

ERİŞKİN HEMOFİLİLERDE KANAMADAN KORUMA TEDAVİSİ ULUSAL KILAVUZU
THD HEMOFİLİ BİLİMSEL ALT KOMİTESİ
TASLAK -25.02.2012-

M. Cem Ar, Muzaffer DEMİR, THD Hemofili Bilimsel Alt Komite Çalışma Grubu

Özet

1. Erişkin hemofiliklerde koruma tedavisi iki ana başlık altında ele alınmalıdır:
 - a. çocukluk çağından beri düzenli birincil koruma tedavisi alan hastada tedavinin devamı
 - b. daha önce düzenli tedavi uygulanmamış erişkin hastada yeni başlanan (artropati geliştikten sonra) koruma tedavisi (ikincil koruma)
2. İkincil koruma tedavisi düzenli/kalıcı uzun süreli (en az 1 yıl) uygulanabileceği gibi, hastanın özelliklerine göre geçici süre veya aralıklı düzenli yapılabilir.
3. Uzun süreli ikincil koruma tedavisi erişkinlerde artropati gelişimini yavaşlatır ancak engellemez; fakat yaşam kalitesine ve hastanın toplumla bütünleşmesine anlamlı katkı sağlar.
4. Erişkin hemofiliklerde önerilen faktör doz ve sıklığına ait uygulamalar kısmen çocuklarla yapılmış çalışma ve gözlemlere dayalı olup uzman görüşü kanıt düzeyindedir.
5. Erişkin hemofiliklerde koruma tedavisi kişinin sosyal, fiziksel ve medikal gereksinimlerine göre bireyselleştirilmelidir.
6. Bireyselleştirme hastada gözlenen kanama paternine göre ve/veya farmakokinetik çalışmalar temelinde (çukur faktör düzeyi veya yarı ömür çalışmaları) yapılabilir.
7. Yaşla birlikte azalan klirens nedeniyle erişkinlerde kanamayı engellemek için gereken faktör dozu azalmaktadır.
8. Erişkin dönemde başlanan koruma tedavisi mutlaka tedavinin ilk 3-6. ayında ve daha sonra her 6 ayda bir etkililik, maliyet-etkinlik ve yan etkiler açısından gözden geçirilmelidir.
9. Etkililik değerlendirmesinde kanama paterni ile birlikte gereğinde radyolojik görüntüleme ve farmakokinetik çalışmalardan yararlanılması önerilir.
10. Düzenli koruma tedavisi alan hastaların her 6 ayda bir inhibitör gelişimi ve viral bulaş (plazma kaynaklı faktör kullanan hastalar için) açısından taranması önerilir. Ayrıca ön planda eklem kanamaları nedeni ile uzun süreli koruma tedavisi alan hastalarda indeks eklem (+indeks eklem dışında tutulan eklem) yılda bir kez MR ile görüntülenmesi artroz gelişiminin takibi açısından önemlidir.
11. Erişkin hemofiliklerde koruma tedavisinde uygulanan faktör tipinin (rekombinant/plazma) etkililik ve yan etki (inhibitör) bakımından anlamlı fark yarattığını gösteren kanıta dayalı yeterli veri yoktur. Faktör seçimi hekim deneyimi, hasta özellikleri ve maliyet-etkinlik kriterlerine göre belirlenebilir.
12. Koruma tedavisine kanama kliniği ağır olmayan hastalarda haftada bir gün şeklinde başlayıp kanama sıklığına göre doz miktar ve sıklığı artırılabilir. Ancak yaşamı tehdit eden kanama öyküsü veya hedef eklemi olan hemofilik hastalarda koruma tedavisine haftada 2-3 gün başlayıp izleyen dönemde kanama sıklığı azalıyorsa doz azaltımına gitmek daha doğrudur.
13. Koruma tedavisi ilaç maliyeti yüksek bir tedavi yöntemidir; FVIII için en maliyet-etkin yöntem düşük dozda faktörün her gün uygulanmasıdır; ancak günlük enjeksiyon hasta uyumunu azalttığından akılcı değildir. Hastanın tedaviye uyumunu artırmak için tedavi eden hekim ve diğer sağlık personeli hastayla iyi bir etkileşim içinde olmalı ve onu tedaviye özendirilmelidir.
14. Erişkin hemofiliklerde yaşlanmaya bağlı ortaya çıkan hastalıklar koruma tedavisi altında tedavi edilebilir.

ERİŞKİN HEMOFİLİLERDE KANAMADAN KORUMA TEDAVİSİ ULUSAL KILAVUZU

GİRİŞ

Kalıtsal pıhtılaşma faktör eksikliklerinde temel tedavi yaklaşımı, eksik olan faktörün yerine konmasıdır. Yerine koyma ya hastalar kanayınca (kanadıkça tedavi) ya da kanama ataklarının oluşmasını önlemek amaçlı (koruyucu tedavi) olarak yapılır.

Koruyucu tedavinin (profilaksi) önemi hemofilik çocuklarda randomize kontrollü çalışmalarla gösterilmiş ve artık standart bir yöntem olarak kabul edilmiştir. Erişkin hasta grubunda ise, koruyucu tedavinin yeri tartışmalıdır. Tüm olgulara mı yoksa belli koşulları taşıyan olgulara mı yapılmalı konusunda görüş birliği yoktur. Erişkin grupta yapılmış geniş örneklem hacimli ve randomize çalışmalar olmadığından daha çok uzman görüşü içeren kılavuzlar vardır.

AMAÇ

Koruyucu tedavide temel amaç, düzenli, aralıklı veya devamlı yerine koyma yöntemi ile faktör düzeyine göre ağır hemofilili olguların orta-hafif hemofili düzeyine getirmektir. Kronik hemofilik artropati, hemofiliklerde beklenen ve önlenebilen en önemli komplikasyondur. İlerleyen onluk yaş dilimlerinde fiziksel ve psikolojik sorunlara neden olmakta, yaşam kalitesini bozmakta ve iş-işgücü kayıplarına yol açmaktadır. Koruyucu tedavinin amacı, düzenli olarak eksik faktörün yerine konması ile yaşamın en erken dönemlerinde başlayarak yukarıda betimlenen durumların gelişmesini engellemektir.

Bu kılavuz inhibitörü olmayan erişkin hemofili hastalarında koruma tedavisine yönelik farmakolojik önerileri içermekte olup kanamanın uzun süreli önlenmesini sağlayan ilaç dışı yöntemlerle (radyoaktif sinoviektomi, cerrahi sinoviektomi, v.b.) ilişkili uygulamalar kılavuz kapsamı dışındadır.

TANIMLAR

Birincil Koruma Tedavisi (Primer Profilaksi): Kanama ve kanamaya bağlı komplikasyonların gelişmesini önleyecek şekilde iki yaşından önce ve/veya ilk eklem kanamasını takiben başlayan ve en az bir yıl sürdürülen düzenli (yılda en az 45 hafta) faktör yerine koyma tedavisidir.

İkincil Koruma Tedavisi (Sekonder Profilaksi): Birden fazla eklemde/veya aynı eklemde tekrarlayan kanaması (hedef eklem) veya yaşamı tehdit eden bir kanama atağı olan olgularda yaştan bağımsız olarak başlanan uzun süreli (ömür boyu?) düzenli faktör yerine koyma tedavisidir.

İkincil koruma kanadıkça tedavi edilen hastalarda kanama riskinin arttığı durumlarda (ortopedik operasyon sonrası fizik tedavi, girişimsel tanı yöntemleri, v.b.) aralıklı veya kısa süreli olarak uygulanabilir (Tablo 1).

Bu tanımlar gereği erişkin olgularda *birincil koruma* ancak çocukluk döneminde başlamış ve erişkinlikte devam eden bir tedavi şekli olarak karşımıza çıkmaktadır. Daha önce kanadıkça tedavi edilen erişkinlerde koruyucu tedavi denildiğinde *ikincil koruma* kavramı anlaşılmalıdır.

Hedef eklem: Aynı eklemde altı aylık süre içinde üç kez veya daha fazla kanama olması hedef eklem olarak tanımlanır.

Çukur faktör düzeyi veya aktivitesi: Faktör yerine koyma tedavisi alan bir hastada bir sonraki faktör dozu uygulanmadan hemen önce alınan kan örneğinde bakılan faktör düzeyi (aktivitesi). Bu değer iki doz uygulaması arasında plazma faktör aktivitesinin en düşük olduğu düzeyi gösterir.

Koruma tedavisinde kullanılan kanama tanımları Tablo 2.'de verilmiştir.

Tablo 1. Uygulanan süreye göre koruma tedavisi tanımları

Koruma tedavisi	Tanım
Düzenli-devamlı	Birincil ve ikincil koruma; en az 1 yıl ve yılda en az 45 hafta olmak üzere kanamayı önlemeye yönelik uygulanan düzenli faktör yerine koyma tedavisi
Düzenli-aralıklı	Yaşam tarzının, çalışma düzeninin gereklerine göre kanamaya yol açacak düzenli aktivitelerden önce (spor, ayakta çalışma gereği, v.b.) kanamayı engellemeye yönelik uygulanan faktör yerine koyma tedavisi
Düzensiz	Bir kanama veya cerrahi işlem sonrası (ortopedik ameliyat sonrası rehabilitasyon, v.b.) tam iyileşme sağlanana dek veya kanama yaratacak geçici kısa süreli durumlarda (antikoagülasyon kullanımı, v.b.) kanamayı engellemek amaçlı faktör yerine koyma tedavisi

Tablo 2. Kanama Tanımları

Kanama	Tanım
Yaşamı tehdit eden kanama	
• Yerleşim yerine göre	Boşluklara (kafa içine, göğüs kafesi içine, karın içine/periton arkasına, mide-barsak içine) kanama, solunum sistemi kanamaları (hipofarenjeal intrapulmoner/trakeal/bronşiyal)
• Kan kaybı miktarına göre	Masif kanama (aşağıdakilerden herhangi birinin varlığı): <ul style="list-style-type: none">• 3 saat içinde dolaşımdaki kan miktarının %50'sinin kaybedilmesi• 24 saat içinde 4 ünite veya daha fazla kan transfüzyonuna gereksinim duyulması• Başlangıç hemoglobin değerinde 3g/dl'den fazla düşüş olması• Kanama ile beraber hastanın hemodinamisinde bozulma olması (sistolik kan basıncının <90mmHg, nabız>100/dk ve/veya tilt testi[+])
Majör kanama	Hemodinamide belirgin bozulma yaratmayan ancak 24 saat içinde ≥ 2 ünite kan takılmasını gerektiren kanamalar
Günlük aktiviteyi engelleyen kanama	Okula/işe gitmeyi engelleyen (bir yılda >20 gün), günlük ihtiyaçları (tualete gitmek, giyinmek, v.b.) karşılamayı zorlaştıran/engelleyen eklem/kas içi kanamalar
Araya giren kanama	Koruma tedavisi almakta iken görülen kanama (genellikle eklem kanamaları)

ERİŞKİNDE KORUYUCU TEDAVİ UYGULAMALARI

Çocukluk döneminde önerilen koruyucu tedavi koşulları erişkin dönemde belirgin farklılıklar göstermektedir. Toplumdaki sosyal durumuna bağlı olarak fiziksel aktivitenin değişmesi ve özellikle ileri yaşlarda görülme sıklığı artan yaşlanmaya bağlı ek hastalıklar (osteoartroz, hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, diabetes mellitus, v.b.) nedeniyle koruyucu tedavi planlaması çeşitli değişiklikler gerektirmektedir. Erişkinde koruma tedavisi uygulamaları genellikle aşağıda belirtilen durumlarda yapılmaktadır:

- a) Çocukluk döneminde koruyucu tedavi almış hastalarda erişkin yaşta tedaviye ara vermeden devam edilmesi
- b) Daha önce kanadıkça tedavi alan erişkinlerde hedef eklem veya yaşamsal kanama gelişmesini izleyen dönemde düzenli/ uzun süreli yerine koyma tedavisi
- c) Tıbbi veya sosyal nedenlerle kanama riskinin, dolayısıyla faktör gereksiniminin arttığı durumlarda düzenli-aralıklı olarak uygulanması

KİME KORUYUCU TEDAVİ ÖNERİLMELİ

Türk Pediatrik Hematoloji Derneğinin Uzlaşma Çalıştayı Raporuna göre, faktör düzeyi %1'in altında olan veya faktör düzeyi >%1 olmasına karşın sık kanayan (ayda ≥ 3 eklem ve/veya eklem dışı kanaması olan) çocuk ve ergenlere koruyucu tedavi önerilmektedir.

Çocuklardakinin aksine erişkinlerde tek başına faktör düzeyi koruma tedavisine başlamak için mutlak endikasyon olarak kabul edilmemektedir. Kanama sıklığı fazla olmayan ağır hemofililerde koruma tedavisinin gerekliliği tartışmalıdır; ancak sık kanayan (ayda ≥ 3 eklem ve/veya eklem dışı kanaması olan) ya da hedef eklem gelişen hastalarda faktör düzeyine bakılmaksızın ikincil koruma önerilir.

Ek olarak erişkinlerde aşağıdaki durumlarda da ikincil koruma uygulanmalıdır.

- Fiziksel/sosyal aktiviteye bağlı olarak kanama riskinin arttığı dönemler (seyahatler, iş, okul, spor aktiviteleri gibi travmayla karşılaşma olasılığının arttığı durumlar)
- Kanama riskini arttıran geçici tıbbi bir durum varlığı (cerrahi/girişimsel işlemlerde; kanama riskini artıran ilaç kullanımında, v.b. kısa süreli-düzenli koruyucu tedavi)
- Düzeltilebilir bir nedene bağlı olmayan yaşamı tehlikeye sokan (kafa içi, hipofarigeal kanamalar v.b.) veya majör kanama öyküsü varlığı

ERİŞKİNDE KORUMA TEDAVİSİ İLE İLİŞKİLİ SORUNLAR

İkincil korumayı kanadıkça tedavi ile karşılaştıran erişkinde yapılmış randomize çalışma yoktur. İkincil korumanın erişkinde kanama sıklığını, iş/işgücü kaybını azalttığı ve dolayısıyla yaşam kalitesini arttırdığı longitudinal ve çapraz geçişli kohort çalışmaları ile gösterilmiştir. Ayrıca, az sayıda çalışmada ikincil koruma ile ortopedik skorlarda düzelme, eklem harabiyetinin ilerlemesinde gecikme sağlanabileceği ortaya konmuştur; ancak düzenli faktör yerine koyma tedavisi kanamayı azaltmasına karşın oluşmuş harabiyetin ilerlemesini

durduramamaktadır. Bu nedenle, erişkinde ikincil korumanın akılcı olup olmadığı tartışılmaktadır. Erişkinlerin çocuklara nazaran daha az aktif olması ve dolayısıyla eklemlerinin daha az travmaya maruz kalması daha az eklem kanaması ile karşılaşmalarına neden olabilir. İleri sürülen bir başka görüş de çocukluk döneminde koruma tedavisi almayan hastalarda erişkin yaşlara gelmeden eklemlerin fonksiyonunu yitirmesine ve kıkırdağın tamamen ortadan kalmasına bağlı olarak kanama sıklığının ve koruma tedavisi gereksiniminin azalmasıdır. Ancak artrozlu eklemlerin hareket yeteneklerini ve esnekliklerini kaybetmiş olmaları nedeniyle kanamaya daha yatkın olabileceği de unutulmamalıdır.

Birincil koruma tedavisinin yaygınlaşması sonrasında günümüzde artan sayıda eklem hasarı olmayan aktif, üretken erişkin hemofili hastası ile karşılaşmaktadır. Ancak yapılan çalışmalar birincil koruma alan hastaların %30-40'ının erişkin yaşlara geldiğinde koruma tedavisini bıraktıklarını göstermektedir. Bırakan hastaların 1/3'ünün ilerleyen dönemde düzenli veya hedefe yönelik (örn: spor aktivitesi öncesi) aralıklı profilaksiye geri döndükleri bildirilmiştir. Birincil koruma tedavisinin en önemli bırakılma nedeni sık faktör yerine koymanın yaşam tarzı ve kalitesini etkilemesi olarak gösterilmiştir.

İkincil koruma tedavisinin yaygınlaşmasını engelleyen en büyük etken tedavinin maliyeti olarak görülmektedir. Birçok ülkede sosyal güvenlik kurumları maliyet etkin olmayan bir tedavinin geri ödemesini kabul etmemektedir. Kanadıkça tedavi ile karşılaştırıldığında birincil ve ikincil koruma tedavilerinde maliyetin yaklaşık 3-4 kat arttığı bildirilmiştir.

Düzenli yerine koyma tedavisi sayesinde yaşlanan hemofilili kişi sayısında da belirgin bir artış gözlenmektedir. Bu durum hemofili hastalarında ileri yaşlarda ortaya çıkan hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, inme gibi hastalıklara rastlanmasına neden olmaktadır. Kimi durumlarda, eşlik eden hastalıkların tedavisi (ör: antiagregan kullanım gerekliliği) ikincil profilaksi yapılmasını zorunlu kılmaktadır.

Koruma tedavisinde en uygun faktör dozu ve uygulama sıklığı konusunda bir görüş birliği yoktur. Çocuklarda yapılmış çalışmalarda **Malmö protokolü** adı verilen yüksek doz (**hemofili A için 25-40Ü/kg haftada 3 gün veya gün aşırı; hemofili B için 25-40Ü/kg haftada 2 gün**) ve **Hollanda protokolü** adı verilen düşük doz (**hemofili A için 15-25Ü/kg haftada 2-3 gün; hemofili B için 30-50Ü/kg haftada 1-2 gün**) profilaksi uygulamaları vardır. Profilaksiye başlama yaşı ve zamanı konusunda da farklı ülkelerde farklı uygulamalar bulunmaktadır. Kanada çalışmasında damarlar gelişip çocuk rahat intravenöz uygulanabilir duruma gelinceye dek uygulamanın haftada bir yapılması ve klinik kanama sıklığı ve farmakokinetik çalışma sonuçlarına göre zaman içinde uygulama sıklığının hastaya uygun olarak kişiselleştirilmesini önerilmektedir. Çocuklarda birincil korumanın kanadıkça tedaviden anlamlı olarak daha iyi klinik sonuç sağladığı 2 adet prospektif randomize çalışma ile gösterilmiştir. Ancak hangi profilaksi protokolünün artropati gelişmesini daha etkin olarak engellediğini gösteren sonuçlanmış prospektif bir çalışma yoktur. Mevcut retrospektif kohort karşılaştırmaları çelişkili sonuçlar vermiştir.

Erişkinlerde ise koruma tedavisi ile ilgili çalışmalar az sayıda hastayı içeren retrospektif çalışmalardır. Erişkinde profilaksinin dozu ve uygulama sıklığının ne olması gerektiğine dair yeterli veri yoktur. Mevcut uygulamalar çocuk çalışmalarından elde edilen sonuçlara dayanarak yapılan öneriler doğrultusunda oluşmuştur. Ancak yapılan çalışmalar çocuk çalışmalarında ortaya çıkan verilerin erişkin hastalara birebir aktarılmasının doğru olmadığını ortaya koymaktadır. Farmakokinetik analizler, erişkinlerde FVIII ve FIX yarı ömrünün küçük çocuklarla karşılaştırıldığında daha uzun olduğunu ve bu nedenle daha düşük dozda faktör uygulamaları ile çocuklarla benzer çukur değerlere ulaşılabildiğini göstermiştir. Bu durum faktör klirensinin erişkinlerde daha yavaş olmasına bağlanmıştır.

BİRİNCİL PROFİLAKSİ ALARAK ERİŞKİN ÇAĞA GELEN HASTALARDA TEDAVİYE NASIL DEVAM EDİLMELİDİR?

Birincil profilaksi ile erişkin yaşa gelen hastalarda eklem sağlığının, yaşam kalitesinin, ruhsal sağlığın, sosyal yaşama uyumun ve ekonomik üretkenliğin devamlılığının sağlanabilmesi için koruma tedavisinin ileri yaşlarda da (ömür boyu?) sürdürülmesi önerilmektedir. Bu konuda erişkinde yapılmış prospektif randomize kontrollü çalışma yoktur. Kanıtlar uzun süreli geriye dönük kohort çalışmalarına dayanmaktadır.

Yapılan çalışmalar özellikle ergenlik dönemine giren gençlerin yaşadıkları ruhsal/sosyal değişim, tedaviye bağımlı yaşamayı reddetme gibi nedenlerle %40'lara varan oranlarda birincil korumayı kendi istekleri ile bıraktıklarını göstermektedir. Tek bir kanamanın geri dönüşümsüz eklem hasarını tetiklediği düşünülürse birincil koruma tedavisi ile elde edilen başarının koruna bilmesi açısından birincil tedaviyi bırakma talebi olan hastalar dikkatle değerlendirilmelidir. Kanama kliniği hafif olan hemofililerde profilaksi yoğunluğu hasta ile ortak karar alarak azaltılıp tedavinin kesilmesi denenebilir. İlk hedef kanama sıklığını artırmayan en düşük doza inilmesi olmalıdır. Ancak koruma tedavisinin kesilmesi takiben kanama sıklığında belirgin artış olması durumunda profilaksiye yeniden başlanmalıdır.

Düzenli profilaksinin yaşam kalitesi ve günlük aktivite düzenine etkisi azalmak amacıyla kanama kliniği hafif olan hastalarda tedavi kişiselleştirilerek hedefe yönelik stratejiler uygulanabilir. Doz ve uygulama sıklığı hastanın aktivitelerine göre ayarlanabilir.

Birincil koruma tedavisine devam edilmesi halinde yaş ilerledikçe uzayan faktör yarı ömrü dikkate alınarak, uygulama sıklığı değiştirilmeden faktör dozları düşürülmelidir. Doz değişikliğinde kanama kliniği ve yapılabilirse farmakokinetik çalışmalar esas alınmalıdır.

EKLEM KANAMALARININ ÖNLENMESİNE YÖNELİK İKİNCİL KORUMA TEDAVİSİNDE DOZ VE UYGULAMA SIKLIĞI NE OLMALIDIR?

İkincil koruma tedavisinde faktör doz miktarı ve uygulama sıklığı kanama kliniği ve yapılabilirse hastaya özgü farmakokinetik çalışmalarla belirlenmelidir. Özellikle, farmakokinetik analizler doz ayarlamaları ve tedavinin maliyet etkin bir şekilde

kişiselleştirebilmesine olanak sağlar. Faktör çukur düzeyleri (bir sonraki dozdan hemen önce bakılan plazma faktör düzeyi) tedavinin takibi açısından yardımcı olabilir ancak doz ve sıklık ayarlamalarında klinik kanama sıklığı ve 48-72 saatlik yarı ömür çalışmaları daha bilgi vericidir.

Farmakokinetik analizler düzenli koruma tedavisi alanlarda yaşla birlikte kanamayı engellemek için gereken faktör miktarında azalma olduğunu ortaya koymuştur. Faktör VIII ile yapılan çalışmalar \geq %1 faktör çukur düzeyine ulaşmak için küçük çocuklarda gün aşırı 60Ü/kg uygulanması gerekirken orta yaşlı hastalarda 10Ü/kg veya altındaki dozların yeterli olduğunu göstermiştir. Ancak kişisel değişkenlikler nedeniyle profilaksi için uygun faktör dozunun sadece yaş ve vücut ağırlığına dayanarak hesaplanması her zaman güvenilir sonuç vermemektedir. Bu nedenle, **yaşamı tehdit eden veya majör kanaması olan, hedef eklem geliştiren Hemofili A tanılı ergen ve genç erişkinlerde** koruma tedavisine **haftada üç gün veya iki günde bir 1000Ü (yaklaşık 15Ü/kg); orta yaşlı hemofili hastalarında ise haftada üç gün veya gün aşırı 500Ü-1000Ü (10-15Ü/kg)** FVIII ile başlanması, daha sonra kanama kliniği (ve gerekirse yarı ömür ve/veya faktör çukur düzey ölçümleri) ile doz ayarı yapılması önerilmektedir. **Kanama kliniği ağır olmayan ancak sık kanama nedeniyle (ayda \geq 3) günlük aktivitesi etkilenen hastalarda** ise koruma tedavisine **haftada bir 2000Ü (30Ü/kg)** FVIII ile başlanarak takip eden aylarda kanama sıklığı temelinde gerekirse **haftada 2 veya 3 gün 1000-1500Ü** çıkılması denenebilir. **Hemofili B** hastalarında benzer şekilde **ağır kanama kliniği** varsa **haftada 2 kez olmak üzere 15-30Ü/kg, hafif kanama kliniği** olanlarda ise **30Ü/kg haftada bir FIX** uygulanması izleyen dönemde kanama sıklığı (ve gerekirse farmakokinetik çalışmalar) esas alınarak doz ayarlaması yapılması önerilir.(Şekil 1, 2).

En maliyet etkin uygulama her gün düşük dozda verilen faktörün yerine konması ile sağlanmaktadır. Ancak bu uygulama günlük enjeksiyon gerektirdiğinden hasta uyumu açısından akılcı kabul edilmemektedir.

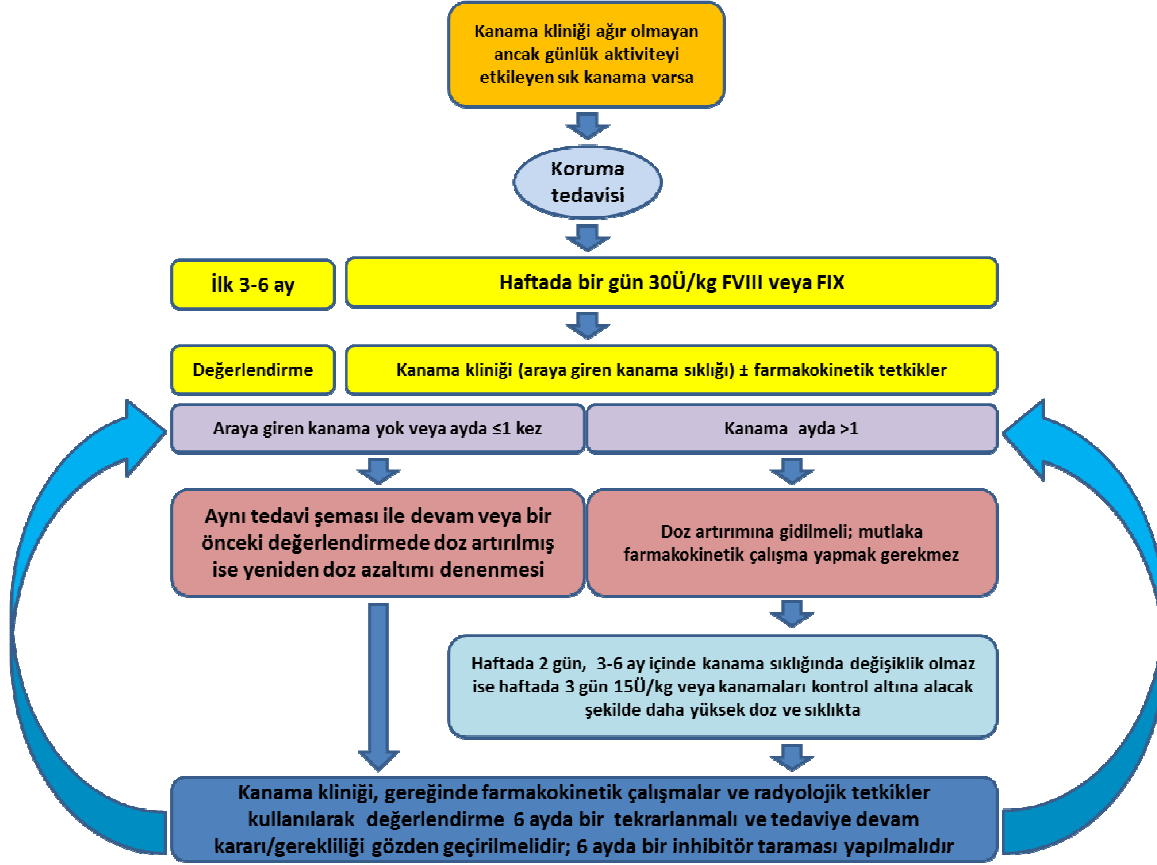
Erişkinin koruma tedavisinde kullanılan faktörün türü (rekombinant, plazma kaynaklı) önemli değildir. Faktör türünün inhibitör gelişimine etkisi olduğu yönünde kanıta dayalı yeterli veri yoktur. Koruma tedavisine rağmen kanama sıklığının arttığı durumlarda inhibitör taraması yapılmalıdır. Özellikle cerrahi uygulamalar ve/veya araya giren kanamalar nedeniyle yüksek doz faktör kullanımını takip eden dönemlerde inhibitör açısından dikkatli olunmalıdır.

Koruma tedavisinde faktör uygulamalarının günlük aktiviteye başlamadan sabah saatlerinde ve/veya varlığında rehabilitasyon öncesinde yapılması önerilmektedir.

Uzun süreli koruma tedavisi altında izlenen hastalarda 6 ay veya yılda bir doz ve uygulama sıklığının uygunluğu yeniden değerlendirilmelidir. Koruma tedavisi altında araya giren kanamaların görülmediği olgularda özellikle faktör çukur düzeyinin $>$ %1 olması halinde dozlarda değişiklik (doz miktarı veya sıklığının azaltılması) düşünülebilir. Koruma tedavisi altında araya giren kanama gelişmesi durumunda kanamalar, THD Hemofilide Kanama Tedavisi kılavuzundaki öneriler doğrultusunda kontrol altına alındıktan sonra koruma tedavisine kaldığı yerden devam edilir.

Koruma tedavisinin başarılı olmasında hastanın tedaviye uyumu son derece önemlidir. Tedaviye uyumu en üst düzeyde tutmak için hastanın tedavisinde yer alan hekim, hemşire ve diğer yardımcı sağlık personelinin hastayı olumlu bir etkileşim içinde tedaviye özendirilmesi gerekir.

Şekil 1. Kanama kliniği ağır olmayan ancak günlük aktiviteyi etkileyen sık kanaması (≥ 3 ay) olan hastalarda koruma tedavisi



Şekil 1. Koruma tedavisine ilk kez başlayan erişkinler için ilaç doz/süre ve izlem önerileri



*1000Ü 70 kg'lık bir hasta için yaklaşık 15Ü/kg, 120 kg'lık bir hasta için yaklaşık 10Ü/kg olmaktadır; 1500Ü 70 kg'lık bir hasta için yaklaşık 20Ü/kg, 120 kg'lık bir hasta için yaklaşık 12.5Ü/kg olmaktadır; 2000Ü 70 kg'lık bir hasta için yaklaşık 29Ü/kg, 120 kg'lık bir hasta için yaklaşık 17Ü/kg olmaktadır.

**Çukur faktör aktivitesi (veya düzeyi), ardışık faktör dozları uygulanırken takip eden doz uygulanmadan hemen önce bakılan plazma faktör aktivitesini (düzeyini) tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Bu değer iki doz uygulaması arasında plazma faktör aktivitesinin en düşük olduğu düzeyi gösterir

CERRAHİ/GİRİŞİMSSEL İŞLEM DIŞI KANAMANIN ÖNLENMESİNE YÖNELİK KISA/UZUN SÜRELİ İKİNCİL PROFİLAKSİ NASIL YAPILMALIDIR?

Uzun süreli ve kısa süreli/aralıklı ikincil koruma tedavisinde önerilen faktör uygulama doz ve sıklıkları Tablo 3'te özetlenmiştir. Tüm öneriler olgu bildirim ve uzman görüşü kanıt düzeyindedir.

Tablo 3. Cerrahi/girişimsel işlem dışı durumlarda erişkinler için kanamanın önlenmesinde ikincil koruma tedavisi önerileri

Klinik durum	Önerilen faktör dozu, sıklığı ve tedavi süresi
Sık eklem kanaması (hedef eklem gelişmiş veya ayda >2-3 kez eklem kanaması olanlarda)	Hemofili A: FVIII 10-15Ü/kg haftada 3 gün veya gün aşırı; Hemofili B: 20-30Ü/kg haftada 2 gün (tedavi başarısı 6 ayda bir değerlendirilmeli klinik kanama sıklığı ve yapılabilsen yarı ömür/çukur faktör düzeyi tayini ile doz ayarlaması yapılmalıdır)
Ciddi eklem/kas içi (iliopsoas gibi) kanaması veya ortopedik cerrahi sonrası ya da kontraktür düzeltilmesi amaçlı rehabilitasyon	Hemofili A: FVIII 10-15Ü/kg haftada 3 gün veya gün aşırı; Hemofili B: 20-30Ü/kg haftada 2 gün (tedavi tüm rehabilitasyon süresince gereğinde rehabilitasyon şemasına uygun olarak doz ve sıklık ayarı yapılmak suretiyle uygulanır; faktör dozlarının rehabilitasyon günü işlemin hemen öncesinde yapılması önerilir)
İlaç kullanımı veya kronik hastalık (karaciğer/böbrek yetersizliği gibi) sonucu oluşan ek pıhtılaşma ve/veya agregasyon kusuruna bağlı kanama riskinin arttığı durumlarda	Hemofili A: FVIII 10-15Ü/kg haftada 3 gün veya gün aşırı; Hemofili B: 20-30Ü/kg haftada 2 gün (kanama riski devam ettiği sürece gereğinde antifibrinolitik ilaç desteğinde)
İkili antiagregan ilaç (örn: asetilsalisilik asit ve klopidogrel) kullanımı esansında (perkütan koroner girişim sonrası)	50Ü/kg FVIII; 60-70Ü/kg FIX gün aşırı (çukur faktör aktivitesi >%30 olacak şekilde) 1 ay
Asetilsalisilik asit kullanımı	25-40Ü/kg FVIII gün aşırı, 25-50Ü/kg FIX haftada 2-3 kez (çukur faktör aktivitesi >%5 olacak şekilde) en az 1 yıl süre ile
Varfarin/koruma tedavisi dozunda düşük moleküler ağırlıklı heparin	50Ü/kg FVIII; 60-70Ü/kg FIX gün aşırı (çukur faktör aktivitesi >%30 olacak şekilde) antikoagülan ilaç kullanımı devam ettiği sürece (örn: atriyal fibrilasyon)
Tedavi dozunda düşük moleküler ağırlıklı heparin	Çukur faktör aktivitesi %80
Fibrinolitik tedavi	Tedavi öncesi FVIII 40Ü/kg; FIX: 80Ü/kg; daha sonra 48 saate kadar her 12 saatte bir FVIII 20Ü/kg; FIX: 30Ü/kg (hedef çukur faktör aktivitesinin %50 üzerinde olacak şekilde) veya 3Ü/kg/saat FVIII/FIX sürekli infüzyon
Geç kardiyoversiyon (atriyal fibrilasyon başladıktan 48 saat sonra)	Kardiyoversiyon öncesi ve takip eden 5 gün boyunca terapötik dozda heparin/düşük moleküler ağırlıklı heparinle eş zamanlı çukur faktör aktivitesi >%80 olacak şekilde faktör yerine koyma tedavisi; takiben 4 hafta varfarin (INR 2-3 arasında olacak şekilde) beraberinde çukur faktör aktivitesi >%30 olacak şekilde faktör yerine koyma tedavisi
Kanser tedavisi, immun/ immun dışı veya ilaca bağlı trombositopeni durumunda (trombosit <30000/mm ³)	Hemofili A: FVIII 10/kg her gün; Hemofili B: 20Ü/kg gün aşırı (trombosit sayısı >30000/mm ³ olana dek) kanama varlığında, kanama yerine göre günde en az FVIII 25Ü/kg, FIX 50Ü/kg olacak şekilde tedaviye geçilmelidir

CERRAHI/GİRİŞİMSEL İŞLEMLERDE KANAMANIN ÖNLENMESİNE YÖNELİK KISA SÜRELİ PROFİLAKSİ NASIL YAPILMALIDIR?

Cerrahi işlemler öncesi kısa süreli/arıklı ikincil koruma tedavisinde önerilen faktör uygulama doz ve sıklıkları Tablo 4'te özetlenmiştir. Tüm öneriler olgu bildirimleri ve uzman görüşü kanıt düzeyindedir.

Tablo 4. Erişkin hemofilik hastalarda cerrahi girişimlerde kanama kontrolü sağlamak için ikincil koruma tedavisi önerileri

Klinik durum	Önerilen faktör dozu, sıklığı ve tedavi süresi
Majör ortopedik cerrahi	Ameliyat öncesi FVIII 40-50Ü/kg; FIX: 80-100Ü/kg; takip eden ilk hafta hedef çukur faktör aktivitesi >%50; cerrahi işlem sonrası. 2.hafta hedef çukur faktör aktivitesi >%30 olacak şekilde
Kalp cerrahisi	Ameliyat öncesi FVIII 40-50Ü/kg; FIX: 80-100Ü/kg bolus; takip eden dönemde yara iyileşmesi sağlanana dek çukur faktör aktivitesi hedef >%60 olacak şekilde (kalp ameliyatlarında bolus sonrası ilk 48 saat için 3Ü/kg/saat FVIII/FIX sürekli infüzyon tercih edilmektedir)
Tanısal Koroner Anjiyografi	İşlem öncesi FVIII 40Ü/kg; FIX: 80Ü/kg; 12 saat sonra FVIII 20Ü/kg; FIX: 30Ü/kg
Perkütan kalp kateterizasyonu	İşlem öncesi FVIII 40Ü/kg; FIX: 80Ü/kg; 12 saat sonra FVIII 20Ü/kg; FIX: 30Ü/kg
Karaciğer biyopsisi	İşlem öncesi FVIII 40-50Ü/kg; FIX: 80-100Ü/kg; takip eden 2-4 gün hedef çukur faktör aktivitesi >%50 olacak şekilde antifibrinolitik ilaç desteğinde
Kolonoskopi/endoskopi	İşlem öncesi FVIII 40-50Ü/kg; FIX: 80-100Ü/kg; takip eden 3-4 gün hedef çukur faktör aktivitesi >%50 olacak şekilde antifibrinolitik ilaç desteğinde
Prostat biyopsisi	İşlem öncesi FVIII 40-50Ü/kg; FIX: 80-100Ü/kg; takip eden 2-4 gün hedef çukur faktör aktivitesi >%50 olacak şekilde antifibrinolitik ilaç desteğinde
Doku biyopsisi	İşlem öncesi FVIII 40-50Ü/kg; FIX: 80-100Ü/kg; takip eden 2-4 gün hedef çukur faktör aktivitesi >%50 olacak şekilde antifibrinolitik ilaç desteğinde
Diğer işlemler	Sünnet, diş çekimi, radyoaktif sinoviektomi, transjuguler biyopsi gibi diğer minör cerrahi işlemleri için THD Hemofilide Cerrahiye Hazırlık Kılavuzuna bakınız.

Kaynaklar

1. Björkman S ,Haemophilia 2003; 9 (Suppl.1): 101-110.
2. Björkman S et al., Haemophilia 2007; 13: 2-8.
3. Björkman S et al., Eur J Clin Pharmacol 2009; 65: 989-998.
4. Björkman S et al., J Thromb Haemost 2010; 8: 730-736.
5. Björkman S et al., Haemophilia 2010; 16: 597-605.
6. Björkman S, Haemophilia 2011; 17: e239-e240
7. Carlsson et al. Haemophilia 1997; 3: 96-101.
8. Collins PW, et al.,J Thromb Haemost 2009; 7: 413-420
9. Collins PW, et al. J Thromb Haemost 2010; 8: 83–9
10. Collins PW, et al. Haemophilia 2011; 17: 2-10
11. Feldman BM, et al. J Thromb Haemost 2006;4: 1228-1236
12. Fischer K, et al., Haemophilia 2002; 8: 753-760
13. Fischer K, et al, Haemophilia 2011; 17: 433-438
14. Fischer K et al. Hematologica 2011;95(5) 738-743
15. Gringeri A et al., the ESPRIT study J Thromb Haemost 2011; 9: 700-710
16. Kreuz W.The German Experience Haemophilia (1998),4,413-417
17. Lofqvist T, et al., J Intern Med 1997; 241: 395–400.
18. Manco-Johnson MJ, et al. Am J Hematol 1994; 47: 113-117.
19. Manco-Johnson MJ, et al New Eng J Med 2007; 357: 535-544
20. Mannucci PM, et al. Blood 2009; 114: 5256-5263
21. Nilsson IM et al., J Intern Med 1992; 232: 25-32
22. Petrini P. Haemophilia 2001; 7: 99–102.
23. Philip C. Hematology (ASH Education Book) 2010; 191-196.
24. Schimpf K, Fischer B. Deutsche Medizinische Wochenschrift 1976; 01: 141-148.
25. van den Berg HM, et al. Haemophilia 2002; 8(Suppl. 2): 43-46.