



ΓΕΝΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΥΠΟΥΡΓΕΙΟΥ ΥΓΕΙΑΣ

ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΗΣ
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΔΑΠΑΝΗΣ, ΤΗΝ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗ ΤΩΝ
ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΩΝ/ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ ΚΑΙ
ΤΗ ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΜΗΤΡΩΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

ΕΠΙΚΤΗΤΗ ΑΙΜΟΡΡΟΦΙΑ ΕΠΙΚΤΗΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ VON WILLEBRAND

2024

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

1. **ΓΡΟΥΖΗ ΕΛΙΣΑΒΕΤ (Συντονίστρια)**, Αιματολόγος, Συντονίστρια Διευθύντρια Ε.Σ.Υ. Ν.Υ. Αιμοδοσίας Γ.Α.Ο.Ν.Α. «Ο ΑΓΙΟΣ ΣΑΒΒΑΣ».
2. **ΒΑΣΙΛΑΚΟΠΟΥΛΟΣ ΘΕΟΔΩΡΟΣ**, Αιματολόγος, Καθηγητής Αιματολογίας Ε.Κ.Π.Α., Αιματολογική Κλινική Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
3. **ΒΟΥΛΓΑΡΕΛΗΣ ΜΙΧΑΗΛ**, Καθηγητής Παθολογικής Φυσιολογίας-Αιματολογίας Ε.Κ.Π.Α., Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
4. **ΔΗΜΟΥ ΜΑΡΙΑ**, Αιματολόγος, Ακαδημαϊκός Υπότροφος, Αιματολογική Κλινική Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
5. **ΚΑΤΣΑΡΟΥ ΟΛΓΑ**, Διευθύντρια ΕΣΥ, Παθολόγος- Ιατρείο Αιμόστασης, Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
6. **ΚΑΤΤΑΜΗΣ ΑΝΤΩΝΙΟΣ**, Παιδίατρος, Καθηγητής Παιδιατρικής Αιματολογίας – Ογκολογίας (ΚΕΘ), Α΄ Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών Γ.Ν. Παίδων «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ».
7. **ΚΟΥΡΑΚΗ ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ**, Αιματολόγος, Διευθύντρια Ε.Σ.Υ., Αιματολογικό Τμήμα Παθολογικής Κλινικής Π.Γ.Ν. Πατρών «ΠΑΝΑΓΙΑ Η ΒΟΗΘΕΙΑ», Υπεύθυνη Μονάδας Μεσογειακής Αναιμίας και Αιμοσφαιρινοπαθειών.
8. **ΚΩΣΤΕΛΙΔΟΥ ΘΕΟΔΩΡΑ**, Διευθύντρια Μονάδας Αιμοδοσίας, Κλινικής Αιματολογίας, Πήξης-Αιμόστασης, Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο (Ω.Κ.Κ.).
9. **ΜΠΑΛΤΑΔΑΚΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ**, Αιματολόγος, Διευθυντής Αιματολογικής/Λεμφωμάτων Κλινικής και Μονάδας Μ.Μ.Ο. Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ».
10. **ΠΑΓΩΝΗ ΜΑΡΙΑ**, Αιματολόγος, Διευθύντρια Αιματολογικής-Λεμφωμάτων Κλινικής και Μονάδας Μ.Μ.Ο. Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ».
11. **ΠΑΝΑΓΙΩΤΙΔΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ**, Καθηγητής Αιματολογίας, Ε.Κ.Π.Α., Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
12. **ΠΛΑΤΑ ΕΛΕΝΗ**, Αιματολόγος, Διευθύντρια Ε.Σ.Υ., Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
13. **ΣΑΚΕΛΛΑΡΗ ΙΩΑΝΝΑ**, Αιματολόγος, Διευθύντρια Αιματολογική Κλινική – Μονάδα Μ.Μ.Ο. Γ.Ν.Θ. «Γ.ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ».
14. **ΣΠΥΡΙΔΩΝΙΔΗΣ ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ**, Αιματολόγος, Καθηγητής Αιματολογίας, Πανεπιστημίου Πατρών.
15. **ΤΕΡΠΟΣ ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ**, Αιματολόγος, Καθηγητής Αιματολογίας, Θεραπευτική Κλινική Ε.Κ.Π.Α. Γ.Ν.Α. «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ».
16. **ΤΣΙΡΙΓΩΤΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ**, Αιματολόγος, Αναπληρωτής Καθηγητής Αιματολογίας Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α., Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ».
17. **ΘΗΡΑΙΟΣ ΕΛΕΥΘΕΡΙΟΣ**, Γενικός/Οικογενειακός Ιατρός, Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Κ.Υ. Βάρης, Προϊστάμενος Γενικής Διεύθυνσης ΟΔΙΠΥ Α.Ε., Γενικός Γραμματέας της Ιατρικής Εταιρείας Αθηνών.
18. **ΜΗΤΡΟΥ ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ**, Ειδικός Παθολόγος - Διαβητολόγος, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών, Προϊσταμένη Αυτοτελούς Τμήματος Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων και Μητρώων Ασθενών του Υπουργείου Υγείας.

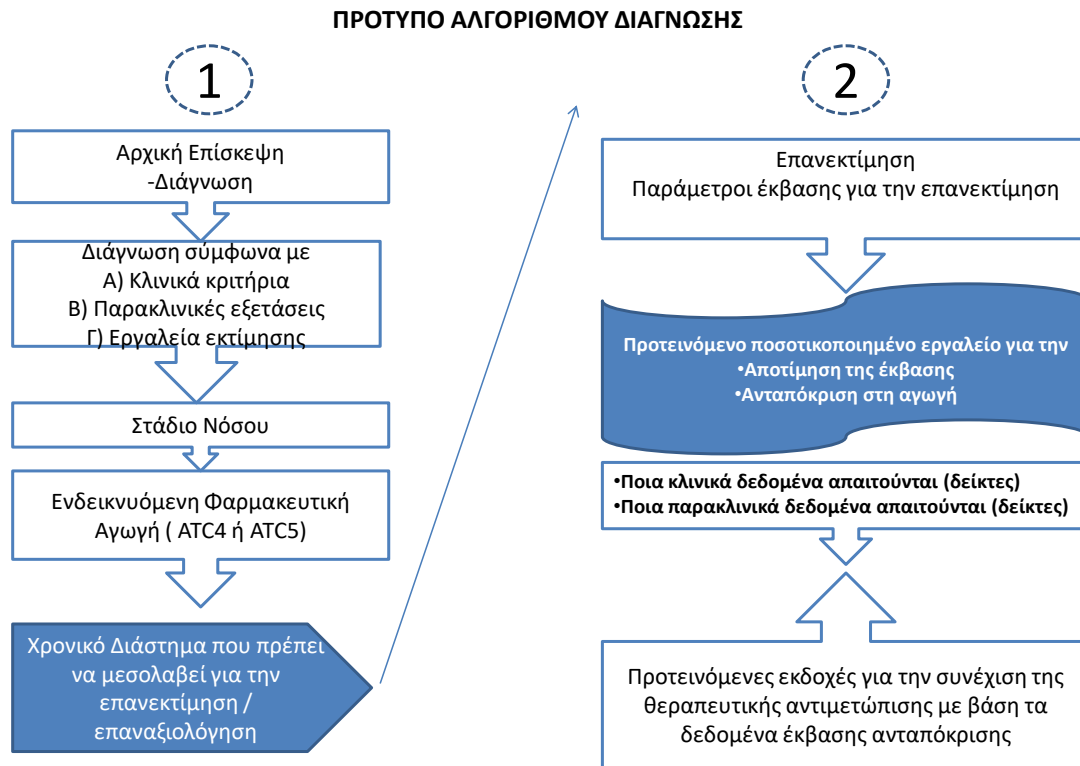
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΙ ΣΥΝΕΡΓΑΤΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΓΓΡΑΦΗ ΤΟΥ ΠΑΡΟΝΤΟΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ

Νομικού Ευφροσύνη, Αιματολόγος, Διευθύντρια, Επιστημονική Υπεύθυνη, Νοσοκομειακή Υπηρεσία Αιμοδοσίας- Κέντρο Αιμορροφιλικών Γ.Ν. “Ιπποκράτειο”.

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ

Τσαπαρίκου Δήμητρα, ΤΕ Επισκεπτριών Υγείας, Αυτοτελές Τμήμα Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων και Μητρώων Ασθενών.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ



Σχετικά με την ανάπτυξη των θεραπευτικών αιματολογικών πρωτοκόλλων έχει ληφθεί υπόψη

- η κατηγοριοποίηση των θεραπευτικών σχημάτων ή θεραπευτικών συνδυασμών σε νεοδιαγνωσθέν νόσημα/νεόπλασμα
- η κατηγοριοποίηση των θεραπευτικών σχημάτων ή θεραπευτικών συνδυασμών σε υποτροπιάζον ή ανθεκτικό νόσημα/νεόπλασμα

με βάση αρχικά κριτήρια (εγκεκριμένες ενδείξεις, αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα, αποζημίωση φαρμακευτικού κόστους) και με αναφορά σε δοσολογικά σχήματα, θεραπευτικούς κύκλους, διάρκεια θεραπείας και επαναληπτικότητα κύκλων, με συνοδά κριτήρια ένταξης/αποκλεισμού/αποτυχίας αγωγής.

Ειδικότερα, στην κατηγοριοποίηση των θεραπευτικών σχημάτων, συνεκτιμήθηκαν στη διαμόρφωσή τους:

- θεραπευτικά σχήματα που έχουν ήδη έγκριση στην αναφερόμενη γραμμή θεραπείας, τεκμηριωμένο σημαντικό κλινικό όφελος έναντι άλλων θεραπευτικών

- σχημάτων, περιγράφονται στις διεθνείς οδηγίες με σημαντικό βαθμό τεκμηρίωσης και κατά συνέπεια αποζημιώνονται από τον ασφαλιστικό φορέα
- Θεραπευτικά σχήματα που έχουν ήδη έγκριση στην αναφερόμενη γραμμή θεραπείας, τεκμηριωμένο σημαντικό κλινικό όφελος έναντι άλλων θεραπευτικών σχημάτων όπως καταδεικνύεται από πολυκεντρικές μελέτες ιδιαίτερης βαρύτητας αλλά που χρειάζονται μεγαλύτερο διάστημα παρακολούθησης για να επιδείξουν πλεονέκτημα συνολικής επιβίωσης, περιγράφονται στις διεθνείς οδηγίες με σημαντικό βαθμό τεκμηρίωσης και κατά συνέπεια αποζημιώνονται από τον ασφαλιστικό φορέα (σε αναμονή της επαναξιολόγησης της συνολικής αξίας των όψιμων δεδομένων τους)
 - Θεραπευτικά σχήματα που έχουν ήδη έγκριση στην αναφερόμενη γραμμή θεραπείας, αλλά είτε ωφελούν συγκεκριμένες ομάδες ασθενών, είτε έχουν περιορισμένο όφελος/ ή και σημαντική τοξικότητα έναντι άλλων εγκεκριμένων θεραπευτικών σχημάτων που επίσης αποζημιώνονται και που στις διεθνείς οδηγίες ενδεχομένως περιγράφονται με λιγότερο σημαντικό βαθμό τεκμηρίωσης.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΓΙΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΠΙΚΤΗΤΗΣ ΑΙΜΟΡΡΟΦΙΛΙΑΣ ΚΑΙ ΕΠΙΚΤΗΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ VON WILLEBRAND

ICD-10:

- D68.31 Αιμορραγική διάθεση που οφείλεται στην αύξηση των αντισωμάτων έναντι του παράγοντα VIII
- D68.32 Αιμορραγική διάθεση που οφείλεται στην αύξηση των αντισωμάτων έναντι άλλων παραγόντων πήξης
 - Αύξηση του(των):
 - αντισωμάτων έναντι του παράγοντα Von-Willebrand

A. ΕΠΙΚΤΗΤΗ ΑΙΜΟΡΡΟΦΙΛΙΑ

ΓΕΝΙΚΑ

Οι επίκτητες Αιμορροφιλίες αποτελούν σπάνιες, αλλά απειλητικές για τη ζωή αιμορραγικές διαταραχές που απαιτούν έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία από Αιματολόγους. Χαρακτηρίζονται από αιφνίδια έναρξη αιμορραγικών εκδηλώσεων, ενίοτε απειλητικών για την ζωή, σε ασθενή με αρνητικό ιστορικό αιμορραγίας και αρνητικό οικογενειακό ιστορικό αιμορραγίας που προκαλείται από αυτοαντισώματα έναντι ενός παράγοντα πήξης.

Η συνηθέστερη μορφή (>90% των περιπτώσεων) είναι η Επίκτητη Αιμορροφιλία Α (Acquired hemophilia A, AHA), η οποία χαρακτηρίζεται από την παρουσία αυτοαντισωμάτων έναντι του παράγοντα VIII (FVIII). Σπανιότερα τα αυτοαντισώματα μπορεί να κατευθύνονται έναντι άλλου παράγοντα πήξης συμπεριλαμβανομένων των FVII και FV. Η AHA μπορεί να εμφανιστεί σε συνδυασμό με αυτοάνοσα νοσήματα, κακοήθη νοσήματα, λήψη φαρμάκων, λοιμώξεις ή κατά την λοχεία. Ωστόσο στο 50%-60% των περιπτώσεων, δεν βρίσκεται κανένας αιτιολογικός παράγοντας. Η επίπτωσή της εκτιμάται σε 1-4 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο, η οποία βαίνει αυξανόμενη. Οι συνήθεις αιμορραγίες αφορούν το δέρμα και τους βλεννογόνους, μύες και μαλακούς ιστούς, ενώ τα αίμαθρα που τυπικά εμφανίζονται στην συγγενή Αιμορροφιλία, σπανίζουν. Αν και η πλήρης ύφεση επιτυγχάνεται σε περίπου 50% των ασθενών που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική θεραπεία πρώτης γραμμής, οι περισσότεροι ασθενείς (80%) τελικά φθάνουν σε πλήρη ύφεση μετά από διάμεσο χρονικό διάστημα 10 εβδομάδων. Μετά τη διακοπή της ανοσοκαταστολής, περίπου το 25% των ασθενών υποτροπιάζουν. Στην εγκυμοσύνη ο κίνδυνος υποτροπής είναι περίπου 22% σε επόμενες εγκυμοσύνες. Η θνητότητα υπερβαίνει το 20%, και οφείλεται κυρίως είτε σε λοιμώξεις που σχετίζονται με ανοσοκατασταλτική θεραπεία (περίπου 20% των θανάτων) ή το υποκείμενο νόσημα (κακοήθεια).

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση βασίζεται στην παράταση του χρόνου ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (activated partial thromboplastin time, aPTT) με φυσιολογικές τις υπόλοιπες δοκιμασίες ανίχνευσης της αιμόστασης [χρόνος προθρομβίνης (prothrombin time, PT), Ινωδογόνο].

Επιβεβαιώνεται με την δοκιμασία μείξης με φυσιολογικό πλάσμα κατόπιν επώασης στους 37° C επί 2 ώρες, η οποία αδυνατεί να διορθώσει την παράταση, καταδεικνύοντας την παρουσία ανασταλτή της πήξης. Ο τίτλος του ανασταλτή υπολογίζεται με την δοκιμασία Bethesda και εκφράζεται σε BU/ml. Η διάγνωση επισφραγίζεται με την μέτρηση των επιπέδων του παράγοντα FVIII, που είναι ελαττωμένα.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Αποσκοπεί αφενός στην αντιμετώπιση των αιμορραγικών επεισοδίων και αφετέρου στην εξάλειψη του ανασταλτή (μακροχρόνια θεραπεία).

Α σκέλος: Αντιμετώπιση αιμορραγίας

Χρησιμοποιούνται παράγοντες παράκαμψης (bypassing agents)

- Ανασυνδυσασμένος ενεργοποιημένος παράγων FVIIa (r-FVIIa) σε δόση 90μg/Kg ανά 2-3 ώρες έως ότου επιτευχθεί αιμόσταση. Τα μεσοδιαστήματα και οι δόσεις μπορεί να τροποποιηθούν αναλόγως της βαρύτητας της αιμορραγίας αλλά και του θρομβωτικού κινδύνου του ασθενούς (απαιτείται εξατομίκευση).
- Εναλλακτικά μπορεί να χορηγηθεί ενεργοποιημένο προθρομβινικό σύμπλεγμα (aPCC –FEIBA) σε δόση 50-100 IU/Kg ανά 8-12 ώρες. Ομοίως οι δόσεις δύναται να τροποποιηθούν (εξατομίκευση).
- Η χορήγηση των παραγόντων παράκαμψης (r-FVIIa) συνιστάται επίσης προφυλακτικά πριν από επεμβατική μέθοδο.
- Άλλοι ανασυνδυσασμένοι ή πλασματικοί παράγοντες καθώς και η δεσμοπρεσίνη (DDAVP) δεν συνιστώνται, παρά μόνο αν δεν είναι διαθέσιμοι οι παράγοντες παράκαμψης.
- * Το μονοκλωνικό αντίσωμα **emicizumab**, είναι εγκεκριμένο και χρησιμοποιείται ως προφυλακτική θεραπεία ασθενών με κληρονομική αιμορροφιλία A με ή χωρίς ανασταλτές. Επί του παρόντος δεν έχει επίσημη ένδειξη στην ΑΗΑ, αλλά έχει χρησιμοποιηθεί με καλά αποτελέσματα σε πολλές περιπτώσεις ασθενών και σε αρκετές σειρές. Β σκέλος: Εξάλειψη ανασταλτή

Συνιστάται όλοι οι ασθενείς με επίκτητη Αιμορροφιλία άμεσα να ξεκινήσουν ανοσοκατασταλτική αγωγή.

- Θεραπεία πρώτης γραμμής: κορτικοστεροειδή 1mg/Kg/ημέρα για 4-6 εβδομάδες, μόνα ή σε συνδυασμό με κυκλοφωσφαμίδη 1.5-2mg/ Kg /ημέρα για μέγιστο έως 6 εβδομάδες.
- Θεραπεία δεύτερης γραμμής: Σε περίπτωση αποτυχίας ή σοβαρών αντενδείξεων της θεραπείας πρώτης γραμμής, συνιστάται αγωγή με αντι-CD20 μονοκλωνικό αντίσωμα (rituximab). Δύναται να χρησιμοποιηθεί μόνο ή σε συνδυασμό με άλλα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, σε δόση 375mg/m² ανά εβδομάδα επί 4 εβδομάδες.
- Σε ανθεκτικούς στην θεραπεία ανασταλτές δύναται να χρησιμοποιηθούν διάφοροι συνδυασμοί ανοσοκατασταλτικών και κυτταροτοξικών φαρμάκων όπως: βινκριστίνη, κυκλοσπορίνη, αζαθειοπρίνη, tacrolimus, mycophenolate mofetil (CellCept), sirolimus.

Παρακολούθηση ασθενών με επίκτητη αιμορροφιλία

- Μέτρηση παραγόντων πήξης και τίτλου ανασταλή ανά εβδομάδα κατά τη διάρκεια της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας και επί πλήρους ανταπόκρισης παρακολούθηση ανά 6μηνο.

B. ΕΠΙΚΤΗΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ VON WILLEBRAND

ΓΕΝΙΚΑ

Το επίκτητο σύνδρομο von Willebrand (Acquired von Willebrand syndrome, AVWS) είναι εξαιρετικά σπάνιο. Εκδηλώνεται ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους ασθενείς με ήπιες αιμορραγικές εκδηλώσεις.

Το AVWS προκαλείται από διάφορους μηχανισμούς. Οι σημαντικότεροι, παρεμβαίνουν μέσω αυξημένης κάθαρσης του παράγοντα vW (vWF), μέσω δημιουργίας ειδικών ή μη ειδικών αυτοαντισώματων που σχηματίζουν κυκλοφορούντα ανοσοσυμπλέγματα, μέσω προσρόφησης του από τα κακοήθη ή άλλα κύτταρα, μέσω αποδόμησης λόγω αυξημένης διατμητικής τάσης (shear stress) από την μεταλλοπρωτεάση ADAMTS13, και μέσω αυξημένης πρωτεολυτικής δραστηριότητας. Σε ασθενείς με λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα, συμπεριλαμβανομένων των πλασματοκυτταρικών δυσκρασιών, διάφοροι μηχανισμοί μπορεί να οδηγήσουν σε AVWS, αλλά σε κανέναν από αυτούς τους ασθενείς δεν βρέθηκαν αυτοαντισώματα έναντι του vWF. Σε πολύ λίγους ασθενείς έχει περιγραφεί ότι το AVWS προκαλείται από μειωμένη σύνθεση του vWF (π.χ. υποθυρεοειδισμός), διάσπαση του vWF με τη μεσολάβηση πλασμίνης που σχετίζεται με υπερινωδύλωση, ή από άλλον άγνωστο μηχανισμό (νόσος αποθήκευσης γλυκογόνου, φάρμακα).

Το AVWS σχεδόν πάντα σχετίζεται με υποκείμενο νόσημα. Η πλειοψηφία των περιπτώσεων έχουν συνδεθεί με λεμφοϋπερπλαστικά ή άλλα αιματολογικά νοσήματα

όπως τα μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα, κακοήθειες, αυτοάνοσα νοσήματα, καρδιολογικές παθήσεις, λοιμώξεις, υποθυρεοειδισμός και ορισμένα φάρμακα. Οι περισσότερες περιπτώσεις εμφανίζονται σε μεγάλη ηλικία (διάμεση τιμή 62 έτη) κυρίως σε ασθενείς με καρδιαγγειακό νόσημα, κακοήθεια ή λεμφοϋπερπλαστικό νόσημα καθώς και σε περιπτώσεις μονοκλωνικής γαμμαπάθειας ακαθόριστης σημασίας (MGUS), (Πίνακας 1). Περίπου το ήμισυ των ασθενών έχουν μια λεμφοϋπερπλαστική διαταραχή, το 20% μια καρδιαγγειακή αιτία, συμπεριλαμβανομένης της στένωσης της αορτής και των συσκευών υποβοήθησης της αριστερής κοιλίας (Left Ventricle Assist Device, LVAD), 15% μυελοϋπερπλαστικό νεόπλασμα (κυρίως ιδιοπαθή θρομβοκυττάρωση), ενώ έχουν περιγραφεί και διάφορα λιγότερο συχνά εμφανιζόμενα αίτια.

Ειδικότερα το AVWS από τα μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα (MYN) σχετίζεται κυρίως με αληθή πολυκυτταραιμία και ιδιοπαθή θρομβοκυτταραιμία, αλλά μπορεί να εμφανισθεί και σε πρωτοπαθή μυελοϊνώση και χρόνια μυελογενή λευχαιμία, καθώς και σε οξεία λευχαιμία. Παρότι οι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση αιμορραγίας στα MYN δεν είναι απολύτως καθορισμένοι, οι περισσότερες ανασκοπήσεις καταλήγουν στο ότι ο πολύ υψηλός αριθμός αιμοπεταλίων ($>1500 \times 10^9/L$) είναι σημαντικός παράγοντας κινδύνου. Σύμφωνα με μελέτες υπάρχει αντίστροφη σχέση μεταξύ του αριθμού των αιμοπεταλίων και του λόγου vWF: RCo/Ag ή vWF: CB/Ag σε ασθενείς με MYN. Ωστόσο στην προοπτική σειρά των Mohri et al αλλά και σε πιο πρόσφατες σειρές, ο διάμεσος αριθμός αιμοπεταλίων των ασθενών με MYN και AVWS ήταν μόνο $638 \times 10^9/L$ (εύρος, $120-1305 \times 10^9/L$), γεγονός που υποδηλώνει ότι πρόσθετοι παράγοντες κινδύνου, όπως οι λειτουργικές διαταραχές των αιμοπεταλίων, συμβάλλουν στην αιμορραγία. Ως εκ τούτου συνιστάται από αρκετούς ερευνητές οι ασθενείς με MYN και αιμορραγία να ελέγχονται τόσο για AVWS όσο και για λειτουργικές διαταραχές των αιμοπεταλίων (βλέπε κεφάλαιο: Ph- Μυελοϋπερπλαστικά Νεοπλάσματα). Παράλληλα οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν και αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης που μπορεί να αυξηθεί περαιτέρω από την εφαρμοζόμενη θεραπεία για την αιμορραγία.

Αρκετές καρδιαγγειακές διαταραχές (όπως συγγενείς καρδιοπάθειες, προσθετικές βαλβίδες και ενδοκαρδιακές συσκευές) έχουν συσχετιστεί με AVWS. Περίπου 20% των ενηλίκων με συγγενείς καρδιακές παθήσεις έχουν AVWS που οφείλεται στην ελάττωση των πολυμερών του vWF υψηλού μοριακού βάρους, ως αποτέλεσμα αυξημένης διατμητικής τάσης (shear stress) και της επακόλουθης αποδόμησής τους, όπως επίσης και σε ευκολότερη πρωτεόλυση από το ένζυμο ADAMTS13. Λόγω της αύξησης της εμφύτευσης μόνιμων LVADs και της χρήσης μεβρανών εξωσωματικής οξυγόνωσης με μεμβράνη, ο επιπολασμός του AVWS αυξάνεται. Τα καρδιαγγειακά αίτια αντιπροσωπεύουν έως και το 40% των διαγνωσμένων σήμερα aVWS, όπως αναφέρεται σε πρόσφατες ανασκοπήσεις. Το AVWS που σχετίζεται με LVAD παρατηρείται κυρίως με συσκευές πρώτης και δεύτερης γενιάς, και σε μικρότερο βαθμό με τρίτης γενιάς.

Ιδιαίτερη νοσολογική οντότητα αποτελεί το σύνδρομο Heyde που περιλαμβάνει την εμφάνιση σε ηλικιωμένα άτομα γαστρεντερικής αιμορραγίας σε συνδυασμό με στένωση της αορτής λόγω ασβέστωσης, και οφείλεται σε απώλεια των μεγάλων πολυμερών του παράγοντα vWF λόγω της διατμητικής τάσης (shear stress) και της διάσπασης του vWF από την μεταλλοπρωτεϊνάση ADAMTS13. Η ταυτόχρονη παρουσία αγγειοδυσπλασιών δεν είναι πλήρως κατανοητή, αλλά μπορεί να οφείλεται σε ένα συνδυασμό της φυσιολογικής γήρανσης του αγγείου και της βλάβης των αιμοπεταλίων, παραγόντων απαραίτητων για τη διατήρηση του αγγειακού ενδοθηλίου. Τα συμπτώματα αιμορραγίας υποχωρούν συνήθως μετά την αντικατάσταση της βαλβίδας.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Ανάλογα με την παθοφυσιολογία του συνδρόμου, οι περισσότερες περιπτώσεις AVWS μιμούνται συγγενή νόσο von Willebrand (vWD) τύπου 1 ή 2A. Η διάγνωση του βασίζεται στο ιστορικό του ασθενούς, στην έλλειψη οικογενειακού ιστορικού αιμορραγικής νόσου και στην εργαστηριακή αξιολόγηση των παραμέτρων του vWF. Η εργαστηριακή διάγνωση είναι δύσκολη γι' αυτό και απαιτείται η συνδρομή εξειδικευμένου εργαστηρίου αιμόστασης. Οι εξετάσεις διαλογής για την πρωτογενή και δευτερογενή αιμόσταση είναι παθολογικές. Ο χρόνος σύγκλεισης που μετράται με τη χρήση του αναλυτή PFA100 είναι παρατεταμένος και ο APTT είναι επίσης συχνά παρατεταμένος. Η δοκιμασία ανάμιξης 1:1 με φυσιολογικό πλάσμα δείχνει ομαλοποίηση του APTT, διότι σε αντίθεση με την AHA, δεν υπάρχει υπέρβαση αναστολής έναντι του FVIII.

Τα αποτελέσματα των εργαστηριακών εξετάσεων για το AVWS είναι παρόμοια με αυτά της vWD και μπορεί να περιλαμβάνουν μειωμένες τιμές του vWF: Ag, του vWF: RCo και του FVIII: C, (βλέπε πρωτόκολλο: Νόσος von Willebrand). Η ανάλυση των πολυμερών του vWF μπορεί να είναι φυσιολογική, αλλά ενδέχεται να απουσιάζουν τα υψηλού μοριακού βάρους πολυμερή (HMWM), εικόνα παρόμοια με αυτή της vWD τύπου 2A.

Όπως ήδη αναφέρθηκε τα αυτοαντισώματα παίζουν ρόλο στην παθογένεση ορισμένων ασθενών με AVWS, ιδιαίτερα σε εκείνους με λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα. Σε αντίθεση με την AHA η οποία οφείλεται σε εξουδετερωτικά αυτοαντισώματα κατά του FVIII, στο AVWS τα αυτοαντισώματα μπορεί να προκαλέσουν δομικές ή λειτουργικές διαταραχές του vWF, είτε παρεμβαίνοντας στα αιμοπετάλια ή στη δέσμευση του vWF με το κολλαγόνο, ή στην αύξηση της κάθαρσης του vWF από πλάσμα. Μόνο το 20% των ασθενών με AVWS έχουν αυτοαντισώματα κατά του vWF, γεγονός που υποδηλώνει ότι οι διαθέσιμες μέθοδοι μπορεί να μην είναι επαρκώς ευαίσθητες για την ανίχνευση των αντισωμάτων ή ότι το AVWS μπορεί να μην έχει πάντα αυτοάνοση βάση. Παρ' όλα αυτά, η παρουσία αντι-vWF αυτοαντισωμάτων σε συνδυασμό με αιμορραγική διάθεση καθυστερημένης έναρξης, αρνητικό οικογενειακό ιστορικό αιμορραγίας, εργαστηριακά ευρήματα που μιμούνται τη vWD και ύπαρξη υποκείμενης νόσου που συνήθως σχετίζεται με AVWS, ενισχύουν περαιτέρω την διάγνωση του AVWS. Επιπλέον, η παρακολούθηση των επιπέδων των αυτοαντισωμάτων μπορεί να βοηθήσει στην παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας. Την τελευταία δεκαετία έχουν αναπτυχθεί δοκιμασίες ELISA με υψηλή ειδικότητα που είναι χρήσιμες στην διάγνωση.

Σε ασθενείς με MYN που εμφανίζουν αιμορραγικές εκδηλώσεις ή είναι ασυμπτωματικοί και έχουν υψηλό αριθμό αιμοπεταλίων ($>1.000 \times 10^9/L$) προτείνεται μέτρηση του vWF: Ag, του vWF: RCo και του FVIII: C για τη διάγνωση του AVWS, ενώ διακόπτεται ή δεν συνιστάται η λήψη ασπιρίνης αντίστοιχα (βλέπε πρωτόκολλο: Ph- Μυελοϋπερπλαστικά Νεοπλάσματα).

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η θεραπεία της αιμορραγίας ποικίλλει ανάλογα με τη σοβαρότητά της, την αναστρεψιμότητα της υποκείμενης αιτίας και άλλες συνυπάρχουσες αιμοστατικές διαταραχές (για τις οποίες θα πρέπει να χορηγηθεί η κατάλληλη θεραπεία). Για την πιο σοβαρή αιμορραγία, τα συμπυκνώματα του παράγοντα von Willebrand (VWF)

χρησιμοποιούνται μόνο τους ή σε συνδυασμό με άλλες μεθόδους που συνοψίζονται στον πίνακα 2. Αναλυτικότερα:

- Η χορήγηση **ενδοφλέβιας ανοσοσφαιρίνης** (1 g/kg /ημέρα για 2 ημέρες ή 0,4 g/kg/ημέρα για 5 ημέρες) διορθώνει τις εργαστηριακές ανωμαλίες μέσα σε 24-48 ώρες και βελτιώνει τα συμπτώματα αιμορραγίας σε περίπτωση υποκείμενου IgG-MGUS (αλλά όχι σε IgM-MGUS), καθώς και σε AVWS άλλης ανοσολογικής αιτίας. Οι εγχύσεις ανοσοσφαιρίνης μπορεί να έχουν άμεσο θεραπευτικό αποτέλεσμα. Η κλινική ανταπόκριση διαρκεί περίπου για 21 ημέρες και η περιοδική επαναχορήγηση μπορεί να οδηγήσει σε παρατεταμένη ανταπόκριση. Η χορήγηση πρεδνιζόνης, άλλων ανοσοκατασταλτικών και Rituximab επίσης έχουν περιγραφεί στη βιβλιογραφία με ποικίλα αποτελέσματα.
- Σε ασθενείς με AVWS που σχετίζεται με IgM-MGUS, η IVIG δεν είναι χρήσιμη και η θεραπεία συνίσταται σε συμπυκνώματα παραγόντων για να σταματήσει η αιμορραγία και πλασμαφαίρεση για τη μείωση της IgM M-πρωτεΐνης.
- Η αποτελεσματικότητα της χορήγησης **παράγοντα vWF/FVIII πλασματικής προέλευσης** είναι περιορισμένη, καθότι αυτός υπόκειται επίσης στον υφιστάμενο μηχανισμό καταστροφής. Σε περίπτωση καρδιολογικής επέμβασης χορηγείται άμεσα προεγχειρητικά εξωγενής παράγοντας vWF για την πρόληψη της αιμορραγίας, αλλά λόγω αυξημένης κάθαρσης του παράγοντα, συνήθως χρειάζεται επαναχορήγηση της δόσης. Η κατάσταση υποτροπιάζει σε περίπτωση υποτροπής της καρδιακής ανωμαλίας.
- Πρέπει να επισημανθεί ότι η θεραπεία των AVWS και η αντιμετώπιση των αιμορραγικών εκδηλώσεων εξαρτάται από το είδος της υποκείμενης διαταραχής. Όπως προαναφέρθηκε, η χορήγηση εξωγενούς παράγοντα vWF/FVIII αλλά και **δεσμοπρεσίνης (DDAVP)** έχει δειχθεί ότι έχουν περιορισμένη αιμοστατική αποτελεσματικότητα στις περιπτώσεις ελάττωσης vWF λόγω καταστροφής. Αντιθέτως η θεραπεία υποκατάστασης είναι αποτελεσματική σε περίπτωση μειωμένης σύνθεσης του παράγοντα vWF. Σε σοβαρές αιμορραγικές περιπτώσεις, που δεν απαντούν στις παραπάνω θεραπείες έχει αναφερθεί η χρήση του ανασυνδυασμένου ενεργοποιημένου παράγοντα VII (r-FVIIa).
- Σε ασθενείς με MYN η κυτταρομειωτική θεραπεία έχει δειχθεί ότι έχει ως αποτέλεσμα τη βελτίωση του AVWS, και θα πρέπει να αποτελεί επιλογή σε ασθενείς με αιμορραγία. Συνήθως, όμως δεν είναι άμεσα αποτελεσματική και μπορεί να απαιτούνται επιπλέον θεραπείες σε ασθενείς που αιμορραγούν ενεργά. Θεωρητικά το DDAVP θα πρέπει να είναι η προτιμώμενη θεραπεία, επειδή ο vWF που απελευθερώνεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα περιέχει πολύ υψηλού μοριακού βάρους πολυμερή, μεγαλύτερα από εκείνα που περιέχονται στα σκευάσματα vWF. Ωστόσο, το DDAVP μπορεί να αποτύχει σε καταστάσεις οξείας αιμορραγία εξαιτίας της ταχυφυλαξίας ή εάν η κινητοποίηση του vWF από τη δεξαμενή αποθήκευσης του ενδοθηλίου έχει ήδη γίνει μέσω άλλων μηχανισμών. Τα αναφερόμενα ποσοστά επιτυχίας του DDAVP σε ασθενείς με MYN και μεγάλη αιμορραγία ανέρχονται στο 21%. Για τα σκευάσματα του vWF επίσης δεν αναφέρονται υψηλότερα ποσοστά επιτυχίας, αλλά σύμφωνα με ορισμένους ειδικούς υψηλότερες δόσεις των σκευασμάτων αυτών (π.χ. 50 IU/kg 2 ή 3 φορές ημερησίως) οδηγούν σε καλύτερα

αποτελέσματα. Εναλλακτικά, σε σοβαρή αιμορραγία ανθεκτική στις άλλες μορφές θεραπείας μπορεί να χορηγηθεί ο r-FVIIa.

- Αναφορικά με την αντιμετώπιση του θρομβωτικού κινδύνου σε αυτούς τους ασθενείς, συνιστάται πρωτογενής προφύλαξη με ασπιρίνη γενικά στην πολυκυτταραιμία και στην ιδιοπαθή θρομβοκυττάρωση, εκτός αν αντενδείκνυται. Οι κύριες αντενδείξεις είναι η δυσανεξία και η αιμορραγία, ενώ τεκμηριωμένο AVWS σε ασθενείς χωρίς αιμορραγία πρέπει να θεωρείται επίσης αντένδειξη.
- Σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με πολύ υψηλό αριθμό αιμοπεταλίων ($>1500 \times 10^9/L$), όπου φαίνεται ότι το AVWS είναι συχνό, συνιστάται η έναρξη της ασπιρίνης να αναβάλλεται μέχρις ότου τα αιμοπετάλια φθάσουν $<1000 \times 10^9/L$ μετά από κυτταρομειωτική θεραπεία.
- Εάν σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με AVWS εμφανιστεί θρομβοεμβολικό επεισόδιο συνήθως χορηγούμε αντιθρομβωτικά φάρμακα όπως και στον γενικό πληθυσμό. Αυτό περιλαμβάνει τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα για τα αρτηριακά συμβάντα και αντιπηκτικά για τα φλεβικά συμβάντα. Σε περίπτωση ταυτόχρονης εμφάνισης θρομβωτικού και αιμορραγικού επεισοδίου, η επιλογή και η δοσολογία των φαρμάκων εξατομικεύεται, με γνώμονα την αποφυγή κατά το δυνατόν φαρμάκων με μεγάλη θρομβογόνο δράση και τη χορήγηση αντιθρομβωτικών στην ένταση που απαιτείται αλλά να είναι ανεκτή.

Πίνακας 1. Νοσήματα και καταστάσεις που συνδέονται με την εμφάνιση AVWS.

Νοσήματα	
Νεοπλασματικά νοσήματα	Αιματολογικά: MGUS, Πολλαπλό Μ\μυέλωμα, Μακροσφαιριναιμία Waldenstrom, Χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία, Τριχωτή λευχαιμία, Λεμφώματα, Ιδιοπαθής θρομβοκυττάρωση, Αληθής πολυκυτταραιμία, Χρόνια μυελογενής λευχαιμία, Συμπαγείς όγκοι: Όγκος Wilm's, Αδενοκαρκίνωμα πνεύμονα και ουροδόχου κύστεως
Αυτοάνοσα νοσήματα	Συστηματικός ερυθματώδης λύκος, Αυτοάνοσες θυρεοειδοπάθειες, Νοσήματα συνδετικού ιστού, GvHD
Φάρμακα	Αντιβιοτικά (γριζεοφουλβίνη, σιπροφλοξασίνη), Αντιεπιληπτικά (βαλπροϊκό οξύ), Παράγοντες διατήρησης ενδαγγειακού όγκου [plasma volume expander (HES)]
Άλλα	Καρδιοπάθειες (Στένωση αορτής, Συγγενείς καρδιοπάθειες, Πρόπτωση μιτροειδούς, LVAD), Λοιμώξεις (Ιοί, Παράσιτα), Ουραιμία, Αγγειοδυσπλασία γαστρεντερικού, Διαβήτης

Conditions

Πίνακας 2. Θεραπείες για το AVWS

Θεραπείες	Δόση	Σχόλια
Θεραπείες που αποσκοπούν στη θεραπεία της αιμορραγίας (ή στην πρόληψη της χειρουργικής αιμορραγίας)		
DDAVP (Δεσμοπρεσσίνη)	<ul style="list-style-type: none"> IV 0.3 µg/kg (μέγιστη δόση 20 µg) in 50 mL N/S εντός 20 min 	<ul style="list-style-type: none"> Μπορεί να επαναλαμβάνεται κάθε 12 έως 24 ώρες, αλλά μπορεί να εμφανισθεί ταχυφυλαξία μετά από 3 έως 5 δόσεις. Παρακολούθηση της ανταπόκρισης σε 1 και 4 ώρες (προσδιορισμός δραστηριότητας vWF και FVIII). Παρακολούθηση επιπέδων Na ορού μετά από 2 έως 3 δόσεις προς αποφυγή υπονατριάμιας (μπορεί να χρειαστεί διακοπή). Προσοχή στη χρήση του σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο.
Συμπυκνώματα VWF (πλασματικός FVIII/vWF ή ανασυνδυασμένος vWF)	<ul style="list-style-type: none"> Πλασματικός παράγοντας: Συνήθης αρχική δόση 40 - 60 units/kg IV Ανασυνδυασμένος: Συνήθης αρχική δόση 80 units/kg IV 	<ul style="list-style-type: none"> Παρακολούθηση της ανταπόκρισης (δραστηριότητες vWF και FVIII) σε 1 και 4 ώρες για να εκτιμηθεί ο χρόνος ημιζωής. Προσαρμογή της δόσης και της συχνότητας έγχυσης ανάλογα με την κλινική πορεία. Εξετάστε το ενδεχόμενο συνεχούς έγχυσης εάν η θεραπεία είναι αποτελεσματική αλλά ο

		χρόνος ημιζωής είναι μικρός.
Αντιϊνωδωλυτικοί παράγοντες [τρανεξαμικό (ΤΧΑ) ή ε-αμινοκαπρωϊκό (ΕΑCΑ)]	<ul style="list-style-type: none"> • ΤΧΑ: 10 mg/kg IV 3 φορές/ημέρα ή 25mg/kg per os κάθε 6 έως 8 ώρες • ΕΑCΑ: 25 έως 50mg/kg per os 4 φορές/ημέρα 	<ul style="list-style-type: none"> • Μπορεί να χρησιμοποιηθεί οποιοσδήποτε παράγοντας. • Γενικά χορηγούνται ως συμπληρωματική θεραπεία με άλλες θεραπείες. • Μείωση της δόσης απαιτείται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.
Ανασυνδυσασμένος ενεργοποιημένος VII (rFVIIa)	<ul style="list-style-type: none"> • Συνήθης δόση 90μg/kg IV κάθε 4 έως 6 ώρες 	<ul style="list-style-type: none"> • Χρησιμοποιείται επί απειλητικής για τη ζωή αιμορραγίας μετά την αποτυχία άλλων θεραπειών. • Να αποφεύγεται σε ασθενείς με καρδιαγγειακό κίνδυνο.
Θεραπίες που αποσκοπούν στην αύξηση των επιπέδων του vWF και την μείωση των αυτοαντισωμάτων		
IVIG	<ul style="list-style-type: none"> • 1 g/kg /ημέρα για 2 ημέρες ή 0,4 g/kg/ημέρα για 5 ημέρες 	<ul style="list-style-type: none"> • Πιο αποτελεσματική σε MGUS IgG και σε άλλες περιπτώσεις που προκαλούνται από αυτοαντισώματα. • Μπορεί να χρειαστούν 2 έως 3 ημέρες για αποτραπεί η αυξημένη κάθαρση του vWF και να αυξηθούν τα επίπεδα δραστηριότητας του VWF σε ασθενείς που ανταποκρίνονται στη

		θεραπεία.
Πλασμαφαίρεση	<ul style="list-style-type: none"> • Μία συνεδρία 1 έως 1,5 όγκου πλάσματος κάθε 2 έως 3 ημέρες 	<ul style="list-style-type: none"> • Μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως προσωρινό μέτρο (σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες) σε ασθενείς με πολλαπλό μύελωμα ή μακροσφαιριναιμία Waldenstrom άλλες διαταραχές με υψηλά επίπεδα παραπρωτεΐνης IgM • Στις περισσότερες περιπτώσεις, γίνονται συνολικά 3 έως 5 συνεδρίες. • Ως υγρό αντικατάστασης χρησιμοποιείται αλβουμίνη.

Η υποκείμενη διαταραχή που ευθύνεται για το AVWS θα πρέπει να αντιμετωπίζεται όποτε είναι δυνατόν. Για την αιμορραγία χρησιμοποιούνται οι ειδικές θεραπείες. Τα φάρμακα μπορούν να συνδυαστούν σε πολλές περιπτώσεις. Άλλες θεραπείες με άλλους μηχανισμούς δράσης έχουν περιγραφεί σε αναφορές περιπτώσεων- παραδείγματα περιλαμβάνουν τη ριτουξιμάμπη (ανοσοκατασταλτική), τη λεναλιδομίδη (αντι-αγγειογενετική) ή την οκτρεοτίδη (μείωση της πυλαίας ροής αίματος), οι οποίες ωστόσο δεν είναι εγκεκριμένες για AVWS.

ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. 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.
2. Franchini M, Vaglio S, Marano G, et al. Acquired hemophilia A: a review of recent data and new therapeutic options. *Hematology* 2017;22:514-20.
3. Mulliez SM, Vantilborgh A, Devreese KM. Acquired hemophilia: a case report and review of the literature. *Int J Lab Hematol* 2014;36:398-407.
4. Kessler C, Knobi P. Acquired Haemophilia: an overview for clinical practice. *Eur J Haematol* 2015;81: 36-44.

5. Zeng Y, Zhou R, Duan X, Long D. Rituximab for eradicating inhibitors in people with acquired haemophilia A. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Jul 8;7:CD011907. doi: 10.1002/14651858.CD011907.
6. Janbain M, Leissing CA, Kruse-Jarres R. Acquired hemophilia A: emerging treatment options. *J Blood Med.* 2015;6:143-50.
7. Stufano F, Baronciani L, Peyvandi F. Diagnosis of von Willebrand Disease: Phenotypic Characterization. *World Federation of Hemophilia. TREATMENT OF HEMOPHILIA, October 2017. No. 55.*
8. Kruse-Jarres R. Acquired bleeding disorders in the elderly. *Kruse-Jarres R. Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015:231-6.
9. Tiede A, Rand JH, Budde U, et al. How I treat the acquired von Willebrand syndrome. *Blood* 2011;117:6777-85.
10. Mohri H, Motomura S, Kanamori H, et al. Clinical significance of inhibitors in acquired von Willebrand syndrome. *Blood.* 1998;91(10):3623-3629.
11. Rottenstreich A, Kleinstern G, Krichevsky S, et al. Factors related to the development of acquired von Willebrand syndrome in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Eur J Intern Med* 2017;41:49-54.
12. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2017;92:94-108.
13. Leebeek FWG. New Developments in Diagnosis and Management of Acquired Hemophilia and Acquired von Willebrand Syndrome. *Hemasphere.* 2021;5(6):e586.
14. Pfrepper C, Klamroth R, Oldenburg J, Holstein K, Eichler H, Hart C, Moehnle P, Schilling K, Trautmann-Grill K, Alrifai M, Ay C, Miesbach W, Knoebl P, Tiede A. Emicizumab for the Treatment of Acquired Hemophilia A: Consensus Recommendations from the GTH-AHA Working Group. *Hamostaseologie.* 2023 Dec 4. doi: 10.1055/a-2197-9738. Epub ahead of print.
15. Tiede A, Collins P, Knoebl P, Teitel J, Kessler C, Shima M, Di Minno G, d'Oiron R, Salaj P, Jiménez-Yuste V, Huth-Kühne A, Giangrande P. International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *Haematologica.* 2020;105(7):1791-1801.
16. Tiede A. Immunotherapy of acquired hemophilia A. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2023;2023(1):19-23.
17. Franchini M, Mannucci PM. Acquired von Willebrand syndrome: focused for hematologists. *Haematologica.* 2020;105(8):2032-2037.