



Olgu: Profilaksi Alan İnhibitörlü Hastada Kanamaların Tedavisi

Dr. Ebru Yılmaz Keskin
Isparta SDÜ Tıp Fakültesi
Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji

Olgu

- C.Ö. , 14,5 yaş, erkek
- Plazma faktör VIII aktivitesi: <%1
- VA: 54 kg
- F8 gen mutasyonu: İntron 22 inversiyonu
- Faktör VIII inhibitörü: Pozitif (12 BÜ/mL)
- Aktive protrombin kompleks konsantresi (APCC) kullanıyor
- APCC profilaksi dozu: 4500 İU/hafta

Olgu- Şikayet

- Sağ kasıkta bir gece önce başlayan ağrı
- Sağ ayak üzerine basamama
- Bir gün önce sabah 2000 İU APCC almış
- İki gün önce başlayan vücutta kırıklık öyküsü



Olgu- Fizik Muayene

- Sağ kalça ekleminde belirgin ekstansiyon kısıtlılığı
- Sağ kalça ekleminde iç ve dış rotasyon normal
- Sağ uylukta karıncalanma, uyuşma ve duyu kaybı

İliopsoas Kanaması?

- Acil olarak damar yolu açıldı
- 100 İU/kg APCC uygulanması planlandı
- Hastaneye yatırıldı
- Monitörize edildi
- İntravenöz mayi desteği başlandı
- Eritrosit konsantresi hazırlığı yapıldı

Acil USG İnceleme

- Sağda iliakus kasından başlayarak iliopsoas kasına dek uzanım gösteren, en geniş yerinde 4,5 cm kalınlığa ulaşan heterojen yapıda intramüsküler hematoma ile uyumlu görünüm

33 mm Y: -130.88 mm, Z: -381.00 mm



Pelvik BT

1.25 mm, 1.25 mm, 1.25 mm
88.32 mm Y: 2.09 mm Z: -377.00 mm



Yakınlaşma: 485% Aç: L-R: 0°, S-I: -90°
#77/388 S (S -> R) Series: 2



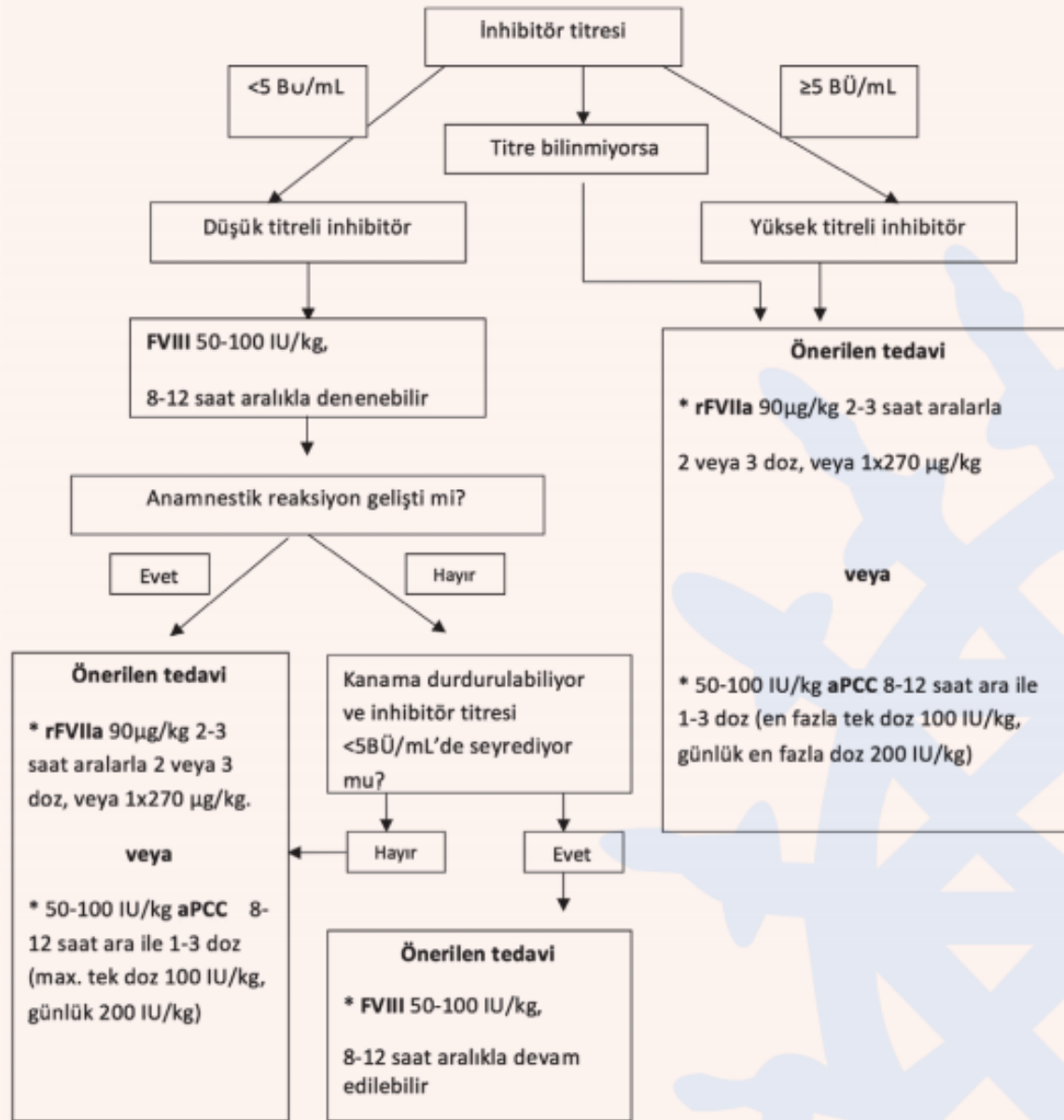
Yakınlaşma: 354% Aç: L-R: 0°, S-I: 0°
#77/317 (R -> P) Series: 2

Pelvik BT



Pelvik BT





Şekil 1. İnhibitörlü hastalarda hafif ve orta dereceli (hematom, hemartroz vb.) kanama ve minör cerrahi tedavisinde basamaklı tedavi yöntemi

Iliopsoas hemorrhage	50 U/kg factor VIII concentrate, then 25 U/kg every 12 hr until asymptomatic, and then 20 U/kg every other day for a total of 10-14 days [¶]	80 U/kg factor IX concentrate, then 20-40 U/kg every 12-24 hr to maintain factor IX > 40 IU/dL until asymptomatic, and then 30 U/kg every other day for a total of 10-14 days ^{,¶}
----------------------	---	---

¶ Repeat radiologic assessment should be performed before discontinuation of therapy.

|| If repeated doses of factor IX concentrate are required, use highly purified, specific factor IX concentrate.

Kas içi kanaması (iliopsoas hariç)	%40-60	2-3 gün, yanıt yeterli değilse daha uzun	%40-60	2-3 gün, yanıt yeterli değilse daha uzun
İliopsoas kanaması *Başlangıç **Devam	*%80-100 **%30-60	*1-2 **3-5 gün, bazen sekonder profilaksi olarak fizyoterapide daha uzun	*%60-80 **%30-60	*1-2 **3-5 gün, bazen sekonder profilaksi olarak fizyoterapide daha uzun

İliopsoas Kanaması

- ≥ 10 -14 gün agresif infüzyon programı
- Klinik ve radyolojik düzelme olana kadar (en az) aylarca profilaksi

Tedavi (APCC)

- İlk gün: 3000 İU, 5000 İU
- Daha sonra: Asemptomatik olana kadar 12 saatte bir 3000 İU
- İlk gün şiddetli ağrı nedeniyle parasetamol aldı
- Yatış günü ateşi (39°C) oldu (ÜSYE)

Klinik İzlem

Yatışının ikinci günü

- Ağrı ve ekstansiyon kısıtlılığında belirgin düzelme
- USG: En geniş yerinde 4 cm'ye ulaşan intramüsküler hematoma

	APCC (iU)	APCC (iU)
1. gün	3000	5000
2. gün	3000	3000
3. gün	3000	3000
4. gün	3000	3000
5. gün	3000	3000
6. gün (asemptomatik)	3000	-

Daha sonra gün aşırı 2500 iU APCC, toplam tedavi süresi 14 gün olacak şekilde verildi

14. günden sonra rutin 4500 iU/hafta profilaksiye devam edildi

Klinik İzlem

Hastane Yatışı Günü	USG Bulgusu
1	4,5 cm intramüsküler hematoma
2	4 cm intramüsküler hematoma
7	Normal
10	Normal
23	Normal

İzlemde hemoglobin düzeyinde düşme gözlenmedi

Klinik İzlem

- Toplam 14 günlük tedavi süresi
- İlk haftadan sonra fizik tedavi programı
- Rutin profilaksiye geçiş (4500 İU/hafta)

İliopsoas Kanaması?

- Alt batın veya üst uyluk bölgesinde rahatsızlık hissi
- Kalça fleksiyonda ve içe dönmüş
- Kalçada ekstansiyon kısıtlılığı
- Kalçada iç ve dış rotasyon normal
- Retroperitoneal aralığa yüksek miktarda kan kaybı ihtimali!!!



Inhibitor (+) Hemofili

İnhibitör (+) Hemofili - Profilaksi

- APCC veya rFVIIa profilaksisi ile kanama epizodlarında anlamlı azalma
- Ancak halen kayda değer düzeyde yıllık kanama hızları
- Ülkemizde inhibitörlü hastaların profilaksisinde APCC endikasyonu mevcut; geri ödeme sistemi rutin kullanımına izin vermektedir

İnhibitör (+) Hemofili - Profilaksi

- Ancak Türkiye'de rFVIIa'nın profilakside geri ödemesi henüz bulunmamaktadır
- Ülkemizde rFVIIa'nın profilaksi amacıyla kullanımı ancak Sağlık Bakanlığı'ndan "endikasyon dışı kullanım onayı" alınması ile mümkündür

İnhibitör (+) Hemofili - Profilaksi

- Ülkemizde APCC'nin maksimum profilaksi dozu: 4500 İU/hafta
- Dozun yeterli olmadığı durumda altı ay süreli ek rapor ile APCC'nin 4500 İU/hafta dozundan daha yüksek dozlarda kullanılması mümkün

ORIGINAL ARTICLE

Clinical haemophilia

Bleeding events and safety outcomes in persons with haemophilia A with inhibitors: A prospective, multi-centre, non-interventional study

Johnny Mahlangu¹  | Johannes Oldenburg²  | Michael U. Callaghan³  |
Midori Shima⁴ | Elena Santagostino⁵ | Maggie Moore⁶ | Michael Recht⁷ |
Claudia Garcia⁸ | Renchi Yang⁹ | Michaela Lehle¹⁰ | Harrison Macharia¹⁰ |
Elina Asikanius¹⁰ | Gallia G. Levy¹¹ | Rebecca Kruse-Jarres⁶ 

¹Haemophilia Comprehensive Care Centre, Faculty of Health Sciences, University of the Witwatersrand and NHLS, Johannesburg, South Africa

²Department of Experimental Haematology and Transfusion Medicine, University Clinic Bonn, Bonn, Germany

³Children's Hospital of Michigan, Detroit, Michigan

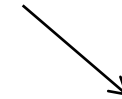
⁴Department of Pediatrics, Nara Medical

Abstract

Introduction: Prospectively collected, real-world data on bleeds, haemophilic treatment and safety outcomes in persons with haemophilia A (PwHA) with factor VIII (FVIII) inhibitors are limited. A prospective, global, multi-centre, non-interventional study (NIS; NCT02476942) collected detailed real-world data in PwHA treated per local routine clinical practice.

Aim: To characterize bleeding rates, haemophilic treatment practices, prophylaxis

- ≥ 12 yaş (medyan yaş: 31 yıl; yaş aralığı: 12-75 yıl)
- 103 yüksek titreli inhibitör (+) hemofili A tanılı olgu



Epizodik grup (n=75)

Profilaktik grup (n=28)

- YKH (%95 CI) 32.7 (27.3-39.1) 25.0 (18.4-34.0)

- Kullanılan ürünler: APCC ve/veya rFVIIa
- APCC profilaksisine uyum: %35
- 1 olguda tromboembolik olay

16 yaşında ve hemartroz olan epizodik gruptaki bir olguda myokardial enfarktüs; olgu yatışının ilk iki günü çok sayıda rFVIIa almış, daha sonra dört gün süre ile birçok kez APCC verilmiş; iki/dört gün APCC dozu 200 IU/kg/gün'ü aşmış

TABLE 3 Haemophilic treatments

	Episodic (n = 75)	Prophylaxis (n = 28)	All ^a (N = 103)
aPCC			
Participants exposed, n (%)	53 (70.7)	25 (89.3)	78 (75.7)
Median (range) doses, n ^b	11 (1-232)	70 (1-460)	20 (1-460)
Median (range) cumulative dose, units ^c	34 000.0 (6000-1 157 411)	332 278.0 (900-1 321 000)	94 028.5 (600-1 321 000)
rFVIIa			
Participants exposed, n (%)	35 (46.7)	11 (39.3)	46 (44.7)
Median (range) doses, n ^b	16 (1-674)	14 (1-92)	15 (1-674)
Median (range) cumulative dose, µg ^c	115 000.0 (120 000-4 672 000)	84 000.0 (2000-822 000)	112 515.0 (2000-4 672 000)
Other^d			
Exposures, n (%)	8 (10.7) ^d	5 (17.9)	13 (12.6)

aPCC, activated prothrombin complex concentrate; rFVIIa, recombinant activated factor VII.

^aSome participants received >1 coagulation product.

^bA dose is equivalent to 1 infusion.

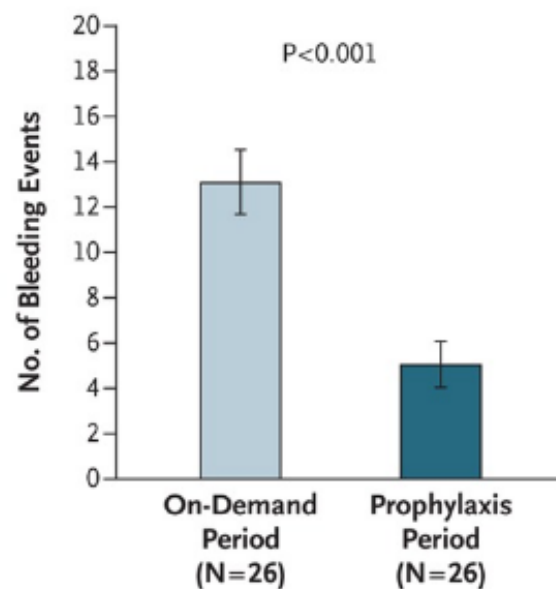
^cRepresents total amount reported during the NIS.

^dIncludes factor VIII (standard half-life), 1-deamino-8-D-arginine vasopressin (DDAVP; intravenous), cryoprecipitate and/or fresh frozen plasma/whole blood; 1 participant received DDAVP and cryoprecipitate.

APCC Profilaksisi

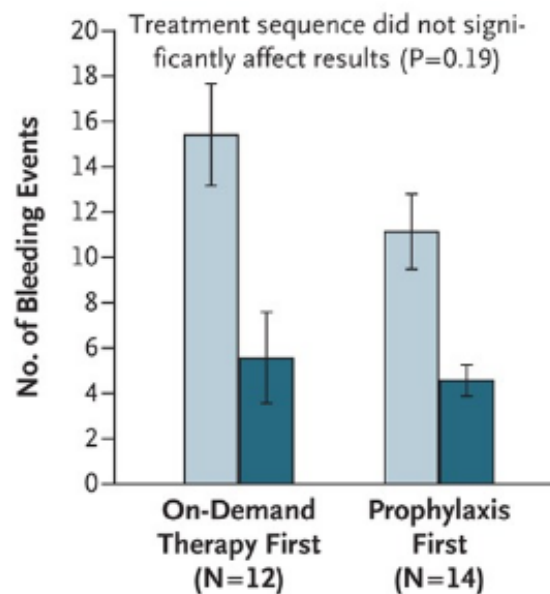
- >2 yaş, yüksek titre inhibitör (+) 26 hemofili A tanılı olgu, altı ay süre ile izlem
- Kanadıkça APCC - profilaktik APCC (haftada üç gün 85 İU/kg)
- Profilaksi ile kanama hızında %62 azalma
- Profilaksi altında iken 5 kanama/6 aylık süre

A Total Bleeding Events

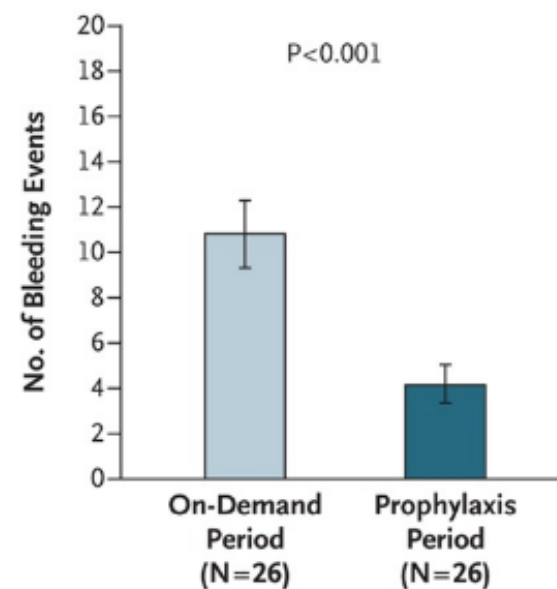


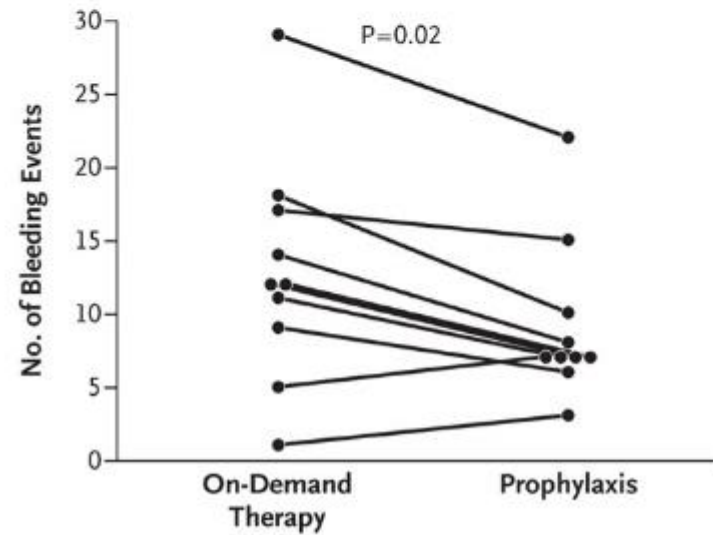
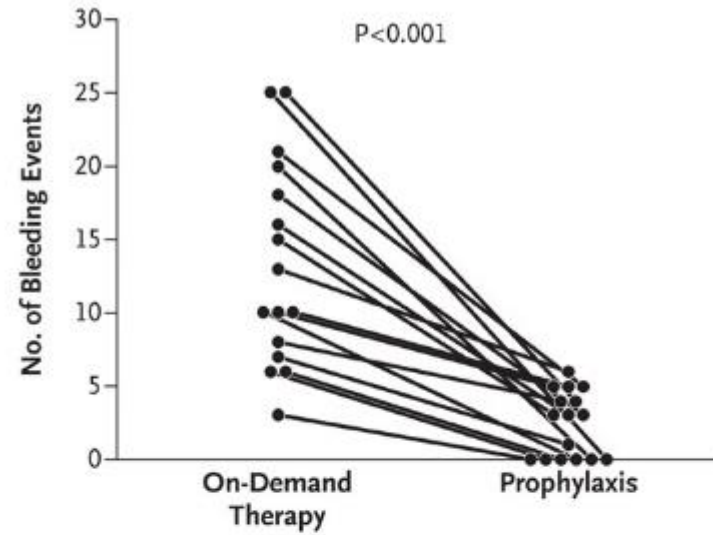
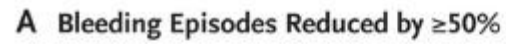
B Effect According to Treatment Sequence

On-demand period (light blue) Prophylaxis period (dark blue)



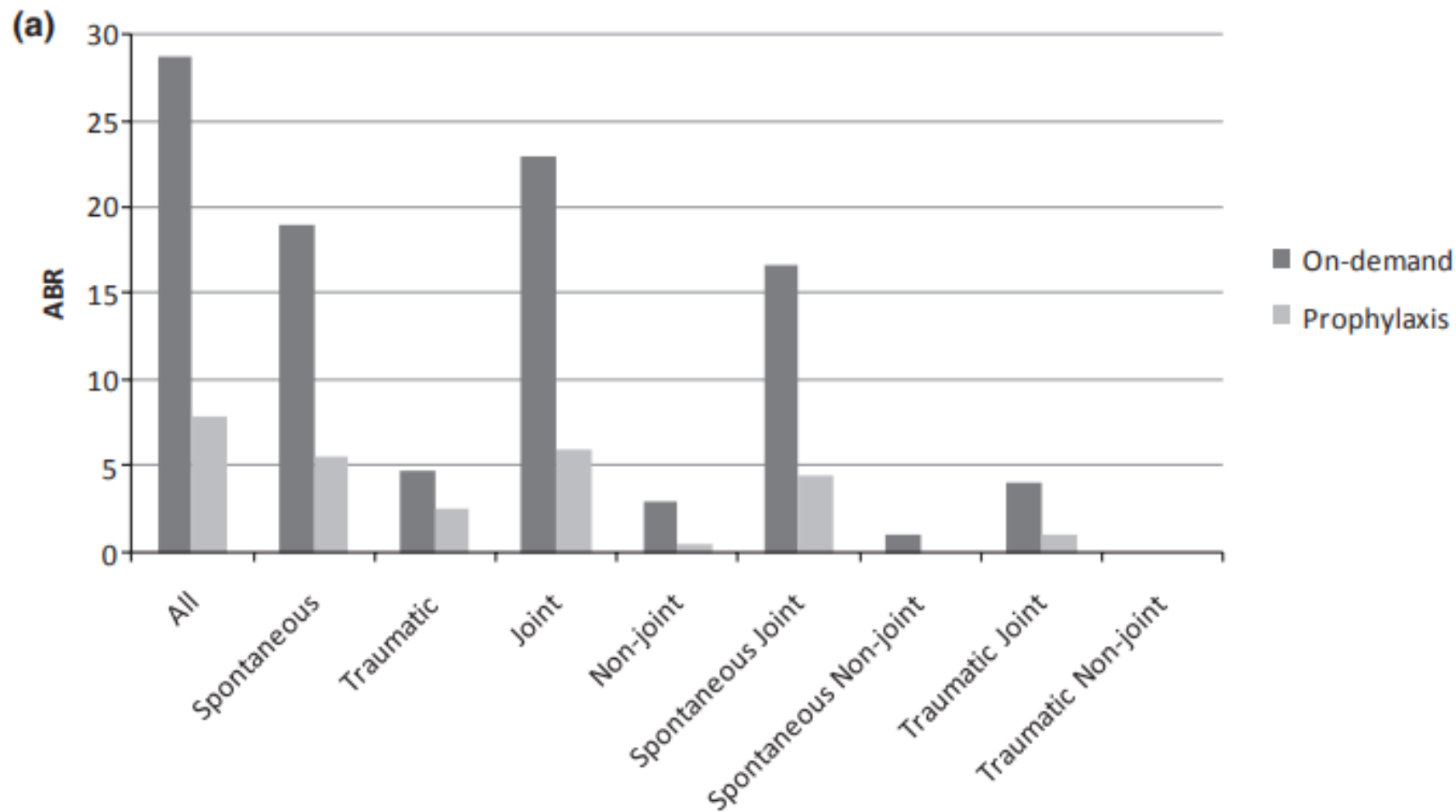
C Hemarthroses





APCC Profilaksisi

- İnhibitörlü hemofili A veya hemofili B
- 7-56 yaş
- Bir yıl süre ile izlem
- 17 hasta profilaksi grubunda (gün aşırı, 85 İU/kg)
- 19 hasta kanadıkça tedavi
- Profilaksi grubunda kanama oranları %72,5 daha az
- Profilaksi grubunda medyan YKH: 8,1



Kanama Kontrolü- APCC

- 46 inhibitör (+) hemofili A, 3 inhibitör (+) hemofili B olguda 165 kanama epizodu
- APCC'nin hemostatik etkinliği: %93; %78 olgu bir veya iki infüzyona yanıt verdi

***Hilgartner MW, Knatterud GL. The use of factor eight inhibitor by-passing activity. (FEIBA immuno) product for treatment of bleeding episodes in hemophiliacs with inhibitors. Blood 1983.

Kanama Kontrolü- rFVIIa

- Evde uygulanan infüzyon (3 sa aralar ile bir-üç infüzyon) etkinliği: %92
- >2000 kanama epizodunda kullanımın analiz edildiği bir çalışmada etkinlik: %89 (spontan kanama), %93 (travmatik kanama)
- Doz-yanıt ilişkisi: 200 mcg/kg'a kadar dozlarda: %84; daha yüksek dozlarda %97

***Key NS, et al. Home treatment of mild to moderate bleeding episodes using recombinant factor VIIa (Novoseven) in haemophiliacs with inhibitors. *Thromb Haemost* 1998.

***Young G, et al. Dosing and effectiveness of recombinant activated factor VII (rFVIIa) in congenital haemophilia with inhibitors by bleed type and location: the experience of the Haemophilia and Thrombosis Research Society (HTRS) Registry (2004-2008). *Haemophilia* 2012.

***Parameswaran R, et al. Dose effect and efficacy of rFVIIa in the treatment of haemophilia patients with inhibitors: analysis from the Hemophilia and Thrombosis Research Society Registry. *Haemophilia* 2005.

Kanamada Hangi BPA?

- FENOC çalışması (prospektif, randomize)
- ≥ 2 yaş 48 inhibitör (+) hemofili A tanılı hastada 96 eklem kanaması epizodu, self infüzyon
- APCC: 85 IU/kg tek infüzyon
- rFVIIa: 2 sa ara ile iki kez 105 mcg/kg

Kanamada Hangi BPA?

- 6 sa sonra kanama kontrolü: APCC ile %80,9...
rFVIIa ile %78,7
- 24, 36 ve 48. saatlerde APCC ile daha olumlu
yanıt eğilimi...
- Eklem kanamasında iki ajanın etkinliği benzer

Inhibitör (+) Hemofili - Tedavi

- Bypass edici ajanların etkinlikleri?
- Bypass edici ajanların etkinliklerinin monitörizasyonu?
- Bypass edici ajanlar - trombotik?

Sonuç

- İnhibitör (+) hemofili tanılı adölesan ve erişkin olgularda daha etkili tedaviler gerekli
- Profilaksi rejimine uyumun artırılması???
- Yeni, uzun yarı ömürlü tedaviler (emisizumab)

Inhibitor (+) Hemofili - Tedavi

- Yeni tedavi yaklaşımları

- * faktör VIII'in biyolojik işlevlerini taklit eden bispesifik antikorlar

- * doğal antikoagülanları hedef alan bazı stratejiler



Kuyucak, Isparta