

Hemofili-B ve Profilaksi

KAAN KAVAKLI

Hemofili-B ile Hemofili-A farklı mı?

- Türkiye -2014 hasta sayıları;
- **HEMOFİLİ-A: 4.369**
- **HEMOFİLİ-B: 819**
- 2015 yılında >5.000 hastamız var.
- **Hemofili-B daha ılımlı bir hastalık mı?**
- Hemofili-B'de daha az mı artropati gelişiyor?
- **Daha mı az ortopedik operasyon gerekiyor?**

Hemofili-B üvey evlat mı?

- **Hemofili-A** “Kraliyet hastalığı”
- **Hemofili-B** “Christmas hastalığı” olarak bilinirken.....
- Tarihi Rus mezarlıklardaki DNA incelemeleri sonucu **Victoria hanedanında** mevcut olan hastalığın aslında **HEMOFİLİ-B** olduğu anlaşıldı.
- Hemofili-B’ye artık **“iade-i itibar”** yapılıyor...

Sorun nerede?

- Aslında **ağır hemofili-A** ve **ağır hemofili-B** aynı oranda artropatiye yol açıyor.
- Ağır hemofili: **FVIII/IX düzeyi < %1** olmalı
- **Hemofili-A'da ağır HA oranı % 50-80** arasında
- **Hemofili-B'de ağır HB oranı % 35-50** arasında
- Her 2 hastalık genel olarak karşılaştırıldığında farklı sonuçlar alınır.
- **Sorun hem laboratuvar hem klinik olarak ağır olan hemofili hastalarında;**
“profilaksinin unutulmaması” gerekiyor...

Ege Hemofili Merkezi deneyimi

- **Int. Dr. Alex Abadir / New York Stoney Brook University**
- “Ege Üniversitesinde 2014 yaz aylarında 2 aylık sürede yaptığı klinik çalışma”
- **Hemofili-A / Hemofili-B ile ilgili tüm parametreler karşılaştırıldı.**

İNHİBİTÖR ORANI ve VİTAL KANAMALAR DIŞINDA FARK BULUNAMADI

- *Yıllık kanama sayıları*
- *Hedef eklem gelişen hasta sayıları*
- *Eklem içi İzotop uygulanan hastalar (Radioizotop Sinovektomi)*
- *Ortopedik major operasyon / protez op. yapılanlar*
- *iliopsoas kanamaları*
- *Eklem skorları ve Radyolojik skorlar.....**FARK YOK !!!***

Hemofili – B > Hemofili-A

(1) **İNHİBİTÖR GELİŞİMİ ANLAMLI OLARAK DÜŞÜK;**

Hemofili-A: 29 (+) (kalıcı inhibitör: 20) (**% 12**)

Hemofili-B: 2 (+) (kalıcı inhibitör: 0) (**% 3**)

(2) **SSS KANAMASI SIKLIĞI AZ DEĞİL (profx. öncesi)**

Hemofili-A: 4 / 239 (% 1.6)

Hemofili-B: 4 / 66 (% 6.0)

**Bu konuda Ulusal THD-Hemofili BAK projesi yapacağız.*

Faktör-IX tedavisi ve profilaksisi için seçenekler

- 20 yıl önce sadece PCC veya TDP kullanma imkanı vardı.
- Daha sonra saf F-IX konsantreleri ardarda Türkiye ilaç piyasasına girdi.
- (Octanine – Berinin – Aimafix - Betafact – Immunine – Nanofact)
- 6 farklı plazma kaynaklı F-IX konsantresi **hem tedavide hem profilakside etkin ve güvenilir** olarak kullanıldı.
- **Kullanılan dozlar: Haftada 2 kez / 30-50 IU/kg.**

Tek rekombinant F-IX konsantresi (BENEFIX)

- 15 yıldır Batı dünyası güvenle kullanıyor...
- Halen Avrupa ülkelerinde ve Batı dünyasında bebek ve çocuklarda profilaksideki ilk seçenek
- USA'da farklı bir **rFIX ve rLA-FIX** çıktı (2014 sonu)
- **TÜRKİYE' de ise Eylül-2014'den beri piyasada**
- Diğer 6 farklı plazma kaynaklı FVIII konsantresiyle **aynı fiyattan** geri ödemesi yapılıyor (**SGK**).
- **Artık Türkiye'de elimizin altındaki bir seçenek...**

**Uluslararası çok merkezli
Faz-3 çalışma;
Hemofili-B'de rF-IX ile
haftada 1 gün profilaksi ile
etkinlik ve güvenilirlik sonuçları**

Kavakli K, Smith S, Kuliczowski K, Korth-Braedly J, You CW, Fuiman J, Zupak-Salek S, Abdul Kerim F, Rendo P.

«Once weekly prophylactic treatment versus on-demand treatment of Nonacog alfa in patients with moderately severe to severe hemophilia-B»

- (1) **ASH-2014 San Fransisco (Poster sunumu):**
- (2) **HAEMOPHILIA Journal** (submitted)(2015)

Çalışma öncesi bilgi birikimi

- Hemofili-A'da profilaksi: haftada 3-4 gün
- **Hemofili-B'de profilaksi: haftada 2 gün**
- **GELECEKTE ÖN PLANA ÇIKACAK OLAN UZUN ETKİLİ FAKTÖRLER İLE;**
- Hemofili-A: Haftada 1 veya 4 günde 1
- **Hemofili-B: Haftada veya 15 günde 1** enjeksiyon
- **HEMOFİLİ-B DE GEN TEDAVİSİ:**
- **TEK ENJEKSİYONLA (F-IX > % 5 / 5 yıldır)(Prof. Nathwani – London-UK).**

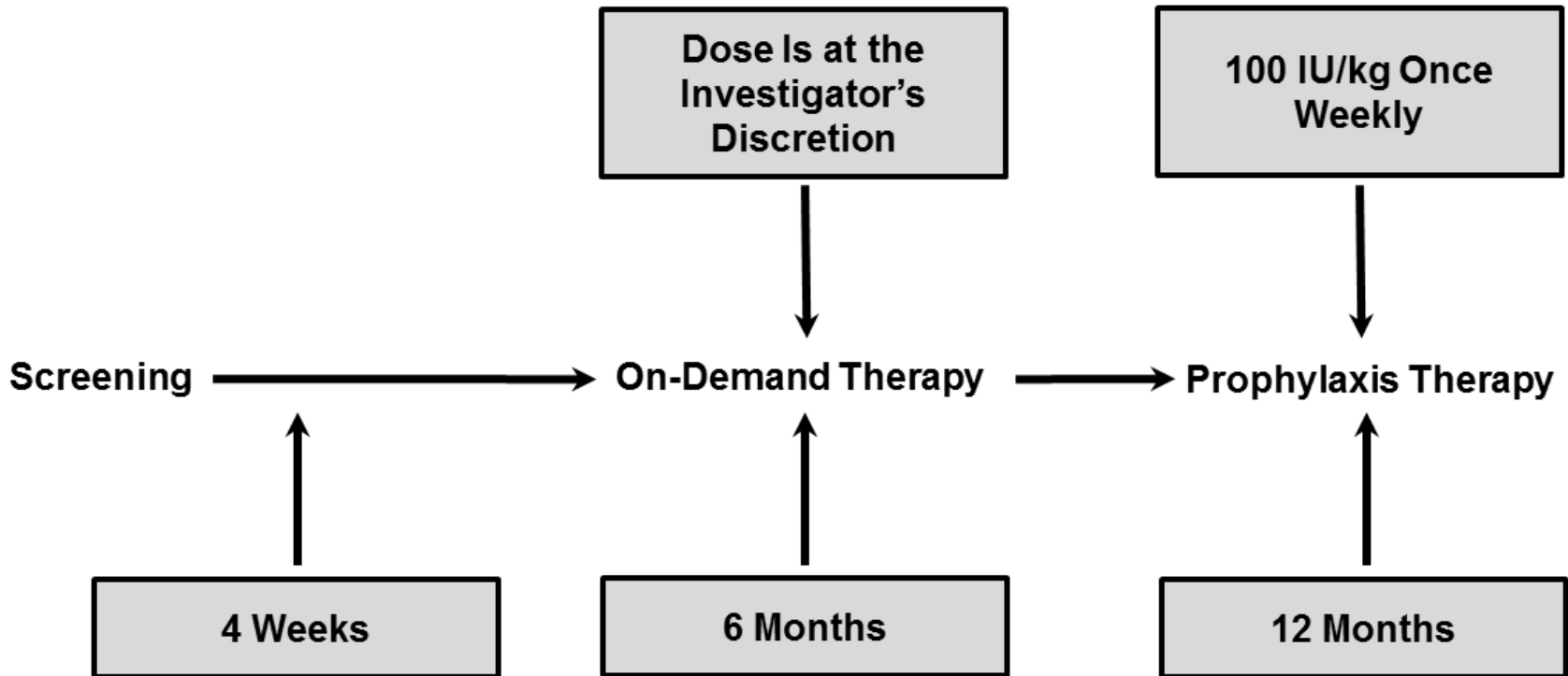
Valentino et al. Hemophilia 2014

- Ağır hemofili-B de tedavi çalışması(Faz-4 çalışma)
- **Episodik ve 2 farklı profilaksi grubu**
- **Profilaksi: 2 X 50 IU/kg veya 1X100 IU/kg**
- Sonuçlar: En sık kanama episodik grupta
- ABR rakamları 2 koruma grubunda farklı değil
- Acaba **haftada 1X100 IU yeterli ve emin mi?**

Yeni çalışmanın inklüzyon ve eksklüzyon kriterleri

- **Profilaksi imkanını henüz bulamamış ağır HB hastaları (F-IX < %2) seçildi;**
- Yılda en az 12 kanama (6'sı eklemdede) olmalı
- **Yaş grubu: 12-65 yaş** arası
- 5 Adölesan (<18 Y); 16 beyaz ve 9 Asyalı
- **Exposure days (>100 ED) ve İnhibitör (-)** olmalı
- Hastaları ile katılan ülkelerde 17 farklı merkez;
- **TÜRKİYE-POLONYA-GÜNEY KORE-HIRVATİSTAN-KANADA-MEKSİKA-MALEZYA**

Çalışma dizaynı



Ülkemizden katılan merkezler

- 1- **Ege – Pediatrik Hematoloji (Koordinatör Merkez)**
(Kaan Kavaklı – Can Balkan – Deniz Yılmaz Karapınar)
- 2- **Gaziantep- Erişkin Hematoloji** (Vahap Okan)
- 3- **Hacettepe – Erişkin Hematoloji** (Salih Aksu)
- 4- **Cerrahpaşa Tıp- Ped. Hematoloji** (Tiraje Celkan)
- 5- **Kayseri – Ped. Hematoloji** (Türkan Patıroğlu)

-
- **Etik Kurulu onayı ve Sağlık bakanlığı izni ile yapıldı.**
 - **Tüm ilaçlar hastalara “ücretsiz” olarak tahsis edildi.**
 - **Kaan Kavakli – INTERNATIONAL PRINCIPAL INVESTIGATOR**

Çalışma Dizaynı

- Faz-3 çok uluslu ve çok merkezli klinik ilaç arařt.
- **Açık etiketli (Benefix kullanımı)**
- **2 aşamalı** klinik çalışma (2011-2014 arasında)
- 32 hasta tarandı ancak **25 hasta tamamladı.**
- **1. aşama: tüm hastalarda 6 aylık kanadıkça tedavi**
- **2. aşama: aynı hastalarda 1 yıl süreli haftada tek doz koruma infüzyonu (profilaksi)**

Her 2 gruptaki ABR oranları

PARAMETRELER	KANADIKÇA TEDAVİ	PROFİLAKSİ (1 x 100)
ELDE EDİLEN ABR değeri Mean (+ SD) Median Range	32.9 ± 17.4 33.6 6 – 69	3.6 ± 4.6* 2.0 0 – 13
SPONTAN KANAMALAR	23.1 ± 17.1 22.4 0 – 54	2.6 ± 4.1 1.0 0 - 13
TRAVMATİK KANAMALAR	9.9 ± 14.5 4.1 0 – 52	1.0 ± 1.6 1.0 0 - 7

P<0.0001 (kanadıkça vs profx)

PK data

- **F- IX:C için (Trough level) (DİP DEĞER)** kan örnekleri; 1. gün / 6. ay / 12.ay'da alındı.
- 25 hastanın 17'sinde örnekler eksiksiz alındı.
- **Rezidüel F-IX aktivitesi** (ilaçtan 7 gün sonraki); “etkinlik” ile uyumlu bulundu.
- **8 / 17 (% 48 hastadaki)**
- **F-IX düzeyleri: >%2 (%2-10)**
- Diğerlerinde < % 2

Kanama Tedavilerinde Benefix ile yanıt oranları

- Tüm çalışmada toplam **507 kanama epizodu**
- **Tek infüzyonla kısa sürede iyileşme** (hem ağrı hem ROM düzelmesi –8 saatte: Mükemmel) **(Mükemmel ve iyi yanıt:): (% 89)**
- **% 82 kanama atağı TEK İNFÜZYONLA düzeldi.**
- (416 / 507 kanama atağı)

Koruma tedavisinde Benefix

- **12 HASTADA (% 48)“SIFIR KANAMA”** GÖZLENDİ.
- 1254 koruyucu “**rutin infüzyon**” uygulandı
- **Koruma gücü eksilmesi (LETE)** saptanmadı;
- Hiçbirisinde **inhibitör gelişmedi**
- Hiçbirisinde **trombo-emboli atağı** gözlenmedi
- Alerjik reaksiyon gözlenmedi.

En sık “spontan” kanama zamanı:

- **Profx. enjeksiyondan sonraki 5.- 6. günlerde (% 23)**
- **ve sonra 2.-5. günlerde (% 22);**
- **En az kanama olan süreç: ilk 1. ve 2. günlerde**

Benefix ile AE raporları

- Hastaların % 20 sinde (n=5) SAE tanımlandı;
- Toplamda 6 farklı SAE
- **Kan basıncı azalması (ılımlı) (Epizodik td. Sırasında)**
- Ağrı ile hastane yatışı
- Suçiçeği nedeniyle yatış
- Lipoma tanısı
- Nefrolitiazis (1 olguda 2 kez)
- **İLAÇLA İLGİLİ OLABİLECEK SADECE 1 ADET**
- **1 saat sonra tam düzelme ve Benefix td. devam**

100 IU/kg absürd bir doz mu?

- **% 100 faktör düzeyine ulaşmanın formülü;**
- **HEMOFİLİ-A hastası için Kg X 50**
- (ulaşılmak istenen düzeyin yarısı ile çarpılır)
- (50 kg bir çocuk **2.500 IU FVIII** almalıdır)

- **HEMOFİLİ-B hastası için kg X 100**
- (ulaşılmak istenen düzey ile aynı rakamla çarp)
- (50 kg hastada ; % 100 düzeye ulaşmak için; **5.000 IU**)
- Bunun nedeni: **Damar dışına çıkan F-IX (% 50)**
- **100 IU / kg supra-fizyolojik ve yüksek doz değil.**

Ekstra-vasküler komponent

- Faktör VIII'in aksine **Faktör-IX'da damar dışına çıkan faktör miktarı çok üst düzeyde (% 50)**
- Ölçümü yapılamayan bu damar dışı proteinin de eklem ve kas bölgesine yol aldığı ve mevcut sinovite olumlu katkı yaptığı düşünülüyor.
- Klinik kanıtlara örnek: (Faktör VIIa profilaksisi)

Haftada 1 yaklaşımı aslında hiç yabancı değil

- Zaten hemofili-A da da **önceleri haftada 1 başlayıp** bazen aylar bazen yıllar sonra haftada 2 veya 3'e geçiş yapıyoruz.
- Özellikle **profilaksisini aksatan adölesan çocuklara ve genç erişkinlere** zaten günlük pratikte de (hemofili-A ve hemofili-B'de) **HAFTADA 1 kullanımı** gözlüyoruz. “**Hiç olmazsa haftada 1 yapsın sorun yaşarsa ek doz yapsın...**”
- Zaten **haftalık 4.500 IU** tek doz verme şansı var.

Yeni tanı bebeklere ve PUP grubuna önermiyoruz

- **PUP grubu (ilk 50 ED) içinde;**
- İnhibitör riski her ne kadar çok düşük olsa da;
- İnhibitör (+) olan hastalarda allerji ve anaflaksi riski var.
- **Bu nedenle allerji öyküsü olmayan ve 50 ED tamamlamış büyük çocuklardan itibaren tavsiye edilebilir.**

**SONUÇ: Benefix ile
haftada 1 uygulama fizibl görünüyor.**

- **Benefix (r F-IX)**
- **Haftada 1 kez**
- **100 IU/kg'dan uygulanan koruma uygulaması**
- **Hem etkin**
- **Hem güvenilir**
- **Hem de maliyet artımı olmadan**
- **Daha kolay uygulanabilecek bir rejim**
- **Bazı hastalarımızda (adölesan) yararlı olabilir.**