

# Nabyta hemofilia A leczona rekombinowanym czynnikiem VIIa z użyciem pompy infuzyjnej i wkłucia pośredniego

Wiktoria Ryzewska<sup>1</sup>, Michał Witkowski<sup>2</sup> , Tadeusz Robak<sup>2, 3</sup> 

<sup>1</sup>Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Hematologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź

<sup>2</sup>Oddział Hematologii Ogólnej, Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii im. Mikołaja Kopernika, Łódź

<sup>3</sup>Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź

## Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Ryzewska W, Witkowski M, Robak T. Acquired haemophilia A treated with recombinant factor VIIa by an infusion pump and midline catheter. *J Transf Med* 2023; 16 (3): 136–140. DOI: 10.5603/JTM.2023.0007.

Należy cytować wersję pierwotną.

## Streszczenie

*Nabyta hemofilia A to skaza krwotoczna o podłożu autoimmunologicznym, której leczenie obejmuje immunosupresję i leczenie omijające inhibitor, między innymi rekombinowanym czynnikiem VIIa (rFVIIa). Czas półtrwania rFVIIa jest krótki, co wymaga częstej podaży leku w celu utrzymania hemostazy. Zapewnienie ciągłego wlewu z pompy infuzyjnej zamiast podaży bolusów może się okazać nie tylko korzystne czasowo i finansowo, ale również bardziej bezpieczne dla pacjenta ze względu na możliwość utrzymania stałego poziomu czynnika omijającego inhibitor.*

*Zazwyczaj rFVIIa jest podawany dożylnie poprzez cewnik wprowadzany obwodowo. Ciekawą alternatywę dla pacjentów poddawanych leczeniu dożylnemu lub dla osób z trudnym dostępem naczyniowym stanowi wkłucie pośrednie (midline insertion). Złożenie takiego wkłucia jest bezpieczniejsze dla pacjenta, a ryzyko infekcji można porównać z ryzykiem przy zastosowaniu innych obwodowych cewników żylnych. Zastosowanie techniki wkłucia pośredniego stanowi mniejsze zagrożenie dla pacjentów i pozwala obniżyć koszty leczenia.*

*W niniejszym artykule przedstawiono przypadek pacjentki z nabytą hemofilią A, której podawano rFVIIa przez cewnik pośredni (midline) przy użyciu pompy infuzyjnej.*

**Słowa kluczowe:** nabyta hemofilia A; pompa infuzyjna; rekombinowany czynnik VIIa; wkłucie pośrednie (*midline*)

*J. Transf. Med.* 2023; 16: 141–145

**Adres do korespondencji:** dr n. med. Michał Witkowski, Oddział Hematologii Ogólnej, Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii im. Mikołaja Kopernika, ul. Pabianicka 62, 93–513 Łódź; tel. 426 895 191, e-mail: [michal.witkowski@fundacja.hematologiczna.org](mailto:michal.witkowski@fundacja.hematologiczna.org)

Nadesłano: 24.03.2023

Przyjęto do druku: 21.04.2023

Data pierwszej publikacji: 26.06.2023

Artykuł jest dostępny bezpłatnie na podstawie licencji Creative Commons Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) umożliwiającej jego pobranie oraz udostępnianie pod warunkiem wskazania autorstwa i wydawcy. Niedopuszczalne jest wprowadzanie jakichkolwiek zmian lub wykorzystanie komercyjne bez zgody wydawcy.

## Wstęp

Nabyta hemofilia A (AHA, *acquired haemophilia A*) jest skazą krwotoczną spowodowaną reakcją autoimmunologiczną pomiędzy autoprzeciwciałami (inhibitorami) a czynnikiem VIII (FVIII). Występuje głównie u pacjentów w podeszłym wieku z chorobami współistniejącymi, a także u kobiet w okresie okołociążowym, często powodując ciężkie i długotrwałe krwawienia [1, 2].

Nabyta hemofilia A jest rzadkim, ale ciężkim zaburzeniem krzepnięcia. Nie ma ścisłej zależności pomiędzy aktywnością czynnika VIII w osoczu a intensywnością skazy krwotocznej. Leczeniem z wyboru jest stosowanie czynników omijających, takich jak rekombinowany czynnik VIIa (rFVIIa, *recombinant factor VIII*), koncentrat aktywowanego kompleksu protrombiny (aPCC, *activated prothrombin complex concentrate*) lub stosunkowo nowa opcja lecznicza — rekombinowany wieprzowy czynnik VIII (rpFVIII, *recombinant porcine factor VIII*) wraz z lekami immunosupresyjnymi, takimi jak prednizon, cyklofosfamid lub rytuksymab [3].

Ze względu na krótki czas półtrwania czynników omijających, takich jak rFVIIa (2,8 h *in vivo* dla rFVIIa), utrzymanie hemostazy wymaga częstego podawania leku w bolusach [4]. W niektórych badaniach autorzy omawiają zastosowanie pompy infuzyjnej do automatycznego podawania bolusów u chorych na AHA [4–6]. Zapewnienie ciągłego podawania bolusów pacjentom z AHA może się okazać nie tylko bardziej efektywne czasowo, ale również bezpieczniejsze dla pacjenta, ponieważ umożliwia utrzymanie stałego poziomu środka omijającego w ustroju [4–6].

Rekombinowany czynnik VIIa jest podawany dożylnie zazwyczaj przez obwodowy cewnik żylny. Jeśli pacjent wymaga przedłużonego leczenia dożylnego lub jeśli założenie obwodowego cewnika żylnego nie jest możliwe, dobrym rozwiązaniem może być tak zwane wkłucie pośrednie *midline* (MC, *midline catheter*) [7]. Założenie takiego cewnika przy łóżku chorego nie wymaga kontroli radiologicznej, a profil bezpieczeństwa krwawienia nie odbiega od profilu bezpieczeństwa dla innych cewników żylnych [8].

W niniejszej pracy przedstawiono przypadek chorej na AHA, u której zastosowano rFVIIa podawany przez cewnik pośredni (wkłucie pośrednie *midline*) i przy użyciu pompy infuzyjnej.

## Opis przypadku

Kobietę rasy kaukaskiej, w wieku 74 lat, przyjęto na Oddział Hematologii Ogólnej z powodu obserwowanych od kilku dni wybroczyn kończyn górnych i dolnych. Przed przyjęciem na oddział pacjentka przebywała w szpitalu powiatowym z powodu sepsy i została przekierowana ze względu na podejrzenie AHA.

W wywiadzie stwierdzono: zakażenie *Escherichia coli*, zapalenie płuc, zakażenie dróg moczowych, przewlekłą chorobę nerek, nadciśnienie tętnicze, przewlekłą niewydolność serca, miażdżycę, astmę oskrzelową, niedoczynność tarczycy, depresję, objawy zespołu pozapiramidowego oraz niedobór kwasu foliowego.

Przy przyjęciu stwierdzono rozległe podskórne wybroczyny na kończynach górnych i dolnych oraz po bokach klatki piersiowej (ryc. 1–3). W badaniach laboratoryjnych stwierdzono wydłużony czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT, *activated partial thromboplastin time*) wynoszący 104,9 s (zakres normy 25,4–36,9 s). Nie stwierdzono małopłytkowości, międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR, *international normalized ratio*) i czas trombinowy (TT, *thrombin time*) były w zakresie normy. Poziom czynnika VIII był poniżej 1%, a miano inhibitora wobec ludzkiego czynnika VIII wynosiło 4,9 j.B/ml (norma < 0,5 j.B/ml).

U pacjentki rozpoznano AHA i wdrożono następujące leczenie: czynnik omijający — rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIIa — *eptacog alfa* (0,09 mg/kg dożylnie [*i.v.*, *intravenous*]) podawany przy użyciu pompy infuzyjnej, z 3-godzinnymi odstępami pomiędzy bolusami, oraz eliminację inhibitora — prednizon (1 mg/kg dziennie). Ze względu na brak możliwości założenia obwodowego cewnika żylnego posłużono się cewnikiem pośrednim *midline*.

Odstępy pomiędzy dawkami rFVIIa stopniowo zwiększano do 4 godzin i 6 godzin, a ostatecznie zaczęto podawać lek w pojedynczych bolusach. W leczeniu hemostatycznym wprowadzono czynnik wieprzowy i preparat zespołu czynników krzepnięcia przeciw inhibitorowi czynnika VIII ze względu na nasilenie niedokrwistości i zwiększone zapotrzebowanie na czynnik VIII. Leczenie eradykujące rozszerzono również o cyklofosfamid, a następnie o rytuksymab, co pozwoliło wyeliminować inhibitor i uzyskać wzrost wartości czynnika VIII.



**Rycina 1.** Rozległa wybroczyna lewej kończyny górnej



**Rycina 3.** Rozległa wybroczyna kończyny dolnej



**Rycina 2.** Rozległa wybroczyna prawej kończyny górnej

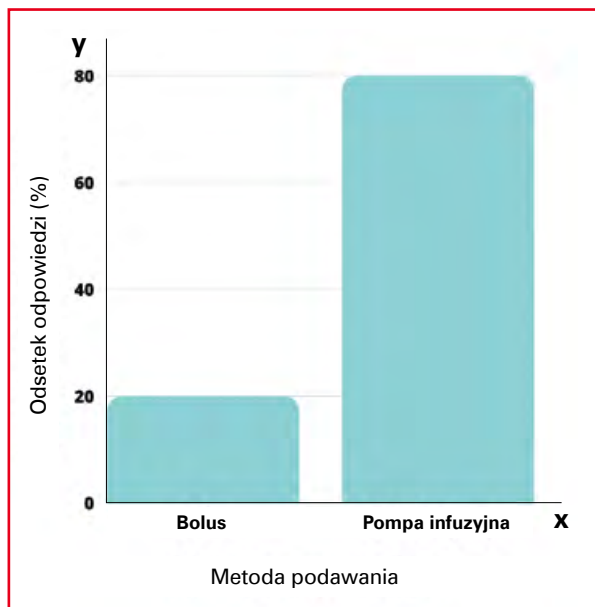
## Dyskusja

Podaż rFVIIa za pomocą pompy infuzyjnej jest metodą nowatorską, ale obiecującą. W wielu badaniach przedstawiono korzystne efekty hemostatyczne u pacjentów, którym podaje się czynniki krzepnięcia, takie jak czynnik VIII lub rFVIIa, za pomocą pompy infuzyjnej zamiast w postaci bolusów w odpowiednich odstępach [9]. Dawkowanie rFVIIa przez pompę infuzyjną jest bardziej precyzyjne. Podawanie rFVIIa w postaci wstrzyknięć (w bolusie) wiąże się z zaokrągleniem dawki do najbliższej liczby całkowitej, natomiast przy zastosowaniu pompy infuzyjnej pacjenci otrzymują

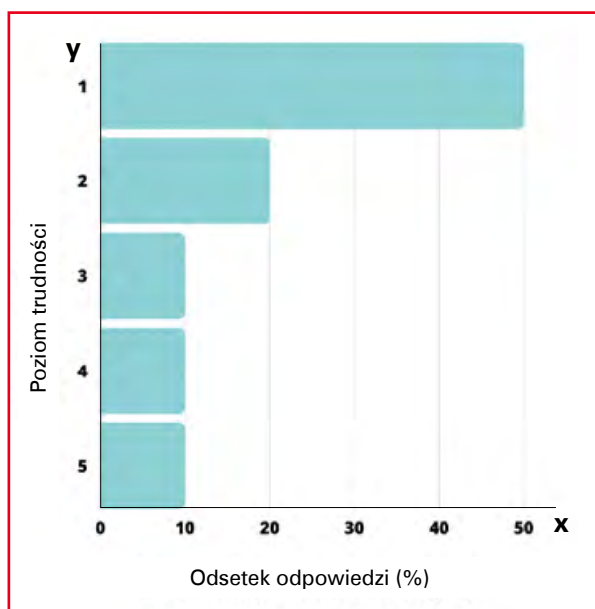
precyzyjnie wyliczoną, stałą dawkę preparatu [6]. Precyzyjnie wyliczona dawka przekłada się na zmniejszenie wydatków związanych z terapią, a dla pacjenta jest to bardzo korzystne, ponieważ nie trzeba go wybudzać w nocy po to, by wstrzyknąć kolejną dawkę leku [6].

Stale dawki i odstępy czasowe nie tylko zapewniają dokładniejsze, bardziej skuteczne i pewne podawanie leków, ale również odciążają personel szpitalny w ich pracy, a tym samym przyczyniają się do zminimalizowania ryzyka wystąpienia błędu ludzkiego [5]. Zgodnie z badaniem Pollarda i wsp., całkowity czas pracy pielęgniarki związany z rekonstruowaniem i podawaniem rFVIIa można zredukować do 1–2 godzin dziennie (zamiast 3–6 godzin) wyłącznie dzięki zamianie metody podawania rFVIIa (użycie pompy infuzyjnej zamiast jednorazowych wstrzyknięć) [6].

Pod względem czasu poświęconego opiece nad pacjentem, podawanie rFVIIa przez pompę infuzyjną jest również korzystniejsze w odniesieniu do rpFVIII, który jest stosunkowo nowym środkiem omijającym [3]. Dawka rpFVIII powinna odpowiadać poziomowi FVIII, który należy monitorować w trakcie leczenia. W celu dostosowania dawki rpFVIII należy dokonać wielokrotnych pomiarów czynnika VIII [10]. Rekombinowany czynnik VIIa podawany w pompie infuzyjnej jest stabilny pod względem fizycznym i chemicznym przez okres ponad 24 godzin, dlatego pomiar tego czynnika u pacjenta wystarczy zrobić raz dziennie [11].



**Rycina 4.** Preferencje personelu pielęgniarskiego dotyczące sposobu podaży rekombinowanego czynnika VIIa. Oś x odpowiada metodzie podawania, a oś y odpowiada procentowi odpowiedzi



**Rycina 5.** Ocena personelu pielęgniarskiego dotycząca skali trudności podaży rekombinowanego czynnika VIIa przez pompę infuzyjną. Oś x odpowiada procentowi odpowiedzi, a oś y odpowiada poziomowi trudności (od 1—bardzo łatwy do 5—bardzo trudny)

Autorzy niniejszego artykułu przeprowadzili ankietę wśród 10 członków personelu pielęgniarskiego zatrudnionego na Oddziale Hematologii Ogólnej w Łodzi w celu oceny ich preferencji dotyczących sposobu podawania rFVIIa. Osiemdzie-

siąt procent ankietowanych uznało, że podawanie rFVIIa w pompie infuzyjnej jest wygodniejsze niż stosowanie bolusów w odstępie 4 godzin. Połowa ankietowanych oceniła podawanie rFVIIa w pompie infuzyjnej jako metodę bardzo prostą (1/5 pkt), natomiast tylko 10% oceniło ją jako bardzo trudną (5/5 pkt). Wśród zalet podawania bolusa w porównaniu z użyciem pompy infuzyjnej większość ankietowanych wymieniła brak stałego podłączenia pacjenta do pompy infuzyjnej, natomiast 60% wskazało podawanie leku w ściśle określonych odstępach czasu jako największą zaletę pompy infuzyjnej (ryc. 4–5).

Rekombinowany czynnik VIIa można podawać przez wkłucie obwodowe, jednak w sytuacji przedłużającego się dożylnego leczenia lub trudnego dostępu do naczyń obwodowych chorych kwalifikuje się do wkłucia pośredniego (MC) [7]. Cewniki pośrednie charakteryzują się dłuższym czasem użytkowania i rzadziej ulegają awarii w porównaniu z innymi rodzajami cewników. Można je zakładać przy łóżku chorego, nie wymagają kontroli rentgenowskiej [8] i cechują się wysokim odsetkiem udanych pierwszorazowych prób zakładania oraz niskim odsetkiem powikłań. Wykazano, że ryzyko zakażeń krwi związane z MC nie różni się w istotny sposób od cewników centralnych wprowadzanych obwodowo (PICC, *peripherally inserted central catheters*) [12]. Charakteryzują się one dłuższym czasem użytkowania i mniejszym odsetkiem niepowodzeń przy zachowaniu takiego samego ryzyka zakażenia jak przy innych PICC. Technika ta pozwala obniżyć koszty leczenia jak również ryzyko zakażeń u pacjentów [13–14].

## Wnioski

Podawanie rFVIIa przy użyciu pompy infuzyjnej przewyższa wstrzyknięcia w bolusie w odstępach czasowych pod względem dokładności i niezawodności. Jest ono preferowane przez personel pielęgniarski i ma istotny wpływ na ograniczenie ryzyka błędu ludzkiego. U pacjentów z przedłużającym się leczeniem dożylnym lub z trudnym dostępem do naczyń obwodowych MC stanowią ciekawą alternatywę.

**Konflikt interesów:** nie zgłoszono

**Wkład autorów:** MW i TR zaproponowali pomysł opisu przypadku. MW prowadził pacjentkę; WR, MW przyczynili się do napisania artykułu.

Wszyscy autorzy (WR, MW, TR) przyczynili się do weryfikacji i edycji manuskryptu.

## Piśmiennictwo

1. Webert KE. Acquired hemophilia A. *Semin Thromb Hemost.* 2012; 38(7): 735–741, doi: [10.1055/s-0032-1326779](https://doi.org/10.1055/s-0032-1326779), indexed in Pubmed: [22941793](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22941793/).
2. Kruse-Jarres R, St-Louis J, Greist A, et al. Efficacy and safety of OBI-1, an antihaemophilic factor VIII (recombinant), porcine sequence, in subjects with acquired haemophilia A. *Haemophilia.* 2015; 21(2): 162–170, doi: [10.1111/hae.12627](https://doi.org/10.1111/hae.12627), indexed in Pubmed: [25623166](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25623166/).
3. Tiede A, Collins P, Knoebl P, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *Haematologica.* 2020; 105(7): 1791–1801, doi: [10.3324/haematol.2019.230771](https://doi.org/10.3324/haematol.2019.230771), indexed in Pubmed: [32381574](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32381574/).
4. Bonde C, Jensen MB. Continuous infusion of recombinant activated factor VII: stability in infusion pump systems. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1998; 9 Suppl 1: S103–S105, indexed in Pubmed: [9819038](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9819038/).
5. Négrier C, Chamouard V, Lienhart A, et al. A novel protocol for accurate and reliable postoperative bolus administration of recombinant factor VIIa using an automated mini-pump system. *Haemophilia.* 2019; 25(6): 1020–1027, doi: [10.1111/hae.13863](https://doi.org/10.1111/hae.13863), indexed in Pubmed: [31769912](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31769912/).
6. Pollard D, Subel B, Chowdary P, et al. Use of an innovative syringe pump to deliver bolus rFVIIa for patients with haemophilia and inhibitors undergoing surgery. *J Haem Pract.* 2018; 4(1): 35–39, doi: [10.17225/jhp00093](https://doi.org/10.17225/jhp00093).
7. Bing S, Smotherman C, Rodriguez RG, et al. PICC versus midlines: Comparison of peripherally inserted central catheters and midline catheters with respect to incidence of thromboembolic and infectious complications. *Am J Surg.* 2022; 223(5): 983–987, doi: [10.1016/j.amjsurg.2021.09.029](https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2021.09.029), indexed in Pubmed: [34600737](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34600737/).
8. Moulin V, Monti M. Central venous catheter, PICC-line or Midline: which catheter for my patient? *Rev Med Suisse.* 2022; 18(766): 121–125, doi: [10.53738/REVMED.2022.18.766.121](https://doi.org/10.53738/REVMED.2022.18.766.121), indexed in Pubmed: [35084138](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35084138/).
9. Stachnik JM, Gabay MP. Continuous infusion of coagulation factor products. *Ann Pharmacother.* 2002; 36(5): 882–891, doi: [10.1345/aph.1A338](https://doi.org/10.1345/aph.1A338), indexed in Pubmed: [11978168](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11978168/).
10. Tarantino MD, Cuker A, Hardesty B, et al. Recombinant porcine sequence factor VIII (rpFVIII) for acquired haemophilia A: practical clinical experience of its use in seven patients. *Haemophilia.* 2017; 23(1): 25–32, doi: [10.1111/hae.13040](https://doi.org/10.1111/hae.13040), indexed in Pubmed: [27511890](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27511890/).
11. Rexen P, Jensen JT, Schwerin NB, et al. Eptacog Alfa (Activated) Is physically and chemically stable over 24 hours when administered as bolus injections in an automated infusion pump. *TH Open.* 2019; 3(1): e45–e49, doi: [10.1055/s-0039-1678684](https://doi.org/10.1055/s-0039-1678684), indexed in Pubmed: [31249981](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31249981/).
12. Lu H, Hou Y, Chen J, et al. Risk of catheter-related bloodstream infection associated with midline catheters compared with peripherally inserted central catheters: A meta-analysis. *Nurs Open.* 2021; 8(3): 1292–1300, doi: [10.1002/nop2.746](https://doi.org/10.1002/nop2.746), indexed in Pubmed: [33372316](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33372316/).
13. Adams DZ, Little A, Vinsant C, et al. The midline catheter: a clinical review. *J Emerg Med.* 2016; 51(3): 252–258, doi: [10.1016/j.jemermed.2016.05.029](https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2016.05.029), indexed in Pubmed: [27397766](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27397766/).
14. Tripathi S, Kumar S, Kaushik S. The practice and complications of midline catheters: a systematic review. *Crit Care Med.* 2021; 49(2): e140–e150, doi: [10.1097/CCM.0000000000004764](https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004764), indexed in Pubmed: [33372744](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33372744/).