

Hematolojik Onkolojide Kazanılmış Hemofili: Tanı ve Tedavi



RECEP TAYYİP
ERDOĞAN
ÜNİVERSİTESİ

Doç Dr. Elif Akdoğan

Kanserli hastalarda yeni ortaya çıkan kanamanın olası sebepleri:

- Daha önceden var olan hafif konjenital hemofili ve diğer faktör eksiklikleri
- Von Willebrand hastalığı
- Trombositopeni
- Karaciğer disfonksiyonu veya K vitamini eksikliğine bağlı koagülasyon faktör sentezinde bozukluk
- Damar duvarına tümörün invazyonu
- Dissemine intravasküler koagülasyon
- Pıhtılaşma faktörlerine karşı gelişen kazanılmış inhibitörler (nötralize eden oto-antikorlar)

FVIII, VWF, FII, FV, FVII, FIX, FX, FXI, FXII, FXIII

Kazanılmış Hemofili A

Faktör VIII molekülüne bağlanarak, koagülasyon fonksiyonunun kaybına neden olan Ig G antikorlarının sebep olduğu nadir otoimmün bir hastalıktır.

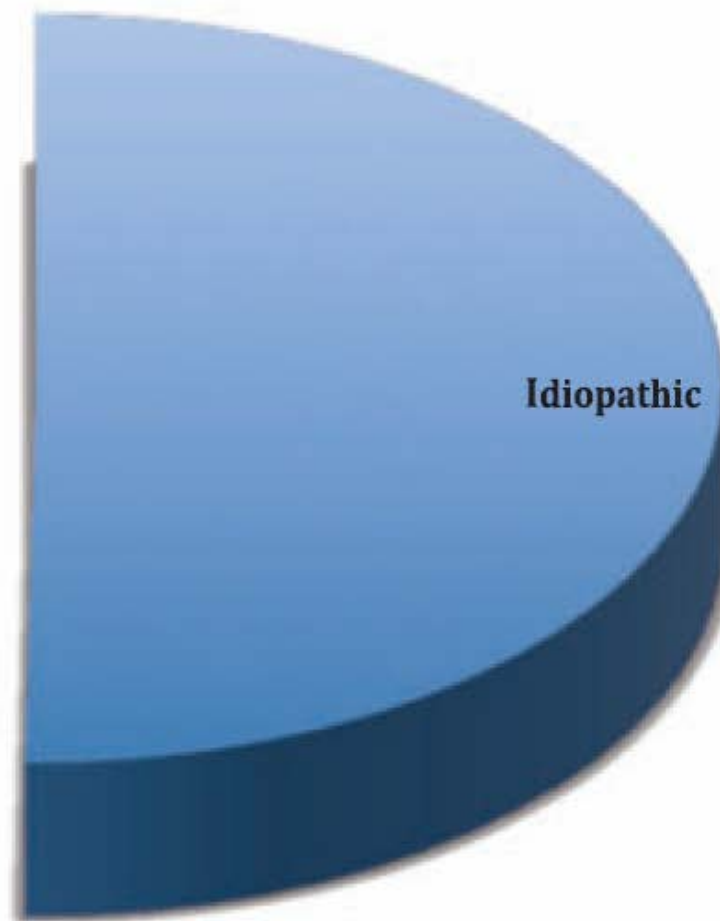
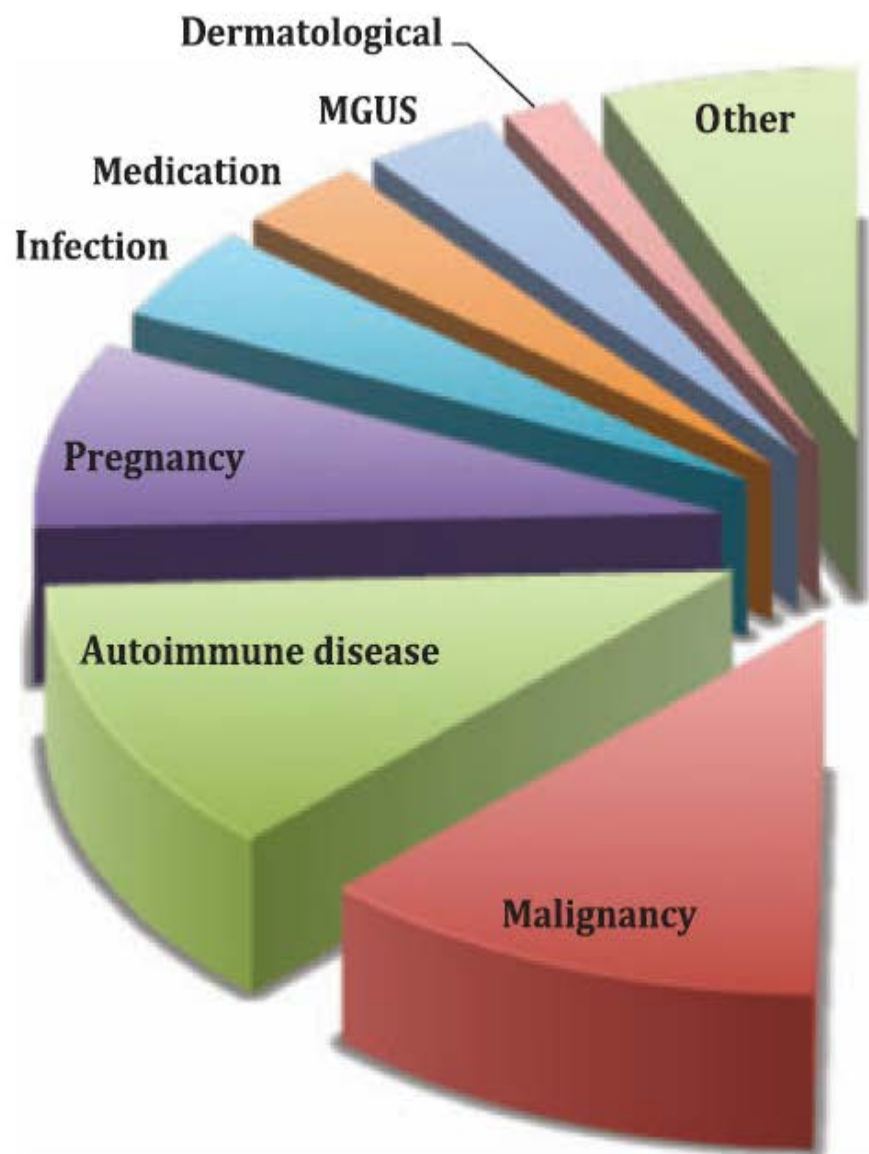
**I AM RARE.
I MATTER.**



İnsidans

1,3- 1,5 /milyon/ yıl

Bifazik yaş dağılımı

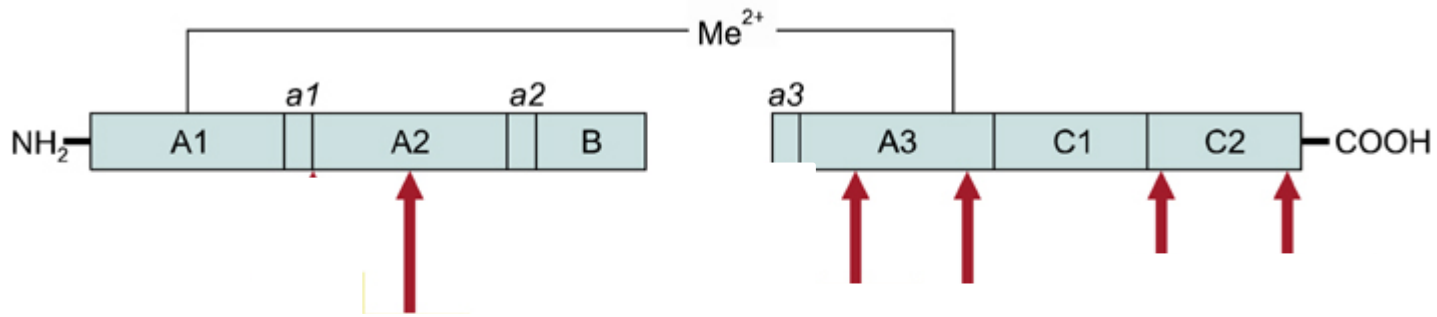


	Green & Lechner 1981 ³⁹ (n=215)	Morrison 1993 ³⁶ (n=68)	Delgado 2003 ³⁷ (n=234)	Collins 2007 ⁸ (UKHCDO; n=172)	Knoebl 2012 ²⁹ (EACH2; n=501)	Borg 2013 ²⁸ (SACHA; n=82)
Idiopathic	44%	55%	58%	53%	52%	55%
Solid or haematological tumours	6%	12%	18%	15%	12%	22%
Autoimmune diseases	17%	12%	9%	17%	13%	15%
Pregnancy	7%	11%	15%	2%	8%	7%
Drugs	5%	3%	nr	nr	3%	nr
Dermatological disorders	4%	2%	nr	3%	1%	nr
Other conditions	17%	nr	nr	nr	16%	1%

UKHCDO: United Kingdom Haemophilia Centre Directors Organisation; EACH2: European Acquired Haemophilia Registry; SACHA: *Surveillance des Auto antiCorps au cours de l'Hémophilie Acquisée* (prospective French registry); nr: not reported.

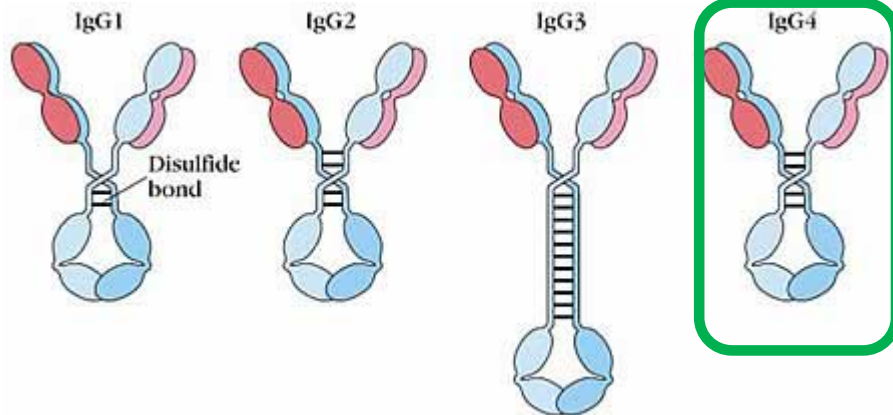
KLL %30
Prostat ve
Akciğer %25

Study, year [ref.]	Age (years)	Sex (%)	Associated disease	Type of bleeding	FVIII ^a	FVIII inhibitor ^a (BU/mL)	Treatment	Outcome
Wenz, 1974 [38]	47	M	Lymphoma	Skin, ST, hematuria	<1	NI	HFVIII, CS, CY	CR
Meek, 1986 [39]	55	F	AML	Skin	4	10	CS	CR ^b
Lin, 1991 [40]	75	F	MDS	Skin	2	420	CS	CR
Mateo, 1993 [41]	82	F	CLL	Ecchymoses, retroperitoneal	4	9	DDAVP, IVIG, CS	CR
Stricker, 1994 [42]	52	M	MM-IFN- α	Neck hematoma	2	17.8	CP, FFP, HFVIII, PE, CS	Died
Schwartz, 1995 [28]	68	M	CLL	After dental extraction	11	1	IVIG	CR
Di Bona, 1997 [43]	59	M	CLL	Skin, GI	NI	38	APCC	CR
Bossi, 1998 [11]	40	M	Lymphoma	Skin, ST, hematuria	3	4	HFVIII, CS	CR
Blanche, 1999 [44]	65	F	CLL	ST, retroperitoneal	4	20	PFVIII, PE, CY, fludarabine	CR
English, 2000 [45]	58	M	CML-IFN- α	Arm hematoma	2	58	rFVIIa, CS	CR
Tiplady, 2000 [46]	51	M	NHL-fludarabine	Bruising	NI	250	APCC, CY, IVIG, CO	NR
Endo, 2000 [47]	65	M	WM	Mucocutaneous bleeding	2	700	APCC, HFVIII, PE, CS, CY	NI
Sallah, 2000 [19]	71	M	CLL	ST	<1	64	PFVIII	Died
	53	F	AML	ST, GI	<1	86	PFVIII	Died
	57	M	CLL	ST	2	28	PFVIII/IVIG	CR
	74	F	Myelofibrosis	Retroperitoneal	<1	386	PFVIII/APCC	Died
	53	F	Lymphoma	After dental extraction	5	12	CS, CY	CR
	58	F	MM	ST, GI	<1	28	PFVIII, APCC, CS, PE	Died
	74	M	CLL	Skin, hematuria	6	8	CS, IVIG	CR
	79	M	MDS	Post-operative	1	22	PFVIII	Died
Regina, 2001 [48]	50	F	HD-IFN- α	Hematoma of limbs	1	123	CS	CR
Hall, 2001 [49]	77	F	CLL	Bruising	4	2	CS	CR
Sallah, 2001 [50]	52	F	CML-IFN- α	GI	NI	29	PFVIII, CS	CR
	61	M	NHL-fludarabine	Bleeding post-prostate biopsy	NI	22	rFVIIa, CS	CR
	64	F	CLL-fludarabine	Thigh hematoma	NI	46	APCC, CS	CR
Delgado, 2002 [51]	70	M	Lymphoma	Hematochezia	6.8	8.6	IVIG, APCC	Died
Biss, 2003 [52]	71	M	MDS	Skin, muscle hematoma	24	9.0	HFVIII, rFVIIa, APCC	CR
Fozza, 2005 [53]	64	F	AML	GI	3.9	1.7	PFVIII, DDAVP, APCC, CS	CR ^b
Holme, 2005 [54]	58	M	MM	Post-operative	6	20	APCC, CS, CY	Died
Mahipal, 2007 [55]	80	F	CLL	Muscle hematoma	2	10	CS, CY	CR
Total (median)	62.8	16 M/14 F			4.0	83.9		20 CR



Heavy chain

Light chain



Klinik

- Spontan cilt altı kanama
- Kas içi kanama
- Hematüri
- Epistaksis
- Gastrointestinal kanama
- İntrakraniyal kanama
- Retroperitoneal kanama
- % 7 asemptomatik



Klinik

- Spontan cilt altı kanama
- Kas içi kanama
- Hematüri
- Epistaksis
- Gastrointestinal kanama
- İntrakraniyal kanama
- Retroperitoneal kanama
- % 7 asemptomatik

Mortalite
%9-20



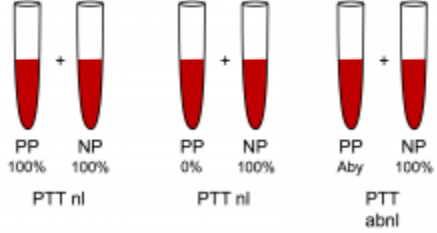
Teşhis

Kendisinde veya ailesinde kanama öyküsü olmayan bir kişide, izole PTT uzunluğu ile birlikte görülen kanama durumlarında kazanılmış hemofili akla gelmelidir.

İzole PTT uzunluğu,
öncesinde kanama öyküsü yok

PTT uzunluğunu
doğrula, heparin
kontaminasyonunu
dışla

Mixing Studies for Inhibitor



PTT
Karışım testi
0 ve 2. s 37°C

PTT düzeldi

Bir veya daha fazla
faktörde eksiklik
(VIII,IX,XI,XII)

PTT uzunluğu devam ediyor

Lupus Antikoagülanı
dışla
DRVVT

FVIII, FIX,
FXI, (FXII)

Birçok faktör
düzeyinde azalma

FVIII düzeyinde azalma

İnhibitör düzeyi
(Bethesda,)

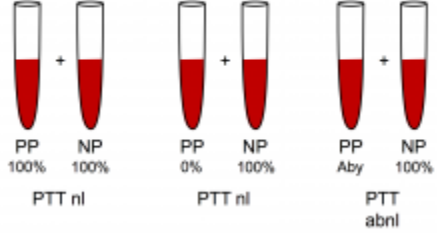
KAZANILMIŞ HEMOFİLİ A

aPTT uzun Karışım testi 0. ve 2.s (37°C)	0. saat aPTT	2.saat aPTT
Faktör eksikliği	normal	normal
Kazanılmış Hemofili A	normal	uzun
Lupus antikoagulan	uzun	uzun

İzole PTT uzunluğu,
öncesinde kanama öyküsü yok

PTT uzunluğunu
doğrula, heparin
kontaminasyonunu
dışla

Mixing Studies for Inhibitor



PTT
Karışım testi
0 ve 2. s 37°C

PTT düzeldi

PTT uzunluğu devam ediyor

Bir veya daha fazla
faktörde eksiklik
(VIII,IX,XI,XII)

Lupus Antikoagülanı
dışla
DRVVT

FVIII, FIX,
FXI, (FXII)

Birçok faktör
düzeyinde azalma

FVIII düzeyinde azalma

İnhibitör düzeyi
(Bethesda,)

KAZANILMIŞ HEMOFİLİ A

Tedavi

Kanama kontrolü

İnhibitör eradikasyonu

Major kanamalı hastalarda tedavi nasıl olmalı?

Aktive Protrombin Kompleks Konsantresi (aPCC)

50-100 ü/kg 8-12 saatte bir (max doz 200 ü/kg/g)

Aktive Rekombinan FVII (rVIIa)

90 µg/kg her 2-3 saatte bir

First author, year (reference)	Study design	Bypassing agent	Patients / bleeds (n)	Efficacy (%)	Severe adverse events
Hay, 1997 (59)	Retrospective	rFVIIa	38/74	100–75 ^a	One patient developed DIC
Baudo, 2004 (56)	Retrospective	rFVIIa	15/20	87	No
Sallah, 2004 (58)	Retrospective	APCC	34/55	85	No
Sumner, 2007 (60)	Registries, literature review	rFVIIa	139/204	83–66 ^a	10 patients had 12 thrombotic events
Baudo, 2012 (62)	Prospective, EACH2 Registry	APCC	NR/63	93	Thrombotic events in 3.6% of treated patients, with a similar incidence between rFVIIa (2.9%) and APCC (4.8%)
		rFVIIa	NR/174	91	

rFVIIa, recombinant activated factor VII; APCC, activated prothrombin complex concentrate; DIC, disseminated intravascular coagulation. EACH, European Acquired Hemophilia Registry. ^aFirst-line treatment – salvage therapy.

First author, year (reference)	Study design	Bypassing agent	Patients / bleeds (n)	Efficacy (%)	Severe adverse events
Hay, 1997 (59)	Retrospective	rFVIIa	38/74	100–75 ^a	One patient developed DIC
Baudo, 2004 (56)	Retrospective	rFVIIa	15/20	87	No
Sallah, 2004 (58)	Retrospective	APCC	34/55	85	No
Sumner, 2007 (60)	Registries, literature review	rFVIIa	139/204	83–66 ^a	10 patients had 12 thrombotic events
Baudo, 2012 (62)	Prospective, EACH2 Registry	APCC	NR/63	93	Thrombotic events in 3.6% of treated patients, with a similar incidence between rFVIIa (2.9%) and APCC (4.8%)
		rFVIIa	NR/174	91	

rFVIIa, recombinant activated factor VII; APCC, activated prothrombin complex concentrate; DIC, disseminated intravascular coagulation. EACH, European Acquired Hemophilia Registry. ^aFirst-line treatment – salvage therapy.

Hafif kanamalı veya kanaması olmayan hastalarda tedavi nasıl olmalı?

Faktör VIII konsantrresi

20 iu/kg iv (her bethesda ünitesi için), ek olarak 40 iu/kg, iv

Desmopressin

0.3 μ g/kg sc (max doz:24 μ g)

Domuz FVIII konsantrresi

Recombinan domuz FVIII

200 ü/kg

Hafif kanamalı veya kanaması olmayan hastalarda tedavi nasıl olmalı?

Faktör VIII konsantresi

20 iu/kg iv (her bethesda ünitesi için), ek olarak 40 iu/kg, iv

Desmopressin

0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ sc (max doz:24 μg)

Domuz FVIII konsantresi

Recombinan domuz FVIII
200 ü/kg



Tedavi başarısızlığı nasıl tanımlanır?

- Kan kaybı hızında değişiklik olmaması
- Eritrosit transfüzyonuna rağmen Hb değerinde yükselme olmaması
- Görüntüleme yöntemleri ile kanamanın devam ettięinin gözlenmesi
- 24-48 saat sonra hala kanama bulgularının devam etmesi

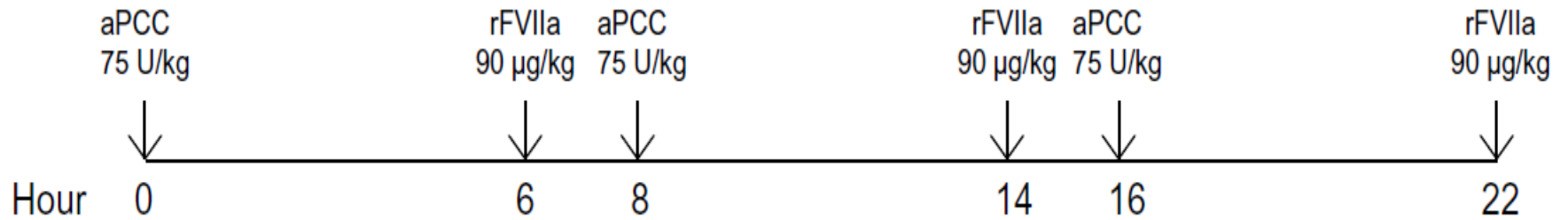
Kanama kontrolünde ikinci basamak tedavi nedir?

Bypass yapan ajanlar:

- Kullanılmayarı verme
- Sıralı kullanım
- Birlikte kullanım

İmmünadsorbsiyon

Sıralı kullanım



İmmünadsorbsiyon protokolü

- Large volüm İmmünadsorpsiyon
(2,5-3x total plazma volum) 1-5. günlerde
- IVIG
0,3 g/kg /g 5-7. günlerde
- İmmünsüpresif tedavi
siklofosamid (1-2 mg/kg/d) ve prednisolone
(1mg/kg/g) 1. günden remisyona kadar
- Faktör VIII
(100-200u/kg) 6 saatte bir

Hastaya acil cerrahi müdahale gerekirse

İşlem öncesi bypass yapıcı ajanlar
kullanılmalı

İnhibitör eradikasyonu

1. basamak tedavi

- Prednisolone

1 mg/kg/g 4-6 hafta (%48 yanıt)

- Prednisolone+ siklofosfamid (%70-80 yanıt)

1 mg/kg/g 1-2mg/kg/g 6 hafta

İnhibitör eradikasyonu

1. basamak tedavi

- Prednisolone

1 mg/kg/g 4-6 hafta (%48 yanıt)

- Prednisolone+ siklofosfamid (%70-80 yanıt)

1 mg/kg/g 1-2mg/kg/g 6 hafta

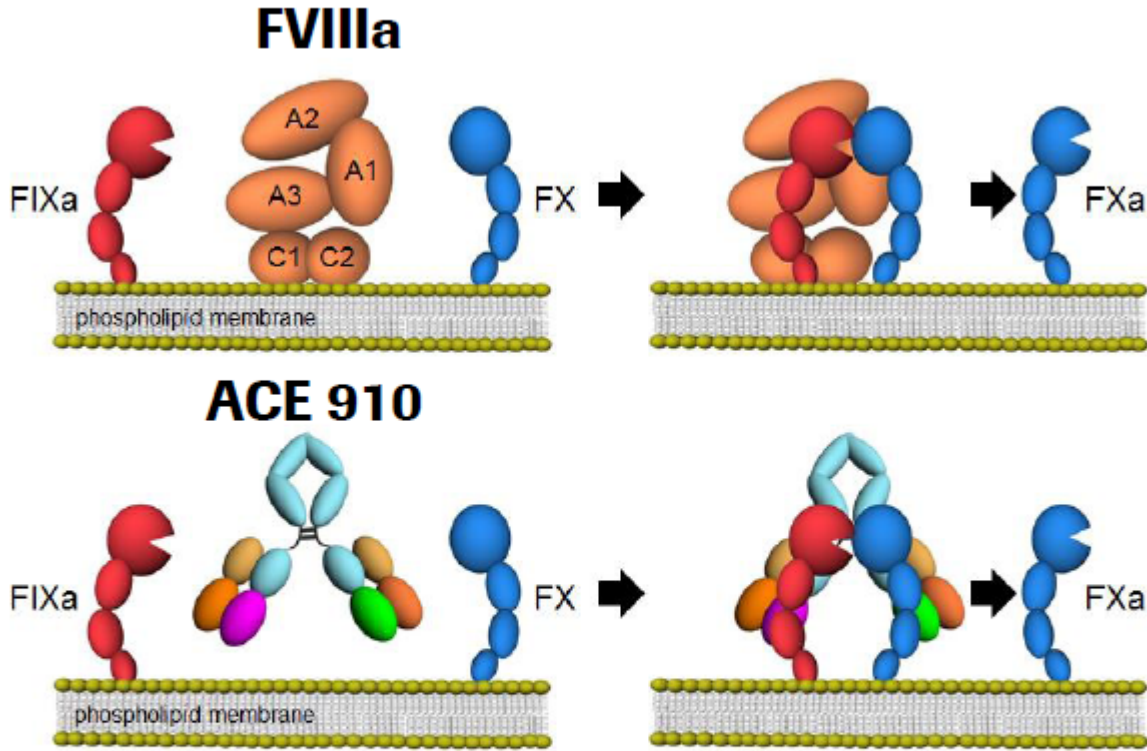
Tedavi cevabı
3-5 hafta içerisinde
FVIII > 50%
İnhibitör < 0,6 BU

İnhibitör eradikasyonu

2. basamak tedavi

- Rituximab
375 mg/m² /4 hafta
- İmmünadsorbsiyon
- İmmün Tolerans
- Yüksek doz IVIG
2g/kg/ 2 gün veya 0,4g/kg/5 gün
- Kalsinörin inhibitörleri
Siklosporin 5mg/kg/g
Takrolimus 0,5 mg/kg/g
- Azotiopirin
100-200mg/g
- Vincristin+Siklofosfamid+Prednisone (CVP)
2mg IV 7mg/kg IV 100mg
1. gün 1. gün 1-5. gün

Yeni geliştirilmekte olan humanize FIXa/FX
bispesifik antikoru ACE 910



1-3 mg/kg sc
Haftalık
enjeksiyon

Kitazawa, Shima, Yoshioka, Hattori . Nature Medicine 2012;18(10):1570,
Sampei, et al. PLoS One 2013;8(2):e57479, Muto, Shima, Hattori . J Thromb
Haemost 2014;12:206

Takip

Hemogram
aPTT
İnhibitör titresi
Faktör VIII aktivitesi

Haftada 2 kez (yatan hasta)
Taburcu olduktan sonra 6
hafta boyunca haftada bir

Komplet remisyon elde edildikten sonra
6 ay boyunca aylık,
sonraki 6 ay 2-3 ayda bir,
sonra 6 ayda bir

Relaps için geçen süre ortalama 7-9 ay, risk %20

Kazanılmış Hemofili A teşhisi	<p>Yeni başlayan spontan kanama, veyea invaziv işlemlerden sonra beklenmeyen kanama durumlarında akla gelmeli. Koagülasyon testleri ile teşhisin doğrulanması:</p> <ul style="list-style-type: none">- PTT uzun, PT normal-Normal plazma ile 2 saat inkübasyon sonrası PTT değerinde düzelme olmaması- faktörVIII düzeyinde azalma- Pozitif FVIII inhibitörü- L upus antikoagülanın dışlanması
Kanama Tedavisi	<ul style="list-style-type: none">• Anlamli kanamaları erken tedavi et rFVIIa / PCC kullan• Subkutan kanamalar sıklıkla kendiliğinden düzelir. Tromboz riskini azaltmak için koservatif yaklaşımı düşün• Diğer koruma önlemleri Kan basıncı ölçümü ve kan alma işlemleri azaltılmalı, acil cerrahi işlemler spesifik merkezlerde yapılmalı
İnhibitör Eradikasyonu	<p>Teşhis konar konmaz immünsüpresif tedavi başlanmalı</p> <ul style="list-style-type: none">• Steroid tek başına veya siklofosfamid ile birlikte• Dirençli vakalarda, rituximab, kalsinörin inhibitörleri, azotiopirin, immün tolerans
Trombotik riskin azaltılması	<ul style="list-style-type: none">•FVIII düzeyi 100IU/dl'nin üzerine çıkar çıkmaz venöz tromboz profleksisi başlanmalıdır.
Takip	<p>En az 12 ay düzenli takip İnvaziv prosedürler öncesi FVIII ve inhibitör düzeyi bakılmalıdır</p>