

Profilaktyka krwawień u chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorem czynnika VIII

Prevention of bleeding in patients with haemophilia A complicated by factor VIII inhibitors

Jerzy Windyga

Klinika Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

Streszczenie

Wytworzenie alloprzeciwciał przeciwko czynnikowi VIII (inhibitor) jest obecnie najpoważniejszym powikłaniem leczenia substytucyjnego ciężkiej hemofilii A. Inhibitor pojawia się u około 30% chorych na ciężką hemofilię A i utrudnia leczenie krwawień. Nadrzędnym celem w leczeniu hemofilii powikłanej inhibitorem jest trwała eliminacja alloprzeciwciał poprzez tak zwaną indukcję tolerancji immunologicznej (ITI). Niestety, u 20–40% pacjentów nie udaje się uzyskać stanu tolerancji immunologicznej. W tej grupie chorych, jak również u chorych oczekujących na rozpoczęcie ITI lub będących w jej trakcie, ostre krwawienia leczy się koncentratami zawierającymi aktywne czynniki krzepnięcia: rekombinowanym aktywowanym czynnikiem VII (rFVIIa) lub koncentratem aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC). Wyniki ostatnio opublikowanych badań dowodzą, że podawane profilaktycznie rFVIIa i aPCC skutecznie zmniejszają częstość krwawień u chorych na hemofilię powikłaną inhibitorem. Celem niniejszej pracy jest omówienie roli rFVIIa i aPCC w profilaktyce krwawień u chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorem czynnika VIII.

Słowa kluczowe: hemofilia, czynnik VIII, inhibitor, koncentraty omijające inhibitor, aPCC, rFVIIa, profilaktyka

Hematologia 2011; 2, 4: 311–317

Abstract

The development of factor VIII inhibitor alloantibodies is nowadays the most important complication of the treatment of severe haemophilia A. The inhibitors occur in approximately 30% of patients with severe haemophilia A and render the treatment of bleeding episodes more difficult. The ultimate goal of treatment for patients with inhibitory antibodies should be to permanently eradicate the inhibitor by immune tolerance induction therapy (ITI). However, ITI procedures fail in 20–40% patients. In these patients, in those waiting for ITI to start, as well as in those undergoing ITI, acute bleeding episodes are generally managed by preparations containing activated coagulation factors: recombinant activated factor VII (rFVIIa) or activated prothrombin complex concentrate (aPCC). Results from recent studies clearly demonstrate that prophylactic administrations of rFVIIa and aPCC are highly effective in decreasing the frequency of bleeding episodes in haemophiliacs with inhibitors. This article discusses the role of rFVIIa and aPCC in the prevention of bleeding in haemophilia A complicated by factor VIII inhibitor.

Key words: haemophilia, factor VIII, inhibitor, by-passing agents, aPCC, rFVIIa, prophylaxis

Hematologia 2011; 2, 4: 311–317

Adres do korespondencji: Jerzy Windyga, Klinika Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, ul. Indiry Gandhi 14, 02–776 Warszawa, tel.: 22 349 61 58, faks: 22 349 61 59, e-mail: jwindyga@ihit.waw.pl

Wprowadzenie

Pojawienie się alloprzeciwciał przeciwko czynnikowi VIII (FVIII, *factor VIII*) jest obecnie najważniejszym powikłaniem leczenia substytucyjnego hemofilii A. Przeciwciała te, określane mianem inhibitora albo krążącego antykoagulantu, wiążą wstrzykiwany dożylnie FVIII, blokując jego aktywność koagulacyjną i uniemożliwiając zatrzymanie krwawienia. W zdecydowanej większości przypadków inhibitor pojawia się we wczesnym dzieciństwie, po pierwszych kilku–kilkudziesięciu wstrzyknięciach koncentratu FVIII. Częstość występowania inhibitora FVIII w populacji chorych na ciężką hemofilię A oszacowano na około 30% [1]. Nadrzędnym celem w leczeniu chorych na hemofilię powikłaną inhibitorem jest jego eliminacja poprzez tak zwaną indukację tolerancji immunologicznej (ITI, *immune tolerance induction*). Niestety, u 20–40% pacjentów nie udaje się uzyskać stanu tolerancji immunologicznej (IT, *immune tolerance*), który umożliwiłby powrót do leczenia substytucyjnego z użyciem koncentratu FVIII. Jeśli miano inhibitora jest małe (< 5 j. Bethesda/ml), wstrzyknięcie zwiększonej dawki FVIII może zahamować krwawienie. Jeśli jednak miano przeciwciał jest większe niż 5 j.B./ml, wstrzyknięcie nawet bardzo dużej dawki FVIII nie zatrzyma krwawienia i dlatego w tym przypadku krwawienia leczy się za pomocą koncentratu aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC, *activated prothrombin complex concentrate*) lub rekombinowanego aktywowanego czynnika VII (rFVIIa, *recombinant activated factor VII*). Koncentraty aPCC i rFVIIa indukują generację trombiny w osoczu chorych na hemofilię mimo

obecności inhibitora FVIII, dlatego są nazywane koncentratami omijającymi inhibitor (BPA, *by-passing agents*). W wielu badaniach wykazano dużą skuteczność BPA w leczeniu ostrych krwawień u chorych na hemofilię powikłaną inhibitorem [2–4]. Największą wadą aPCC i rFVIIa jest brak możliwości laboratoryjnego monitorowania skuteczności ich działania [5, 6].

Rodzaje profilaktyki w hemofilii

Pod pojęciem pierwotnej profilaktyki należy rozumieć wieloletnie regularne iniekcje niedoborowego czynnika krzepnięcia krwi, zainicjowane przed wystąpieniem uchwytnych zmian zwyrodnieniowych w stawach, w celu prewencji wylewów krwi do stawów.

W przeciwieństwie do leczenia „na żądanie” (wstrzyknięcia czynnika krzepnięcia po wystąpieniu objawów krwawienia), pierwotna profilaktyka może zapobiec rozwojowi artropatii hemofilowej. Z tego powodu jest ona standardem postępowania u chorych na ciężką hemofilię niepowikłaną inhibitorem. Jeśli długoterminową profilaktykę inicjuje się u pacjenta z cechami artropatii, określa się ją mianem wtórnej. Wyróżnia się ponadto profilaktykę krótkoterminową, stosowaną na przykład u chorych poddawanych zabiegom chirurgicznym (tab. 1).

Profilaktyka okołoperacyjna w hemofilii powikłanej inhibitorem

Ponieważ nie ma możliwości laboratoryjnego monitorowania skuteczności BPA, zabiegi operacyjne u chorych na hemofilię powikłaną inhibitorem

Tabela 1. Rodzaje profilaktyki stosowanej w hemofilii

Table 1. Prophylactic regimens in haemophilia

Rodzaj profilaktyki	Definicja
Długoterminowa Pierwotna	Regularne wstrzyknięcia odpowiedniego koncentratu czynnika krzepnięcia, rozpoczęte przed wystąpieniem pierwszego krwawienia do stawu lub po nim i przed ukończeniem przez pacjenta 2. roku życia, w celu prewencji artropatii; czas stosowania — co najmniej do ukończenia wzrostu kostnego, ale może być bezterminowo
Wtórna	Regularne wstrzyknięcia odpowiedniego koncentratu czynnika krzepnięcia, rozpoczęte po wystąpieniu ≥ 2 krwawień do stawu/stawów lub w wieku > 2 lat pacjenta, w celu ograniczenia tempa postępu artropatii; czas stosowania — co najmniej do ukończenia wzrostu kostnego, ale może być bezterminowo
Krótkoterminowa	Regularne wstrzyknięcia odpowiedniego koncentratu czynnika krzepnięcia u chorego z artropatią hemofilową w celu: <ul style="list-style-type: none"> • zahamowania powtarzających się krwawień do określonego stawu (<i>target joint</i>); czas stosowania — od kilku tygodni do kilku miesięcy • zapobiegania krwawieniom do stawów w okresie fizjoterapii
Okołoperacyjna	Podawanie odpowiedniego koncentratu czynnika krzepnięcia, rozpoczęte przed operacją chirurgiczną i stosowane do zagojenia rany, w celu prewencji krwawień w okresie okołoperacyjnym

Tabela 2. Sugerowane dawkowanie koncentratów omijających inhibitor u pacjentów poddawanych zabiegom inwazyjnym i operacjom chirurgicznym

Table 2. Suggested dose regimens of by-passing agents in patients undergoing invasive procedures and surgical operations

Koncentrat i jego dawkowanie
aPCC*
50–100 j./kg mc. co 8–12 h (maksymalna dawka dobową 200 j./kg mc.) do zagojenia rany**
rFVIIa***
90–150 µg/kg mc. przed operacją
90–120 µg/kg mc. co 2 h przez 1–2 dni
Co 3 h przez kolejne 1–2 dni
Co 4 h przez następne 3–4 dni
Co 6 h przez kolejne 2–7 dni
Do zagojenia rany**

*Odradza się stosowania systemowo antyfibrynolityków z powodu rzekomego wzrostu ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych, choć sugestia ta nie jest poparta wynikami badań klinicznych; **w przypadku dużych operacji zwykle przez 10–14 dni, w przypadku mniejszych zabiegów przez 1–5 dni; ***można równocześnie stosować systemowo antyfibrynolityki (np. kwas traneksamowy); aPCC (*activated prothrombin complex concentrate*) — koncentrat aktywowanych czynników zespółu protrombiny; rFVIIa (*recombinant activated factor VII*) — rekombinowany aktywowany czynnik VII

należy przeprowadzać z zachowaniem szczególnej ostrożności, wyłącznie w referencyjnych ośrodkach leczenia wrodzonych skaz krwotocznych, których personel ma duże doświadczenie w opiece nad tą grupą pacjentów [1]. Należy podkreślić, że BPA nie są lekami równoważnymi [7]. Jak wykazano w niedawno opublikowanej pracy, część pacjentów lepiej odpowiada na rFVIIa, natomiast u innych to aPCC skuteczniej hamuje krwawienia [8]. W ośrodku, w którym pracuje autor niniejszej pracy, decyzja o przeprowadzeniu elektywnego zabiegu operacyjnego u chorego na hemofilię A powikłaną inhibitorem FVIII zależy od swobodnego i ciągłego dostępu do obydwu BPA.

W tabeli 2 przedstawiono sugerowane dawkowanie aPCC i rFVIIa u pacjentów z hemofilią A powikłaną inhibitorem FVIII poddawanych operacjom chirurgicznym [9–12]. Ponieważ nie prowadzono badań, w których bezpośrednio porównano by skuteczność obu leków w omawianym wskazaniu, decyzja o wyborze jednego z nich należy do lekarza prowadzącego. Podejmując taką decyzję, lekarz powinien brać pod uwagę preferencje pacjenta, który może mieć duże doświadczenie w stosowaniu obydwu BPA, wskazujące na większą skuteczność jednego lub drugiego koncentratu. Pierwszą dawkę BPA podaje się bezpośrednio przed rozpoczę-

ciem operacji. W przypadku dużych zabiegów chirurgicznych profilaktyka z użyciem BPA trwa zwykle 10–14 dni, czyli do momentu zagojenia rany. W pewnych sytuacjach klinicznych, na przykład u chorych po dużej operacji ortopedycznej, profilaktyczne stosowanie BPA wydłuża się o kilka tygodni, wstrzykując rFVIIa lub aPCC przed każdą sesją fizjoterapii [9]. U pacjentów z hemofilią powikłaną inhibitorem nie zaleca się stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej [9]. Dotyczy to także pacjentów obciążonych dużym ryzykiem wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, na przykład chorych poddawanych dużym operacjom ortopedycznym oraz operowanych z powodu nowotworu złośliwego. Klinicyści są dość zgodni, że nawet w przypadku stosowania maksymalnych dawek BPA równoczesna tromboprofilaktyka, na przykład z zastosowaniem heparyn drobnocząsteczkowych, mogłaby niebezpiecznie zwiększyć ryzyko wystąpienia nadmiernych krwawień [9]. Z tego samego powodu u pacjentów z hemofilią powikłaną inhibitorem odradza się wykonywanie znieczulenia przewodowego centralnego (zewnątrzooponowego i podpajęczynówkowego) [9]. W przypadku ekstrakcji zębów i niewielkich zabiegów inwazyjnych okres stosowania BPA zwykle skraca się do 1–5 dni [9, 13].

Dane z piśmiennictwa wskazują, że rFVIIa i aPCC zapewniają prawidłową hemostazę u 80–90% chorych na hemofilię powikłaną inhibitorem poddawanych zabiegom operacyjnym [14]. Należy jednak podkreślić, że dane te pochodzą z badań obserwacyjnych obejmujących małe liczebnie grupy pacjentów. Jeśli mimo stosowanej profilaktyki wystąpią nadmierne krwawienia, można zwiększyć dawkę BPA, zintensyfikować częstość wstrzyknięć leku lub zamienić jeden koncentrat na drugi. Ostatnio pojawiły się doniesienia na temat skutecznego zastosowania tak zwanego leczenia sekwencyjnego u pacjentów z inhibitorem, u których każdy z BPA podawany w monoterapii nie zapewniał prawidłowej hemostazy [15, 16]. Leczenie sekwencyjne polega na naprzemiennym podawaniu rFVIIa i aPCC, na przykład co 6 godzin, w dawkach odpowiednio 90 µg/kg mc. i 70 j./kg mc. [17]. Leczenie sekwencyjne należy traktować jako ratunkowe. Większość klinicystów uważa, że o ile równoczesne podawanie kwasu traneksamowego z rFVIIa jest bezpieczne, o tyle najlepiej unikać łączenia leków antyfibrynolitycznych z aPCC, zwłaszcza gdy aPCC podaje się w maksymalnej dawce dobowej (200 j./kg mc.) [9]. Opinia ta wynika z obawy przed możliwością wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych, nie jest jednak poparta wynikami badań klinicznych.

Profilaktyka krwawień przed indukcją tolerancji immunologicznej i w jej trakcie

Ponieważ rozpoczęcie ITI przy mianie inhibitora poniżej 10 j.B./ml zwiększa szansę uzyskania IT, w przypadku części pacjentów z inhibitorem o wysokim mianie podejmuje się decyzję o odroczeniu ITI do chwili, gdy stężenie przeciwciał neutralizujących obniży się do pożądanej wartości [18]. W tym czasie w leczeniu krwawień zaleca się stosowanie rFVIIa, ponieważ koncentraty aPCC zawierają śladowe ilości FVIII, które mogą wywołać odpowiedź anamnesticzną, przyczyniając się do ponownego zwiększenia miana inhibitora [19]. Jeśli w czasie oczekiwania na rozpoczęcie ITI częstość krwawień jest niepokojąco wysoka, można rozważyć profilaktyczne wstrzyknięcia rFVIIa lub wdrożyć ITI, nie czekając na zmniejszenie miana inhibitora wobec FVIII [1]. Dawkowanie rFVIIa w tym potencjalnym wskazaniu nie było przedmiotem badań klinicznych, ale najprawdopodobniej powinno się ono zawierać w przedziale 90–270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. co 24 godziny (*patrz dalej*) [20].

Tolerancję immunologiczną wobec czynnika VIII można osiągnąć poprzez regularne dożylnie iniekcje FVIII [1]. Stan IT oznacza eliminację przeciwciał i przywrócenie prawidłowego czasu biologicznego półtrwania FVIII w krwiobiegu oraz przywrócenie prawidłowego odzysku (*recovery*) FVIII po jego dożylnym wstrzyknięciu. Skuteczność ITI ocenia się na 60–80%, a czas potrzebny do wytworzenia IT waha się od kilku miesięcy do 2–3 lat [1]. W okresie ITI pacjenci są narażeni na krwawienia, które wymagają stosowania BPA. Często powtarzające się duże krwawienia nie tylko negatywnie wpływają na jakość życia chorego, ale dodatkowo utrudniają uzyskanie immunotolerancji [19, 21]. Duże krwawienia są bowiem przyczyną uogólnionego stanu zapalnego, który zaburza mechanizmy immunologiczne sprzyjające uzyskaniu IT. W celu ograniczenia liczby i nasilenia krwawień w okresie ITI można zastosować profilaktykę z użyciem BPA. W najstarszym protokole ITI, nazwanym od miejsca opracowania protokołem *Bonn*, od samego początku, czyli od drugiej połowy lat 70. XX wieku, oprócz stosowania dużych dawek FVIII, zakładano podawanie aPCC w celu zapobiegania krwawieniom [22]. Twórcy tego protokołu zalecali podawanie aPCC w dawce 50–100 j./kg mc. co 12–24 godziny (zależnie od nasilenia krwawień), aż do momentu zmniejszenia miana inhibitora poniżej 2 j.B./ml. Skuteczność profilaktycznego stosowania aPCC w zmniejszaniu liczby krwawień u pacjentów poddawanych ITI potwierdzili ostatnio klinicyści amery-

kańscy i niemieccy [21, 23]. W piśmiennictwie brakuje danych naukowych dotyczących profilaktycznego stosowania rFVIIa u pacjentów poddawanych ITI.

Długoterminowa profilaktyka krwawień poza indukcją tolerancji immunologicznej

Wśród chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorem FVIII potencjalnymi kandydatami do długoterminowej profilaktyki krwawień z zastosowaniem BPA są pacjenci, u których nie udało się uzyskać stanu tolerancji immunologicznej lub odstąpiono od ITI z powodu niekorzystnych czynników rokowniczych uzyskania IT i ponadto występują u nich częste krwawienia bądź przebyli krwawienie zagrażające życiu (np. śródczaszkowe).

Morfini i wsp. [24] przeprowadzili wielośrodkowe badanie retrospektywne, którym objęli 13 pacjentów w wieku 3–30 lat z hemofilią powikłaną inhibitorem, otrzymujących w ramach wtórnej profilaktyki krwawień rFVIIa w dawce od 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. raz w tygodniu do 220 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. co 24 godziny. W 12 przypadkach takie postępowanie przyczyniło się do zmniejszenia liczby krwawień przeciętnie o 67% w porównaniu z okresem przed włączeniem profilaktyki (kiedy pacjenci byli leczeni według zasady „na żądanie”) i poprawiło subiektywną jakość życia zależną od zdrowia. W innym prospektywnym, wielośrodkowym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu klinicznym 22 chorych na ciężką hemofilię A powikłaną inhibitorem FVIII obserwowano przez 9 miesięcy, w czasie których otrzymywali rFVIIa [25]. Przez pierwsze 3 miesiące wszyscy pacjenci byli leczeni według zasady „na żądanie”. Przez kolejne 3 miesiące leczono ich profilaktycznie, przy czym połowa z nich otrzymywała rFVIIa w dawce 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc./d., zaś pozostali — 270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc./d. (pacjentów poddano randomizacji w proporcji 1:1 do otrzymywania jednej z tych dwóch dawek). Przez ostatnie 3 miesiące badania pacjenci byli ponownie leczeni według zasady „na żądanie”. Liczba krwawień w okresie profilaktyki była statystycznie mniejsza niż w 3-miesięcznych okresach leczenia „na żądanie” (redukcja liczby krwawień o 45% w grupie otrzymującej rFVIIa w dawce 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. i o 59% w grupie przyjmującej 270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc.) [25]. Nie obserwowano przy tym żadnych działań niepożądanych. Według Hedner [26] nieproporcjonalnie długotrwały efekt kliniczny rFVIIa w stosunku do jego krótkiego okresu biologicznego półtrwania (ok. 3 h) wynika z faktu, że regularnie wstrzykiwany dożylnie rFVIIa gromadzi się w przestrzeni pozanaczyniowej i, tworząc kompleksy z czynnikiem tkankowym, indukuje

generację trombiny w miejscach uszkodzenia ściany naczyńowej.

Ostatnio ukazały się wyniki metaanalizy 6 badań klinicznych (34 pacjentów w wieku 3–39 lat), której celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania aPCC w profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią powikłaną inhibitorem [27]. Średnia dawka aPCC wyniosła 78,5 j./kg mc. Wstrzyknięcia wykonywano najczęściej 3 razy w tygodniu lub co drugi dzień. Profilaktyczne stosowanie aPCC przyczyniło się do ograniczenia liczby wszystkich krwawień o blisko 64%, zaś krwawień do stawów — o 74% w porównaniu z okresem leczenia „na żądanie”. Nie obserwowano przy tym powikłań zakrzepowo-zatorowych ani żadnych innych poważnych działań niepożądanych.

Niedawno opublikowano także wyniki interesującego badania prospektywnego, w którym u 7 dzieci w wieku 0,7–3,8 roku z ciężką hemofilią A powikłaną inhibitorem FVIII i pozytywnym wywiadem w kierunku krwawień po nieudanej próbie ITI natychmiast zastosowano profilaktykę krwawień z użyciem aPCC [28]. Dawki aPCC zawierały się w przedziale 60–100 j./kg mc., a częstość wstrzyknięć — zależnie od nasilenia krwawień — wahała się od 3 razy w tygodniu do 2 razy/dobę. W momencie publikacji danych badanie trwało już 17 lat, a mediana czasu stosowania profilaktyki wyniosła 6,9 roku. Średnia roczna liczba krwawień do stawów

i do mięśni w trakcie trwania badania była bardzo mała i wyniosła odpowiednio 1,5 (95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*]: 0,7–3,0) i 0,9 (95% CI: 0,6–1,2). Co więcej, profilaktyka z zastosowaniem aPCC uchroniła chłopców przed rozwojem artropatii. Wyniki tego badania mają doniosłe znaczenie, ponieważ wskazują na możliwość wykorzystania aPCC nie tylko we wtórnej, ale także w pierwotnej profilaktyce krwawień u dzieci z hemofilią A powikłaną inhibitorem FVIII, u których ITI jest nieskuteczna lub niemożliwa do zastosowania. Warto nadmienić, że rFVIIa także stanowi opcję leczniczą w takiej sytuacji, o czym świadczy historia 2,5-letniego chłopca z hemofilią A powikłaną inhibitorem FVIII, który w trakcie 1,5-roczonej profilaktyki z użyciem rFVIIa wstrzykiwanego w dziennej dawce 90 µg/kg mc. doznał zaledwie jednego krwawienia do stawu [29].

Na ostatniej konferencji ASH (*American Society of Hematology*), która odbyła się w Orlando w grudniu 2010 roku, ogłoszono długo oczekiwane wyniki badania Pro-FEIBA [30]. Jest to prospektywne, randomizowane badanie typu *cross-over*, w którym oceniano skuteczność aPCC w profilaktyce krwawień u chorych na hemofilię powikłaną inhibitorem. Czas obserwacji w badaniu wynosił 15 miesięcy. Składało się ono z trzech faz: a) 6-miesięcznej profilaktyki (85 j./kg mc. ± 15%) 3 razy w tygodniu, ale nie w następujących po sobie dniach, b) 3-miesięcznego okresu *wash-out*, w którym BPA stosowano według

Tabela 3. Potencjalne zalety i wady koncentratów omijających inhibitor stosowanych w profilaktyce krwawień u chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorem czynnika VIII

Table 3. Potential advantages and drawbacks of by-passing agents in bleeding prophylaxis of haemophilia A patients with factor VIII inhibitor

Koncentrat	Zalety	Wady
rFVIIa	<ul style="list-style-type: none"> • Wytwarzany metodami inżynierii genetycznej • Mała objętość roztworu (czas podania 2–5 min) • Nie wywołuje odpowiedzi anamnesticznej • Możliwość stosowania równocześnie z antyfibrynolitykami 	<ul style="list-style-type: none"> • Bardzo krótki okres biologicznego półtrwania (ok. 3 h) — konieczność częstych wstrzyknięć (w profilaktyce praktycznie nie rzadziej niż raz na 24–48 h) • Brak możliwości laboratoryjnego monitorowania • Wysokie koszty • U części pacjentów skuteczniejszy jest aPCC
aPCC	<ul style="list-style-type: none"> • Dłuższy (w porównaniu z rFVIIa) okres biologicznego półtrwania (~ 6–8 h) — w profilaktyce stosowany z powodzeniem 3 razy w tygodniu • Wątpliwości odnośnie do możliwości równoczesnego stosowania antyfibrynolityków (zwiększone ryzyko zakrzepicy?) 	<ul style="list-style-type: none"> • Wytwarzany z ludzkiego osocza • Duża objętość roztworu (czas podania nawet 45 min–1 h) • Może stymulować odpowiedź anamnesticzną (zawiera śladowe ilości FVIII) • Brak możliwości laboratoryjnego monitorowania • Wysokie koszty • U części pacjentów skuteczniejszy jest rFVIIa

rFVIIa (*recombinant activated factor VII*) — rekombinowany aktywowany czynnik VII; aPCC (*activated prothrombin complex concentrate*) — koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny; FVIII (*factor VIII*) — czynnik VIII

zasady „na żądanie” oraz c) 6-miesięcznego okresu leczenia „na żądanie”. O rozpoczęciu badania od fazy profilaktyki lub od fazy leczenia „na żądanie” decydowała randomizacja. Badaniem objęto 34 chorych na ciężką hemofilię A powikłaną inhibitorem FVIII o wysokim mianie w wieku 3–68 lat, przy czym 26 ukończyło badanie i zostało poddanych końcowej analizie. Liczba krwawień do stawów (średnio 4,2 v. 10,8 w ciągu 6 miesięcy) oraz liczba wszystkich krwawień (średnio 5,0 v. 13,1 w ciągu 6 miesięcy) były statystycznie istotnie mniejsze w okresie profilaktyki niż w okresie leczenia „na żądanie” ($p < 0,0001$). Kolejność randomizacji do fazy profilaktyki i leczenia „na żądanie” nie miała wpływu na wyniki. Leczenie było dobrze tolerowane; zanotowano tylko jedno poważne działanie niepożądane związane z lekiem (odczyn uczuleniowy). W okresie obserwacji stosowanie profilaktyki spowodowało zmniejszenie liczby krwawień do stawów o 61% i liczby wszystkich krwawień o 62% w porównaniu z okresem leczenia „na żądanie”.

Wnioski końcowe

Od dość dawna wiadomo, że BPA umożliwiają skuteczne zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią powikłaną inhibitorem, którzy są poddawani zabiegom inwazyjnym i operacjom chirurgicznym. Wyniki badań przeprowadzonych w ostatnich latach wskazują, że BPA mogą także skutecznie zapobiegać krwawieniom u pacjentów oczekujących na ITI, będących w trakcie ITI oraz u chorych, u których okazała się ona nieskuteczna [23–30]. Długoterminową profilaktykę z zastosowaniem BPA należy rozważyć zwłaszcza u pacjentów doznających częstych krwawień oraz chorych, którzy przebyli krwawienie zagrażające życiu. W tabeli 3 przedstawiono wady i zalety obu BPA, które w konkretnej sytuacji klinicznej mogą zadecydować o wyborze jednego lub drugiego leku.

Piśmiennictwo

1. Windyga J., Chojnowski K., Klukowska A. i wsp.; w imieniu Grupy Roboczej ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów. Polskie zalecenia postępowania we wrodzonych skazach krwotocznych na tle niedoboru czynników krzepnięcia. Część II: Zasady postępowania w hemofilii A i B powikłanej inhibitorem. *Acta Haematol. Pol.* 2008; 39: 565–579.
2. Lusher J.M., Shapiro S.S., Palascak J.E., Rao A.V., Levine P.H., Blatt P.M. Efficacy of prothrombin-complex concentrates in haemophiliacs with antibodies to factor VIII: a multicenter therapeutic trial. *N. Engl. J. Med.* 1980; 303: 421–425.
3. Hedner U., Glazer S., Singel K. Successful use of recombinant factor VIIa in patient with severe hemophilia A during synovectomy. *Lancet* 1988; 2: 1193.

4. Hilgartner M., Aledort L., Andes A., Gill J.; and the members of the FEIBA study group. Efficacy and safety of vapor-heated anti-inhibitor coagulant complex in hemophilia patients. *Transfusion* 1990; 30: 626–630.
5. Varadi K., Negrier C., Berntorp E. Monitoring the bioavailability of FEIBA with a thrombin generation assay. *J. Thromb. Haemost.* 2003; 1: 2374–2380.
6. Sorensen B., Ingerslev J. Tailoring haemostatic treatment to patient requirements — an update on monitoring haemostatic response using thromboelastography. *Haemophilia* 2005; 11: 1–6.
7. Astermark J., Donfield S.M., DiMichele D. i wsp. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comperative (FENOC) Study. *Blood* 2007; 109: 546–551.
8. Dargaud Y., Lienhart A., Negrier C. Prospective assessment of thrombin generation test for dose monitoring of bypassing therapy in hemophilia patients with inhibitors undergoing elective surgery. *Blood* 2010; 116: 5734–5737.
9. Teitel J.M., Carcao M., Lillicrap D. i wsp. Orthopaedic surgery in haemophilia patients with inhibitors: a practical guide to haemostatic, surgical and rehabilitative care. *Haemophilia* 2009; 15: 227–239.
10. Giangrande P.L.F., Wilde J.T., Madan B. i wsp. Consensus protocol for the use of recombinant activated factor VII [eptacog alfa (activated); NovoSevenO] in elective orthopaedic surgery in haemophilic patients with inhibitors. *Haemophilia* 2009; 15: 501–508.
11. Rangarjan S., Yee T.T., Wilde J. Experience of four UK comprehensive care centres using FEIBA^o for surgeries in patients with inhibitors. *Haemophilia* 2011; 17: 28–34.
12. Hay C.R.M., Brown S., Collins P.W., Keeling D.M., Liesner R. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation. *Br. J. Haematol.* 2006; 133: 591–605.
13. Kempton C.L., White II G.C. How we treat a hemophilia A patient with FVIII inhibitor. *Blood* 2009; 113: 11–17.
14. Negrier C., Dargaud Y., Bordet J.C. Basic aspects of bypassing agents. *Haemophilia* 2006; 12 (supl. 6): 48–53.
15. Schneiderman J., Rubin E., Nugent D.J., Young G. Sequential therapy with activated prothrombin complex concentrates and recombinant FVIIa in patients with severe haemophilia and inhibitors: update of our previous experience. *Haemophilia* 2007; 13: 244–248.
16. Gringeri A., Fischer K., Karafoulidou A., Klamroth R., Lopez-Fernandez M.F., Mancuso E.; on behalf of the European Haemophilia Therapy Standardisation Board. Sequential combined bypassing therapy is safe and effective in the treatment of unresponsive bleeding in adults and children with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia* 2011; 17: 630–635.
17. Stefanska-Windyga J., Czubak G., Baran B., Windyga J. Sequential therapy with APCC and rFVIIa in two haemophilia inhibitor patients undergoing four dental extraction procedures. XXIXth International Congress of the WFH, Buenos Aires, Argentina. *Haemophilia* 2010; 16 (supl. 4): abstrakt 17P68.
18. Astermark J., Morado M., Rocino A. i wsp.; on behalf of the EHTSB. Current European practice in immune tolerance induction therapy in patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia* 2006; 12: 363–371.
19. Leissinger C.A., Becton D.L., Ewing N.P., Valentino L.A. Prophylactic treatment with activated prothrombin complex concentrate (FEIBA) reduces the frequency of bleeding episodes in paediatric patients with haemophilia A and inhibitors. *Haemophilia* 2007; 13: 249–255.

20. Astermark J., Rocino A., von Depka M. i wsp. Current use of by-passing agents in Europe in the management of acute bleeds in patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia* 2007; 13: 38–45.
21. Kreuz W., Escuriola-Ettinghausen C., Mentzer D. Factor VIII inhibitor bypass activity (FEIBA) for prophylaxis during immune tolerance induction in patients with high-responding inhibitors. *Blood* 2000; 96: abstrakt 266.
22. Brackmann H.H., Oldenburg J., Schwaab R. Immune tolerance for the treatment of factor VIII inhibitors — twenty years 'bonn protocol'. *Vox Sang.* 1996; 70 (supl. 1): 30–35.
23. Valentino L. FEIBA prophylaxis in haemophilia A patients with inhibitors results in a 95% reduction in bleeding episodes. XXVIth International Congress of the WFH, Bangkok, Thailand. *Haemophilia* 2004; 10: abstrakt 22PO18.
24. Morfini M., Auerswald G., Kobelt R.A. i wsp. Prophylactic treatment of haemophilia patients with inhibitors: clinical experience with recombinant factor VIIa in European Haemophilia Centres. *Haemophilia* 2007; 13: 502–507.
25. Konkle B.A., Ebbesen L.S., Erhardttsen E. Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors. *J. Thromb. Haemost.* 2007; 5: 1904–1913.
26. Hedner U. Potential role of recombinant factor VIIa in prophylaxis in severe hemophilia patients with inhibitors. *J. Thromb. Haemost.* 2006; 4: 2498–2500.
27. Valentino L.A. Assessing the benefits of FEIBA prophylaxis in haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia* 2010; 16: 263–271.
28. Escuriola-Ettingshausen C., Kreuz W. Early long-term FEIBA prophylaxis in haemophilia A patients with inhibitor after failing immune tolerance induction: a prospective clinical case series. *Haemophilia* 2010; 16: 90–100.
29. Jimenez-Yuste V., Alvarez M.T., Martin-Salces M. i wsp. Prophylaxis in 10 patients with severe haemophilia A and inhibitor: different approaches for different clinical situations. *Haemophilia* 2009; 15: 203–209.
30. Leissing C.A., Berntorp E., Biasioli C. i wsp. Prophylactic dosing of anti-inhibitor coagulant complex (FEIBA) reduces bleeding frequency in haemophilia A patients with inhibitors: results of the Pro-Feiba Study. *Blood* 2010; 116: abstrakt 720.