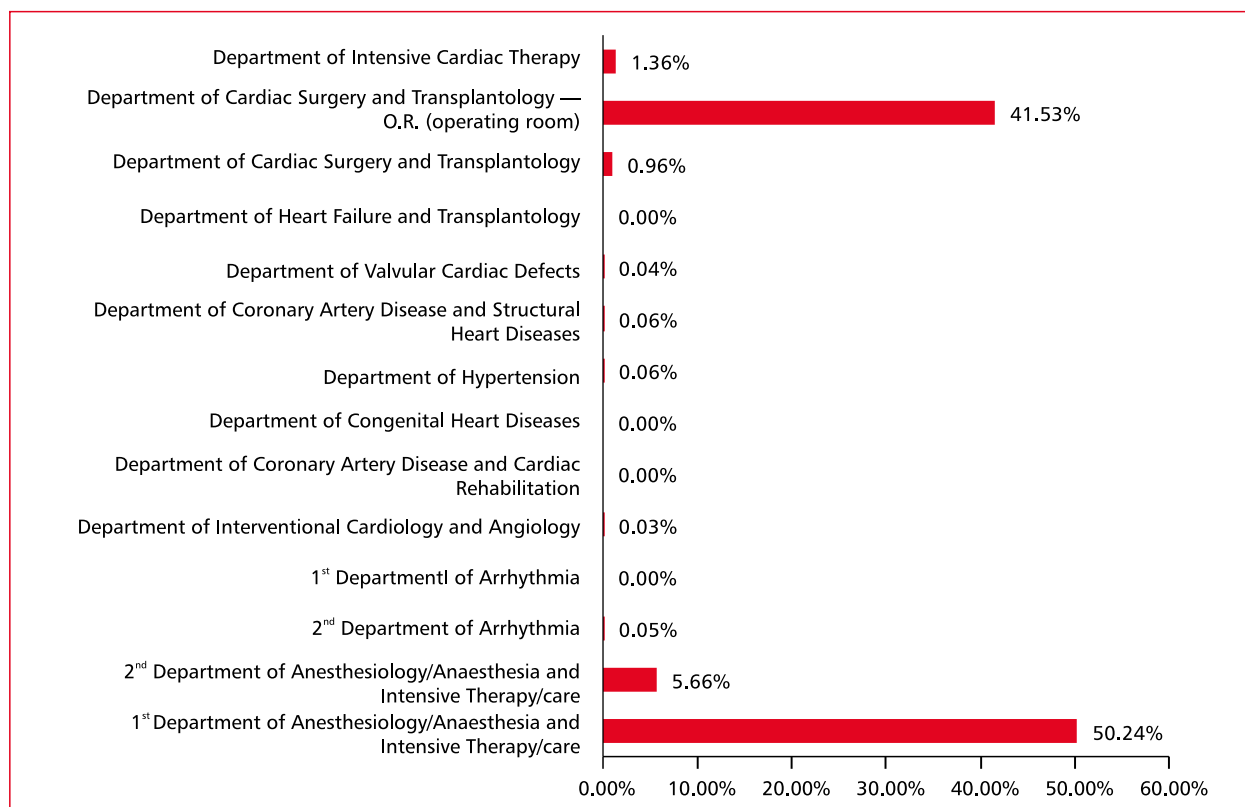
The volume of pooled leukoreduced PCs and leukoreduced PCs from apheresis transfused at the Institute of Cardiology is comparable (47.72% and 48.64% respectively). The exception are reconstituted and thawed blood components.



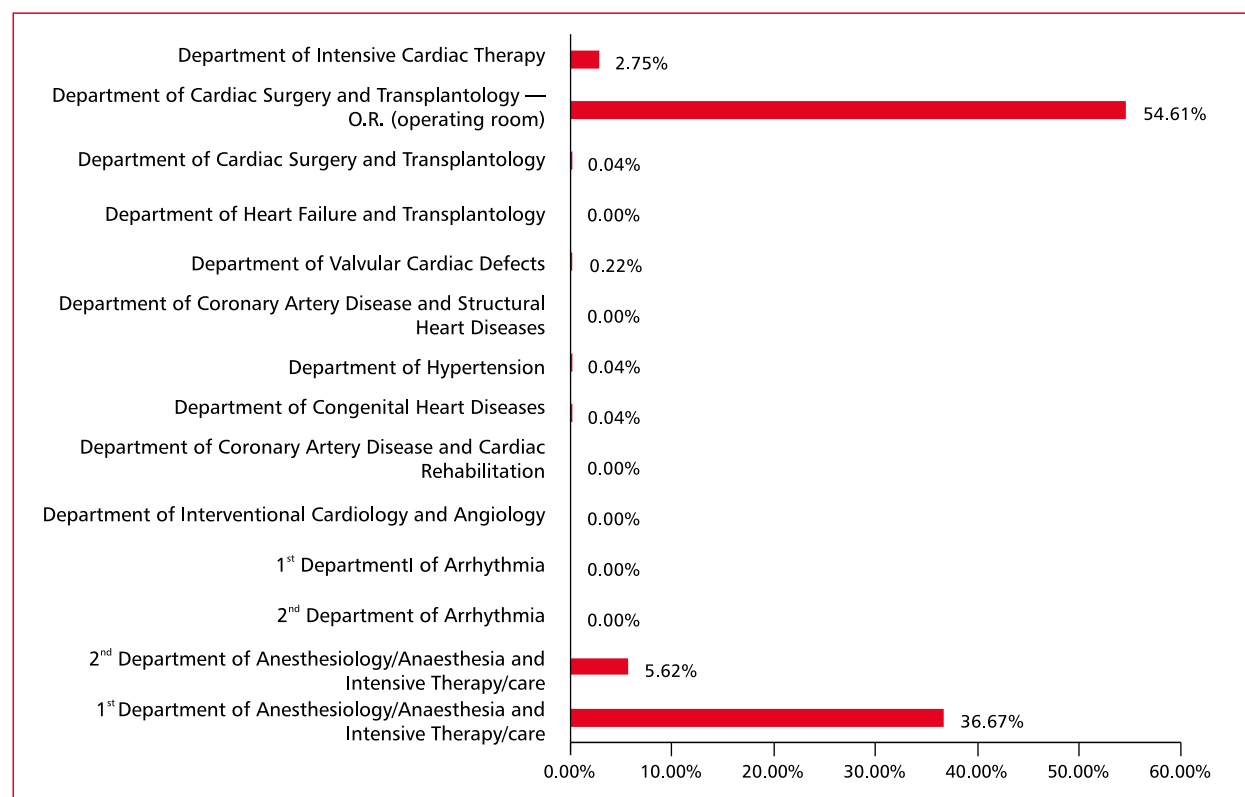
**Figure 3.** Usage of all types of blood components in respective clinics/departments



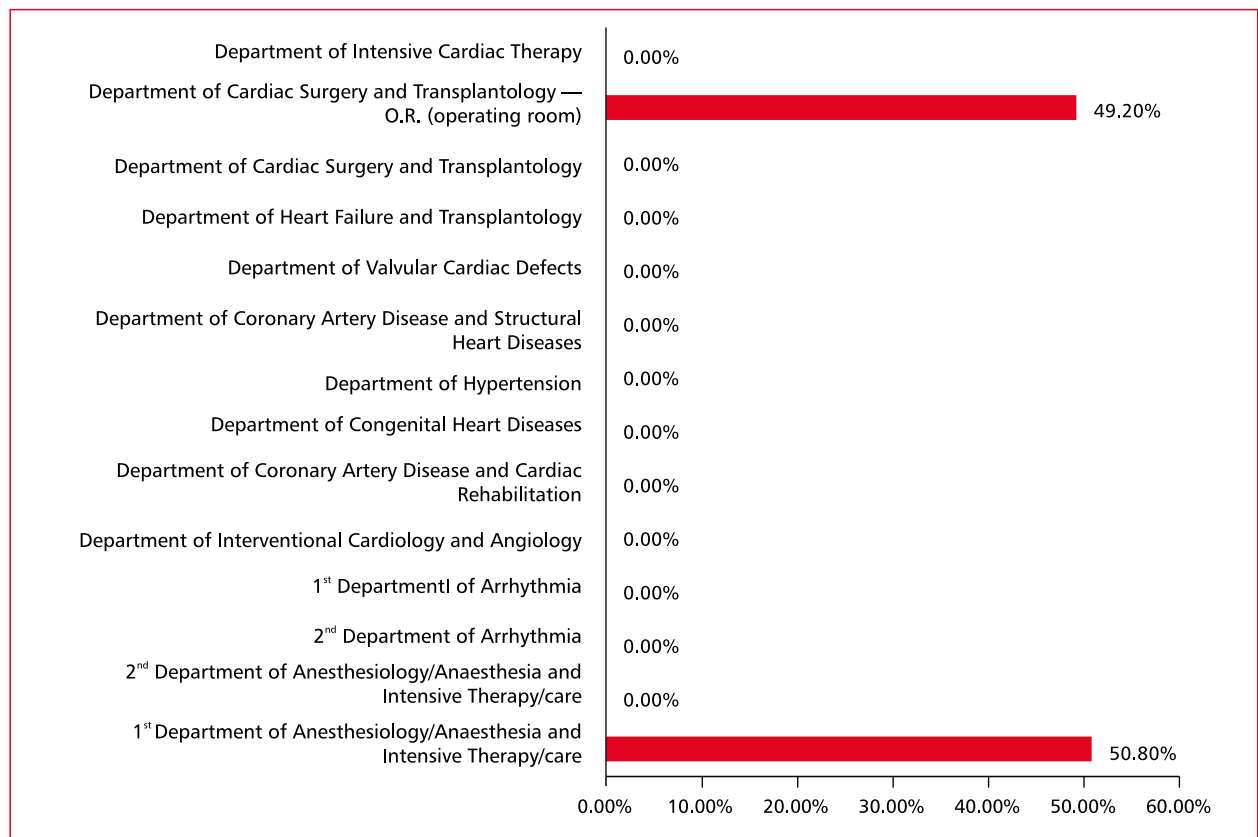
**Figure 4.** Usage of packed RBC in respective clinics/departments



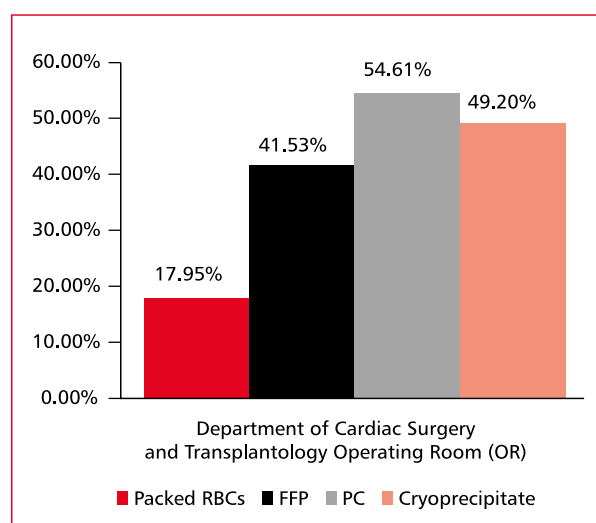
**Figure 5.** Usage of FFP in respective clinics/departments



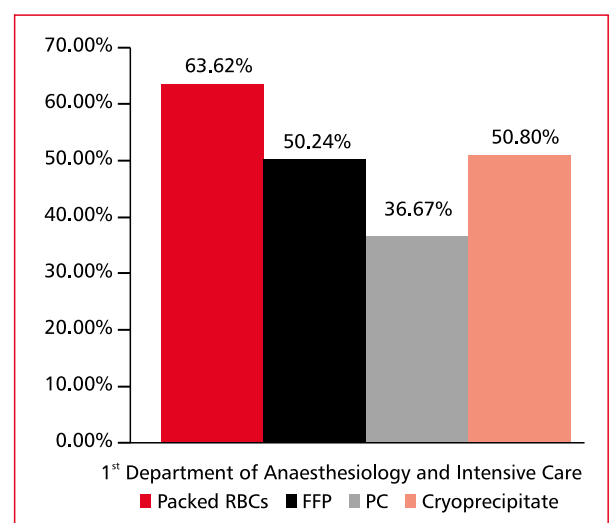
**Figure 6.** Usage of PC in respective clinics/departments



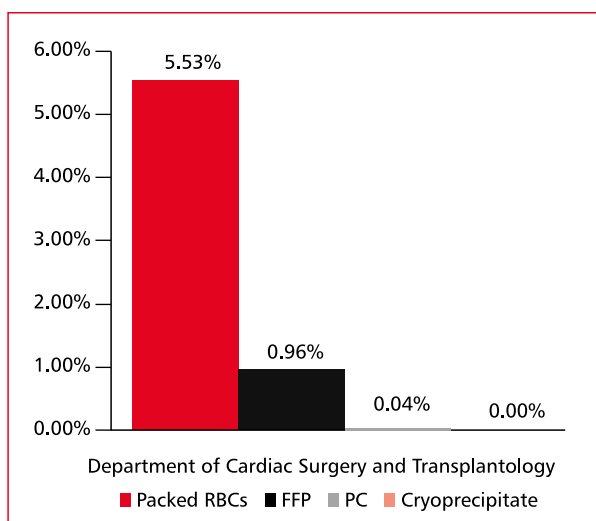
**Figure 7.** Usage of cryoprecipitate in respective clinics/departments



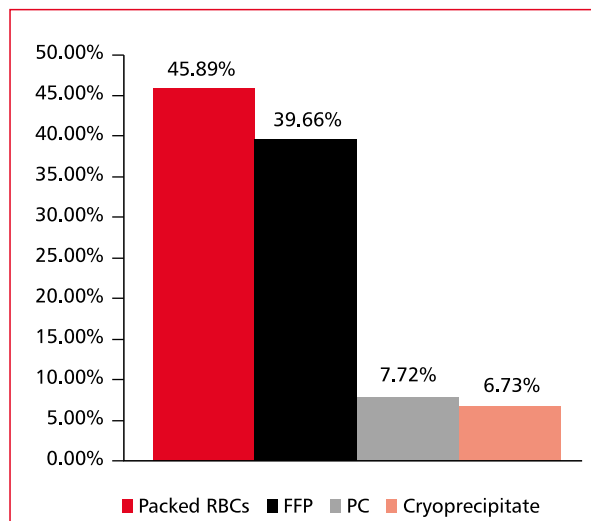
**Figure 8.** The percentage of blood components transfused in the Department of Cardiac Surgery and Transplantology Operating Room (OR) against transfusions in the hospital as a whole



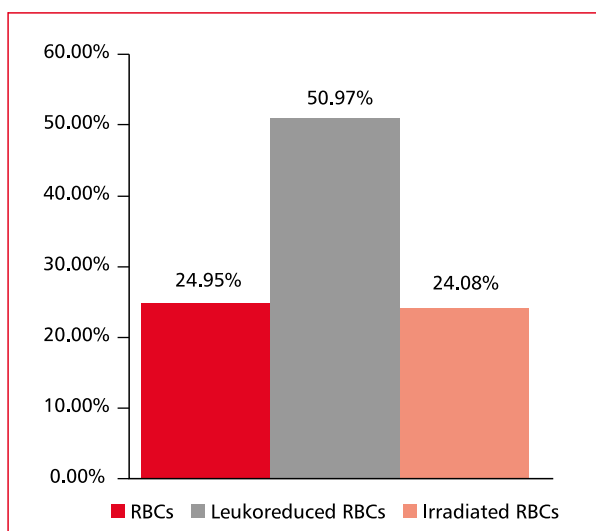
**Figure 9.** The percentage of blood components transfused in the 1st Department of Anaesthesiology and Intensive Care against all transfusions performed in the hospital



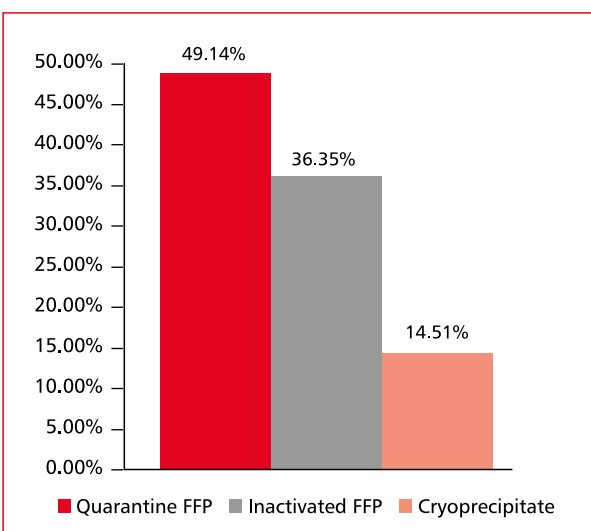
**Figure 10.** Percentage of blood components transfused at the Department of Cardiac Surgery and Transplantology



**Figure 11.** Percentage of each type of transfused blood component



**Figure 12.** Percentage of the type of transfused packed red blood cells



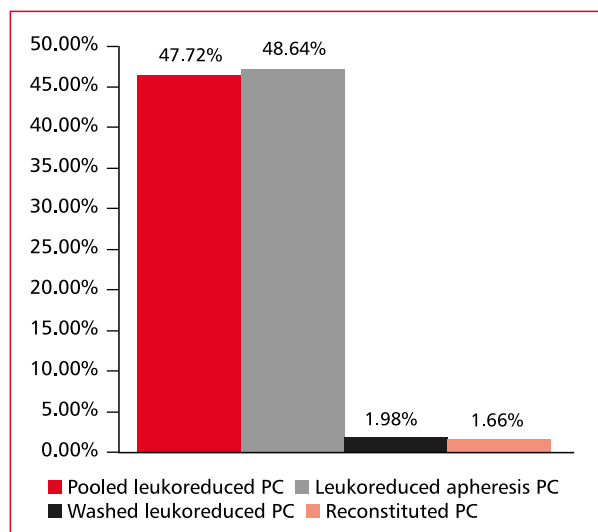
**Figure 13.** Percentage of types of transfused FFP and cryoprecipitate

If identical match blood components are unavailable, reconstituted PC is used. For patients allergic to plasma proteins, washed blood components are prepared; in the period under analysis they accounted for 0.15% of all transfused blood components.

To assess the usage of FFP, the volume of transfused FFP should be presented in relation to transfused RBCs to determine the FFP/RBC ratio. In the period under analysis, the FFP/RBC ratio was 0.86 which is high and indicates abnormal or unjustified plasma consumption. However, the Institute of Cardiology is a specific hospital and FFP

is used primarily in the management of coagulation disorders in patients with many plasma coagulation factor deficiencies. It should also be remembered that the high FFP/RBC ratio is not only due to the excessive use of FFP but also to lower consumption of RBC during cardiac surgery. The FFP/RBC ratio is therefore primarily related to the advancement of cardiac surgery and the tendency to limit the use of RBCC at the National Institute of Cardiology.

Rational management of blood and blood components at the National Institute of Cardiology is ensured by following the implemented procedures, regular training of personnel and close cooperation



**Figure 14.** Percentage of the type of transfused PCs

between the Regional Blood Transfusion Center in Warsaw, members of the Transfusion Committee, the employees of the Blood Bank and staff of the clinics/wards.

**Conflict of interest:** none declared

## References

- Zarządzenie nr 26 Prezesa Rady Ministrów z 21 marca 1979 r. w sprawie utworzenia Instytutu Kardiologii. (M.P. poz. 58).
- Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 17 października 2019 r. w sprawie reorganizacji Instytutu Kardiologii im. Prymasa Tysiąclecia Stefana Kardynała Wyszyńskiego oraz nadania Instytutowi statusu państwowego instytutu badawczego.
- Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 lutego 2021 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie leczenia krwią i jej składnikami w podmiotach leczniczych wykonujących działalność leczniczą w rodzaju stacjonarne i całodobowe świadczenia zdrowotne.
- Antoniewicz-Papis J., Łaguna P., Poglód R. i wsp. Standard pracy Komitetu Transfuzjologicznego [Standard for activity of the Transfusion Committee], ed. Poglód R. and Antoniewicz-Papis J., 2020, ISBN 978-83-949959-1-1, <https://ihit.waw.pl/o-nas/dzialalnosc-instytutu/dzialalnosc-naukowa/dzialalnosc-wydawnicza/>
- Korsak J., Fabijańska-Mitek J., Jędrzejczak W. i wsp. Wytyczne w zakresie leczenia krwią i jej składnikami oraz produktami krwiopochodnymi w podmiotach leczniczych. Wyd. III. PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa 2020.
- Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 marca 2021 r. w sprawie wymagań dobrej praktyki pobierania krwi i jej składników, badania, preparatyki, przechowywania, wydawania i transportu dla jednostek organizacyjnych publicznej służby krwi.
- Sarkar M, Prabhu V. Basics of cardiopulmonary bypass. *Indian J Anaesth.* 2017; 61(9): 760–767, doi: [10.4103/ija.IJA\\_379\\_17](https://doi.org/10.4103/ija.IJA_379_17), indexed in Pubmed: [28970635](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28970635/).
- Ismail A, Semien G, Miskolczy SY. Cardiopulmonary bypass. StatPearls Publishing 2019, indexed in Pubmed: [29489210](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29489210/).
- Makdisi G, Wang IW. Extra Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO) review of a lifesaving technology. 2015; 7(7): E166–E176, doi: [10.3978/j.issn.2072-1439.2015.07.17](https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2015.07.17), indexed in Pubmed: [26380745](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26380745/).
- Baran DA. Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) and the Critical Cardiac Patient. *Curr Transplant Rep.* 2017; 4(3): 218–225, doi: [10.1007/s40472-017-0158-5](https://doi.org/10.1007/s40472-017-0158-5), indexed in Pubmed: [28932651](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28932651/).
- Brojer E, Grabarczyk P. Czynniki zakaźne istotne w transfuzjologii. Wyd. I. Fundacja Pro Pharmacia Futura, Warszawa 2015.
- Franchini M, Lippi G. Fibrinogen replacement therapy: a critical review of the literature. *Blood Transfus.* 2012; 10(1): 23–27, doi: [10.2450/2011.0015-11](https://doi.org/10.2450/2011.0015-11), indexed in Pubmed: [22153684](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22153684/).
- Holcomb JB, del Junco DJ, Fox EE, et al. PROMMTT Study Group. The prospective, observational, multicenter, major trauma transfusion (PROMMTT) study: comparative effectiveness of a time-varying treatment with competing risks. *JAMA Surg.* 2013; 148(2): 127–136, doi: [10.1001/2013.jamasurg.387](https://doi.org/10.1001/2013.jamasurg.387), indexed in Pubmed: [23560283](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23560283/).
- Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care.* 2013; 17(2): R76, doi: [10.1186/cc12685](https://doi.org/10.1186/cc12685), indexed in Pubmed: [23601765](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23601765/).
- Korsak J, Łętowska M. red.). Transfuzjologia kliniczna. Wyd. I. α-Medica Press, Bielsko-Biala; 2009.
- <https://www.poltransplant.org.pl/>.
- Nowak J, Fabijańska-Mitek J. red. Podstawy immunogenetyki transplantacyjnej. Fundacja ProPharmacia Futura, Warszawa; 2012: 145–174.
- Ramsey G, Mintz PD. Transfusion practice in solid organ transplantation. W: Mintz P.D. (red.). Transfusion Therapy. Clinical Principles and Practice, AABB Press, Bethesda 2011, edycja 3: 339–353.
- Nowak J, Fabijańska-Mitek J. Podstawy immunogenetyki transplantacyjnej. Fundacja ProPharmacia Futura, Warszawa 2012: 145–174.

# Gospodarka krwią i jej składnikami w Narodowym Instytucie Kardiologii Stefana kardynała Wyszyńskiego

Jarosław Kowal<sup>1</sup> , Anna Lutyńska<sup>1</sup> , Elżbieta Lachert<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Zakład Biologii Medycznej, Medyczne Laboratorium Diagnostyczne,

Pracownia Serologii Transfuzjologicznej z Bankiem Krwi, Narodowy Instytut Kardiologii, Warszawa

<sup>2</sup>Pracownia Zapewnienia Jakości, Zakład Transfuzjologii Instytutu Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Kowal J, Lutyńska A, Lachert E. Management of blood and blood components at the Cardinal Stefan Wyszyński National Institute of Cardiology. J Trans Med 2022; 15 (1): 15–25. DOI: 10.5603/JTM.2022.0003.

Należy cytować wersję pierwotną.

## Streszczenie

**Wstęp.** Działalność kliniczna Instytutu Kardiologii koncentruje się na kardiologii diagnostycznej i leczniczej. Z zakresu kardiologii przeprowadza się m.in. diagnostykę i leczenie: choroby wieńcowej, nadciśnienia tętniczego, kardiomiopatii, niewydolności serca, wad nabytych i wrodzonych serca, natomiast w przypadku kardiologii interwencyjnej wykonuje się m.in.: leczenie ostrych zespołów wieńcowych, przezskórną implantację zastawki aortalnej, wszczepienie zastawki płucnej, przezskórną komisurotomię mitralną, zabiegi przezskórnego zamknięcia ubytków wewnątrz- i zewnątrzsercowych oraz angioplastykę tętnic szyjnych, nerkowych i obwodowych.

**Materiał i metody:** Celem pracy była analiza danych i oszacowanie liczby przetoczeń krwi i jej składników w poszczególnych oddziałach Instytutu Kardiologii w okresie 2 lat (od 01.07.2018 r. do 30.06.2020 r.). Dane pochodziły z działalności Komitetu Transfuzjologicznego, który współpracuje z bankiem krwi i pracownią serologii transfuzjologicznej.

**Wyniki:** W Instytucie Kardiologii krew i jej składniki najczęściej przetaczano w I Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii oraz na bloku operacyjnym Kliniki Kardiochirurgii i Transplantologii (łącznie przetoczono ponad 87% wszystkich składników krwi). Krioprecypitat przetaczano wyłącznie na bloku operacyjnych i w I Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii. Pacjentom zarówno przed przeszczepieniem, jak po przeszczepieniu przetaczano NUKKCz, FFP inaktyw. oraz UKKP-Af inaktyw. W podobnych ilościach przetaczano Zl.UKKP (47,72%), jak i UKKP-Af (48,64%). Pacjentom z uczuleniem na białka osocza przetaczano przemylane składniki krwi, które stanowiły zaledwie 0,15% wszystkich przetoczonych składników krwi.

**Wnioski:** Przestrzeganie wszelkich procedur, regularne szkolenia oraz ścisła współpraca między RCKiK w Warszawie, pracownikami Banku Krwi i klinikami/oddziałami zapewniła racjonalną gospodarkę krwią i jej składnikami w Narodowym Instytucie Kardiologii.

**Słowa kluczowe:** komitet transfuzjologiczny, krew i jej składniki, gospodarka krwią

J. Transf. Med. 2022; 15: 26–37

**Adres do korespondencji:** dr hab. n. med. Elżbieta Lachert, Pracownia Zapewnienia Jakości, Zakład Transfuzjologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, ul. I. Gandhi 14, 02–776 Warszawa, tel.: 22 349 63 82, faks: 22 349 63 76, e-mail: elachert@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.

## Działalność Instytutu Kardiologii

Instytut Kardiologii został powołany zarządzeniem Prezesa Rady Ministrów z dnia 21 marca 1979 roku [1]. Od 1 stycznia 2020 roku na podstawie Rozporządzenia Rady Ministrów z dnia 17 października 2019 roku Instytutowi został nadany status Państwowego Instytutu Badawczego oraz została zmieniona nazwa na „Narodowy Instytut Kardiologii Stefana Kardynała Wyszyńskiego — Państwowy Instytut Badawczy” [2].

Narodowy Instytut Kardiologii jest głównym ośrodkiem kardiologiczno-kardiochirurgicznym w Polsce, prężnie rozwijającym się ośrodkiem naukowo-badawczym i ważnym ośrodkiem kształcenia podyplomowego.

Ze względu na podstawową jednostkę chorobową i wskazania do hospitalizacji w Instytucie pacjenci trafiają do jednej z czternastu klinik/oddziałów.

Działalność kliniczna Narodowego Instytutu Kardiologii koncentruje się na kardiologii diagnostycznej i leczniczej. Z zakresu kardiologii przeprowadza się między innymi diagnostykę i leczenie: choroby wieńcowej, nadciśnienia tętniczego, kardiomiopatii, niewydolność serca, wad nabytych i wrodzonych serca. Natomiast w przypadku kardiologii interwencyjnej wykonuje się między innymi: leczenie ostrych zespołów wieńcowych, przeszko-rną implantację zastawki aortalnej (TAVI, *transcatheter aortic valve implantation*), wszczepienie zastawki płucnej (TPVI, *transcatheter pulmonary valve implantation*), przeszko-rną komisurotomię mitralną (PMC, *percutaneous mitral commissurotomy*), zabiegi przeszko-rnego zamknięcia ubytków wewnątrz- i zewnątrzsercowych oraz angioplastykę tętnic szyjnych, nerkowych i obwodowych.

Z zakresu elektrofizjologii mięśnia sercowego najczęściej wykonuje się: diagnostykę i terapię zaburzeń i przewodzenia serca, inwazyjne badania elektrofizjologiczne, przezżyłne usuwanie elektrod oraz terapie hybrydowe: ablacje, farmakoterapie, stymulacje resynchronizujące (CRT, *cardiac resynchronization therapy*), wszczepianie kardiowertera-defibrylatora (ICD, *implantable cardioverter defibrillator*).

W przypadku kardiochirurgii do najczęściej wykonywanych zabiegów należą:

- chirurgiczne leczenie choroby wieńcowej poprzez pomostowanie aortalno-wieńcowe (CABG, *coronary artery bypass grafting*),
- chirurgia zastawek: mitralnej i aortalnej,
- chirurgia tętniaków aorty wstępującej i łuku,
- chirurgia wad wrodzonych i strukturalnych serca obejmująca najczęściej:

- ubytek przegrody międzyprzedsionkowej (ASD, *atrial septal defect*),
- ubytek przegrody międzykomorowej (VSD, *ventricular septal defect*),
- przełożenie wielkich pni tętniczych (TGA, *transposition of great arteries*),
- tetralogię Fallota (TOF, *tetralogy of Fallot*),
- korektację aorty (CoA, *coarctation of aorta*),
- kardiomiopatię przerostową (HCM, *hypertrophic cardiomyopathy*),
- mechaniczne wspomaganie krążenia systemem POLCAS (pozaustrojowy pneumatyczny system czasowego wspomagania serca):
- system wspomagania lewokomorowego (LVAD, *left ventricular assist device*) i system wspomagania prawokomorowego (RVAD, *right ventricular assist device*)
- chirurgiczne usunięcie guzów serca,
- chirurgiczne leczenie migotania przedsionków. Dopełnieniem procesu leczenia jest rehabilitacja kardiologiczna, która kompleksowo obejmuje pacjentów leczonych w Narodowym Instytucie Kardiologii.

## Organizacja leczenia krwią w Narodowym Instytucie Kardiologii

W ponad czterech klinikach/oddziałach Narodowego Instytutu Kardiologii przetaczana jest krew i jej składniki, dlatego Dyrektor Instytutu, zgodnie z „§8.1 Rozporządzenia Ministra Zdrowia sprawie leczenia krwią i jej składnikami w podmiotach leczniczych wykonujących działalność leczniczą w rodzaju stacjonarne i całodobowe świadczenia zdrowotne”, powołał Komitet Transfuzjologiczny (KT), w skład którego wchodzi: przewodniczący, czyli lekarz odpowiedzialny za gospodarkę krwią, kierownicy lub zastępcy kierowników czterech klinik/oddziałów (I Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii, II Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Klinika Kardiochirurgii i Transplantologii Blok Operacyjny, Klinika Kardiochirurgii i Transplantologii), przedstawiciele pielęgniarek z wymienionych klinik/oddziałów, kierownik Pracowni Serologii Transfuzjologicznej z Bankiem Krwi i pielęgniarka koordynująca Bank Krwi [3].

Komitet Transfuzjologiczny współpracuje z Bankiem Krwi i Pracownią Serologii Transfuzjologicznej w celu:

- rozwiązywania problemów związanych z leczeniem krwią i jej składnikami,
- rozwiązywania problemów z gospodarką krwią i jej składnikami,
- nadzoru nad leczeniem krwią i jej składnikami.

Dyrektor Instytutu Kardiologii zgodnie z „§5.1 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie leczenia krwią i jej składnikami w podmiotach leczniczych wykonujących działalność leczniczą w rodzaju stacjonarne i całodobowe świadczenia zdrowotne” wyznacza lekarza odpowiedzialnego za gospodarkę krwią. Lekarz ten powinien być specjalistą w dziedzinie transfuzjologii klinicznej. Jednak ponieważ w Instytucie nie ma lekarza, który posiada specjalizację w dziedzinie transfuzjologii klinicznej, obowiązki lekarza odpowiedzialnego za gospodarkę krwią pełni kardiochirurg będący wieloletnim pracownikiem szpitala [3].

Do głównych zadań komitetu transfuzjologicznego należą:

- planowanie zapotrzebowania na krew i jej składniki,
- sprawozdawczość w zakresie krwiolecznictwa,
- nadzór nad leczeniem krwią w klinikach/oddziałach,
- analiza każdej niepożądanego reakcji przetoczeniowej oraz każdego niepożądanego zdarzenia wraz z oceną trybu postępowania,
- analiza zużycia krwi i jej składników,
- analiza raportów o niepożądanych zdarzeniach i reakcjach związanych z przetoczeniem,
- opracowanie programu szkoleń dla lekarzy i pielęgniarek oraz nadzór nad ich realizacją,
- nadzór nad prowadzeniem właściwej dokumentacji dotyczącej krwiolecznictwa [3–5].

Powołany w Narodowym Instytucie Kardiologii KT przynajmniej dwa razy w roku organizuje spotkania, w których biorą udział członkowie komitetu oraz pracownicy szpitala biorący udział w procesie leczenia krwią. Raporty oraz okresowe sprawozdania z działalności KT są przekazywane Dyrektorowi Instytutu i przynajmniej raz w roku do RCKiK w Warszawie. Nadzór nad krwiolecznictwem w Narodowym Instytucie Kardiologii pełni Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa (RCKiK) w Warszawie, w którym zamawiane są składniki krwi. Nadzór ten realizowany jest między innymi poprzez przeprowadzanie przynajmniej raz na 2 lata kontroli zgodnie z aktualnym „Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie leczenia krwią i jej składnikami w podmiotach leczniczych wykonujących działalność leczniczą w rodzaju stacjonarne i całodobowe świadczenia zdrowotne” [3–5].

### **Zastosowanie składników krwi w kardiochirurgii**

Ze względu na specyfikę terapii stosowanych w Instytucie krew i jej składniki przetaczane są

przede wszystkim pacjentom leczonym w I Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Klinice Intensywnej Terapii Kardiologicznej, Klinice Kardiochirurgii i Transplantologii Blok Operacyjny oraz Klinice Kardiochirurgii i Transplantologii. Do najczęściej wykonywanych zabiegów, które wymagają zabezpieczenia w krew i jej składniki, należą: krążenie pozaustrojowe, metoda pozaustrojowego utlenowania krwi (ECMO, *extracorporeal membrane oxygenation*), CABG, tętniaki aorty, chirurgia zastawki mitralnej i aortalnej, LVAD oraz transplantacja serca.

### **Krążenie pozaustrojowe**

Krążenie pozaustrojowe (CPB, *cardiopulmonary bypass*) jest skomplikowaną procedurą medyczną obarczoną ryzykiem wielu powikłań. Wynikają one głównie ze zmian zachodzących we krwi, między innymi takich jak zaburzenia krzepnięcia lub aktywacja procesu krzepnięcia, zaburzenia czynnościowe elementów morfotycznych (krwinek czerwonych, krwinek białych i krwinek płytkowych), zmiana pH, oraz powikłań ogólnoustrojowych, takich jak: krwawienia, niedokrwistość, zakażenia upośledzenia i/lub uszkodzenie serca, płuc, nerek oraz zgon [6–8].

Jednak precyzyjne przygotowanie pacjenta i zabezpieczenie go w odpowiednią liczbę jednostek składników krwi [(koncentratu krwinek czerwonych (KKCz), koncentratu krwinek płytkowych (KKP), świeżo osocza mrożonego (FFP, *fresh frozen plasma*) i krioprecypitatu] pozwala znacznie ograniczyć ryzyko wystąpienia niepożądanych reakcji [7, 8].

### **Metoda pozaustrojowego utlenowania krwi (ECMO)**

Metoda ECMO, podobnie jak CPB, również wymaga stosowania krwi i jej składników przed rozpoczęciem procedury, w trakcie jej trwania oraz po jej zakończeniu [9, 10].

U pacjentów Narodowego Instytutu Kardiologii, u których zastosowano metodę ECMO, w zależności od ich stanu stosuje się: ubogoleukocytarny koncentrat krwinek czerwonych (UKKCz), napromieniowany ubogoleukocytarny koncentrat krwinek czerwonych (NUKKCz) oraz świeżo mrożone osocze (FFP) i koncentrat krwinek płytkowych (KKP) po redukcji biologicznych czynników chorobotwórczych. Napromieniowywanie komórkowych składników krwi zapobiega przetoczeniowej chorobie przeszczep przeciw biorcy (TA-GvHD, *transfusion associated graft versus host disease*) poprzez hamowanie zdolności proliferacyjnych immunokompetentnych limfocytów T dawcy

zawartych w składnikach krwi. Okazało się także, że wdrożone do rutynowego stosowania metody inaktywacji biologicznych czynników chorobotwórczych w KKP — system Mirasol (z ryboflawiną) i system Intercept (z chlorowodorkiem amotosaleny) — mogą stanowić alternatywę dla napromieniania KKP, ponieważ metody te skutecznie inaktywują także immunokompetentne limfocyty T, odpowiedzialne za TA-GvHD. W związku z tym KKP poddane inaktywacji biologicznych czynników chorobotwórczych w jednym z wymienionych systemów nie muszą być już poddawane działaniu promieniowaniu jonizującemu gamma [4, 11].

### Leczenie krwią i jej składnikami w kardiochirurgii

Wykorzystanie krążenia pozaustrojowego nieodzownie wiąże się ze stosowaniem leków wydłużających czas krzepnięcia. Doskonałym przykładem jest heparyna, której mechanizm działania polega na rozpuszczaniu fibrynogenu, co skutkuje jego szybkim usunięciem przez układ siateczkowo-śródbłonkowy. Pozostała w układzie trombina zostaje pozbawiona fibrynogenu, na który mogłaby zadziałać.

Pomimo powszechnego stosowania heparyny w kardiochirurgii nie można w pełni określić jej wpływu na organizm pacjenta zarówno w trakcie krążenia pozaustrojowego, jak i po jego zastosowaniu. Można natomiast minimalizować ryzyko krwawień pooperacyjnych, stosując leki antyfibrynolityczne przed zabiegiem.

Operacje kardiochirurgiczne nieodłącznie wiążą się z przetaczaniem „dużej ilości” zarówno krwi pełnej, jak i jej składników. Schemat postępowania opiera się na zastosowaniu: koloidów, krystaloidów, FFP, KKP, KKCz, krioprecypitatu i rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIIa. Dobór właściwych składników oraz liczba jednostek przeznaczonych do przetoczenia lub zabezpieczenia muszą być adekwatne do stanu pacjenta. Bardzo ważne jest zachowanie właściwej proporcji poszczególnych składników w leczeniu krwawień po zabiegach kardiochirurgicznych. Samo podanie pacjentowi krystaloidów czy koloidów z jednej strony spowoduje wyrównanie objętości wewnątrznaczyniowej, z drugiej zaś spowoduje „rozcieńczenie” krwinek czerwonych, krwinek płytkowych i czynników krzepnięcia [12].

W stanach nagłych, zagrażających życiu i zdrowiu pacjenta, leczenie krwią i jej składnikami rozpoczyna się od wyrównania objętości krwi krążącej. Z tego względu w pierwszej kolejności przetaczane są krystaloidy, koloidy i KKCz.

Następnym krokiem, o którym należy pamiętać, jest przetaczanie 1 j. FFP na 4–6 j. KKCz. Ponadto podczas przetaczania FFP należy się kierować wartościami czasu protrombinowego (PT, *prothrombin time*) i międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (INR, *international normalized ratio*), ponieważ podanie 1 j. FFP powoduje wzrost liczby czynników krzepnięcia o około 5%. Kolejnym krokiem jest podłączenie pacjentowi KKP, którego podanie należy rozpocząć, gdy liczba płytek obniży się poniżej  $50 \times 10^9/l$  [12].

Krioprecypitat jest stosowany w kardiochirurgii po oznaczeniu stężenia fibrynogenu. Rekomendowane jest przetaczanie 1–3 j./10 kg mc. Wskazaniem do przetoczenia jest istotne krwawienie po dużym zabiegu u pacjenta, u którego wystąpiły deficyt stężenia fibrynogenu ( $< 1 \text{ g/l}$ ) lub hipofibrynogemia ( $< 2 \text{ g/l}$ ) [12–15].

Do oceny krwawienia pooperacyjnego ważna jest ocena „prawidłowego” drenażu pola operacyjnego, który powinien wynosić poniżej 100 ml/godz. W zależności od przeprowadzanej operacji stosuje się 2 lub 3 dreny [15].

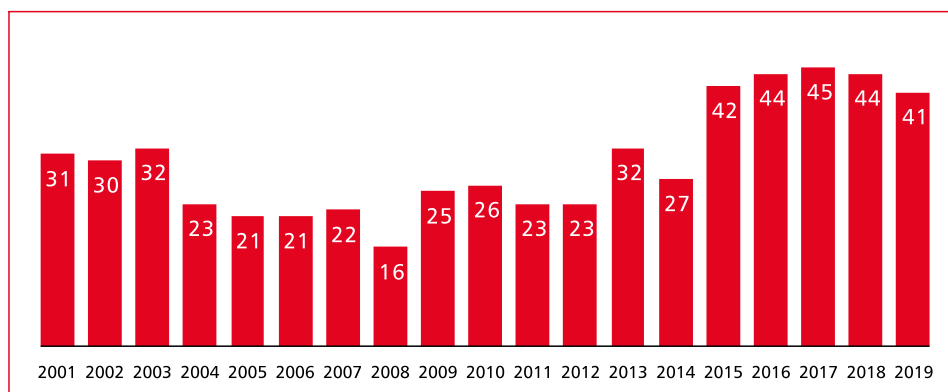
Wzmoczony drenaż pooperacyjny (500 ml/godz. w 1. godz., 400 ml/godz. przez 2 godz., 300 ml/godz. przez 3 godz. lub 200 ml/godz. przez 4 godz.) lub każde nagłe wzmoczenie drenażu wymagają indywidualnej oceny, a w razie konieczności — reoperacji [15].

### Leczenie biorców narządów krwią i jej składnikami

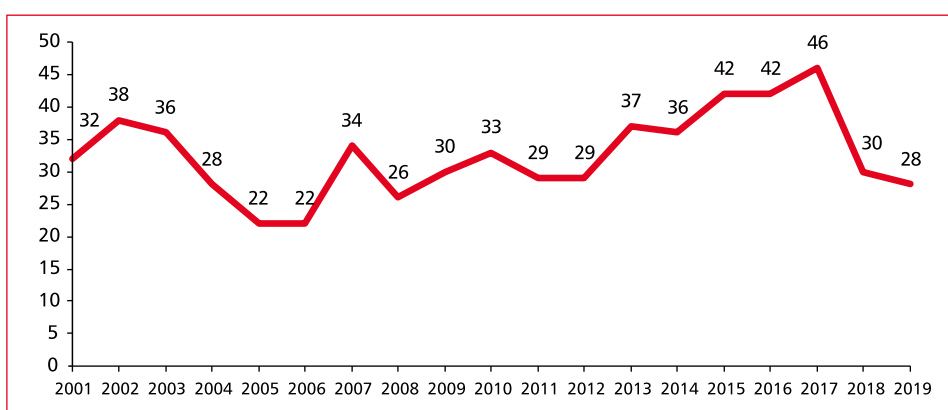
Narodowy Instytut Kardiologii jest jednym z sześciu ośrodków w Polsce, w których wykonuje się transplantacje serca. Program transplantacji serca rozpoczął profesor Zbigniew Religa w 2001 roku. W 2017 roku po raz pierwszy przeprowadzono jednoczesną transplantację serca i nerki, natomiast w 2018 roku przeprowadzono po raz pierwszy w Polsce jednoczesny przeszczep serca i wątroby. Dzięki temu Narodowy Instytut Kardiologii dołączył do światowej czołówki ośrodków transplantacyjnych (ryc. 1, ryc. 2).

Ze względu na obecność w tkankach antygenów A i B do przeszczepu dobierane są narządy identyczne w układzie AB0 lub zgodne z dawcą i biorcą. Ma to znaczenie dla „przeżywalności” przeszczepionego narządu oraz dla powikłań związanych z niedokrwistością hemolityczną u biorcy [4, 17–19] (tab. 1).

Ponad 50% chorych otrzymuje narząd zgodny. Przeszczepienie narządu od dawcy grupy 0, biorcy grupy A, B lub AB może ujawnić zespół „pasażerskich limfocytów” przeniesionych z narządem. Konsekwencją tego może być niszczenie krwinek



**Rycina 1.** Transplantacje serca wykonane w Narodowym Instytucie Kardiologii w latach 2001–2019 [16]



**Rycina 2.** Udział procentowy Narodowego Instytutu Kardiologii w przeszczepianiu serca w Polsce [16]

**Tabela 1.** Typ zgodności w układzie AB0 biorcy i dawcy narządów

| Grupa krwi biorcy | Status AB0 dawcy |         |
|-------------------|------------------|---------|
|                   | Identyczny       | Zgodny  |
| 0                 | 0                | 0       |
| A                 | A                | 0       |
| B                 | B                | 0       |
| AB                | AB               | A, B, 0 |

czerwonych biorcy przez przeciwciała z układu AB0 lub innej swoistości, wytwarzane przez proliferujące limfocyty/plazmocyty dawcy. W zależności od miana przeciwciał oraz aktywności układu dopełniacza biorcy może to skutkować hemolizą z objawami lub bez objawów klinicznych. U około 70% pacjentów po transplantacji serca występują przeciwciała na krwinkach i hemoliza [4, 17, 19].

W przypadku przeniesienia z przeszczepianym narządem „pasażerskich limfocytów” może dojść do powikłań hematologicznych odpowiadających

„małej niezgodności”. Dlatego takie ważne jest szybkie poznanie przyczyn niedokrwistości hemolitycznej w pierwszych dniach po transplantacji. Dodatkowo należy właściwie dobrać krew i jej składniki do przetoczeń [4, 19] (tab. 2).

Pozytywny wynik leczenia biorców narządów zależy od właściwego stosowania krwi i jej składników w okresie przed- i poprzyszczepieniowym. Stosowanie poszczególnych składników krwi jest uzależnione od dotychczasowego leczenia oraz stanu pacjenta. Obecnie brakuje jednoznacznych standardów dotyczących przetaczania krwi i jej składników w przypadku przeszczepiania narządów [10]. Z tego względu w Narodowym Instytucie Kardiologii zostały opracowane wewnętrzne standardy. Pacjentom w okresie przedprzeszczepieniowym (np. ECMO, LVADO, RVADO i TAH) do chwili przeszczepienia i po przeszczepieniu narządów podaje się: NUKKCz, FFP po redukcji biologicznych czynników chorobotwórczych (FFP inaktyw.), KKP z aferezy po redukcji biologicznych czynników chorobotwórczych (KKP-Af. inaktyw.) oraz krioprecypitat. Stosowanie takich składników

**Tabela 2.** Najbezpieczniejszy dobór składników krwi w przypadku powikłań hemolitycznych (odpowiadających „małej niezgodności”) po przeniesieniu „pasażerskich limfocytów”

| Biorca         | Dawca                                    | KKCz          | KKP           | Osocze          |
|----------------|------------------------------------------|---------------|---------------|-----------------|
| A              | 0                                        | Przemywane* 0 | Przemywane* 0 | A               |
| B              | 0                                        | Przemywane* 0 | Przemywane* 0 | B               |
| AB             | 0                                        | Przemywane* 0 | Przemywane* 0 | AB              |
| AB             | A                                        | Przemywane* A | Przemywane* A | AB              |
| AB             | B                                        | Przemywane* B | Przemywane* B | AB              |
| RhD+ (dodatni) | RhD– (ujemny)<br>z przeciwciałami anti-D | RhD– (ujemny) | RhD– (ujemny) | Zgodne z biorcą |

\*Przemywane krwinki czerwone i/lub płytkowe mogą być zawieszone w: osoczu AB, w 5-procentowym roztworze albuminy, 0,9-procentowym roztworze NaCl, w roztworze wzbogacającym [5, 6, 19]

ma na celu zabezpieczenie biorcy zarówno przed przeniesieniem czynników chorobotwórczych nieoznaczonych rutynowo, jak i przed TA-GvHD.

W zależności od stanu klinicznego pacjenta po transplantacji serca zazwyczaj zabezpiecza się go w 6–8 j. NUKKCz, 4–6 j. FFP inaktyw. oraz 1–2 j. KKP-Af. inaktyw. Krioprecypitat podawany jest tylko w przypadku poważnych zaburzeń krzepnięcia w trakcie trwania operacji lub w okresie pooperacyjnym. Natomiast w przypadku przeszczepień wielonarządowych (serca i nerek) liczba jednostek poszczególnych składników jest odpowiednio większa.

### Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie liczby przetoczeń krwi i jej składników w poszczególnych oddziałach szpitalnych w ciągu 2 lat (od 1 lipca 2018 r. do 30 czerwca 2020 r.).

### Wyniki

W związku z codziennym 24-godzinnym dyżurem kardiologicznym i kardiochirurgicznym Bank Krwi musi zabezpieczyć pacjentów w niezbędne składniki krwi do pilnego leczenia zabiegowego od ostrego zespołu wieńcowego, aż po operacje tętniaków aorty i przeszczepienie serca. Obliguje to Bank Krwi do stałego posiadania odpowiedniej liczby jednostek składników krwi wszystkich grup w zakresie układu AB0 i Rh. W okresie od 1 lipca 2018 roku do 30 czerwca 2020 roku w Narodowym Instytucie Kardiologii przetoczono następującą liczbę składników krwi:

- 12 892 j. KKCz,
- 11 144 j. FFP,
- 2169 j. KKP (wszystkie poddane inaktywacji biologicznych czynników chorobotwórczych),
- 1891 j. krioprecypitatu (ryc. 3–8).

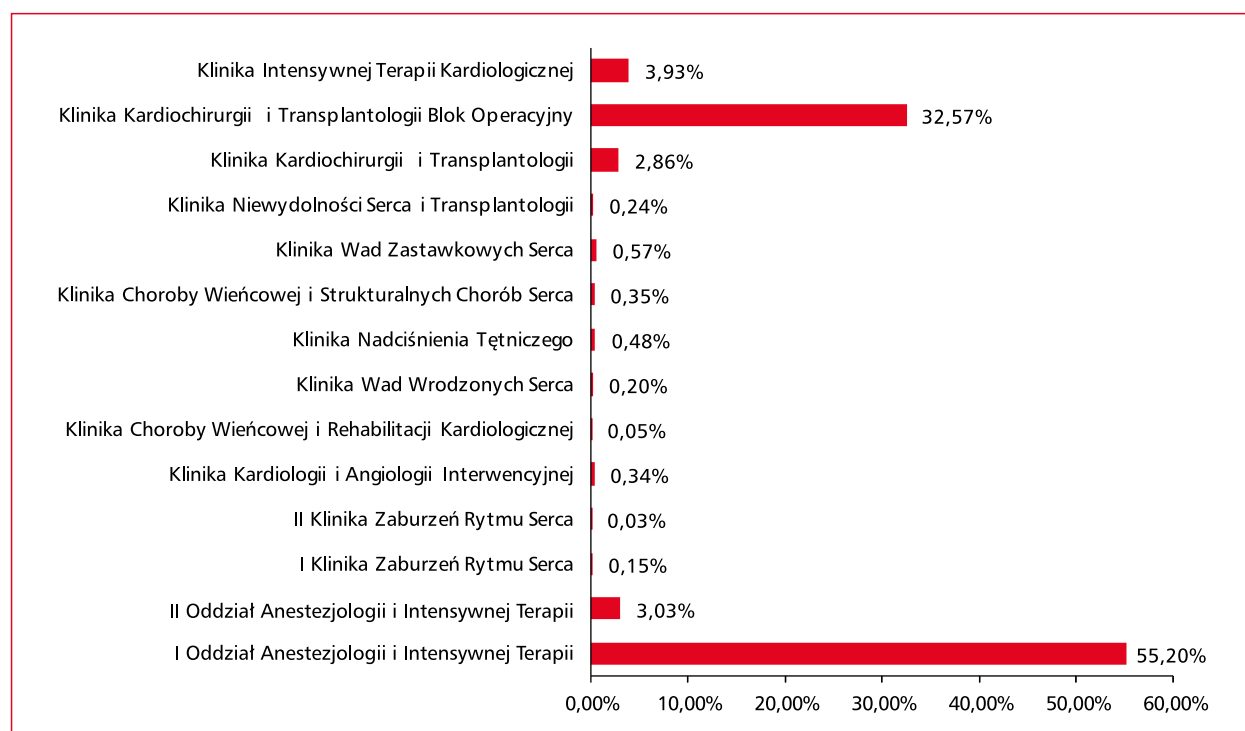
W analizowanym okresie ponad 32% wszystkich składników krwi zostało przetoczonych w Klinice Kardiochirurgii i Transplantologii Blok Operacyjny (ryc. 3). Ponad 54% składników krwi przetoczonych na bloku operacyjnym stanowią KKP. Związane jest to z wykonywaniem zabiegów kardiochirurgicznych w krążeniu pozaustrojowym. U takich chorych przetaczanie KKP odbywa się po zakończeniu zabiegu operacyjnego.

Na I Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii trafiają wszyscy pacjenci po operacjach kardiochirurgicznych, z tego względu przetaczanych jest tam ponad 55% wszystkich składników krwi (ryc. 3). W analizowanym okresie po bloku operacyjnym był to jedyny oddział, na którym przetaczano krioprecypitat (ryc. 9–14).

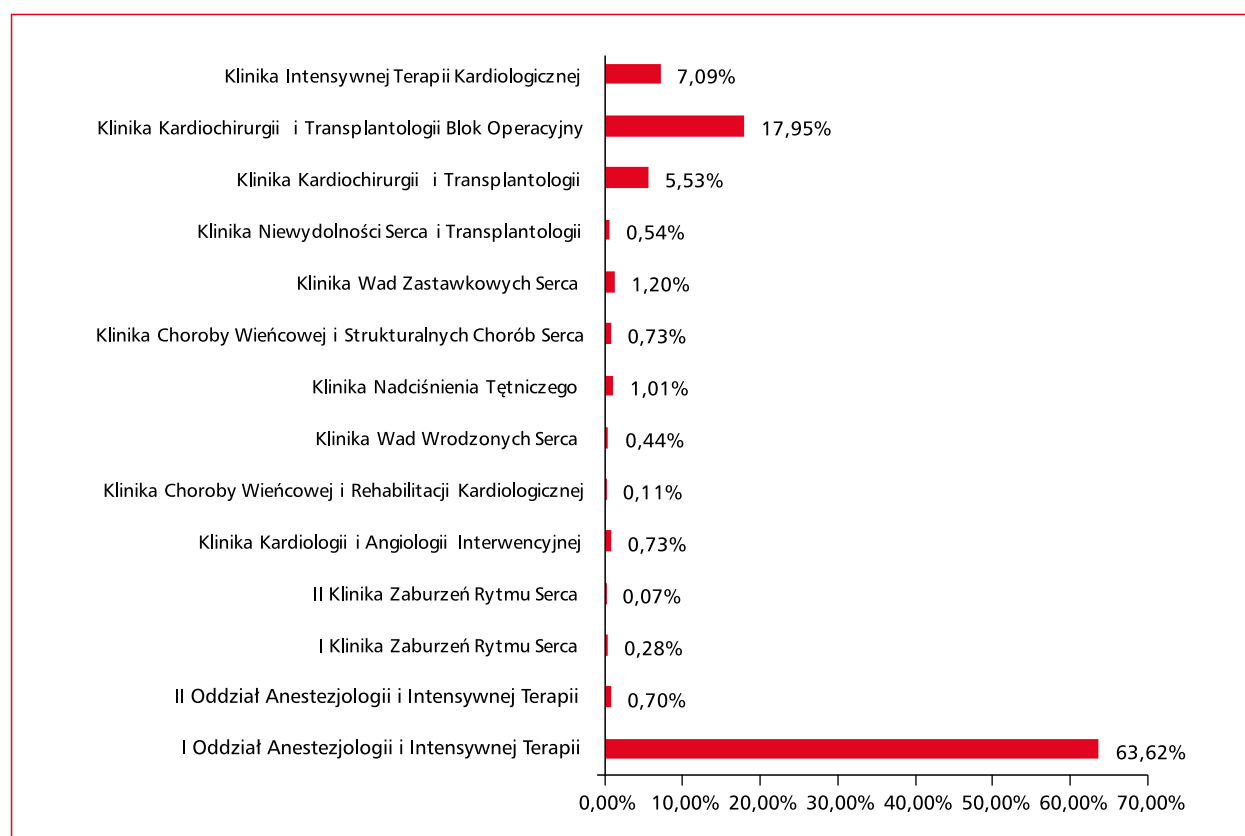
### Podsumowanie

Na świecie, w tym również w Polsce, systematycznie wydłuża się czas życia kobiet i mężczyzn. Powoduje to zwiększenie występowania chorób cywilizacyjnych, takich jak cukrzyca, miażdżyca i nadciśnienie tętnicze. W konsekwencji może to prowadzić do ostrego zespołu wieńcowego, kardiomiopatii i uszkodzenia lewej komory, a w dalszym przebiegu do objawowej niewydolności serca. Jest to jedna z „cywilizacyjnych epidemii” XXI wieku, ponieważ rokowania w zaawansowanych stadiach niewydolności serca są gorsze niż w większości chorób nowotworowych.

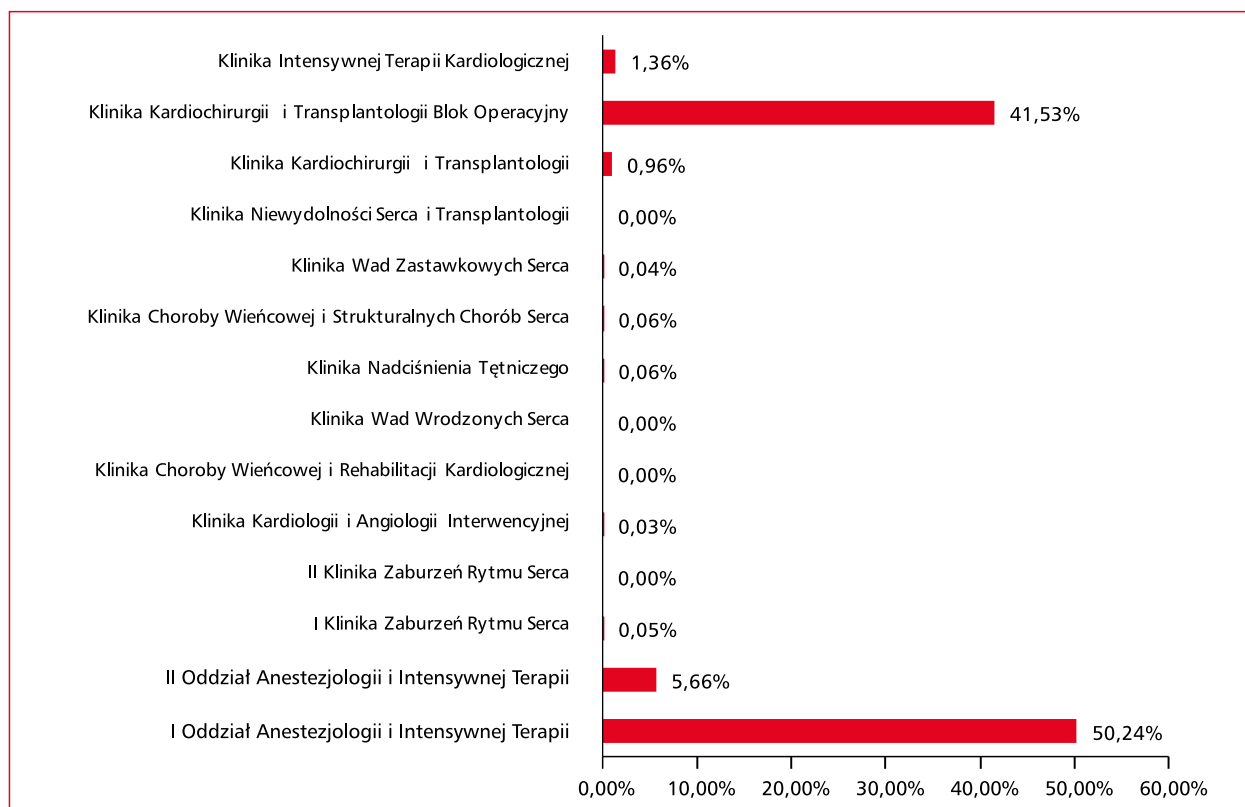
W ostatnim dwudziestolecu nastąpił ogromny rozwój w zakresie bezpieczeństwa krwi i jej składników, co w znacznym stopniu przyczyniło się do sukcesów w leczeniu interwencyjnym, kardiochirurgicznym oraz w transplantologii. Osiągnięto to poprzez czuwanie nad bezpieczeństwem krwi oraz optymalne stosowanie składników krwi w zależności



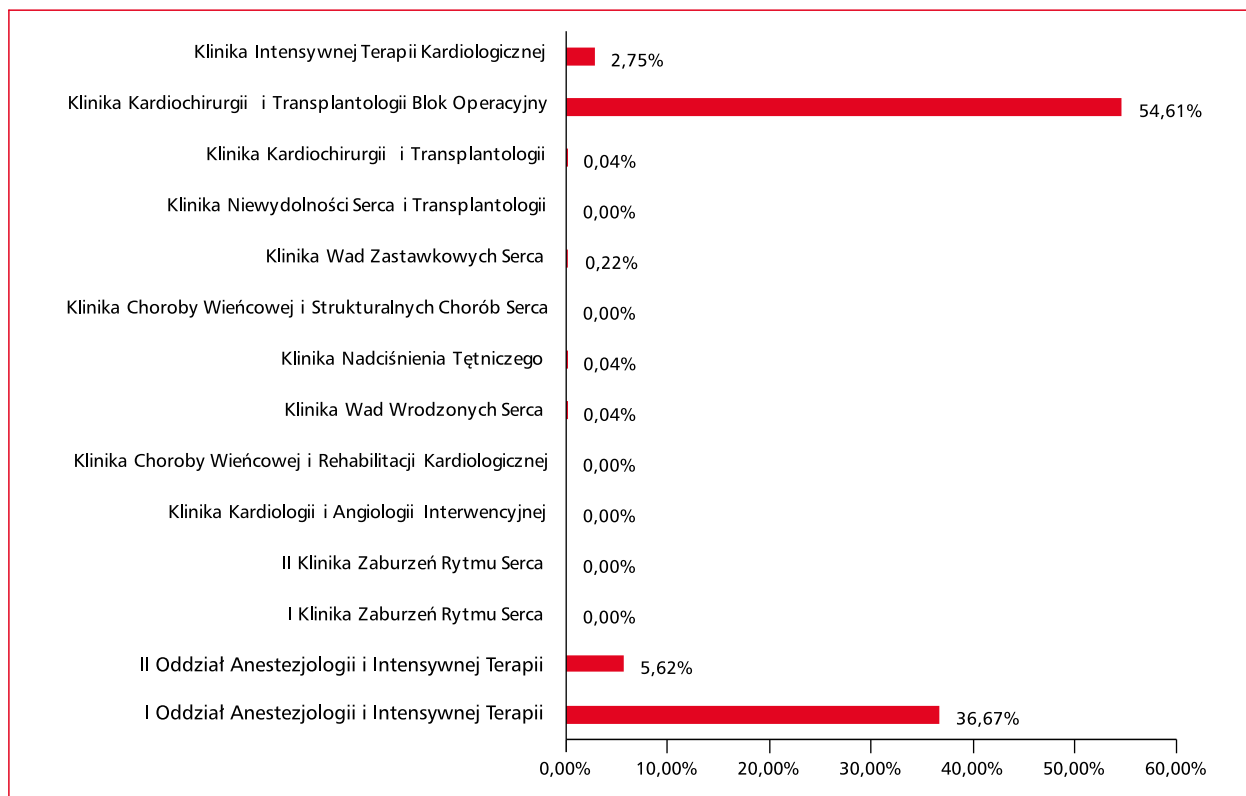
**Rycina 3.** Zużycie wszystkich rodzajów składników krwi w poszczególnych klinikach/oddziałach



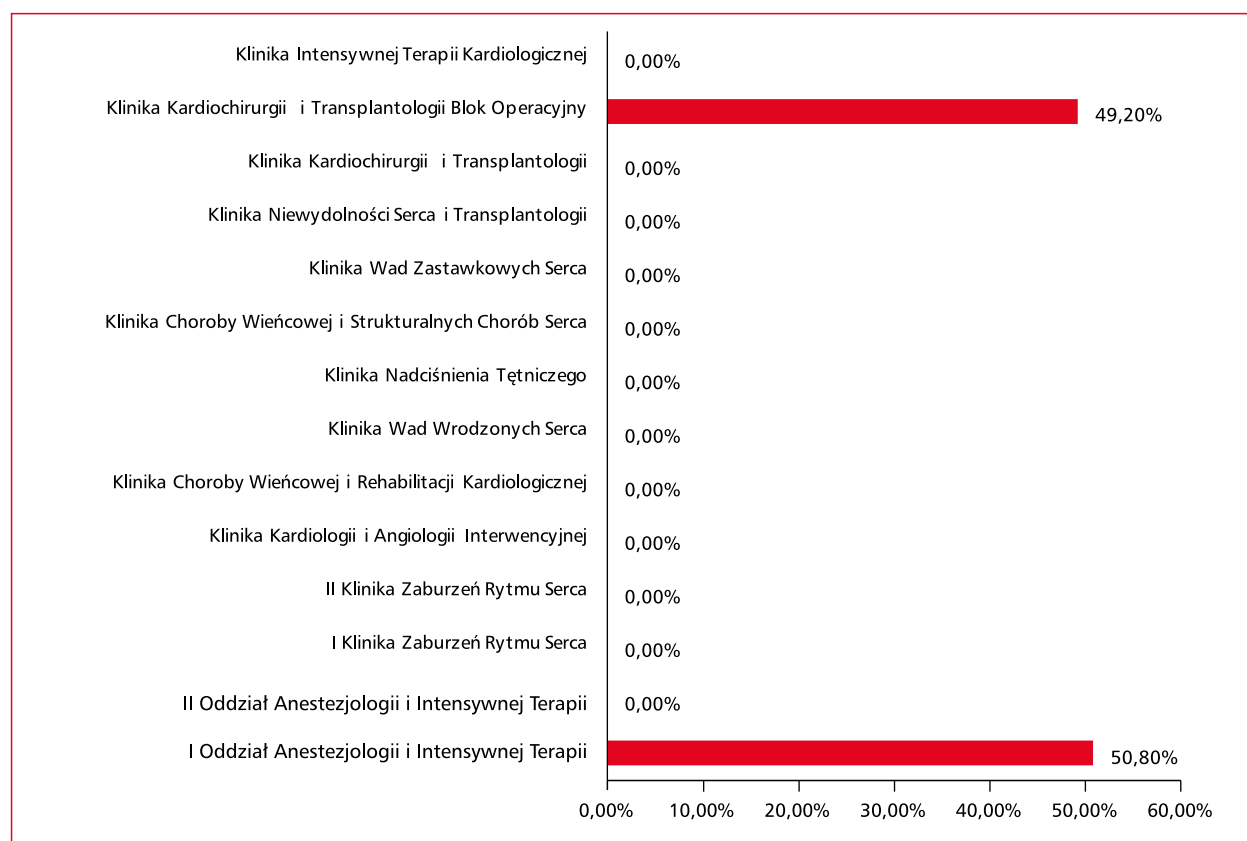
**Rycina 4.** Zużycie koncentratów krwinek czerwonych w poszczególnych klinikach/oddziałach



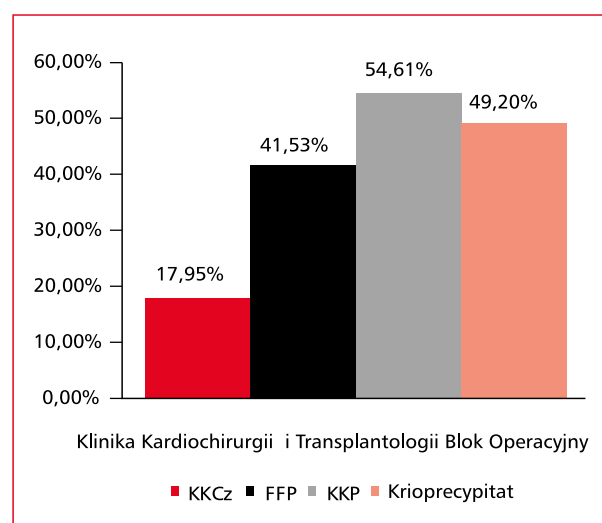
**Rycina 5.** Zużycie *świeżo mrożonego osocza* w poszczególnych klinikach/oddziałach



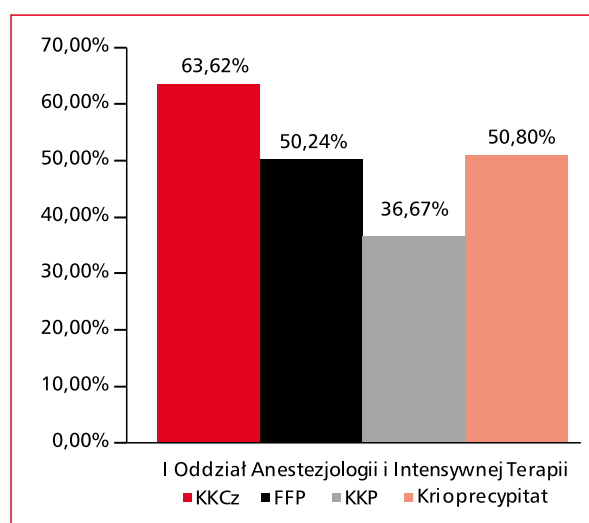
**Rycina 6.** Zużycie koncentratu krwinek płytkowych w poszczególnych klinikach/oddziałach



**Rycina 7.** Zużycie krioprecypitatu w poszczególnych klinikach/oddziałach



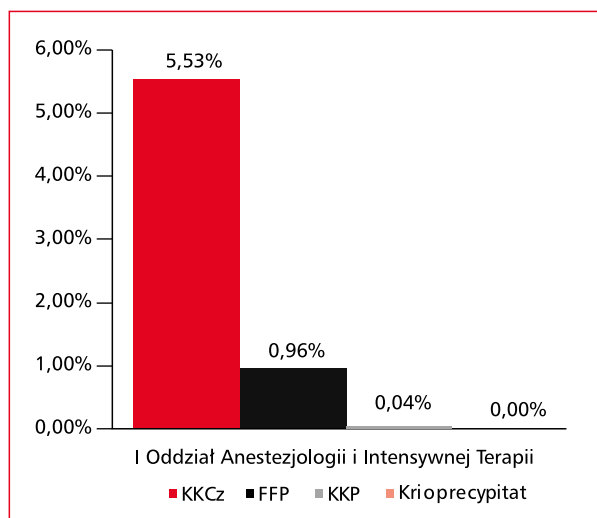
**Rycina 8.** Odsetek składników krwi przetoczonych w Klinice Kardiochirurgii i Transplantologii Blok Operacyjny w porównaniu z przetoczeniami w całym szpitalu



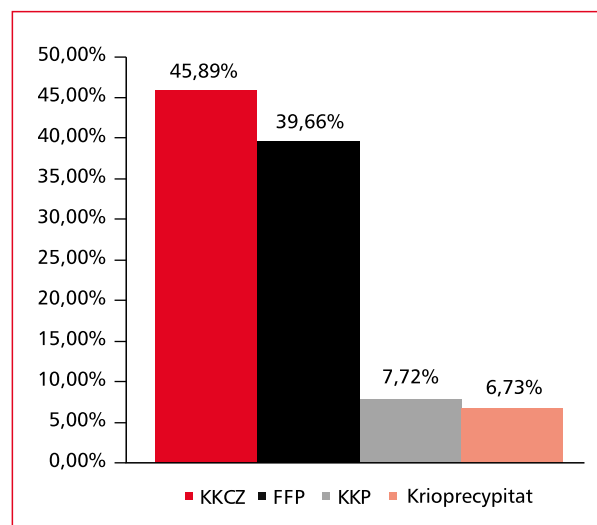
**Rycina 9.** Odsetek składników krwi przetoczonych w I Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii w porównaniu z przetoczeniami w całym szpitalu

od stanu klinicznego pacjenta (wewnętrzne wytyczne leczenia krwią i jej składnikami w Narodowym Instytucie Kardiologii).

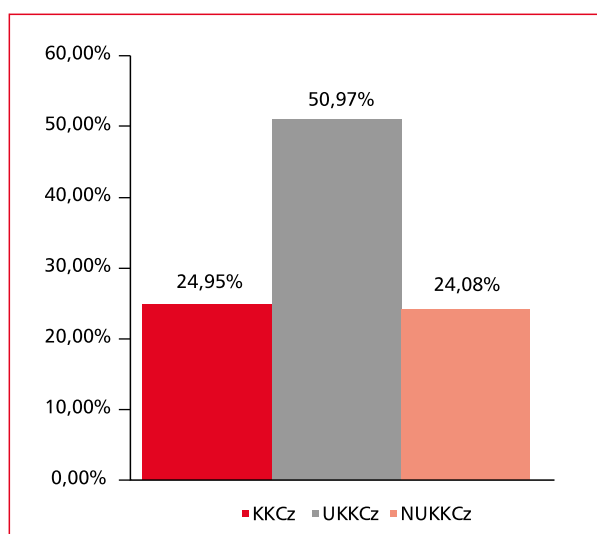
W Narodowym Instytucie Kardiologii krew i jej składniki najczęściej przetaczane są w I Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii oraz na bloku



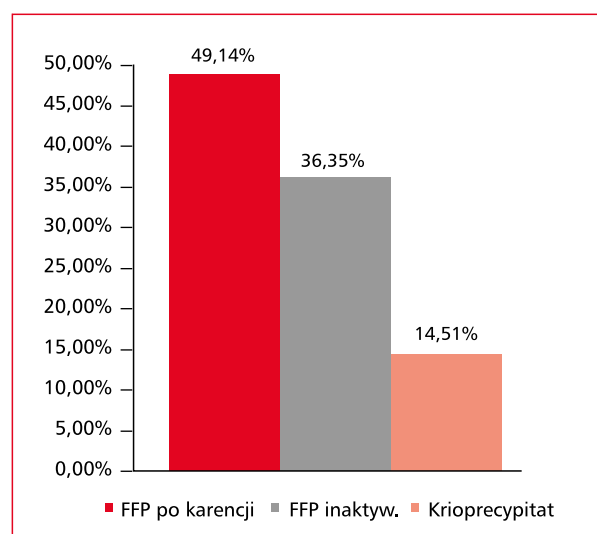
**Rycina 10.** Odsetek składników krwi przetoczonych w Klinice Kardiologii i Transplantologii



**Rycina 11.** Odsetek przetoczonych poszczególnych składników krwi



**Rycina 12.** Odsetek przetoczonych poszczególnych rodzajów koncentratów krwinek czerwonych

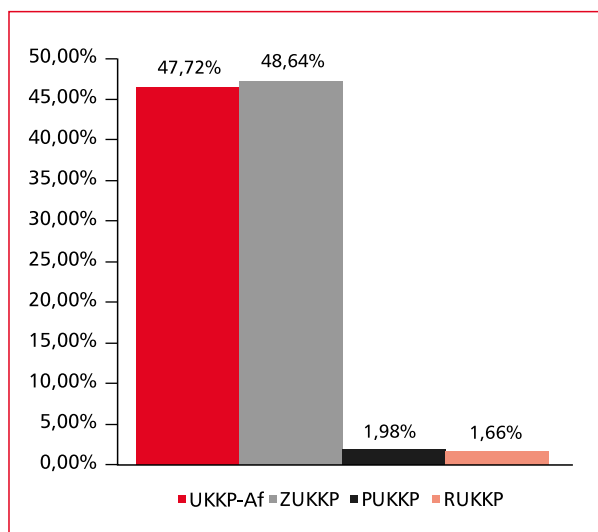


**Rycina 13.** Odsetek przetoczonych rodzajów świeżo mrożonego osocza i krioprecypitatu

operacyjnym Kliniki Kardiologii i Transplantologii, gdzie łącznie przetacza się ponad 87% wszystkich przetoczonych składników krwi. Związane jest to ściśle ze specyfikacją szpitala oraz z zakresem wykonywanych procedur.

W analizowanym okresie jednostki krioprecypitatu przetaczane były wyłącznie na bloku operacyjnym i w I Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii, na który przenoszono się wszyscy pacjenci po operacji. Związane jest to z wykorzystywaniem podczas operacji kardiologicznych krążenia pozaustrojowego i leczeniem przeciwzakrzepowym.

Dla pacjentów przed przeszczepieniem, jak również po przeszczepieniu, RCKiK w Warszawie przygotowywało NUKKCz, FFP inaktyw. oraz UKKP-Af. inaktyw. Początkowo w RCKiK w Warszawie FFP i KKP poddawano procedurze inaktywacji biologicznych czynników chorobotwórczych w systemie Mirasol (metoda z ryboflawiną). Od 2020 roku RCKiK w Warszawie poddaje FFP i KKP procedurze inaktywacji biologicznych czynników chorobotwórczych w systemie Intercept (metoda z chlorowodorokiem amotosalenu).



**Rycina 14.** Odsetek przetoczonych poszczególnych rodzajów koncentratu krwinek płytkowych

W Narodowym Instytucie Kardiologii w podobnych ilościach przetaczane są zarówno ZI.UKKP (47,72%), jak i UKKP-Af. (48,64%). Wyjątek stanowią składniki krwi rekonstruowane i rozmrażane. W przypadku braku jednoimiennych z biorcą składników krwi otrzymywane są rekonstruowane KKP. Dla pacjentów z uczuleniem na białka osocza przygotowywane są przemylane składniki krwi, które w analizowanym czasie stanowiły zaledwie 0,15% wszystkich przetoczonych składników krwi.

W celu oceny wykorzystania FFP należy odnieść jego zużycie do zużycia KKCz oraz wyznaczyć wskaźnik FFP/KKCz. W analizowanym okresie wskaźnik FFP/KKCz wynosił 0,86. Tak wysoki wskaźnik może wskazywać na nieprawidłowe lub nieuzasadnione zużycie osocza. Jednak biorąc pod uwagę specyfikę szpitala, FFP wykorzystywane jest przede wszystkim w leczeniu zaburzeń krzepnięcia przy niedoborze wielu osoczowych czynników krzepnięcia. Dodatkowo należy pamiętać, że nie tylko nadmierne stosowanie FFP, lecz również zmniejszone zużycie KKCz podczas zabiegów kardiologicznych decyduje o wielkości wskaźnika FFP/KKCz. W związku z tym obserwowany wskaźnik FFP/KKCz związany jest przede wszystkim z rozwojem kardiologii i tendencją do ograniczania wykorzystania KKCz w Narodowym Instytucie Kardiologii.

Przestrzeganie wszelkich procedur, regularne szkolenia oraz ścisła współpraca między RCKiK w Warszawie, Komitetem Transfuzjologicznym,

a w szczególności pracownikami Banku Krwi i klinikami/oddziałami zapewnia racjonalną gospodarkę krwi i jej składników w Narodowym Instytucie Kardiologii.

**Konflikt interesów:** nie zgłoszono

## Piśmiennictwo

1. Zarządzenie nr 26 Prezesa Rady Ministrów z 21 marca 1979 r. w sprawie utworzenia Instytutu Kardiologii. (M.P. poz. 58).
2. Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 17 października 2019 r. w sprawie reorganizacji Instytutu Kardiologii im. Prymasa Tysiąclecia Stefana Kardynała Wyszyńskiego oraz nadania Instytutowi statusu państwowego instytutu badawczego.
3. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 lutego 2021 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie leczenia krwi i jej składnikami w podmiotach leczniczych wykonujących działalność leczniczą w rodzaju stacjonarne i całodobowe świadczenia zdrowotne.
4. Antoniewicz-Papis J., Łaguna P., Poglód R. i wsp. Standard pracy Komitetu Transfuzjologicznego [Standard for activity of the Transfusion Committee], ed. Poglód R. and Antoniewicz-Papis J., 2020, ISBN 978-83-949959-1-1, <https://ihit.waw.pl/o-nas/dzialalnosc-instytutu/dzialalnosc-naukowa/dzialalnosc-wydawnicza/standard-pracy-komitetu-transfuzjologicznego>.
5. Korsak J., Fabijańska-Mitek J., Jędrzejczak W. i wsp. Wytyczne w zakresie leczenia krwi i jej składnikami oraz produktami krwiopochodnymi w podmiotach leczniczych. Wyd. III. PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa 2020.
6. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 marca 2021 r. w sprawie wymagań dobrej praktyki pobierania krwi i jej składników, badania, preparatyki, przechowywania, wydawania i transportu dla jednostek organizacyjnych publicznej służby krwi.
7. Sarkar M, Prabhu V. Basics of cardiopulmonary bypass. Indian J Anaesth. 2017; 61(9): 760–767, doi: [10.4103/ija.IJA\\_379\\_17](https://doi.org/10.4103/ija.IJA_379_17), indexed in Pubmed: [28970635](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28970635/).
8. Ismail A, Semien G, Miskolczy SY. Cardiopulmonary bypass. StatPearls Publishing 2019, indexed in Pubmed: [29489210](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29489210/).
9. Makdisi G, Wang IW. Extra Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO) review of a lifesaving technology. 2015; 7(7): E166–E176, doi: [10.3978/j.issn.2072-1439.2015.07.17](https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2015.07.17), indexed in Pubmed: [26380745](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26380745/).
10. Baran DA. Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) and the Critical Cardiac Patient. Curr Transplant Rep. 2017; 4(3): 218–225, doi: [10.1007/s40472-017-0158-5](https://doi.org/10.1007/s40472-017-0158-5), indexed in Pubmed: [28932651](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28932651/).
11. Brojer E, Grabarczyk P. Czynniki zakaźne istotne w transfuzjologii. Wyd. I. Fundacja Pro Pharmacia Futura, Warszawa 2015.
12. Franchini M, Lippi G. Fibrinogen replacement therapy: a critical review of the literature. Blood Transfus. 2012; 10(1): 23–27, doi: [10.2450/2011.0015-11](https://doi.org/10.2450/2011.0015-11), indexed in Pubmed: [22153684](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22153684/).
13. Holcomb JB, del Junco DJ, Fox EE, et al. PROMMTT Study Group. The prospective, observational, multicenter, major trauma transfusion (PROMMTT) study: comparative effectiveness of a time-varying treatment with competing risks.

- JAMA Surg. 2013; 148(2): 127–136, doi: [10.1001/2013.jama-surg.387](https://doi.org/10.1001/2013.jama-surg.387), indexed in Pubmed: [23560283](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23560283/).
14. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. Crit Care. 2013; 17(2): R76, doi: [10.1186/cc12685](https://doi.org/10.1186/cc12685), indexed in Pubmed: [23601765](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23601765/).
  15. Korsak J, Łętowska M. red.). Transfuzjologia kliniczna. Wyd. I.  $\alpha$ -Medica Press, Bielsko-Biala; 2009.
  16. <https://www.poltransplant.org.pl/>.
  17. Nowak J, Fabijańska-Mitek J. red. Podstawy immunogenetyki transplantacyjnej. Fundacja ProPharmacia Futura, Warszawa; 2012: 145–174.
  18. Ramsey G, Mintz PD. Transfusion practice in solid organ transplantation. W: Mintz PD. (red.). Transfusion Therapy. Clinical Principles and Practice, AABB Press, Bethesda 2011, edycja 3: 339–353.
  19. Nowak J, Fabijańska-Mitek J. Podstawy immunogenetyki transplantacyjnej. Fundacja ProPharmacia Futura, Warszawa 2012: 145–174.

# Laboratory work-up of acquired hemophilia A

Edyta Odnoczko 

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

## Summary

*The paper presents the major aspects of laboratory diagnosis of acquired hemophilia A (AHA). The author discusses the difficulties encountered in the process of detecting this coagulopathy. The principles of laboratory diagnosis are described and interpretation of the laboratory outcome is presented. The current algorithm of the AHA diagnostic procedure is also suggested.*

**Key words:** acquired hemophilia A, AHA, laboratory diagnostics, acquired hemostasis disorders, hemostasis

*J. Transf. Med. 2022; 15: 38–42*

## Introduction

Hemophilia A (HA) is either a congenital or acquired bleeding disorder which manifests as bleeding/hemorrhage. The excessive bleeding tendency in HA is the result of the deficiency or complete absence of factor VIII in plasma. Unlike the well-known, genetically determined HA, acquired hemophilia A (AHA) is an autoimmune disease caused by auto-antibodies that neutralize coagulant activity of FVIII. Unlike congenital hemophilia A that affects men (mutation in the *F8* gene on the X chromosome), AHA is a bleeding disorder which manifests in both men and women.

AHA is caused by anti-FVIII neutralizing antibodies (called “inhibitor”) which impair coagulant activity of FVIII. The autoantibodies produced in AHA are mostly IgG class and bind to FVIII epitopes located on its C2 and A2 domains. The mechanism of their anticoagulant action relies on impairment of FVIII interaction with phospholipids (anti-C2 antibodies), disturbances in the formation of the intrinsic tenase complex (anti-A2 antibodies) and most likely also on blocking the binding of FVIII to von Willebrand factor. The kinetics of FVIII interaction with autoantibodies in AHA is

different from the kinetics of FVIII interaction with alloantibodies in congenital hemophilia A with inhibitors. While in congenital hemophilia A, alloantibodies completely abolish the FVIII activity in plasma, in acquired hemophilia A, even with a very high titer of autoantibodies, some residual plasma FVIII activity is detected [1].

The main problem related to AHA management is the delay in diagnosis of the disorder and prompt implementation of therapy. The delay may be caused i.a. by insufficient knowledge of the medical staff (laboratory personnel included) regarding the principles of AHA diagnosis. Patients usually report in emergency to centers/doctors who are no specialists in recognition of coagulation disorders. According to the European Acquired Hemophilia Registry (EACH2) a  $\geq 1$  week delay in AHA diagnosis affects 34% of patients [2].

Moreover, AHA is a rare disease, with the annual incidence rate estimated at approximately 1.48/1 million, although current data indicates that it may be close to 5–6 per million [3]. The incidence of AHA increases with age, amounting to approximately 0.045/million among children under 16 and 14.7/million in people over 85 years of age [4]. The median age at the time of diagnosis of AHA

**Correspondence address:** dr n. med. Edyta Odnoczko, Department of Hemostasis and Metabolic Disorders, Institute of Hematology and Transfusion Medicine in Warsaw, Gandhi Street 14, 02–776 Warsaw, e-mail: eodnoczko@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.

is therefore almost 74 years and the diagnostic procedure is often complicated by the age-related higher incidence rate of coexisting morbidities and medication therapies. The incidence of AHA is markedly higher in two population groups: 1) young women in the age range of 20–40 years (this is closely related to pregnancy, especially to the first 12 months after delivery) and 2) older age groups where AHA is slightly more often detected in men. Approximately half of patients with detectable autoantibodies against FVIII do not have underlying disorders (idiopathic AHA). In approximately 40% of cases, AHA is associated with autoimmune disease, solid malignant tumors, hematologic tumors, allergic diseases or with a drug exposure.

In most cases, AHA manifests as a sudden severe bleeding (in persons who reported no bleeding symptoms previously) which can lead to death within several weeks [3]. Typical for acquired hemophilia A are large subcutaneous hematomas, mucosal bleeding (from the gastrointestinal and genitourinary tract), as well as bleeding from the wounds after surgical procedures and after tooth extraction. Intracranial bleeding may occur but spontaneous bleeding into the joints is very rare in AHA.

As mentioned above, most patients report with severe bleeding and require immediate hemostatic treatment. The best way to stop bleeding in AHA is to administer the so-called by-passing agents (BPA), i.e. recombinant activated factor VII (rFVIIa) or activated prothrombin complex concentrate (aPCC) or recombinant porcine FVIII concentrate. Prompt and correct diagnosis of the bleeding disorder is therefore of utmost importance.

There is an additional challenge to laboratory diagnosticians as regards AHA diagnosis. Most elderly people are burdened with a wide spectrum of comorbidities and are exposed to medication (e.g. anticoagulants) which affects their coagulation system and may significantly interfere with the laboratory picture of AHA. Such cases require an individual diagnostic approach and appropriate testing.

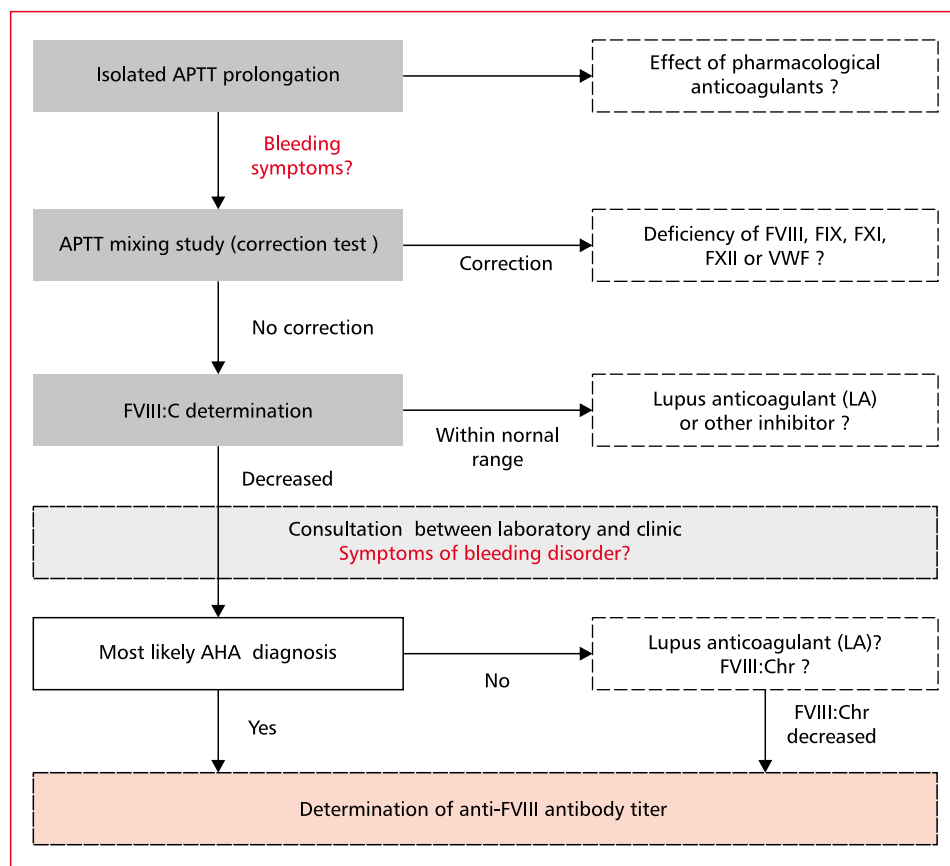
### **Principles of laboratory diagnosis of AHA**

The diagnostic tests for AHA are performed on samples of peripheral venous blood (10–15 ml; collected in tubes with Sodium Citrate,  $\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7 \times 2\text{H}_2\text{O}$ ; in a 9:1 ratio) used for routine coagulation tests. Measurements of clotting time, coagulation activity and inhibitor titer are performed in citrated platelet-poor plasma, obtained after centrifugation

of citrated blood samples at room temperature for 10–15 min/1500 g [5, 6]. Importantly, tests should be carried out in blood samples taken before initiation of hemostatic treatment with BPA. Following administration of hemostatic agent, some patients with AHA shorten or even normalize APTT, which falsifies the results of subsequent laboratory tests and may lead to erroneous exclusion of AHA as the cause of hemorrhage. If a set of AHA confirmation tests cannot be performed at a local laboratory, platelet-poor plasma samples can be frozen to  $\leq -20^\circ\text{C}$  for use in further diagnostics. According to the principles of good practice, coagulation tests should be performed on the samples of the same batch of material for unequivocal interpretation of results.

The laboratory diagnosis of AHA is mainly confirmed by the presence of the following in patient's plasma: isolated prolongation of activated partial thromboplastin time (APTT), circulating anticoagulant in the APTT mixing test (correction test), decreased FVIII activity, presence of FVIII inhibitor and exclusion of other related bleeding disorders, lupus anticoagulant (LA) or drug-induced inhibitors. The algorithm of AHA diagnosis is presented in Figure 1.

Hemostasis screening tests are routinely ordered and provide clinicians with important diagnostic and therapeutic guidance. In the diagnosis of AHA, the measurement of Activated Partial Thromboplastin Time (APTT) is of particular importance, as its prolongation is the first laboratory clue to AHA diagnosis. Platelet poor plasma is incubated for 3–5 minutes at  $37^\circ\text{C}$  with phospholipids, contact activator, followed by calcium chloride addition. That initiates the intrinsic coagulation pathway and APTT is the time taken for a fibrin clot to form (normally about 27–35 seconds [5]. Sensitivity and specificity of the test are determined by the composition of the APTT reagent (type of activator and phospholipid mixture) as well as coagulation analyzer [6]. APTT is prolonged in factor XII, XI, IX VIII deficiency and to a lesser degree, in the deficiency of factors II, V, X and fibrinogen. In a person with AHA, laboratory tests typically show a 2–3-fold prolongation of activated partial thromboplastin time (APTT) at normal prothrombin time (PT), thrombin time (TT), closure time (CT) in PFA-100/-200® (platelet function analyzer), normal platelet count and the plasma fibrinogen level within the normal range [7]. Isolated prolongation of activated partial thromboplastin time (APTT) is determined in the presence of FVIII inhibitor (AHA, congenital HA) but also in



**Figure 1.** The diagnostic procedure algorithm for the diagnosis of AHA (modified from [8]). APTT — activated partial thromboplastin time; FVIII: C (factor VIII: C) — factor VIII/one-stage coagulation test; FVIII: Chr (factor VIII: Chr) — factor VIII/chromogenic test; AHA (acquired hemophilia A) — acquired hemophilia A, FIX (factor IX) — factor IX, FXI (factor XI) — factor XI, FXII Factor XII — factor XII, VWF — von Willebrand factor, LA (lupus anticoagulant) — lupus anticoagulant

deficiencies of FVIII (VWD, congenital HA), FIX (hemophilia B), FXI (hemophilia C), FXII (Hageman anomaly), high molecular weight kininogen (HMWK) or prekallikrein (PK) or in the presence of lupus anticoagulant (LA), anticoagulants (heparins, vitamin K antagonists (VKA), direct oral anticoagulants (Direct Oral Anticoagulants, DOAC), or inhibitor against another clotting factor. If prolonged aPTT is caused by the presence of unfractionated heparin in the blood sample, the thrombin time (TT) is significantly prolonged. Of particular importance for differentiation of AHA from the above-mentioned disorders is the presence of LA, which is not directed against the clotting factor but against phospholipids and does not trigger bleeding but predisposes to thrombosis. This requires careful analysis of the clinical picture of the patient, his medical history and laboratory outcome [6].

Extremely useful for distinguishing between a clotting factor deficiency as the cause of a pro-

longed APTT and the circulating anticoagulant (inhibitor) is the qualitative APTT mixing test (APTT correction test). A repeat APTT test is performed in a mixture of equal volume (1:1) patient plasma and normal plasma incubated for 1 h/37°C [5, 6]. The results of the correction test are properly interpreted only if patient's baseline APTT is prolonged by at least 8–10 seconds above the upper limit of the reference range. The laboratory may have its own cut-off values depending on the measurement system [6]. According to definition, proper APTT correction occurs when the difference between APTT in tested plasma and mixture exceeds 50% of the difference between APTT of tested plasma and control. Normalization or significant shortening of APTT in mixing studies as compared to the patient's baseline APTT is indicative of clotting factor deficiency. If the mixture fails to correct the APTT this is suggestive of the presence of circulating coagulation factor inhibitor [6]. Positive result is obtained in the case of FVIII

inhibitor (AHA) or LA as well as inhibitor against clotting factors other than FVIII. The APTT correction test can be performed in any laboratory that determines APTT, however, the availability of this test in multi-profile laboratories is still limited.

FVIII deficiency caused by anti-FVIII antibodies is diagnosed by determining FVIII activity in plasma. Routinely, the assay is performed with one-stage coagulation method (FVIII:C), less often — with the chromogenic test (FVIII:Chr). The FVIII:C assay is based on APTT measurement; diluted test plasma is mixed with FVIII deficient plasma, APTT reagent and calcium chloride. The clotting time of the mixture correlates with the FVIII activity in the tested system [6]. The FVIII:Chr assay consists of two stages, one is the production of FXa, the second is the hydrolysis of a specific chromogenic substrate. The intensity of the color correlates with the amount of FXa in the test plasma, which in turn is directly proportional to FVIII activity [5]. FVIII activity in healthy individuals is comprised in the range of 50–150 IU/dL (50–150% of the normal), while in AHA it is in the range of 0–20 IU/dL and in nearly 75% FVIII activity < 5 IU/dL [5, 8]. Unlike in congenital HA, the severity of bleeding symptoms does not depend on the level of FVIII in plasma. In laboratory practice, when AHA is suspected and FVIII:C activity reduced in a routine test, it is crucial to repeat the test in the patient's diluted plasma (e.g. 10×) to exclude interference of LA or other anticoagulants. For the one-stage coagulation method of FVIII:C determination, good practice recommends the use of APTT reagents with higher phospholipid content, thus insensitive to LA.

The primary goal in laboratory diagnostics of AHA is confirmation of the presence of FVIII inhibitor and measurement of its titer in the Bethesda Assay, fundamental for detection of neutralizing antibodies [9]. The subcommittee on Factor VIII, Factor IX of Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH) has declared the Modified Nijmegen-Bethesda Assay (NBA) the “gold standard” for detecting antibodies against Factor VIII [9]. Currently, the NBA modification makes use of FVIII-deficient plasma (instead of veronal or imidazole buffer) to prepare serial dilutions of the patient's plasma or control plasma and to buffer standard human plasma with normal FVIII (SHP, Standard Human Plasma) [5]. This significantly contributes to better stability of protein concentration and pH in the mixtures during incubation and so the sensitivity and accuracy of the test is higher

[10]. The test also provided favorable conditions for FVIII neutralization through 2h incubation of the mixtures at 37°C. Following incubation, FVIII activity was determined in all tested samples and then compared with that in control mixtures to determine FVIII residual activity (RA) [9–12]. One Bethesda unit (BU) is defined as the amount of inhibitor that will neutralize 50% of FVIII:C in normal plasma [5, 11]. It is recommended to determine the inhibitor titer in samples with RA of 25% to 75% and in dilution where RA approximates 50% [9]. The inhibitor titer of  $\geq 0.5$  BU/ml is considered positive result, though some laboratories raised the threshold for positivity to  $\geq 0.6$  BU/ml [10]. The Bethesda test was developed to detect and quantify all FVIII antibodies in HA that exhibit linear type 1 kinetics. It is also useful for detecting FVIII inhibitors in AHA, but these often exhibit complex and non-linear type 2 kinetics and thus the concentration of these autoantibodies is more difficult to estimate. Initial thermal inactivation of the tested plasma (56°C/30 min), performed to eliminate too high residual FVIII activity, may improve the accuracy of the test [9]. The procedure is complex and so Bethesda assays are performed only in special reference laboratories of hemophilia treatment centers.

Commercial anti-FVIII ELISA tests were shown to be sensitive and specific for diagnosing AHA [8]. It worth noting however, that they may detect both FVIII neutralizing and non-neutralizing antibodies, depending on which kit is used. ELISA tests are particularly helpful for distinguishing anti-FVIII antibodies from LA. Moreover, determining isotypes of anti-FVIII antibodies may have prognostic value, as demonstrated in the case of anti-FVIII IgA [8].

A specific challenge to laboratory diagnosis of AHA is distinguishing of the type of “circulating anticoagulant” (FVIII inhibitor) detected in the APTT correction test from LA. This mostly refers to situations when the clinical symptoms of AHA are not obvious. The presence of LA can be excluded in the dilute Russell Viper Venom Time assay (dRVVT) [8]. Sporadically AHA coexists with LA, which significantly complicates the diagnosis due to false positive results of coagulation tests [13, 14]. The above may also apply to AHA patients treated with vitamin K antagonists (VKA), heparin or other anticoagulants. A chromogenic test is then used to determine FVIII activity and FVIII inhibitor titer. Unlike the routine coagulation tests, the chromogenic test is insensitive to the presence of LA or pharmacological anticoagulants [13, 14]. If

the dRVVT test is not available, a simple APTT test with reagents of higher phospholipid content and insensitive to LA can be used to distinguish LA from FVIII inhibitor [6, 8].

The diagnostic process of AHA combines the analysis of the clinical presentation and patient's history with the results of specialistic laboratory tests. Information on the medication that may affect the patient's coagulation system is also important. According to numerous experts, optimization of the diagnostic procedure involves close cooperation between the medical team and laboratory staff for efficient communication between both these professional groups. Such cooperation may optimize the diagnostic process and minimize the risk of delay in AHA diagnosis.

**Conflict of interest:** none declared

## References

1. Buczman A, Windyga J. Nabyta hemofilia. *Pol. Arch. Med. Wew.* 2007; 5-6: 241–245, indexed in Pubmed: [18030874](#).
2. 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](#), indexed in Pubmed: [22321904](#).
3. Tiede A, Wahler S. The rising incidence of acquired haemophilia A in Germany. *Haemophilia.* 2021; 27(4): e466–e468, doi: [10.1111/hae.14149](#), indexed in Pubmed: [32937680](#).
4. Windyga J, Baran B, Odnoczek E, et al. Wytyczne postępowania w nabytej hemofilii A. *Gin Perinat Prak.* 2018; 3(4): 175–188.
5. Practical-Haemostasis: A practical guide to haemostasis; <https://www.practical-haemostasis.com>.
6. Odnoczek E, Baran B, Windyga J. Z hemostazą na TY. Wyd. Bioksel Grudziądz; 2016: 1–192.
7. 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](#), indexed in Pubmed: [31276188](#).
8. 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](#), indexed in Pubmed: [32381574](#).
9. Tiede A, Alberio L. The Art of Detecting Antibodies against Factor VIII. *Hamostaseologie.* 2020; 40(4): 485–490, doi: [10.1055/a-1223-3353](#), indexed in Pubmed: [32961576](#).
10. Miller CH. Laboratory testing for factor VIII and IX inhibitors in haemophilia: A review. *Haemophilia.* 2018; 24(2): 186–197, doi: [10.1111/hae.13424](#), indexed in Pubmed: [29446525](#).
11. 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.
12. Windyga J. Diagnostyka laboratoryjna zaburzeń hemostazy. W: *Badania laboratoryjne w hematologii. Podręcznik dla słuchaczy studiów medycznych* (red. Mariańska B, Fabijańska-Mitek J). Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 2003: 192–225.
13. 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](#), indexed in Pubmed: [25299927](#).
14. Bolton-Maggs PHB, Favaloro EJ, Hillarp A, et al. Difficulties and pitfalls in the laboratory diagnosis of bleeding disorders. *Haemophilia.* 2012; 18 Suppl 4: 66–72, doi: [10.1111/j.1365-2516.2012.02830.x](#), indexed in Pubmed: [22726086](#).

# Laboratoryjne aspekty rozpoznawania nabytej hemofilii A

Edyta Odnoczko 

Pracownia Genetyki Hemostazy i Porfirii, Zakład Hemostazy i Chorób Metabolicznych  
Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Odnoczko E. Laboratory work-up of acquired hemophilia A. J Trans Med 2022; 15 (1): 38–42. DOI: 10.5603/JTM.2022.0001.

Należy cytować wersję pierwotną.

## Streszczenie

*W niniejszej pracy przedstawiono najważniejsze aspekty laboratoryjnego rozpoznawania nabytej hemofilii A (AHA) wraz z omówieniem trudności diagnostycznych napotykanych w procesie wykrywania tej koagulopatii. Opisano zasady i interpretację wykorzystywanych testów laboratoryjnych i zaprezentowano aktualny algorytm postępowania diagnostycznego w rozpoznawaniu AHA.*

**Słowa kluczowe:** nabyta hemofilia A, AHA, diagnostyka laboratoryjna, nabyte zaburzenia hemostazy, hemostaza

*J. Transf. Med. 2022; 15: 43–48*

## Wstęp

Hemofilia A (HA, *hemophilia A*) jest wrodzoną bądź nabytą osoczną skazą krwotoczną, którą charakteryzuje nadmierna skłonność do krwawień. Tendencja do krwawień w HA jest następstwem całkowitego lub częściowego braku osocznego czynnika krzepnięcia VIII (FVIII, *factor VIII*). Jednak w odróżnieniu od dość dobrze znanej HA, która jest uwarunkowana genetycznie, nabyta hemofilia A (AHA, *acquired hemophilia A*) ma podłoże autoimmunologiczne, spowodowane wytworzeniem autoprzeciwciał neutralizujących aktywność FVIII w krwiobiegu. Ponadto, w przeciwieństwie do wrodzonej hemofilii A, na którą chorują mężczyźni (mutacja w genie *F8* znajdującym się na chromosomie płciowym X), skaza krwotoczna w AHA może się manifestować zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet.

Za wystąpienie AHA odpowiedzialne są przeciwciała anty-FVIII określane mianem „inhibitorów”, które znoszą koagulacyjną aktywność FVIII (tzw. przeciwciała neutralizujące). Działanie autoprzeciwciał w AHA, będących immunoglobulinami

klasy IgG, polega na ich reagowaniu z domeną C2 cząsteczki FVIII — upośledzając jej oddziaływanie z fosfolipidami (przeciwciała anty-C2), lub domeną A2 — zaburzając tworzenie kompleksu tenazy (przeciwciała anty-A2), bądź też blokowaniu wiązania FVIII z czynnikiem von Willebranda. Kinetyka oddziaływań FVIII z autoprzeciwciałami jest odmienna od kinetyki obserwowanej we wrodzonej HA powikłanej alloprzeciwciałami, ponieważ o ile we wrodzonej HA alloprzeciwciała całkowicie znoszą aktywność FVIII w osoczu, o tyle w AHA, nawet przy dużym mianie autoprzeciwciał, w osoczu chorego wykrywa się resztkową aktywność FVIII [1].

Najważniejszym problemem w diagnostyce i leczeniu AHA jest opóźnienie w rozpoznawaniu tego schorzenia i wdrożeniu odpowiedniej terapii. Wynika to między innymi z niedostatecznej świadomości personelu medycznego odnośnie zasad rozpoznawania AHA (w tym personelu laboratorium), ponieważ pacjenci zazwyczaj zgłaszają się w trybie nagłym do ośrodków/lekarzy niewyspecjalizowanych w rozpoznawaniu zaburzeń krzep-

**Adres do korespondencji:** dr n. med. Edyta Odnoczko, Pracownia Genetyki Hemostazy i Porfirii, Zakład Hemostazy i Chorób Metabolicznych Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie, ul. I. Gandhi 14, 02–776 Warszawa, e-mail: eodnoczko@ihit.waw.pl

nięcia krwi. Z danych zebranych w Europejskim Rejestrze Nabytej Hemofilii A (*European Acquired Hemophilia Registry*, EACH2) wynika, że opóźnienie diagnostyczne AHA wynoszące co najmniej 1 tydzień dotyczy aż 34% pacjentów [2].

Co więcej, AHA jest schorzeniem rzadkim, którego roczną zapadalność szacuje się na około 1,48 osoby/1 mln, choć aktualne dane wskazują, że może być ona zwiększona nawet do 5–6 osób/1 mln [3]. Ponadto zapadalność na AHA proporcjonalnie wzrasta z wiekiem, i tak wśród dzieci poniżej 16. roku życia wynosi zaledwie 0,045 osoby/1 mln mieszkańców, podczas gdy wśród osób powyżej 85. roku życia wynosi 14,7 osoby/1 mln [4]. Przez to mediana wieku w chwili rozpoznania AHA wynosi blisko 74 lata, a większa częstość występowania chorób współistniejących i związanego z tym różnorodnego leczenia niejednokrotnie komplikuje diagnostykę. Wyraźnie wyróżnia się dwie populacje, w których AHA zdarza się istotnie częściej, są to: 1) młode kobiety w wieku 20–40 lat (co wiąże się z okresem ciąży i okresem do 12 miesięcy po porodzie) oraz 2) osoby starsze, przy czym częściej AHA dotyczy mężczyzn. Szacuje się, że niemal 40% przypadków AHA towarzyszy współistnienie innych chorób (tj. schorzeń autoimmunologicznych, nowotworów litych lub hematologicznych, chorób alergicznych) bądź są one powikłaniem stosowanej farmakoterapii, natomiast w około 50% przypadków nie wykrywa się żadnej choroby współistniejącej (tzw. postać idiopatyczna).

Nabyta hemofilia A to choroba charakteryzująca się nagłym wystąpieniem krwawienia u pacjentów, którzy dotychczas nie wykazywali takiej skłonności w wywiadzie. W większości przypadków obserwuje się ciężką skazę krwotoczną, która w ciągu kilku tygodni może prowadzić do zgonu pacjenta [3]. Objawy kliniczne AHA to typowe rozległe podskórne wylewy krwi, krwawienia śluzówkowe z przewodu pokarmowego, dróg rodnych lub moczowych, krwawienia z ran po operacjach chirurgicznych, krwawienia po zabiegach ekstrakcji zębów, mogą wystąpić krwawienia śródczaszkowe, przy czym bardzo rzadko występują krwawienia do stawów. Jak wspomniano, większość pacjentów zgłasza się z ciężkimi krwawieniami, co wymaga bezzwłocznego wdrożenia leczenia hemostatycznego mającego na celu hamowanie i profilaktykę krwawień, najczęściej z zastosowaniem leków omijających inhibitor FVIII [rekombinowanego czynnika VII (rFVIIa, *recombinant activated factor VII*), aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC, *activated prothrombin complex concentrate*)] lub koncentratu rekombino-

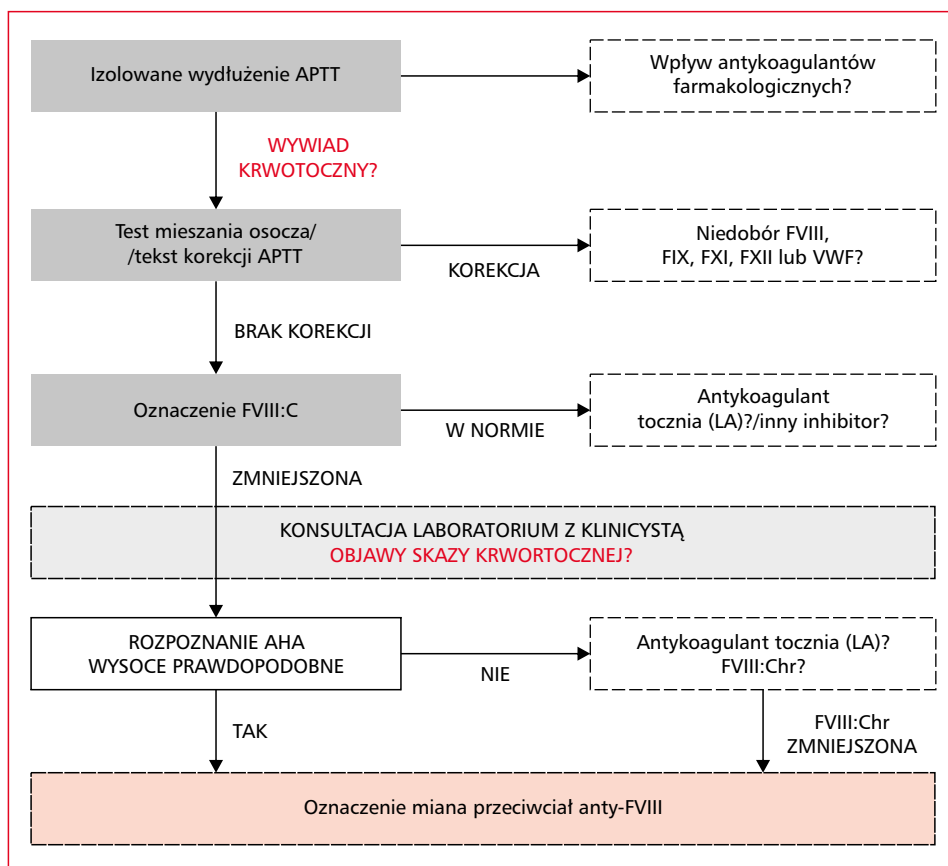
wanego FVIII o sekwencji wieprzowej, dlatego niezwykle istotne jest sprawne i rzetelne rozpoznanie tej skazy krwotocznej.

Z punktu widzenia diagnostyki laboratoryjnego dodatkową trudnością w rozpoznawaniu AHA jest to, że dotyczy ona osób, które są często w podeszłym wieku i mają szerokie spektrum chorób współistniejących, którym nierzadko towarzyszy leczenie wywierające wpływ na układ krzepnięcia krwi (np. z zastosowaniem leków przeciwzakrzepowych). Leczenie to może istotnie interferować w obraz laboratoryjny AHA i wymagać zindywidualizowanego podejścia diagnostycznego z zastosowaniem specjalistycznych testów.

### Zasady laboratoryjnego rozpoznawania AHA

Materiałem przeznaczonym do wykonania testów laboratoryjnych w AHA jest obwodowa krew żylna (w objętości ok. 10–15 ml) pobierana na antykoagulant (cytrynian sodu; Sodium Citrate;  $\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7 \times 2\text{H}_2\text{O}$ ) w proporcji 9:1, z której rutynowo wykonuje się testy krzepnięcia krwi. Badania laboratoryjne (pomiar czasów krzepnięcia, pomiar aktywności czynników krzepnięcia oraz pomiar stężenia inhibitorów czynników krzepnięcia) prowadzi się w cytrynianowym osoczu ubogopłytkowym, otrzymywanym w wyniku odwirowania próbek krwi w temperaturze pokojowej przez 10–15 minut/1500 g [5, 6]. Co ważne, krew do badań powinna być pobrana przed podaniem leków omijających inhibitor, ponieważ mogą one powodować skrócenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT, *activated partial thromboplastin time*) i zafałszowanie wyników prowadzonych testów. Z praktycznego punktu widzenia, w przypadku gdy w laboratorium lokalnym niemożliwe jest wykonanie kompletu testów potwierdzających AHA, z pobranej krwi można przygotować próbki osocza ubogopłytkowego i zamrozić je w temperaturze mniejszej lub równej  $-20^\circ\text{C}$  do dalszej diagnostyki. Potrzebne testy, zgodnie z dobrą praktyką, celem jednoznacznej interpretacji uzyskanych wyników najlepiej wykonać w tej samej partii próbek pobranego materiału.

Rozpoznanie AHA w laboratorium opiera się przede wszystkim na wykazaniu w osoczu pacjenta: izolowanego wydłużenia APTT, obecności krążącego antykoagulantu w teście mieszania (teście korekcji) APTT, zmniejszonej aktywności FVIII, obecności inhibitora wobec FVIII, przy równoczesnym wykluczeniu innych pokrewnych skaz krwotocznych, obecności antykoagulantu toczniowego (LA, *lupus anticoagulant*) lub inhibi-



**Rycina 1.** Algorytm postępowania diagnostycznego w rozpoznawaniu nabytej hemofilii A (AHA, *acquired hemophilia A*) (zmodyfikowano za [8]). APTT (*activated partial thromboplastin time*) — czas częściowej tromboplastyny po aktywacji; FVIII:C (*factor VIII:C*) — czynnik VIII/ test koagulacyjny jednostopniowy; FVIII:Chr (*factor VIII:Chr*) — czynnik VIII/ test chromogenny; FIX (*factor IX*) — czynnik IX; FXI (*factor XI*) — czynnik XI; FXII (*factor XII*) — czynnik XII; VWF (*von Willebrand factor*) — czynnik von Willebranda; LA (*lupus anticoagulant*) — antykoagulant toczniowy

torów farmakologicznych. Algorytm postępowania diagnostycznego w rozpoznawaniu AHA przedstawiono na rycinie 1.

Testy przesiewowe (podstawowe, skriningowe) hemostazy to rutynowo zlecane badania laboratoryjne, które dostarczają klinicystom istotnych wskazówek diagnostyczno-terapeutycznych. Wśród nich szczególne znaczenie w rozpoznawaniu AHA ma pomiar APTT, wydłużenie tego czasu krzepnięcia stanowi bowiem pierwszą wskazówkę laboratoryjną w rozpoznawaniu tej choroby. Test ten polega na poddaniu inkubacji 3–5 minut/37°C mieszaniny osocza ubogopłytkowego, aktywatora wewnątrzprzodnego szlaku krzepnięcia, fosfolipidów z chlorkiem wapnia i pomiarze czasu do powstania włókien fibryny, co prawidłowo trwa około 27–35 sekund [5]. Składowe stosowanego w laboratorium systemu pomiarowego, takie jak kompozycja odczynnika APTT (rodzaj aktywatora i mieszaniny fosfolipidów) oraz analizator

koagulologiczny, warunkują czułość i swoistość testu [6]. Do wydłużenia APTT dochodzi w przypadku niedoboru czynników XII, XI, IX, VIII oraz w mniejszym stopniu II, V, X i fibrynogenu. W przypadku AHA stwierdza się zwykle 2–3-krotne 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 [7]. Izolowane wydłużenie APTT stwierdza się w obecności inhibitora wobec FVIII (AHA, wrodzona HA), ale także w: niedoborze FVIII [chorob von Willebranda (VWD, *von Willebrand disease*), wrodzona HA), FIX (hemofilia B), FXI (hemofilia C), FXII (tzw. anomalii Hagema-na), wielkocząsteczkowego kininogenu (HMWK, *high molecular weight kininogen*) lub prekalikreiny (PK, *prekallikrein*) lub w obecności LA, leków

przeciwwkrzepliwych [heparyny, antagonistów witaminy K (VKA, *vitamin K antagonists*), bezpośrednich doustnych antykoagulantów (DOAC, *direct oral anticoagulants*)] czy inhibitora wobec innego czynnika krzepnięcia. Przy czym wydłużeniu APTT w obecności heparyny niefrakcjonowanej zwykle towarzyszy istotne wydłużenie TT. Szczególnie istotne w różnicowaniu AHA z innymi wymienionymi zaburzeniami układu hemostazy jest różnicowanie z obecnością LA, który nie jest skierowany przeciwko czynnikowi krzepnięcia, lecz przeciwko fosfolipidom i nie wywołuje skłonności do krwawień, lecz predysponuje do zakrzepów, co wymaga dokładnej analizy obrazu klinicznego i osobistego pacjenta oraz wyników badań laboratoryjnych [6].

Obecność krążącego antykoagulantu w osoczu jest weryfikowana w teście mieszania APTT (teście korekcji APTT). To przesiewowy test jakościowy, bardzo przydatny w różnicowaniu przyczyny wydłużonego APTT, to jest obecności krążącego antykoagulantu od prostego niedoboru czynnika/czynników krzepnięcia. Badanie to polega na wykonaniu powtórnego oznaczenia APTT w mieszaninie równych objętości (1:1) osocza pacjenta z osoczem prawidłowym, które poddane zostało inkubacji przez 1 godzinę w 37°C [5, 6]. Co istotne, wyniki testu korekcji mogą być właściwie interpretowane jedynie wówczas, gdy wyjściowe APTT osocza pacjenta jest wydłużone o co najmniej 8–10 sekund powyżej górnej granicy zakresu wartości referencyjnych, przy czym laboratorium może ustalić własne wartości odcięcia w zależności od stosowanego systemu pomiarowego [6]. Z definicji o prawidłowej korekcji APTT należy wnioskować, gdy różnica między APTT osocza badanego i mieszaniny jest większa niż 50% różnicy między APTT osocza badanego i kontrolnego. Uzyskanie korekcji (tj. normalizacji lub znacznego skrócenia APTT mieszaniny w porównaniu z wyjściowym APTT osocza pacjenta) wskazuje na niedobór czynnika krzepnięcia. Z kolei brak normalizacji lub istotnego skrócenia APTT mieszaniny (brak korekcji) sugeruje obecność krążącego antykoagulantu [6]. Dodatni wynik testu na obecność krążącego antykoagulantu uzyskuje się zarówno w przypadku inhibitora FVIII (AHA), jak i LA czy inhibitora skierowanego wobec innych czynników krzepnięcia niż FVIII. Z praktycznego punktu widzenia test korekcji APTT może być wykonany w każdym laboratorium wykonującym oznaczenie APTT, jednak mimo to dostępność tego testu w laboratoriach wieloprofilowych jest nadal ograniczona.

Celem wykazania niedoboru FVIII, wynikającego z obecności przeciwciał anti-FVIII, należy oznaczyć aktywność FVIII w osoczu. Rutynowo pomiar ten przeprowadza się metodą koagulacyjną jednostopniową (FVIII:C), rzadziej — testem chromogennym (FVIII:Chr). Oznaczanie FVIII:C jest oparte na pomiarze APTT, w którym rozcieńczony osocze badane mieszane jest z osoczem deficytowym bez FVIII, odczynnikami APTT i chlorkiem wapnia, a czas krzepnięcia tej mieszaniny jest proporcjonalny do aktywności FVIII w układzie testowym [6]. Na test FVIII:Chr składają się dwa etapy, pierwszy polega na wytworzeniu FXa, drugi zaś na reakcji hydrolizy specyficznego substratu chromogennego. Intensywność powstałego zabarwienia jest wprost proporcjonalna do ilości FXa w osoczu badanym, która z kolei jest wprost proporcjonalna do aktywności FVIII [5]. U zdrowych osób aktywność FVIII mieści się w przedziale 50–150 j.m./dl, pacjentów z AHA wynosi zaś 0–20 j.m./dl, przy czym u blisko 75% z nich ma aktywność FVIII poniżej 5 j.m./dl [5, 8]. Co ciekawe, w przeciwieństwie do wrodzonej HA stopień nasilenia objawów skazy krwotocznej nie jest zależny od stężenia FVIII w osoczu. Szczególnie ważne w praktyce laboratorium, przy podejrzeniu AHA i zmniejszonej aktywności FVIII:C w teście rutynowym, jest wykonanie ponownego pomiaru w próbkach rozcieńczonego osocza pacjenta (np. 10×) celem wyłączenia interferencji ze strony LA lub innych antykoagulantów. Dobrą praktyką jest również stosowanie w metodzie koagulacyjnej jednostopniowej do oznaczania FVIII:C odczynników APTT o zwiększonej zawartości fosfolipidów, przez to niewrażliwych na obecność LA.

Nadrzędnym celem diagnostyki AHA jest wykazanie obecności przeciwciał neutralizujących FVIII (inhibitora), którą ilościowo można wykryć w teście Bethesda (BA, *Bethesda assay*), będącym podstawową metodą laboratoryjną służącą wykrywaniu przeciwciał neutralizujących opartą na badaniu funkcjonalnym [9]. Obecnie modyfikacja NBA polega na zastosowaniu osocza deficytowego pozbawionego FVIII (zamiast buforu weronalowego lub imidazolowego) do przygotowania seryjnych rozcieńczeń osocza pacjenta lub próbki kontrolnej oraz buforowaniu standardowego ludzkiego osocza zawierającego naturalny FVIII (SHP, *standard human plasma*) [5]. Udowodniono, że znacznie poprawia to stabilność stężenia białka i pH analizowanych próbek podczas inkubacji, wpływając na poprawę czułości i dokładności testu [10]. W teście zapewniono również warunki sprzyjające procesowi neutralizacji FVIII poprzez 2-godziną inkubację

mieszanin w temperaturze 37°C. Po inkubacji we wszystkich badanych próbkach oznaczana jest aktywność FVIII, którą porównuje się do aktywności FVIII mieszanin kontrolnych, określając w nich tak zwaną aktywność resztkową FVIII (RA, *residual activity*) [9–12]. Z definicji testu wiadomo, że jedna jednostka Bethesda (j.B./BU, *Bethesda unit*) jest taką ilością inhibitora, która neutralizuje 50% FVIII w mieszaninie z SHP [5, 11]. W celu określenia stężenia inhibitora zaleca się analizowanie próbek, w których RA mieści się w zakresie od 25% do 75% i wybór rozcieńczenia, dla którego RA jest zbliżone do 50% [9]. Za wynik dodatni uważa się wartość stężenia inhibitora  $\geq 0,5$  j.B./ml, przy czym niektóre laboratoria przyjmują wartość  $\geq 0,6$  j.B./ml [10]. Test Bethesda został opracowany w celu wykrywania i ilościowego określania wszystkich przeciwciał FVIII w HA, które wykazują liniową kinetykę typu 1. Jest on również przydatny w wykrywaniu inhibitorów FVIII w AHA, ale często wykazują one złożoną i nieliniową kinetykę typu 2 i dlatego niejednokrotnie trudniej oszacować stężenie tych autoprzeciwciał. Wstępna inaktywacja cieplna osocza badanego (56°C/30 min), prowadzona w celu pozbycia się zbyt wysokiej resztkowej aktywności FVIII, może poprawić dokładność/czułość testu [9]. Dostępność w laboratoriach oznaczeń miana inhibitora FVIII testem Bethesda jest ograniczona z uwagi na złożoność procedury badawczej, przez co test ten wykonywany jest jedynie w specjalistycznych laboratoriach referencyjnych ośrodków hematologicznych (m.in. ośrodkach leczenia hemofilii).

Wykazano, że komercyjnie dostępne testy ELISA do oznaczania przeciwciał anti-FVIII są czułe i specyficzne w diagnostyce AHA [8]. Jednak na uwagę zasługuje fakt, że w zależności od zestawu wykrywają one zarówno neutralizujące, jak i nieneutralizujące przeciwciała wobec FVIII. Testy ELISA mogą być szczególnie pomocne w przypadku współistnienia i różnicowania przeciwciał anti-FVIII i LA. Ponadto określenie izotypu przeciwciał anti-FVIII może mieć implikacje prognostyczne, jak wykazano w przypadku anti-FVIII IgA [8].

Należy podkreślić, że szczególnie ważnym i dość trudnym zadaniem laboratorium w diagnostyce AHA jest zróżnicowanie rodzaju wykrytego w teście korekcji APTT „krążącego antykoagulantu”, to jest inhibitora wobec FVIII od obecności LA, zwłaszcza w sytuacji, gdy objawy kliniczne AHA nie są wyraźnie zaznaczone. Obecność LA można wykluczyć w teście z zastosowaniem rozcieńczonego jadu żmii Russella (dRVVT, *dilute Russel's viper venom time*) [8]. Ponadto w rzadkich przypadkach

możliwe jest współistnienie AHA i LA, co znacznie komplikuje diagnostykę, ponieważ przyczynia się do uzyskania fałszywie pozytywnych wyników testów koagulacyjnych [13, 14]. Dotyczy to także stosowania przez pacjentów z AHA terapii wywierających wpływ na układ krzepnięcia krwi, to jest VKA, heparyny lub innych leków przeciwzakrzepowych. Wówczas niezbędne jest zastosowanie do oznaczenia aktywności FVIII oraz miana inhibitora FVIII testu chromogennego, który w odróżnieniu od rutynowo stosowanego testu koagulacyjnego jest niewrażliwy na obecność LA czy antykoagulantów farmakologicznych [13, 14]. Jeżeli test dRVVT nie jest dostępny, prostym testem pomocniczym w różnicowaniu inhibitora od obecności LA może być także wykonanie oznaczenia APTT z wykorzystaniem odczynnika niewrażliwego na LA (tj. o zwiększonej zawartości fosfolipidów) [6, 8].

Podsumowując, w rozpoznawaniu AHA ważne jest powiązanie interpretacji uzyskanych wyników testów laboratoryjnych z wywiadem oraz obrazem klinicznym, w tym z informacją o ewentualnym stosowaniu leków mających wpływ na układ krzepnięcia krwi. Obecnie w celu optymalizacji tego procesu wielu ekspertów wskazuje na nieodzowną konieczność ścisłej współpracy zespołu lekarskiego i zespołu laboratorium. Ważnym elementem takiej współpracy jest dobra i sprawna komunikacja, dzięki której maksymalnie ograniczone będzie ryzyko wstąpienia opóźnienia diagnostycznego AHA.

**Konflikt interesów:** nie zgłoszono

## Piśmiennictwo

1. Buczman A, Windyga J. Nabyta hemofilia. Pol. Arch. Med. Wew. 2007; 5-6: 241–245, indexed in Pubmed: [18030874](#).
2. 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](#), indexed in Pubmed: [22321904](#).
3. Tiede A, Wahler S. The rising incidence of acquired haemophilia A in Germany. Haemophilia. 2021; 27(4): e466–e468, doi: [10.1111/hae.14149](#), indexed in Pubmed: [32937680](#).
4. Windyga J, Baran B, Odnoczek E, et al. Wytyczne postępowania w nabytej hemofilii A. Gin Perinat Prak. 2018; 3(4): 175–188.
5. Practical-Haemostasis: A practical guide to haemostasis; <https://www.practical-haemostasis.com>.
6. Odnoczek E, Baran B, Windyga J. Z hemostazą na TY. Wyd. Bioksel Grudziądz; 2016: 1–192.
7. 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](#), indexed in Pubmed: [31276188](#).
8. 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/).
9. Tiede A, Alberio L. The Art of Detecting Antibodies against Factor VIII. *Hamostaseologie*. 2020; 40(4): 485–490, doi: [10.1055/a-1223-3353](https://doi.org/10.1055/a-1223-3353), indexed in Pubmed: [32961576](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32961576/).
  10. Miller CH. Laboratory testing for factor VIII and IX inhibitors in haemophilia: A review. *Haemophilia*. 2018; 24(2): 186–197, doi: [10.1111/hae.13424](https://doi.org/10.1111/hae.13424), indexed in Pubmed: [29446525](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29446525/).
  11. 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.
  12. Windyga J. Diagnostyka laboratoryjna zaburzeń hemostazy. W: *Badania laboratoryjne w hematologii. Podręcznik dla słuchaczy studiów medycznych* (red. Mariańska B, Fabijańska-Mitek J). Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 2003: 192–225.
  13. 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/).
  14. Bolton-Maggs PHB, Favaloro EJ, Hillarp A, et al. Difficulties and pitfalls in the laboratory diagnosis of bleeding disorders. *Haemophilia*. 2012; 18 Suppl 4: 66–72, doi: [10.1111/j.1365-2516.2012.02830.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2012.02830.x), indexed in Pubmed: [22726086](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22726086/).

# Laboratory work-up/diagnostics of acquired factor XI inhibitor

Teresa Iwaniec<sup>1</sup> , Joanna Zdziarska<sup>2</sup> , Tomasz Sacha<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Department of Hematology, Collegium Medicum of the Jagiellonian University, Cracow, Poland

<sup>2</sup>Hematology Department, University Hospital, Cracow, Poland

## Summary

*Acquired coagulation factor deficiencies are caused by inhibitory autoantibodies which are usually directed against clotting factor VIII (FVIII), causing acquired hemophilia A (AHA). Clotting factor inhibitors usually cause abnormalities in screening coagulation tests (activated partial thromboplastin time [aPTT] and/or prothrombin time [PT]). Other coagulation factor inhibitors are much rarer, particularly inhibitors to factor XI (FXI).*

*We present the case of an 82-year-old woman referred to a hematological center for isolated aPTT prolongation in pre-surgery screening tests. No bleeding symptoms were reported either at admission or in the patient's medical history. One stage coagulation factor assays revealed lower factor VIII, IX, XI, XII levels. The Nijmegen modification of the Bethesda assay showed the presence of an inhibitor to factor XI (22.1 BU/mL). No autoantibodies to coagulation factors VIII, IX and XII were found: inhibitor titers were all below 0.6 BU/mL. Acquired hemophilia C was diagnosed (the presence of autoantibodies to clotting factor XI).*

**Key words:** isolated aPTT prolongation, acquired hemophilia, acquired factor deficiencies, hemophilia C, clotting factor XI

*J. Transf. Med. 2022; 15: 49–52*

## Introduction

Acquired coagulation factor deficiencies are associated with the presence of autoantibodies that affect the function and/or increase the clearance of proteins active at different stages of the coagulation cascade. They are mostly directed against factor VIII (FVIII) and are responsible for acquired hemophilia A (AHA). They may be observed in patients with cancer or autoimmune diseases as well as in pregnant women. Inhibitors to coagulation factors (with the exception of von Willebrand and factor XIII) usually manifest as abnormalities in screening coagulation tests (activated partial thromboplastin time (aPTT) and/or prothrombin time (PT)) [1].

Acquired hemophilia A is a rare bleeding disorder that may occur in patients with no history of bleeding. About half the cases are idiopathic, but AHA can also be secondary to autoimmune, dermatological or oncological diseases. About 10% of non-idiopathic cases is related to neoplastic diseases (may precede diagnosis as an extremely rare paraneoplastic syndrome) [2]. Inhibitors against other coagulation factors, including factor XI (FXI), are reported less frequently, mostly in patients with autoimmune diseases such as systemic lupus erythematosus [3], rheumatoid arthritis [4], Crohn's disease [5], membranoproliferative glomerulonephritis [6] and associated with malignant neoplasms [7, 8]. Acquired factor XI deficiency has also been described in a SARS-

**Correspondence address:** dr n. med. Teresa Iwaniec, Department of Hematology, Collegium Medicum of the Jagiellonian University, Kopernika Street 17, 31–501 Kraków, Poland, phone: (+48 12) 424 76 00; fax: (+48 12) 424 74 26, e-mail: teresa.iwaniec@uj.edu.pl  
Translation: mgr Krystyna Dudziak

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.

**Table 1.** Laboratory results

| Test                                             | I visit<br>Result | II visit<br>Result | Reference<br>range |
|--------------------------------------------------|-------------------|--------------------|--------------------|
| PT (s)                                           | 11.0              | 11.3               | 9.8–12.1           |
| PT (INR)                                         | 1.00              | 1.10               | 0.85–1.15          |
| aPTT FSL (s)                                     | 40.80             | 40.30              | 25.0–33.5          |
| aPTT FS (s)                                      | 38.60             | 38.80              | 23.0–31.0          |
| TT (s)                                           | 18.3              | 19.00              | 14.0–21.0          |
| Fibrinogen (Clauss's method, g/l)                | 2.9               | 2.8                | 1.8–3.5            |
| Factor VIII (%)                                  | 26.6              | 33.50              | 50–150             |
| Factor IX (%)                                    | 9.9               | 13.40              | 50–150             |
| Factor XI (%)                                    | 11.4              | 12.6               | 50–150             |
| Factor XII (%)                                   | 34.30             | 34.7               | 50–150             |
| Factor VIII, chromogenic method (%)              | 155.80            | 160.8              | 50–150             |
| Factor IX, chromogenic method (%)                | 102.7             | 120.7              | 50–150             |
| Factor VIII inhibitor [UB/mL]                    |                   | < 0.6              |                    |
| Factor IX inhibitor [UB/mL]                      |                   | < 0.6              |                    |
| Factor XI inhibitor [UB/mL]                      |                   | 22.1               |                    |
| Factor XII inhibitor [UB/mL]                     |                   | < 0.6              |                    |
| Lupus anticoagulant                              | Negative          | Negative           | Negative           |
| IgG anticardiolipin antibodies (GPL)             | 3.00              |                    | 0.0–15.0           |
| IgM anticardiolipin antibodies (MPL)             | 6.36              |                    | 0.0–12.0           |
| Anti-beta-2-glycoprotein 1 antibodies, IgG (SGU) | 1.06              |                    | 0.0–20.0           |
| Anti-beta-2-glycoprotein 1 antibodies, IgM (SGU) | 1.90              |                    | 0.0–20.0           |

PT — prothrombin time; aPTT — activated partial thromboplastin time (aPTT); TT — thrombin time

-COV-2 infected patient [9]. The risk of bleeding events in patients with FXI deficiency is relatively low, and the correlation between factor activity and clinical symptoms is rather weak. In most cases, severe bleeding episodes are related to trauma or surgery [10]. AHA laboratory diagnostics requires access to a specialized laboratory. Typically a 2–3 fold increase in aPTT is observed. In most cases Factor VIII activity falls below 15%. Mixing tests demonstrate no aPTT correction after 1–2 hour incubation of patient's plasma with equal volume normal plasma. For AHA diagnosis to be confirmed it is necessary to measure FVIII activity and perform the Nijmegen modification of the Bethesda assay to detect the FVIII neutralizing antibodies (BU/mL) [2].

### Case report

An 82-year-old woman referred to a specialist for abnormal aPTT results (49 sec and 68 sec, normal range: 25.0–33.5 sec) detected at qualification for elective cataract surgery. Prothrombin

time (PT), fibrinogen concentration, thrombin time (TT) and blood counts were within normal range. Her history of bleeding was negative; no bleeding complications were reported after gynecological surgery, both knees arthroplasty or tooth extraction. The patient had previously been diagnosed with hypertension, diabetes and depression. Two reagents of different sensitivity to lupus anticoagulant (LA) were used to measure aPTT: Actin FSL (LA sensitive) and Actin FS (LA insensitive). The results were abnormal for both reagents (40.8 sec and 38.6 sec, respectively). Factor VIII, IX, XI and XII activity in one stage coagulation factor assays (aPTT modification with Actin FS) decreased to 26.6%, 9.9%, 11.4% and 34.3%, respectively (Table 1). Factor VIII and IX activity in chromogenic tests was within normal range: 155.8% and 102.7%, respectively. The presence of lupus anticoagulant, anti-cardiolipin antibodies and anti- $\beta$ 2-glycoprotein I antibodies in IgG and IgM was excluded. In a follow-up study 2 weeks later the results were similar: aPTT was prolonged with both reagents; factor VIII, IX, XI and XII activity

assessed with the one-step method decreased to 33.5%, 13.4%, 12.6% and 34.7%, respectively; factor VIII and IX activity in chromogenic method was normal: 160.8% and 120.7%, respectively. In the Nijmegen modification of the Bethesda assay, factor XI inhibitor was estimated at 22.1 BU/mL. No autoantibodies to factors VIII, IX and XII were detected; the inhibitor titer for all factors was below 0.6 BU/mL. Acquired hemophilia C (the presence of autoantibodies to factor XI) was diagnosed. All tests were performed with reagents from Siemens (Erlangen, Germany) and BCS XP analyzer (Siemens, Erlangen, Germany). Anti-cardiolipin and anti- $\beta$ 2-glycoprotein I antibodies in IgG and IgM class were assessed using Quanta Lite ACA IgG/IgM and Quanta Lite  $\alpha$ 2GPI IgG/IgM immunoassay kits (Inova Diagnostics, San Diego, USA).

The administered prednisone dose was reduced to 0.5 mg/kg, because of age and comorbidities. After 8 weeks, FXI activity increased to 25% and FVIII, FIX and FXII activity was normal. Prednisone was poorly tolerated; the patient complained of weakness, dizziness, and exacerbation of depression and diabetes (insulin therapy was required). No bleeding events were reported during the observation period, so the dose was reduced and then the steroid therapy was discontinued. The patient was informed about the possibility of bleeding and received a written instruction for immediate administration of recombinant active factor VII if bleeding occurs. During 15 months of follow-up no bleeding complications were observed. Factor XI activity gradually decreased to 11%. The FXI inhibitor titer is now 15 BU/mL.

## Discussion

Isolated aPTT prolongation may be related to the presence of unfractionated heparin, lupus anticoagulant and congenital or acquired deficiencies of coagulation factors VIII, IX, XI, XII. To differentiate between isolated deficiency of one of the coagulation factors and the presence of inhibitors, a correction (mixing) test with normal plasma is required. No aPTT correction is also observed in the presence of lupus anticoagulant, therefore, to confirm the diagnosis of AHA, it is necessary to measure the activity of the coagulation factor and perform the Bethesda test for the presence of neutralizing antibodies. Sometimes the inhibitor of one coagulation factor interferes with the activity of other factors through decreasing their activity (false-positive results). The same may also occur in the presence of lupus anticoagulant. To elimi-

nate the effect of inhibitor or LA on the readings of coagulation factors activity in one stage assays, the measurements can be made in a diluted test sample. It is also possible to use LA-insensitive reagent or chromogenic assays (available for factor VIII and IX) for measuring aPTT. Clinical data on acquired FXI disorder is rather scarce and the course of the disease is difficult to predict [11]. Our observations fit in with reports on asymptomatic, accidentally diagnosed cases [11, 12]. In the described case, the patient was not subjected to any invasive procedures and suffered no trauma during the observation period; the clinical course of her disease cannot therefore be fully presented.

## Author contribution statements

TI — author of design, methods, research, data analysis, manuscript preparation; JZ — clinical evaluation of the patient, data analysis, contribution to manuscript approval; TS — final manuscript approval.

**Conflict of interest:** none declared.

## References

1. Zdziarska J, Musiał J. Acquired hemophilia A: an underdiagnosed, severe bleeding disorder. *Pol Arch Med Wewn.* 2014; 124(4): 200–206, doi: [10.20452/pamw.2192](https://doi.org/10.20452/pamw.2192), indexed in Pubmed: [24658664](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24658664/).
2. 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/).
3. Bortoli R, Monticciolo OA, Chakr RM, et al. Acquired factor XI inhibitor in systemic lupus erythematosus-case report and literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2009; 39(1): 61–65, doi: [10.1016/j.semarthrit.2008.03.005](https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2008.03.005), indexed in Pubmed: [18519152](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18519152/).
4. Reece E. Spontaneous factor XI inhibitors. *Arch Intern Med.* 1984; 144(3): 525, doi: [10.1001/archinte.1984.00350150119031](https://doi.org/10.1001/archinte.1984.00350150119031).
5. Kyriakou DS, Alexandrakis MG, Passam FH, et al. Acquired inhibitors to coagulation factors in patients with gastrointestinal diseases. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002; 14(12): 1383–1387, doi: [10.1097/00042737-200212000-00016](https://doi.org/10.1097/00042737-200212000-00016), indexed in Pubmed: [12468962](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12468962/).
6. McManus MP, Frantz C, Gailani D. Acquired factor XI deficiency in a child with membranoproliferative glomerulonephritis. *Pediatr Blood Cancer.* 2012; 59(1): 173–175, doi: [10.1002/pbc.23287](https://doi.org/10.1002/pbc.23287), indexed in Pubmed: [21850674](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21850674/).
7. Goodrick MJ, Prentice AG, Copplestone JA, et al. Acquired factor XI inhibitor in chronic lymphocytic leukaemia. *J Clin Pathol.* 1992; 45(4): 352–353, doi: [10.1136/jcp.45.4.352](https://doi.org/10.1136/jcp.45.4.352), indexed in Pubmed: [1577975](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1577975/).
8. Jethava Y, Alamelu J, Rangarajan S, et al. Acquired agranulocytosis and factor XI deficiency in association with thymoma. *J Clin Oncol.* 2011; 29(20): e604–e606, doi: [10.1200/JCO.2010.34.3707](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.34.3707), indexed in Pubmed: [21537052](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21537052/).
9. Andreani G, Uscello L, Montaruli B, et al. Acquired factor XI deficiency during SARS-CoV-2 infection: not only thrombosis. *TH Open.* 2020; 4(3): e233–e235, doi: [10.1055/s-0040-1714696](https://doi.org/10.1055/s-0040-1714696), indexed in Pubmed: [32939441](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32939441/).

10. Wheeler AP, Gailani D. Why factor XI deficiency is a clinical concern. *Expert Rev Hematol.* 2016; 9(7): 629–637, doi: [10.1080/17474086.2016.1191944](https://doi.org/10.1080/17474086.2016.1191944), indexed in Pubmed: [27216469](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27216469/).
11. W Collins P, Chalmers E, Hart D, et al. United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization. Diagnosis and management of acquired coagulation inhibitors: a guideline from UKHCDO. *Br J Haematol.* 2013; 162(6): 758–773, doi: [10.1111/bjh.12463](https://doi.org/10.1111/bjh.12463), indexed in Pubmed: [23889317](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23889317/).
12. Cugno M, Gualtierotti R, Tedeschi A, et al. Autoantibodies to coagulation factors: from pathophysiology to diagnosis and therapy. *Autoimmun Rev.* 2014; 13(1): 40–48, doi: [10.1016/j.autrev.2013.08.001](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.08.001), indexed in Pubmed: [23954454](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23954454/).

# Diagnostyka laboratoryjna nabytego inhibitora czynnika XI

Teresa Iwaniec<sup>1</sup> , Joanna Zdziarska<sup>2</sup> , Tomasz Sacha<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Katedra Hematologii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków

<sup>2</sup>Klinika Hematologii Szpitala Uniwersyteckiego, Kraków

## Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Iwaniec T, Zdziarska J, Sacha T. Laboratory work-up/diagnostics of acquired factor XI inhibitor. J Trans Med 2022; 15 (1): 49–52.

DOI: 10.5603/JTM.2022.0004.

Należy cytować wersję pierwotną.

## Streszczenie

Nabyte niedobory czynników krzepnięcia są związane z obecnością autoprzeciwciał hamujących, które najczęściej skierowane są przeciwko VIII czynnikowi krzepnięcia, powodując nabytą hemofilię A. Inhibitory czynników krzepnięcia zwykle powodują nieprawidłowości w przesiewowych testach krzepnięcia [czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT) i/lub czas protrombinowy (PT)]. Przedstawiono przypadek 82-letniej kobiety, która została skierowana do hematologa z powodu izolowanego wydłużenia aPTT w trakcie kwalifikacji do planowego zabiegu. Wywiad krwotoczny obecnie i w przeszłości był ujemny. Aktywności czynników krzepnięcia VIII, IX, XI, XII zmierzone przy użyciu jednostopniowej metody koagulometrycznej były obniżone. Test Bethesda (w modyfikacji Nijmegen) wykazał obecność inhibitora czynnika XI w mianie 22,1 BU/ml. Nie stwierdzono obecności autoprzeciwciał przeciwko czynnikom krzepnięcia VIII, IX i XII: miana inhibitora dla wszystkich były poniżej 0,6 BU/ml. U pacjentki rozpoznano nabytą hemofilię C (z obecnością autoprzeciwciał przeciwko czynnikowi krzepnięcia XI).

**Słowa kluczowe:** izolowane przedłużenie aPTT, nabyta hemofilia, nabyty niedobór czynników krzepnięcia, hemofilia C, czynnik XI krzepnięcia

*J. Transf. Med. 2022; 15: 53–56*

## Wstęp

Nabyte niedobory czynników krzepnięcia są związane z obecnością autoprzeciwciał wpływających na funkcję i/lub zwiększających klirens białek działających na różnych etapach kaskady krzepnięcia. Najczęściej skierowane są przeciwko czynnikowi krzepnięcia VIII (FVIII, *factor VIII*), powodując nabytą hemofilię A (AHA, *acquired haemophilia A*). Mogą się pojawić u osób z rozpoznaną chorobą autoimmunologiczną lub nowotworem, a także u kobiet w ciąży. Inhibitory czynników krzepnięcia (z wyjątkiem tych skierowanych przeciwko czynnikowi von

Willebranda i czynnikowi XIII) zwykle powodują nieprawidłowości w przesiewowych testach krzepnięcia [czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT, *activated partial thromboplastin time*) i/lub czas protrombinowy (PT, *prothrombin time*)] [1].

Nabyta hemofilia A to rzadkie zaburzenie układu krzepnięcia, które występuje u pacjentów bez krwawień w wywiadzie. W połowie przypadków ma charakter idiopatyczny, ale AHA może być również wtórna do chorób autoimmunologicznych, dermatologicznych lub onkologicznych. Około 10% przypadków innych niż idiopatyczne występuje w przebiegu choroby nowotworowej (może wyprze-

**Adres do korespondencji:** dr n. med. Teresa Iwaniec, Katedra Hematologii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, ul. Kopernika 17, 31–501 Kraków, tel: (+48 12) 424 76 00; faks: (+48 12) 424 74 26, e-mail: teresa.iwaniec@uj.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.

dzać rozpoznanie, stanowiąc niezwykle rzadki zespół paraneoplastyczny) [2]. Inhibitory przeciwko pozostałym czynnikom krzepnięcia, w tym również te skierowane przeciwko czynnikowi XI (FXI, *factor XI*), opisywane są znacznie rzadziej, głównie u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi, takimi jak toczeń rumieniowaty układowy [3], reumatoidalne zapalenie stawów [4], choroba Crohna [5], błoniasto-rozplamowe kłębuszkowe zapalenie nerek [6] oraz w połączeniu z nowotworami złośliwymi [7, 8]. Nabyty niedobór czynnika XI opisano również u pacjenta z zakażeniem koronawirusem zespołu ostrej niewydolności oddechowej 2 (SARS-CoV-2, *severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2*) [9]. Ryzyko epizodów krwawienia u pacjentów z niedoborem FXI jest stosunkowo niskie, a korelacja między aktywnością czynnika a objawami klinicznymi jest bardzo słaba. W większości przypadków epizody krwotoczne są wywoływane urazami lub zabiegami chirurgicznymi [10]. Diagnostyka laboratoryjna AHA wymaga dostępu do specjalistycznego laboratorium. Zwykle obserwuje się 2–3-krotne wydłużenie aPTT. Aktywność czynnika VIII w większości przypadków spada poniżej 15%. W testach mieszania stwierdza się brak korekcji aPTT po trwającej 1–2 godziny inkubacji osocza pacjenta z taką samą objętością osocza prawidłowego. Aby potwierdzić rozpoznanie AHA, należy wykonać pomiar aktywności FVIII oraz test Bethesda (w modyfikacji Nijmegen), za pomocą którego wykrywa się obecność przeciwciał neutralizujących FVIII (BU/ml) [2].

### Opis przypadku

Przedstawiono przypadek 82-letniej kobiety, która została skierowana do hematologa z powodu nieprawidłowych wyników aPTT (49 s i 68 s, norma: 25,0–33,5 s) w trakcie kwalifikacji do planowego zabiegu usunięcia zaćmy. Pozostałe badania: czas protrombinowy (PT), stężenie fibrynogenu, czas trombinowy (TT, *thrombin time*) oraz morfologia krwi były prawidłowe. Wywiad krwotoczny obecnie i w przeszłości był ujemny, nie stwierdzono powikłań krwotocznych po operacji ginekologicznej, endoprotezoplastyce obu kolan oraz ekstrakcji zęba. U pacjentki zdiagnozowano wcześniej nadciśnienie, cukrzycę oraz depresję. Czas częściowej trombotoplastyny po aktywacji mierzono, stosując dwa odczynniki o różnej wrażliwości na obecność antykoagulantu toczniowego (LA, *lupus anticoagulant*): Actin FSL (wrażliwy na LA) i Actin FS (niewrażliwy na LA). Uzyskano nieprawidłowe wyniki dla obu odczynników (odpowiednio 40,8 s

i 38,6 s). Aktywność czynników krzepnięcia VIII, IX, XI i XII, oceniana jednostopniowym testem koagulometrycznym (jako modyfikacja aPTT z Actin FS), zmniejszyła się odpowiednio do: 26,6%, 9,9%, 11,4% i 34,3% (patrz tab. 1). Aktywność czynników VIII i IX oceniana za pomocą testu chromogennej mieściła się w zakresie wartości prawidłowych: odpowiednio 155,8% i 102,7%. Wykluczono obecność antykoagulantu toczniowego, przeciwciał antykardiolipinowych oraz przeciwko  $\beta$ 2-glikoproteinie I w klasie IgG i IgM. W badaniu kontrolnym wykonanym po 2 tygodniach uzyskano podobne wyniki: aPTT był przedłużony z obydwoma odczynnikami; aktywność czynników VIII, IX, XI i XII oceniana metodą jednostopniową zmniejszyła się odpowiednio do 33,5%, 13,4%, 12,6% i 34,7%; aktywności czynników VIII i IX w metodzie chromogennej były prawidłowe: odpowiednio 160,8% i 120,7%. W teście Bethesda (w modyfikacji Nijmegen) stwierdzono obecność inhibitora czynnika XI w mianie 22,1 BU/ml. Nie stwierdzono obecności autoprzeciwciał przeciwko czynnikom krzepnięcia VIII, IX i XII: miana inhibitora dla wszystkich była poniżej 0,6 BU/ml. U pacjentki rozpoznano nabytą hemofilię C (z obecnością autoprzeciwciał przeciwko czynnikowi krzepnięcia XI). Wszystkie testy przeprowadzono przy użyciu odczynników firmy Siemens (Erlangen, Niemcy) i analizatora BCS XP (Siemens, Erlangen, Niemcy). Przeciwciała antykardiolipinowe oraz przeciwko  $\beta$ 2-glikoproteinie I w klasie IgG i IgM oceniano przy użyciu zestawów immunoenzymatycznych Quanta Lite ACA IgG/IgM oraz Quanta Lite  $\alpha\beta$ 2GPI IgG/IgM (Inova Diagnostics, San Diego, USA).

Chora była leczona prednizonem w dawce 0,5 mg/kg mc., zredukowanej z powodu wieku i chorób współistniejących. Po 8-tygodniowym leczeniu stwierdzono wzrost aktywności FXI do 25%, a także normalizację aktywności FVIII, FIX i FXII. Tolerancja prednizonu była zła: chora uskarżała się na osłabienie, zawroty głowy oraz zaostrzenie depresji i cukrzycy (konieczność wdrożenia terapii insuliną). W trakcie obserwacji nie pojawiły się żadne objawy krwotoczne, dlatego zdecydowano się na zmniejszenie dawki, a następnie na odstawienie steroidoterapii. Pacjentka otrzymała pisemną informację o potencjalnym ryzyku krwawienia i konieczności pilnego podania rekombinowanego aktywnego czynnika VII w przypadku istotnego krwawienia. W kolejnych 15 miesiącach obserwacji nie stwierdzono powikłań krwotocznych. Aktywność czynnika XI stopniowo spadała do 11%. Miano inhibitora FXI wynosi obecnie 15 BU/ml.

**Tabela 1.** Wyniki badań laboratoryjnych

| Badanie                                                     | I wizyta<br>Wynik | II wizyta<br>Wynik | Norma     |
|-------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------|-----------|
| PT (s)                                                      | 11,0              | 11,3               | 9,8–12,1  |
| PT (INR)                                                    | 1,00              | 1,10               | 0,85–1,15 |
| aPTT FSL (s)                                                | 40,80             | 40,30              | 25,0–33,5 |
| aPTT FS (s)                                                 | 38,60             | 38,80              | 23,0–31,0 |
| TT (s)                                                      | 18,3              | 19,00              | 14,0–21,0 |
| Fibrynogen (metoda Claussa, g/l)                            | 2,9               | 2,8                | 1,8–3,5   |
| Czynnik VIII (%)                                            | 26,6              | 33,50              | 50–150    |
| Czynnik IX (%)                                              | 9,9               | 13,40              | 50–150    |
| Czynnik XI (%)                                              | 11,4              | 12,6               | 50–150    |
| Czynnik XII (%)                                             | 34,30             | 34,7               | 50–150    |
| Czynnik VIII, metoda chromogenna (%)                        | 155,80            | 160,8              | 50–150    |
| Czynnik IX, metoda chromogenna (%)                          | 102,7             | 120,7              | 50–150    |
| Inhibitor czynnika VIII (UB/ml)                             |                   | < 0,6              |           |
| Inhibitor czynnika IX (UB/ml)                               |                   | < 0,6              |           |
| Inhibitor czynnika XI (UB/ml)                               |                   | 22,1               |           |
| Inhibitor czynnika XII (UB/ml)                              |                   | < 0,6              |           |
| Antykoagulant toczniowy                                     | Ujemny            | Ujemny             | Ujemny    |
| Przeciwciała antykardiolipinowe IgG (GPL)                   | 3,00              |                    | 0,0–15,0  |
| Przeciwciała antykardiolipinowe IgM (MPL)                   | 6,36              |                    | 0,0–12,0  |
| Przeciwciała przeciwko $\beta$ 2-glikoproteinie I IgG (SGU) | 1,06              |                    | 0,0–20,0  |
| Przeciwciała przeciwko $\beta$ 2-glikoproteinie I IgM (SGU) | 1,90              |                    | 0,0–20,0  |

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

## Dyskusja

Izolowane wydłużenie aPTT może być związane z obecnością heparyny niefrakcjonowanej, antykoagulantu toczniowego oraz wrodzonymi lub nabytymi niedoborami czynników krzepnięcia VIII, IX, XI, XII. Aby odróżnić izolowany niedobór jednego z czynników krzepnięcia od obecności inhibitorów, należy wykonać test korekcji (mieszania) z osoczem prawidłowym. Brak korekcji aPTT stwierdza się także w przypadku obecności antykoagulantu toczniowego, dlatego aby potwierdzić rozpoznanie AHA, konieczne jest wykonanie pomiaru aktywności czynnika krzepnięcia oraz testu Bethesda, za pomocą którego wykrywa się obecność przeciwciał neutralizujących. Czasami obserwuje się, że inhibitor jednego czynnika krzepnięcia może wpływać na pomiar aktywności pozostałych czynników, zaniżając ich aktywność (wyniki fałszywie dodatnie). Może to również nastąpić w przypadku obecności antykoagulantu toczniowego. Aby wyeliminować wpływ inhibitora lub LA na pomiar czynników krzepnięcia

w testach jednostopniowych, oznaczenia można wykonać w rozcieńczonej próbce badanej. Można też wykorzystać odczynnik do pomiaru aPTT niewrażliwy na obecność LA lub zastosować testy chromogenne (dostępne dla czynnika VIII i IX). Kliniczny przebieg nabytego niedoboru FXI jest nieprzewidywalny, aczkolwiek dostępne dane są raczej skąpe [11]. Nasze obserwacje pokrywają się z doniesieniami o bezobjawowych, okazjonalnie zdiagnozowanych przypadkach [11, 12]. Należy jednak zaznaczyć, że nasza pacjentka nie była poddawana żadnym zabiegom inwazyjnym i nie doznała urazu podczas obserwacji, dlatego nie można jeszcze określić rzeczywistego obrazu klinicznego jej choroby.

## Autorstwo

TI — autor koncepcji, metod, przeprowadzenie badań, analiza danych, napisanie publikacji; JZ — kliniczna ocena pacjenta, analiza danych, ostateczna akceptacja publikacji; TS — ostateczna akceptacja publikacji.

**Konflikt interesów:** nie zgłoszono

## **Písmiennictwo**

1. Zdziarska J, Musiał J. Acquired hemophilia A: an underdiagnosed, severe bleeding disorder. *Pol Arch Med Wewn.* 2014; 124(4): 200–206, doi: [10.20452/pamw.2192](https://doi.org/10.20452/pamw.2192), indexed in Pubmed: [24658664](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24658664/).
2. 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/).
3. Bortoli R, Monticelo OA, Chakr RM, et al. Acquired factor XI inhibitor in systemic lupus erythematosus-case report and literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2009; 39(1): 61–65, doi: [10.1016/j.semarthrit.2008.03.005](https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2008.03.005), indexed in Pubmed: [18519152](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18519152/).
4. Reece E. Spontaneous factor XI inhibitors. *Arch Intern Med.* 1984; 144(3): 525, doi: [10.1001/archinte.1984.00350150119031](https://doi.org/10.1001/archinte.1984.00350150119031).
5. Kyriakou DS, Alexandrakis MG, Passam FH, et al. Acquired inhibitors to coagulation factors in patients with gastrointestinal diseases. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002; 14(12): 1383–1387, doi: [10.1097/00042737-200212000-00016](https://doi.org/10.1097/00042737-200212000-00016), indexed in Pubmed: [12468962](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12468962/).
6. McManus MP, Frantz C, Gailani D. Acquired factor XI deficiency in a child with membranoproliferative glomerulonephritis. *Pediatr Blood Cancer.* 2012; 59(1): 173–175, doi: [10.1002/pbc.23287](https://doi.org/10.1002/pbc.23287), indexed in Pubmed: [21850674](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21850674/).
7. Goodrick MJ, Prentice AG, Copplestone JA, et al. Acquired factor XI inhibitor in chronic lymphocytic leukaemia. *J Clin Pathol.* 1992; 45(4): 352–353, doi: [10.1136/jcp.45.4.352](https://doi.org/10.1136/jcp.45.4.352), indexed in Pubmed: [1577975](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1577975/).
8. Jethava Y, Alamelu J, Rangarajan S, et al. Acquired agranulocytosis and factor XI deficiency in association with thymoma. *J Clin Oncol.* 2011; 29(20): e604–e606, doi: [10.1200/JCO.2010.34.3707](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.34.3707), indexed in Pubmed: [21537052](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21537052/).
9. Andreani G, Uscello L, Montaruli B, et al. Acquired factor XI deficiency during SARS-CoV-2 infection: not only thrombosis. *TH Open.* 2020; 4(3): e233–e235, doi: [10.1055/s-0040-1714696](https://doi.org/10.1055/s-0040-1714696), indexed in Pubmed: [32939441](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32939441/).
10. Wheeler AP, Gailani D. Why factor XI deficiency is a clinical concern. *Expert Rev Hematol.* 2016; 9(7): 629–637, doi: [10.1080/17474086.2016.1191944](https://doi.org/10.1080/17474086.2016.1191944), indexed in Pubmed: [27216469](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27216469/).
11. W Collins P, Chalmers E, Hart D, et al. United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization. Diagnosis and management of acquired coagulation inhibitors: a guideline from UKHCDO. *Br J Haematol.* 2013; 162(6): 758–773, doi: [10.1111/bjh.12463](https://doi.org/10.1111/bjh.12463), indexed in Pubmed: [23889317](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23889317/).
12. Cugno M, Gualtierotti R, Tedeschi A, et al. Autoantibodies to coagulation factors: from pathophysiology to diagnosis and therapy. *Autoimmun Rev.* 2014; 13(1): 40–48, doi: [10.1016/j.autrev.2013.08.001](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.08.001), indexed in Pubmed: [23954454](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23954454/).

# Acquired hemophilia A secondary to rheumatoid arthritis

Alan Majeranowski<sup>1, 2</sup> , Filip Lebieński<sup>3</sup> , Izabela Topolewska<sup>4</sup> , Aleksandra Cegła<sup>3</sup> , Damian Palus<sup>5</sup> , Jakub Osowski<sup>3</sup> , Andrzej Mital<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Department of Hematology and Transplantology, Faculty of Medicine, Medical University of Gdańsk, Gdańsk, Poland

<sup>2</sup>Department of Cell Biology and Immunology, Intercollegiate Faculty of Biotechnology, University of Gdańsk and Medical University of Gdańsk, Gdańsk, Poland

<sup>3</sup>Student Scientific Society, Medical University of Gdańsk, Gdańsk, Poland

<sup>4</sup>Central Clinical Laboratory, University Clinical Centre, Gdańsk, Poland

<sup>5</sup>Department of Hypertension and Diabetology, Faculty of Medicine, Medical University of Gdańsk, Gdańsk, Poland

## Summary

*Acquired hemophilia A (AHA) is a rare plasma diathesis. Unlike congenital hemophilia A, AHA occurs in both sexes and the incidence of the disease increases with age. It is caused by the production of autoantibodies against the coagulation factor VIII. AHA can be primary or secondary. The clinical course is characterized by a rapid development of symptoms, massive bleeding and high mortality. In the described case, a 69-year-old female was successfully treated for severe AHA with bypass-concentrate — recombinant activated factor VII and immunosuppressive therapy.*

**Key words:** acquired hemophilia A, bleeding disorder, prolonged activated partial thromboplastin time, factor VIII, aPCC, rFVIIa

*J. Transf. Med. 2022; 15: 57–59*

## Introduction

Acquired hemophilia A (AHA) is a rare hemorrhagic diathesis of an autoimmune origin caused by the spontaneous development of autoantibodies against the coagulation factor VIII [1]. It can be associated with an underlying malignancy, pregnancy, some medications or autoimmune conditions such as *systemic lupus erythematosus* (SLE), rheumatoid arthritis (RA) and Sjögren's syndrome; however, 50% of cases are idiopathic [2].

Unlike congenital hemophilia, which occurs in males, acquired hemophilia occurs in both sexes. AHA, with an incidence of at least 1.3–1.5 per million per year, is a sporadic but very serious condition in which severe bleeding occurs in a significant number (70%) of cases, and it is fatal in 5–10% of the cases. The overall death rate may increase to more than 40% due to multiple factors, including delayed diagnosis, treatment inadequacies and hemorrhagic complications during invasive procedures [3], what is an important reason why physicians and specialists in the he-

**Correspondence address:** Filip Lebieński, Faculty of Medicine, Medical University of Gdańsk, Smoluchowskiego Street 17, 80–214 Gdańsk, Poland, phone: +48 695 311 610, e-mail: flebiezinski@gmail.com  
Translation: lek. Alan Majerowski

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.



**Figure 1.** Severe bleeding into the skin

althcare system should rapidly recognize typical clinical manifestations of AHA, which include spontaneous hemorrhaging into the skin, muscles, and soft tissues, and excessive bleeding during interventional procedures [4].

### Case report

We hereby present a case of a 69-year-old woman with a serious complication of AHA, caused by factor VIII inhibitors, who also suffers from a 25-year history of rheumatoid arthritis (RA). The patient was admitted to the Department of Hematology with a massive epistaxis and severe bleeding into the skin and muscles (Fig. 1). There was no record of any injury, previous bleeding diathesis nor anticoagulation therapy.

In the essential laboratory tests performed, isolated prolongation of activated partial thromboplastin time (APTT) was detected [55 s (range 27–37), retested] as well as a decrease in the hemoglobin level [9,1 g/dl (range 12.0–16.0)]. Factor VIII activity was below detection threshold. The patient was tested negatively for lupus anticoagulant (LA). In order to confirm AHA we performed a mixing study test, which showed no correction of the APTT value. In the assay performed using the Bethesda method, the inhibitor titer was 19 Bethesda Units/ml (BU/ml).

The patient was treated in accordance with the guidelines [5, 6] with a bypass-concentrate — recombinant activated factor VII (rFVIIa) at a dose

of 90  $\mu\text{g/kg}$  every 3 hours and immunosuppressive drugs: 1000 mg cyclophosphamide pulse therapy (once a week) with prednisone (1 mg/kg/day). As the hemoglobin level stabilized and no symptoms of active bleeding were present, the dosing interval of rFVIIa was increased. The inhibitor level was gradually reduced with an improvement in FVIII activity. After FVIII activity had normalized, rFVIIa was discontinued. No symptoms of active bleeding were observed afterwards. During hospitalization time there was no need to use another bypass-concentrate — activated prothrombin complex concentrate (aPCC).

### Discussion

Our patient with AHA secondary to rheumatoid arthritis who presented with massive epistaxis and bleeding into the skin and muscles had a successful outcome thanks to rapid diagnosis and treatment.

We would like to emphasize, that in order to reduce mortality, hospitals must ensure the availability of bypassing agents and perform a mixing study test 24/7. Additionally, there is a continual need to educate medical professionals about AHA.

### Conflict of interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

## References

1. Yousphi AS, Bakhtiar A, Cheema MA, et al. Acquired hemophilia A: A rare but potentially fatal bleeding disorder. *Cureus*. 2019; 11(8): e5442, doi: [10.7759/cureus.5442](https://doi.org/10.7759/cureus.5442), indexed in Pubmed: [31632887](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31632887/).
2. Acquired hemophilia. (2020). Dostęp: 18.08.2020: <https://rare-diseases.org/rare-diseases/acquired-hemophilia/>.
3. Coppola A, Favalaro EJ, Tufano A, et al. Acquired inhibitors of coagulation factors: part I-acquired hemophilia A. *Semin Thromb Hemost*. 2012; 38(5): 433–446, doi: [10.1055/s-0032-1315757](https://doi.org/10.1055/s-0032-1315757), indexed in Pubmed: [22740182](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22740182/).
4. Hellmann AR, Hać S, Kostro J, et al. Severe complication of acquired hemophilia: active bleeding into the gallbladder resulting in cholecystitis requiring surgery. *Pol Arch Med Wewn*. 2015; 125(4): 299–300, doi: [10.20452/pamw.2792](https://doi.org/10.20452/pamw.2792), indexed in Pubmed: [25792123](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25792123/).
5. Windyga J, Baran B, Odnoczko 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/).
6. 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/).

# Nabyta hemofilia A w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów

Alan Majeranowski<sup>1, 2</sup> , Filip Lebieński<sup>3</sup> , Izabela Topolewska<sup>4</sup> ,  
Aleksandra Cegła<sup>3</sup> , Damian Palus<sup>5</sup> , Jakub Osowski<sup>3</sup> , Andrzej Mital<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Hematologii i Transplantologii, Wydział Lekarski,  
Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

<sup>2</sup>Zakład Biologii Komórki i Immunologii, Międzyuczelniany Wydział Biotechnologii,  
Uniwersytet Gdański i Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

<sup>3</sup>Studenckie Towarzystwo Naukowe, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

<sup>4</sup>Centralne Laboratorium Kliniczne, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, Gdańsk

<sup>5</sup>Katedra i Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii, Wydział Lekarski,  
Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Majeranowski A, Lebieński F, Topolewska I et al. Acquired hemophilia A secondary to rheumatoid arthritis. J Trans Med 2022; 15 (1): 57–59.  
DOI: 10.5603/JTM.2022.0005.

Należy cytować wersję pierwotną.

## Streszczenie

*Nabyta hemofilia A jest rzadką chorobą osoczną. W przeciwieństwie do wrodzonej hemofilii A jest stwierdzana u obu płci, a częstość jej występowania wzrasta wraz z wiekiem. Jest spowodowana powstawaniem autoprzeciwciał przeciwko czynnikowi krzepnięcia VIII. Nabyta hemofilia może mieć charakter pierwotny lub wtórny. Jej przebieg kliniczny charakteryzuje się gwałtownym rozwojem objawów choroby — masowymi krwawieniami i w konsekwencji wysoką śmiertelnością. W opisanym przypadku pacjentka, 69-letnia, dzięki szybkiej diagnozie była skutecznie leczona z powodu ciężkiej AHA przy zastosowaniu rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIIa oraz leczenia immunosupresyjnego.*

**Słowa kluczowe:** nabyta hemofilia A, zaburzenia krzepnięcia, wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji, czynnik krzepnięcia VIII, aPCC, rFVIIa

*J. Transf. Med. 2022; 15: 60–62*

## Wstęp

Nabyta hemofilia A (AHA, *acquired hemophilia A*) jest rzadką chorobą krwotoczną o podłożu autoimmunologicznym spowodowaną wytwarzaniem autoprzeciwciał skierowanych przeciwko czynnikowi krzepnięcia VIII [1]. Może wystąpić w przebiegu procesu nowotworowego, ciąży, w związku z przyjmowaniem niektórych leków oraz w chorobach autoimmunologicznych, takich jak toczeń rumienio-

waty układowy (SLE, *systemic lupus erythematosus*), reumatoidalne zapalenie stawów (RA, *rheumatoid arthritis*) i zespół Sjögrena, jednakże w 50% przypadków etiologia jest nieznana [2].

W przeciwieństwie do wrodzonej hemofilii, która występuje u mężczyzn, nabyta hemofilia dotyczy obu płci. Nabyta hemofilia, z częstością zachorowań 1,3–1,5 na milion rocznie, jest rzadką, ale bardzo poważną chorobą, w której często występuje poważne krwawienie (w 70% przypadków),

**Adres do korespondencji:** Filip Lebieński, Wydział Lekarski, Gdański Uniwersytet Medyczny, ul. Smoluchowskiego 17, 80–214 Gdańsk, tel.: +48 695 311 610, e-mail: flebiezdinski@gmail.com

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.** Masywne krwawienie do tkanki podskórnej

a śmiertelność wynosi 5–10%. Śmiertelność może być znacząco wyższa i sięgnąć ponad 40% w przypadku późnego rozpoznania, nieprawidłowego leczenia oraz w wyniku powikłań krwotocznych w trakcie leczenia chirurgicznego [3]. Jest to istotna przyczyna, dla której lekarze rodzinni i specjaliści muszą szybko rozpoznać typowe manifestacje kliniczne AHA, do których zalicza się samoistne krwiaki podskórne, śródmięśniowe i do tkanek miękkich oraz nadmierne krwawienie podczas zabiegów chirurgicznych [4].

### Opis przypadku

Pacjentka 69-letnia, chorująca na reumatoidalne zapalenie stawów od 25 lat, została przyjęta do Kliniki Hematologii i Transplantologii (KHiT) Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku z powodu krwawienia z nosa oraz masywnego krwawienia do tkanki podskórnej i mięśni (ryc. 1). Pacjentka nie doznała urazu, nie chorowała na skazę krwotoczną oraz nie przyjmowała leków przeciwkrzepliwych.

W badaniach laboratoryjnych stwierdzono nieznaczalnie niską aktywność czynnika VIII, izolowane wydłużenie czasu częściowej trombotoplastyny po aktywacji (aPTT, *activated partial thromboplastin time*) — 55 s (zakres: 27–37 s) oraz niedokrwistość — stężenie hemoglobiny wynosiło 9,1 g/dl (zakres 12,0–16,0 g/dl). Badanie w kierunku antykoagulantu toczeniowego było negatywne. W celu potwierdzenia rozpoznania AHA wykonano test korekcji, w którym aPTT nie uległ normalizacji. W wykonanym oznaczeniu za pomocą testu

Bethesda miano inhibitora wynosiło 19 jednostek Bethesda/ml (BU/ml).

Pacjentka była leczona zgodnie z wytycznymi [5, 6], przy użyciu rekombinowanego koncentratu aktywowanego czynnika VII (rFVIIa, recombinant activated factor VII) w dawce 90 µg/kg mc. co 3 godziny oraz leków immunosupresyjnych: pulsów cyklofosfamid w dawce 1000 mg raz w tygodniu oraz prednisolonu w dawce 1 mg/kg mc. raz dziennie. Po uzyskaniu stabilizacji stężenia hemoglobiny oraz braku aktywnego krwawienia odstępy czasu między podaniami rFVIIa były stopniowo wydłużane. W trakcie leczenia obserwowano stopniową redukcję miana inhibitora oraz wzrost aktywności czynnika krzepnięcia VIII. Po uzyskaniu normalizacji aktywności czynnika krzepnięcia VIII zakończono terapię rFVIIa. Nie obserwowano ponownie aktywnego krwawienia. Podczas hospitalizacji nie zaistniała potrzeba dodatkowego włączenia terapii przy użyciu koncentratu aktywowanych czynników krzepnięcia zespołu protrombiny (aPCC, *activated prothrombin complex concentrate*).

### Dyskusja

W opisanym przypadku pacjentka z AHA w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów z masywnym krwawieniem do tkanki podskórnej i mięśni oraz krwawieniem z nosa została skutecznie wyleczona dzięki szybkiej diagnozie i wdrożeniu leczenia. Należy podkreślić, że w celu zmniejszenia śmiertelności, szpitale muszą dysponować możliwością włączenia leczenia czynnikami omijającymi (rFVIIa i/lub aPCC) oraz wykonania testu korekcji

osocza całodobowo, także w trybie dyżurowym. Ponadto istnieje potrzeba zwiększania świadomości personelu medycznego na temat AHA.

### **Konflikt interesów**

Autorzy deklarują, że badanie zostało przeprowadzone przy braku jakichkolwiek komercyjnych relacji finansowych, które można by uznać za potencjalny konflikt interesów.

### **Piśmiennictwo**

1. Yousphi AS, Bakhtiar A, Cheema MA, et al. Acquired hemophilia A: A rare but potentially fatal bleeding disorder. *Cureus*. 2019; 11(8): e5442, doi: [10.7759/cureus.5442](https://doi.org/10.7759/cureus.5442), indexed in Pubmed: [31632887](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31632887/).
2. Acquired hemophilia. (2020). Dostęp: 18.08.2020: <https://rare-diseases.org/rare-diseases/acquired-hemophilia/>.
3. Coppola A, Favalaro EJ, Tufano A, et al. Acquired inhibitors of coagulation factors: part I-acquired hemophilia A. *Semin Thromb Hemost*. 2012; 38(5): 433–446, doi: [10.1055/s-0032-1315757](https://doi.org/10.1055/s-0032-1315757), indexed in Pubmed: [22740182](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22740182/).
4. Hellmann AR, Hać S, Kostro J, et al. Severe complication of acquired hemophilia: active bleeding into the gallbladder resulting in cholecystitis requiring surgery. *Pol Arch Med Wewn*. 2015; 125(4): 299–300, doi: [10.20452/pamw.2792](https://doi.org/10.20452/pamw.2792), indexed in Pubmed: [25792123](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25792123/).
5. Windyga J, Baran B, Odnoczko 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/).
6. 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/).

# Selected items from the ISTH 2021 Congress

Magdalena Łętowska 

Blood Transfusion Department, Institute of Hematology and Transfusion Medicine, Warsaw, Poland

The 2021 virtual ISTH Congress was organized in Philadelphia (July 17–22). From numerous oral and poster presentations as well as educational lectures I selected several topics which offer insight into new options of thrombosis management.

**Ciraparantag** is a small molecule for anticoagulant reversal of drugs such as VKAs and DOACs. In two randomized, placebo-controlled, dose-ranging studies with 80 healthy adults, Ciraparantag was administered in single IV doses  $\geq 60$  mg to show rapid and sustained anticoagulant reversal of apixaban or rivaroxaban. Ciraparantag was well tolerated [1].

**Direct oral anticoagulants** (DOACs) represent an off-label, but potential alternative to traditional therapy for heparin-induced thrombocytopenia (HIT). Assessment reports on DOACs for HIT are infrequent; mostly related to scarce retrospective studies with small cohorts and case series. In a retrospective cohort study of 77 HIT patients, DOACs were associated with low rates of thrombotic and hemorrhagic events [2].

TTP is a life-threatening, microvascular occlusion characterized by systemic platelet clump formation, ischemia and organ failure, profound thrombocytopenia and fragmentation of RBCs leading to hemolytic anemia. TTP is caused by a severe deficiency of the metalloproteinase, ADAMTS13 ( $< 10\%$  of normal enzyme activity), the enzyme that cleaves HMW vWF multimers. The deficiency in ADAMTS13 function occurs via one of two mechanisms: cTTP ( $< 5\%$  of TTP cases), autosomal recessive homozygous

or compound heterozygous mutations in the ADAMTS13 gene leading to reduced enzyme function and iTTP: antibody-mediated reduction in enzyme activity and/or accelerated enzyme clearance.

**TAK-755** is a fully glycosylated recombinant human ADAMTS-13 protein produced in the CHO mammalian expression system in a plasma-protein free milieu that restores ADAMTS13 function. It seems to be a new option for TTP therapy. Phase 1 results were promising and showed that TAK-755 was well tolerated by patients with cTTP, and increased ADAMTS13 activity. Clinical trials were continued. The ongoing study phase 3 is focused on assessment of the safety and efficacy of TAK-755 in the prophylactic and on-demand management of cTTP. Study phase 2 (SOAR-HI) — investigates PK safety, and TAK-755 efficacy as supplementation to standard care of iTTP patients [3].

To evaluate local tolerability of recombinant ADAMTS13 (rADAMTS13) the drug was subcutaneously injected to rabbits. It was demonstrated that a single rADAMTS13 sc injection gave no dermal or histopathologic findings [4].

Therapeutic plasma exchange (TPE) is still indicated for iTTP caused by autoantibodies to ADAMTS13. **Caplacizumab** limits the need for TPE and improves platelet recovery and survival, though indicated as TPE support. Clinical experience with caplacizumab suggests that platelet increase occurs much faster than with TPE alone. TTP management without TPE may also be considered. RCT are still required

**Correspondence address:** prof. dr hab. n. med. Magdalena Łętowska, Blood Transfusion Department, Institute of Hematology and Transfusion Medicine, ul. Gandhi Street 14, 02-776 Warsaw, phone: 22 349 63 71, e-mail: letowska@ihit.waw.pl

Translation: mgr Krystyna Dudziak

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.

to demonstrate whether caplacizumab alone is sufficient for ITTP patients or whether TPE is still necessary [5].

**Conflict of interest:** none declared

## References

1. Ansell J., Bakhru S., Villano S., Luo X. Efficacy and safety of ciraparantag in reversing apixaban and rivaroxaban as measured by whole blood clotting time in healthy adults. <https://abstracts.isth.org/search-results/?text=PB0302>.
2. Davis K., Sebaaly J., Wooten L. i wsp. A multicenter retrospective evaluation of direct oral anticoagulants for the treatment of heparin induced thrombocytopenia. <https://abstracts.isth.org/search-results/?text=PB0857>.
3. Jain N., Marquez C., Martell L. Design of a phase 3, randomized, controlled study of prophylactic and on-demand treatment with recombinant ADAMTS13 for patients with severe congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. <https://abstracts.isth.org/search-results/?text=PB0837>.
4. Blank J., McNulty J., Nunes J. Evaluation of the local tolerability of recombinant ADAMTS13 following subcutaneous injection in rabbits. <https://abstracts.isth.org/search-results/?text=PB0845>.
5. Knoebl P., Thaler J., Krstic M. i wsp. Is therapeutic plasma exchange (TPE) still necessary for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)? <https://abstracts.isth.org/search-results/?text=PB1881>.

# Wirtualny Kongres ISTH 2021 — zagadnienia wybrane

Magdalena Łętowska 

Zakład Transfuzjologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

## Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Łętowska M. Selected items from the ISTH 2021 Congress. J Trans Med 2022; 15 (1): 63–64. DOI: 10.5603/JTM.2022.0006.

Należy cytować wersję pierwotną

Wirtualny Kongres Międzynarodowego Stowarzyszenia Zakrzepicy i Hemostazy (ISTH, *International Society on Thrombosis and Haemostasis*) 2021 zorganizowano w Filadelfii w dniach 17–22 lipca. Spośród licznych prezentacji ustnych i plakatowych oraz wykładów edukacyjnych wybrano szereg zagadnień, które umożliwiają zapoznanie się z nowymi perspektywami w leczeniu zakrzepicy.

**Ciraparantag** jest niewielką cząsteczką stosowaną do odwrócenia działania leków przeciwzakrzepowych takich jak antagoniści witaminy K (VKA, *vitamin K antagonists*) czy bezpośrednie doustne antykoagulanty (DOAC, *direct oral anti-coagulants*). W dwóch randomizowanych, kontrolowanych badaniach zastosowaniem różnych dawek i placebo (w celu ustalenia optymalnej dawki), z udziałem 80 zdrowych dorosłych, ciraparantag podawano dożylnie w pojedynczych dawkach  $\geq 60$  mg i uzyskano szybkie i trwałe odwrócenie działania przeciwzakrzepowego apiksabanu lub rywaroksabanu. Ciraparantag był dobrze tolerowany przez pacjentów [1].

**Bezpośrednie doustne antykoagulanty (DOAC).** W leczeniu małopłytkowości indukowanej heparyną (HIT, *heparin-induced thrombocytopenia*) podawanie bezpośrednich doustnych antykoagulantów (DOAC) jest ważną alternatywą terapeutyczną, chociaż wciąż stosowaną poza wskazaniami rejestracyjnymi. Sprawozdania z badań, których przedmiotem była ocena stosowania DOAC w leczeniu HIT są nieliczne i dotyczą na

ogół retrospektywnych badań małych kohort i niewielkich serii przypadków. W retrospektywnym badaniu kohortowym z udziałem 77 chorych z HIT stwierdzono niską częstotliwość występowania epizodów zakrzepowych i krwotocznych po podaniu DOAC [2].

Zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP, *thrombotic thrombocytopenic purpura*) jest rzadkim, zagrażającym życiu zaburzeniem układu krzepnięcia, charakteryzującym się uogólnionym powstawaniem zakrzepów w drobnych naczyniach krwionośnych, niedokrwieniem i niewydolnością narządów, głęboką małopłytkowością i anemią hemolityczną. Jest to zaburzenie spowodowane znacznym niedoborem osoczowej metaloproteiny ADAMTS13, której obniżone wartości ( $< 10\%$  normy) umożliwiają krążenie ultradużych multimerów czynnika von Willebranda (vWF, *von Willebrand factor*). U podłoża zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP) leży wrodzony lub nabyty niedobór osoczowej metaloproteiny ADAMTS13. Zakrzepowa plamica małopłytkowa dzieli się na wrodzoną (cTTP, *congenital thrombotic thrombocytopenic purpura*) wynikającą z mutacji w genie kodującym ADAMTS13 ( $< 5\%$  przypadków) oraz nabytą wynikającą z blokowania ADAMTS13 przez autoprzeciwciała i dlatego określaną mianem immunologicznej (iTTP, *immune mediated thrombotic thrombocytopenic purpura*).

**TAK-755** jest całkowicie glikozylovanym rekombinowanym ludzkim białkiem ADAMTS-13

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Magdalena Łętowska, Zakład Transfuzjologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, ul. I. Gandhi 14, 02–776 Warszawa, tel.: 22 349 63 91, faks: 22 349 63 76, e-mail: letowska@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.

wytwarzanym w linii komórkowej jajnika chomika chińskiego (CHO, *Chinese hamster ovary*) w środowisku wolnym od białek osocza. Przywraca funkcję ADAMTS13. Może stanowić nową opcję leczenia TTP. Obiecujące wyniki badania 1. fazy wykazały, że chorzy z wrodzoną zakrzepową plamicą małopłytkową (cTTP) dobrze tolerują TAK-755, a aktywność ADAMTS13 się zwiększa. Badania kliniczne kontynuowano. Trwająca obecnie 3. faza badań koncentruje się na ocenie bezpieczeństwa i skuteczności TAK-755 w profilaktyce i leczeniu na żądanie cTTP. W 2. fazie (SOAR-HI) — oceniane są farmakokinetyka, skuteczność i bezpieczeństwo TAK-755 stosowanego w uzupełnieniu równocześnie ze standardową opieką nad chorymi z iTTP [3].

Miejscową tolerancję rekombinowanego ADAMTS13 (rADAMTS13) badano po wstrzyknięciu podskórnym u królików. Jednokrotne wstrzyknięcie rADAMTS13 nie powodowało zmian skórnych ani niekorzystnych zmian histopatologicznych w miejscu wkłucia [4].

**Kaplacyzumab.** Lecznicza wymiana osocza (TPE, *therapeutic plasma exchange*) jest podstawową zalecaną procedurą stosowaną u chorych z immunologiczną postacią TTP, spowodowaną obecnością autoprzeciwciał skierowanych wobec ADAMTS13. Podawanie kaplacyzumabu ogranicza potrzebę stosowania TPE oraz poprawia regenerację i wydłuża czas przeżycia płytek krwi, chociaż zaleca się go głównie jako uzupełnienie wykonywania zabiegów TPE. Z doświadczeń klinicznych

wynika, że po podaniu kaplacyzumabu liczba płytek krwi rośnie znacznie szybciej niż w wyniku zastosowania samej tylko leczniczej wymiany osocza. Można również rozważać leczenie TTP z pominięciem TPE, przy czym należy prowadzić randomizowane kontrolowane badania kliniczne (RCT, *randomized controlled trials*), pozwalające stwierdzić, czy u pacjentów z iTTP można zastosować leczenie kaplacyzumabem, rezygnując z wielu zabiegów TPE [5].

**Konflikt interesów:** nie zgłoszono

## Piśmiennictwo

1. Ansell J., Bakhru S., Villano S., Luo X. Efficacy and safety of ciraparantag in reversing apixaban and rivaroxaban as measured by whole blood clotting time in healthy adults. <https://abstracts.isth.org/search-results/?text=PB0302>.
2. Davis K., Sebaaly J., Wooten L. i wsp. A multicenter retrospective evaluation of direct oral anticoagulants for the treatment of heparin induced thrombocytopenia. <https://abstracts.isth.org/search-results/?text=PB0857>.
3. Jain N., Marquez C., Martell L. Design of a phase 3, randomized, controlled study of prophylactic and on-demand treatment with recombinant ADAMTS13 for patients with severe congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. <https://abstracts.isth.org/search-results/?text=PB0837>.
4. Blank J., McNulty J., Nunes J. Evaluation of the local tolerability of recombinant ADAMTS13 following subcutaneous injection in rabbits. <https://abstracts.isth.org/search-results/?text=PB0845>.
5. Knoebl P., Thaler J., Krstic M. i wsp. Is therapeutic plasma exchange (TPE) still necessary for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)? <https://abstracts.isth.org/search-results/?text=PB1881>.

# Thromboembolic events in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria — pathophysiology and new therapeutic options

Jerzy Windyga 

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

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is a life-threatening disorder of hematopoietic stem cells related to mutations in the gene encoding PIGA required for glycosylphosphatidylinositol (GPI) anchor biosynthesis [1–4]. GPI deficiency leads to partial or complete absence of GPI-associated proteins (GPI-AP). The deficient proteins include those that inhibit the functions of the complement system. Erythrocytes of a PNH patient are devoid of CD55 (decay-accelerating factor, DAF) and CD59 (membrane inhibitor of reactive lysis, MIRL), which leads to chronic, uncontrolled complement activation and to hemolysis [4].

Intravascular hemolysis results in the release of free hemoglobin, secondary deficiency of nitric oxide with hemoglobin-induced vasoconstriction, endothelial activation and activation of leukocytes and platelets. These are the main mechanisms of thromboembolic events in PNH patients [5]. PNH is considered the most severe form of acquired thrombophilia [6].

PNH usually develops about the age of 30 [3]. The clinical presentation includes hemolysis with negative Coombs' test and high lactate dehydrogenase level (LDH), bone marrow failure (one-, two- or three-cell line cytopenia), as well as venous and arterial thrombosis. Characteristic for PNH thrombosis is atypical location (usually varicose veins), and no response to anticoagulants [6, 7].

The greatest advancement in the management of PNH patients was recorded with the implemen-

tation of eculizumab — a C-5-blocking monoclonal antibody [8, 9]. This complement blocking drug stops intravascular haemolysis in PNH patients, significantly reduces the rate of thromboembolic events and contributes to marked improvement of health-related quality of life. Ravulizumab is another C-5-blocking monoclonal antibody currently registered in the European Union [9–12]. It is an “improved” version of eculizumab molecule, modified in the Fab and Fc antibody fragments. The half-life is longer and there is no loss in C-5 blocking effectiveness. Ravulizumab can be administered every 8 weeks, unlike eculizumab (every 2 weeks) [10, 11].

**Conflict of interest:** none declared

## References

1. Nishimura JI, Kanakura Y, Ware RE, et al. Clinical course and flow cytometric analysis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the United States and Japan. *Medicine (Baltimore)*. 2004; 83(3): 193–207, doi: [10.1097/01.md.0000126763.68170.46](https://doi.org/10.1097/01.md.0000126763.68170.46), indexed in Pubmed: [15118546](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15118546/).
2. Socié G, Mary JY, Gramont Ade, et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. *The Lancet*. 1996; 348(9027): 573–577, doi: [10.1016/s0140-6736\(95\)12360-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(95)12360-1).
3. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, et al. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 1995; 333(19): 1253–1258, doi: [10.1056/nejm199511093331904](https://doi.org/10.1056/nejm199511093331904), indexed in Pubmed: [7566002](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7566002/).
4. Rother RP, Bell L, Hillmen P, et al. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel

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

Translation: mgr Krystyna Dudziak

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.

- mechanism of human disease. *JAMA*. 2005; 293(13): 1653–1662, doi: [10.1001/jama.293.13.1653](https://doi.org/10.1001/jama.293.13.1653), indexed in Pubmed: [15811985](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15811985/).
5. Lee J, Jang J, Kim J, et al. Clinical signs and symptoms associated with increased risk for thrombosis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from a Korean Registry. *Int J Hematol*. 2013; 97(6): 749–757, doi: [10.1007/s12185-013-1346-4](https://doi.org/10.1007/s12185-013-1346-4), indexed in Pubmed: [23636668](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23636668/).
6. Hillmen P, Muus P, Dührsen U, et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2007; 110(12): 4123–4128, doi: [10.1182/blood-2007-06-095646](https://doi.org/10.1182/blood-2007-06-095646), indexed in Pubmed: [17702897](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17702897/).
7. Sharma VR. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: pathogenesis, testing, and diagnosis. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2013; 13(9): 2–8, indexed in Pubmed: [25856267](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25856267/).
8. Connell NT. Ravulizumab: a complementaary option for PNH. *Blood*. 2019; 133(6): 503–504, doi: [10.1182/blood-2018-12-891499](https://doi.org/10.1182/blood-2018-12-891499), indexed in Pubmed: [30733201](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30733201/).
9. Roth A, Rottinghaus ST, Hill A, et al. et al. Ravulizumab (ALXN1210) in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of 2 phase 1b/2 studies. *Blood Adv*. 2018; 2(17): 2176–2185, doi: [10.1182/bloodadvances.2018020644](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018020644), indexed in Pubmed: [30171081](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30171081/).
10. Lee J, Fontbrune FS, Lee LW, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. *Blood*. 2019; 133(6): 530–539, doi: [10.1182/blood-2018-09-876136](https://doi.org/10.1182/blood-2018-09-876136), indexed in Pubmed: [30510080](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30510080/).
11. Kulasekararaj A, Hill A, Rottinghaus S, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. *Blood*. 2019; 133(6): 540–549, doi: [10.1182/blood-2018-09-876805](https://doi.org/10.1182/blood-2018-09-876805), indexed in Pubmed: [30510079](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30510079/).
12. Brodsky R. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2021; 137(10): 1304–1309, doi: [10.1182/blood.2019003812](https://doi.org/10.1182/blood.2019003812), indexed in Pubmed: [33512400](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33512400/).

# Powikłania zakrzepowo-zatorowe w nocnej napadowej hemoglobinurii — patofizjologia i nowe opcje terapeutyczne

Jerzy Windyga 

Klinika Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych, Zakład Hemostazy i Chorób Metabolicznych,  
Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

## Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Windyga J. Thromboembolic events in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria — pathophysiology and new therapeutic options. J Trans Med 2022; 15 (1): 67–68. DOI: 10.5603/JTM.2022.0007.

Należy cytować wersję pierwotną.

Nocna napadowa hemoglobinuria (PNH, *paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*) jest ciężką, zagrażającą życiu chorobą, wynikającą z somatycznej mutacji w genie *PIG-A* (*phosphatidylinositol glycan A*) w krwiotwórczej komórce macierzystej, co prowadzi do zaburzeń syntezy glikozylofosfatydyloinozytolu (GPI) [1–4]. Wynikiem niedoboru GPI jest częściowy niedobór lub całkowity brak białek wiążących się za pomocą GPI (*GPI-AP*, *GPI associated proteins*) z błoną różnych komórek. Wśród niedoborowych białek znajdują się białka hamujące funkcje układu dopełniacza. Na erytrocytach chorego na PNH brakuje CD55 (*DAF*, *decay-accelerating factor*) i CD59 (*MIRL*, *membrane inhibitor of reactive lysis*), co prowadzi do przewlekłej, niekontrolowanej aktywacji dopełniacza, której wynikiem jest hemoliza [4].

Wewnątrznaczyniowa hemoliza prowadzi do uwolnienia wolnej hemoglobiny, wtórnego niedoboru tlenu azotu z następującą wazokonstrykcją, aktywacją leukocytów, płytek krwi oraz endotelium. Opisane zjawiska są głównymi mechanizmami rozwoju powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych na PNH [5]. Nocna napadowa hemoglobinuria jest uważana za najcięższą nabytą trombofilię [6].

Nocna napadowa hemoglobinuria rozwija się najczęściej około 30. roku życia [3]. W obrazie klinicznym dominuje hemoliza z ujemnym odczynem Coombsa i wysokimi wartościami dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*), niewydolność szpiku, która najczęściej manifestuje się jako jedno-, dwu- lub trzyliniowa cytopenia oraz żylna i tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa. Charakterystycznymi cechami zakrzepicy w przebiegu PNH jest nietypowe umiejscowienie, obejmujące zwłaszcza żyły trzewne, oraz brak odpowiedzi na leczenie przeciwkrzepliwe [6, 7].

Największy postęp w leczeniu chorych na PNH odnotowano z chwilą wprowadzenia do leczenia przeciwciała monoklonalnego blokującego składową C5 układu dopełniacza — ekulizumabu [8, 9]. Lek ten prowadzi do zatrzymania hemolizy wewnątrznaczyniowej u chorych na PNH, wydatnie zmniejsza częstość epizodów zakrzepowo-zatorowych i przyczynia się do poprawy jakości życia zależnej od zdrowia w tej grupie pacjentów. Obecnie w Unii Europejskiej zarejestrowano kolejne przeciwciała monoklonalne blokujące składową C5 dopełniacza — rawulizumab [9–12]. Jest to „ulepszona” cząsteczka ekulizumabu, która dzięki modyfikacjom we fragmencie Fab i Fc wykazuje

**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.

dłuższy czas półtrwania w krwiobiegu, nie tracąc przy tym nic ze swojej skuteczności w hamowaniu C5. Ravulizumab może być podawany co 8 tygodni, a nie jak eculizumab co 2 tygodnie [10, 11].

**Konflikt interesów:** nie zgłoszono

## Piśmiennictwo

1. Nishimura JL, Kanakura Y, Ware RE, et al. Clinical course and flow cytometric analysis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the United States and Japan. *Medicine (Baltimore)*. 2004; 83(3): 193–207, doi: [10.1097/01.md.0000126763.68170.46](https://doi.org/10.1097/01.md.0000126763.68170.46), indexed in Pubmed: [15118546](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15118546/).
2. Socié G, Mary JY, Gramont Ade, et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. *The Lancet*. 1996; 348(9027): 573–577, doi: [10.1016/s0140-6736\(95\)12360-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(95)12360-1).
3. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, et al. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 1995; 333(19): 1253–1258, doi: [10.1056/nejm199511093331904](https://doi.org/10.1056/nejm199511093331904), indexed in Pubmed: [7566002](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7566002/).
4. Rother RP, Bell L, Hillmen P, et al. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. *JAMA*. 2005; 293(13): 1653–1662, doi: [10.1001/jama.293.13.1653](https://doi.org/10.1001/jama.293.13.1653), indexed in Pubmed: [15811985](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15811985/).
5. Lee J, Jang J, Kim J, et al. Clinical signs and symptoms associated with increased risk for thrombosis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from a Korean Registry. *Int J Hematol*. 2013; 97(6): 749–757, doi: [10.1007/s12185-013-1346-4](https://doi.org/10.1007/s12185-013-1346-4), indexed in Pubmed: [23636668](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23636668/).
6. Hillmen P, Muus P, Dührsen U, et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2007; 110(12): 4123–4128, doi: [10.1182/blood-2007-06-095646](https://doi.org/10.1182/blood-2007-06-095646), indexed in Pubmed: [17702897](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17702897/).
7. Sharma VR. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: pathogenesis, testing, and diagnosis. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2013; 13(9): 2–8, indexed in Pubmed: [25856267](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25856267/).
8. Connell NT. Ravulizumab: a complementary option for PNH. *Blood*. 2019; 133(6): 503–504, doi: [10.1182/blood-2018-12-891499](https://doi.org/10.1182/blood-2018-12-891499), indexed in Pubmed: [30733201](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30733201/).
9. Roth A, Rottinghaus ST, Hill A, et al. Ravulizumab (ALXN1210) in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of 2 phase 1b/2 studies. *Blood Adv*. 2018; 2(17): 2176–2185, doi: [10.1182/bloodadvances.2018020644](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018020644), indexed in Pubmed: [30171081](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30171081/).
10. Lee J, Fontbrune FS, Lee LW, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. *Blood*. 2019; 133(6): 530–539, doi: [10.1182/blood-2018-09-876136](https://doi.org/10.1182/blood-2018-09-876136), indexed in Pubmed: [30510080](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30510080/).
11. Kulasekararaj A, Hill A, Rottinghaus S, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. *Blood*. 2019; 133(6): 540–549, doi: [10.1182/blood-2018-09-876805](https://doi.org/10.1182/blood-2018-09-876805), indexed in Pubmed: [30510079](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30510079/).
12. Brodsky R. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2021; 137(10): 1304–1309, doi: [10.1182/blood.2019003812](https://doi.org/10.1182/blood.2019003812), indexed in Pubmed: [33512400](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33512400/).

# COVID-19 versus venous thromboembolism: what is known after 2 years of pandemic?

Jerzy Windyga 

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

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a respiratory disorder caused by the coronavirus designated as SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) [1, 2]. The disease was detected in December 2019, in Wuhan, Hubei Province of the People's Republic of China. It spread rapidly throughout Asia, Europe and other continents. The World Health Organization (WHO) has announced COVID-19 a pandemic.

COVID-19 patients often experience thromboembolic events, mostly venous thromboembolism (VTE), less often arterial thromboembolism (ATE) [3]. These events occur most frequently in patients at intensive care units (ICU), less often in patients hospitalized outside ICU and even less frequently among outpatients. There is general consensus regarding implementation of VTE pharmacological prophylaxis for hospitalized COVID-19 patients, providing there are no contraindications (active bleeding or a high bleeding risk). Recent studies indicate that standard doses of low-molecular weight heparins (LMWH) are recommended for ICU patients while for selected COVID-19 patients of general departments higher (therapeutic) doses of LMWH should be considered [4, 5]. There is no consensus among experts as to the role of primary pharmacological thromboprophylaxis in COVID-19 patients who do not require hospitalization and those discharged as COVID-19 convalescents. An individual approach to anticoagulant therapy is recommended and the most important factors to be considered are: 1) presence/absence of additional

(COVID-19 independent) risk factors for VTE and 2) presence/absence of risk factors for bleeding [6].

In April 2021, several research groups described a new disease entity — vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT) [7–10]. Diagnostic criteria are: thrombocytopenia and thrombosis within 5–30 days of vector vaccine against SARS-CoV-2, significantly higher concentration of D-dimer and positive ELISA test for antibodies to platelet factor 4 (PF4) with heparin (anti-PF4: H), despite lack of previous exposure to heparin [11]. Worth noting is the marked percentage of VITT cases located in cerebral and splanchnic veins. The recently published analysis of 220 VITT cases estimated mortality rate at > 20%, with thrombocytopenia < 30 G/l and intracerebral bleeding as the major fatality risk factors of [12]. VITT management includes: 1) iv immunoglobulins at a dose of 1.0 g/kg/day for 2 days, 2) glucocorticosteroids, 3) non-heparin anticoagulants, i.e. fondaparinux or direct oral anticoagulants (e.g. rivaroxaban, apixaban). Platelet concentrate transfusions should be avoided unless heavy bleeding occurred in the course of severe thrombocytopenia. If other forms of therapy are ineffective, plasmapheresis should be considered [11].

**Conflict of interest:** none declared

## References

1. Lu H, Stratton CW, Yi-Wei Tang YW, et al. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the mi-

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

1. racle. *J Med Virol.* 2020; 92(4): 401–402, doi: [10.1002/jmv.25678](https://doi.org/10.1002/jmv.25678), indexed in Pubmed: [31950516](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31950516/).
2. Zhu Na, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020; 382(8): 727–733, doi: [10.1056/nejmoa2001017](https://doi.org/10.1056/nejmoa2001017), indexed in Pubmed: [31978945](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31978945/).
3. Kollias A, Kyriakoulis KG, Dimakakos E. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action. *Br J Haematol.* 2020; 189(5): 846–847, doi: [10.1111/bjh.16727](https://doi.org/10.1111/bjh.16727), indexed in Pubmed: [32304577](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32304577/).
4. Goligher EC, Bradbury CA, McVerry BJ, et al. Therapeutic anticoagulation with heparin in critically ill patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021; 385(9): 777–789, doi: [10.1056/NEJMoa2103417](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2103417), indexed in Pubmed: [34351722](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34351722/).
5. Lavler PR, Goligher EC, Berger JS, et al. Therapeutic anticoagulation with heparin in noncritically ill patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021; 385(9): 790–802, doi: [10.1056/NEJMoa2105911](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105911), indexed in Pubmed: [34351721](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34351721/).
6. Leentjens J, van Haaps TF, Wessels PF, et al. COVID-19-associated coagulopathy and antithrombotic agents-lessons after 1 year. *Lancet Haematol.* 2021; 8(7): e524–e533, doi: [10.1016/S2352-3026\(21\)00105-8](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(21)00105-8), indexed in Pubmed: [33930350](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33930350/).
7. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021; 384(22): 2124–2130, doi: [10.1056/NEJMoa2104882](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2104882), indexed in Pubmed: [33835768](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33835768/).
8. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, et al. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med.* 2021; 384(22): 2092–2101, doi: [10.1056/NEJMoa2104840](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2104840), indexed in Pubmed: [33835769](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33835769/).
9. Scully M, Singh D, Lown R, et al. Pathologic antibodies to platelet factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med.* 2021; 384(23): 2202–2211, doi: [10.1056/NEJMoa2105385](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105385), indexed in Pubmed: [33861525](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33861525/).
10. Muir KL, Kallam A, Koepsell SA, et al. Thrombotic thrombocytopenia after Ad26.COV2.S Vaccination. *N Engl J Med.* 2021; 384(20): 1964–1965, doi: [10.1056/NEJMc2105869](https://doi.org/10.1056/NEJMc2105869), indexed in Pubmed: [33852795](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33852795/).
11. Windyga J, Wawrzynowicz-Syczewska M, Młynarski W, et al. Zaburzenia hemostazy. W: Gajewski P, red.: *Interna Szczelklika* 2021. Kraków, Medycyna Praktyczna 2021: 1980.
12. Pavord S, Scully M, Hunt B, et al. Clinical features of vaccine-induced immune thrombocytopenia and thrombosis. *N Engl J Med.* 2021; 385(18): 1680–1689, doi: [10.1056/nejmoa2109908](https://doi.org/10.1056/nejmoa2109908), indexed in Pubmed: [34379914](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34379914/).

# COVID-19 a żylna choroba zakrzepowo-zatorowa: co wiadomo po 2 latach pandemii?

Jerzy Windyga 

Klinika Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych, Zakład Hemostazy i Chorób Metabolicznych,  
Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Windyga J. COVID-19 versus venous thromboembolism: what is known after 2 years of pandemic? J Trans Med 2022; 15 (1): 71–72.  
DOI: 10.5603/JTM.2022.0008.

Należy cytować wersję pierwotną.

COVID-19 (*coronavirus disease 2019*) to choroba układu oddechowego wywołana przez koronawirusa oznaczonego jako SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) [1, 2]. Choroba została wykryta w Wuhan, Prowincji Hubei w Chińskiej Republice Ludowej w grudniu 2019 roku. Nowa choroba zaczęła się szybko rozprzestrzeniać w Azji, następnie w Europie i na innych kontynentach. Z tego powodu Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) uznała COVID-19 za pandemię.

Pacjenci z COVID-19 często doświadczają powikłań zakrzepowo-zatorowych, głównie w układzie żylnym [żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (VTE, *venous thromboembolism*)], rzadziej w układzie tętniczym (ATE, *arterial thromboembolism*) [3]. Epizody zakrzepowo-zatorowe najczęściej występują wśród pacjentów hospitalizowanych w oddziałach intensywnej opieki medycznej (OIOM), rzadziej wśród pacjentów wymagających hospitalizacji, ale poza oddziałami OIOM, a najrzadziej wśród pacjentów ambulatoryjnych. Wszyscy eksperci są zgodni, że hospitalizacja z powodu COVID-19 jest wskazaniem do zastosowania farmakologicznej profilaktyki VTE, o ile nie występują przeciwwskazania do tej formy terapii (najważniejszym przeciwwskazaniem do antykoagulacji jest aktywne krwawienie lub duże ryzyko wystąpienia krwawień). Prace opublikowane w ostatnim czasie wskazują, że

u pacjentów OIOM w ramach farmakologicznej tromboprotektyki należy stosować heparyny drobnocząsteczkowe (LMWH, *low-molecular weight heparins*) w dawkach standardowych, podczas gdy u wybranych chorych na COVID-19 leczonych na oddziałach ogólnych można rozważyć eskalację dawek LMWH do dawek terapeutycznych [4, 5]. Nie ma zgodności między ekspertami co do roli pierwotnej farmakologicznej tromboprotektyki u pacjentów z COVID-19 niewymagających hospitalizacji oraz u pacjentów wypisanych ze szpitala po przebyciu COVID-19. Wydaje się, że w obu sytuacjach powinna obowiązywać indywidualizacja terapii przeciwkrzepliwnej, a najważniejszymi czynnikami decydującymi o zastosowaniu bądź niezastosowaniu antykoagulantów są: 1) obecność bądź nieobecność dodatkowych (niezależnych od COVID-19) czynników ryzyka VTE oraz 2) obecność bądź nieobecność czynników ryzyka wystąpienia krwawień [6].

W kwietniu 2021 roku kilka grup badawczych opisało nową jednostkę chorobową — zależną od szczepienia immunologiczną zakrzepową małopłytkowość (VITT, *vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia*) [7–10]. Kryteriami rozpoznania VITT są: małopłytkowość i zakrzepica występująca w ciągu 5–30 dni od przyjęcia szczepionki wektorowej przeciwko SARS-CoV-2, istotnie zwiększone stężenie dimeru D oraz do-

**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

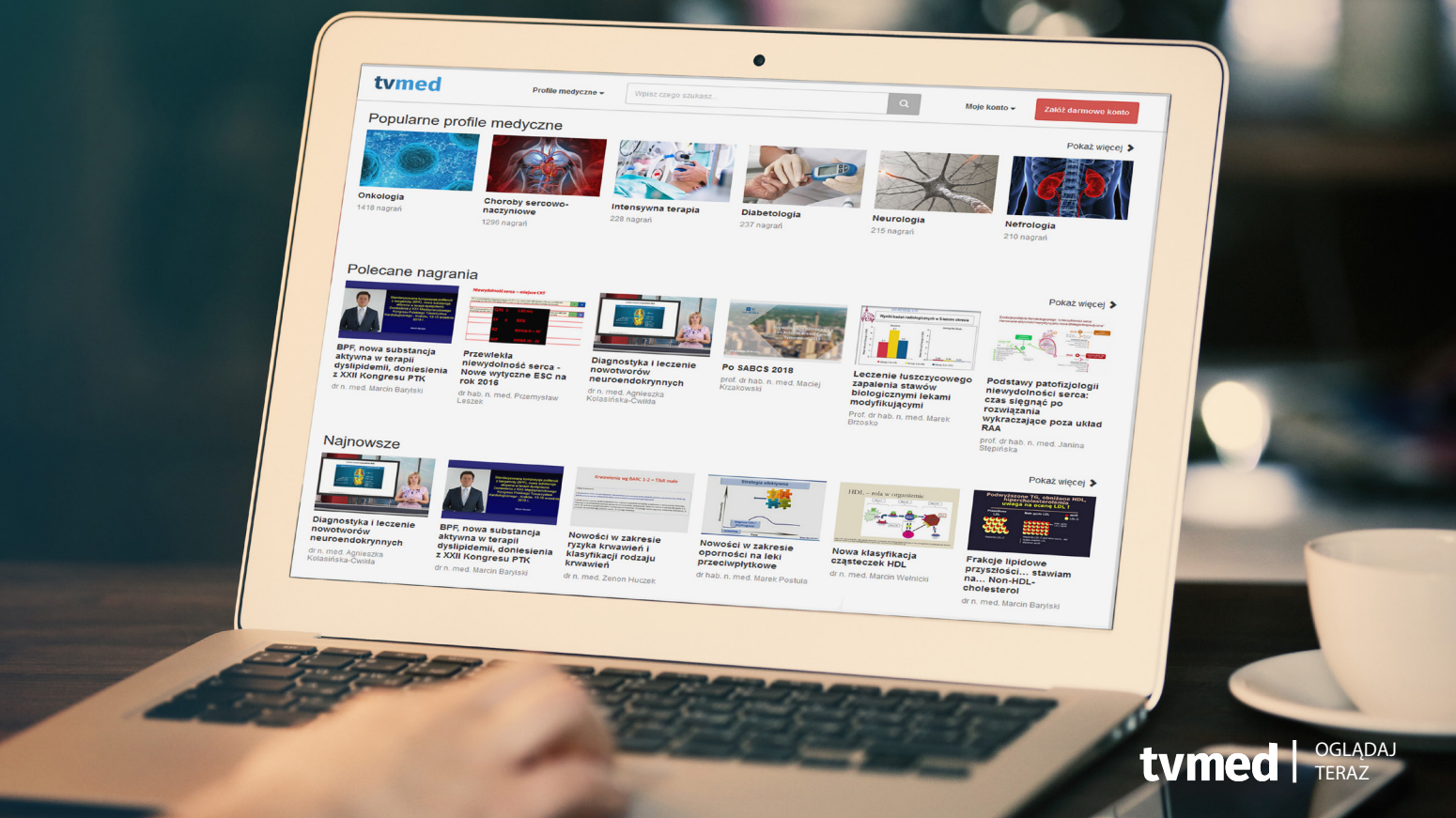
Artykuł jest dostępny bezpłatnie na podstawie licencji Creative Commons Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) umożliwiającej jego pobranie oraz udostępnianie pod warunkiem wskazania autorstwa i wydawcy. Niedopuszczalne jest wprowadzanie jakichkolwiek zmian lub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

datni wynik testu ELISA na obecność przeciwciał przeciwko kompleksowi czynnika płytkowego 4 (PF4, *platelet factor 4*) z heparyną (anty-PF4:H), pomimo braku poprzedniej ekspozycji na heparynę [11]. Warto dodać, że w znacznym odsetku przypadków VITT zakrzepica umiejscawia się w żyłach mózgowia oraz żyłach jamy brzusznej. Jak wykazano w ostatnio opublikowanej analizie 220 przypadków VITT, śmiertelność w tej chorobie wynosi ponad 20%, a najważniejszymi czynnikami ryzyka zgonu są małopłytkowość poniżej 30 G/l oraz krwawienie śródmózgowe [12]. Postępowanie lecznicze w VITT polega na stosowaniu: 1) dożylnych immunoglobulin w dawce 1,0 g/kg mc./dobę przez 2 dni, 2) glikokortykosteroidów, 3) leków przeciwkrzepliwych niebędących heparynami (tj. fondaparynuksu) lub bezpośrednich doustnych antykoagulantów (np. rywaroksabanu, apiksabanu). Nadto zaleca się unikanie przetaczań koncentratów krwinek płytkowych, o ile nie doszło do ciężkich krwawień w przebiegu głębokiej małopłytkowości, oraz sugeruje się rozważenie zastosowania plazmaferez, jeśli inne formy terapii nie przynoszą poprawy [11].

**Konflikt interesów:** nie zgłoszono

## Piśmiennictwo

1. Lu H, Stratton CW, Yi-Wei Tang YW, et al. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *J Med Virol.* 2020; 92(4): 401–402, doi: [10.1002/jmv.25678](https://doi.org/10.1002/jmv.25678), indexed in Pubmed: [31950516](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31950516/).
2. Zhu Na, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020; 382(8): 727–733, doi: [10.1056/nejmoa2001017](https://doi.org/10.1056/nejmoa2001017), indexed in Pubmed: [31978945](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31978945/).
3. Kollias A, Kyriakoulis KG, Dimakakos E. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action. *Br J Haematol.* 2020; 189(5): 846–847, doi: [10.1111/bjh.16727](https://doi.org/10.1111/bjh.16727), indexed in Pubmed: [32304577](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32304577/).
4. Goligher EC, Bradbury CA, McVerry BJ, et al. Therapeutic anticoagulation with heparin in critically ill patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021; 385(9): 777–789, doi: [10.1056/NEJMoa2103417](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2103417), indexed in Pubmed: [34351722](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34351722/).
5. Lavler PR, Goligher EC, Berger JS, et al. Therapeutic anticoagulation with heparin in noncritically ill patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021; 385(9): 790–802, doi: [10.1056/NEJMoa2105911](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105911), indexed in Pubmed: [34351721](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34351721/).
6. Leentjens J, van Haaps TF, Wessels PF, et al. COVID-19-associated coagulopathy and antithrombotic agents-lessons after 1 year. *Lancet Haematol.* 2021; 8(7): e524–e533, doi: [10.1016/S2352-3026\(21\)00105-8](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(21)00105-8), indexed in Pubmed: [33930350](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33930350/).
7. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021; 384(22): 2124–2130, doi: [10.1056/NEJMoa2104882](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2104882), indexed in Pubmed: [33835768](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33835768/).
8. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, et al. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med.* 2021; 384(22): 2092–2101, doi: [10.1056/NEJMoa2104840](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2104840), indexed in Pubmed: [33835769](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33835769/).
9. Scully M, Singh D, Lown R, et al. Pathologic antibodies to platelet factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med.* 2021; 384(23): 2202–2211, doi: [10.1056/NEJMoa2105385](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105385), indexed in Pubmed: [33861525](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33861525/).
10. Muir KL, Kallam A, Koepsell SA, et al. Thrombotic thrombocytopenia after Ad26.COV2.S Vaccination. *N Engl J Med.* 2021; 384(20): 1964–1965, doi: [10.1056/NEJMc2105869](https://doi.org/10.1056/NEJMc2105869), indexed in Pubmed: [33852795](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33852795/).
11. Windyga J, Wawrzynowicz-Syczewska M, Młynarski W, et al. Zaburzenia hemostazy. W: Gajewski P, red.: *Interna Szczelkika* 2021. Kraków, Medycyna Praktyczna 2021: 1980.
12. Pavord S, Scully M, Hunt B, et al. Clinical features of vaccine-induced immune thrombocytopenia and thrombosis. *N Engl J Med.* 2021; 385(18): 1680–1689, doi: [10.1056/nejmoa2109908](https://doi.org/10.1056/nejmoa2109908), indexed in Pubmed: [34379914](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34379914/).



## 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

KONFERENCJA HYBRYDOWA



# XII Konferencja Edukacyjna Hematologia 2022

Konferencja pod patronatem czasopism *Hematology in Clinical Practice*  
oraz *Journal of Transfusion Medicine*

**Gdynia** 20–21 maja 2022 roku

## Przewodniczące Komitetu Naukowego:

prof. dr hab. n. med. Iwona Hus

prof. dr hab. n. med. Magdalena Łętowska

prof. dr hab. n. med. Ewa Lech-Marańda

PATRONAT MEDIALNY



PATRONAT



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

ORGANIZATOR



PARTNER



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

