

HEMOFİLİDE İNHİBİTÖR SORUNU TANI VE TEDAVİ-ULUSAL KILAVUZ

1. Hemofilide İnhibitör Kavramı ve Önemi

Hemofili hastalarında tedavide uygulanan FVIII veya FIX proteinine karşı “antikor-alloantikor” gelişebilir. Bu antikörlerin tedavide kullanılan faktör proteininin işlevini engellemesi söz konusu olduğunda “inhibitör” olarak tanımlanır.

Hemofili-A hastalarındaki **en sık rastlanan ve en ciddi** tedavi komplikasyonudur (%10-30). Ülkemizde 2010 yılında tamamlanan ulusal inhibitör tarama projesinde tüm hemofili-A grubunda % 10, ağır hemofili-A hastalarında % 13 inhibitör gelişme oranı saptanmıştır. Hemofili-B hastalarında ise risk çok düşüktür (%3). İnhibitör gelişimi için ilk 5 yaş ve/veya ilk 20 faktör uygulama gün sayısı en riskli dönemdir.

İnhibitörlü hastaların tedavi maliyetinin 5 kat arttığı bildirilmektedir. İnhibitörlü hastalarda kanamalar sırasında hemostazın sağlanması yeterli olmadığından bu hastalarda ağır kanamalarda yaşamsal tehlike vardır. Ayrıca bu hasta grubunda eklem morbiditesi ve sakatlık gelişme oranı belirgin olarak yüksektir. Hastalarda inhibitör gelişmesinden sonra kanama sıklığının artmamasına karşın yeterli tedavi imkânı sağlanamaması nedeniyle “hedef eklem” gelişme riski yüksektir.

İnhibitör gelişen hastaların, bu konuda bilgi birikimine ve laboratuvar imkânlarına sahip deneyimli merkezlerde takip ve tedavi edilmesi gerekir. Deneyimli merkezlerde hematoloji uzmanı tarafından izlenmesi gerekir. Ayrıca Hemofili-B hastalarının “anaflaksi” riski olduğundan tedavilerinin en azından ilk aylarda veya ilk 20 uygulamada hastane şartlarında yapılması önerilir.

2. İnhibitör Tanısı ve İnhibitör Testleri

Hastanın %100 olan FVIII aktivitesini yarı yarıya azaltan yani %50 inaktive eden inhibitör aktivitesi 1 Bethesda Ünitesi (BU)/ml olarak tanımlanır. İnhibitör şüphesi varlığında inhibitör tarama testi (karışım testi) yapılır. Tarama testi pozitif olanlarda kesin tanı ve inhibitörün titresini modifiye Bethesda Testi ile saptanır. Söz konusu test bu konuda deneyimli merkezler tarafından yapılmalıdır.

Bethesda testi ile >0,6 BU/ml olan titreler pozitif olarak kabul edilir. İzlem sırasında titre 5 BU/ml’yi aşmıyorsa “Düşük Titreli inhibitör” adı verilir. FVIII tedavisine rağmen titre bu seviyeyi aşmıyorsa düşük yanıtlı inhibitör (Low responder-LR) olarak tanımlanır. Düşük titreli hastaların yaklaşık yarısında izlemde inhibitör kendiliğinden kaybolabilir (geçici inhibitör). FVIII uygulaması ile titre > 5 BU/ml oluyorsa yüksek yanıtlı inhibitör (HR) olarak tanımlanır. En çok klinik sorun yaratan hasta grubu HR tipteki hastalardır. Bu hasta grubunda geçici inhibitör olması çok nadirdir. Son yıllarda kullanılan “Nijmegen-Bethesda Testi (modifiye Bethesda)” yöntemi kullanılarak Bethesda testinde 0.6-2.0 BU/ml aralığında rastlanan hatalı pozitif sonuçlar önlenmektedir.

3. İnhibitör Testleri Ne Zaman ve Ne Sıklıkta Yapılmalı?

Tüm hemofili hastalarında en az yılda 1 kez inhibitör tarama testi yapılması gerekir. Ağır hemofili hastalarında bebeklik döneminde risk yüksek olduğundan her beş FVIII kullanım günü sonrası tarama yapılması uygun olur. İlk 20 uygulama günü (UG) tamamlandıktan sonra 10 UG sonrası kontrol yapılması tavsiye edilir. İlk 50 UG tamamlandıktan sonra risk azalmaktadır. Bu dönemden sonra 6 ayda bir bakılması yeterlidir. İlk 150 UG sonrası inhibitör gelişmesi çok nadirdir. Uzun süreli profilaksi alan hastalarda yılda 1 kez yapılacak kontrol yeterlidir.

Ancak ağır kanamalar veya operasyonlar sonrası yani yoğun veya uzun süreli FVIII kullanımlarından 7-10 gün sonra test yapılması önerilir. Günlük uygulamada alışılmış dozlarda FVIII tedavisine klinik yanıt alınmadığı takdirde de inhibitör testi yapılması endikasyonu vardır. Ayrıca tüm cerrahi girişimlerden (diş çekimi ve sünnet dahil) önce mutlaka inhibitör tarama testi yapılmalıdır. İnhibitörün hangi hastalarda olabileceğine dair bazı klinik ve laboratuvar göstergeleri bulunmaktadır. Klinik göstergeler;

- 1- Uygulanan yeterli profilaksi programına rağmen kanamalarının olması,
- 2- Kanamalarının artık eskisi gibi FVIII ile rahatlıkla durmaması,
- 3- Daha uzun süreli veya yüksek dozlarda FVIII tedavisi ile hemostazın sağlanabilmesi,

Laboratuvar göstergeleri;

- 1- Uygulanan yeterli FVIII tedavisine rağmen aPTZ testinde beklenen kısalmanın gözlenmemesi,
- 2- Tedavi sonrası FVIII aktivitesi ölçüldüğünde hedeflenen düzeylere ulaşamadığı gibi <%1 gibi çok düşük sonuçların elde edilmesi
- 3- Sınırdan inhibitörü olan hastalarda "toparlanma-recovery-testi" (50 IU/kg'dan uygulama sonrası FVIII düzeyinin kontrol edilmesi) uygulanması yararlı olabilir. İnhibitörlü hastalarda FVIII aktivitesi genellikle %1'in altında saptanır.

4. İnhibitörlü Hastadaki Akut Kanama Ataklarında Hemostazın Sağlanması (Basamaklı Tedavi Yöntemi 1)

İnhibitörlü hastalarda **yüksek doz faktör tedavisi** uygulamak bazı istisnalar dışında önerilmez. İnhibitörlü hastalarda kanamayı durduran yani hemostazı sağlayabilecek temel tedavi yaklaşımı by-pass edici ilaçların kullanılmasıdır. Söz konusu ilaçlar FVIII veya FIX'a gereksinme göstermeden FXa aktivitesi oluşturduklarından inhibitörlü hastalardaki kanamaların durdurulabilmesi mümkün olmaktadır.

a) İnhibitör titresinin bilinmediği olgular

By-pass edici ilaçlardan (rFVIIa veya aPCC) biri kullanılmalıdır.

b) Düşük titreli (<5 BU/ml) hastalarda tedavi (Şekil 1)

Bu hastalarda tedavide FVIII kullanılabilir. 8-12 saat aralarla inhibitörsüz dönemde kullanılan FVIII dozundan 2-3 kat yüksek dozlarda (genellikle 50-100 IU/kg) FVIII uygulanması gerekir. Tedavi sonrasında anamnestik reaksiyon gelişme (inhibitör titresinin kamçılanarak >5 BU/ml seyretmesi) riski

%30 dolayındadır. Bu durum söz konusu olursa FVIII tedavisinin bırakılması gerekir. FVIII tedavisiyle kanamalar durdurulabiliyorsa ve inhibitör titresi <5 BU/ml'de seyrediyorsa kanamalarda FVIII kullanılmaya devam edilebilir. Tedaviler sırasında FVIII ölçümleriyle izlem yapılabilir (Şekil 1)

c) Yüksek titreli (≥ 5 BU/ml) hastalarda tedavi (Şekil 1)

Bu hasta grubunda kesinlikle by-pass edici ilaçlardan biri tercih edilmelidir. By-pass edici ilaçların özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1: By-pass edici ilaçların özellikleri

By-pass edici ilaçlar	Rekombinant FVIIa	Aktive PCC kompleksi
Ticari ismi	NOVOSEVEN® (NovoNordisk)	FEIBA® (Baxter)
Geri ödemesi (2011)	Hastane şartlarında/günübirlik	Ayaktan ve hastanede
Kaynağı	Rekombinant	Plazma kaynaklı
Etki mekanizması	rFVIIa ile DF veya aktive trombositte	FXa ve Protrombin ile
Hazırlanması	1 mg =1 cc; 2 mg = 1 cc	500 IU=20 cc.
Uygulama süresi	2-5 dakikada bolus	15-30 dakika yavaş infüzyon
Doz ve günlük üst sınır dozları	90 µg/kg 2-3 saat aralarla 2 veya 3 kez veya 1 X 270 µg/kg	50-100 IU/kg 6-12 saat aralarla (maksimum tek doz 100 IU/kg, en yüksek günlük doz 200 IU/kg)
Yaşamsal önemi olan kanamalarda	Her 2 saatte bir 90 µg/kg hemostaz sağlanana kadar	8-12 saatlik aralarla 50-100 IU/kg, en yüksek doz 200 IU/kg, hemostaz sağlanana kadar
Tromboz riski	Olası	Olası (en üst sınır dozlar aşılırsa risk çok yüksek)
Başarı şansı	%79-92	%64-91
Anamnestik yanıt	Yoktur	%30 risk vardır.
Laboratuvar izlemi	TEG ve Trombin ölçümü ile deneyimli merkezlerde	TEG ve Trombin ölçümü ile deneyimli merkezlerde
Traneksamik asitle birlikte kullanım	Gereğinde birlikte kullanılması önerilir.	Birlikte kullanılması önerilmez.

5. İnhibitörlü Hastalarda Kanamalarda Profilaktik Yaklaşım

Literatürde her iki by-pass edici ilaç ile de başarılı profilaksi uygulamaları mevcuttur. Sık kanayan olgularda kanama sayısının azaltılması ve hasta ile ailesinin yaşam kalitesinin artırılması açısından yararlı olabilir. Ülkemizdeki geri ödeme sistemi aPCC için kullanıma izin vermektedir. Haftada 4.500 IU lik dozun aşılması kaydıyla hastalarda haftada 2 veya 3 kez 50-75 IU/kg dozlarda kullanılabilir. Hastada yeni kanama olmasını beklemeden en az 6 ay süreyle kullanılması önerilir. Ülkemizde henüz profilaksi için endikasyonu ve geri ödemesi olmayan rFVIIa için Avrupa ülkelerinde uygulanan doz 90-270 mcg/kg/gün'dür. Rekombinant FVIIa'nın bu endikasyonda kullanılabilirliği randomize kontrollü çalışma ile gösterilmiştir.

6. İnhibitörlü Hastada Cerrahi Girişimlerde Hemostazın Sağlanması (Şekil 2)

HR inhibitörlü hastaların acil veya elektif operasyonlarında her iki by-pass edici ilaçtan biri (rFVIIa veya aPCC) tercih edilebilir. Hemostaz sağlama oranı her iki ilaçla yaklaşık aynıdır (%80). Bu nedenle her iki by-pass edici ilacın da hastanelerde erişilebilir durumda olması gerekir. Elektif cerrahi girişimlerin deneyimli merkezlerde yapılması gerekir. Majör cerrahi uygulamaları gibi majör kanamalarda da aynı basamaklı tedavi yöntemi kullanılmalıdır (Şekil 2).

7. İnhibitörü Yok Etme Çabaları “İmmun Tolerans Tedavisi (İTT)”

İTT’ nin temel mantığı belli aralarla ve düzenli olarak FVIII uygulayarak hastanın immün açıdan “tolere” hale getirilme çabasıdır. HR tipte inhibitörü olan hastalarda immün tolerans tedavisinin öncelikle denemesi kuvvetle önerilir.

LR tipte inhibitörlerin kendiliğinden veya FVIII tedavisine devam edilmesine karşın yok olması mümkündür. 6 aylık izlem süresi sonrası dikkatle değerlendirilmelidir. Uygulanan FVIII tedavisiyle hemostaz sağlanamıyorsa ve 6 aylık izlemede inhibitör kaybolmamışsa İTT uygulanması önerilir. Başarı şansını arttırmak için bazı koşulları yerine getirmek gerekir. İnhibitör geliştiğinde hastada kullanılan FVIII preparatının İTT uygulaması sırasında da kullanılması önerilir. Hastanın İTT tedavisine hemen başlanmamalı ancak rastgele ve düzensiz FVIII uygulanmasından kaçınılmalıdır. İnhibitör titresi <10 BU olduğunda İTT başlanan olgularda İTT başarı oranı daha yüksek olduğundan İTT başlamak için titrenin <10 BU olana kadar beklenmesi önerilir. Bu titreye genellikle ilk 12 ay içinde ulaşılır. Bu dönemde kanama ataklarının tedavisi by-pass edici ilaçlarla yapılmalıdır. Başarı sağlanamayan olgularda vWF içeriği yüksek olan plazma kaynaklı FVIII uygulanması önerilir.

Literatürde tanımlanan başlıca 2 farklı İTT yaklaşımı mevcuttur. Her 2 yaklaşım arasındaki temel fark uygulama zamanlaması ve dozudur.

- a) **Bonn protokolü:** 100 IU/kg FVIII dozu 12 saat aralarla kullanılır. İnhibitörün 1-6 ay sürede kaybolması beklenir. Ancak uygulanan dozların mega dozlarda olması nedeniyle maliyeti yüksek bir tedavi protokolüdür. Başarı oranı %50-80 civarındadır.
- b) **Düşük doz yaklaşımı:** 20-50 IU/kg dozlarda haftada 2-3 gün FVIII kullanılır. Literatürde %20-70 oranında başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Ülkemizde yapılan geriye dönük bir çalışmada %24 oranında yok edilme oranı bildirilmiştir. Ancak yapılan yeni bir RCT çalışmada yüksek ve düşük dozda İTT arasında başarı oranı farklı olarak bulunmamıştır. Bu nedenle ülkemizde söz konusu İTT protokolün ülkemizdeki hastalara uygulanması kuvvetle önerilir.

8. İnhibitörden Korunma Yolları

İnhibitör gelişmesi günümüzde en sık rastlanan ve en ciddi tedavi komplikasyonu olduğundan tüm dünyada **inhibitör gelişiminin daha başlamadan engellenmesi** konusunda duyarlılık giderek artmaktadır. İnhibitörlü hastalarda tedavi masrafının yaklaşık 5 kat artması nedeniyle elden gelen tüm olanakların kullanılması gerekmektedir.

- a) Öncelikle erken bebeklik döneminde (<2 yaş.) gereksiz FVIII tedavisinden sakınılmalıdır. Rutin bebeklik aşılama sırasında veya akut enfeksiyonlar sırasında rutin olarak FVIII kullanılması

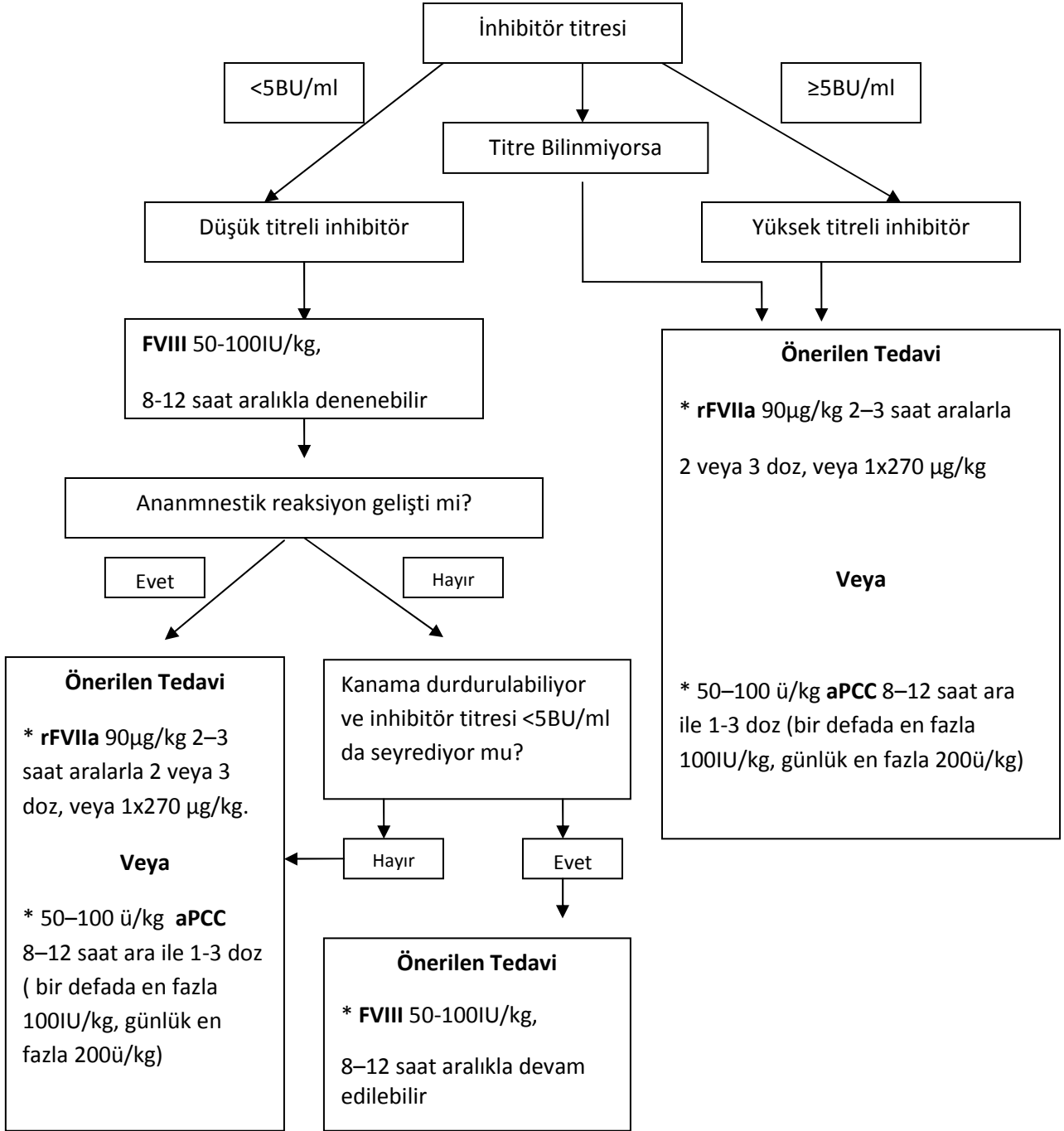
önerilmez. Ancak aşılama ve enfeksiyonlar sırasında inhibitör gelişebildiği düşüncesi konusunda görüş birliği yoktur.

- b) Eğer kaçınılmaz olarak FVIII kullanılması gerekirse tedavi sonrası hastada eklem kanaması veya diğer ciddi kanamaların gelişmesini beklemeden “primer profilaksi” programına vakit geçirmeden başlanmalıdır. Erken bebeklik dönemindeki özel konum nedeniyle haftada bir profilaksi ile başlanması önerilir. Dozun 250-500 IU gibi düşük tutulması önerilir.
- c) Yeni tanı alan bebeklerde kullanılacak FVIII tedavisinde plazma kaynaklı veya rekombinant seçeneklerin tercih edilmesinin inhibitör riskini farklı olarak etkilediği konusunda tartışmalı veriler mevcuttur. Bu konuda düzenlenen ilk randomize kontrollü çalışma olan SIPPET çalışması henüz devam etmektedir.
- d) İnhibitör gelişimi için hastanın kullandığı faktör tipi tek risk faktörü değildir. Genetik ve diğer çevresel faktörler nedeniyle inhibitör gelişme riski artabilmektedir (Tablo 2).

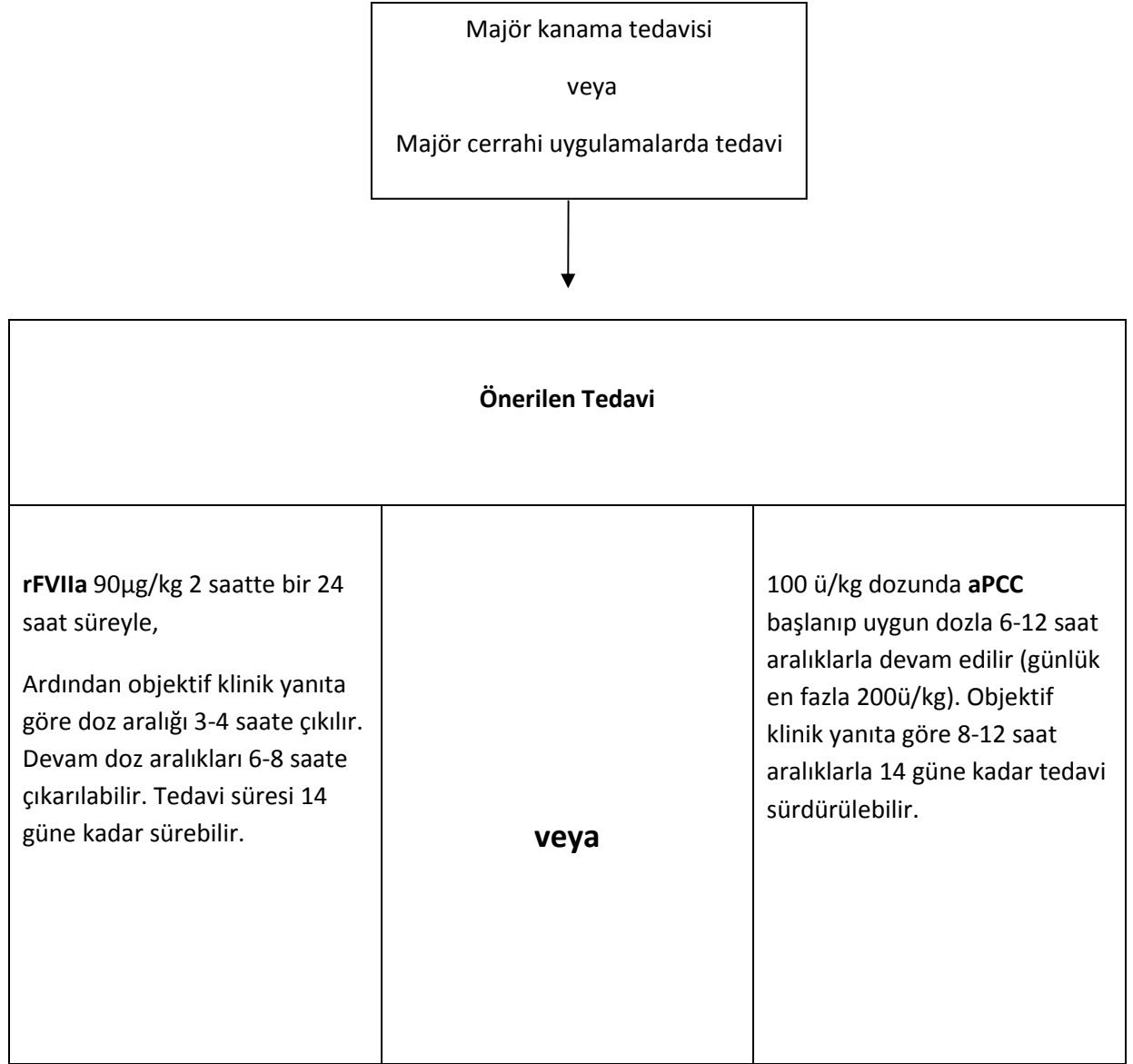
Tablo 2. İnhibitör gelişmesi riskini arttıran genetik ve çevresel etmenler

Genetik Risk Etmenleri	Çevresel Etmenler
Faktör VIII geni mutasyonu (Intron-22 en yüksek riski getirir)	Bebeklik döneminde FVIII ile erken dönemde tanışma
İmmün yanıt ve enflamasyon genlerinde polimorfizmler (IL-10, TNF genlerinde)	Kısa süreli yoğun FVIII kullanımı
Henüz saptanamayan genetik riskler (aynı ailede kardeşte inhibitör varsa diğer kardeşte risk yüksek)	Yakın dönemde aşılama veya akut enfeksiyonların riski arttırdığı tartışmalıdır
İmmün modülatör genlerde (CTLA-4) polimorfizm riski azaltır	Kanadıkça tedavi alanlarda
Bazı HLA tiplerinde risk yüksektir	Rekombinant FVIII kullanımı ile plazma kaynaklı FVIII kullanımı arasındaki risk farkı tartışmalıdır

Şekil 1: İnhibitörlü hastalarda hafif ve orta dereceli (hematom, hemartroz vb) kanama ve minör cerrahi tedavisinde basamaklı tedavi yöntemi



Şekil 2-: Majör kanama ve majör cerrahi uygulamalarında tedavi için basamaklı tedavi yöntemi



*Tedaviye yanıt yoksa ardışık veya kombine kullanım düşünülebilir.

YARARLANILAN KAYNAKLAR

1. Konkle BA, Ebbesen LS, Erhardtsen E, Bianco RP, Lissitchkov T, Rusen L, Serban MA. Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors. *J Thromb Haemost*. 2007;5(9):1904-13.
2. Astermark J. Basic aspects of inhibitors to factors VIII and IX and the influence of non-genetic risk factors. *Haemophilia*. 2006 Dec;12 Suppl 6:8-13; discussion 13-4.
3. Berntorp E, Shapiro A, Astermark J, Blanchette VS, Collins PW, Dimichele D, Escuriola C, Hay CR, Hoots WK, Leissinger CA, Negrier C, Oldenburg J, Peerlinck K, Reding MT, Hart C. Inhibitor treatment in haemophilias A and B: summary statement for the 2006 international consensus conference. *Haemophilia*. 2006 Dec;12 Suppl 6:1-7.
4. Hay CR, Brown S, Collins PW, Keeling DM, Liesner R. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation. *Br J Haematol*. 2006 Jun;133(6):591-605. Review.
5. Oldenburg J, Schwaab R, Brackmann HH. Induction of immune tolerance in haemophilia A inhibitor patients by the 'Bonn Protocol': predictive parameter for therapy duration and outcome. *Vox Sang*. 1999;77 Suppl 1:49-54.
6. Unuvar A, Kavakli K, Baytan B, Kazanci E, Sayli T, Oren H, Celkan T, Gursel T. Low-dose immune tolerance induction for paediatric haemophilia patients with factor VIII inhibitors. *Haemophilia*. 2008 Mar;14(2):315-22. Epub 2007 Dec 10.
7. Hay CR, Palmer B, Chalmers E, Liesner R, Maclean R, Rangarajan S, Williams M, Collins PW. The incidence of factor VIII inhibitors throughout life in severe hemophilia A in the United Kingdom. *Blood*. 2011 Apr 6. [Epub ahead of print]
8. Leissinger C, Cooper DL, Solem CT; on behalf of the HTRS Investigators. Assessing the impact of age, race, ethnicity and inhibitor status on functional limitations of patients with severe and moderately severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2011 Mar 30. doi: 10.1111/j.1365-2516.2011.02509.x. [Epub ahead of print]

KISALTMALAR

aPTZ: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

LR: Düşük yanıtlı (low responder)

HR Yüksek yanıtlı (high responder)

UG: Uygulama Günü

DF: Doku faktörü

TEG: Tromboelastografi

İTT: İmmun tolerans tedavisi

aPCC: Aktive protrombin kompleks konsantreleri

TEG: tromboelastografi