



# Zabiegi operacyjne u pacjentów otrzymujących lek Hemlibra

---

Krzysztof Chojnowski  
Zakład Zaburzeń Hemostazy UM w Łodzi

Hemlibra w Praktyce Klinicznej  
Warszawa 22-23.03.2019



Oświadczam, że współpracowałem  
w zakresie wygłaszania wykładów i/lub udziału w kongresach z firmami  
Amgen, GSK, NovoNordisk, Shire, CSL Behring, Novartis Poland

# Zabiegi chirurgiczne u pacjentów z hemofilią

## Zasady ogólne

- Zabiegi operacyjne u chorych na hemofilię powinny być przeprowadzone w HTC lub HCTC, które mają dostęp do odpowiednich koncentratów czynników krzepnięcia i odpowiednią bazę laboratoryjną.
- Przed operacją należy zawsze przeprowadzić badanie w kierunku inhibitora FVIII lub FIX.
- Zabiegi chirurgiczne u pacjentów z hemofilią powikłaną inhibitorem są obarczone dużym ryzykiem krwawień.
- Dlatego decyzję o przeprowadzeniu efektywnego zabiegu chirurgicznego w tej grupie pacjentów powinien podejmować hematolog doświadczony w leczeniu chorych na wrodzone skazy krwotoczne,
- opiekę nad pacjentem w okresie okołoperacyjnym powinien sprawować zespół lekarsko-pielęgniarski z ośrodka leczenia chorych na hemofilię lub z ośrodka chirurgicznego, który pozostaje w stałym kontakcie ośrodkiem leczenia chorych na hemofilię.

Windyga J i wsp. *Acta Haematol Pol* 2016,47,86-114

Windyga J i wsp. *Acta Haematol Pol* 2017,48,137-59

**Doświadczenia związane z zabiegami chirurgicznymi w dwóch wieloośrodkowych badaniach fazy III prowadzonych metodą otwartej próby, oceniających stosowanie emicizumabu u chorych na hemofilię typu A, u których występują inhibitory (HAVEN 1 i HAVEN 2)  
Blood 2017,130,89**

Rebecca Kruse-Jarres, Michael U. Callaghan, Stacy E. Croteau, Victor Jiménez-Yuste, Liane Khoo, Ri Liesner, Tadashi Matsushita, Michael Recht, Guy Young, Tiffany Chang, Christophe Dhalluin, Yunming Mu, Jin Xu, Jenny Devenport, Richard H. Ko, Paul G. Solari, Johannes Oldenburg

<sup>1</sup>Washington Center for Bleeding Disorders at BloodWorks Northwest, University of Washington, Seattle, WA, USA; <sup>2</sup>Children's Hospital of Michigan, Detroit Medical Center, Detroit, MI, USA; <sup>3</sup>Boston Children's Hospital, Boston, MA, USA; <sup>4</sup>La Paz University Hospital, Madryt, Hiszpania; <sup>5</sup>Royal Prince Alfred Hospital, Sydney, Australia; <sup>6</sup>Great Ormond Street Hospital for Children NHS Trust, Londyn, UK; <sup>7</sup>Nagoya University, Nagoya, Showa-ku, Japonia; <sup>8</sup>Oregon Health & Science University, Portland, OR, USA; <sup>9</sup>Children's Hospital Los Angeles, University of Southern California Keck School of Medicine, Los Angeles, CA, USA; <sup>10</sup>Genentech, Inc., South San Francisco, CA, USA; <sup>11</sup>F. Hoffmann-La Roche Ltd, Bazylea, Szwajcaria; <sup>12</sup>Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Niemcy

# Cele analizy

Przedstawienie doświadczeń związanych z zabiegami chirurgicznymi w badaniach HAVEN 1\* i HAVEN 2†

- Rodzaje i częstość wykonywania zabiegów chirurgicznych
- Liczba zabiegów chirurgicznych, w przypadku których stosowano profilaktycznie BPA, w porównaniu z zabiegami, w przypadku których nie stosowano profilaktyki
- Liczba krwawień związanych z zabiegami chirurgicznymi, w przypadku których stosowano profilaktycznie BPA, w porównaniu z zabiegami, w przypadku których nie stosowano profilaktyki
- Szczegółowe dane dotyczące krwawień okołozabiegowych, w tym dawki BPA podawane w celu opanowania krwawienia

Krwawienia zgłaszano w ograniczonym zakresie – „wystąpiło” lub „nie wystąpiło”

- Informacje na temat odpowiedzi hemostatycznej w przypadku zabiegów chirurgicznych<sup>1</sup> nie były dostępne, ponieważ w badaniu nie gromadzono danych dotyczących ustąpienia krwawienia

\*Zakończenie zbierania danych: 21 kwietnia 2017 r. †Zakończenie zbierania danych: 8 maja 2017 r.

1. Blanchette VS i wsp. Subcommittee on Factor VIII, Factor IX and Rare Coagulation Disorders of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Hemostasis. J Thromb Haemost 2014;12:1935–9

# Kryteria dotyczące zabiegów chirurgicznych w badaniach HAVEN 1 i HAVEN 2

- Pacjenci oczekujący na planowe zabiegi chirurgiczne, z wyjątkiem małych zabiegów, byli wyłączani z obu badań.
- Nieplanowe pilne zabiegi chirurgiczne oraz małe zabiegi były wykonywane u pacjentów przyjmujących emicizumab.
- Postępowanie okołoperacyjne zależało od decyzji badacza podejmowanej na podstawie indywidualnej oceny klinicznej, nie obowiązywały konkretne wytyczne (zgodne z protokołem) w sprawie leczenia operacyjnego.
- Wytyczne dotyczące dawkowania BPA opracowane w trakcie badań nie zostały opracowane pod kątem zabiegów chirurgicznych, ale odnosiły się do stosowania BPA z dowolnego powodu<sup>1</sup>.

1. Callaghan MU i wsp. Use of Bypassing Agents Prior to and Post Bypassing Agent Dosing Guidance During Emicizumab Prophylaxis: Analyses from the HAVEN 1 Study Title. Przedstawiono: 59. doroczny zjazd Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego (ASH) w Atlancie w stanie Georgia (USA) w dniach 9–12 grudnia 2017 r. Plakat 3668.

**Table 1.** Definitions for major and minor surgeries\*.

	Major surgery <sup>†</sup>	Minor surgery
Definition	An invasive operative procedure where one or more of the following occurred: <ul style="list-style-type: none"> <li>• A body cavity was entered</li> <li>• A mesenchymal barrier was crossed</li> <li>• A fascial plane was opened</li> <li>• An organ was removed</li> <li>• Normal anatomy was operatively altered</li> </ul>	An invasive operative procedure in which only skin, mucous membranes, or superficial connective tissue was manipulated
Expected duration of surgery-related FVIII treatment	At least 7 days including the day of surgery <sup>‡</sup>	Less than 7 days including the day of surgery
Treatment	Bolus injection or continuous infusion	Bolus injection
Dose level	Dosing was determined by the investigator based on the local practice. The protocols recommended to aim for FVIII trough levels above 0.50 IU mL <sup>-1</sup> from the day of surgery through day 7 post surgery	Dosing determined by the investigator based on the local practice

\*The decision on whether a surgery was a minor or a major surgery was taken before the surgery was performed. Thus, in a few examples the criteria for treatment duration of major surgeries (at least 7 days) and minor surgeries (less than 7 days) do not apply. More details were collected for major surgeries, and the surgeries were therefore not reclassified based on the duration.

<sup>†</sup>Major surgery was not allowed in the paediatric trial (guardian™ 3).

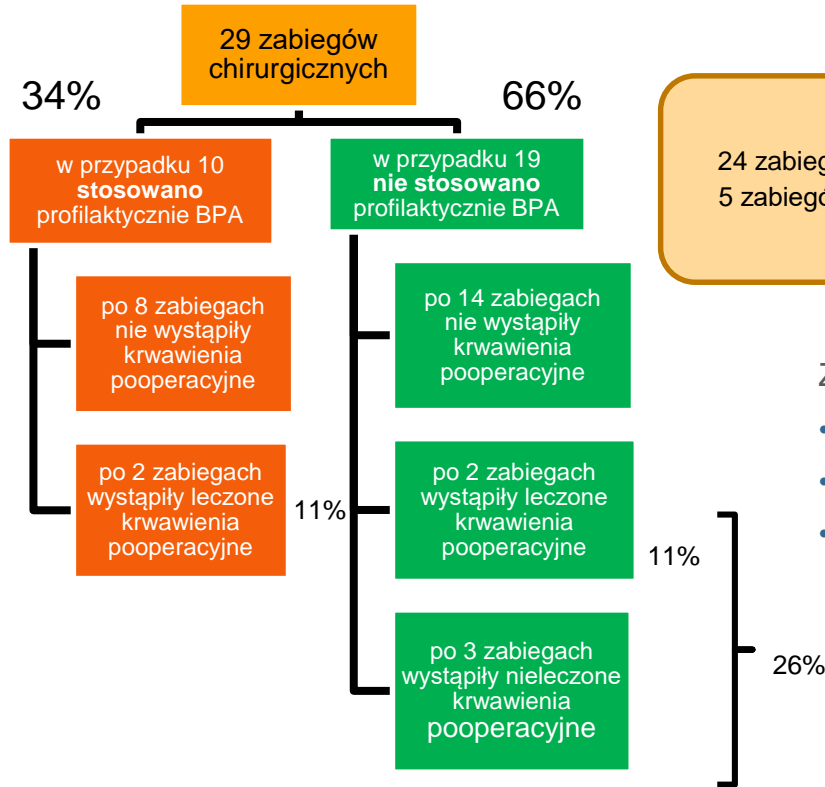
<sup>‡</sup>Patients receiving bolus injections could be discharged before day 7 post surgery, but were to have daily assessments at least until that day.

# Pacjenci poddawani zabiegom chirurgicznym- dane demograficzne i początkowa charakterystyka

Parametr	HAVEN 1 N = 17	HAVEN 2 N = 5	Ogółem N = 22
Mediana (zakres) wieku (lata)	20,0 (12–75)	11,0 (3–12)	14,5 (3–75)
Postać hemofilii na początku badania, n (%)			
Łagodna	1 (5,9)	0	1 (4,6)
Umiarkowana	1 (5,9)	0	1 (4,6)
Ciężka	15 (88,2)	5 (100,0)	20 (90,9)
Mediana (zakres) liczby krwawień w okresie 24 tyg. poprzedzających włączenie do badania	12 (3–180)	5 (3–12)	11 (3–180)



# Wszystkie zabiegi chirurgiczne

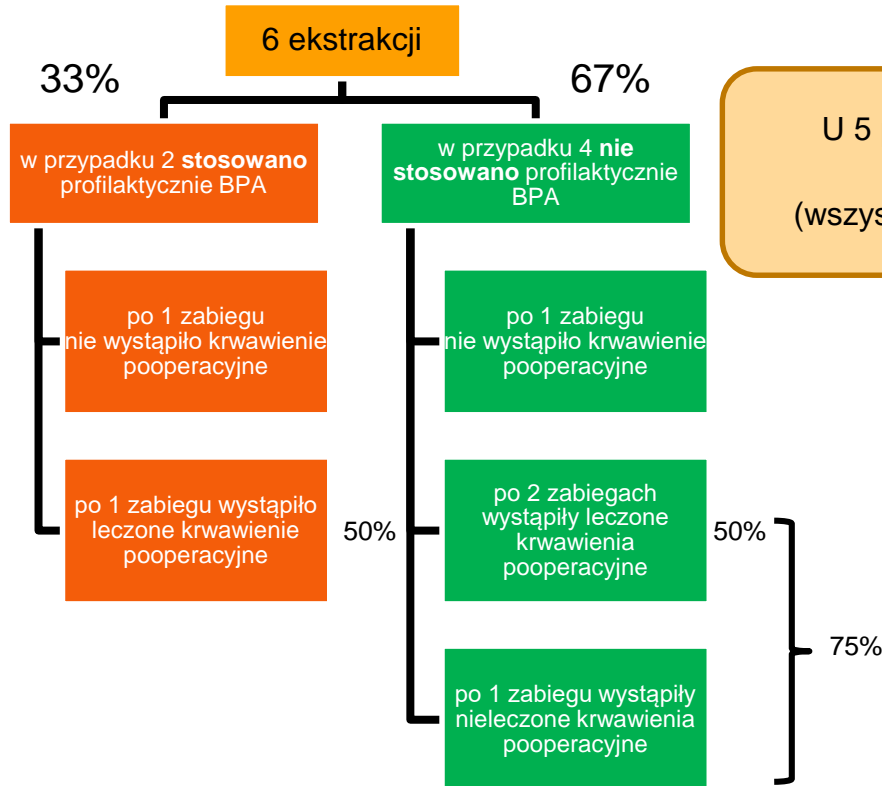


24 zabiegi u 17 pacjentów w badaniu HAVEN 1  
5 zabiegów u 5 pacjentów w badaniu HAVEN 2

## Zabiegi chirurgiczne:

- ekstrakcja zęba (6)
- zabiegi związane z CVAD (13)
- inne (10) w tym 2 duże i 8 małych zabiegów

# Ekstrakcje zęba

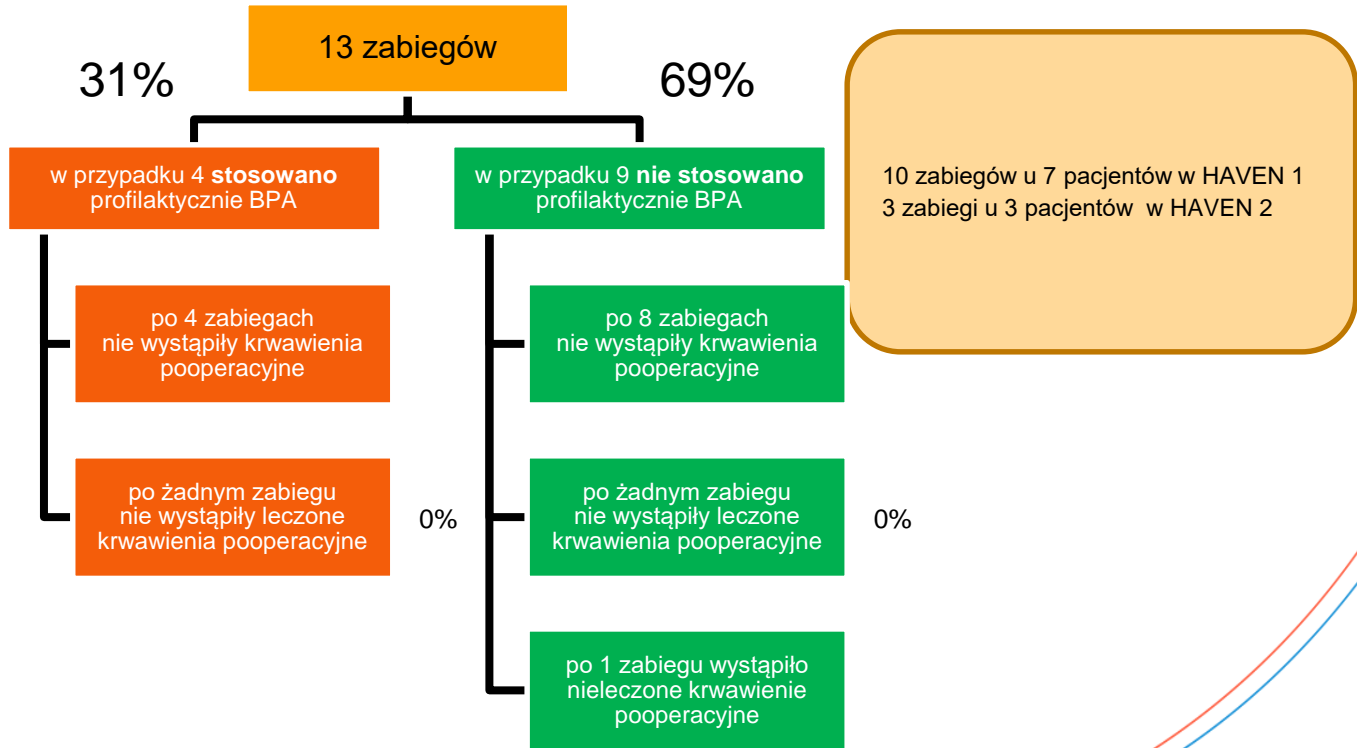


U 5 pacjentów wykonano 6 ekstrakcji zęba (wszyscy w badaniu HAVEN 1)

Leki antyfibrynolityczne stosowano w przypadku:

- 1 ekstrakcji, w przypadku której stosowano profilaktycznie BPA, po której wystąpiło 1 leczone krwawienie pooperacyjne
- 3 ekstrakcji, w przypadku których nie stosowano profilaktycznie BPA, po których wystąpiły 2 leczone krwawienia pooperacyjne

# Założenie, wymiana lub usunięcie CVAD



CVAD – cewnik dożylny do wkłucia centralnego (ang. *central venous access device*).

## Inne zabiegi

9 pacjentów przeszło  
10 innych zabiegów

8 zabiegów u 7 pacjentów w badaniu HAVEN 1  
2 zabiegi u 2 pacjentów w badaniu HAVEN 2

### **Artroskopia/synowektomia/oczyszczenie zesztywniałego stawu i chondroplastyka kolana prawego**

- 12-letni uczestnik badania HAVEN 1
- Profilaktyczne podanie rFVIIa w dniu zabiegu chirurgicznego oraz dzień po zabiegu (łącznie dawka 1016 µg/kg)
- 1 krwawienie pooperacyjne leczone rFVIIa (łącznie skumulowana dawka podana w okresie 15 dni po zabiegu 3326,3 µg/kg)

### **Laparoskopowe usunięcie wyrostka robaczkowego**

- 12-letni uczestnik badania HAVEN 2
- Profilaktyczne podanie aPCC (2250 j., 49,8 j./kg) dzień przed zabiegiem chirurgicznym
- Nie wystąpiły krwawienia pooperacyjne

# Postępowanie w krwawieniach pooperacyjnych

W przypadku 7 na 29 zabiegów chirurgicznych wystąpiło krwawienie pooperacyjne

	Ekstrakcje siekacza	Próchnica trzonowca/trzonowca mlecznego*	Ekstrakcja 2 trzonowców	Synowektomia kolana prawego†
Nr identyfikacyjny pacjenta	29884-#1	29884-#2	29884-#3	29884-#4
Profilaktyczne podanie BPA (T/N)	N	T	N	T
Profilaktyczne podanie rFVIIa				
Skumulowana dawka/zabieg chirurgiczny, µg/kg	0	107	0	1016
Liczba wlewów	0	1	0	11
Krwawienia pooperacyjne, n	1	1	2	1
rFVIIa w leczeniu krwawień związanych z zabiegami chirurgicznymi				
Skumulowana dawka/zabieg chirurgiczny, µg/kg	348	325	164	3326
Liczba wlewów	4	3	2	40

- w przypadku 3 krwawień nie zastosowano leczenia
- w przypadku 4 zastosowano rFVIIa
- w żadnym przypadku nie zastosowano aPCC

\*Odontektomia †Artrioskopia, synowektomia, oczyszczenie zesztyniałego stawu i chondroplastyka N – nie; T – tak.

# Wnioski

- 22 na 173 uczestników badań HAVEN 1 i 2 przeszło zabieg chirurgiczny (29 zabiegów).
- W większości przypadków były to małe zabiegi (27/29).
- W przypadku 19 z 29 zabiegów chirurgicznych nie stosowano profilaktycznie BPA:
  - po 2 zabiegach wystąpiły krwawienia pooperacyjne wymagające leczenia
  - wystąpiło jedno SAE (niedokrwistość z niedoboru żelaza)
  - nie odnotowano innych AE związanych z tymi zabiegami

W przypadku 10/29 zabiegów stosowano profilaktycznie BPA

- Tylko po 2 zabiegach wystąpiły krwawienia pooperacyjne, w obu stosowano BPA

**U pacjentów z hemofilią powikłaną inhibitorem leczonych emicizumabem większość małych zabiegów chirurgicznych, zwłaszcza dotyczących wklucia centralnego, może być przeprowadzona bez profilaktycznej osłony BPA**

# Zabiegi chirurgiczne u chorych na hemofilię typu A, u których nie występują inhibitory, leczonych emicizumabem – doświadczenia uzyskane w badaniu HAVEN 3

Elena Santagostino, Aric Parnes, Christophe Dhalluin, Johannes Oldenburg, Markus Niggli, Thierry Lambert, Christine Kempton, Richard H. Ko, Jung Woo Han, Tomasz Wozny, Ido Paz-Priel, Gallia G. Levy, Johnny Mahlangu

<sup>1</sup>Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Mediolan, Włochy; <sup>2</sup>Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, USA;

<sup>3</sup>F. Hoffmann-La Roche Ltd, Bazylea, Szwajcaria; <sup>4</sup>University Clinic Bonn, Bonn, Niemcy; <sup>5</sup>Haemophilia Care Centre, Bicêtre AP-HP Hospital and Faculté de Médecine Paris XI, Paryż, Francja; <sup>6</sup>Department of Hematology and Medical Oncology, Emory University School of Medicine, Atlanta, GA, USA;

<sup>7</sup>Genentech Inc., South San Francisco, CA, USA; <sup>8</sup>Yonsei University College of Medicine, Seul, Korea Południowa; <sup>9</sup>Department of Specialist Health Care Alwamed, Poznań, Polska; <sup>10</sup>University of the Witwatersrand and NHLS, Johannesburg, RPA

# Cele analizy

Przedstawienie doświadczeń związanych z zabiegami chirurgicznymi w badaniu HAVEN 3

- Rodzaj i liczba wykonanych zabiegów
- Okołooperacyjne stosowanie FVIII
- Występowanie krwawień lub zdarzeń niepożądanych związanych z zabiegiem chirurgicznym



## Metody – zabiegi chirurgiczne w badaniu HAVEN 3

- Wyłączono pacjentów oczekujących na planowe duże zabiegi chirurgiczne (dopuszczano małe zabiegi).
- Stosowanie emicizumabu kontynuowano w okresie okołoperacyjnym, a wszyscy pacjenci poddani zabiegom kontynuowali udział w badaniu.
- Okołoperacyjne stosowanie FVIII lub leków antyfibrynolitycznych zależało od badaczy.
- Szczegółowe informacje na temat zabiegów, stosowania FVIII, występowania zdarzeń niepożądanych i krwawień dla celów analizy gromadzono prospektywnie.
- Zabiegi podzielono na dwie kategorie: małe lub duże.
- Jeden pacjent, u którego wykonano 90 małych zabiegów związanych z dużym guzem rzekomym przestrzeni zaotrzewnowej, został wyłączony z analizy głównej; został on opisany osobno.

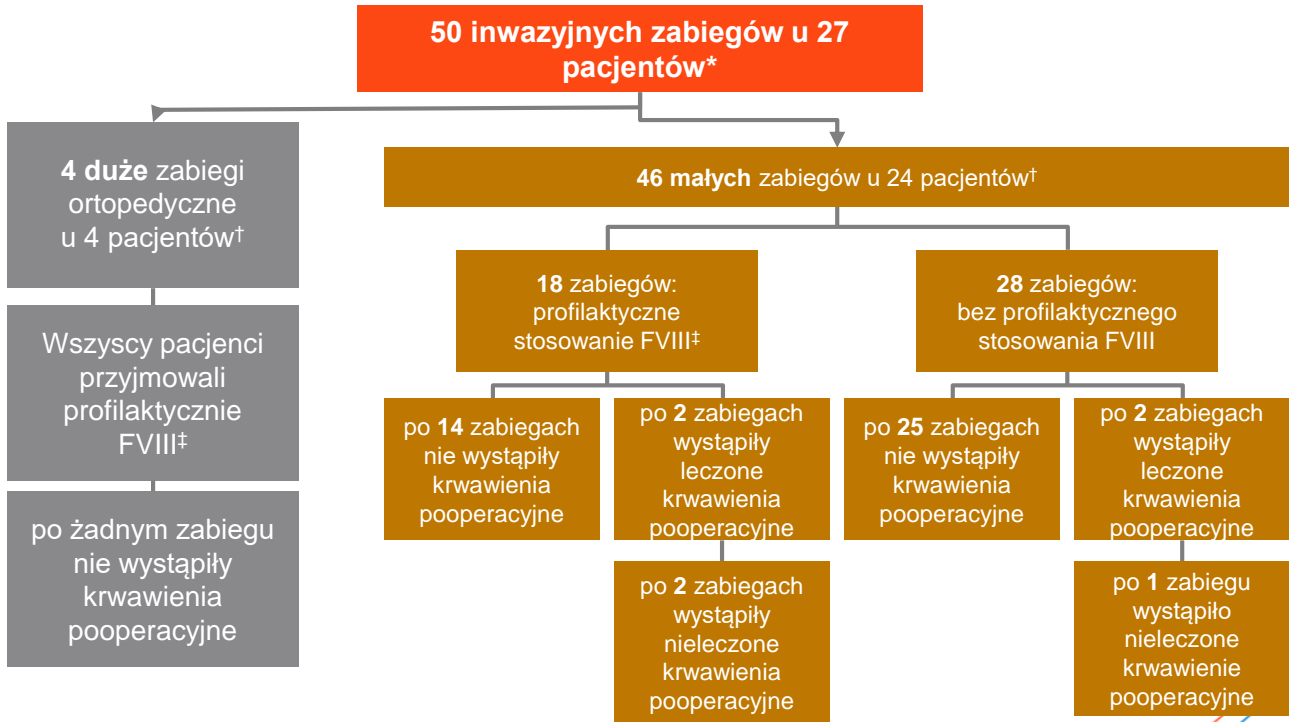
# Charakterystyka pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym

Spośród 134 pacjentów\* przyjmujących emicizumab (grupa kontrolna C została wyłączona†), 27 pacjentów, którzy przeszli zabiegi chirurgiczne, ujęto w analizie zabiegów i opisano poniżej.

Parametr	Pacjenci, którzy przeszli zabiegi chirurgiczne N = 27
Mediana czasu ekspozycji (zakres), tygodnie	56,1 (24–70)
Pacjenci po 1 zabiegu chirurgicznym, n	16
Pacjenci po 2 zabiegach chirurgicznych, n	6
Pacjenci po > 2 zabiegach chirurgicznych, n	5
Mediana wieku (zakres), lata	46 (20–65)
<b>W okresie 24 tygodni poprzedzających włączenie do badania:</b>	
Pacjenci leczeni „na żądanie”, n (%)	15‡ (55,6)
Pacjenci leczeni profilaktycznie, n (%)	14‡ (51,9)
Mediana (zakres) liczby krwawień	9,0 (0–84)

\*W przypadku pacjentów przypisanych do przyjmowania emicizumabu od początku badania (grupy A, B i D, n = 134), mediana ekspozycji wyniosła 50,6 tygodnia (zakres 6–70), a mediana wieku – 38 lat (zakres 13–77). †Zaden pacjent w grupie C nie przeszedł zabiegu chirurgicznego. ‡Dwaj pacjenci zostali wymienieni jako przyjmujący FVIII zarówno epizodycznie, jak i profilaktycznie. Zakończenie zbierania danych: 7 lutego 2018 r.

# Wszystkie zabiegi chirurgiczne



\*Jeden pacjent z dużym guzem rzekomym przestrzeni zaotrzewnowej, który wymagał 90 drobnych zabiegów, został wyłączony z tego opisu.

†Jeden pacjent przeszedł zarówno drobne, jak i poważny zabieg. ‡Przyjmowali profilaktyczne okołoooperacyjne dawki FVIII. Zakończenie zbierania danych: 7 lutego 2018 r.

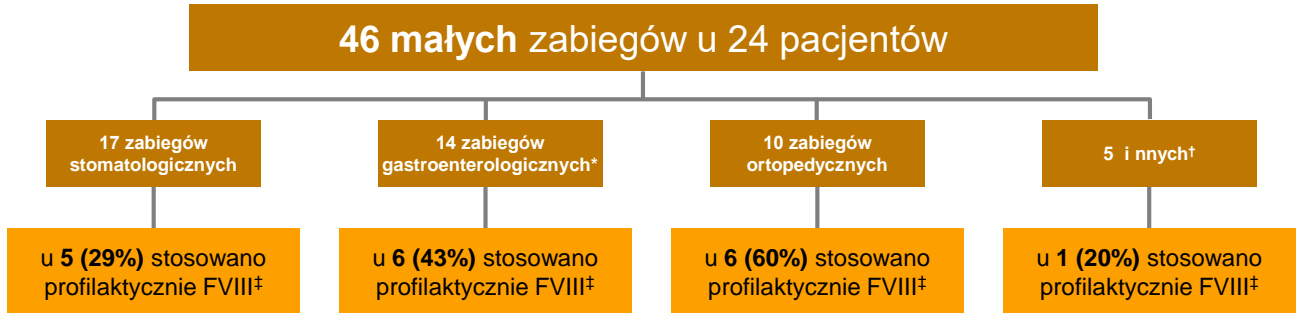
# Poważne zabiegi

	Artroskopowa synowektomia kolana	Naprawa naderwanego mięśnia dwugłowego uda	Całkowita artroplastyka stawu skokowego	Całkowita wymiana stawu biodrowego
<b>FVIII w leczeniu</b>	Krótko działający	Krótko działający	Krótko działający	Długo działający
<b>Dawka FVIII j.m./kg</b>				
Tylko przedoperacyjnie	55	42	66	57
Skumulowana dawka do 2 dni po zabiegu	55	99	187	200
Skumulowana dawka do 7 dni po zabiegu	55	225	330	522
Ogółem okołozabiegowo	55	324	462	943
Liczba dawek w pierwszych 7 dniach po zabiegu, n	–	10	12	24
Hospitalizacja, dni	3	2	5	16
Dodatkowy lek	–	LMWH	Lek antyfibrynolityczny	–

W okresie pooperacyjnym profilaktyczne podawanie FVIII we wlewie stosowano u trzech pacjentów przez 14–18 dni. U żadnego pacjenta, który przeszedł poważny zabieg, nie wystąpiło krwawienie pooperacyjne.

# Małe zabiegi

## Okołooperacyjne podawanie koncentratu FVIII



Stosowanie FVIII w związku z małymi zabiegami§	
<b>Mediana (IQR) skumulowanej dawki FVIII na zabieg, j.m./kg</b>	30 (22–56)
<b>Czas stosowania FVIII na zabieg</b>	
≤ 24h	14
24–48h	2
> 72h	2
<b>Mediana (IQR) liczby dawek na zabieg, n</b>	1 (1–3)
<b>Zakres</b>	1–8

- Krótko działający FVIII stosowano w związku z 16/18 zabiegów, w przypadku których profilaktycznie podawano FVIII.
- Lek antyfibrynolityczny był stosowany w związku z 11 zabiegami u siedmiu pacjentów.
  - W przypadku dwóch zabiegów (stomatologicznego i innego) u dwóch pacjentów przedoperacyjnie podawano też FVIII.
  - W przypadku jednego zabiegu (gastroenterologicznego) pooperacyjnie podawano też FVIII.

\*Esosfagogastroduodenoskopia lub kolonoskopia. †Inne zabiegi to zabiegi inne niż stomatologiczne, gastroenterologiczne lub ortopedyczne. ‡Przyjmowali profilaktyczne okołooperacyjne dawki FVIII. §Z wyjątkiem dawek FVIII stosowanych w leczeniu krwawień pooperacyjnych. Zakończenie zbierania danych: 7 lutego 2018 r.

## Guz rzekomy przestrzeni zaotrzewnowej

W okresie 300 dni pacjent przeszedł ponad 90 małych zabiegów związanych z guzem rzekomym, przed każdym zabiegiem profilaktycznie podawano FVIII:

Rodzaj zabiegu	Liczba zabiegów
Założenie drenu do drenażu przezskórnego	4
Usunięcie drenu do drenażu przezskórnego	4
Irygacja drenu do drenażu przezskórnego	54
Irygacja rany, przetoka	30
Aspiracja igłowa	2

Łącznie podano **2782,5** j.m./kg FVIII

Mediana (IQR) profilaktycznej dawki FVIII  
**24,45** (24,10–24,63) j.m./kg

## Guz rzekomy przestrzeni zaotrzewnowej

W okresie 300 dni pacjent przeszedł ponad 90 małych zabiegów związanych z guzem rzekomym, przed każdym zabiegiem profilaktycznie podawano FVIII:

Rodzaj zabiegu	Liczba zabiegów
Założenie drenu do drenażu przezskórnego	4
Usunięcie drenu do drenażu przezskórnego	4
Irygacja drenu do drenażu przezskórnego	54
Irygacja rany, przetoka	30
Aspiracja igłowa	2

Łącznie podano **2782,5** j.m./kg FVIII.

Mediana (IQR)profilaktycznej dawki FVIII  
**24,45** (24,10–24,63) j.m./kg

# Wnioski

- W badaniu HAVEN 3 bezpiecznie przeprowadzono cztery duże zabiegi chirurgiczne i 46 małych zabiegów chirurgicznych u chorych na hemofilię A bez inhibitora, którzy profilaktycznie przyjmowali emicizumab.
- W przypadku większości małych zabiegów nie stosowano lub tylko w ograniczonym zakresie stosowano koncentrat FVIII.
- Pooperacyjne krwawienia kontrolowano, stosując koncentrat FVIII w ograniczonym zakresie.
- Cztery duże zabiegi ortopedyczne wykonano w osłonie koncentratu FVIII, bez krwawień.
- Nie odnotowano przypadków zgonu, zakrzepicy, mikroangiopatii zakrzepowej, niebezpiecznego krwawienia czy wystąpienia inhibitora *de novo*.



# Recommendations on surgical management with emicizumab MASAC Document #255

- Zabiegi operacyjne należy przeprowadzać w Ośrodkach dysponujących odpowiednim doświadczeniem i dostępem do badań laboratoryjnych umożliwiających monitorowanie działania stosowanych leków hemostatycznych
- . Planowe zabiegi chirurgiczne powinny być wykonywane w czasie leczenia podtrzymującego emicizumabem (po zakończeniu fazy nasycania lekiem).
- Emicizumab w monoterapii nie zapewnia hemostazy przy dużych zabiegach, w których stężenie deficytowego czynnika należy utrzymywać w granicach normy przez odpowiednio długi czas.
- Sposoby monitorowania i kontroli krwawień oraz dostęp do testów laboratoryjnych dla monitorowania terapii ( np. oznaczenie aktywności czVIII metodą chromogenną) są bardzo ważną składową planu postępowania
- Dla zapewnienia hemostazy u pacjentów poddanych dużym zabiegom lekarz prowadzący podejmuje decyzje o przed i pooperacyjnym stosowaniu rFVIIa lub FVIII. Dalsze badania i gromadzenie doświadczeń są konieczne do opracowania standardów postępowania w różnych procedurach chirurgicznych
- Lekarze muszą mieć świadomość, że krwawienia związane z procedurami chirurgicznymi u chorych na hemofilię stanowią znacznie większe zagrożenie dla zdrowia i życia niż powikłania zakrzepowe po zabiegach.

# Dziękuję za uwagę!

*krzysztof.chojnowski@umed.lodz.pl*