

Moderná terapia hemofílie A

MUDr. Ivana Plameňová , PhD.

UN Martin Klinika hematológie a transfuziológie

Hemofília A je vzácna dedičná choroba spôsobená kvantitatívnym alebo kvalitatívnym nedostatkom koagulačného faktora VIII (FVIII), ktorá sa klinicky prejavuje zvýšeným sklonom ku krvácaniu.

Hemofília A je najčastejšou vrodenou koagulopatiou a predstavuje 85 % všetkých krvácavých chorôb spôsobených vrodeným defektom koagulačného faktora. Incidencia hemofílie A je 6/100 000 obyvateľov, rasová predispozícia nebola zistená.

Dedičnosť hemofílie je recesívna, viazaná na chromozóm X. Z toho vyplýva, že postihnutí sú len muži, ženy s postihnutým chromozómom X sú prenášačky ochorenia a môžu mať zvýšené riziko krvácania pri poklese hladiny FVIII < 25 %. Asi v 30 % prípadov je rodinná anamnéza negatívna, ide o mutáciu „de novo“. Hladina FVIII a klinický priebeh ochorenia závisia od typu genetického postihnutia a u členov jednej rodiny bývajú rovnaké. Typickým génovým defektom pre hemofíliu A ťažkého stupňa je inverzia v intróne 22, ďalej sa môžu vyskytovať veľké a malé delécie, prestavby génov či bodové mutácie. V dôsledku deficitu FVIII a nedostatočnej aktivácie faktora X sa netvorí v dostatočnom množstve trombín, ktorý zabezpečuje premenu fibrinogénu na fibrín. Vznikajúca definitívna hemostatická zátka je preto nedostatočná, aby zastavila krvácanie.

Závažnosť klinických prejavov koreluje so stupňom defektu koagulačného faktora. Podľa aktivity FVIII v plazme rozlišujeme hemofíliu na ťažkú (FVIII $\leq$ 1 %), stredne ťažkú (FVIII > 1 až < 5 %) a ľahkú formu (FVIII $\geq$ 5 % až < 15 %). Približne 50 % pacientov má ťažkú, 25 % stredne ťažkú a 25 % ľahkú stupeň ochorenia. U ťažkého hemofilika sa vyskytujú krvácavé príhody už v prvom roku života, keď dieťa začne chodiť, niekedy je už pri pôrode zjavné krvácanie z pupočníka alebo nápadne veľký popôrodný hematóm. Typické sú spontánne krvácavé prejavy s lokalizáciou krvácania do „cieľového“ kĺbu (členkové, kolenné, bedrové, lakťové, ramenné), čo sa prejavuje bolesťou s opuchom, zateplením kože bez začervenania a obmedzením pohyblivosti. V dôsledku opakovaných krvácaní do pohybového aparátu dochádza k trvalému poškodeniu kĺbov s následnou poruchou hybnosti až imobilizáciou. Ďalšími prejavmi sú tzv. neskoré krvácanie po poranení a po chirurgickom zákroku, krvácanie do svalov, kože, slizníc a vnútorných orgánov, častá je hematúria a môže sa vyskytnúť krvácanie do mozgu. Stredne ťažký hemofilik nemá časté spontánne krvácanie, ale do klinického obrazu patrí ľahká tvorba modrín, krvácanie po extrakcii zuba, krvácanie do kĺbu po drobnom úraze a predĺžené krvácanie po invazívnom zákroku. Ľahká hemofília sa väčšinou prejaví krvácaním po väčšom úraze a stomatologickom alebo chirurgickom zákroku.

Pre správne určenie diagnózy je dôležitá rodinná a osobná anamnéza, charakteristický obraz krvácania a laboratórne testy. V laboratórnom koagulačnom vyšetrení je skriningovým testom hemofílie A aktivovaný parciálny tromboplastínový čas, ktorý je predĺžený. Ostatné základné koagulačné vyšetrenia

vrátane času krvácania bývajú v norme. Konfirmačným testom je stanovenie koagulačnej aktivity FVIII. U všetkých ťažkých hemofilikov je potrebné molekulovo-biologické vyšetrenie na identifikáciu kauzálnej mutácie.

Kauzálna liečba hemofílie A neexistuje. Liečba krvácania je substitúciou koncentrátmi koagulačného faktora VIII. Dávka koncentráту koagulačného faktora závisí od stupňa hemofílie, závažnosti krvácania a jeho lokalizácie, event. od typu plánovaného chirurgického zákroku. Interval liečby sa riadi biologickým polčasom koagulačného faktora. Všeobecne sa predpokladá, že 1 jednotka (IU) FVIII zvýši jeho hladinu o 2 %, preto je vzorec na výpočet potrebnej dávky FVIII nasledovný:

$$\text{dávka FVIII (IU)} = \text{hmotnosť pacienta (kg)} \times \text{požadovaný vzostup FVIII (\%)} \times 0,5$$

Dávkovanie substitučnej liečby koncentrátom koagulačného faktora pri hemofílii A pri rôznych typoch krvácania uvádza tabuľka 1.

Tabuľka 1 Princíp dávkovania liečby koncentrátom FVIII pri hemofílii A pri rôznych typoch krvácania.

Typ krvácania	Iniciálna cieľová hladina FVIII	Udržiavacia hladina FVIII	Interval podávania FVIII	Trvanie liečby
Malé krvácanie, hemartros, epistaxa	30-60 %	15-20 %	24 h	1-3 dní
Veľký hemartros, svalový hematóm, otvorené poranenie	≥ 80 %	≥ 30-40 %	12-24 h	5-7 dní
Úraz hlavy bez krvácania	75-100 %	> 30-50 %	12 h	3-5 dní
Extrakcia ≥ 3 zubov	80 %	> 30-50 %	12-24 h	3-7 dní
Krvácanie do vnútorných orgánov, GITu, CNS, m. iliopsoas, operácia, trauma	100 %	≥ 50 % 1.-6. deň ≥ 40 % 7.-10. deň ≥ 30 % 11.-14. deň	8-12 h, neskôr 24 h, resp. kontinuálna infúzia	7-14 dní, resp. do vyhojenia

Pri malom a strednom krvácaní, malých operačných výkonoch a jednoduchšej extrakcii zubov sa substitučná liečba podáva ambulantnou formou, hospitalizáciu vyžadujú veľké operačné výkony, veľké svalové a kĺbové krvácanie, krvácanie do vnútorných orgánov alebo centrálneho nervového systému.

Štandardným spôsobom liečby pacientov s ľahkým a stredne ťažkým stupňom hemofílie A je liečba „on demand“, t. j. aplikácia substitučnej liečby koncentrátom koagulačného faktora podľa potreby, teda pri krvácaní. Profylakticky sú štandardne koncentráty FVIII podávané ťažkým hemofilikom ako prevencia spontánneho krvácania do kĺbov a trvalého postihnutia pohybového aparátu. Ide o pravidelné podávanie koncentrátov FVIII 3-krát týždenne v dávke 15-40 IU/kg tak, aby sa hladina FVIII udržiavala nad 1 %. U najmenších detí a detí so zlým venóznym prístupom sa spočiatku môže podávať dávka FVIII 500 IU 1-krát týždenne. Väčšinou sa profylaxia začína po 2. roku života, prípadne skôr, ak sa vyskytnú

> 2 krvácania do toho istého kĺbu (tzv. sekundárna profylaxia). Pravidelná aplikácia koncentrátov koagulačného faktora začatá pred 2. rokom života ešte pred prvým krvácaním do kĺbu alebo po ňom, sa nazýva primárna profylaxia. U dospelých sa koncentráty podávajú profylakticky spravidla niekoľko týždňov až mesiacov po operácii, pri rehabilitácii, po krvácaní do vnútorných orgánov a podobne.

Na prevenciu a liečbu krvácania sa používajú koncentráty koagulačných faktorov vyrobené z ľudskej plazmy alebo pripravené rekombinantnou metódou. V súčasnosti sú koncentráty plazmatických koagulačných faktorov protivírusovo ošetrované, takže možnosť prenosu vírusov hepatitíd, EBV (vírus Epstein a Barrovej), CMV (cytomegalovírus), HTLV (ľudský lymfocytový vírus T-buniek), HIV je znížená na minimum, avšak existuje riziko prenosu parvovírusu B19 a Creutzfeld-Jacobovej choroby. Pri použití rekombinantných koncentrátov FVIII je riziko prenosu infekcie vylúčené. Okrem štandardných koncentrátov FVIII sú v súčasnosti k dispozícii koncentráty FVIII s predĺženým účinkom (tzv. EHL - extended half-life produkty), ktoré umožňujú zvýšenie kvality života pacientov jednak znížením počtu venepunkcií alebo pri rovnakom počte injekcií možno dosiahnuť zvýšenie najnižšej hladiny FVIII počas profylaktickej liečby a tým ďalej znížiť riziko krvácania. Jedným z EHL produktov je turoktokog alfa pegol.

Turoktokog alfa pegol je purifikovaný rekombinantný ľudský faktor VIII (rFVIII) s polyetylén glykolom (PEG) s molekulovou hmotnosťou 40 kDa konjugovaným na proteín. PEG je spojený s O-viazaným glykánom v skrátenej B-doméne rFVIII (turoktokogu alfa). Podstata mechanizmu účinku turoktokogu alfa pegolu je v náhrade nedostatočného alebo neprítomného FVIII u pacientov s hemofíliou A. Pri aktivácii turoktokogu alfa pegol trombínom na mieste poranenia dôjde k odštiepeniu B-domény s obsahom PEG zložky a regiónu a3, v dôsledku čoho dôjde k tvorbe rFVIIIa, ktorý má podobnú štruktúru ako prirodzený FVIIIa.

Turoktokog alfa pegol je indikovaný na liečbu a profylaxiu krvácania u pacientov s hemofíliou A starších ako 12 rokov. Dávka, interval dávkovania a trvanie substitučnej liečby závisia od závažnosti deficitu FVIII, miesta a rozsahu krvácania, úrovne aktivity cieľového FVIII a od klinického stavu pacienta (tabuľka 2).

Tabuľka 2 Usmernenie k liečbe epizód krvácania turoktokogom alfa pegol

Stupeň krvácania	Požadovaná hladina FVIII	Interval podávania	Trvanie liečby
Mierne krvácanie Začínajúci hemartros, mierne krvácanie do svalov alebo mierne krvácanie do ústnej dutiny	20-40 %	12-24 h	Do ukončenia krvácania
Stredné krvácanie Rozsiahlejší hemartros, krvácanie do svalov	30-60 %	12-24 h	Do ukončenia krvácania

Závažné alebo život ohrozujúce krvácanie	60-100 %	8-24 h	Do ukončenia krvácania
---	----------	--------	------------------------

Úroveň aktivity FVIII v plazme má byť udržiavaná na opísaných hladinách v plazme alebo nad nimi (v IU/dl alebo % normálnej hodnoty). Na liečbu krvácania sa môže podať maximálna jednotlivá dávka turoktokogu alfa pegol 75 IU/kg a maximálna celková dávka 200 IU/kg/24 hodín. Veľkosť dávky a intervaly dávkovania pri chirurgickom zákroku závisia od typu zákroku. Môže sa podať maximálna jednotlivá dávka turoktokogu alfa pegol 75 IU/kg a maximálna celková dávka 200 IU/kg/24 hodín. Frekvencia dávok a trvanie liečby majú byť vždy individuálne prispôbené podľa individuálnej klinickej odpovede. V tabuľke 3 je uvedené všeobecne odporúčané dávkovanie turoktokogu alfa pegol na účely perioperačného manažmentu. Aktivitu faktora VIII je potrebné udržiavať v cieľovom rozpätí alebo nad ním.

Tabuľka 3 Usmernenie k dávkovaniu turoktokogu alfa pegol na účely perioperačného manažmentu

Typ chirurgického zákroku	Požadovaná hladina FVIII	Interval podávania	Trvanie liečby
Malý chirurgický zákrok vrátane extrakcie zuba	30-60 %	Do 1 h pred chirurgickým zákrokom V prípade potreby zopakovať po 24 h	1 dávka alebo opakovaná dávka á 24 h najmenej 1 deň až do zahojenia
Veľký chirurgický zákrok	80-100 % (pred a po operácii)	Do 1 h pred chirurgickým zákrokom Opakovať á 8-24 h	Každých 8-24 h až do adekvátneho zahojenia rany a zväžiť pokračovanie v liečbe ďalších 7 dní s cieľom udržať aktivitu FVIII 30-60 %

Na profylaxiu je odporúčaná dávka turoktokogu alfa pegol 50 IU/kg telesnej hmotnosti každé 4 dni. Úprava dávok a intervaly podávania sa majú zväžiť na základe dosiahnutých hladín FVIII a individuálnej tendencie ku krvácaniu, preto sa počas liečby odporúča monitorovať hladinu FVIII a titer inhibítora FVIII.

Účinnosť turoktokogu alfa pegol v profylaxii a liečbe krvácania sa hodnotila v otvorenom, nekontrolovanom skúšaní na dospievajúcich a dospelých pacientoch so závažnou hemofíliou A vo veku 12 a viac rokov. Profylaktický účinok turoktokogu alfa pegol bol preukázaný u 175 pacientov pri dávkovaní 50 IU/ kg telesnej hmotnosti podávaný každé 4 dni. Medián ročnej frekvencie krvácania (ABR) bol 1,18; pričom 70 (40 %) pacientov nemalo žiadne krvácanie. Prevažná časť krvácaní liečených turoktokogom alfa pegol bola mierna až stredne závažná. Celková miera úspešnosti pri liečbe krvácania bola 87,7 % a 94,4 % všetkých krvácaní bolo liečených 1-2 injekciami. Turoktokog alfa pegol bol účinný aj pri udržiavaní hemostázy počas veľkých chirurgických zákrokov s mierou úspešnosti 95,6 % (účinok

bol ohodnotený ako „vynikajúci“ alebo „dobrý“). Farmakokinetickými štúdiami bolo zistené, že priemerná najnižšia aktivita FVIII v plazme počas profylaktickej liečby turoktokogom alfa pegol v dávkovaní 50 IU/kg každé 4 dni bola 3 % (IU/dl) a počas u dospelých bol v porovnaní s liekmi s nemodifikovaným FVIII 1,6-násobne dlhší.

Pri používaní turoktokogu alfa pegol sa môžu vyskytnúť nežiaduce účinky. Zriedkavo boli pozorované hypersenzitivita alebo alergické reakcie (urtikária, angioedém, pálenie a štiepanie v mieste podania infúzie, zimnica, návaly horúčavy, bolesť hlavy, hypotenzia, letargia, nepokoj, nauzea, vracanie, tachykardia, zvieranie hrudníka, brnenie, sipot, anafylxia vrátane šoku). Veľmi zriedkavo bola pozorovaná tvorba protilátok na škrečie bielkoviny spojená s hypersenzitívnymi reakciami. U pacientov s hemofíliou A, ktorí sú liečení faktorom VIII, vrátane turoktokogu alfa pegol, môžu vzniknúť neutralizačné protilátky. Počas skúšania lieku sa potvrdil 1 prípad inhibítora FVIII u 18-ročného, predtým liečeného pacienta na profylaktickej liečbe turoktokogom alfa pegol. Tento pacient mal inverziu intrónu génu 22 FVIII a mal vysoké riziko vzniku inhibítora FVIII. Nebolo potvrdené zvýšené riziko tvorby inhibítora FVIII pri liečbe turoktokogom alfa pegol v porovnaní s inými liekmi obsahujúcimi FVIII.

Vznik inhibítora FVIII je najzávažnejšou komplikáciou liečby hemofílie. Patofyziologicky ide o vznik aloprotilátky, najčastejšie typu IgG. Vyskytuje sa u 10-30 % hemofilikov A, väčšinou s ťažkou formou choroby, veľkými deléciami génu F8 alebo inverziou intrónu 22, najčastejšie počas prvých 20-50 expozičných dávok FVIII. Dôležitú úlohu pri vzniku inhibítora má prítomnosť vonkajších imunologických stimulov, ako je očkovanie, zápal, operácie alebo veľké krvácanie. Klinicky sa vznik protilátky prejaví neúčinnosťou substitučnej liečby koncentrátom FVIII. Titer inhibítora sa stanovuje v Bethesda jednotkách (BU), titer 1 BU/1 ml je definovaný ako 50 % zbytkovej aktivity FVIII po dvojhodinovej inkubácii pri teplote 37 °C. Inhibítor je pozitívny, ak je titer > 0,5 BU Nijmegen, resp. > 0,7 BU Bethesda metódou. Podľa výšky titra inhibítora rozlišujeme tzv. low respondera s hladinou inhibítora < 5 BU/ml a tzv. high respondera $\geq$ 5 BU/ml. Prítomnosť inhibítora vyžaduje špecifický prístup k liečbe, je dôležité včas ho rozpoznať, preto sa po určitom počte expozičných dávok FVIII inhibítor pravidelne vyšetruje.

Dispenzárne prehliadky sa vykonávajú u stredne ťažkých a ťažkých hemofilikov v detskom veku 2-krát ročne, u dospelých 1-krát ročne. Kontroluje sa hmotnosť, frekvencia krvácania, spotreba domácej liečby, stav pohybového aparátu, vyšetruje sa krvný obraz, hepatálne testy, sérové železo, skríning inhibítora a virologický skríning (HBsAg, anti-HBs, anti-HCV, anti-HIV).

Hemofília je nevyliečiteľná choroba. Včasnou a správnou liečbou krvácania je však možné zamedziť vzniku poškodenia pohybového aparátu. Dôležitú úlohu má jednak centralizovaná komplexná starostlivosť multidisciplinárnym tímom odborníkov (hematológ, ortopéd, fyzioterapeut, chirurg, stomatológ, hepatológ, genetik, psychológ) a jednak tzv. domáca liečba, t. j. podávanie koncentrátov koagulačných faktorov samotnými hemofilikmi alebo ich rodinnými príslušníkmi v rámci profylaxie alebo včasnej liečby už pri prvých príznakoch krvácania.

Vyhlásenie o konflikte záujmov autora

- ☐ Nemám potenciálny konflikt záujmov
☒ Deklarujem nasledujúci konflikt záujmov

Forma finančného prepojenia	Spoločnosť
Participácia na klinických štúdiách/firemnom grante	
Nepeňažné plnenie (v zmysle zákona)	
Prednášajúci	Novo Nordisk Slovakia s.r.o, Pfizer Luxemburg Sarl, Takeda, Sandoz, Teva
Akcionár	
Konzultant/odborný poradca	
Ostatné príjmy (špecifikovať)	

Podľa UEMS (upravené v zmysle slovenskej legislatívy)

Edukačný materiál CME bol podporený finančným príspevkom spoločnosti Novo Nordisk Slovakia s.r.o. Spoločnosť Novo Nordisk Slovakia s.r.o žiadnym spôsobom nezasahovala do odborného obsahu podporeného edukačného materiálu.

Použitá literatúra:

1. Penka M., Bulíková A.: Neonkologická hematologie. Praha: Grada 2009: 240 s.
2. Sakalová A., Bátorová A., Mistrík M., Hrubíško M.: Klinická hematológia. Martin: Vydavateľstvo Osveta 2010: 295 s.
3. Kubisz P.: Hematológia a transfuziológia. Bratislava, Praha: Grada 2006: 323 s.
4. Hoots W.K., Nugent D.J.: Evidence for the benefits of prophylaxis in the management of hemophilia A. Thromb. Haemost. 2006; 96; Suppl. 4, 433-440.
5. Lee C.H., Berntorp E.E., Hoots K.: Textbook of Haemophilia. Oxford, New York: Blackwell Science Ltd 2005: 377 s.
6. Kubisz P., Staško J., Hollý P.: Recent developments in the management of hemophilia A with inhibitors. In: Handbook of hematology research: hemorheology, hemophilia and blood coagulation. New York: Nova Biomedical Books, 2010, 201-217.
7. Giangrande P.: Clinical evaluation of glycoPEGylated recombinant FVIII: Efficacy and safety in severe haemophilia A Thromb. Haemost. 2017; 117; 252-61.