

A szerzett haemophilia A gyors diagnosztikája ClotPro viszkoelasztometriás készülékkel

Tóth Gyöngyi dr.¹ ■ Zátroch István dr.¹
Kiss Dániel dr.² ■ Fazakas János dr.³

¹Budapesti Uzsoki Utcai Kórház, Központi Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Osztály, Budapest

²Budapesti Uzsoki Utcai Kórház, Ortopéd-Traumatológiai Osztály, Budapest

³Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Klinika, Budapest

A szerzett haemophilia A ritka, de életveszélyes vérzéseket okozó kórkép, amelynek felismerése és kezelése a perioperatív időszakban jelentős kihívást jelent az aneszteziológusok számára. A gyors diagnosztikában lehet segítségünkre a viszkoelasztometria alkalmazása, amely alapján, ha felmerül a belső véralvadási út izolált, súlyos zavara, azonnal hematológiai centrummal kell felvennünk a kapcsolatot. A speciális véralvadási laboratóriumi vizsgálatok segítenek az észlelt alvadási zavar differenciáldiagnosztikájában. A perioperatív szakban jelentkező vérzés ellátásában kiemelt szerepük van az ún. 'bypassing' szereknek, melyek megkerülve az autoantitestek által inaktivált VIII-as faktort, beindítják a véralvadást. A kezelésben a vérzés során elvesztett alvadási faktorok korai, célzott pótlására is fokozott figyelmet kell fordítanunk.

Orv Hetil. 2023; 164(40): 1600–1604.

Kulcsszavak: szerzett haemophilia A, viszkoelasztometria, ClotPro, aPCC, rhFVIIa

Rapid diagnosis of acquired hemophilia A with ClotPro viscoelastometry analyser

Acquired hemophilia A is a rare condition with the capability of bringing about life-threatening bleeding in the perioperative period, posing a significant challenge for the caregiver anesthetist to identify the underlying cause. However, a quick diagnosis might be supported by viscoelastometry by raising the suspicion of severe and isolated deficiency of the intrinsic coagulation pathway, requiring a prompt consultation with a hematology center. Special laboratory tests of hemostasis are helpful in the differential diagnosis of the detected coagulation disorder. Nevertheless, bypassing agents have gained a crucial role in the treatment of major perioperative blood losses by bypassing Factor VIII inactivated by autoantibodies and thus, initiating coagulation. Early goal-directed supplementation of depleted coagulation factors must also be kept in the focus of the therapy.

Keywords: acquired hemophilia A, viscoelastometry, ClotPro, aPCC, rhFVIIa

Tóth Gy, Zátroch I, Kiss D, Fazakas J. [Rapid diagnosis of acquired hemophilia A with ClotPro viscoelastometry analyser]. Orv Hetil. 2023; 164(40): 1600–1604.

(Beérkezett: 2023. június 23.; elfogadva: 2023. július 13.)

Rövidítések

AHA = (acquired haemophilia A) szerzett haemophilia A; aPCC = (activated prothrombin complex concentrate) aktivált protrombinkomplex-koncentrátum; APTT = aktivált parciális tromboplastinidő; BE = Bethesda-egység; COVID-19 = (coronavirus disease 2019) koronavírus-betegség 2019; CT = (clotting time) alvadási idő; CTA = (computed tomography

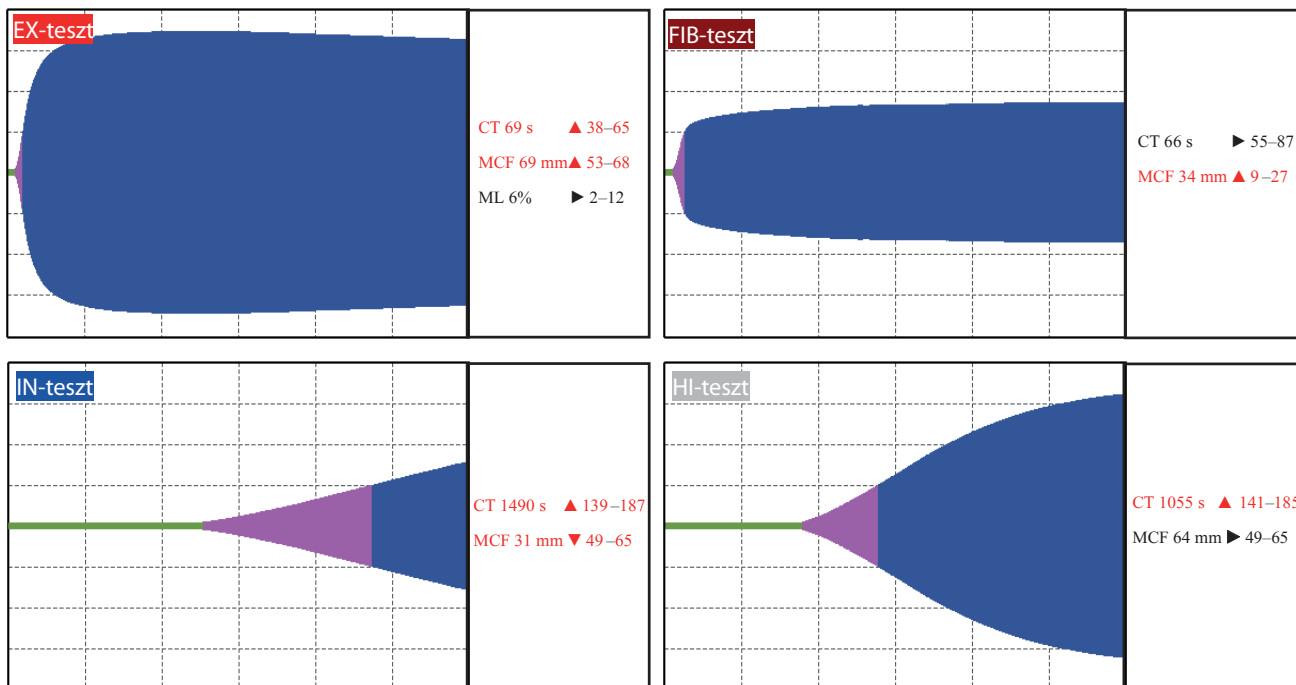
angiography) komputertomográfias angiográfia; DNS = dezoxiribonukleinsav; EX-teszt = külső (extrinsic) véralvadási utat vizsgáló ClotPro-teszt; F = faktor; FIB-teszt = funkcionális fibrinogén vizsgáló ClotPro-teszt; Hgb = hemoglobin; HI-teszt = heparináz tartalmú ClotPro-IN-teszt; INR = (international normalized ratio) nemzetközileg normalizált ráta; IN-teszt = belső (intrinsic) véralvadási utat vizsgáló ClotPro-teszt; MCF =

(maximal clot firmness) maximális alvadékszilárdság; PI = protrombinidő; PLT = (platelet) thrombocyta; PS = (phosphatidylserine) foszfatidil-szerin; rhFVIIa = rekombináns humán aktivált VII-es faktor; rpFVIII = rekombináns porcin (sertés) VIII-as faktor; TAFI = trombin aktiválta fibrinolízisinhibitor; TF = (tissue factor) szöveti faktor

Esetismertetésünkben egy ritka, ám differenciáldiagnosztikai és terápiás szempontból fontos kórképet és annak modern, gyors kórismezéshez vezető útját szeretnénk bemutatni. A 64 éves férfi beteg kórtörténetében krónikus belgyógyászati betegség nem szerepel. Rendszeresen gyógyszert nem szed. Kórházi felvétele napján otthonában elesett, jobb térdét megütötte. Traumatológiai ellátása során jobb oldali supracondylaris combcsonttörés igazolódott, ennek műtéti megoldása céljából került felvételre kórházunkban. A hagyományos preoperatív laborvizsgálatok nem mutattak eltérést (PLT: 269 G/l; PI: 15,3 s; INR: 1,3; Hgb: 123 g/l). Komplikációmentes genocephalicus szegezés történt spinális anesztéziában, érdemi vérvesztés nélkül. A posztoperatív szakban tromboprofilaxist kezdtek kis molekulatömegű heparinnal. A 2. posztoperatív napon anaemia miatt 2 egység csoportazonos vörösvérsejt-koncentrátum transzfúziójában részesült. A jobb felkaron, alkaron haematoma jelent meg, majd a 3. posztoperatív napon a műtéti területről nagy mennyiségű haematoma ürült,

ezzel egyidejűleg a beteg hemoglobinszintje tovább csökkent. CTA-vizsgálat készült, amellyel az érsérülés lehetőségét kizárták. Osztályunkat ekkor értesítették. Azonnal ClotPro viszkoelasztikus tesztet végeztünk, amelyen hiperkoagulációt mutató külső út (EX-teszt) és funkcionális fibrinogén (FIB-teszt) mellett extrém mértékben megnyúlt belső alvadási időt (IN-teszt) találtunk, amelyet a heparináz hozzáadása (HI-teszt) nem korrigált (1. ábra). A beteg laboratóriumi eredményeiből kiemelendő a normáltartományban lévő INR és thrombocytaszám mellett izoláltan és jelentős mértékben megnyúlt aktivált parciális tromboplastinidő (APTI) és a fokozódó anaemia (INR 13,3; APTI: 87,2 s; PLT 236 G/l; Hgb 51 g/l). A beteg negatív anamnézise és a konvencionális, valamint viszkoelasztikus alvadási paraméterek alapján felmerült a szerzett FVIII-hiány.

Az Országos Haemophilia Központtal való konzílium után, a nagy fokban megnyúlt APTI-ra való tekintettel két, nátrium-citráttal alvadást gátló vérmintát vettünk 12 óra elteltével. Az eredményeket az 1. táblázat mutatja. A beteg állapota további 5 egység vörösvérsejt-koncentrátum, valamint 4 egység friss fagyasztott plazma transzfúzióját igényelte. Az izolált, extrém, nem korrigálható APTI-megnyúlás, az alacsony FVIII-aktivitás és a kimutatott FVIII-inhibitor, valamint a klinikai kép és az anamnézis ismeretében szerzett gátlótestes haemophilia A (AHA) fennállását igazolták. Betegünket a 4. posztoperatív napon további kivizsgálás és kezelés céljából az



1. ábra

A posztoperatív 3. napon készült ClotPro-mérés. Az EX-teszt rekombináns szöveti faktort tartalmaz, mellyel a véralvadás külső útja vizsgálható, a FIB-teszt emellett vélemezkegátló citokalazin-D- és Gp-IIb/IIIa-gátlót tartalmaz, így a funkcionális fibrinogénre tudunk következtetni. Az IN-tesztben lévő ellásva a belső véralvadási utat vizsgálja, a HI-tesztben lévő heparináz a mintában lévő heparint elbontja

CT = alvadási idő, a mérés kezdetétől a 2 mm-es rögnagyság kialakulásáig eltelt idő; EX-teszt = külső véralvadási utat vizsgáló ClotPro-teszt; FIB-teszt = funkcionális fibrinogént vizsgáló ClotPro-teszt; Gp = glikoprotein; HI-teszt = heparináz tartalmú ClotPro IN-teszt; IN-teszt = belső véralvadási utat vizsgáló ClotPro-teszt; MCF = maximális alvadékszilárdság; ML = maximális fibrinolízis

1. táblázat | A posztoperatív 3. napon készült laboratóriumi és vérgázvizsgálati eredmények

Paraméter	Érték	Normáltartomány
Hemoglobin	51 g/l	115–155 g/l
Thrombocyta	236 G/l	150–300 G/l
Protrombinidő	7,9 s	7,5–10,3 s
INR	0,91	0,85–1,15
APTI	99,9 s	26–36 s
Fibrinogén	6,5 g/l	1,8–3,5 g/l
FIX	90%	70–120%
FVIII	<0,25%	70–150%
Faktorgátló test (Bethesda)	115 U/ml	–
Von Willebrand-faktor-aktivitás	218%	50–150%
pH	7,49	7,35–7,45
Laktát	1,3 mmol/l	1–1,8 mmol/l
BE	1,91 mmol/l	–2–2 mmol/l
Bikarbonát	25,8 mmol/l	20–25 mmol/l
Ionizált kalcium	0,67 mmol/l	1,1–1,33 mmol/l

APTI = aktivált parciális tromboplastinidő; INR = nemzetközileg normalizált ráta

Országos Haemophilia Központba helyeztük át. Az életveszélyes vérzésre való tekintettel eptakog-alfa (rhFVIIa) 'bypassing' készítmény alkalmazását kezdték, valamint BUDAPEST-protokoll (FVIII-koncentrátum + ciklofoszfamid + metilprednizolon) szerinti immuntolerancia-indukciós kezelést kapott a beteg [1]. Kezdetben VIII-as és Von Willebrand-faktor pótlásában részesült, illetve napi 100 mg metilprednizolont kapott. A friss műtetre való tekintettel a ciklofoszfamid-kezelést későbbre halasztották, majd a műtétől számított 9. naptól napi 200 mg ciklofoszfamid intravénás adásában részesült 15 napon keresztül. A kezelés mellett vérzéses tünetei megszűntek, a korábbi haematomák felszívódása megkezdődött. Egyhetes kórházi kezelést követően a beteget gondozásba vették. A későbbiekben derült fény arra, hogy 2017-ben a jobb kezét csonkoló baleset kapcsán jelentős vérzéses szövődmény jelentkezett, dokumentáltan jelentősen megnyúlt APTI-érték mellett.

Megbeszélés

Az AHA autoimmun kórkép, amelyben neutralizáló alloantitestek keletkeznek a FVIII ellen, gyakran súlyos vérzékenységet okozva. Az autoimmun folyamat genetikai és környezeti hatásokra alakul ki. Provokáló tényező lehet tumoros folyamat, infekció, graviditás, egyes gyógyszerek (például penicillin). Az esetek másik felében azonban nem igazolható provokáló tényező. Ritka kórkép, prevalenciája 1,5 eset/1 000 000 lakos/év [2]. A WHO adatai szerint a korábbi évekhez képest növekedést mutat az esetek száma, aminek hátterében felmerül a COVID-

19-védőoltások szerepe. A vakcina indukálta haemophilia A-ról több esettanulmány is beszámolt az utóbbi időben, az összefüggést azonban még nem bizonyították [3–5]. A szülészeti esetek kivételével előfordulása az idősebb (65–78 éves) populációt érinti, férfiakat és nőket egyenlő arányban. Klinikai megjelenése nagyon változatos, jellemző azonban a nem szűnő nyálkahártyavérzés mellett a spontán, bőr alatti, izomrostok közötti, retroperitonealis vagy intracranialis vérzés. Az első tünetek jellemzően valamilyen műtéti beavatkozás kapcsán (például trauma, nőgyógyászati, onkológiai műtétek) jelentkeznek aránytalanul nagy intraoperatív vagy elhúzódó posztoperatív vérzés formájában [6]. Az öröklött formával szemben az ízületi bevérzés ritka [7].

A VIII-as véralvadási faktor kb. 300 kDa nagyságú fehérje, döntően a máj endothelsejtjei termelik [8]. A keringésben a Von Willebrand-faktoralal képez komplexet, amely stabilizálja és megvédi a proteolitikus hatásoktól. Enzimikus aktivitással nem rendelkezik, a belső tenázkomplex (FVIIIa-FIXa-FX-PS-Ca²⁺) részeként a FIXa kofaktora. A komplex az aktivált vérelemek felületén alakul ki a véralvadás propagációs fázisa során, és a nagy mennyiségű FXa-termelés révén előkészíti a trombinrobbanást. FVIII-deficiencia esetén jellemző a normál külső aktivitás mellett a belső út deficienciája, sérül a véralvadásnak a thrombocyták felületén végbemenő propagációs szakasza. Ennek hatására a trombinképződés dinamikája károsodik: késve indul, alacsonyabb lesz a maximális sebesség, összességében kevesebb trombin keletkezik. Így késik a fibrinképződés is, valamint vékonyabb szálú, porózusabb fibrinháló alakul ki, amely instabilabb. A trombinképződés zavara miatt károsodik a FXIII és a TAFI aktiválódása is, ezáltal a fibrinolízisre érzékenyebb fibrinháló alakul ki [9].

AHA esetében a konvencionális alvadási laborparaméterekre jellemző az izoláltan megnyúlt, normálplazmával nem korrigálható APTI. Diagnosztikus a FVIII-aktivitás 50% alá csökkenése, valamint az inhibitor emelkedett koncentrációja ($\geq 0,6$ BE). Viszkoelasztikus vizsgálatok során a külső utat és a funkcionális fibrinogént vizsgáló tesztek esetében (EX-teszt és FIB-teszt) jellemző a normál alvadási idő (CT) és a vérzés mértékétől függően változó maximális alvadékszilárdság (MCF). A belső véralvadási utat vizsgáló teszten (IN-teszt) nagymértékben megnyúlt CT-paraméter figyelhető meg, amely heparináz hozzáadásával (HI-teszt) nem korrigálódik. Esetünkben a nagymértékben megnyúlt alvadási idő az IN-teszt esetében felvetette a belső út valamelyik faktorának (FXII, FXI, FIX, FVIII) súlyos hiányát. A differenciáldiagnosztika szempontjából a normális CT az EX-teszten, illetve a normális MCF a FIB-teszten kizárta a külső út faktorhiányát, valamint a fibrinogénhiányt, illetve a HI-teszt segítette a heparinhatás kizárásában (1. ábra). A sürgős esetben elvégzett, gyors, betegágy melletti viszkozitometriás vizsgálatok hamar felvetették a belső út súlyos zavarát, melynek differenciáldiagnosztikájában a speciális alvadási laborvizsgálatok segítettek.

A kezelésnek három fő lépése van: az akut vérzés ellátása, a gátlótest eliminációja, a kiváltó ok azonosítása és kezelése (2. ábra). A szerzők aneszteziológusi képzettségük okán az akut vérzés ellátására koncentrálnak a jelen esetbemutatás keretében. Az ajánlások szakértői tapasztalaton alapulnak, nincsenek nagy esetszámú, kontrollált vizsgálatok. A kevés tapasztalat, a speciális laboratóriumi háttér és a faktorkoncentrátumok miatt ezeket a betegeket hematológiai centrumban szükséges kezelni. Akut, műtét alkalmával manifesztálódó vérzés esetén ún. 'bypassing' szerekkel (aPCC, rhFVIIa), közvetlen faktorpótlással (rpFVIII) és a veszteségnek megfelelő pótlással (például fibrinogén) lehet biztosítani a haemostasist. A friss fagyaszott plazma alkalmazásától szerzett hemofília esetében nem várhatunk hatást. A 'bypassing' készítmények a gátlótest által inaktivált FVIII-at megkerülve indítják el a véralvadás folyamatát, hatékony vérzés-kontrollt biztosítanak [10].

Az aktivált protrombinkomplex-koncentrátum (aPCC) emberi plazmából kivont K-vitamin-dependens véralvadási faktorokat tartalmaz, részben aktivált formában (FVIIa, FII, FIX, FX). Ajánlott dózisa 50–100 E/kg 8–12 óránként, maximum 200 E/kg/nap. Nemcsak ak-

tív vérzés ellátására, hanem vérzés megelőzésére is hatékony.

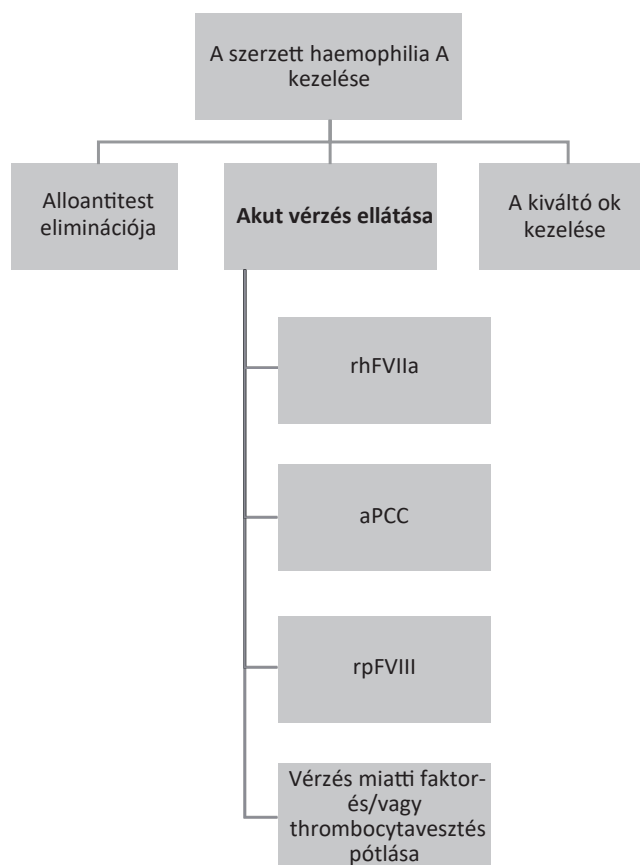
Az eptakog-alfa rekombináns DNS-technológiával előállított aktivált humán FVII (rhFVIIa). Ajánlott dózisa 90 µg/kg 2–3 óránként a vérzéskontroll eléréséig. Szöveti faktortól (TF) függetlenül az aktivált vérlemezék felszínéhez kötődve fokozza az FXa-képződést, ezzel helyreállítva a trombingeneráció propagációs fázisát, helyettesíti a VIII-as faktort a tenázkomplexben, így kialakul a trombinrobbanás. Növeli a maximálisan képződő trombin mennyiségét, valamint lerövidíti az ehhez szükséges időt [11]. Azonban szöveti faktoral komplexet képezve (TF-rhFVIIa) is kifejti hatását. A kialakult komplex aktiválja az FX-t, ami élettani úton szintén trombin képződéséhez vezet [12].

Szuszoktokog-alfa: rekombináns sertés-FVIII-koncentrátum (rpFVIII). A humán FVIII ellen termelődött antitestek még nagy koncentrációban sem gátolják, ezért nagyon hatékony. Kezdeti dózisa 200 U/kg, majd FVIII-monitorozás függvényében adandó. A cél az 50% feletti FVIII-aktivitás elérése [13].

Párhuzamos csoportos összehasonlítás a 'bypassing' szerek és az rpFVIII között nem érhető el, a regiszteradatok összehasonlításával azonban nem találtak különbséget sem hatékonyságban, sem biztonságosságban az egyes szerek között. A 2020. évi nemzetközi ajánlás megfelelőnek gondolja mindhárom szert első választás gyanánt [11]. A 'bypassing' szerek önálló alkalmazásuk során 80–90%-ban bizonyultak hatékonyak, de hatékonyságuk nem jósolható meg [14, 15, 16]. A kimutatott alacsony FVIII- és FVIII-inhibitor-szint nem korrelál a várható vérzés súlyosságával, és a 'bypassing' szerek hatékonyságának követésére sem alkalmasak, azonban előrevetítik az eradikációs kezelés sikerességét [14, 17–19]. A klinikai jelek és az ismételt hemoglobinn mérés ismeretében állapítható meg, hogy az alkalmazott terápia sikeres volt-e. Hatástalanság esetén ajánlott alternatív készítmény alkalmazása [20, 21]. Ha életveszélyes vérzés esetén az egyes szerek önállóan hatástalanok, akkor kombinációban való alkalmazásuk lehetséges, de ebben az esetben jelentős thromboemboliás rizikóval kell számolni [22, 23].

Következtetés

Az AHA ritka kórkép ugyan, de aneszteziológiai jelentőségét alátámasztja, hogy sokszor a perioperatív időszakban manifesztálódik, akár életveszélyes vérzés formájában. A ClotPro viszkoelasztikus tesztek mind az intenzív terápiában, mind a perioperatív szituációkban hasznosnak bizonyultak [24, 25]. Az általunk bemutatott esetben is segítettek a gyors, betegágy melletti méréssel a diagnózis mielőbbi felállításában. Felvetették a belső út súlyos faktorhiányát, ezt követően a speciális alvadási laborvizsgálatok segítettek a pontos diagnózis felállításában. A viszkoelasztometriás vizsgálatok további segítséget nyújtanak a vérzés okozta alvadási zavar kezelésében,



2. ábra

A szerzett haemophilia A kezelése

aPCC = aktivált protrombinkomplex-koncentrátum; rhFVIIa = rekombináns humán aktivált VII-es faktor; rpFVIII = rekombináns sertés (porcin) VIII-as faktor

ezáltal csökkenhet az allogén vérkészítmények használata, és megelőzhető az ebből fakadó esetleges mellékhatások. Tekintettel a specifikus labor diagnosztikai és kezelési igényekre, ezeket a betegeket erre specializált központban szükséges tovább kezelni. Esetünk felhívja továbbá a figyelmet az anamnézis fontosságára: amennyiben ez alapján véralvadási zavar merül fel, mindig szükséges mind a külső, mind a belső utat vizsgáló véralvadási teszt (INR, APTI és/vagy EX-teszt, IN-teszt) elvégzése.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása, illetve az ehhez kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: T. Gy.: Irodalomkutatás, a kézirat megírása, a beteg kezelése, viszkoelasztikus tesztek végzése. Z. I.: Irodalomkutatás, a kézirat megírása, a beteg kezelése. K. D.: A beteg kezelése, a kézirat elkészítése. F. J.: A kézirat szakmai véleményezése.

Érdekltség: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetüket fejezik ki az Észak-pesti Centrumkórház – Honvédkórházban működő Országos Haemophilia Központ munkatársainak a diagnózis felállításában, betegünk kezelésében nyújtott segítségükért.

Irodalom

- [1] Kovács A, Tajti B, Szoboszlai I, et al. Successful treatment of acquired haemophilia A. [A szerzett haemophilia A sikeres kezelése.] *Orv Hetil.* 2021; 162: 1977–1981. [Hungarian]
- [2] Collins PW. Treatment of acquired hemophilia A. *J Thromb Haemost.* 2007; 5: 893–900.
- [3] Al Hennawi AH, Al Masri MK, Bakir M, et al. Acquired hemophilia a post-COVID-19 vaccination: a case report and review. *Cureus* 2022; 14: e21909.
- [4] Radwi M, Farsi S. A case report of acquired hemophilia following COVID-19 vaccine. *J Thromb Haemost.* 2021; 19: 1515–1518.
- [5] Franchini M, Cappello E, Valdiserra G, et al. Investigating a signal of acquired hemophilia associated with COVID-19 vaccination: a systematic case review. *Semin Thromb Hemost.* 2023; 49: 15–26.
- [6] Sipos K. Dental management of patients with haemophilia. [Haemophiliás betegek fogorvosi ellátása.] *Orv Hetil.* 2022; 163: 943–951. [Hungarian]
- [7] 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.
- [8] Shaw E, Giddings JC, Peake IR, et al. Synthesis of procoagulant factor VIII, factor VIII related antigen and other coagulation factors by the isolated perfused rat liver. *Br J Haematol.* 1979; 41: 585–596.
- [9] Wolberg AS. Thrombin generation and fibrin clot structure. *Blood Rev.* 2007; 21: 131–142.
- [10] Hoffman M, Dargaud Y. Mechanisms and monitoring of bypassing agent therapy. *J Thromb Haemost.* 2012; 10: 1478–1485.
- [11] Giansily-Blaizot M, Schved JF. Recombinant human factor VIIa (rFVIIa) in hemophilia: mode of action and evidence to date. *Ther Adv Hematol.* 2017; 8: 345–352.
- [12] Brown SA, Barnes C, Curtin J, et al. How we use recombinant activated Factor VII in patients with haemophilia A or B complicated by inhibitors. *Intern Med J.* 2012; 42: 1243–1250.
- [13] Tiede A, Collins P, Knoebl P, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *Haematologica* 2020; 105: 1791–1801.
- [14] 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.
- [15] Zanon E, Pasca S, Santoro K, et al. Activated prothrombin complex concentrate (FEIBA®). *Br J Haematol.* 2019; 184: 853–855.
- [16] Ma AD, Kessler CM, Al-Mondhry HA, et al. Use of recombinant activated factor VII for acute bleeding episodes in acquired hemophilia: final analysis from the Hemostasis and Thrombosis Research Society Registry acquired hemophilia study. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2016; 27: 753–760.
- [17] Tiede A, Klamroth R, Scharf RE, et al. Prognostic factors for remission of and survival in acquired hemophilia A (AHA): results from the GTH-AH 01/2010 study. *Blood* 2015; 125: 1091–1097.
- [18] Collins P, Baudo F, Knoebl P, et al. Immunosuppression for acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *Blood* 2012; 120: 47–55.
- [19] Tiede A, Werwitzke S, Schar, RE. Laboratory diagnosis of acquired hemophilia A: limitations, consequences, and challenges. *Semin Thromb Hemost.* 2014; 40: 803–811.
- [20] Collins PW, Hirsch S, Baglin TP, et al. Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Blood* 2007; 109: 1870–1877.
- [21] Tiede A, Giangrande P, Teitel J, et al. Clinical evaluation of bleeds and response to haemostatic treatment in patients with acquired haemophilia: a global expert consensus statement. *Haemophilia* 2019; 25: 969–978.
- [22] Ingerslev J, Sørensen B. Parallel use of by-passing agents in haemophilia with inhibitors: a critical review. *Br J Haematol.* 2011; 155: 256–262.
- [23] Rota M, Cortesi PA, Crea R, et al. Thromboembolic event rate in patients exposed to anti-inhibitor coagulant complex: a meta-analysis of 40-year published data. *Blood Adv.* 2017; 1: 2637–2642.
- [24] Zatroch I, Smudla A, Babik B, et al. Procoagulation, hypercoagulation and fibrinolytic “shut down” detected with ClotPro viscoelastic tests in COVID-19 patients. [Procoagulatio, hypercoagulatio és fibrinolysis „shut down” kimutatása ClotPro® viszkoelasztikus tesztek segítségével COVID-19-betegekben.] *Orv Hetil.* 2020; 161: 899–907. [Hungarian]
- [25] Zatroch I, Dinya E, Fazakas J. New under the sun: ClotPro's ECA-test detects hyperfibrinolysis in a higher number of patients, more frequently and 9 min earlier. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2023; 34: 99–104.

(Fazakas János dr.,
Budapest, Pf. 2, 1428
e-mail: jancsidora@gmail.com)

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)