

Sprawozdanie z III Konferencji „Postępy w hemostazie” pod patronatem Grupy ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów

Sopot, 13–14 maja 2010 roku



PROGRAM NAUKOWY
III KONFERENCJI
„POSTĘPY W HEMOSTAZIE”
GRAND HOTEL W SOPOCIE
13–14 MAJA 2010

Celem trzeciej Konferencji „Postępy w hemostazie” zorganizowanej przez Fundację „Skazy Krwotoczne i Zakrzepica” pod patronatem Grupy ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów” było przedstawienie aktualnego stanu wiedzy i najnowszych osiągnięć badawczych w zakresie zakrzepicy i skaz krwotocznych. Koagulologia jest dziedziną rozwijającą się bardzo dynamicznie, a zmiany, jakie nastąpiły od czasu II Konferencji „Postępy w Hemostazie” 2009, organizatorzy starali się uwzględnić, opracowując program konferencji tegorocznej.

W sprawozdaniu znajdziecie Państwo streszczenia referatów plenarnych, a także opisy przypadków.

PROGRAM	
CZWARTEK 13.05.2010	
13.00 – 14.00	Lunch
14.00 – 14.15	Otwarcie konferencji
14.15 – 16.00	SESJA I SKAZY KRWOTOCZNE
Przewodniczą: prof. Anetta Undas (Kraków), prof. Jacek Musiał (Kraków)	
14.15 – 14.40	Trudne problemy terapeutyczne u chorych leczonych doustnymi antykoagulantami z grupy antagonistów witaminy K prof. Anetta Undas (Zakład Kardiologii Doświadczalnej Instytut Kardiologii UJ CM w Krakowie)
14.40 – 15.05	Czy nadal będziemy stosować doustne antykoagulanty z grupy antagonistów witaminy K? prof. Krystyna Zawilska (Pracownia Hemostazy Katedry i Kliniki Hematologii i Chorób Rozrostowych Układu Krwiotwórczego UM w Poznaniu)
15.05 – 15.30	Zakrzepowa płamica małopłytkowa prof. Jacek Musiał (II Katedra Chorób Wewnętrznych, UJ CM w Krakowie)
15.30 – 15.45	Dyskusja
15.45 – 16.00	Dlaczego rozpoznanie zespołu Upshaw-Schulmana jest takie trudne? (omówienie przypadku) dr Anna Sikorska (Klinika Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych IHIT w Warszawie)

Trudne problemy terapeutyczne u chorych leczonych doustnymi antykoagulantami z grupy antagonistów antyvitaminy K

Anetta Undas

Antagoniści witaminy K (VKAs, *vitamin K antagonists*), do których należą: warfaryna, acenokumarol oraz fenoprokumon, są bardzo skuteczne w zapobieganiu i leczeniu epizodów zakrzepowo-zatorowych. Doustna antykoagulacja wymaga monitorowania czasu protrombinowego wyrażanego jako międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR).

Za największy problem leczenia VKA powszechnie uważa się wahania INR u poszczególnych chorych, równoznaczne z niestabilną antykoagulacją, którą określa się arbitralnie w różny sposób, najczęściej jako: 1) konieczność zmiany dawki tygodniowej VKA 3 razy lub częściej w ciągu 6 miesięcy; 2) zmiana dawkowania doustnego antykoagulantu przekraczająca 15% poprzedniej dawki tygodniowej dokonywana w trakcie co najmniej 40% wizyt kontrolnych w ciągu ostatnich 4 miesięcy lub 3) niepowodzenie w osiągnięciu docelowego INR w ciągu poprzedzających 3 miesięcy, czyli co najmniej 50% z 8 wyników INR o wartościach poniżej 2,0 lub powyżej 3,5 (oznaczenia INR wykonywano w odstępach 1- lub 2-tygodniowych). Obecnie w badaniach klinicznych stabilność doustnej antykoagulacji ocenia się najczęściej na podstawie opisanego w 1993 roku przez Rosendaala i wsp. współczynnika TTR wyrażającego odsetek procentowy czasu leczenia przeciwkrzepliwego, w którym INR mieści

się w zalecanym przedziale terapeutycznym 2,0–3,0, przy założeniu, że między kolejnymi pomiarami INR zależność ma charakter liniowy. Szacuje się, że przeciętny pacjent spędza w przedziale terapeutycznym 67% czasu, ale zakres tego wskaźnika wynosi 33–89%, a w zakrzepicy żyłnej najczęściej obserwuje się TTR poniżej 50%. Wartości poniżej dolnej granicy zakresu terapeutycznego INR stwierdza się w 20% czasu leczenia. Oszacowano, że dla chorych z migotaniem przedsionków każde 10% czasu leczenia poza przedziałem terapeutycznym przekłada się na wzrost ryzyka zgonu o 29%, jak również powikłań zakrzepowo-zatorowych o 12%. Warto jednak pamiętać, że w takich analizach z góry wyklucza się pacjentów rozpoczynających leczenie przeciwkrzepliwie, gdyż u nich najczęściej obserwuje się wahania INR (średni czas do ustalenia stabilnej dawki VKA w dobrych ośrodkach wynosi 14–18 dni) oraz pacjentów na tydzień przed przerwaniem terapii z powodu wykonywania inwazyjnej procedury z 3 tygodniami po zabiegu. Podobnie trudno oceniać stabilność antykoagulacji, jeśli przerwy między pomiarami INR są dłuższe niż 8 tygodni.

Wytyczne *American College of Chest Physicians* z 2008 roku dotyczące terapii przeciwzakrzepowej sugerują korzyści z 3 nowych metod zwiększających stabilność antykoagulacji za pomocą VKA, czyli:

1. opieka nad pacjentami w specjalistycznych przychodniach zajmujących się antykoagulacją (*anticoagulation clinics*);
2. stosowanie jednego z algorytmów komputerowych pozwalających lepiej oszacować dawkę antykoagulantu w kolejnych dniach;
3. stosowanie urządzeń do pomiaru INR w domu (mało dostępne w Polsce z powodu wysokiej ceny).

W praktyce warto jednak sięgnąć po łatwiej dostępne i tańsze metody sprzyjające osiągnięciu stabilnej antykoagulacji. Metody te polegają na zwalczaniu czynników przyczyniających się do niestabilnej antykoagulacji u pacjentów. Do czynników tych należą:

1. niewłaściwa dieta — wykazano, że dodanie zielonych warzyw do diety stabilnych chorych stosujących VKA 100 µg przez 4 dni prowadzi do wzrostu INR o 0,2 lub więcej;
2. przyjmowanie przez krótki czas innych leków — udokumentowano wzrost INR po leczeniu amoksyliny z kwasem klawulanowym, ciprofloksacyną i makrolidem;
3. nieregularne spożycie alkoholu;
4. zaburzenia czynności poznawczych, zwykle u chorych w podeszłym wieku;
5. czynniki genetyczne:
 - warianty polimorficzne CYP2C9 *2 (rs1799853, 430 C > T; 12%) lub *3 (rs1057910, 1075 A > C; 8%), wiążące się z mniejszym zapotrzebowaniem na VKA i jednocześnie większymi wahaniami INR;
 - warianty alleliczne —1639G > A i 1173C > T VKORC1;

6. brak współpracy ze strony pacjenta, czyli niezajmowanie leków (u ok. 10–30%).

W porównaniu z leczeniem warfaryną stosowanie acenokumarolu wiąże się z 2,5-krotnie większym ryzykiem niestabilnej antykoagulacji. Wykazano ponadto, że zamiana acenokumarolu na warfarynę u osób o niestabilnej antykoagulacji wiąże się ze spełnieniem kryteriów stabilnej antykoagulacji przez 1/3 chorych w opiece ambulatoryjnej; jednocześnie wartość TTR zwiększała się z 40% na acenokumarolu do 60% w czasie stosowania warfaryny w grupie niestabilnej antykoagulacji. Korzystny efekt zamiany acenokumarolu na warfarynę obserwuje się u starszych pacjentów z chorobami współistniejącymi. Warto przypomnieć, że dodatkowe wizyty w przychodni i kontakt z lekarzem przyczyniają się *per se* do skuteczniejszej kontroli antykoagulacji.

Ponieważ występuje zależność pomiędzy dietą ubogą w witaminę K (< 1 µg/kg mc. witaminy K1/d.) a podwyższonym ryzykiem wystąpienia nieterapeutycznego INR, od 2007 roku dostępne są dane z badań z randomizacją prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby.

Wykazują one korzystny wpływ suplementacji witaminą K (100–150 µg/d.) na stabilizację leczenia przeciwkrzepliwego u pacjentów zmiennie reagujących na VKA. Zaleca się codzienne podawanie niewielkiej dawki witaminy K, co wymaga zwiększenia dawki VKA, ale stabilizuje pomiary (VKA). Taki sposób poprawy stabilności antykoagulacji jest jednak rzadko stosowany.

Brak stabilnej antykoagulacji zwiększa ryzyko powikłań zakrzepowych i krwawień. Dużą zmienność wyników INR obserwuje się u osób aktywnych zawodowo, u pacjentów z ograniczeniem funkcji poznawczych, utrudniających współpracę, a także u chorych gorączkujących lub z niewydolnością serca.

Szacuje się, że u około 2% chorych wymagających przewlekłej antykoagulacji za pomocą VKA należałoby zwiększyć dawki. Oporność na VKA definiuje się często jako konieczność stosowania dziennej 15 mg lub wyższej dawki warfaryny lub — po przeliczeniu na acenokumarol — dziennej dawki warfaryny 15 mg lub wyższej.

Niewiele leków wchodzących w interakcje z VKA powoduje istotny wzrost zapotrzebowania na te leki; są to barbiturany (zapotrzebowanie średnio o 25% większe niż przed terapią), karbamazepina (zapotrzebowanie średnio o 100% większe niż przed terapią) oraz rifampicyna (zapotrzebowanie średnio o 100% większe niż przed terapią). Pacjenci często nie są informowani lub nie pamiętają o konieczności unikania wahań w spożywaniu produktów zawierających duże ilości witaminy K (dotyczy to zwłaszcza zielonych warzyw).

Niezależnie od genetycznych uwarunkowań czy nabytych cech oporności na VKA, dawkę należy zwiększać, aby zapewnić wzrost INR do pożądanej wartości.

Warto podkreślić, że właściwa edukacja, częstsze kontrole INR (zwłaszcza w poradniach specjalizujących się w prowadzeniu antykoagulacji), jak również zmiana stylu

życia, mają zasadnicze znaczenie dla większości pacjentów z niestabilnym przebiegiem leczenia przeciwkrzepliwego.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Anetta Undas,
Instytut Kardiologii, *Collegium Medicum*,
Uniwersytet Jagielloński w Krakowie,
e-mail: mmundas@cyf-kr.edu.pl

PROGRAM	
CZWARTEK 18.05.2010	
16.30 – 18.30	SESJA II ZAKRZEPIKA
Przewodniczą: dr hab. Magdalena Łętowska (Warszawa), prof. Krzysztof Chojnowski (Łódź)	
16.30 – 16.55	Rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe (DIC) – od patogeny do leczenia prof. Krzysztof Chojnowski (Klinika Hematologii, UM w Łodzi)
16.55 – 17.20	Niedobór czynników rodziny protrombiny – diagnostyka i leczenie dr Andrzej Mital (Katedra i Klinika Hematologii i Transplantologii UM w Gdańsku)
17.20 – 17.45	Współczesne technik otrzymywania i wskazania do stosowania klejów fibrynowych dr hab. Magdalena Łętowska (IHIT w Warszawie)
17.45 – 18.00	Dyskusja
18.00 – 18.15	Rozległa martwica skóry i niedokrwistość hemolityczna (omówienie przypadku) dr Aleksandra Matyja-Bednarczyk (II Katedra Chorób Wewnętrznych, Klinika Alergii i Immunologii UJ CM w Krakowie)
18.15 – 18.30	Zespół Budd-Chiari'ego u dziewczynki z nadpłytkowością samoistną jako pierwsza manifestacja choroby (omówienie przypadku) dr Marek Wlazłowski (Katedra i Klinika Pediatrii, Onkologii, Hematologii i Endokrynologii UM w Gdańsku)

Rozległa martwica skóry i niedokrwistość hemolityczna — opis przypadku

Aleksandra Matyja-Bednarczyk

Kobieta, 54-letnia, w trakcie diagnostyki w kierunku choroby autoimmunologicznej, została przyjęta w trybie pilnym ze Szpitalnego Oddziału Ratunkowego do Oddziału Alergii i Immunologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie, z powodu zlewnych wybroczyn śródskórnych na kończynach dolnych, policzku prawym, ramieniu prawym, z pęcherzami wypełnionymi treścią surowiczą oraz ciastowatymi obrzękami kończyn dolnych.

Około rok wcześniej u pacjentki pojawiły się uogólnione dolegliwości bólowe kostno-stawowe. Wysłunięto wówczas podejrzenie reumatoidalnego zapalenia stawów i zastosowano w leczeniu niesteroidowe leki przeciwzapalne oraz metyloprednizolon w niskich dawkach; nie uzyskano poprawy. Dolegliwości bólowe stopniowo nasilały się. Rozpoczęto diagnostykę laboratoryjną i stwierdzono dodatni wynik: przeciwciał przeciwjądrowych

(w mianie 1:2560; homogenne i ziarniste), przeciwciał przeciwmitchondrialnych (w mianie 1:5120), obecność czynnika reumatoidalnego, podwyższone CRP oraz umiarkowaną małopłytkowość (ok. 100 tys./ul).

Pacjentka zgłosiła się do Poradni Kliniki Alergii i Immunologii i wyznaczono termin planowej hospitalizacji w celu poszerzenia diagnostyki. W trakcie oczekiwania na przyjęcie na oddział u pacjentki wystąpił ból brzucha i biegunka, które ustąpiły samoistnie po 2 dniach. W następnym dniu u pacjentki pojawiły się drobne wybroczyny krwawe na skórze ud, które miały bardzo dużą dynamikę i w 2. dobie objęły prawie całą powierzchnię kończyn dolnych.

Przy przyjęciu w badaniu przedmiotowym, poza rozległymi wybroczynami i ciastowatymi obrzękami na kończynach dolnych, z odchylen od normy stwierdzono zgorzelinowo zmienione zęby szczęki dolnej. W badaniach laboratoryjnych zwracały uwagę cechy niedokrwistości hemolitycznej (Hgb — 10,7 g%, LDH — 1199 U/l, retikulocyty — 37%, BTA — dodatni), obecne były schistocyty i anizocytoza oraz umiarkowana małopłytkowość (102 tys./ul) i leukopenia (3,72 tys./ul), podwyższone były markery stanu zapalnego (OB — 70/90, CRP — 84,7 mg/l, fibrynogen — 5,5 g/l), hipergammaglobulinemia (21,5%) oraz obniżone stężenie składowej C4 dopełniacza. Ponadto stwierdzono przedłużenie czasów krzepnięcia krwi (APTT — 44,6 s, INR — 1,2), zwiększone stężenie D-dimerów (6664 ng/ml), niewielki białkomocz dobowy (0,44 g), podwyższone parametry nerkowe (kreatynina — 143 umol/l, GFR — 50 ml/min), niewielki wzrost aktywności enzymów cholestatycznych wątroby (GGTP — 98 U/l, FA — 139 U/l). Wyniki badań immunologicznych potwierdziły obecność przeciwciał przeciwwądrowych i przeciwmitchondrialnych; w immunodyfuzji nie stwierdzono jednak obecności przeciwciał charakterystycznych dla konkretnej choroby autoimmunologicznej, natomiast dodatni był wynik przeciwciał przeciw cytoplazmie neutrofilów (w mianie 1:2560), zidentyfikowanych jako przeciwciała przeciw mieloperoksydazie. Dodatni był również wynik na obecność antykoagulantu toczniowego oraz przeciwciał antyfosfolipidowych w obu klasach i przeciwciał przeciw $\beta 2$ glikoproteinie I w klasie IgM. Nie wykazano obecności czynnika reumatoidalnego oraz przeciwciał przeciw cyklicznym cytrulinowanym peptydom. W badaniach dodatkowych zwracała uwagę splenomegalia, a w MRI głowy obecność 2 hiperintensywnych niewielkich ognisk najprawdopodobniej niedokrwiniennych. W badaniu USG żył głębokich kończyn dolnych wykluczono zakrzepicę. Pobrano wycinek skórny z ramienia prawego i w badaniu histopatologicznym stwierdzono wypełnione zakrzepami naczynia splotu powierzchownego z obecnością w świetle naczyń złogów IgG, IgM, C3c i fibrynogenu, bez cech charakterystycznych dla zapalenia naczyń.

Na podstawie obrazu klinicznego i wyników badań dodatkowych rozpoznano zespół antyfosfolipidowy. W leczeniu zastosowano heparynę drobnocząsteczkową w dawce leczniczej oraz metyloprednizonon (początkowo w dawkach pulsacyjnych, a następnie 1 mg/kg mc.). Po zastosowanym leczeniu poprawiły się parametry morfologii krwi i obniżyło się stężenie kreatyniny, natomiast w miejscu wybroczyn rozwinęła się sucha martwica, obejmująca całą grubość skóry (ok. 35% pow. ciała). Z uwagi na przekonania religijne (przynależność do Chrześcijańskiego Zboru Świadków Jehowy) pacjentka odmówiła zaproponowanego chirurgicznego usuwania zmian martwiczych i przeszczepów skóry, gdyż wymagało to wyrażenia zgody na możliwe przetoczenie składników krwiopochodnych.

Pacjentka zdecydowała o podjęciu alternatywnego leczenia w Warszawie (ozonoterapii). W trakcie tej terapii doszło do nasilonych wymiotów i biegunki, sepsy (*Pseudomonas aeruginosa*), następnie ostrej niewydolności nerek wymagającej hemodializ. Zastosowano leczenie cyklofosfamidem — 2 pulsy po 800 mg i ponownie zwiększono dawkę metyloprednizononu. W trakcie tego leczenia nastąpił epizod krwawienia świeżą krwią i skrzepami z dolnego odcinka przewodu pokarmowego, co spowodowało znaczną niedokrwistość (Hgb — 5,8 g/dl). Pacjentka nadal nie wyrażała zgody na przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych. W kolejnych dobach pojawiły się napady padaczkowe, początkowo pojedyncze, następnie wielokrotne, aż w końcu wystąpiło porażenie połowicze prawostronne (w MRI głowy liczne ogniska niedokrwienne w obu półkulach). Stan chorej stopniowo się pogarszał, wystąpił wstrząs i DIC i ostatecznie zgon po około 3 miesiącach od momentu zachorowania. W wykonanej sekcji zwłok stwierdzono masywne wykrzepianie wewnątrznaczyniowe w narządach wewnętrznych (nerki, płuca) oraz liczne owrzodzenia jelita cienkiego i grubego z cechami masywnego krwawienia (natomiast w świetle naczyń obecne były skrzepliny). Opisany przypadek wskazuje trudności w diagnostyce różnicowej chorób z kręgu autoimmunologicznych. Podobny obraz kliniczny rozległej martwicy skóry mogą mieć choroby o innej etiologii i leczeniu (np. zespół antyfosfolipidowy i zapalenie naczyń), stąd bardzo pomocne w diagnostyce różnicowej staje się pobieranie wycinków skórnych ze zmienionych chorobowo miejsc. Powyższy przypadek wymagał również różnicowania z zakrzepową płamicą małopłytkową.

Adres do korespondencji:

lek. Aleksandra Matyja-Bednarczyk,
II Katedra Chorób Wewnętrznych i Klinika Alergii
i Immunologii *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński
w Krakowie, e-mail: matyjabed@gmail.com

PROGRAM	
PIĄTEK 14.05.2010	
8.30 – 10.30 SESJA III PŁYTKOWE SKAZY KRWOTOCZNE	
Przewodniczą: prof. Maria Podolak-Dawidziak (Wrocław), prof. Krystyna Zawilska (Poznań)	
8.30 – 8.55	Pierwotna małopłytkowość immunologiczna – nowe wytyczne prof. Krystyna Zawilska (Pracownia Hemostazy Katedry i Kliniki Hematologii i Chorób Rozrostowych Układu Krwiotwórczego UM w Poznaniu)
8.55 – 9.20	New strategies for ITP treatment: romiplostim as therapeutic option for ITP patients prof. Robert Stazi (Department of Haematology St George's Healthcare NHS Trust, London, UK)
9.20 – 9.45	Eltrombopag – nowe możliwości leczenia chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną w świetle badań klinicznych prof. Maria Podolak-Dawidziak (Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Kwi i Transplantacji Szpiku AM im. Piastów Śląskich we Wrocławiu)
9.45 – 10.00	Dyskusja
10.00 – 10.15	Pierwotna małopłytkowość immunologiczna czy choroba von Willebranda? (omówienie przypadku) dr Ewa Stefańska-Windyga (Klinika Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych IHIT w Warszawie)
10.15 – 10.30	Ciężka hemofilia u kobiety powikłana inhibitorem dr Joanna Zdziarska (Klinika Hematologii UJ CM w Krakowie)

Ciężka hemofilia powikłana inhibitorem u kobiety — opis przypadku

Joanna Zdziarska

Czterdziestoletnia pacjentka, siostra chorego na ciężką postać hemofilii A, pozostawała pod opieką Poradni Hematologicznej z powodu hemofilii A rozpoznanej w 8. roku życia, po pourazowym krwawieniu do stawu kolanowego. Krwawienia do dużych stawów pojawiały się u pacjentki z częstotścią kilkurotnie rocznie. Nie występowały inne krwawienia (śluzówkowe, skórne itp.). Aktywność czynnika wynosiła < 10%. Zarówno u pacjentki, jak i u jej brata wykluczono chorobę von Willebranda. W wykonanym w 2006 roku teście odpowiedzi na desmopresynę *i.v.* 30 minut po zakończeniu wlewu Minirinu aktywność cz. VIII nadal pozostawała < 10%. Dopiero w 2008 roku u pacjentki wykonano dokładne oznaczenie aktywności cz. VIII (po 5 d. bez substytucji), która wynosiła < 1%. Badanie w kierunku inhibitora było ujemne (01.2008). U pacjentki oraz jej brata wykluczono również skojarzony niedobór cz. V i VIII oraz typ 2N choroby von Willebranda (wykonując test wiązania cz. VIII przez cz. vW). Wywiad rodzinny w kierunku hemofilii i innych skaz krwotocznych jest ujemny. Wysłano wniosek, że pacjentka jest nosicielką ciężkiej postaci hemofilii A ze skrajną lionizacją chromosomu X lub mutacją spontaniczną w drugim chromosomie X. Nie wykonywano badań genetycznych ani badania kariotypu.

W październiku 2008 roku, przed planowaną ekstrakcją 8 zębów, w rutynowym badaniu przesiewowym

wykryto inhibitor w mianie 0,84 j.B. W kontrolnej próbie pobranej po tygodniu miano wynosiło 1,34 j.B. Pacjentka nie zauważyła żadnej różnicy w skuteczności standardowych dawek czynnika. Ekstrakcje zębów przeprowadzono bez powikłań, podając przed każdą 45 j./kg koncentratu cz. VIII oraz dodatkowo Exacyl w standardowym schemacie. Po dwóch miesiącach miano inhibitora wynosiło 2,4 j.B., co wskazuje na słabą odpowiedź anamnesticzną.

W 2009 roku pacjentka nie wymagała substytucji czynnika VIII. Miano inhibitora zmalało w tym czasie do 0,6 j.B., natomiast w lutym 2010 roku, po leczeniu krwawienia do lewego stawu kolanowego, ponownie wzrosło do 1,34 j.B.

Opisywana pacjentka jest nietypowym przykładem ciężkiej hemofilii A u kobiety, powikłanej inhibitorem w małym mianie. Pacjentka nie wymaga zwiększania dawek czynnika ani kwalifikacji do ITI. Inhibitor utrzymuje się u niej od 19 miesięcy, lecz jego miano nie przekracza 2,4 j.B.

Adres do korespondencji: lek. Joanna Zdziarska, Katedra i Klinika Hematologii *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie, e-mail: joanna@patio.strefa.pl

PROGRAM	
PIĄTEK 14.05.2010	
11.00 – 13.30 SESJA IV SKAZY OSOCZOWE	
Przewodniczą: dr hab. Anna Klukowska (Warszawa), dr hab. Jerzy Windyga (Warszawa)	
11.00 – 11.20	Rekombinowane czynniki VIII a ryzyko wytworzenia inhibitora u uprzednio nie leczonych chorych na hemofilię dr Joanna Zdziarska (Klinika Hematologii UJ CM w Krakowie)
11.20 – 11.40	Nowy schemat wczesnej profilaktyki, czyli jak zminimalizować ryzyko wytworzenia inhibitora dr hab. Anna Klukowska (Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii, UM w Warszawie)
11.40 – 12.10	Jak porażkę zmienić w sukces, czyli co zrobić kiedy ITI kończy się niepowodzeniem? dr hab. Jerzy Windyga (Klinika Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych IHIT w Warszawie)
12.10 – 12.45	Koszty w dobie kryzysu – ekonomika terapii inhibitora lekami omijającymi dr Magdalena Władysław (Health Technology Assessment Consulting, Kraków)
12.45 – 13.00	Dyskusja

Rekombinowane koncentraty czynnika VIII a ryzyko wytworzenia inhibitora u uprzednio nieleczonych chorych na hemofilię

Joanna Zdziarska

Grupa tak zwanych pacjentów uprzednio nieleczonych (PUPs, *previously untreated patients*) obejmuje osoby chore na hemofilię, które nie przyjmowały dotychczas

żadnego preparatu zawierającego czynnik VIII. W przeciwieństwie do nich, grupa pacjentów uprzednio leczonych (PTPs, *previously treated patients*) w badaniach klinicznych jest najczęściej definiowana jako osoby, które były ekspozowane na czynnik VIII łącznie przez ponad 150 dni (> 150 ED [*exposure days*]). Pacjenci uprzednio leczeni (> 150 ED) stanowią grupę najmniejszego ryzyka wytworzenia inhibitora. Ryzyko to jest największe w ciągu pierwszych 20 ED i znacząco spada po przekroczeniu 50 ED. W tym okresie (0–50 ED) pojawia się 95% wszystkich inhibitorów, podczas gdy po przekroczeniu 150 ED tylko 1%. Czynniki ryzyka inhibitora, będące przedmiotem licznych badań, można podzielić na: niepoddające się modyfikacji (czynniki genetyczne, etniczne, wywiad rodzinny w kierunku inhibitora) oraz takie, które potencjalnie można modyfikować (okoliczności i wiek pierwszej ekspozycji na cz. VIII, szczepienia, schemat leczenia).

Prace nad rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia zainicjowano w trosce o zwiększenie bezpieczeństwa terapii hemofilii, po bolesnych doświadczeniach masowych zakażeń wirusowych w tej populacji chorych. Opracowane preparaty odznaczają się znacznie większym niż czynniki osoczopochodne profilem bezpieczeństwa pod względem zakażeń patogenami chorobotwórczymi, jednak wyniki pewnych badań eksperymentalnych [1, 2] oraz opublikowany w 2003 roku przegląd badań klinicznych [3] zasyłały wątpliwości co do ich potencjalnie większej immunogenności. Sugerowano, że czynniki rekombinowane (niezależnie od generacji) mogą częściej wywoływać inhibitory niż czynniki osoczopochodne, w szczególności te, które zawierają czynnik von Willebranda. Uważny przegląd dostępnego piśmiennictwa pozwala wyodrębnić liczne prace dotyczące zapadalności na inhibitor w grupach pacjentów uprzednio nieleczonych, u których stosowano różne rodzaje koncentratów osoczopochodnych i rekombinowanych (tab. 1, 2). Dostępne są również wy-

niki analiz porównawczych, które nie są jednoznaczne — w niektórych stwierdzono, że czynniki rekombinowane są bardziej immunogenne [13, 15, 23], w innych nie znaleziono istotnych statystycznie różnic [9, 24–28]. W badaniu o akronimie CANAL, którego wyniki opublikowano w 2007 roku, również nie wykazano większej zapadalności na inhibitor u PUPs leczonych czynnikami rekombinowanymi.

Z uwagi na znaczne różnice metodologiczne badań, dotyczące zarówno schematu badania (retrospektywne/prospektywne), badanej grupy (liczebność, stopień ciężkości hemofilii, liczba ED, obecność innych czynników ryzyka), metod wykrywania inhibitora, częstości badań przesiewowych, progu odcięcia testu Bethesda, definicji dużego miana inhibitora, czasu obserwacji itp. bezpośrednie porównanie uzyskanych wyników nie jest niestety możliwe. Dodatkowo, zgodnie z opinią grupy ekspertów powołanej przez *European Medicines Agency* (EMA), przedrejestracyjne badania immunogenności preparatów należy prowadzić w grupie PTPs, ponieważ w grupie PUPs proces wytwarzania inhibitora należy postrzegać jako naturalną odpowiedź układu immunologicznego na obce białko, zależną w głównej mierze od czynników osobniczych; EMA w raporcie z obrad wspomnianej grupy ekspertów określa też dokładnie, jakie warunki powinny spełniać badania kliniczne dotyczące inhibitora. Dotyczą one przede wszystkim dokładnej charakterystyki grupy pacjentów, czasu obserwacji oraz procedur badań przesiewowych w kierunku inhibitora. Eksperti nie wykluczają jednak zasadności prowadzenia badań immunogenności koncentratów w grupach PUPs, muszą to być jednak badania prawidłowo zaprojektowane (m.in. prospektywne i z randomizacją). Założenia te spełnia toczące się badanie zainicjowane przez prof. Mannucciego o nazwie *Study on Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers* (SIPPET) oraz trwający od 2008 roku europejski projekt *European Haemo-*

Tabela 1. Zapadalność na inhibitor u pacjentów uprzednio nieleczonych, u których stosowano osoczopochodne koncentraty czynnika VIII

Badanie	Liczba pacjentów	Populacja pacjentów	Inhibitor — zapadalność
Lusher 1990 [4]	38	PUPs, PTPs	15,8%
Ehrenforth 1992 [5]	63	≤ 5% MTPs	24% (52% HA < 1%)
Addie 1992 [6]	184	< 5% PUPs, MTPs, PTPs	12,5%
Addie 1993 [7]	89	< 1% PUPs (retrospekt.)	28%
de Biasi 1994 [8]	64	< 5% PUPs	21% (nisko oczyszcz.), 14% (wysoko oczyszcz.)
Knobe 2002 [9]	116	< 1% PUPs (retrospekt.)	17%
Kreuz 2002 [10]	51	≤ 5% PUPs	37%
Kreuz 2003 [11]	54	≤ 5% PUPs	22% (28% HA < 1%)
Kreuz 2006 [12]	88	PUPs	21%
Goudemand 2006 [13]	148	< 1% PUPs (retrospekt.)	10,3%
Gringeri 2006 [14]	99	≤ 5% PUPs, MTPs (retrospekt.)	7,1%
Chalmers 2007 [15]	132	≤ 1% PUPs	14%
Gouv 2007 [16]	135	< 2% PUPs	21,5%

Tabela 2. Zapadalność na inhibitor u pacjentów uprzednio nieleczonych, u których stosowano rekombinowane koncentraty czynnika VIII

Badanie	Liczba pacjentów	Populacja pacjentów	Inhibitor — zapadalność
Lusher 1993 [17]	95	PUPs	19,7%
Bray 1994 [18]	71	≤ 2% PUPs	24%
Courter 2001 [19]	101	≤ 2% PUPs	32%
Knobe 2002 [9]	116	< 1% PUPs (retrospekt.)	21%
Kreuz 2002 [10]	21	≤ 5% PUPs	36%
Kreuz 2003 [11]	74	≤ 5% PUPs	32% (40% < 1%)
Lusher 2003 [20]	218	< 2% PUPs, PTPs	31,7% PUPs
Yoshioka 2003 [21]	43	PUPs	34,9%
Kreuz 2005 [22]	61	< 2% PUPs, MTPs	15%
Kreuz 2006 [12]	95	PUPs	36%
Goudemand 2006 [13]	148	< 1% PUPs (retrospekt.)	32,3%
Chalmers 2007 [15]	172	≤ 1% PUPs	27%
Gouv 2007 [16]	181	< 2% PUPs	29,3%

philia Safety Surveillance (EUHAS). Wstępne wyniki badania EUHAS nie wykazują znamiennej statystycznie różnicy między liczbą inhibitorów w grupach pacjentów leczonych czynnikami osoczo pochodnymi i rekombinowanymi.

Obecnie dominuje hipoteza, że główny wpływ na ryzyko inhibitora ma, poza czynnikami genetycznymi, obecność w początkowych dniach ekspozycji na czynnik VIII tak zwanych „sygnałów niebezpieczeństwa” (*danger signals*), takich jak: operacje, duże krwawienia, infekcje, szczepienia itp., których modulujący wpływ na układ odpornościowy sprawia, że łatwiej dochodzi do wzbudzenia odpowiedzi immunologicznej wobec podawanego czynnika VIII (niezależnie od jego rodzaju). Nie budzi też wątpliwości ochronny efekt profilaktyki pierwotnej. *European Haemophilia Therapy Standardization Board* w swoich zaleceniach opublikowanych w 2010 roku w czasopiśmie *Haemophilia* podkreśla brak dowodów na różnice w immunogenności preparatów rekombinowanych i osoczo pochodnych u PTPs i zaleca dalsze badania u PUPs oraz ściśle monitorowanie pacjentów w pierwszych dniach ekspozycji na czynnik VIII.

Piśmiennictwo

- Behrmann M., Pasi J., Saint-Remy J.M., Kotitschke R., Kloft M. Von Willebrand factor modulates factor VIII immunogenicity: comparative study of different factor VIII concentrates in a haemophilia A mouse model. *Thromb. Haemost.* 2002; 88 (2): 221–229.
- Dasgupta S., Repessé Y., Bayry J. i wsp. vWF protects FVIII from endocytosis by dendritic cells and subsequent presentation to immune effectors. *Blood* 2007; 109 (2): 610–612.
- Wight J., Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. *Haemophilia* 2003; 9 (4): 418–435.
- Lusher J.M. Lack of inhibitor to monoclonal-antibody purified factor VIII concentrate. *Lancet*. 1990; 336 (8725): 1249–1250.
- Ehrenforth S., Kreuz W., Scharrer I. i wsp. Incidence of development of factor VIII and factor IX inhibitors in haemophiliacs. *Lancet* 1992; 339 (8793): 594–598.
- Addiego J.E. Jr, Gomperts E., Liu S.L. i wsp. Treatment of hemophilia A with a highly purified factor VIII concentrate prepared by anti-FVIIIc immunoaffinity chromatography. *Thromb. Haemost.* 1992; 67 (1): 19–27.
- Addiego J., Kasper C., Abildgaard C. i wsp. Frequency of inhibitor development in haemophiliacs treated with low-purity factor VIII. *Lancet*. 1993; 342 (8869): 462–464.
- de Biasi R., Rocino A., Papa M.L., Salerno E., Mastrullo L., De Biasi D. Incidence of factor VIII inhibitor development in hemophilia A patients treated with less pure plasma derived concentrates. *Thromb. Haemost.* 1994; 71 (5): 544–547.
- Knobe K.E., Sjörin E., Tengborn L.I., Petrini P., Ljung R.C. Inhibitors in the Swedish population with severe haemophilia A and B: a 20-year survey. *Acta Paediatr.* 2002; 91 (8): 910–914.
- Kreuz W., Ettingshausen C.E., Zyschka A. i wsp. Inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: a prospective long-term follow-up comparing plasma-derived and recombinant products. *Semin. Thromb. Hemost.* 2002; 28 (3): 285–290.
- Kreuz W., Ettingshausen C.E., Auerswald G. i wsp. GTH PUP Study Group. Epidemiology of inhibitors and current treatment strategies. *Haematologica* 2003; 88 (6): EREP04. Review.
- Ettingshausen C.E., Kreuz W. Recombinant vs. plasma-derived products, especially those with intact vWF, regarding inhibitor development. *Haemophilia* 2006; 12 (supl. 6): 102–106.
- Goudemand J., Rothschild C., Demiguel V. i wsp. Influence of the type of factor VIII concentrate on the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A. *Blood* 2006; 107: 46–51.
- Gringeri A., Monzini M., Tagariello G., Scaraggi F.A., Mannucci P.M.; Emoclot15 Study Members. Occurrence of inhibitors in previously untreated or minimally treated patients with haemophilia A after exposure to a plasma-derived solvent-detergent factor VIII concentrate. *Haemophilia* 2006; 12 (2): 128–132.
- Chalmers E.A., Brown S.A., Keeling D. i wsp. Paediatric Working Party of UKHCDO. Early factor VIII exposure and subsequent inhibitor development in children with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2007; 13 (2): 149–155.
- Gouw S.C., van der Bom J.G., Auerswald G., Ettingshausen C.E., Tedgård U., van den Berg H.M. Recombinant versus plasma-derived factor VIII products and the development of inhibitors in

- previously untreated patients with severe hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood* 2007; 109 (11): 4693–4697.
17. Lusher J.M., Arkin S., Abildgaard C.F., Schwartz R.S. Recombinant factor VIII for the treatment of previously untreated patients with hemophilia A — safety, efficacy, and development of inhibitors. Kogenate Previously Untreated Patient Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328 (7): 453–459.
 18. Bray G.L., Gomperts E.D., Courter S. i wsp. A multicenter study of recombinant factor VIII (recombinate): safety, efficacy, and inhibitor risk in previously untreated patients with hemophilia A. The Recombinate Study Group. *Blood* 1994; 83 (9): 2428–2435.
 19. Courter S.G., Bedrosian C.L. Clinical evaluation of B-domain deleted recombinant factor VIII in previously untreated patients. *Semin. Hematol.* 2001; 38 (2 suppl. 4): 52–59.
 20. Lusher J.M., Lee C.A., Kessler C.M., Bedrosian C.L.; ReFacto Phase 3 Study Group. The safety and efficacy of B-domain deleted recombinant factor VIII concentrate in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2003; 9 (1): 38–49.
 21. Yoshioka A., Fukutake K., Takamatsu J., Shirahata A.; Kogenate Post-Marketing Surveillance Study Group. Clinical evaluation of a recombinant factor VIII preparation (Kogenate) in previously untreated patients with hemophilia A. *Int. J. Hematol.* 2003; 78 (5): 467–474.
 22. Kreuz W., Gill J.C., Rothschild C. i wsp.; International Kogenate-FS Study Group. Full-length sucrose-formulated recombinant factor VIII for treatment of previously untreated or minimally treated young children with severe haemophilia A: results of an international clinical investigation. *Thromb. Haemost.* 2005; 93 (3): 457–467.
 23. Ettingshausen C.E., Kreuz W. Recombinant vs. plasma-derived products, especially those with intact vWF, regarding inhibitor development. *Haemophilia*. 2006; 12 (supl. 6): 102–106.
 24. Scharer I., Neutzling O. Incidence of inhibitors in haemophiliacs. A review of the literature. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1993; 4 (5): 753–758.
 25. Scharer I., Bray G.L., Neutzling O. Incidence of inhibitors in haemophilia A patients — a review of recent studies of recombinant and plasma-derived factor VIII concentrates. *Haemophilia* 1999; 5 (3): 145–154.
 26. DiMichele D.M., Kroner B.L. Analysis of the North American Immune Tolerance Registry (NAITR) 1993–1997: current practice implications. *ISTH Factor VIII/IX Subcommittee Members. Vox Sang.* 1999; 77 (supl. 1): 31–32.
 27. Lusher J., Abildgaard C., Arkin S. i wsp. Human recombinant DNA-derived antihemophilic factor in the treatment of previously untreated patients with hemophilia A: final report on a hallmark clinical investigation. *J. Thromb. Haemost.* 2004; 2 (4): 574–583.
 28. Mauer-Bunschoten E.P., van der Bom J.G., Bongers M. i wsp. Purity of factor VIII product and incidence of inhibitors in previously untreated patients with haemophilia A. *Haemophilia*. 2001; 7 (4): 364–368.

Adres do korespondencji: lek. Joanna Zdziarska, Katedra i Klinika Hematologii *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie, e-mail: joanna@patio.strefa.pl

Nowy schemat wczesnej profilaktyki, czyli jak zminimalizować ryzyko wytworzenia inhibitora

Anna Klukowska

Inhibitory są aktualnie najbardziej dotkliwym powikłaniem leczenia hemofilii, zarówno dla pacjentów, lekarzy, jak i płatników leczenia.

Wśród czynników ryzyka wystąpienia inhibitora u chorego na hemofilię A wymienia się przede wszystkim:

1. ciężką postać choroby,
2. młody wiek chorego,
3. poważne uszkodzenie genu, powodujące brak produkcji białka czynnika VIII,
4. występowanie inhibitora w rodzinie [1].

Do poważnych uszkodzeń genu należą duże delecje w obrębie genu, mutacje nonsensowne, inwersja 22 intronu, czyli tak zwane *null* mutacje. Częstość występowania inhibitorów w tej grupie chorych wynosi 30%. Natomiast produkcja nawet małej ilości białka, chociaż nieaktywnego zmniejsza zagrożenie powstania inhibitora do poniżej 10%. Dotyczy to małych delecji, mutacji chybionych i innych niewielkich uszkodzeń genu czynnika VIII [2, 3].

Ryzyko pojawienia się inhibitorów dotyczy 20–30% wszystkich wcześniej nieleczonych pacjentów podczas pierwszych 150 dni ekspozycji na czynnik VIII. U 50% z nich inhibitor pojawi się w ciągu pierwszych 20 dni leczenia, a u 95% chorych do 50 dni leczenia czynnikiem VIII (cz. VIII). Jak z tego wynika, szansa na wystąpienia inhibitora w późniejszym okresie jest bardzo niewielka [4, 5].

Profilaktyczne podawanie cz. VIII, wiążące się ze zwiększeniem częstości wstrzyknięć, nie przyczynia się do zwiększenia częstości pojawiania się inhibitora. Stwierdzono nawet znaczące zmniejszenie częstości inhibitora w grupie chorych, u których wcześniej wprowadzono profilaktykę w porównaniu z grupą leczonych w razie krwawienia, tak zwane „na żądanie” [6, 7]. W badaniu analizującym dużą grupę chorych (CANAL) stwierdzono, że największym zagrożeniem wystąpienia inhibitora są takie czynniki, jak:

1. predyspozycje genetyczne,
2. rodzinne występowanie inhibitorów,
3. intensywne leczenie cz. VIII (≥ 5 dni), jako początkowe leczenie.

Dwa pierwsze czynniki otrzymały po 2 punkty, natomiast czynnik trzeci 3 punkty. U chorego bez punktów ryzyka częstość pojawiania się inhibitorów wynosiła 6%. W obecności 2 punktów częstość ta wynosiła 23%, a przy 3 i więcej punktach aż 57% [8, 9].

Wytwarzanie inhibitorów ściśle wiąże się z układem immunologicznym, który jest stymulowany różnymi bodźcami, do których należą stany zapalne, uszkodzenie tk-

nek i komórek, niedotlenienie. Określone zostały one sygnałami zagrożenia, zwiększającymi odpowiedź immunologiczną, tym samym zwiększającą możliwość wytworzenia inhibitora. Badacze z dwóch niemieckich ośrodków leczenia hemofilii zadali sobie pytanie, czy zmniejszenie tych sygnałów zagrożenia może spowodować obniżenie liczby chorych z inhibitorem i zaprojektowali badanie kliniczne [10]. Założyli oni, że nie będą wykonywać zabiegów operacyjnych w czasie pierwszych 20 dni ekspozycji na cz. VIII, nie będą szczepić dzieci w dniu podawania cz. VIII i postarają się unikać pierwszego leczenia cz. VIII w sytuacji krwawienia lub zakażenia. W tym celu wcześniej rozpoczęli profilaktyczne podawanie cz. VIII małymi dawkami 250 j. raz w tygodniu, gdy tylko zaobserwowali skłonność do krwawień u chorego, nie czekając na pierwsze krwawienie do stawu, czy inny poważniejszy wylew krwi. Stosunkowo rzadkie podawanie cz. VIII nie wymuszało zakładania żylnego cewnika centralnego. W razie wystąpienia krwawienia, jak najwcześniej podawano większą dawkę cz. VIII, aby zmniejszyć intensywność leczenia i skrócić czas uszkodzenia tkanek. Jeżeli podawanie profilaktyczne małych dawek okazało się nieskuteczne zwiększano częstość podawanego czynnika, a następnie jego dawkę. Przywiązywano wagę do regularności leczenia, powracając jak najszybciej do schematu początkowego leczenia po opanowaniu krwawienia. Grupę kontrolną stanowiły dzieci, u których profilaktykę stosowano według starych zasad, czyli zazwyczaj po pierwszym krwawieniu do stawu, większymi dawkami, 25–40 j./kg mc. 3 razy w tygodniu. Czynniki porównywanymi w obu grupach był rodzaj profilaktyki, wczesna i standardowa, stosowany cz. VIII, oszczepiony i rekombinowany oraz rodzaj defektu genetycznego. Jedynie typ profilaktyki miał znaczący wpływ na częstość występowania inhibitora. W grupie nowego typu profilaktyki tylko 1 chory na 26 badanych wytworzył inhibitor. Był to inhibitor o niskim stężeniu (*low responder*). Natomiast w grupie kontrolnej inhibitor wykryto u 14/30 dzieci, w tym u 8 był to inhibitor o dużym stężeniu (*high responder*).

Doniesienie to należy traktować, jako wstępne, wymagające potwierdzenia badaniami obejmującymi większą grupę chorych. Dopiero wówczas będzie można potwierdzić tezę, że zmniejszenie niebezpiecznych sygnałów immunologicznych w czasie pierwszych 20 dni ekspozycji na cz. VIII redukuje ryzyko wystąpienia inhibitora.

Piśmiennictwo

1. Astermark J., Altisent C., Batorova A. i wsp. Non-genetic risk factors and the development of inhibitors in haemophilia: a comprehensive review and consensus report. *Haemophilia* 2010; DOI: 10.1111/j.1365-2516.2009.02122.x.
2. Oldenburg J., Schröder I., Brackmann H.H. i wsp. Environmental and genetic factors influencing inhibitor development. *Semin. Hematol.* 2004; 41 (supl. 1): 82–88.
3. Oldenburg J., Pavlova A. Genetic risk factors for inhibitors to factors VIII and IX. *Haemophilia* 2006; 12 (supl. 6): 15–22.
4. Hay C.R. The epidemiology of factor VIII inhibitors. *Haemophilia*, 2006, 12 (supl. 6): 23–28.
5. Van der Bom J.G., Ter Avest P., Van der Berg H.M. i wsp. Assessment of incidence of inhibitors in patients with haemophilia. *Haemophilia* 2009; 15: 707–711.
6. Chalmers E.A., Brown S.A., Keeling D. i wsp. Early factor VIII exposure and subsequent inhibitor development in children with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2007; 13: 149–155.
7. Morado M., Villar A., Jimenez-Yuste V. i wsp. prophylactic treatment effects on inhibitor risk: experience in one centre. *Haemophilia* 2005, 11: 79–83.
8. Gouw S.C., van der Born J.G., van den Berg H.M. for the CANAL Study Group. treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with haemophilia A. *Blood* 2007; 109: 4648–4654.
9. Ter Avest P.C., Fisher K., Mancuso M.E. i wsp. Risk stratification for inhibitor development for severe haemophilia A: a tool for clinical practice. *J. Thromb. Haemost.* 2008; 6: 2048–2054.
10. Kurnik K., Bidlingmaier C., Engl W. i wsp. New early prophylaxis regimen that avoids immunological danger signals can reduce FVIII inhibitor development. *Haemophilia*, 2009, DOI: 10.1111/j.1365-2516.2009.02122.x.

Adres do korespondencji: dr hab. n. med. Anna Klukowska, Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, e-mail: aklukowska@poczta.onet.pl