

# A szerzett haemophilia A sikeres kezelése

Kovács Andrea dr.<sup>1</sup> ■ Tajti Balázs dr.<sup>1</sup> ■ Szoboszlay István dr.<sup>2</sup>  
Bereczky Zsuzsanna dr.<sup>3</sup> ■ Ilonczai Péter dr.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Markhot Ferenc Oktatókórház és Rendelőintézet, Belgyógyászati Osztály, Eger

<sup>2</sup>Markhot Ferenc Oktatókórház és Rendelőintézet, Központi Laboratórium, Eger

<sup>3</sup>Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, Laboratóriumi Medicina Intézet,  
Klinikai Laboratóriumi Kutató Tanszék, Debrecen

A szerzett haemophilia A ritka autoimmun betegség, melyben gátlótest képződik a VIII. véralvadási faktor ellen. Az inhibitor véralvadásra gyakorolt hatása súlyos, életet veszélyeztető vérzéses állapotot idéz elő. A beteg élete a gyors diagnózison múlik: a jellemző klinikai kép mellett a megnyúlt, normálplazmával nem korrigálható aktivált parciális tromboplasztinidő megléte esetén a kórkép alapos gyanúja merül fel. Egy súlyos vérszegénység miatt kórházunkba beutalt nőbeteg esetében a szerzett haemophilia A a felvételt követő napon már diagnosztizálásra került. A vérzés megszüntetésére aktivált protrombinkomplex-koncentrátumot alkalmaztunk, valamint immunszuppresszív terápiát vezetünk be. A kórkép korai felismerése és a megfelelő kezelés azonnali megkezdése a beteg gyógyulását eredményezte. Esetünkkel arra szeretnénk felhívni a figyelmet, hogy a szerzett haemophilia A gyors diagnózisa egyszerű, könnyen hozzáférhető véralvadási paraméter, az aktivált parciális tromboplasztinidő meghatározásán és nem korrigálható megnyúlásának felismerésén múlik.  
Orv Hetil. 2021; 162(49): 1977–1981.

**Kulcsszavak:** szerzett haemophilia, véralvadási faktor, aktivált parciális tromboplasztinidő

## Successful treatment of acquired haemophilia A

Acquired haemophilia A is a rare autoimmune disorder, in which antibodies are formed against coagulation factor VIII. The effect of the inhibitor on blood clotting results in severe, life-threatening bleeding diathesis. The patient's life depends on the rapid diagnosis: besides the characteristic clinical presentation, a prolonged activated partial thromboplastin time, which is not corrigible with normal plasma, suggests the existence of the disorder. In the case of the female patient who was referred to our hospital due to severe anaemia, acquired haemophilia A was diagnosed rapidly, the day after her admission. We used activated prothrombin complex concentrate to stop the bleeding, and introduced immunosuppressive therapy. The early recognition of the disease and immediate initiation of adequate treatment resulted in the patient's full recovery. With our case presentation, we would like to draw attention to the fact that the rapid diagnosis of acquired haemophilia A depends on the determination of a simple, easily accessible coagulation parameter, the activated partial thromboplastin time and on the immediate recognition of its incorrigible prolongation.

**Keywords:** acquired haemophilia, coagulation factor, activated partial thromboplastin time

Kovács A, Tajti B, Szoboszlay I, Bereczky Zs, Ilonczai P. [Successful treatment of acquired haemophilia A]. Orv Hetil. 2021; 162(49): 1977–1981.

(Beérkezett: 2021. március 11.; elfogadva: 2021. április 9.)

### Rövidítések

aPCC = aktivált protrombinkomplex-koncentrátum; APTI = aktivált parciális tromboplasztinidő; BE = Bethesda-egység; EACH2 = (European Acquired Haemophilia Registry) Európai Szerzett Haemophilia Nyilvántartás; FII = II. faktor; FV = V. faktor; FVII = VII. faktor; FVIII = VIII. faktor; FXII = XII. faktor; FXIII = XIII. faktor; FEIBA = factor eight inhibitor bypassing activity; Ig = immunoglobulin; LA = lupus anti-

coagulans; NOAC = (novel oral anticoagulant) új orális anticoagulans; NSAID = (nonsteroidal anti-inflammatory drug) nemsteroid gyulladáscsökkentő gyógyszer; rFVIIa = rekombináns aktivált VII. faktor; VAD = vinkrisztin, adriamycin/doxorubicin és dexametazon; VWB = Von Willebrand-betegség; VWF:AC = Von Willebrand-faktor-aktivitás; VWF:Ag = Von Willebrand-faktor-antigén

A szerzett haemophilia ritka autoimmun betegség (1,5/ millió lakos/év), melyet faktorelles antitestek megjelenése és spontán, életet veszélyeztető vérzések kialakulása jellemez [1, 2]. A leggyakrabban a VIII. faktor (FVIII) ellen képződik inhibitor (szerzett haemophilia A), de ritkán megjelenhet II., V., VII., IX., XII. és XIII. faktor (FII, FV, FVII, FIX, FXII, FXIII) elleni antitest is [3]. Etiológiáját tekintve közel 50%-ban idiopathiás, de előfordulhat autoimmun betegséghez (11,6%), daganatokhoz (11,8%), bőrbetegségekhez társulva, terhesség és gyógyszer indukálta formában, valamint egészséges egyénben is [4, 5]. A szerzett haemophilia tünetei közé tartoznak a súlyos, életet veszélyeztető, lapszerű, döntően izomközi és bőrvérzések, véraláfutások, vérzéses szövödmények anélkül, hogy a beteg előzményében vérzékenység fordult volna elő. Mortalitása magas, a felismert és kezelt betegek körében 5–10% a halálozás [6]. A diagnózis alapja a klinikai kép mellett a plazma hozzáadásával nem korigálható, megnyúlt aktivált parciális tromboplastinidő (APTI), normális protrombinidő mellett [7]. A szerzett haemophilia kezelésében két fontos szempontot kell követnünk: kezelni és megelőzni a vérzést, valamint eradikálni – szerzett haemophilia A esetében – a FVIII-ellenes antitesteket immunszuppresszív terápiával [8]. A vérzés kezelésére ún. „bypass” szerek, aktivált protrombinkomplex-koncentrátum (aPCC): FEIBA (factor eight inhibitor bypassing activity; Takeda, Tokió, Japán) vagy rekombináns aktivált VII. faktor (rFVIIa, NovoSeven, activated eptacog alfa; Novo Nordisk A/S, Bagsværd, Dánia) használható [5]. Az inhibitor eradikációja céljából immunszuppresszív terápia, kortikoszteroid-monoterápia, kortikoszteroid + ciklofoszfamid vagy kortikoszteroid + rituximab kezelés javasolt [8].

## Esetbemutató

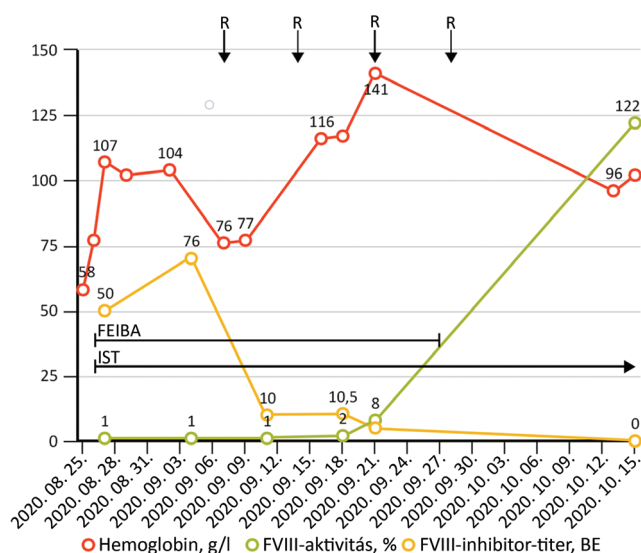
Egy 79 éves nőbeteg súlyos vérszegénység miatt került felvételre. Előzményében magas vérnyomás, epehólyag-eltávolítás, 2017-ben vastagbél-adenocarcinoma miatti műtét szerepelt. Kemoterápiában nem részesült, a szoros onkológiai követés során áttét, recidíva nem igazolódott. A vérszegénység hátterében a hiányanaemia, a haemolysis kizárható volt, normális vérlemezkeszám és protrombinidő mellett vérzésre utaló tünete nem lépett fel. APTI-vizsgálat ekkor nem történt. Az endoszkópos vizsgálatokat elutasította. Transzfúziókat követően otthonába bocsátottuk. Két héttel később testszerte megjelenő véraláfutásokkal és ismét súlyos vérszegénységgel jelentkezett (1. ábra). Az APTI 79,3 s (normálérték: 25–35 s), a normálplazmával 1 : 1 arányban készített keverék APTI 33,3 s-nak, azaz szobahőn korigálhatónak bizonyult. Kétórányi, 37 °C-os vízfürdőben történt inkubáció után a beteg plazmájában mért APTI-megnyúlás mérhetetlenül hosszúvá vált (>100 s). A beteg plazma : normálplazma keverék APTI 37 °C-on történő 2 órás inkubációt követően azonban 42,2 s volt, vagyis a



1. ábra | A beteg felvételi állapota a testszerte megjelenő véraláfutásokkal

szobahőn korigálható keverék a 37 °C-os inkubációt követően már nem volt korigálható (a normálplazma-APTI az inkubációt követően azonos a szobahőn mért értékkel). Bár a nem korigálhatóság mértéke nem volt jelentős, hiszen a 100 s feletti APTI a keverékben 42,2 s-ig rövidült, már ez is elegendő volt ahhoz, hogy véraladási inhibitor jelenlétét és hatását feltételezzük. A protrombin és a trombinidő normálisnak bizonyult. A FVIII aktivitása 1% alatt volt, normális FIX-, kissé csökkent FXI- (40%), FXII- (44%), normális fibrinogén- (4,36 g/l) szint mellett. A FVIII-ellenes antitest 50 Bethesda-egységnek (BE) adódott. A beteg laborértékei és a klinikai kép alapján a szerzett haemophilia A diagnózisa volt igazolható. A vérzések kezelésére naponta 2 × 50 E/tskg FEIBA-infúziót, immunszuppresszív terápia céljából kombináltan ciklofoszfamid (1 mg/tskg/nap *per os*) + prednizonon (1 mg/tskg/nap *per os*) kezelést kezdtünk, transzfundáltuk. Hetente meghatároztuk a FVIII-aktivitást és a FVIII-inhibitor-titert. A kezdeti javulás után egy héttel ismét vérömlenyek jelentek meg. Az inhibitor-titer ezzel párhuzamosan az immunszuppresszív terápia ellenére emelkedett, ezért a páciens kezelését anti-CD20 monoklonális antitest (rituximab; Truxima, Roche, Bazel, Svájc) heti 1 × 375 mg/testfelületm<sup>2</sup> iv. adásával egészítettük ki.

A FEIBA-kezelést a biztonságos FVIII-aktivitás eléréseig fenntartottuk (8%). Az inhibitor titere az első heti emelkedést követően csökkenést mutatott, és a felisme-



2. ábra

A hemoglobin, a FVIII-aktivitás és a FVIII-inhibitor-titer változása a kezelés hatására

BE = Bethesda-egység; FVIII = VIII. faktor; FEIBA = factor eight inhibitor bypassing activity; IST = immunszuppresszív terápia; R = rituximab

réstől számított hatodik héten eltűnt. A FVIII aktivitása mérhetővé, majd normálissá vált (122%) (2. ábra). Az inhibitor eltűnése után a rituximabkezelést felfüggesztettük, a prednizolon dózist leépítettük, a ciklofoszfamid adását folytattuk. A továbbiakban vérzést nem észleltünk, majd a beteget a felvételét követően hat héttel panaszmentesen bocsátottuk otthonába. A további vizsgálatok során szisztémás autoimmun vagy malignus betegségre utaló eltérést nem találtunk, a vastagbél-daganat recidívája sem volt igazolható.

Betegünk esetében a szerzett haemophilia A kialakulását malignitáshoz társulnak tartjuk, annak ellenére, hogy nem volt kimutatható a daganatos betegség aktivitása.

## Megbeszélés

A szerzett haemophilia A életet veszélyeztető betegség [1], melynek során antitest képződik a FVIII ellen [9]. A veleszületett haemophiliában található alloantitestekhez hasonlóan a FVIII-ellenes autoantitestek is poliklonálisak, és az IgG1 és IgG4 alosztályokhoz tartoznak [10]. Főleg időskorban jelentkeznek, az átlagéletkor 73,9 év [5], de ritkán gyermekkorban is előfordulhat [11]. Európában a 65 év felettek körében a férfi : nő arány 1 : 1,4 [5]. A 20–40 éves nők körében a terhesség idején, illetve a szülést követő 12 hónapos periódusban magasabb a szerzett haemophilia incidenciája [12]. A European Acquired Hemophilia Registry (EACH2) adatbázisa alapján a betegség 51,9%-ban idiopathiás, 11,8%-ban malignus megbetegedés; daganatellenes kezelés, 11,6%-ban autoimmun betegség, 8,4%-ban terhesség, 3,8%-ban infekció, 3,4%-ban gyógyszer (például nonsteroidal anti-inflammator drug [NSAID]), 2,6%-ban monoklonális gammopathia, 2,2%-ban polymyalgia

rheumatica, 1,4%-ban bőrgyógyászati kórkép, 0,8%-ban vérkészítmény transzfúziója okozhatja [5]. A klinikai kép és a laboratóriumi diagnosztika együttes értékelése segít a diagnózis felállításában. A vérzéses tünetek típusa a szerzett haemophilia esetén különbözik a veleszületett haemophiliától: míg a szerzett haemophiliás betegek többségénél bőr-, izom-, lágyrés- és nyálkahártyavérzés jelentkezik, addig a veleszületett esetében az ízületi bevérvések gyakoriak [2].

A diagnózishoz véralvadási vizsgálatok elvégzése szükséges, melyek közül az egyik legfontosabb és kórjelző a normálplazmával nem korrigálható megnyúlt APTI, normális protrombinidővel [13]. A csökkent FVIII-aktivitás és a FVIII-ellenes antitest titerének meghatározása (BE) igazolja a szerzett haemophilia A fennállását [12]. Az APTI korrekciójánál elengedhetetlen a keverőplazma hozzáadása utáni, 37 °C-on történő 2 órás inkubáció, mely az inhibitor hőmérsékletfüggő aktivitása miatt jellemzően tovább nyúlik. Ez a jelenség típusos a szerzett FVIII-ellenes inhibitor esetében, a vizsgálat pedig egyszerűen elvégezhető [2]. Az APTI megnyúlását a FVIII-hiányon kívül okozhatja lupus anticoagulans (LA), heparin, Von Willebrand-betegség (VWB), új típusú orális véralvadásgátló (novel oral anticoagulant, NOAC) [13], K-vitamin-antagonista, FIX-, FXI- és FXII-hiány is [9]. A LA haemophiliától való megkülönböztetését elősegíti, hogy a LA-t hordozó betegek döntő többségében hypercoagulációs állapot áll fenn [14]. A frakcionálatlan heparin és a kis molekulású heparin is APTI-megnyúlást okoz, hatásuk azonban neutralizálható [15, 16]. VWB esetén előfordulhat alacsony FVIII-aktivitás a megnyúlt APTI mellett, itt a Von Willebrand-faktor-antigén (VWF:Ag) és a Von Willebrand-faktor-aktivitás (VWF:AC) meghatározása segít az elkülönítésben. A NOAC-ok esetén, a direkt Xa-faktor-inhibitorok anti-Xa-teszttel, míg a direkt trombininhibitor-hatás a trombinidő meghatározásával vizsgálható. K-vitamin-antagonista is okoz APTI-megnyúlást, ez azonban sem a FVIII-aktivitást, sem az APTI keveréses tesztet, illetve a Bethesda-teszt eredményét sem befolyásolja. A FXI-hiány esetében kevesebb súlyos vérzéses szövődmény jelentkezik, míg a FXII hiányára nem jellemző a vérzéses események megjelenése [9]. A 13 európai ország 117 terápiás centrumának betegadatai alapján prospektív módon készített EACH2-tanulmány szerint, a diagnózis a legtöbb esetben (89%) a súlyos vérzéses esemény miatt kért haemostasisvizsgálattal, míg az esetek 6,6%-ában vérzéses tünet nélkül, a megnyúlt APTI miatti kivizsgálás során igazolódik [5]. A pontos kórisme megszületése a vérzéses esemény után 38,2%-ban 1 napon, 26,5%-ban 1 héten belül, míg 35,3%-ban 1 hétnél vagy 1 hónapnál is hosszabb időbe telik [5].

Egy 2020-ban publikált tanulmányban, 2010 és 2018 között 3289, szerzett haemophiliás esetet vizsgáltak [17]. Az adatok alapján Németországban a szerzett haemophilia incidenciája 5–6 fő/millió lakos/évre emelkedett [17]. Ennek feltehetőleg az is az oka, hogy a beteg

ség több figyelmet kap a széles körű oktatási tevékenység és a fejlődő diagnosztikai lehetőségek miatt, valamint szinte minden németországi kórházban elérhető nemcsak az APTI, hanem a FVIII-szint meghatározása is [17]. Annak ellenére, hogy az APTI-mérés a magyarországi kórházak döntő többségében, a megyei kórházaknak pedig mindegyikében elérhető, irodalmi adatok alapján a vérvéstől számítva a diagnózisig eltelt idő általában több mint két hét [18]. Betegünk esetében a diagnózisig eltelt idő a vérzések megjelenésétől számítva egy nap volt. Kórházunkban az APTI-mérés rutinvizsgálatnak számít, 0–24 órában sürgősséggel végzi a laboratórium (3 ezer APTI-vizsgálat/év, minta: vénás vér 9 : 1 Nacitrát centrifugált plazma; műszer: Sysmex CS-2000i, Kobe, Japán; reagens: Siemens Dade Actin FS, München, Németország; módszer: optikai detektálás). A 37 °C-os inkubáció és a FVIII-aktivitás-meghatározás is elérhető. A kezelésnek két célja van: a vérzés megszüntetése és az inhibitor eradikációja [8]. Első vonalban a vérzés kezelésére alkalmazható a rVIIa (NovoSeven) vagy az aPCC (FEIBA). Ezek a készítmények direkt módon képesek létrehozni trombingenerációt, mely a vérzés megszűnéséhez vezet [19]. Hatékonyságuk és biztonságosságuk között nincs különbség. A thromboemboliás komplikációk mindkét esetben hasonlóan alacsony incidenciát mutattak. Az első vonalbeli kezelés után, az EACH2 eredményei alapján a betegek 25,3%-a 14 napon belül újra vérzéses tünetekről számolt be [20, 21]. Veleszületett inhibitoros haemophilia esetén több nemzetközi tanulmány is profilaktikus aPCC adását ajánlja [22, 23], a szerzett haemophilia esetében azonban kevés adattal rendelkezünk a profilaxis hatékonyságáról. Egy 2018. évi retrospektív tanulmányban 19, szerzett haemophiliás beteget vizsgáltak 2002 és 2016 között: a megelőzőként adott aPCC-vel kezelt csoport esetében kevesebb és kevésbé súlyos vérzés jelentkezett [24]. Betegünknel a FEIBA azonnal megszüntette a vérzést. Az első hét végén jelentkező, a korábnál kevésbé súlyos, átmeneti vérzés nem indokolta a terápiaváltást; a rituximab beépítése csökkentette az inhibitor mennyiségét, ami a FVIII-aktivitás megjelenéséhez és a vérzés megszűnéséhez vezetett.

A FVIII-inhibitor eradikációja céljából a legtöbb esetben immunszuppresszív terápia alkalmazása szükséges, előfordulhat azonban az inhibitor spontán eltűnése is [25]. Kortikoszteroid-monoterápia, kombinálható citotoxikus szerekkel, míg másodvonalon rituximab és ciklosporin adása javasolt [8]. A rituximab monoklonális antitest, mely a B-lymphocyták felszínén található CD20-molekulához kötődve a B-sejtek depléciójához vezet [26]. Immunszuppresszív terápia céljából másodvonalon ajánlott, hetente  $1 \times 375$  mg/testfelület<sup>m<sup>2</sup></sup> iv. dózisban [8]. Szerzett haemophiliában is alkalmazható az ún. immuntolerancia-indukció. Erre a célra a nemzetközi körben is elterjedt Budapest-protokoll használatos. Ennek során 3 hétig FVIII-koncentrátumot, valamint parenteralisan ciklofoszfamid + metilprednizolon terápiát

alkalmaznak [18]. Egy 2012. évi retrospektív tanulmányban 13 beteg kezelését vizsgálták 1999 és 2011 között. Inhibitoreradikáció céljából immunszuppresszív terápiát, Budapest-protokollt vagy vinkrisztin-, doxorubicin- és immunglobulin-terápiát alkalmaztak (módosított VAD-protokoll). Eredményeik alapján mindegyik sikeresen eradikálta az inhibitor [18, 27]. Betegünknel a magas titerű FVIII-inhibitor kezdetben nem reagált a kombinált immunszuppresszív terápiára, ezért rituximab alkalmazására került sor, melynek hatására az inhibitor eltűnt. Esetünk bemutatásával szeretnénk felhívni a figyelmet erre a ritka, életet veszélyeztető betegségre. Fontos, hogy súlyos vérzéses események esetén gondjunk a szerzett haemophilia lehetőségére és a szinte minden kórházban elérhető APTI meghatározására, amely elengedhetetlen a diagnózis gyors megállapításához és a minél előbbi, életmentő kezelés megkezdéséhez.

*Anyagi támogatás:* A közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

*Szerzői munkamegosztás:* K. A.: A beteg kezelésének követése, az adatok összegyűjtése, a közlemény megírása. T. B.: A beteg kezelése. Sz. I.: Haemostasis laboratóriumi vizsgálatok végzése. B. Zs.: Inhibitor kimutatás, faktormeghatározások. I. P.: A kézirat végső formába öntése, szakmai vezetés. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

*Érdekltségek:* A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

## Irodalom

- [1] Pandey Y, Atwal D, Konda M, et al. Acquired hemophilia A. Proc (Bayl Univ Med Cent). 2020; 33: 71–74.
- [2] Franchini M, Vaglio S, Marano G, et al. Acquired hemophilia A: a review of recent data and new therapeutic options. Hematology 2017; 22: 514–520.
- [3] Franchini M, Lippi G, Favaloro EJ. Acquired inhibitors of coagulation factors: Part II. Semin Thromb Hemost. 2012; 38: 447–453.
- [4] Holme PA, Brosstad F, Tjønnfjord GE. Acquired haemophilia: management of bleeds and immune therapy to eradicate autoantibodies. Haemophilia 2005; 11: 510–515.
- [5] Knoebl P, Marco P, Baudo F, et al. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). J Thromb Haemost. 2012; 10: 622–631.
- [6] Coppola A, Favaloro EJ, Tufano A, et al. Acquired inhibitors of coagulation factors: Part I. – Acquired hemophilia A. Semin Thromb Hemost. 2012; 38: 433–446.
- [7] Collins P, Baudo F, Huth-Kühne A, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. BMC Res Notes 2010; 3: 161.
- [8] Kruse-Jarres R, Kempton CL, Baudo F, et al. Acquired hemophilia A: updated review of evidence and treatment guidance. Am J Hematol. 2017; 92: 695–705.
- [9] Tiede A, Werwitzke S, Scharf RE. Laboratory diagnosis of acquired hemophilia A: limitations, consequences, and challenges. Semin Thromb Hemost. 2014; 40: 803–811.

- [10] Cohen AJ, Kessler CM. Acquired inhibitors. *Baillieres Clin Haematol.* 1996; 9: 331–354.
- [11] Franchini M, Zaffanello M, Lippi G. Acquired hemophilia in pediatrics: a systematic review. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 55: 606–611.
- [12] Haider MZ, Anwer F. Acquired hemophilia. In: *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing, Treasure Island, FL. August 14, 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560494> [accessed: February 13, 2021].
- [13] Huth-Kühne A, Baudo F, Collins P, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Haematologica* 2009; 94: 566–575.
- [14] Pengo V, Tripodi A, Reber G, et al. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. *J Thromb Haemost.* 2009; 7: 1737–1740.
- [15] Pai M, Crowther MA. Neutralization of heparin activity. *Handb Exp Pharmacol.* 2012; 207: 265–277.
- [16] Hoffmann JJ. Polybrene-neutralization of heparin. *Am J Clin Pathol.* 1982; 78: 424–425.
- [17] Tiede A, Wahler S. The rising incidence of acquired haemophilia A in Germany. *Haemophilia* 2021; 27: e466–e468. [Epub 2020 Sep 16]
- [18] Árokszallási A, Ilonczai P, Rázsó K, et al. Acquired haemophilia: an often overlooked cause of bleeding – experience from a Hungarian tertiary care centre. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2012; 23: 584–589.
- [19] Turecek PL, Váradi K, Gritsch H, et al. FEIBA: mode of action. *Haemophilia* 2004; 10(Suppl 2): 3–9.
- [20] Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A, et al. Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry. *Blood* 2012; 120: 39–46.
- [21] Hedner U. Recombinant factor VIIa (NovoSeven®) as a hemostatic agent. In: Wiestner A, Young NS. (eds.) *Seminars in Hematology*. W.B. Saunders, Philadelphia, PA, 2001; pp. 43–47.
- [22] Leissinger C, Gringeri A, Antmen B, et al. Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors. *N Engl J Med.* 2011; 365: 1684–1692.
- [23] Antunes SV, Tangada S, Stasyshyn O, et al. Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors. *Haemophilia* 2014; 20: 65–72.
- [24] Árokszallási A, Rázsó K, Ilonczai P, et al. A decade-long clinical experience on the prophylactic use of activated prothrombin complex concentrate in acquired haemophilia A: a case series from a tertiary care centre. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2018; 29: 282–287.
- [25] Dimichele DM. Management of factor VIII inhibitors. *Int J Hematol.* 2006; 83: 119–125.
- [26] Jiang L, Liu Y, Zhang L, et al. Rituximab for treating inhibitors in people with inherited severe hemophilia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 8: CD010810.
- [27] Ilonczai P, Schlamadinger A, Oláh Z, et al. Temporarily successful eradication therapy in acquired haemophilia with high inhibitor titer: a case report with a new protocol. *Thromb Haemost.* 2008; 100: 149–150.

(Kovács Andrea dr.,  
Eger, Knézich Károly u. 1., 3300  
e-mail: kovacsandrea93@gmail.com)

*„Etiam bonis malum saepe est adsuescere.”*  
(Még jó dolgokban is gyakran baj a megszokás.)