

Tinjauan Terkini Hemofilia A yang Didapat : Aspek Diagnosis dan Manajemen

Ibnu Purwanto¹

1.Divisi Hematologi-Onkologi Medik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Universitas
Gadjah Mada

Korespondensi : ibnupurwanto@ugm.ac.id

ABSTRAK

Hemofilia A yang didapat adalah penyakit yang jarang terdiagnosis dan seringkali salah terdiagnosis namun berpotensi menyebabkan perdarahan yang mengancam nyawa. Penyakit autoimun akibat pembentukan autoantibodi (inhibitor) terhadap FVIII ini hampir setengahnya memiliki gangguan lain yang mendasari. Pemanjangan *activated partial thromboplastin time, mixing test* yang tidak terkoreksi, rendahnya aktivitas FVIII, dan bukti inhibitor FVIII mendukung penegakan diagnosis Hemofilia A yang didapat. Rintangan dalam manajemen pasien dimulai dari penegakan diagnosis hingga penentuan terapi, baik terapi hemostatik, immunosupresi, serta pengobatan penyakit penyerta. Pemilihan terapi serta pengendalian terhadap efek samping dari pengobatan memerlukan perhatian khusus agar tercapai hemostasis dan remisi yang bertahan lama.

Kata Kunci : hemofilia A yang didapat, diagnosis, manajemen

ABSTRACT

Acquired Hemophilia A can potentially cause life-threatening conditions due to profuse bleeding, but this autoimmune disease is mostly underdiagnosed. Hemophilia A occurs due to the development of an antibody against FVIII, moreover up to half of these cases have underlying conditions. Prolonged activated partial thromboplastin time, uncorrected mixing test, low FVIII activity, and detection of FVIII inhibitors support the diagnosis of acquired Hemophilia A. However, several challenges lay within patients' management strategy, such as diagnosis workup and therapeutical choices. Treatment for acquired hemophilia A encompasses hemostatic therapy, immunosuppression, and treatment of underlying disease. Moreover, therapeutical choice and side effects control require special consideration to achieve hemostasis and durable remission

Keywords : AHA- Aquired Hemophilia A, diagnosis, management

PENDAHULUAN

Hemofilia A yang didapat (*Acquired Hemophilia A/ AHA*) adalah suatu penyakit gangguan koagulasi langka yang disebabkan oleh autoantibodi atau inhibitor terhadap faktor VIII (FVIII).¹ Berbeda dengan hemofilia klasik dimana gangguan koagulasi disebabkan oleh defisiensi dari faktor VIII atau faktor IX karena kelainan pada kromosom X yang diturunkan secara resesif.²

Pada AHA, inhibitor FVIII dapat menginaktivasi FVIII secara komplit maupun inkomplit yang menyebabkan manifestasi perdarahan signifikan pada penderitanya.³ Seluruh faktor koagulasi dapat memiliki inhibitor, namun yang paling sering diamati adalah inhibitor terhadap FVIII.⁴

EPIDEMIOLOGI

Berdasarkan studi kohort di Inggris, insidensi AHA diperkirakan mencapai 1,48/1 juta penduduk/ tahun dengan peningkatan insidensi terjadi seiring bertambahnya usia yaitu 0,045/ 1 juta penduduk/ tahun untuk usia 1-16 tahun hingga 14,66/ 1 juta penduduk/ tahun untuk usia >85 tahun.⁵ Berdasarkan *European Acquired Haemophilia Registry (EACH2)* tingkat kejadian AHA meningkat seiring bertambahnya usia dan lebih banyak ditemukan pada pria dibandingkan wanita, namun pada wanita usia reproduktif (20-40 tahun) terdapat peningkatan angka kejadian dikarenakan faktor kehamilan.⁶ Kebanyakan dari kasus AHA bersifat idiopatik (51,9 – 67%), namun terdapat beberapa penyakit yang diketahui dapat mencetuskan AHA, yakni: kehamilan (3,4 – 8,4%), keganasan (11,8 – 20%), autoimun (11,6 – 20%), obat (3,4%), penyakit kulit (1,4%), dan infeksi (3,8%).⁶⁻⁸ Hingga saat ini belum terdapat data epidemiologis dari AHA di Indonesia.

PATOFISIOLOGI

Pada AHA, autoantibodi imunoglobulin G (IgG) diproduksi secara spontan dan mengincar FVIII endogen.⁹ Hal ini berbeda dengan hemofilia kongenital dimana inhibitor timbul akibat respon dari terapi pengganti FVIII atau FVIII eksogen.¹⁰ Timbulnya hemofilia yang didapat dipengaruhi oleh banyak faktor gabungan dari kerentanan gen-gen serta faktor lingkungan yang belum sepenuhnya dipahami.^{11, 12} Kombinasi dari faktor-faktor tersebut ditambah penuaan sistem imun pada usia lanjut menyebabkan kerusakan toleransi sistem imun dan berdampak pada terbentuknya terbentuknya autoantibodi FVIII.¹¹ FVIII adalah glikoprotein yang tersintesis sebagai protein prekursor 330-kDa dengan struktur domain A1-a1-A2-a2-B-a3-A3-C1-C2.¹³ Dalam kondisi normal FVIII bekerja dengan *von Willendrand factor* (vWF)

dalam jalur intrinsik koagulasi darah untuk meningkatkan konversi FX menjadi FXa bersama dengan FIXa, ion kalsium, dan fosfolipid.³ Kebanyakan inhibitor FVIII berikatan pada domain A2, A3 atau C2.^{14, 15} Antibodi anti C2 menghalangi ikatan FVIII dengan fosfolipid dan vWF sedangkan antibodi terhadap A2 dan A3 mengganggu ikatan FVIII dengan FX dan FIXa.¹⁶

MANIFESTASI KLINIS

Pasien biasanya datang dengan keluhan perdarahan tanpa riwayat perdarahan baik personal maupun keluarga sebelumnya.¹ Perdarahan pada pasien AHA bervariasi tingkat keparahannya, dari perdarahan ringan, mengancam anggota gerak hingga mengancam jiwa.¹⁷ Berdasarkan EACH2 94,6% pasien datang dengan keluhan perdarahan, 77,4% secara spontan, 8,4% akibat trauma, 8,2% akibat pembedahan, dan 3,6% pada peripartum. Sebanyak 70,3% pasien AHA dengan perdarahan mengalami perdarahan yang berat yaitu Hb <8 g/dL atau penurunan Hb >2 g/dL.⁶ Persentase yang lebih rendah dikemukakan oleh GTH yaitu sebanyak 51% dan kejadian perdarahan berat menurun setelah pemberian terapi awal hingga mencapai 33%.⁷ Perdarahan paling sering dijumpai pada subkutan (27,1 – 53,2%) dan di otot skeletal (43%), diikuti oleh kulit (30%) dan mukosa (9 – 31,6%).⁶⁻⁸ Menariknya, hemarthrosis jarang terjadi pada pasien AHA (< 5%), berbeda dengan presentasi klinis pada hemofilia kongenital.^{6, 8} Perdarahan di otot ekstremitas dapat menyebabkan kerusakan yang ireversibel akibat sindrom kompartemen.¹⁸

DIAGNOSIS

Pemeriksaan penunjang awal yang dapat dilakukan yaitu pemeriksaan *activated partial thromboplastin time* (aPTT) dan *prothrombin time* (PT) dengan hasil yang tipikal berupa pemanjangan aPTT disertai

dengan PT yang normal.¹⁹ Akan tetapi, pemanjangan aPTT dengan PT normal juga didapatkan pada defisiensi kongenital faktor VIII, IX, XI, dan XII serta dapat juga disebabkan oleh antikoagulan lupus.²⁰ Untuk membedakan antara inhibitor dan defisiensi faktor koagulasi, digunakan *mixing test* atau aPTT substitusi dengan plasma normal. Plasma pasien dicampur dengan plasma normal dengan rasio 1:1. Bila plasma pasien mengalami pemanjangan aPTT sekunder akibat defisiensi faktor pembekuan maka plasma normal akan menyediakan faktor yang hilang sehingga aPTT akan terkoreksi menjadi normal. Namun pada pasien dengan inhibitor FVIII maka FVIII pada plasma normal juga akan terhambat dan aPTT tidak akan membaik. Kegagalan plasma normal dalam mengoreksi aPTT lebih dari 50% dianggap sebagai adanya inhibitor.^{1, 20} Interaksi antara antibodi dengan FVIII bergantung kepada waktu dan suhu sehingga perlu dilakukan inkubasi pada suhu 37°C selama 2 jam atau lebih untuk meningkatkan sensitifitas pada kondisi titer inhibitor rendah.^{21, 22} Karena rendahnya standarisasi pada pemeriksaan *mixing test* maka pemeriksaan ini tidak dapat mengeksklusi diagnosis AHA dan dilakukan apabila pemeriksaan aktivitas FVIII tidak segera tersedia.²³ Pada tahap ini perlu disingkirkan kemungkinan adanya antikoagulan lupus, inhibisi oleh heparin, serta *acquired von willenbrand syndrome*.^{20, 24} Tahap selanjutnya adalah pengukuran aktifitas FVIII. Berdasarkan EACH2 dan GTH yang masuk dalam kriteria inklusi AHA yaitu aktivitas plasma FVIII <50 U/dL,^{6, 25} namun biasanya penurunan mencapai <5 U/dL.²⁶ Apabila didapatkan penurunan aktifitas FVIII, dilakukan pemeriksaan kekuatan inhibitor FVIII dengan *Bethesda assay* maupun anti-FVIII *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA).^{23, 24} Inhibitor dikatakan positif apabila didapatkan inhibitor FVIII $\geq 0,6$ Bethesda unit (BU)/mL.²⁵ Antibodi pada AHA memiliki kinetika tipe II yang

menginaktivasi FVIII secara cepat dan non linear sehingga FVIII masih dapat ditemukan *in vitro* sekalipun titer inhibitor tinggi. Hal ini juga menyebabkan aktivitas FVIII maupun titer antibodi tidak dapat digunakan sebagai prediktor keparahan penyakit.^{5, 20}

TATALAKSANA

Tatalaksana pasien AHA sebaiknya dilakukan oleh ahli hematologi yang berpengalaman dalam menangani permasalahan gangguan koagulasi dan idealnya pada rumah sakit dengan fasilitas agen hemostatik serta pemeriksaan FVIII.^{23, 27} Prinsip dalam tatalaksana AHA antara lain mengontrol dan mencegah perdarahan; eradikasi inhibitor; serta tatalaksana penyakit yang mendasari.²⁷

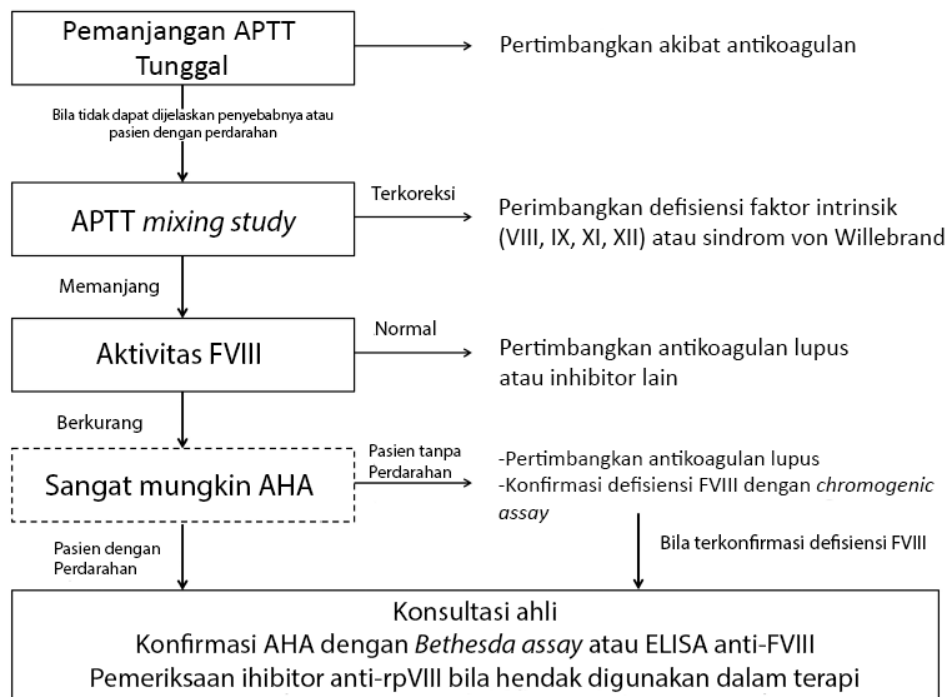
Terapi hemostatik yang dapat digunakan antara lain *recombinant porcine FVIII* (rpFVIII), *activated prothrombin complex concentrate* (aPCC), *recombinant activated FVII* (rFVIIa), *human FVIII* (hFVIII), desmopressin, dan antifibrinolitik. *Human FVIII* dan rpFVIII berperan sebagai terapi pengganti, sedangkan aPCC dan rFVIIa sebagai terapi jalur pintas.²⁸ Terapi lini pertama yang dipilih adalah rpFVIII, rFVIIa, dan aPCC, sedangkan hFVIII lebih jarang digunakan karena memiliki efikasi yang lebih rendah dan tidak efektif pada kondisi titer inhibitor >5 BU.^{18, 23, 27} Sekalipun kontrol perdarahan akut merupakan prioritas, perlu diketahui bahwa setiap pemberian terapi hemostatik berkaitan dengan risiko kejadian trombotik.^{23, 29}

Eradikasi inhibitor dengan terapi imunosupresi bertujuan untuk mengurangi risiko perdarahan dengan mempercepat tercapainya remisi dan sebaiknya diberikan pada setiap pasien AHA dewasa.^{18, 27, 30} Terapi imunosupresi yang umumnya digunakan antara lain kortikosteroid, siklofosamid, rituximab.²³ Beberapa pilihan lain yang dapat dipertimbangkan yaitu azathioprine,

siklosporin, *intravenous immunoglobulin* (IVIG), vinkristin, 2-chlorodeoxyadenosine (2-CDA), dan mikofenolat mofetil (MMF).²⁸

Sebagai lini pertama dapat digunakan kortikosteroid tunggal atau kombinasi kortikosteroid dengan siklofosamid. Lini kedua yaitu rituximab, diberikan apabila lini pertama gagal atau terdapat kontraindikasi terhadap lini pertama.²³ Efek samping yang

perlu dipertimbangkan yaitu efek mielosupresi dan infeksi.²⁸ Tidak seluruh pasien AHA memerlukan terapi hemostatik. Sebanyak 30-34% pasien tidak mendapatkan terapi hemostatik karena tidak mengeluhkan perdarahan atau mengalami perdarahan subkutan yang tidak berat namun tetap mendapatkan terapi terkait penyakit yang mendasari.^{5, 17}



Gambar 1. Alur Pendekatan Diagnosis Pada Pasien Dengan Kecurigaan Hemofilia yang Didapat²³

Tabel 1. Terapi hemostatik pada AHA²⁸

Obat	Posologi
rFVIIa	≥ 90 mcg/kg IV setiap 2-3 jam sampai hemostasis tercapai dengan pemanjangan interval dosis 4-6 – 12-24 jam
rpFVIII	Bila tidak didapatkan anti-rpFVIII : dosis inisial 50-100 U/kg, penentuan dosis selanjutnya tergantung respon klinis dan aktifitas FVIII Bila terdapat anti-rpFVIII : dosis inisial 200 U/kg pada perdarahan berat atau 50-100 U/kg pada perdarahan yang lebih ringan, penentuan dosis selanjutnya tergantung respon klinis aktifitas FVIII
aPCC	50-100 U/kg IV setiap 8-12 jam (maksimum 200 U/kg/hari)
hFVIII	50-100 U/kg IV setiap 8-12 jam atau diberikan infus kontinu dengan kontrol aktifitas FVIII
Desmopresin	0,3-0,4 mg/kg (dalam 100 mL NaCl 0,9%) diberikan selama 30 menit, dapat diulangi bila perlu setiap 24 jam dengan kontrol aktifitas FVIII
Asam traneksamat	1 g setiap 8 jam per oral atau IV

Terapi jalur pintas dapat meningkatkan hemostasis pada pasien AHA dengan efikasi yang tinggi, namun hingga saat ini pemantauan hanya bisa dilakukan secara klinis karena belum didapatkan pemantauan secara laboratorium. Kekurangan lain dari obat golongan ini adalah biaya yang mahal serta risiko tromboemboli.³¹ rFVIIa sebagai terapi jalur pintas bekerja melalui aktivasi FX, baik melalui ikatan dengan *tissue factor* (TF) ataupun langsung dipermukaan trombosit yang teraktivasi, dan memicu pembentukan thrombin tanpa FVIII.³² *Tissue factor* adalah glikoprotein terikat membran yang diekspresikan sel pada subendotel.³³ Waktu paruh rFVIIa pendek sehingga obat ini diberikan setiap 2-3 jam dan modifikasi dosis atau interval dilakukan berdasarkan respon klinis. Berdasarkan sebuah tinjauan sistematis, efikasi rFVIIa mencapai >90% dengan kejadian kardiovaskular dan tromboemboli 0-2,9%.³⁴ EACH2 melaporkan 5 kasus (2,9%) kejadian trombosis dari 174 kasus terkait penggunaan rFVIIa.¹⁷ Dua penelitian yang melaporkan kematian terkait pemberian rFVIIa berasal dari Jepang sebanyak 4 kasus (3%) dan GTH sebanyak 3 kasus (4,9%).^{34, 35}

Activated Prothrombin Complex Concentrate merupakan konsentrat plasma turunan fraksi protein yang dihasilkan dari pemisahan *cryoprecipitate* yang mengandung faktor pembekuan yang terdiri dari FVII yang teraktivasi serta FII, FIX, dan FX yang tidak teraktivasi.³⁶ Komponen-komponen tersebut bekerja melalui kompleks protrombinase yang mengkonversi protrombin menjadi thrombin dan memicu terjadinya koagulasi tanpa keberadaan FVIII atau FVIIIa.³⁷ Efikasi aPCC sebagai terapi lini pertama bila dibandingkan dengan rFVIIa tidak jauh berbeda dengan kontrol perdarahan mencapai >90%.^{17, 38} Pada sebuah studi retrospektif, APCC menunjukkan kejadian trombotik termasuk infark miokard dan trombosis vena kebanyakan hanya terjadi pada pasien dengan faktor risiko tambahan.³⁹ Berdasarkan register EACH2 kejadian

trombotik pada pemberian APCC terjadi pada 3 (4,8%) dari 63 pasien.¹⁷ Kejadian *disseminated intravascular coagulation* (DIC) terjadi pada pemberian APCC >200 U/kg/hari.⁴⁰

Konsentrat FVIII dari spesies yang berbeda memiliki rangkaian asam amino yang berbeda dengan manusia. Hal ini menyebabkan autoantibodi tidak bisa atau lebih sulit berikatan dan menghambat FVIII yang digunakan sebagai terapi pengganti kecuali bila terjadi reaksi silang antara autoantibodi dengan rpFVIII.³¹ Sebelum pemberian rpFVIII, perlu dilakukan pemeriksaan titer inhibitor *porcine* FVIII. Pemeriksaan dilakukan dengan metode *Bethesda assay* dengan rpFVIII sebagai substrat.²³ Titer antiporcine berpengaruh terhadap penentuan dosis rpFVIII¹⁸ dan pada sebuah penelitian klinis, pasien dengan titer antiporcine >20 BU tidak dapat diberikan rpFVIII.⁴¹ Reaksi silang inhibitor perlu dipertimbangkan dalam penentuan terapi pasien AHA karena sering terjadi terutama pada pasien dengan titer anti FVIII >100 BU/mL.⁴²

Rekomendasi internasional AHA 2009 menyarankan penggunaan hFVIII atau desmopresin hanya apabila terapi jalur pintas tidak tersedia.³⁰ Berdasarkan register EACH2, pasien yang mendapatkan hFVIII atau desmopresin memiliki kadar awal FVIII yang lebih tinggi, titer inhibitor yang lebih rendah, perdarahan yang lebih sedikit, dan mendapatkan asam tranexamat lebih sering. Efikasi yang lebih rendah juga didapatkan pada kelompok yang mendapatkan hFVIII atau desmopresin dibandingkan terapi jalur pintas.¹⁷ Penggunaan hFVIII dosis tinggi dengan terapi imunosupresi untuk menginduksi toleransi imun pada AHA tidak disarankan.²³

Penggunaan anti – fibrinolitik dengan terapi jalur pintas masih merupakan kontroversi. Kombinasi anti – fibrinolitik dengan aPCC memerlukan pengawasan

husus sedangkan kombinasi asam tranexamat dengan rFVIIa dianggap lebih aman.²³ Pada register EACH2, 17% pasien dengan rFVIIa mendapatkan terapi tambahan anti – fibrinolitik sedangkan hanya 5% pasien dengan aPCC yang mendapatkan terapi tambahan anti – fibrinolitik.¹⁷ Pada studi GTH, 32 (31%) dari 102 pasien mendapatkan asam tranexamat, 63 (62%) dari 102 pasien mendapatkan rFVIIa, dan 21 (21%) mendapatkan keduanya. Dua dari tiga kasus tromboemboli fatal yang berkaitan dengan rFVIIa terjadi pada pasien yang mendapatkan kombinasi dengan asam tranexamat.²⁵ Rekomendasi internasional menyarankan agar berhati – hati dalam menggunakan kombinasi terapi jalur pintas dengan anti – fibrinolitik dan dapat dipertimbangkan penggunaan anti – fibrinolitik topikal sebagai alternatif.²³

Emicizumab adalah antibodi monoklonal dengan aktifitas menyerupai FVIII. Obat ini mempengaruhi FIXa dan FX dan menyebabkan aktivasi FX yang lebih cepat.⁴³ Emicizumab telah disetujui sebagai pencegahan perdarahan pada pasien hemofilia A dengan inhibitor dimana kejadian perdarahan dapat ditekan secara signifikan.⁴⁴ Pasien yang sebelumnya memerlukan terapi intravena profilaksi dengan terapi jalur pintas, sekarang dapat diterapi dengan injeksi emicizumab subkutan setiap 1 atau 2 minggu. Namun, penggunaan emicizumab pada pasien AHA belum melalui studi klinis. Keuntungan dari terapi ini adalah memungkinkan pasien untuk terapi rawat jalan karena obat dapat diberikan melalui subkutan dengan interval yang panjang serta biaya yang lebih rendah dibandingkan terapi jalur pintas. Kerugiannya adalah kadar terapeutik emicizumab tercapai setelah pemberian melalui subkutan selama 3 minggu sehingga obat ini tidak tepat untuk mengatasi perdarahan akut.³¹ Penggunaan emicizumab dikombinasi dengan terapi jalur pintas belum terbukti menyebabkan kasus tromboemboli namun pemakaiannya dihindari karena risiko tromboemboli dari masing-

masing obat.⁴⁵ Sedangkan kombinasi emicizumab dengan hFVIII atau rpFVIII dapat menyebabkan kompetisi dengan tempat berikatan sehingga terjadi pemanjangan waktu paruh namun tidak meningkatkan risiko tromboemboli.³¹

Terapi immunosupresi yang paling sering digunakan adalah kortikosteroid dengan dosis prednisone 1-2 mg/kg/hari atau dexametason pulsasi dosis tinggi.²⁷ Kortikosteroid juga sering dikombinasikan dengan siklofosamid. Siklofosamid untuk terapi AHA direkomendasikan dalam dosis 1,5-2 mg/kg/hari per oral. Pemberian dalam bentuk intravena dengan dosis pulsasi belum tersedia data.²³ Berdasarkan register EACH2, remisi pada penggunaan steroid tunggal mencapai 58%, sedangkan kombinasi steroid dan siklofosamid mencapai 80%. Median waktu yang dibutuhkan untuk mencapai remisi komplit (kadar FVIII yang normal disertai penghentian terapi immunosupresi) yaitu 32 hari pada penggunaan steroid tunggal dan 40 hari pada penggunaan kombinasi steroid dan siklofosamid.⁴⁶ Studi GTH menggunakan 102 pasien AHA yang mendapatkan protokol immunosupresi eskalasi dengan steroid tunggal pada 3 minggu pertama dilanjutkan dengan tambahan siklofosamid di minggu ke-4 hingga ke-6, dan pada pasien yang tidak respon ditambahkan rituximab di minggu ke-7 hingga ke-10. Pada studi tersebut remisi parsial didefinisikan sebagai FVIII > 50 IU/dL, tanpa perdarahan aktif, dan tanpa terapi hemostatik >24 jam, sedangkan remisi komplit didefinisikan sebagai remisi parsial ditambah inhibitor negatif, prednisolon <15 mg per hari, dan penghentian terapi immunosupresi lain. Berdasarkan studi ini remisi dipengaruhi oleh tingkat FVIII dan inhibitor yang terdeteksi, sedangkan etiologi, usia dan jenis kelamin tidak berpengaruh. Relaps terjadi pada pasien AHA terutama dengan autoantibodi isotope IgA. Relaps paling sering terjadi pada penggunaan steroid tunggal sebanyak 18%,

diikuti kombinasi steroid dengan siklofosamid sebanyak 12%, dan rituximab sebanyak 3%. Efek samping terjadi pada 25 dan 41% dengan tingkat mortalitas karena komplikasi mencapai 3,8%. Penggunaan kombinasi steroid dan siklofosamid memiliki tingkat kejadian efek samping yang lebih tinggi dibandingkan penggunaan steroid

tunggal yaitu 41% dengan 21%. Efek samping dari penggunaan steroid yang ditemukan yaitu peningkatan GDS pada 12%, ulkus gaster sebanyak 4%, gangguan otot sebanyak 4% dan gangguan psikiatrik sebanyak 3%.²⁵

Tabel 2. Perubahan Rekomendasi Panduan Terapi Hemofilia A yang Didapat²³

Panduan	Terapi
Rekomendasi tahun 2009	Lini 1: Steroid dengan atau tanpa siklofosamid selama 4-6 minggu
	Lini 2: Rituximab
Protokol GTH tahun 2010	Minggu 1-3: Steroid tunggal
	Minggu 4-6: Steroid + siklofosamid
	Minggu 7-10: Steroid + rituximab sebanyak 4 kali
Rekomendasi Tahun 2020	Bila FVIII $\geq 1\%$ dan ≤ 20 BU/mL: Steroid tunggal selama 3-4 minggu
	Bila FVIII $< 1\%$ dan > 20 BU/mL: Tambahkan siklofosamid atau rituximab jika tidak respon dengan steroid
	Bila FVIII $< 1\%$ dan > 20 BU/mL: Steroid + siklofosamid atau rituximab selama 3-4 minggu
	Bila FVIII $< 1\%$ dan > 20 BU/mL: Tambahkan siklofosamid atau rituximab jika tidak respon dengan terapi sebelumnya

Tabel 3. Terapi imunosupresi pada AHA²⁸

Obat	Posologi
Prednison/ Prednisolon	1 mg/kg/hari per oral selama maksimum 4-6 minggu
Siklofosamid	1,5-2 mg/kg/hari per oral selama maksimum 4-6 minggu
Rituximab	375 mg/m ² IV selama sekali seminggu (selama ≥ 4 minggu berturut-turut)
Azathioprine	2 mg/kg/hari per oral (maksimum dosis harian 150 mg)
Cyclosporine	5 mg/kg/hari per oral selama 6 hari, dilanjutkan 2,5-3 mg/kg/hari per oral dengan kontrol konsentrasi serum 100-200 ng/mL
IVIG	0,3-0,4 g/kg/hari IV selama 5 hari atau 1 g/kg/hari IV selama 2 hari
Vinkristin	1 mg/m ² IV (maksimum dosis tunggal 2 mg), 4-6 infus dengan interval 7 hari (dosis total maksimum 6 mg)
2-CDA	0,1 mg/kg dalam infus 24 jam selama 7 hari atau 0,14 mg/kg dalam 2 jam IV selama 5 hari
Mikofenolat Mofetil	1 g/ hari per oral selama 1 minggu dan ditingkatkan hingga 2 g/ hari

Rituximab sebagai lini kedua eradikasi inhibitor AHA direkomendasikan untuk diberikan dalam dosis yang sama dalam terapi limfoma non-Hodgkin yaitu 375 mg/m²/minggu, namun pada beberapa laporan kasus diberikan dalam dosis yang lebih rendah yaitu 100 mg/minggu.²³ Berdasarkan EACH2,

tingkat remisi AHA pada penggunaan kombinasi obat yang mengandung rituximab mencapai 61% dengan median waktu mencapai remisi komplit 64 hari, dan pada 37% timbul efek samping. Pada penelitian tersebut pasien yang menggunakan kombinasi obat yang mengandung rituximab sebanyak

51 dengan pembagian 12 rituximab tunggal, 28 rituximab dengan steroid, 3 rituximab dengan agen sitotoksik, dan 8 rituximab dengan steroid dan agen sitotoksik. Efek samping yang terjadi antara lain infeksi sebanyak 12%, neutropenia sebanyak 18%, diabetes sebanyak 22%, gangguan psikiatri sebanyak 2%.⁴⁶ Komplikasi yang paling sering terjadi dari penggunaan terapi immunosupresi adalah infeksi, terutama terjadi pada kelompok usia tua dan *fragile*. Studi oleh UKHCDO melaporkan kejadian sepsis sebanyak 33% dengan tingkat mortalitas mencapai 12%.⁵

Strategi eradikasi inhibitor lain yaitu dengan menggunakan plasmaferesis atau immunoadsorpsi ekstrakorporeal.²⁴ Immunoadsorpsi efektif dalam menurunkan titer inhibitor pada AHA, namun belum terdapat perbandingan efektivitas immunoadsorpsi dengan terapi immunosupresi.⁴⁷ Protokol modifikasi Bonn-Malmo terdiri dari kombinasi immunoadsorpsi, FVIII dosis tinggi, IVIG, dan terapi immunosupresi. Protokol ini dapat mengeliminasi inhibitor dalam median waktu 3 hari dan remisi komplisit pada pemantauan jangka panjang mencapai 88%.⁴⁸ Penggunaan immunoadsorpsi dan protokol ini disarankan untuk hanya digunakan pada keadaan perdarahan hebat atau refrakter terhadap terapi lain.²³ Penggunaan IVIG dosis tinggi pada pasien AHA tidak menghasilkan efek yang berarti sehingga IVIG dosis tinggi tidak direkomendasikan untuk eradikasi inhibitor pasien AHA.²³

PROGNOSIS

Kejadian kardiovaskular, termasuk trombosis, infark miokard, stroke, merupakan penyebab kematian pada 6-7% pasien AHA.^{25, 38} Antiplatelet atau antikoagulan atas indikasi dapat diberikan pada pasien setelah kadar aktivitas FVIII normal dan tanpa tanda perdarahan.²³

Pemantauan yang paling utama adalah terkait gejala perdarahan yang mungkin merupakan tanda rekurensi inhibitor sehingga pasien sebaiknya di edukasi untuk segera ke fasilitas kesehatan apabila muncul tanda-tanda perdarahan. Pemantauan titer inhibitor dan aktivitas FVIII sebaiknya dilakukan setidaknya setiap minggu selama penggunaan terapi immunosupresi. *Tapering* terapi immunosupresi dilakukan ketika inhibitor sudah tidak terdeteksi dan terjadi peningkatan aktivitas FVIII.²⁷ Pemantauan yang dilakukan juga harus meliputi kejadian neutropenia, infeksi, diabetes, koagulopati diseminata, tromboemboli, kerusakan otot, dan fungsi organ. Pemeriksaan radiologi sering diperlukan untuk memantau ukuran hematoma.³¹ Setelah tercapai remisi komplisit, disarankan untuk melakukan pemantauan aktivitas FVIII setiap bulan selama 6 bulan pertama, setiap 2-3 bulan sampai bulan ke-12, dan setiap 6 bulan di tahun ke-2 dan seterusnya apabila memungkinkan.²³

Mortalitas pada AHA diperkirakan mencapai $\geq 20\%$ pada pasien >65 tahun dan pada pasien dengan keganasan walaupun mayoritas (46%) penyebab kematian adalah penyakit yang mendasari.⁶ Penyebab kematian lainnya pada penderita AHA yaitu infeksi sebanyak 37-47%,^{25, 38} perdarahan sebanyak 9-17,2%,^{5, 6, 25, 38} dan kejadian kardiovaskular sebanyak 6-7%.^{25, 38}

KESIMPULAN

Pembentukan inhibitor FVIII pada pasien AHA dapat menyebabkan perdarahan yang mengancam nyawa. Karena kasus AHA jarang ditemukan, seringkali pasien yang datang terlambat terdiagnosis dan mendapatkan terapi. Pada pasien dengan kondisi perdarahan maka terapi jalur pintas merupakan pilihan pertama. Sedangkan untuk eradikasi inhibitor, kombinasi steroid dengan siklofosfamid masih merupakan pilihan utama. Pemberian terapi, baik hemostatik

maupun immunosupresif memiliki risiko dan membutuhkan pemantauan ketat untuk memastikan keberhasilan serta keamanan pasien

DAFTAR PUSTAKA

1. Collins P, Baudo F, Huth-Kühne A, Ingerslev J, Kessler CM, Castellano MEM, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *BMC Research Notes*. 2010;3(161).
2. Mansouritorghabeh H. Clinical and Laboratory Approaches to Hemophilia A. *Iranian Journal of Medical Sciences*. 2015;40(3).
3. Cugno M, Gualtierotti R, Tedeschi A, Meroni PL. Autoantibodies to coagulation factors: From pathophysiology to diagnosis and therapy. *Autoimmunity Reviews*. 2014;13:40-8.
4. Franchini M, Lippi G, Favaloro EJ. Acquired Inhibitors of Coagulation Factors: Part II. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2012;38:447-53.
5. Collins PW, Hirsch S, Baglin TP, Dolan G, Hanley J, Makris M, et al. Acquired hemophilia in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Blood*. 2007;109(5):1870-7.
6. Knoebl P, Marco P, Baudo F, Collins P, Huth-Kuhne A, Nemes L, et al. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2012;10:622-31.
7. Holstein K, Liu X, Smith A, Knoebl P, Klamroth R, Geisen U, et al. Bleeding and response to hemostatic therapy in acquired hemophilia A: results from the GTH-AH 01/2010 study. *Blood*. 2020;136(3):279-87.
8. Kessler CM, Ma AD, Al-Mondhiry HAB, Gut RZ, Cooper aDL. Assessment of acquired hemophilia patient demographics in the United States: the Hemostasis and Thrombosis Research Society Registry. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*. 2016;27:761-9.
9. Pavlova A, Diaz-Lacava A, Zeitler H, Satoguina J, Niemann B, Krause M, et al. Increased frequency of the CTLA-4 49 A/G polymorphism in patients with acquired haemophilia A compared to healthy controls. *Haemophilia*. 2008;14:355-60.
10. Ehrenforth S, Kreuz W, Scharrer I, Linde R, Funk M, Gungor T, et al. Incidence of development of factor VIII and factor IX inhibitors in haemophiliacs. *Lancet*. 1992;339:594-8.
11. Oldenburg J, Zeitler H, Pavlova A. Genetic markers in acquired haemophilia. *Haemophilia*. 2010;16(Suppl 3):41-5.
12. Pavlova A, Zeitler H, Scharrer I, Brackmann HH, Oldenburg J. HLA genotype in patients with acquired haemophilia A. *Haemophilia*. 2010;16:107-12.
13. Lavigne-Lissalde G, Schved J-F, Granier C, Villard S. Anti-factor VIII antibodies: a 2005 update. *Thrombosis and Haemostasis*. 2005;94(9):760-9.
14. Scandella D, Mattingly M, Graaf Sd, Fulcher CA. Localization of epitopes for human factor VIII inhibitor antibodies by immunoblotting and antibody neutralization. *Blood*. 1989;74(5):1618-26.
15. Fulcher CA, Mahoney SdG, Roberts JR, Kasper CK, Zimmerman TS. Localization of human factor FVIII inhibitor epitopes to two polypeptide fragments. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1985;82(22):7728-32.
16. Ma AD, Carrizosa D. Acquired Factor VIII Inhibitors: Pathophysiology and Treatment. *Hematology*. 2006:432-7.
17. Baudo F, Collins P, Huth-Kuhne A, Levesque H, Marco P, Nemes L, et al. Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry. *Blood*. 2012;120(1):39-46.
18. Janbain M, Leissing CA, Kruse-Jarres R. Acquired hemophilia A: emerging treatment options. *Journal of Blood Medicine*. 2015;6:143-50.
19. Collins PW. Management of acquired haemophilia A. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011;9(Suppl 1):226-35.
20. Kershaw G, Favaloro EJ. Laboratory identification of factor inhibitors: an update. *Pathology*. 2012;44(4):293-302.
21. Coppola A, Favaloro EJ, Tufano A, Minno MNDD, Cerbone AM, Franchini M. Acquired Inhibitors of Coagulation Factors: Part I—Acquired Hemophilia A. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2012;38:433-46.

22. Favaloro EJ, Bonar R, Duncan E, Earl G, Low J, Aboud M, et al. Mis-identification of factor inhibitors by diagnostic haemostasis laboratories: recognition of pitfalls and elucidation of strategies. A follow up to a large multicentre evaluation. *Pathology*. 2007;39(5):504-11.
23. Tiede A, Collins P, Knoebl P, Teitel J, Kessler C, Shima M, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *Haematologica*. 2020;105(7):1791-801.
24. Kessler CM, Knobl P. Acquired haemophilia: an overview for clinical practice. *European Journal of Haematology*. 2015;95(Suppl 81):36-44.
25. Tiede A, Klamroth R, Scharf RE, Trappe RU, Holstein K, Huth-Kühne A, et al. Prognostic factors for remission of and survival in acquired hemophilia A (AHA): results from the GTH-AH 01/2010 study. *Blood*. 2015;125(7):1091-7.
26. Tiede A, Werwitzke S, Scharf RE. Laboratory Diagnosis of Acquired Hemophilia A: Limitations, Consequences, and Challenges. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2014;40:803-11.
27. Kruse-Jarres R, Kempton CL, Baudo F, Collins PW, Knoebl P, Leissinger CA, et al. Acquired hemophilia A: Updated review of evidence and treatment guidance. *American Journal of Hematology*. 2017;92:695-705.
28. Windyga J, Baran B, Odnoczek E, Buczma A, Drews K, Laudanski P, et al. Treatment guidelines for acquired hemophilia A. *Ginekologia Polska*. 2019;90(6):353-64.
29. Sumner MJ, Geldziler BD, Pedersen M, Seremetis S. Treatment of acquired haemophilia with recombinant activated FVII: a critical appraisal. *Haemophilia*. 2007;13:451-61.
30. Huth-Kühne A, Baudo F, Collins P, Ingerslev J, Kessler CM, Lévesque H, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Haematologica*. 2009;94:566-75.
31. Knöbl P. Prevention and Management of Bleeding Episodes in Patients with Acquired Hemophilia A. *Drugs*. 2018;78:1861-72.
32. Giansily-Blaizot M, Schved J-F. Recombinant human factor VIIa (rFVIIa) in hemophilia: mode of action and evidence to date. *Therapeutic Advances in Hematology*. 2017;8(12):345-52.
33. Jurlander B, Thim L, Klausen NK, Persson E, Kjalke M, Rexen P, et al. Recombinant Activated Factor VII (rFVIIa): Characterization, Manufacturing, and Clinical Development. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2001;27(4):373-83.
34. Tiede A, Worster A. Lessons from a systematic literature review of the effectiveness of recombinant factor VIIa in acquired haemophilia. *Annals of Hematology*. 2018.
35. Amano K, Seita I, Higasa S, Sawada A, Kuwahara M, Shima M. Treatment of acute bleeding in acquired haemophilia A with recombinant activated factor VII: analysis of 10-year Japanese postmarketing surveillance data. *Haemophilia*. 2017;23:50-8.
36. Awad NI, Cocchio C. Activated Prothrombin Complex Concentrates for the Reversal of Anticoagulant-Associated Coagulopathy. *Pharmacy and Therapeutics*. 2013;38(11):696-701.
37. Turecek PL, Varadi K, Gritsch H, Schwarz HP. FEIBAR: mode of action. *Haemophilia*. 2004;10(Suppl 2):3-9.
38. Borg JY, Guillet B, Cam-Duchez VL, Goudemand J, Evesque HL. Outcome of acquired haemophilia in France: the prospective SACHA (Surveillance des Auto antiCorps au cours de l'Hemophilie Acquisée) registry. *Haemophilia*. 2013;19:564-70.
39. Aledort LM. Comparative thrombotic event incidence after infusion of recombinant factor VIIa versus factor VIII inhibitor bypass activity. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2004;2:1700-8.
40. Ehrlich HJ, Henzl MJ, Gomperts ED. Safety of factor VIII inhibitor bypass activity (FEIBAR):10-year compilation of thrombotic adverse events. *Haemophilia*. 2002;8:83-90.
41. Kruse-Jarres R, St-Louis J, Greist A, Shapiro A, Smith H, Chowdary P, et al. Efficacy and safety of OBI-1, an antihaemophilic factor VIII (recombinant), porcine sequence, in subjects with acquired haemophilia A. *Haemophilia*. 2015;21:162-70.
42. Türkantoz H, Königs C, Knöbl P, Klamroth R, Holstein K, Huth-Kühne A, et al. Cross-reacting inhibitors against recombinant porcine factor VIII in acquired hemophilia A: Data from the GTH-AH 01/2010 Study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18:36-43.
43. Lenting PJ, Denis CV, Christophe OD. Efficacy of Emicizumab, a bispecific antibody

- recognizing coagulation factors IX and X: how does it actually compare to factor VIII? *Blood*. 2017;130(23):2463-8.
44. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU, Young G, et al. Efficacy of Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *The new england journal of medicine*. 2017;377:809-18.
 45. Linari S, Castaman G. Concomitant Use of rFVIIa and Emicizumab in People with Hemophilia A with Inhibitors: Current Perspectives and Emerging Clinical Evidence. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2020;16:461-9.
 46. Collins P, Baudo F, Knoebl P, Levesque H, Nemes L, Pellegrini F, et al. Immunosuppression for acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *Blood*. 2012;120(1):47-55.
 47. Rivard GE, Louis JS, Lacroix S, Champagne M, Rock G. Immunoabsorption for coagulation factor inhibitors: a retrospective critical appraisal of 10 consecutive cases from a single institution. *Haemophilia*. 2003;9:711-6.
 48. Zeitler H, Ulrich-Merzenich G, Hess L, Konsek E, Unkrig C, Walger P, et al. Treatment of acquired hemophilia by the Bonn-Malmö Protocol: documentation of an in vivo immunomodulating concept. *Blood*. 2005;105(6):2287-93.