

# İNHİBİTÖRLÜ HEMOFİLİ A HASTALARINDA PROFİLAKSİ

## *PROPHYLAXIS FOR HEMOPHILIA A PATIENTS WITH INHIBITORS*

Vildan ÇULHA, Dilek GÖKÇEBAY, Özlem A. BİLİR, M.Fatih AZIK, Betül TAVİL, Pamir IŞIK,  
Neşe YARALI, Abdurrahman KARA, Bahattin TUNÇ

Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bölümü

### ÖZET

Aktive protrombin kompleks konsantresi (aPCC) ve rekombinant faktör VIIa (rFVIIa) inhibitör geliştirmiş hemofili hastalarının kanama tedavisinde ve profilaksisinde kullanılmaktadır. Ülkemizde rFVIIa için profilaksi endikasyon onayı ve geri ödemesi henüz yoktur. Bu yazıda inhibitörlü hastada aPCC'nin doz ve etkinliği değerlendirilmiştir. Her üç vakamızda da aPCC profilaksisi alırken kanamanın olmaması, iki hastada profilaksi kesildikten sonra tekrarlayan kanamaların görülmesi profilaksi süresinin uzatılabileceğini desteklemektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Hemofili A, inhibitör, profilaksi

#### Yazışma Adresi:

Uz. Dr. Vildan Çulha  
Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi, Hematoloji Bölümü Dışkapı /  
Altındağ 06110 ANKARA  
e-posta: vilkoculha@yahoo.com

**ABSTRACT**

Use of activated prothrombin complex concentrate (aPCC) and recombinant factor VIIa (rFVIIa) is indicated for the treatment and prophylaxis of hemophiliac patients who has developed inhibitors. rFVIIa is an off labeled drug for prophylaxis in Turkey and not covered by health insurance. In this manuscript, the efficacy and dosage for aPCC prophylaxis were evaluated. During the aPCC prophylaxis, bleeding did not occur in any of the three cases. However, two patients developed recurrent bleeding attacks after the prophylaxis ceased. Therefore, we suggest that prophylaxis by aPCC should be prolonged to prevent recurrent bleeding attacks in hemophiliacs who developed inhibitors.

**Key Words:** Hemophilia A, inhibitory, prophylaxis

**GİRİŞ**

İnhibitör gelişimi, hemofili hastalarında en sık rastlanan (%10-30) ve en ciddi tedavi komplikasyonudur. Ülkemizde 2010 yılında yapılan “Ulusal İnhibitör Tarama Projesi” ne göre inhibitör saptanma oranı tüm hemofili olguları için %10, ağır hemofili olguları için %13 olarak bildirilmiştir (1). İnhibitör, hem kanamanın tedavi sürecini zorlaştırır hem de tedavi maliyetini beş katına kadar artırır. İnhibitörlü hastalarda “hedef eklem” gelişimi riski yüksektir. Bu hastalarda uygulanacak profilaksi ise kanama ve hemofilik artropatiji engellemekte etkindir. aPCC, inhibitör geliştirmiş hemofili hastalarının kanama tedavisi ve profilaksisinde kullanılmaktadır. Burada aPCC profilaksisi verilen üç hemofili A vakasında aPCC’nin doz ve etkinliği değerlendirilmiştir (Tablo 1).

**OLGULARIN SUNUMU**

**OLGU 1:** On üç yaşındaki hasta, yaklaşık 2 yıl önce merdivenlerden düşme ile oluşan genel vücut travması sonrası makroskopik hematüri nedeniyle başvurdu. Hastanın FVIII düzeyi %0.42, inhibitör düzeyi 6 BÜ saptandı. rFVIIa ile kanama kontrolü sağlandıktan sonra 40Ü/kg/gün dozunda haftada iki kez aPCC ile sekonder profilaksi başlandı. Üç aylık profilaksi sürecinde kanama gözlenmedi. Profilaksisi kesilen hastanın üç hafta sonra sağ dirseğinde hemartroz gelişti. İzlemede ayda üçü geçen sağ ve sol dirsek eklem kanamaları nedeniyle 50 Ü/kg/gün dozunda haftada 2 kez aPCC ile profilaksiye tekrar başlandı (FVIII: %0.11, İnhibitör: 6,4 BÜ). Hasta 5 aylık profilaksisinin kesilmesinin ardından 1 ay sonra sol dirsekte kanama ile başvurdu.

**OLGU 2:** On dört yaşındaki hastanın başvurusunda bakılan FVIII düzeyi %0.66, inhibitör düzeyi 6 BÜ sap-

**Tablo 1. aPCC ile profilaksi yapılan hastalarımızın verileri**

Olgu	Yaş	Faktör Düzeyi (%)	İnhibitör Titresi (BÜ)	Hedef Eklem – Ciddi Kanama	Profilaksi Süresi (ay)	Profilaksi Dozu (Ü/kg)	Profilaksi Sonrası Kanama Yeri
1	13	0.42	6 → 6.4	Hematüri Sağ dirsek	3	40 2 gün/hf	Sağ dirsek Sol dirsek
					5	50 2 gün/hf	Sol dirsek
2	14	0.66	6 → 64 ↙ 32 → 5.8	Sol diz RS	3	75 3 gün/hf	Sağ dirsek hematüri
					6	75 3 gün/hf	Sol diz RS (2.)
					6	50 3 gün/hf	Sol diz
3	13/12	0.54	Negatif ↓ 5 → 27.8 ↙ 44.2 → 2.92	Geçirilmiş İKK	9	65 3 gün/hf	-

tandı. Hastanın ayda üçü geçen eklem ve mukoza kanamaları rFVIIa ve aPCC ile kontrol altına alındı. 2 yıl kadar önce sol diz eklemine radyoizotop sinoviyektomi (RS) uygulamasının ardından hastaya 75 Ü/kg/gün dozunda, haftada 3 kez aPCC ile sekonder profilaksi başlandı. Üç aylık profilaksi süresince kanama gözlenmedi. Profilaksisi kesilen hastanın iki hafta sonra sağ dirseğinde hematroz ve bir ay sonra makroskopik hematürisi gelişti (FVIII %1, inhibitör 64 BÜ). Epizodik tedavinin ardından hastaya 75 Ü/kg/gün dozunda aPCC başlanarak haftada üç kez uygulandı. 6 ay profilaksinin ardından inhibitör düzeyi 32 BÜ'ne geriledi ve sol dize ikinci defa RS uygulandı. İzleminde 50 Ü/kg/gün haftada üç kez profilaksiye devam edildiğinde fizik tedavi egzersizleri sırasında sol diz kanamaları (2 kez) ortaya çıktı. Bir ay önce bakılan son inhibitör düzeyi 5.8 BÜ' di.

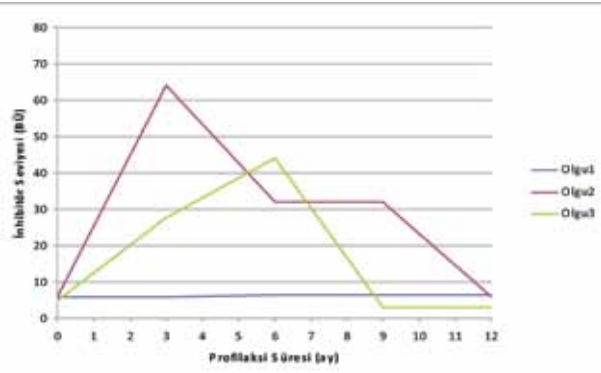
**OLGU 3:** Bir yaş üç aylık hasta, 10 ay önce konvülsiyon nedeniyle hospitalize edildiğinde intrakraniyal kanama saptandı ve FVIII düzeyi %0.54 bulundu. Yoğun

olarak uygulanan 1 aylık FVIII tedavisi sonrası bakılan inhibitör düzeyi 5 BÜ'di. Port kateter ile 65Ü/kg/gün, haftada 3 gün olarak verilen 9 aylık profilaksi süresince kanama gözlenmedi. 3 ay önce bakılan inhibitör düzeyi 44.2 BÜ ve son inhibitör düzeyi 2.92 BÜ'di.

#### TARTIŞMA

Literatürde her iki bypass edici ürün (rFVIIa ve aPCC) ile de başarılı profilaksi uygulamaları mevcuttur (2-5). Ülkemizde rFVIIa'nın profilaksi endikasyon onayı ve geri ödemesi henüz yoktur. aPCC plazma ürünüdür, içindeki aktive FVII, FIX, FX ve trombinle kanamayı durdurur. Etkinliği kişiden kişiye, hatta aynı kişinin değişik kanamalarında farklılıklar gösterebilir.

2006'da yayınlanan 14 hastalık retrospektif çalışmada aPCC, 15-100 Ü/kg/doz günde bir ile haftada bir arasında değişmek üzere uygulanmış ve 10. dozdan itibaren kanamalarda azalma görülmüş (6). 2008 yılına ait 34 hastalık başka bir çalışmada ise aPCC, 50-100 Ü/kg/doz, günde günde bir ile haftada iki arasında değişmek üzere



**Şekil 1. Hastalarımızın aPCC ile profilaksi sürecindeki inhibitör seviyeleri**

verilmiş, ortalama profilaksiye başlama yaşı 10.1 ve süre 2.3 yıl iken kanama sayılarında %57.3 oranında azalma olduğu bildirilmiştir (7). Ülkemizin de katıldığı uluslararası, çok merkezli 32 hastalık bir çalışmada hastalara 6 aylık dönemler halinde randomize olarak profilaksi ve epizodik tedavi uygulanmış. Profilaksi için aPCC 85 U/kg/doz, haftada 3 gün verilmiş. Profilaksi grubunda kanama sayısının %62 oranında azaldığı tespit edilmiş (3). Literatürde aPCC dozu konusunda düşünce birliği olmadığı görülse de 50-100 Ü/kg dozunda haftada iki ile üç kez uygulamanın genellikle kullanıldığı izlenmektedir. Her üç vakamızda da aPCC profilaksisi alırken kanama olmaması, profilaksi kesildikten sonra tekrarlayan kanamaların görülmesi profilaksi süresinin uzatılabileceğini desteklemektedir. Bir vakada gözlemlediğimiz profilaksi dozu azaltıldığında yineleyen kanamalar aPCC dozunun hastanın klinik gidişine göre belirlenmesi gerektiğini vurgulamaktadır.

İki hastamızda gözlemlediğimiz anamnestik yanıt literatürde de tartışma konusudur, %30'lara varan oranlarda bildirilmiştir (8) (Şekil 1). Biz de ilk aylarda artan inhibitör titrelerinin bazı bildiriler (9-11)'le uyumlu olarak zamanla azaldığını tespit ettik.

Hastalarımızda profilaksi izlemleri boyunca aPCC ile ilişkili tromboembolik olaylar saptamadık.

## SONUÇ

İnhibitörlü hemofili hastalarında uygulanacak profilaksi rejimleri konusunda henüz uzlaşma sağlanamamıştır. Standart profilaksi protokollerinin oluşturulması için daha çok vaka deneyimlerine ihtiyaç bulunmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Kavaklı K, Şahin F, Demir M, THD Hemofili Çalışma Grubu. Hemofili de İnhibitör Sorunu Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Ulusal Tedavi Kılavuzu. 2011; IV. Bölüm: 45-54.
2. Mathev P. Current opinion on inhibitor treatment options. *Semin Hematol* 2006;43(2 Suppl 4):S8-13.
3. Lessinger C, Gringeri A, Antmen B, Bernthrop E, Biasoli C, Carpenter S, et al. Anti-inhibitor Coagulant Complex Prophylaxis in Hemophilia with Inhibitors. *N Engl J Med* 2011;365(18):1684-92.
4. de Paula EV, Kavaklı K, Mahlangu J, Ayob Y, Lentz SR, Morfini M, et al. Recombinate factor VIIa analog (vaterptacog alfa [activated]) for treatment of joint bleeds in hemophilia patients with inhibitors: a randomized controlled trial. *J Thromb Haemost*. 2012;10(1):81-9.
5. Maclean PS, Richards M, Williams M, Collins P, Liesner R, et al. Treatment related factors and inhibitors development in children with severe hemophilia A. *Haemophilia* 2011;17(2):282-7.
6. Dimichele D, Negrier C. A retrospective postlicensure survey of FEIBA efficacy and safety. *Haemophilia* 2006;12(4):352-62.
7. Valentino LA. Assing the benefits of FEIBA prophylaxis in Hemophilia Patients with Inhibitors: A Meta-Analysis. *Haemophilia* 2008;14(Suppl 2):54(08 PO 73).
8. Jimenez-Yuste V, Radriguez\_Merchan EC, Alvarez MT, Quintana M, Martin-Salces M, Hernandez-Navarro F. Eperiences in the prevention of arthropathy in hemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia* 2008;14 Suppl 6:28-35.
9. Ewenstein B, Giangrande P, Morfini M, Tjonnsford GE, Kraut E, Luu H. Evaluation of FEIBA for prophylaxis in patients with inhibitors. *Haemophilia* 2004; 10(Suppl 3): 114(22 PO 10).
10. Ewing NP, Pullens L, De Guzman C. Anamnesis in patients with hemophilia and inhibitors who receive activated prothrombin complex concentrates for prophylaxis. *J Thromb Hemost* 2007; 5(Suppl 2): (P\_T\_158).
11. Negrier C, Goudemand J, Sultan Y, Bertrand M, Rothschild C, Laroua P. Multicenter retrospective study on the utilization of FEIBA in France in patients with factor VIII and factor IX inhibitors. French FEIBA study Group, Factor Eight Bypassing Activity. *Thromb Haemost* 1997;77(6):1113-9.