

Sprawozdanie z konferencji *Managing Haemophilia for Life*

Madryt, 18–20 listopada 2011 roku

Krystyna Zawilska

Oddział Hematologii i Chorób Wewnętrznych, Wielospecjalistyczny Szpital Miejski im. J. Strusia w Poznaniu

J. Transf. Med. 2013; 6: 24–26

Hemofilia u starszych osób

(Pieter Kamhuisen: Management of the elderly haemophilia population, Gerry Dolan: Management of the elderly haemophilia population: case study)

Prognozowany czas życia chorych na hemofilię wzrósł z 40 lat w latach 60. XX w. do 60–70 lat obecnie, z wyłączeniem okresu dużej śmiertelności w latach 1980–1990, związanej z infekcją HIV. Coraz więcej pacjentów z hemofilią ma obecnie > 65 lat. Pacjenci ci w pierwszych 25–30 latach życia nie mieli dostępu do leczenia substytucyjnego, czego skutkiem jest ciężka artropatia, przewlekłe dolegliwości bólowe, pogorszenie statusu społecznego, obniżenie jakości życia, a także skłonności do depresji. Większość starszych pacjentów została zarażona wirusami zapalenia wątroby typu B i C, a w niektórych krajach również HIV. Ryzyko śmiertelności z powodu choroby wątroby jest 16,7-krotnie wyższe niż populacji ogólnej. Marskość wątroby związana z zakażeniem HCV pojawia się w okresie 15–20 lat po infekcji u 20–30% pacjentów. Progresa do raka wątroby jest 8-krotnie wyższa w populacji pacjentów z współistniejącym zakażeniem wirusem HIV. Zapotrzebowanie na przeszczep wątroby u pacjentów z hemofilią, zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C i rozwijającą się marskością tego narządu wzrasta wraz z wiekiem. Istotnym problemem są też choroby współistniejące, związane z procesem starzenia, takie jak choroby serca, nerek, choroba nowotworowa, zmiany zwyrodnieniowe stawów. W wieku > 65 lat 77% pacjentów z hemofilią ma dwie inne choroby współistnie-

jące. Najczęstszymi przyczynami śmierci chorych na hemofilię jest obecnie choroba nowotworowa, marskość wątroby, choroba niedokrwienna serca i udary mózgu.

Ocena częstości występowania czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca przeprowadzona w grupie 100 starszych chorych na hemofilię i 200-osobowej grupie kontrolnej mężczyzn w tym samym wieku wykazała większą częstość nadciśnienia tętniczego i podwyższonego stężenia glukozy u chorych na hemofilię. Jednocześnie w grupie tej rzadziej stwierdzano hipercholesterolemię. Na podstawie badań obrazowych ustalono, że wielkość blaszek miażdżycowych w aorcie u chorych na hemofilię lub na chorobę von Willebranda jest mniejsza o ~30%, w porównaniu z pacjentami bez skazy krwotocznej, podobny był natomiast wskaźnik zwapnień w tętnicach wieńcowych serca (CACs, *coronary artery calcification score*). Wydaje się więc, że ryzyko miażdżycy w hemofilii jest podobne lub nieznacznie mniejsze niż w pozostałej populacji. Wykazano ponadto, że ryzyko zgonu z powodu ostrego incydentu wieńcowego jest u chorych na hemofilię mniejsze, co może wynikać z rzadszego, w wyniku zaburzeń krzepnięcia związanych z hemofilią, tworzenia się zakrzepu zamykającego światło naczynia wieńcowego po pęknięciu blaszki miażdżycowej.

W ocenie ryzyka zgonu z powodu miażdżycowych powikłań sercowo-naczyniowych u chorych na hemofilię można się posługiwać skalą z Framingham, która uwzględnia wiek, palenie papierosów, wysokość skurczowego ciśnienia tętniczego i stężenie cholesterolu. Celem zapobiegania miażdży-

Adres do korespondencji: Krystyna Zawilska, ul. Szkolna 8/12, 61–833 Poznań, e-mail: k.zawilska@interia.pl

Tabela 1. Ocena ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków**Table 2.** The risk of thromboembolism in patients with non-valvular atrial fibrillation

Skala CHADS	Czynnik ryzyka	Liczba punktów
C Congestive heart failure/LV dysfunction	Niewydolność serca lub dysfunkcja lewej komory	1
H Hypertension	Nadciśnienie tętnicze	1
A Age	Wiek \geq 75 lat	1
D Diabetes mellitus	Cukrzyca	1
S Stroke	Udar mózgu przebyty lub przebyty TIA, epizod zakrzepowo-zatorowy	2

cy należy u chorych na hemofilię szczególnie starannie kontrolować czynniki ryzyka i utrzymywać masę ciała w normie ($BMI < 25 \text{ kg/m}^2$), ciśnienie tętnicze $< 140/90$, LDL-cholesterol $< 2,5 \text{ mmol/l}$, a stężenie glukozy na czczo $< 6,1 \text{ mmol/l}$. Obserwacja pacjentów z chorobą niedokrwinną serca wykazała, że intensywne leczenie zachowawcze obejmujące redukcję wszystkich istniejących czynników ryzyka miażdżycy zmniejszyło częstość tętniczych incydentów niedokrwiniowych z 65% do 30% w ciągu 13 lat.

Wytyczne leczenia chorób współistniejących u chorych na hemofilię oparte na zasadach EBM nie są dostępne, ale doświadczenia ośrodków leczenia dorosłych pacjentów z hemofilią i chorobami współistniejącymi sugerują, iż chorzy ci powinni być w miarę możliwości traktowani jak ich rówieśnicy bez hemofilii, z takimi samymi chorobami współistniejącymi, pamiętając o tym, by pacjentom tym zapewnić odpowiednio dostosowane leczenie profilaktyczne koncentratem FVIII lub IX.

Problemem jest wybór profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych na hemofilię, u których wystąpiło utrwalone niezastawkowe migotanie przedsionków (MP), zagrażające wystąpieniem powikłań zakrzepowo-zatorowych w naczyniach mózgowych i tętnicach obwodowych. U tych pacjentów decyzja co do wyboru leczenia zależy od wyjściowej aktywności czynnika VIII i od ryzyka zatorowości, mierzonego współczynnikiem CHADS₂ (tab. 1).

U osób bez hemofilii uzyskanie w skali ≥ 2 punktów wskazuje na konieczność terapii przeciwzakrzepowej z użyciem leków przeciwkrzepliwych (antagoniści witaminy K, bezpośrednie inhibitory trombiny albo czynnika Xa), wynik równy 1 umożliwia wybór pomiędzy powyżej opisaną terapią przeciwzakrzepową lub terapią z użyciem kwasu acetylosalicylowego (ASA). Natomiast wynik równy 0 wskazuje na możliwość pozostawienia pacjenta bez leczenia przeciwzakrzepowego. U pacjenta z MP

i ciężką hemofilią, niezależnie od wskaźnika CHADS₂, nie należy stosować leków przeciwzakrzepowych. W umiarkowanej hemofilii, jeśli CHADS₂ ≥ 2 , można podawać ASA. Pacjentów z wyjściową aktywnością czynnika VIII 5–30% i MP leczy się ASA, a jeśli aktywność czynnika VIII $> 30\%$ — wybór sposobu leczenia jest uzależniony od CHADS₂ — przy < 2 — ASA, a przy CHADS₂ ≥ 2 — doustny antykoagulant z grupy antagonistów witaminy K (warfaryna, acenokumarol).

Decyzja o sposobie leczenia ostrego zespołu wieńcowego u chorego na hemofilię wymaga współpracy kardiologa i hematologa. W przygotowaniu do koronarografii diagnostycznej albo z wszczepieniem metalowych stentów, a także do leczenia fibrynolitycznego u chorego na hemofilię trzeba osiągnąć docelową aktywność deficytowego czynnika $\geq 80\%$ (bolus 40 j./kg czynnika VIII albo 80 j./kg czynnika IX, po 12 h 20 j./kg czynnika VIII albo 30 j./kg czynnika IX). Po podaniu koncentratu czynnika krzepnięcia, jeszcze przed zabiegiem, należy sprawdzić aktywność czynnika. U pacjentów leczonych dwoma lekami przeciwplatekowymi (ASA z kłopidogrelem) należy utrzymywać aktywność deficytowego czynnika $\geq 30\%$ (toczenia 50 j./kg czynnika VIII lub 60–70 j./kg czynnika IX co drugi dzień). Dla zapewnienia bezpieczeństwa leczenia ASA należy utrzymać aktywność deficytowego czynnika $\geq 5\%$ (toczenia 25–40 j./kg czynnika VIII co drugi dzień lub 25–50 j./kg czynnika IX 2–3 \times /tydz.).

Zapotrzebowanie na pilne lub planowe zabiegi chirurgiczne i ortopedyczne wzrasta u starzejących się pacjentów z hemofilią. W razie dużych zabiegów operacyjnych u chorych na ciężką postać hemofilii A poleca się stałą infuzję koncentratu czynnika VIII, zapewniającą utrzymanie się około 100% aktywności tego czynnika w ciągu 4 dni, a około 80% w dniach 5–7. Następnie można podawać czynnik VIII we wstrzyknięciach co 12 h z docelową aktywnością 50% w dniach 7–10. W okresie rehabilitacji

wystarcza podawanie czynnika VIII 1 ×/dobę i utrzymanie 40% jego aktywności.

Artropatia hemofilowa pozostaje nadal główną przyczyną chorobowości u pacjentów z niewielkim lub brakiem dostępu do leczenia substytucyjnego — obserwuje się to z innej perspektywy przy współistnieniu osteoporozy, zapalenia stawów oraz innych chorób zwyrodnieniowych kości powszechnie pojawiających się w procesie starzenia. Walka z przewlekłym bólem jest istotnym problemem u tych pacjentów. Jest ona trudna, gdyż istnieją przeciwwskazania do stosowania wielu skutecznych leków przeciwzapalnych u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia.

W grupie starszych chorych na hemofilię obserwuje się też coraz większe zapotrzebowanie na dializoterapię, która wymaga toczenia koncentratu czynnika krzepnięcia przed i po każdym zabiegu.

Niedobór czynnika XI

(John Pasi: *Managing "other" bleeding disorders: spotlight on FXI*)

Niedobór czynnika XI został opisany jako hemophilia C w 1950 roku. Czynniki XI jest proteazą serynową o masie cząsteczkowej 160 kDa, która znajduje się we krwi krążącej w formie homodimeru i jest stabilizowana poprzez tworzenie kompleksu z wysokocząsteczkowym kininogenem (HMWK). Jego aktywna forma zawiera dwa łańcuchy peptydowe, połączone wiązaniem dwusiarczkowym. Czynniki XI jest syntetyzowany głównie w wątrobie, w związku z tym jego aktywność jest niska u dzieci do 6. miesiąca życia i ulega obniżeniu u dorosłych w chorobach wątroby, nie zmienia się natomiast podczas ciąży. Niedobór czynnika XI dziedziczy się jako cecha dominująca o zmiennej penetracji. Jest najczęściej spotykany w populacji Żydów askenazyjskich, w której 1/8 jest heterozygotami, a jedna na 190 osób jest homozygotą. W populacji tej występują dwa charakterystyczne genotypy warunkujące niedobór czynnika XI: typ II (*Glu117Stop*) i typ III (*Phe283Leu*). Aktywność czynnika XI u homozygot mutacji typu II jest bardzo mała (< 1%), a w obrazie klinicznym dominują ciężkie krwawienia po urazach i zabiegach operacyjnych. Skutkiem mutacji typu III jest obniżona aktywność czynnika XI (~10%) i skaza krwotoczna o mniejszym nasileniu. Różnorodne mutacje typu I miejsca splicingowego (*splice junction mutations*) opisano w rodzinach pochodzenia nieżydowskiego. W postaciach określanych jako ciężkie, aktywność czynnika XI wynosi < 20%, w postaciach łagodnych 20–65%. Nasilenie skazy

krwotocznej nie wykazuje ścisłej zależności od aktywności czynnika XI u danego pacjenta, istotniejszą wydaje się korelacja krwawień z zawartością czynnika XI w płytkach krwi. Może to też być związane z różnicami w aktywności innych proteaz biorących udział w generacji trombiny, a także z różnym stopniem aktywacji aktywowanego trombiną inhibitora fibrynolizy (TAFI) u poszczególnych chorych. Najcięższe krwawienia opisano po operacjach dotyczących tkanek bogatych w enzymy fibrynolityczne — po prostatektomii, po zabiegach w obrębie jamy ustnej, nosa oraz narządów rodnych u kobiet. Rzadko dochodzi do samoistnych krwawień i wylewów dostawowych. U kobiet mogą wystąpić krwawienia z dróg rodnych i po porodzie.

Rozpoznanie

Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) jest przedłużony, czas protrombinowy i trombinowy — prawidłowe. Prawidłowy APTT nie wyklucza niedoboru czynnika XI (mała czułość testu). Rozpoznanie potwierdza obniżona aktywność czynnika XI, oznaczona za pomocą testu specjalistycznego.

Leczenie

Leczenie pacjentów z niedoborem czynnika XI wymaga uwzględnienia ich indywidualnej skłonności do krwawień, u niektórych leczenie nie jest konieczne. Przyjmuje się, że u chorych poddawanych mniejszym zabiegom chirurgicznym aktywność czynnika XI powinna osiągnąć 35–40%, a w przypadku większych operacji — 70%. Leczeniem z wyboru jest toczenie koncentratu czynnika XI (BPL, Elstree, Wielka Brytania; Hemoleven, LFB, Lille, Francja). Opisywano powikłania zakrzepowe u ludzi starszych z czynnikami ryzyka zakrzepowego, pomimo obecności heparyny i antytrombiny w koncentratkach. Z tego powodu nie należy jednocześnie stosować leków antyfibrynolitycznych, a aktywność czynnika XI po podaniu koncentratu nie powinna przekraczać 100%. W leczeniu substytucyjnym można też stosować świeżo mrożone osocze (FFP) w dawce 15–20 ml/kg, a następnie 3–6 ml/kg co 12 h (T 1 czynnika XI ~45 h). Ekstrakcje zębów u niektórych pacjentów z niedoborem czynnika XI udaje się przeprowadzić wyłącznie pod osłoną leków antyfibrynolitycznych i z zastosowaniem klejów tkankowych. Nieliczne doniesienia dotyczą skuteczności desmopresyny (DDAVP) w leczeniu krwawień i w przygotowaniu pacjentów z niedoborem czynnika XI do niewielkich zabiegów operacyjnych, a rekombinowanego czynnika VIIa w ciężkich krwawieniach.