














Emicizumab (Hemlibra®) u chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorem czynnika VIII — wytyczne Grupy ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów

Jerzy Windyga¹, Krzysztof Chojnowski², Anna Klukowska³,
 Paweł Łaguna³, Magdalena Łętowska⁴, Andrzej Mital⁵, Wojciech Młynarski⁶,
 Jacek Musiał⁷, Jacek Trelński⁸, Anetta Undas⁹, Tomasz Urański¹⁰,
 Joanna Zdziarska¹¹, Maria Podolak-Dawidziak¹²

¹Klinika Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych oraz Zakład Hemostazy i Chorób Metabolicznych Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

²Zakład Zaburzeń Hemostazy Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

³Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

⁴Zakład Transfuzjologii Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

⁵Katedra i Klinika Hematologii i Transplantologii Akademii Medycznej w Gdańsku

⁶Klinika Pediatrii, Onkologii, Hematologii i Diabetologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

⁷II Katedra Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Jagiellońskiego, *Collegium Medicum* w Krakowie

⁸Zakład Zaburzeń Hemostazy Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

⁹Ośrodek Nowoczesnej Diagnostyki Laboratoryjnej, Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II w Krakowie

¹⁰Klinika Pediatrii, Hemato-Onkologii i Gastroenterologii Dziecięcej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

¹¹Katedra i Klinika Hematologii Uniwersytetu Jagiellońskiego, *Collegium Medicum* w Krakowie

¹²Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Windyga J, Chojnowski K, Klukowska A et al. Emicizumab (Hemlibra®) in hemophilia A patients with inhibitors against factor VIII — guidelines of the Group for Haemostasis of the Polish Society of Haematology and Transfusion Medicine. *J Transf Med* 2020; 13 (3): 165–175. DOI: 10.5603/JTM.2020.0006.

Należy cytować wersję pierwotną.

Streszczenie

W niniejszym artykule Grupa ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów przedstawiła zasady stosowania leku emicizumab. Emicizumab (Hemlibra®, F. Hoffmann — La Roche, Bazylea, Szwajcaria) został dopuszczony do obrotu w krajach Unii Europejskiej w 2018 roku, a w Polsce jest dostępny dla chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorem czynnika VIII od marca 2020 roku. Artykuł stanowi uzupełnienie wytycznych postępowania w hemofilii A i B powikłanej obecnością inhibitora czynnika VIII i IX, które ukazały się w 2017 roku.

Słowa kluczowe: emicizumab, hemofilia A, inhibitor, profilaktyka, krwawienia, wytyczne, Polska, czynnik VIII, czynniki omijające, rVIIa, aPCC

J. Transf. Med. 2020; 13: 153–164

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Jerzy Windyga, Klinika Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych oraz Zakład Hemostazy i Chorób Metabolicznych Instytutu Hematologii i Transfuzjologii; ul. I. Gandhi 14, 02–776 Warszawa, tel. (22) 3496 158, faks (22) 3496 159; e-mail: jwindyga@ihit.waw.pl

Wstęp

Głównym celem niniejszej pracy jest aktualizacja obowiązujących zasad leczenia chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorem czynnika VIII (factor VIII, FVIII) po dopuszczeniu do obrotu emicizumabu. Wytyczne zostały przygotowane na podstawie opublikowanych wyników badań, a ich ostateczny kształt powstał podczas konferencji uzgodnieniowych z udziałem członków Grupy ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, które miały miejsce w pierwszej połowie 2020 roku. Adresatem wytycznych są przede wszystkim lekarze sprawujący bezpośrednią opiekę nad chorymi na wrodzone skazy krwotoczne. Niniejsza praca jest uzupełnieniem *wytycznych* opublikowanych w 2017 roku, w których omówiono szczegółowo zasady diagnostyki i leczenia hemofilii A i B powikłanej inhibitorem [1].

Emicizumab

Emicizumab (Hemlibra[®], F. Hoffmann — La Roche, Bazylea, Szwajcaria) jest rekombinowanym, humanizowanym, dwuswoistym, asymetrycznym monoklonalnym przeciwciałem, które wiążąc aktywny czynnik krzepnięcia IX (FIXa, *activated factor IX*) z czynnikiem krzepnięcia X (FX, *factor X*), przywraca zdolność generowania trombin w osoczu pozbawionym czynnika krzepnięcia VIII [2, 3]. Emicizumab zachowuje się zatem w procesie krzepnięcia tak, jak aktywny FVIII (FVIIIa, *activated FVIII*), chociaż należy podkreślić, że obie cząsteczki nie wykazują żadnego podobieństwa strukturalnego [4]. Kompletnie różna budowa obu cząsteczek wiąże się z istotną korzyścią terapeutyczną — przeciwciała neutralizujące czynnik VIII (inhibitor FVIII) nie wykazują zdolności neutralizowania leku emicizumab. Emicizumab jest zatem w stanie przywrócić generację trombin także w osoczu chorych na hemofilię A, którzy wytworzyli inhibitor FVIII.

W przeciwieństwie do koncentratów czynników krzepnięcia, które podaje się wyłącznie drogą dożylną, emicizumab wstrzykuje się podskórnie. Jest to kolejna zaleta tego leku, którą doceniają pracownicy systemu ochrony zdrowia, ale przede wszystkim pacjenci, dla których możliwość unikania częstych wstrzyknięć dożylnych jest wartością trudną do przecenienia. Co więcej, o ile standardowe koncentraty czynników krzepnięcia w ramach długoterminowej profilaktyki krwawień podaje się najczęściej co 2–3 dni, o tyle emicizumab, w zależności od wybranego schematu dawkowania, wystarczy podawać co 1, 2 lub nawet co 4 tygodnie [5].

Średni połowiczny czas wchłaniania emicizumabu z tkanki podskórnej oszacowano na 1,6 dnia, a całkowitą biodostępność leku (po podaniu w dawce 1 mg/kg) na 80,4–93,1% [2, 5]. Nie notowano różnic w parametrach farmakokinetycznych leku emicizumab po podskórnym wstrzyknięciu w ramię, udo i brzuch [2]. Średni czas połowicznej eliminacji emicizumabu z organizmu wynosi około 27 dni [2, 5]. Takie parametry farmakokinetyczne emicizumabu warunkują jego rolę w terapii hemofilii. Hemlibra[®] spełnia znakomicie wymogi stawiane lekom podawanym w ramach długoterminowej profilaktyki krwawień, ale jednocześnie nie wykazuje właściwości, które umożliwiłyby jej wykorzystanie w hamowaniu ostrych krwawień, czyli w tzw. leczeniu „na żądanie”.

Wstrzykiwanie emicizumabu w dawce 3 mg/kg jeden raz w tygodniu przez 4 kolejne tygodnie prowadzi do uzyskania stabilnego stężenia leku we krwi. Tę fazę leczenia określa się mianem wysycenia. W 5. tygodniu od rozpoczęcia podawania leku, średnie najniższe (*trough*) stężenie emicizumabu we krwi chorych na hemofilię A wyniosło 52,6 µg/ml [2, 5]. Zdaniem niektórych ekspertów takie stężenie emicizumabu odpowiada około 15% aktywności czynnika VIII; innymi słowy, status hemostatyczny chorego na ciężką hemofilię A otrzymującego regularnie emicizumab można przyrównać do statusu hemostatycznego chorego na łagodną hemofilię A z aktywnością FVIII około 15% normy [6]. Podobnie do innych przeciwciał klasy IgG, emicizumab jest usuwany z ustroju w mechanizmie proteolizy [5].

Na parametry farmakokinetyczne emicizumabu nie mają wpływu: wiek, rasa, miano inhibitora, umiarkowane upośledzenie czynności wątroby, definiowane jako maksymalny wzrost stężenia bilirubiny 1,5–3 × powyżej górnej granicy normy i dowolny stopień wzrostu stężenia aminotransferazy asparaginianowej ani umiarkowane upośledzenie czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min) [2, 5].

Ponieważ klirens i objętość dystrybucji emicizumabu zwiększają się proporcjonalnie wraz ze wzrostem masy ciała w przedziale 9–156 kg, lek stosuje się w przeliczeniu na kg masy ciała (mg/kg) [2, 5]. Profil farmakokinetyczny emicizumabu jest praktycznie taki sam u pacjentów z ciężką hemofilią A powikłaną i niepowikłaną inhibitorem czynnika VIII [7]. Także częstotliwość wstrzyknięć leku co 1, 2 lub 4 tygodnie w odpowiednio dostosowanych dawkach nie wpływa istotnie na różnice w profilu farmakokinetycznym, z jednym wszakże wyjątkiem, mianowicie przy podawaniu leku Hemlibra[®]

co 4 tygodnie jego średnie najniższe stężenie w osoczu chorych jest niższe niż przy podawaniu co 2 tygodnie [8].

Skuteczność emicizumabu u chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorem FVIII

Na program badań klinicznych nad emicizumabem składają się wieloośrodkowe, otwarte próby kliniczne fazy 3, w tym badania HAVEN (od 1 do 4), STASEY, HOHOEMI [9–14]. Ponadto, w ostatnim czasie opublikowano już pierwsze wyniki badań jednoośrodkowych, w których autorzy prezentują swoje doświadczenia w stosowaniu emicizumabu w różnych sytuacjach klinicznych [15–22].

W tabeli 1 przedstawiono najważniejsze wyniki dwóch prób klinicznych, w których oceniono emicizumab u pacjentów z hemofilią A powikłaną inhibitorem FVIII [9, 10]. Wyniki badania HAVEN 1 stały się podstawą dopuszczenia do obrotu leku Hemlibra® między innymi w krajach

Unii Europejskiej [9]. W badaniu tym wykazano znakomitą skuteczność emicizumabu w długoterminowej prewencji krwawień w porównaniu z lekami omijającymi inhibitor (BPAs, *by-passing agents*) stosowanymi według zasady „na żądanie” lub podawanymi w ramach profilaktyki. Jak zaznaczono w tabeli 1, w badaniu HAVEN 1 63% pacjentów przyjmujących emicizumab nie doznało żadnych krwawień wymagających leczenia hemostatycznego, zaś w badaniu HAVEN 2 odsetek takich pacjentów był jeszcze większy — 87%. Tak dobrych wyników nie uzyskano dotychczas w próbach klinicznych oceniających skuteczność różnych form profilaktyki krwawień u pacjentów z ciężką hemofilią niezależnie od statusu inhibitora. W niedawno opublikowanej pracy wykazano, że pacjenci przyjmujący emicizumab wskazują na istotną poprawę jakości życia zależnej od zdrowia, co wynika z dużej skuteczności leku w zapobieganiu krwawieniom oraz wygody stosowania w postaci podskórnych iniekcji [23].

Tabela 1. Wybrane wyniki badań HAVEN 1 i HAVEN 2 [na podstawie 9, 10]

Badana populacja	Liczba krwawień wymagających leczenia w przeleczeniu na 12 miesięcy* w trakcie stosowania emicizumabu (95% przedział ufności)	% redukcji liczby krwawień przy profilaktyce z zastosowaniem emicizumabu w porównaniu ze stosowaniem BPAs według zasady „na żądanie”	% pacjentów, którzy nie doznali krwawień w trakcie badania	% redukcji liczby krwawień przy profilaktyce z zastosowaniem emicizumabu w porównaniu z profilaktyką z użyciem BPAs w badaniu NIS
HAVEN 1 Hemofilia A + inhibitor (≥ 5 j.Bethesda/ml) Wiek: ≥ 12 lat Waga ciała: > 40 kg W okresie 24 tyg. przed badaniem: ≥ 6 krwawień (przy BPAs „na żądanie”) lub ≥ 2 krwawienia (przy profilaktyce z zastosowaniem BPAs) n = 109	2,9 (1,7–5,0)	87%	Emicizumab: 63% BPAs („na żądanie”): 6%	79%
HAVEN 2 Hemofilia A + inhibitor (≥ 5 j.Bethesda/ml) Wiek: < 12 lat Waga ciała: 3–40 kg W okresie 24 tyg. przed badaniem: ≥ 6 krwawień (przy BPAs „na żądanie”) lub ≥ 2 krwawienia (przy profilaktyce z zastosowaniem BPAs) n = 88	0,2 (0,06–0,62)	Nie oceniano	Emicizumab: 87% BPAs („na żądanie”): nie oceniano	99%

*jest to wartość szacowana, ponieważ czas obserwacji wynosił < 12 miesięcy; BPAs (*by-passing agents*) — czynniki omijające; NIS (*nonintervention study*) — badanie nieinterwencyjne, przeprowadzone przed zasadniczym badaniem klinicznym

Bezpieczeństwo stosowania emicizumabu u chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorem FVIII

W badaniu HAVEN 1 opisano wystąpienie epizodów zakrzepowo-zatorowych (TE, *thromboembolism*) oraz mikroangiopatii zakrzepowej (TMA, *thrombotic microangiopathy*) u 5 pacjentów [9]. We wszystkich przypadkach wystąpienie TE lub TMA było poprzedzone zastosowaniem koncentratu aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC, *activated prothrombin complex concentrate*) w dawce > 100 j./kg/dobę przez > 24 h. U 4 spośród 5 pacjentów objawy TE i TMA ustąpiły całkowicie w ciągu 1–4 tygodni od odstawienia aPCC, jeden pacjent z TMA zmarł, choć według badaczy przed zgonem objawy TMA ustąpiły. Jeden pacjent z TMA wymagał kilkudniowego intensywnego leczenia z zastosowaniem zabiegów plazmaferazy i leczenia nerkozastępczego. U wszystkich pacjentów, oprócz odstawienia aPCC, przerwano stosowanie emicizumabu. Żaden z pacjentów z TE i TMA nie otrzymywał leków przeciwzakrzepowych. Dwóch pacjentów nie powróciło do przyjmowania emicizumabu, zaś dwóch wznowiło leczenie bez dalszych powikłań.

Opisane ciężkie zdarzenia niepożądane tłumaczy się obecnością w aPCC nieaktywnych i aktywnych form FIX i FX. Zastosowanie aPCC dostarcza zatem substratu dla emicizumabu, który generuje w takiej sytuacji duże ilości trombiny mogące prowadzić do rozwoju powikłań zakrzepowo-zatorowych [24]. Mechanizm rozwoju TMA, w którym zwiększona generacja trombiny wydaje się nie odgrywać podstawowej roli, nie został jak dotąd wyjaśniony. Warto dodać, że u jednego pacjenta z ciężką hemofilią A powikłaną inhibitorem, który w trakcie stosowania emicizumabu otrzymał wstrzyknięcia rekombinowanego aktywowanego czynnika VII (rFVIIa, *recombinant activated factor VII*), wystąpił zawał serca bez uniesienia odcinka ST i zator tętnicy płucnej [25]. Natomiast jak dotąd nie opisano u pacjentów otrzymujących emicizumab wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych bądź TMA w związku z zastosowaniem koncentratów czynnika VIII [26, 27].

Podskórne wstrzyknięcia leku Hemlibra® są dobrze tolerowane przez pacjentów, chociaż 22% chorych w badaniach klinicznych raportowało łagodne bądź umiarkowane miejscowe podrażnienie skóry po iniekcji [2, 5]. Tylko jeden pacjent zaprzestał przyjmowania emicizumabu z powodu objawów ciężkiej miejscowej nadwrażliwości na lek [2, 5].

Emicizumab, jak każde białko, wykazuje immunogenność, czyli może stymulować układ odpornościowy biorcy do wytworzenia przeciwciał, zwanych przeciw-

ciałami przeciwko lekowi (ADA, *anti-drug antibodies*). W całym programie badawczym HAVEN, 14 spośród 398 (3,5%) pacjentów wytworzyło ADA, przy czym w 3 przypadkach (< 1%) ADA miały zdolność neutralizacji (przeciwciała neutralizujące) emicizumabu [28]. U jednego pacjenta pediatrycznego z hemofilią A powikłaną inhibitorem FVIII pojawiły się przeciwciała, które całkowicie zneutralizowały emicizumab. U tego pacjenta konieczny był powrót do stosowania BPAs [10].

Aspekty laboratoryjne stosowania emicizumabu

W tabeli 2 przedstawiono wpływ emicizumabu na wyniki wybranych testów krzepnięcia [29–31]. Emicizumab powoduje skrócenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT, *activated partial thromboplastin time*) i w związku z tym zafałszowuje wyniki oznaczeń w testach koagulacyjnych zależnych od pomiaru APTT, w tym aktywności czynnika krzepnięcia VIII. Już przy minimalnym stężeniu emicizumabu w osoczu, rzędu > 5 µg/ml APTT u chorych na ciężką hemofilię A będzie ulegało normalizacji. Emicizumab wpływa w minimalnym stopniu na wynik pomiaru czasu protrombinowego (PT, *prothrombin time*) oraz nie wpływa na pomiary czasu trombinowego (TT, *thrombin time*) i stężenia fibrynogenu metodą Claussa. Ponieważ wpływ emicizumabu na PT jest minimalny, wyniki oznaczeń aktywności czynników krzepnięcia w testach koagulacyjnych zależnych od pomiaru PT uważa się za wiarygodne. Zasady oznaczania aktywności FVIII, miana inhibitora FVI-II i wybranych innych parametrów hemostazy oraz zasady interpretowania uzyskanych wyników u pacjentów przyjmujących emicizumab przedstawiono w dalszej części niniejszej pracy oraz w tabeli 3.

Emicizumab w Polsce

Zgodnie z zapisami Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019–2023, w 2020 roku rozpoczęto podawanie emicizumabu w grupie ponad 30 chorych na ciężką hemofilię A powikłaną inhibitorem czynnika VIII o wysokim mianie. Hemlibra® nie jest na razie dostępna w Polsce dla pacjentów z hemofilią A niepowikłaną inhibitorem. Zasady kwalifikacji pacjentów do długoterminowej profilaktyki krwawień z zastosowaniem emicizumabu są opisane w Narodowym Programie (<https://www.gov.pl/web/zdrowie/narodowy-program-leczenia-chorych-na-hemofilie-i-pokrewne-skazy-krwotoczne-na-lata-2019-2023>).

Tabela 2. Wpływ emicizumabu na wyniki wybranych testów krzepnięcia [29–31 w modyfikacji]

Test krzepnięcia	W jaki sposób emicizumab wpływa na wynik
APTT	Przy minimalnym stężeniu emicizumabu (> 5 µg/ml) APTT ulega fałszywej normalizacji
Aktywność czynników krzepnięcia VIII, IX, XI i XII w teście koagulacyjnym jednostopniowym (opartym na pomiarze APTT)	Fałszywie zawyża aktywność (nawet do kilku tysięcy %)
Test korekcji APTT	Wynik fałszywy, wskazujący na nieobecność inhibitora
Miano inhibitora czynnika VIII w teście opartym na pomiarze APTT	Wynik fałszywy, wskazujący na nieobecność inhibitora
PT	Wynik wiarygodny (być może minimalnie wydłużony)
Aktywność czynników krzepnięcia II, V, VII i X w teście koagulacyjnym (opartym na pomiarze PT)	Wynik (prawdopodobnie) wiarygodny
Fibrynogen (metoda Claussa)	Wynik (prawdopodobnie) wiarygodny
TT	Wynik (prawdopodobnie) wiarygodny
Aktywność czynnika VIII metodą chromogenną z użyciem czynników IXa i X pochodzenia ludzkiego	Fałszywie zawyża aktywność
Aktywność czynnika VIII metodą chromogenną z użyciem czynników IXa i X pochodzenia wołowego	Wynik wiarygodny
Miano inhibitora czynnika VIII w teście chromogennym z użyciem odczynników pochodzenia wołowego	Wynik wiarygodny

APTT (*activated partial thromboplastin time*) — czas częściowej tromboplastyny po aktywacji; PT (*prothrombin time*) — czas protrombinowy; TT (*thrombin time*) — czas trombinowy

Tabela 3. Praktyczne uwagi na temat różnych testów laboratoryjnych wykonywanych w trakcie stosowania emicizumabu [29–31 w modyfikacji]

Test laboratoryjny	Uwagi praktyczne
Aktywność FVIII	Zalecana jest metoda chromogenna z użyciem czynników IXa i X pochodzenia wołowego Po przeprowadzeniu w lokalnym laboratorium pozytywnej weryfikacji, odpowiednie mogą się okazać zestawy do oznaczeń aktywności FVIII metodą chromogenną z użyciem ludzkiego czynnika IXa i wołowego czynnika X
Miano inhibitora FVIII	Zalecana jest metoda chromogenna z użyciem czynników IXa i X pochodzenia wołowego. Tą metodą powinno się oznaczyć miano inhibitora także w próbce krwi pobranej przed włączeniem emicizumabu. Ułatwia to interpretację uzyskiwanych wyników w długoterminowym monitorowaniu Po przeprowadzeniu w lokalnym laboratorium pozytywnej weryfikacji, odpowiednie mogą się okazać zestawy do oznaczeń miana inhibitora metodą chromogenną z użyciem ludzkiego czynnika IXa i wołowego czynnika X
ADA	Nie ma dostępnego testu komercyjnego do pomiaru ADA. Dlatego w przypadku podejrzenia obecności ADA zaleca się oznaczenie stężenia emicizumabu (p. niżej)
Stężenie emicizumabu	Zalecany jest test oparty na pomiarze aktywności FVIII metodą koagulacyjną jednostopniową, zawierający kalibratory swoiste dla emicizumabu, wobec których odnosi się uzyskany wynik

ADA (*anti drug antibodies*) — przeciwciała przeciwko lekowi

Wytyczne postępowania u chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorem czynnika VIII w wybranych sytuacjach klinicznych

Ze stosowaniem leku emicizumab wiąże się uzasadnione nadzieje na poprawę skuteczności leczenia chorych na hemofilię A. Dane z badań klinicznych wskazują jednoznacznie, że wielu

chorych otrzymujących regularnie emicizumab nie doznaje żadnych krwawień. Jednak, co oczywiste, tak zwane krwawienia przebijające (*breakthrough bleeds*), czyli krwawienia pomimo profilaktyki występują u części chorych otrzymujących emicizumab. Ponadto, pacjenci mogą wymagać zabiegów inwazyjnych, do których osłony trzeba użyć dodatkowych środków hemostatycznych, ponieważ sam emicizumab nie zapewni — zwłaszcza przy dużych

operacjach chirurgicznych — dostatecznej ochrony przeciwkrwotocznej. Także krwawienia w następstwie urazów mogą nierzadko wymagać dodatkowego leczenia hemostatycznego. Jak wcześniej wspomniano, w badaniu HAVEN 1 opisano groźne powikłania zakrzepowe u pacjentów stosujących równocześnie emicizumab i aPCC [5, 9]. Zatem umiejętność doboru dodatkowego leku hemostatycznego oraz jego odpowiedniego dawkowania u chorego stosującego emicizumab jest niezwykle ważna [32–35]. Kłopoty może także sprawić interpretacja wyników badań laboratoryjnych przeprowadzonych u pacjenta stosującego emicizumab, ponieważ lek ten silnie wpływa na pomiar APTT. Umiejętność doboru odpowiedniego testu laboratoryjnego do monitorowania parametrów hemostazy u chorych otrzymujących emicizumab może także stanowić wyzwanie w codziennej praktyce klinicznej [29–31].

W ostatniej części niniejszego opracowania Grupa ds. Hemostazy PTHiT przedstawia wytyczne dotyczące postępowania w różnych sytuacjach klinicznych z chorym na hemofilię A powikłaną inhibitorem czynnika VIII, który przyjmuje emicizumab.

I. Informacje ogólne na temat stosowania emicizumabu u pacjenta z hemofilią A powikłaną inhibitorem czynnika VIII

1. Przed włączeniem emicizumabu pacjent powinien zostać poinformowany przez lekarza prowadzącego o zasadach przyjmowania leku, w tym o wstrzykiwaniu dokładnie wyliczonej dawki leku i przestrzeganiu reżimu czasowego wstrzyknięć, jak również o potencjalnych działaniach niepożądanych związanych ze stosowaniem emicizumabu oraz interakcjach z innymi lekami, zwłaszcza z aPCC. Pomocne w przekazywaniu tych informacji pacjentowi są broszury pt. „Przewodnik dla pacjenta/opiekuna” oraz „Karta ostrzegawcza dla pacjenta”, wydane przez Roche Polska Sp. z o.o.
2. Koncentraty omijające inhibitor powinny zostać odstawione na co najmniej 24 h przed pierwszym wstrzyknięciem emicizumabu. To zalecenie wynika z obserwowanych w badaniu HAVEN 1 epizodów TE i TMA, które rozwinęły się u pacjentów stosujących równocześnie emicizumab i aPCC w dawce > 100 j./kg przez > 24 h.
3. Jeżeli chory na hemofilię A powikłaną inhibitorem czynnika VIII, u którego rozważa się włączenie emicizumabu, ma być w najbliższych miesiącach poddany dużej operacji chirurgicz-

nej w osłonie BPA, sugerujemy najpierw przeprowadzić operację, a następnie w dogodnym czasie rozpocząć stosowanie emicizumabu. Zalecenie to wynika z obawy, że w przypadku braku dostatecznej odpowiedzi hemostatycznej na rFVIIa konieczne będzie zastosowanie aPCC, co zwiększy ryzyko wystąpienia TE lub TMA.

4. Przed włączeniem emicizumabu należy oznaczyć miano inhibitora FVIII. U pacjentów z małym mianem inhibitora (< 5 j. Bethesda/ml), w przypadku wystąpienia ostrego krwawienia w trakcie stosowania emicizumabu, można zastosować koncentrat czynnika VIII pod kontrolą aktywności FVIII w osoczu chorego. Zasady postępowania w takiej sytuacji przedstawiono dokładniej w punktach II i VI.
5. Należy systematycznie oceniać skuteczność emicizumabu w długoterminowej profilaktyce krwawień. Częste występowanie „krwawień przebijających” nasuwa podejrzenie obecności przeciwciał neutralizujących emicizumab i stanowi wskazanie do przeprowadzenia odpowiedniej diagnostyki laboratoryjnej (p. punkt V).
6. Należy regularnie monitorować wagę pacjenta i odpowiednio dostosowywać dawkę emicizumabu.
7. Każdy pacjent powinien mieć dostępny w domu wystarczający zapas koncentratu BPA i/lub FVIII do szybkiego zatrzymania „krwawień przebijających” (p. punkt II).
8. Wystąpienie ciężkiego krwawienia przebijającego lub objawów nasuwających podejrzenie epizodu zakrzepowo-zatorowego lub mikroangiopatii zakrzepowej stanowi wskazanie do natychmiastowej hospitalizacji chorego w ośrodku leczenia hemofilii.
9. „Karta postępowania”, którą powinien posiadać każdy pacjent z wrodzoną skazą krwotoczną w Polsce, zawiera odpowiednie informacje na temat stosowania przez chorego emicizumabu.

II. Postępowanie w przypadku wystąpienia ostrego krwawienia u pacjenta z hemofilią A powikłaną inhibitorem czynnika VIII stosującego emicizumab

1. W przypadku wystąpienia krwawienia zagrażającego utratą życia lub kończyny, pacjent stosujący emicizumab musi jak najszybciej otrzymać rFVIIa w dawce 90–120 µg/kg i być niezwłocznie przetransportowany do ośrodka leczenia hemofilii, w którym zostanie podjęta decyzja o sposobie dalszego leczenia.

U pacjentów z aktualnie dużym mianem inhibitora, lekiem z wyboru do hamowania krwawienia jest rFVIIa w dawkach standardowych, zgodnych z polskimi wytycznymi z 2017 roku [1]. Odradza się stosowania tzw. „mega dawki” rFVIIa, czyli 270 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

Przy braku skuteczności rFVIIa konieczne staje się zastosowanie aPCC. Pierwsza dawka aPCC nie powinna przekroczyć 50 j./kg. Kolejne małe dawki aPCC należy wstrzykiwać co 8–12 h. Dawka dobową aPCC nie powinna przekroczyć 100 j./kg. Leczenie musi się odbywać pod ścisłym nadzorem personelu ośrodka leczenia hemofilii. Jeśli podawanie aPCC musi być kontynuowane > 24 h, oprócz ścisłej obserwacji klinicznej należy monitorować parametry laboratoryjne pod kątem rozwoju TE, rozsianego krzepnięcia wewnątrznaczyniowego (DIC, *disseminated intravascular coagulation*) oraz TMA, tj. stężenia D-dimeru i fibrynogenu, liczbę płytek krwi, stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*), stężenie bilirubiny i haptoglobiny, liczbę retikulocytów, aktywność ADAMTS13, morfologię krwi obwodowej wraz z jej rozmazem (przede wszystkim sprawdzać obecność schistocytów) oraz oceniać czynność nerek.

Komentarz 1: w badaniu HAVEN 1 opisano powikłania zakrzepowo-zatorowe oraz TMA wyłącznie u tych pacjentów, którzy otrzymując emicizumab, stosowali równocześnie aPCC w dawce > 100 j./kg przez > 24 h. W programie badawczym HAVEN żaden pacjent stosujący równocześnie emicizumab i rFVIIa nie rozwinął powikłań zakrzepowo-zatorowych ani mikroangiopatii zakrzepowej (choć poza badaniami klinicznymi opisano jeden przypadek powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorego stosującego emicizumab po podaniu rFVIIa) [25].

Komentarz 2: w piśmiennictwie pojawiły się pojedyncze doniesienia wskazujące, że u pacjentów otrzymujących emicizumab, nawet bardzo małe dawki aPCC, tj. około 20 j./kg mogą być wystarczające do zahamowania krwawienia [20]. Doniesienia te nie upoważniają jednak do sformułowania zalecenia stosowania aPCC w takich dawkach.

Komentarz 3: ze względu na długi czas biologicznego półtrwania emicizumabu jest on obecny w organizmie chorego do 6 miesięcy od chwili odstawienia. Dlatego zalecenia odnośnie ostrożnego stosowania aPCC dotyczą nie tylko pacjentów regularnie przyjmujących emicizumab, ale także tych, którzy odstawili lek w okresie ostatnich 6 miesięcy.

U pacjentów z aktualnie małym mianem inhibitora (< 5 j. Bethesda/ml), postępowaniem z wyboru w przypadku wystąpienia krwawienia zagrażającego utratą życia lub kończyny jest stosowanie koncentratu FVIII pod warunkiem uzyskania terapeutycznej aktywności czynnika VIII w osoczu chorego. U pacjentów silnie reagujących na antygen (HR, *high responders*), czyli takich, którzy po ekspozycji na FVIII wytwarzają duże ilości przeciwciał przeciwko czynnikowi VIII, w ciągu 5–7 dni po podaniu koncentratu FVIII miano inhibitora wzrośnie (odpowiedź anamnesticzna) do wartości wykluczającej możliwość skutecznego leczenia krwawień z zastosowaniem koncentratu FVIII. Od tego momentu należy stosować BPAs zgodnie z wcześniej przedstawionymi zasadami.

Komentarz 1: powszechnie uważa się, że uzyskanie terapeutycznej aktywności FVIII w osoczu skuteczniej hamuje krwawienia niż podawanie BPAs.

Komentarz 2: przy unikaniu ekspozycji na FVIII, w ciągu kilku miesięcy od wystąpienia odpowiedzi anamnesticznej miano inhibitora może ponownie zmniejszyć się do wartości < 5 j. Bethesda/ml, co umożliwi ponowne zastosowanie koncentratu FVIII w przypadku ciężkiego krwawienia.

Komentarz 3: w programie badawczym HAVEN żaden pacjent z hemofilią A powikłaną inhibitorem stosujący równocześnie emicizumab i FVIII nie rozwinął powikłań zakrzepowo-zatorowych ani mikroangiopatii zakrzepowej.

2. W przypadku mniejszych krwawień, niezagrażających życiu ani niegroźących utratą kończyny, postępowaniem z wyboru u pacjentów z hemofilią A powikłaną inhibitorem FVIII stosujących emicizumab, niezależnie od aktualnego miana inhibitora czynnika VIII, jest podanie rFVIIa. Zaleca się standardowe dawki rFVIIa (90–120 $\mu\text{g}/\text{kg}$), natomiast odradza się stosowania tak zwanych „mega dawek”, czyli 270 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

Jeśli rFVIIa jest niedostępny lub jego stosowanie nie przynosi oczekiwanego efektu klinicznego, należy sięgnąć po aPCC. Pierwsza dawka aPCC nie powinna przekroczyć 50 j./kg. Jeżeli podanie rFVIIa lub aPCC odbywa się w ramach leczenia domowego, pacjent powinien jak najszybciej poinformować lekarzy z ośrodka sprawującego nadzór nad leczeniem o wystąpieniu krwawienia przebijającego.

Jeżeli krwawienie przebijające nie ustąpiło po podaniu 2–3 dawek rFVIIa lub wymaga stosowania > 1 dawki aPCC lub budzi niepokój pacjenta, leczenie musi być kontynuowane

w ośrodku leczenia hemofilii, w którym kwalifikacja krwawienia może zostać zmieniona z małego na duże, a leczenie odpowiednio zmodyfikowane zgodnie z wcześniej przedstawionymi zasadami.

Komentarz 1: sugeruje się, żeby pacjent miał w domu zapas rFVIIa w ilości wystarczającej do wstrzyknięcia co najmniej 3 dawek wynoszących 90–120 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

Komentarz 2: jeżeli wiadomo, że u określonego pacjenta odpowiedź kliniczna na rFVIIa jest słabsza niż na aPCC, dopuszczalne jest posiadanie przez pacjenta w domu zapasu aPCC w ilości równej jednej dawce 50 j./kg.

Komentarz 3: koncentrat rFVIIa w ogóle nie zawiera czynnika VIII, zatem nigdy nie indukuje odpowiedzi anamnestycznej u pacjentów z hemofilią A powikłaną inhibitorem czynnika VIII.

Komentarz 4: zawierający śladowe ilości czynnika VIII koncentrat aPCC indukuje odpowiedź anamnestyczną u około 20–30% pacjentów z hemofilią A powikłaną inhibitorem czynnika VIII.

3. Teoretycznie, lekiem, którego zastosowanie mogłoby umożliwić opanowanie krwawienia u chorego na hemofilię A powikłaną inhibitorem FVIII stosującego emicizumab, jest rekombinowany wieprzowy czynnik VIII (rpFVIII, *recombinant porcine FVIII*, Obizur[®], Takeda). Lek ten jest jednak zarejestrowany wyłącznie do leczenia krwawień u chorych na nabytą hemofilię A (AHA, *acquired hemophilia A*) i jego zastosowanie we wrodzonej hemofilii A miałoby charakter eksperymentalny.

Komentarz: rekombinowany wieprzowy FVIII nie jest objęty w Polsce refundacją, więc lek ten w chwili obecnej jest praktycznie niedostępny w naszym kraju.

4. Wystąpienie krwawienia przebijającego nie stanowi wskazania do zmiany schematu podawania emicizumabu, zarówno dawki, jak i częstości wstrzyknięć. Jednak często występujące krwawienia przebijające nasuwają podejrzenie wystąpienia przeciwciał przeciwko emicizumabowi, co należy zweryfikować odpowiednimi testami laboratoryjnymi (p. punkt V).

5. Stosowanie emicizumabu nie stanowi przeciwwskazania do włączenia leków antyfibrynolitycznych (np. kwasu traneksamowego) oraz miejscowych hemostatyków (np. kleju fibrynowego lub żelu płytkowego), jeżeli zachodzi taka konieczność. Dopuszczalne jest dołączenie kwasu traneksamowego do rFVIIa u pacjenta stosującego emicizumab.

III. Postępowanie w przypadku konieczności przeprowadzenia zabiegu inwazyjnego lub operacji chirurgicznej u pacjenta z hemofilią A powikłaną inhibitorem czynnika VIII stosującego emicizumab

1. Małe zabiegi inwazyjne, takie jak założenie lub usunięcie cewnika w żyłach centralnych, niepowikłana ekstrakcja pojedynczego zęba oraz procedury endoskopowe połączone z biopsją śluzówki mogą zostać przeprowadzone w części przypadków bez konieczności stosowania dodatkowych leków hemostatycznych. Jednak pacjenci poddawani takim zabiegom muszą być skrupulatnie obserwowani pod kątem wystąpienia powikłań krwotocznych. Ponadto, w okresie okołozabiegowym musi być zapewniony łatwy dostęp do BPAs na wypadek wystąpienia powikłań krwotocznych.

Komentarz 1: w przypadku wątpliwości co do ryzyka wystąpienia krwawień okołozabiegowych należy rozważyć podanie przed zabiegiem pojedynczej dawki rFVIIa (90–120 $\mu\text{g}/\text{kg}$).

Komentarz 2: kwas traneksamowy w monoterapii w dawce około 10 mg/kg dożylnie lub około 15–25 mg/kg doustnie co 8 h może skutecznie zabezpieczyć pacjentów omawianej grupy przed wystąpieniem nadmiernych krwawień, zwłaszcza w przypadku zabiegów inwazyjnych w obrębie śluzówek, na przykład po ekstrakcji zęba.

Komentarz 3: u pacjentów HR z aktualnie małym mianem inhibitora odradza się stosowania koncentratów FVIII do osłony małych zabiegów inwazyjnych, ponieważ przez kilka miesięcy po ekspozycji na FVIII miano przeciwciał przeciwko FVIII będzie się utrzymywać na wysokim poziomie, co uniemożliwi zastosowanie koncentratu FVIII w sytuacjach, kiedy jego użycie byłoby szczególnie pożądane, na przykład w przypadku wystąpienia krwawienia zagrażającego życiu lub do osłony hemostatycznej dużej operacji chirurgicznej, a jak już wcześniej wspomniano, uzyskanie terapeutycznej aktywności FVIII w osoczu skuteczniej hamuje krwawienia niż podawanie BPAs. Wyjątkiem jest oczywiście sytuacja, gdy pomimo zastosowania BPAs rozwijają się powikłania krwotoczne; wówczas należy podać koncentrat FVIII pod kontrolą aktywności FVIII w osoczu chorego.

2. Duże operacje chirurgiczne u pacjentów z aktualnie dużym mianem inhibitora wobec FVIII powinny się odbywać w osłonie rFVIIa, stosowanego w dawkach standardowych, zgodnych z polskimi wytycznymi z 2017 roku [1].

Komentarz 1: odradza się wykonywanie znieczulenia nadoponowego i podpajęczynówkowego w omawianej grupie pacjentów.

Komentarz 2: nie ma przeciwwskazań do równoczesnego stosowania rFVIIa i kwasu traneksamowego.

3. Duże operacje chirurgiczne u pacjentów z aktualnie małym mianem inhibitora wobec FVIII (< 5 j. Bethesda/ml) powinny się odbywać w osłonie koncentratu FVIII pod warunkiem uzyskania terapeutycznej aktywności czynnika VIII w osoczu chorego. U pacjentów HR w ciągu 5–7 dni po podaniu koncentratu FVIII miano inhibitora wzrośnie do wartości wykluczającej możliwość skutecznej profilaktyki przeciwkrwotocznej w okresie okołoperacyjnym z zastosowaniem koncentratu FVIII. Od tego momentu należy włączyć BPAs (w pierwszej kolejności rFVIIa).

Komentarz: uzyskanie terapeutycznej aktywności FVIII w osoczu skuteczniej hamuje krwawienia niż podawanie BPAs.

4. W przypadku wystąpienia nadmiernych krwawień okołozabiegowych u pacjenta z aktualnie dużym mianem inhibitora wobec FVIII otrzymującego w osłonie dużej operacji chirurgicznej rFVIIa, należy rozważyć zastosowanie aPCC w całkowitej dawce dobowej < 100 j./kg (pojedyncza dawka aPCC nie powinna przekraczać 50 j./kg).

Jeżeli aPCC musi być podawany przez > 24 h, sugeruje się stosować minimalne skuteczne dawki i nie przekraczać całkowitej dawki dobowej 100 j./kg. Leczenie musi się odbywać pod ścisłym nadzorem personelu ośrodka leczenia hemofilii. Oprócz ścisłej obserwacji klinicznej należy monitorować parametry laboratoryjne pod kątem rozwoju TE, DIC oraz TMA, tj. stężenia D-dimeru i fibrynogenu, liczbę płytek krwi, stężenie LDH, stężenie bilirubiny i haptoglobiny, liczbę retikulocytów, aktywność ADAMTS13, morfologię krwi obwodowej wraz z jej rozmazem (przede wszystkim sprawdzać obecność schistocytów) oraz oceniać czynność nerek.

Komentarz: odradza się równoczesnego stosowania aPCC i kwasu traneksamowego u pacjentów otrzymujących emicizumab.

5. Lekiem, który teoretycznie mógłby zostać zastosowany do osłony dużego zabiegu chirurgicznego u chorego na hemofilię A powikłaną inhibitorem FVIII stosującego emicizumab, jest rpFVIII. Lek ten jest jednak zarejestrowany wyłącznie do leczenia krwawień u chorych na AHA i jego podanie we wrodzonej hemofilii A miało charakter eksperymentalny.

Komentarz: rekombinowany wieprzowy FVIII nie jest objęty w Polsce refundacją, więc lek ten w chwili obecnej jest praktycznie niedostępny w naszym kraju.

6. Jeśli planowy zabieg chirurgiczny u pacjenta z hemofilią A powikłaną inhibitorem FVIII otrzymującego emicizumab może zostać odroczony o kilka miesięcy, należy rozważyć odstawienie emicizumabu i przeprowadzenie zabiegu po całkowitym wyeliminowaniu emicizumabu z organizmu pacjenta.

Komentarz 1: emicizumab utrzymuje się w organizmie chorego do 6 miesięcy od chwili jego odstawienia.

Komentarz 2: zalecenie to wynika z obawy przed wystąpieniem powikłań zakrzepowo-zatorowych i mikroangiopatii zakrzepowej u pacjentów otrzymujących emicizumab, u których w okresie okołoperacyjnym zajdzie konieczność zastosowania aPCC.

IV. Emicizumab a ITI

1. Nadrzędnym celem w leczeniu chorych na ciężką hemofilię A powikłaną inhibitorem FVIII jest wytworzenie tolerancji immunologicznej (ITI, *immune tolerance induction*) wobec czynnika VIII z zastosowaniem protokołów postępowania wymienionych w polskich wytycznych opublikowanych w 2017 roku [1]. Dlatego włączenie emicizumabu należy rozważyć u chorych, u których ITI zakończyło się niepowodzeniem albo nie jest możliwe do przeprowadzenia, na przykład z powodu braku dostępu żylnego.

2. Pacjenci poddawani ITI mogą doznawać krwawień. Jeżeli liczba tych krwawień jest duża, zaleca się stosowanie profilaktyki przeciwkrwotocznej, w erze przed emicizumabem — głównie z użyciem aPCC, rzadziej rFVIIa. Emicizumab może być teoretycznie wykorzystany do prewencji krwawień w takiej sytuacji. Zalety emicizumabu w porównaniu z aPCC i rFVIIa, to podskórna droga podania i bardzo duża skuteczność w zapobieganiu krwawieniom.

Komentarz 1: doświadczenie ze stosowaniem emicizumabu u pacjentów poddawanych ITI jest bardzo małe. Dlatego w chwili obecnej nie można rekomendować konkretnego protokołu ITI u pacjentów otrzymujących emicizumab.

Komentarz 2: oznaczenia aktywności FVIII i miano inhibitora FVIII u pacjentów otrzymujących emicizumab opierają się na metodzie chromogennej z użyciem odczynników wołowych (p. punkt V).

V. Testy laboratoryjne oceniające hemostazę u pacjenta z hemofilią A powikłaną inhibitorem czynnika VIII stosującego emicizumab

1. Zespół lekarski sprawujący opiekę nad pacjentem, który otrzymuje wstrzyknięcia emicizumabu, oraz zespół laboratorium, który prowadzi badania u takiego pacjenta, musi być świadom wpływu emicizumabu na wyniki badań laboratoryjnych przedstawionych w tabeli 1. Niewłaściwa interpretacja wyników badań laboratoryjnych u takiego pacjenta może prowadzić do podejmowania błędnych decyzji diagnostyczno-terapeutycznych.
2. Pomiar APTT nie służy monitorowaniu stosowania emicizumabu, ale wydłużony APTT u pacjenta otrzymującego emicizumab może wskazywać na nieprzestrzeganie przez pacjenta zalecenia stosowania leku lub na wytworzenie przez pacjenta ADA, które doprowadziły do zmniejszenia stężenia emicizumabu we krwi chorego do wartości $< 5 \mu\text{g/ml}$.
3. Do oznaczania aktywności FVIII u pacjenta otrzymującego równocześnie emicizumab i koncentrat ludzkiego czynnika VIII należy stosować metodę chromogenną z użyciem odczynników wołowych (tab. 3).
4. Do oznaczania miana inhibitora czynnika VIII u pacjenta otrzymującego emicizumab należy stosować metodę chromogenną z użyciem odczynników wołowych (tab. 3).
5. W przypadku podejrzenia wytworzenia przeciwciał przeciwko emicizumabowi można oznaczyć stężenie leku we krwi pacjenta (tab. 3). W tym celu można użyć komercyjnego testu opartego na pomiarze aktywności FVIII metodą koagulacyjną jednostopniową, który dodatkowo zawiera kalibratory swoiste dla emicizumabu, wobec których odnosi się uzyskane wyniki.
6. Ustalenie roli globalnych testów oceniających hemostazę, takich jak tromboelastometria i tromboelastografia oraz pomiar generacji trombiny w monitorowaniu pacjentów stosujących emicizumab, wymaga dalszych badań.

VI. Powikłania zakrzepowo-zatorowe i mikroangiopatia zakrzepowa

1. Wystąpienie TE lub TMA może stanowić bezpośrednie zagrożenie życia pacjenta. Leczenie musi się odbywać w warunkach szpitalnych.
2. W każdym przypadku silnego podejrzenia lub potwierdzenia epizodu TE lub TMA należy natychmiast odstawić aPCC.
3. W przypadku potwierdzenia rozpoznania TMA należy rozważyć zastosowanie zabiegów pla-

zmaferezy oraz wdrożyć inne metody leczenia, adekwatne do stanu klinicznego pacjenta (np. leczenie nerkozastępcze, wyrównywanie niedokrwistości hemolitycznej itp.).

Komentarz: w programie badawczym HAVEN zaobserwowano, że pomimo odstawienia emicizumabu i przeprowadzenia kilku zabiegów plazmaferezy z powodu TMA, emicizumab utrzymywał się w organizmie pacjenta przez > 3 miesiące (obserwacja własna JW).

4. W przypadku współistnienia TE lub TMA z aktywnym krwawieniem u pacjenta z aktualnie dużym mianem inhibitora FVIII należy rozważyć zastosowanie rFVIIa, a u pacjentów z aktualnie małym mianem inhibitora — koncentrat ludzkiego czynnika VIII pod kontrolą aktywności FVIII w osoczu chorego.

Komentarz 1: w programie badawczym HAVEN nie obserwowano epizodów TE i TMA u pacjentów otrzymujących równocześnie emicizumab i rFVIIa lub emicizumab i FVIII (choć poza badaniami klinicznymi opisano jeden przypadek powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorego stosującego emicizumab po podaniu rFVIIa) [25].

Komentarz 2: zdaniem niektórych ekspertów, w opisywanej sytuacji rFVIIa może być stosowany w zmniejszonych dawkach, np. $45 \mu\text{g/kg}$ [33].

5. Dotychczasowe dane kliniczne wskazują, że w większości przypadków TE i TMA wywołanych równoczesnym stosowaniem emicizumabu i aPCC, nie ma potrzeby wdrażania leczenia przeciwzakrzepowego.
6. Ponieważ terapia przeciwzakrzepowa istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia ciężkich krwawień u pacjentów z hemofilią powikłaną inhibitorem nawet w trakcie stosowania emicizumabu i/lub BPAs, jedynie ciężkie epizody zakrzepowo-zatorowe mogą stanowić wskazanie do włączenia leków przeciwzakrzepowych.

Komentarz: jeżeli podjęto decyzję o zastosowaniu terapii przeciwzakrzepowej, to powinna ona trwać jak najkrócej, a w przypadku nasilenia się krwawień leki przeciwzakrzepowe należy odstawić.

Uwagi końcowe

Wprowadzenie do leczenia emicizumabu stanowi przełom w terapii chorych na hemofilię A powikłaną i niepowikłaną inhibitorem czynnika VIII. Emicizumab wykazuje znakomitą skuteczność w długoterminowej profilaktyce krwawień, a przy tym stosuje się go w postaci wstrzyknięć podskórnych, a nie infuzji dożylnych, jak to ma miejsce w przypadku koncentratów czynników krzepnięcia.

Od marca 2020 roku emicizumab jest stosowany w Polsce u pacjentów z hemofilią A powiklaną inhibitorem czynnika VIII (wcześniej polscy pacjenci otrzymywali emicizumab w ramach prób klinicznych). Choć należy się spodziewać znakomych efektów terapeutycznych u większości, jeśli nie u wszystkich pacjentów objętych stosowaniem emicizumabu, to jednak należy pamiętać o pewnych odmiennościach tego leczenia w porównaniu ze stosowaniem BPAs. W niniejszej pracy omówiono zagadnienia związane z bezpieczeństwem równoczesnego stosowania emicizumabu i aPCC, zasady postępowania w przypadku wystąpienia krwawienia w trakcie stosowania emicizumabu oraz zasady postępowania u pacjentów przyjmujących emicizumab, którzy są poddawani zabiegom inwazyjnym. Przedstawiono także wskazówki odnośnie właściwego doboru testów laboratoryjnych, przydatnych do monitorowania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania emicizumabu oraz wspomniano o potencjalnej roli emicizumabu w profilaktyce krwawień u pacjentów poddawanych ITI.

Stosowanie emicizumabu musi być nadzorowane przez odpowiednio przygotowane zespoły lekarsko-pielęgniarsko-diagnostyczne ośrodków leczenia hemofilii. Autorzy pracy wyrażają nadzieję, że obecne wytyczne pomogą zespołom ośrodków leczenia hemofilii we właściwym sprawowaniu tego nadzoru.

Ujawnienie potencjalnego konfliktu interesów:

Jerzy Windyga — uczestniczył w badaniach klinicznych i otrzymywał wynagrodzenie za wygłoszone wykłady od firm: Alexion, Alnylam, Amgen, Baxalta, Baxter, Bayer, CSL Behring, Biogen Idec, Novo Nordisk, Octapharma, Pfizer, Roche, Sanofi, Shire, SOBI, Swixx Biopharma, Takeda, Werfen. **Krzysztof Chojnowski** — uczestniczył w badaniach klinicznych i otrzymywał wynagrodzenie za wygłoszone wykłady i udzielone konsultacje od firm: Baxter, BPL, Novo Nordisk, Octapharma, Wyeth, ZLB Behring. **Anna Klukowska** — uczestniczyła w badaniach klinicznych i otrzymywała wynagrodzenie za wygłoszone wykłady i udzielone konsultacje od firm: Baxalta, CSL Behring, Biogen, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, Shire, SOBI, Takeda. **Paweł Łaguna** — uczestniczył w badaniach klinicznych i otrzymywał wynagrodzenie za wygłoszone wykłady i udzielone konsultacje od firm: Baxter, Takeda, Bayer Schering Pharma, CSL Behring, Biogen, Grifols, Novo Nordisk, Octapharma, SOBI, Roche. **Magdalena Łętowska** — otrzymywała wynagrodzenie za wygłoszone wykłady i udzielone konsultacje od firm: Baxalta,

CSL Behring, Octapharma, Pfizer, Roche, Shire, Takeda, Werfen. **Andrzej Mital** — uczestniczył w badaniach klinicznych i otrzymywał wynagrodzenie za wygłoszone wykłady i udzielone konsultacje od firm: Baxter, BPL, Novo Nordisk. **Wojciech Młynarski** — otrzymywał wynagrodzenie za wygłoszone wykłady od firm Baxter i Novo Nordisk. **Jacek Musiał** — nie zgłasza potencjalnego konfliktu interesów w związku z tą publikacją. **Jacek Treliński** — otrzymywał wynagrodzenie za wygłoszone wykłady od firm Baxter i Novo Nordisk. **Anetta Undas** — nie zgłasza potencjalnego konfliktu interesów w związku z tą publikacją. **Tomasz Urański** — otrzymywał wynagrodzenie za wygłoszone wykłady od firm: Baxalta, Baxter, CSL Behring, Novo Nordisk, Octapharma, Pfizer, Roche, Shire. **Joanna Zdziarska** — uczestniczyła w badaniach klinicznych i otrzymywała wynagrodzenie za wygłoszone wykłady i udzielone konsultacje od firm: NovoNordisk, Takeda/Shire, Roche, CSL Behring, SOBI, Octapharma, Novartis, Amgen, SwixxBiopharma. **Maria Podolak-Dawidziak** — otrzymywała wynagrodzenie za wygłoszone wykłady i udzielone konsultacje od firm: Baxter, CSL Behring i Novo Nordisk oraz uczestniczyła w badaniach klinicznych firm: BPL, CSL Behring, Pfizer.

Piśmiennictwo

1. Windyga J, Chojnowski K, Klukowska A, et al. Część II: Wytyczne postępowania w hemofilii A i B powiklanej inhibitorem czynnika VIII i IX (2 wydanie). *Acta Haematol Pol.* 2017; 48(3): 137–159, doi: [10.1016/j.achaem.2017.08.001](https://doi.org/10.1016/j.achaem.2017.08.001).
2. Blair HA. Emicizumab: a review in Hemophilia A. *Drugs.* 2019; 79: 1697–1707, doi: [10.1007/s40265-019-01200-2](https://doi.org/10.1007/s40265-019-01200-2), indexed in Pubmed: [31542880](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31542880/).
3. Kitazawa T, Esaki K, Tachibana T, et al. Factor VIIIa-mimetic co-factor activity of a bispecific antibody to factors IX/IXa and X/Xa, emicizumab, depends on its ability to bridge the antigens. *Thromb Haemost.* 2017; 117(07): 1348–1357, doi: [10.1160/th17-01-0030](https://doi.org/10.1160/th17-01-0030), indexed in Pubmed: [28451690](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28451690/).
4. Lenting P, Denis C, Christophe O. Emicizumab, a bispecific antibody recognizing coagulation factors IX and X: how does it actually compare to factor VIII? *Blood.* 2017; 130(23): 2463–2468, doi: [10.1182/blood-2017-08-801662](https://doi.org/10.1182/blood-2017-08-801662), indexed in Pubmed: [29042366](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29042366/).
5. Hemlibra® charakterystyka produktu leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hemlibra-epar-product-information_pl.pdf.
6. Yoneyama K, Schmitt C, Kotani N, et al. A pharmacometric approach to substitute for a conventional dose-finding study in rare diseases: example of phase III dose selection for emicizumab in Hemophilia A. *Clin Pharmacokinet.* 2017; 57(9): 1123–1134, doi: [10.1007/s40262-017-0616-3](https://doi.org/10.1007/s40262-017-0616-3), indexed in Pubmed: [29214439](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29214439/).
7. Kiialainen A, Schmitt C, Oldenburg J, et al. Pharmacokinetics and biomarkers in persons with haemophilia A (PwHA) without FVIII inhibitors receiving emicizumab once weekly in the phase 3 HAVEN 3 study [abstract no. P022] *Haemophilia.* 2019; 25(Suppl 1): 46–47.

8. Kiialainen A, Schmitt C, Adamkewicz JI, et al. Pharmacokinetics and biomarkers in persons with haemophilia A (PwHA) receiving emicizumab every 2 or 4 weeks [abstract no. P021] *Haemophilia*. 2019; 25(Suppl 1): 45–46.
9. Oldenburg J, Mahlangu J, Kim B, et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med*. 2017; 377(9): 809–818, doi: [10.1056/nejmoa1703068](https://doi.org/10.1056/nejmoa1703068), indexed in Pubmed: 28691557.
10. Young G, Liesner R, Chang T, et al. A multicenter, open-label phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors. *Blood*. 2019; 134(24): 2127–2138, doi: [10.1182/blood.2019001869](https://doi.org/10.1182/blood.2019001869), indexed in Pubmed: 31697801.
11. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, et al. Emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia A without Inhibitors. *N Engl J Med*. 2018; 379(9): 811–822, doi: [10.1056/nejmoa1803550](https://doi.org/10.1056/nejmoa1803550), indexed in Pubmed: 30157389.
12. Pipe S, Shima M, Lehle M, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study. *Lancet Haematol*. 2019; 6(6): e295–e305, doi: [10.1016/s2352-3026\(19\)30054-7](https://doi.org/10.1016/s2352-3026(19)30054-7), indexed in Pubmed: 31003963.
13. Shima M, Nogami K, Nagami S, et al. Every 2 weeks or every 4 weeks subcutaneous injection of emicizumab in pediatric patients with severe hemophilia A without inhibitors: a multi-center, open-label study in Japan (HOHOEMI study). *Blood*. 2018; 132(Suppl 1): 1186–1186, doi: [10.1182/blood-2018-99-115792](https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-115792).
14. Jimenez-Yuste V, Klamroth R, Castaman G, et al. A single-arm, multicentre, open-label, phase III clinical trial to evaluate the safety and tolerability of prophylactic emicizumab in persons with haemophilia A (PwHA) with FVIII inhibitors (STASEY): interim analysis results [abstract no. OC 60.3]. *Res Pract Thromb Haemost*. 2019; 3(Suppl 1): 116–117.
15. Kizilocak H, Yukhtman CL, Marquez-Casas E, et al. Management of perioperative hemostasis in a severe hemophilia A patient with inhibitors on emicizumab using global hemostasis assays. *Ther Adv Hematol*. 2019; 10: 2040620719860025, doi: [10.1177/2040620719860025](https://doi.org/10.1177/2040620719860025), indexed in Pubmed: 31275538.
16. Batsuli G, Zimowski KL, Tickle K, et al. Immune tolerance induction in paediatric patients with haemophilia A and inhibitors receiving emicizumab prophylaxis. *Haemophilia*. 2019; 25(5): 789–796, doi: [10.1111/hae.13819](https://doi.org/10.1111/hae.13819), indexed in Pubmed: 31373431.
17. Seaman C, Ragni M. Emicizumab use in major orthopedic surgery. *Blood Adv*. 2019; 3(11): 1722–1724, doi: [10.1182/bloodadvances.2019000228](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000228), indexed in Pubmed: 31171509.
18. Santagostino E, Mancuso M, Novembrino C, et al. Rescue factor VIII replacement to secure hemostasis in a patient with hemophilia A and inhibitors on emicizumab prophylaxis undergoing hip replacement. *Haematologica*. 2019; 104(8): e380–e382, doi: [10.3324/haematol.2018.215129](https://doi.org/10.3324/haematol.2018.215129), indexed in Pubmed: 30923092.
19. Okamoto S, Suzuki N, Suzuki A, et al. Successful perioperative combination of high-dose FVIII therapy followed by emicizumab in a patient with hemophilia A with inhibitors. *TH Open*. 2019; 3(4): e364–e366, doi: [10.1055/s-0039-3401001](https://doi.org/10.1055/s-0039-3401001), indexed in Pubmed: 31815248.
20. Dargaud Y, Lienhart A, Janbain M, et al. Use of thrombin generation assay to personalize treatment of breakthrough bleeds in a patient with hemophilia and inhibitors receiving prophylaxis with emicizumab. *Haematologica*. 2018; 103(4): e181–e183, doi: [10.3324/haematol.2017.185330](https://doi.org/10.3324/haematol.2017.185330), indexed in Pubmed: 29472355.
21. McCary I, Guelcher C, Kuhn J, et al. Real-world use of emicizumab in patients with haemophilia A: Bleeding outcomes and surgical procedures. *Haemophilia*. 2020; 26(4): 631–636, doi: [10.1111/hae.14005](https://doi.org/10.1111/hae.14005), indexed in Pubmed: 32311809.
22. Ebbert P, Xavier F, Seaman C, et al. Emicizumab prophylaxis in patients with haemophilia A with and without inhibitors. *Haemophilia*. 2019; 26(1): 41–46, doi: [10.1111/hae.13877](https://doi.org/10.1111/hae.13877), indexed in Pubmed: 31746522.
23. Oldenburg J, Mahlangu JN, Bujan W, et al. The effect of emicizumab prophylaxis on health-related outcomes in persons with haemophilia A with inhibitors: HAVEN 1 Study. *Haemophilia*. 2019; 25(1): 33–44, doi: [10.1111/hae.13618](https://doi.org/10.1111/hae.13618), indexed in Pubmed: 30427582.
24. Hartmann R, Feenstra T, Valentino L, et al. In vitro studies show synergistic effects of a procoagulant bispecific antibody and bypassing agents. *J Thromb Haemost*. 2018 [Epub ahead of print], doi: [10.1111/jth.14203](https://doi.org/10.1111/jth.14203), indexed in Pubmed: 29888855.
25. Gundabolu K, Goldsweig A, Bhatt V, et al. ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) and pulmonary embolism in a hemophilia A patient receiving emicizumab and recombinant activated factor VII. *Haemophilia*. 2019; 26(1), doi: [10.1111/hae.13871](https://doi.org/10.1111/hae.13871), indexed in Pubmed: 31694063.
26. Levy G, Asikanius E, Kuebler P, et al. Safety analysis of emicizumab dosing in congenital hemophilia A with inhibitors: experience from the HAVEN clinical program. *J Thromb Haemost*. 2019; 17(9): 1470–1477, doi: [10.1111/jth.14491](https://doi.org/10.1111/jth.14491), indexed in Pubmed: 31124272.
27. Rayment R, Chalmers E, Forsyth K, et al. Guidelines on the use of prophylactic factor replacement for children and adults with Haemophilia A and B. *Br J Haematol*. 2020, doi: [10.1111/bjh.16704](https://doi.org/10.1111/bjh.16704), indexed in Pubmed: 32390158.
28. Paz-Priel I, Chang T, Asikanius E, et al. Immunogenicity of Emicizumab in People with Hemophilia A (PwHA): Results from the HAVEN 1-4 Studies. *Blood*. 2018; 132(Suppl 1): 633–633, doi: [10.1182/blood-2018-99-118492](https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-118492).
29. Jenkins P, Bowyer A, Burgess C, et al. Laboratory coagulation tests and emicizumab treatment A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation guideline. *Haemophilia*. 2019; 26(1): 151–155, doi: [10.1111/hae.13903](https://doi.org/10.1111/hae.13903), indexed in Pubmed: 31859415.
30. Müller J, Pekrul I, Pöttsch B, et al. Laboratory monitoring in emicizumab-treated persons with Hemophilia A. *Thromb Haemost*. 2019; 119(09): 1384–1393, doi: [10.1055/s-0039-1692427](https://doi.org/10.1055/s-0039-1692427), indexed in Pubmed: 31203578.
31. Peyvandi F, Kenet G, Pekrul I, et al. Laboratory testing in hemophilia: impact of factor and non-factor replacement therapy on coagulation assays. *J Thromb Haemost*. 2020; 18(6): 1242–1255, doi: [10.1111/jth.14784](https://doi.org/10.1111/jth.14784), indexed in Pubmed: 32115865.
32. National Hemophilia Foundation. MASAC Document. 255: 2018.
33. Collins PW, Liesner R, Makris M, et al. Treatment of bleeding episodes in haemophilia A complicated by a factor VIII inhibitor in patients receiving emicizumab. Interim guidance from UKHCDO inhibitor working party and executive committee. *Haemophilia*. 2018; 24(3): 344–347, doi: [10.1111/hae.13495](https://doi.org/10.1111/hae.13495), indexed in Pubmed: 30070072.
34. Susen S, Gruel Y, Godier A, et al. Management of bleeding and invasive procedures in haemophilia A patients with inhibitor treated with emicizumab (Hemlibra®): Proposals from the French network on inherited bleeding disorders (MHMO), the French Reference Centre on Haemophilia, in collaboration with the French Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP). *Haemophilia*. 2019; 25(5): 731–737, doi: [10.1111/hae.13817](https://doi.org/10.1111/hae.13817), indexed in Pubmed: 31294904.
35. Castaman G, Santoro C, Coppola A, et al. Emergency management in patients with haemophilia A and inhibitors on prophylaxis with emicizumab: AICE practical guidance in collaboration with SIBioC, SIMEU, SIMEUP, SIPMeL and SISET. *Blood Transfus*. 2020; 18(2): 143–151, doi: [10.2450/2019.0186-19](https://doi.org/10.2450/2019.0186-19), indexed in Pubmed: 31657709.