

Novinky v léčbě hemofilie

MUDr. Antonín Hluší, Ph.D.

Hemato-onkologická klinika FNOL a LF UP v Olomouci

Prognóza i kvalita života pacientů s hemofilií se dramaticky změnila s používáním koncentrátů koagulačních faktorů. V posledních dvou dekádách se kvalita péče dále výrazně zlepšila díky dostupnosti nákladné léčby, využívání profylaktické terapie, používání bezpečnějších intravenózních rekombinantních přípravků i díky komplexní péči v hemofilických centrech. Mezi nejnovější trendy patří terapie přípravky s prodlouženým biologickým poločasem, individualizace léčby na podkladě farmakokinetiky nebo zcela inovativní přístup nefaktorové terapie pomocí podkožně aplikované bispecifické protilátky emicizumab nahrazující funkci faktoru VIII.

Klíčová slova: hemofilie, farmakokinetika, EHL, emicizumab.

News in the treatment of hemophilia

The prognosis and quality of life of haemophilia patients has changed dramatically with the use of coagulation factor concentrates. In the last two decades, the quality of care has improved considerably thanks to the availability of costly treatment, the use of prophylactic therapy, the use of safe intravenous recombinant products and comprehensive care in haemophilia centres. Recent trends include therapy with extended half-life, individualization of pharmacokinetics or a completely innovative approach using non-factor therapy with the subcutaneously administered bispecific antibody emicizumab replacing factor VIII function.

Key words: hemophilia, pharmacokinetics, EHL, emicizumab.

Úvod

Hemofilie je vzácné krvácivé onemocnění způsobené nedostatkem faktoru VIII (hemofilie A) nebo faktoru IX (hemofilie B). Mezi hlavní komplikace nemoci patří krvácení, nejčastěji do kloubně svalového aparátu, které postupem času vede k chronickým změnám, zvláště kloubním. Následkem může být rozvoj těžké hemofilické arthropatie vedoucí k omezení hybnosti a invaliditě. Další obávanou komplikací je rozvoj inhibitoru – neutralizující protilátky jako reakce na substituční léčbu faktory. Nejzávažnější projevy onemocnění se vyskytují u pacientů s těžkou formou hemofilie (hladina FVIII/FIX < 1 %), u středně těžké formy (hladina 1–5 %) je spontánní krvácení méně časté, u lehké formy (FVIII > 5 %) se vyskytují převážně indukovaná krvácení. Klinický fenotyp se ale u pacientů se stejnou bazální aktivitou faktoru může výrazně lišit.

Účinná léčba krvácení při hemofilii spočívající v nitrožilním podávání chybějícího faktoru byla zavedena v šedesátých letech. Kvalita a bezpečnost přípravků používaných při substituční terapii se postupně zlepšovala. Byly vyrobeny koncentráty obsahující pouze čistý faktor, významným zde bylo zavedení metod účinné virové inaktivace v polovině 80. let, které eliminovaly riziko krví přenosných infekcí. Souběžně se zaváděním substituční léčby při krvácení přibývalo důkazů, že pravidelné opakované podávání chybějícího faktoru vedoucí k trvalému zvýšení aktivity deficitního faktoru nad 1 % je spojeno s výrazným poklesem frekvence spontánních krvácení a částečně i krvácení provokovaných. Uvedené pozorování a zkušenosti jsou základem profylaktické léčby (1). Rozvoj genetiky a biotechnologií umožnil výrobu faktoru VIII a později i FIX rekombinantními technikami, které se dále zkvalitňují.

U pacientů s inhibitorem patří mezi milníky zavedení tzv. by-passové léčby krvácení pomocí koncentráty aktivovaného protrombinového komplexu (aPCC) a rekombinantního faktoru VIIa nebo postupy vedoucí k eradikaci inhibitoru pomocí navození imunotolerance.

Standardní léčebné možnosti u pacientů s hemofilií zahrnují léčbu krvácení on demand, profylaktickou terapii, používání bezpečných intravenózních krevních derivátů i zajištění problematiky přesahující do jiných medicínských oborů v rámci komplexní péče. On demand léčba krvácivé epizody spočívá v časně substituci chybějícím faktorem, kdy si edukovaný pacient ihned v počátku krvácivé příhody nebo při prodromech sám nitrožilně aplikuje injekci krevního derivátu. Profylaktická léčba, která je dnes standardem u pacientů s těžkou formou hemofilie, představuje nejúčinnější

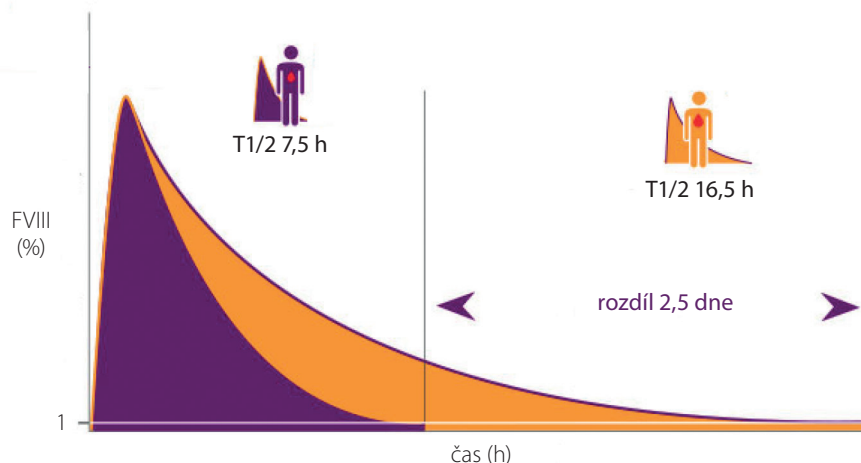
možnost prevence hemofilických komplikací a zajištění kvality života, zvláště u mladších pacientů (2). Pacient v rámci tohoto přístupu v pravidelných intervalech v domácím prostředí aplikuje předepsanou dávku koagulačního derivátu odpovídající poločas daného faktoru, hmotnosti pacienta a klinickému fenotypu (např. u hemofilie A 2–3× týdně). V případě primární profylaxe je tento postup zahájen v raném dětství před rozvojem postižení pohybového aparátu (před 2. rokem života, ne později než po 1. krvácení). Sekundární profylaxe je zahájena později, o terciární profylaxi jde při známkách postižení kloubně-svalového aparátu, často v dospělosti.

Pro substituční terapii mohou být použity koagulační faktory vyrobené z lidské plazmy, tzv. plazmatické přípravky, které jsou dostatečně antiinfekčně ošetřené (sofistikovaný výrobní proces, několikastupňové metody virové inaktivace). V klinické praxi se stále více uplatňují přípravky vyráběné rekombinantní technologií. Moderní technologie dnes umožňují výrobu rekombinantního faktoru zcela bez kontaktu s lidskou či zvířecí bílkovinou (přípravky III. generace), a představují tak z hlediska rizika přenosu infekcí (i dosud neznámých) nejbezpečnější variantu substituční léčby. V odborných kruzích se vede dlouholetá diskuze, zda rekombinantní přípravky nejsou více imunogenní a nepřinášejí vyšší riziko pro vznik komplikujícího inhibitoru; jednoznačně to ale nebylo prokázáno.

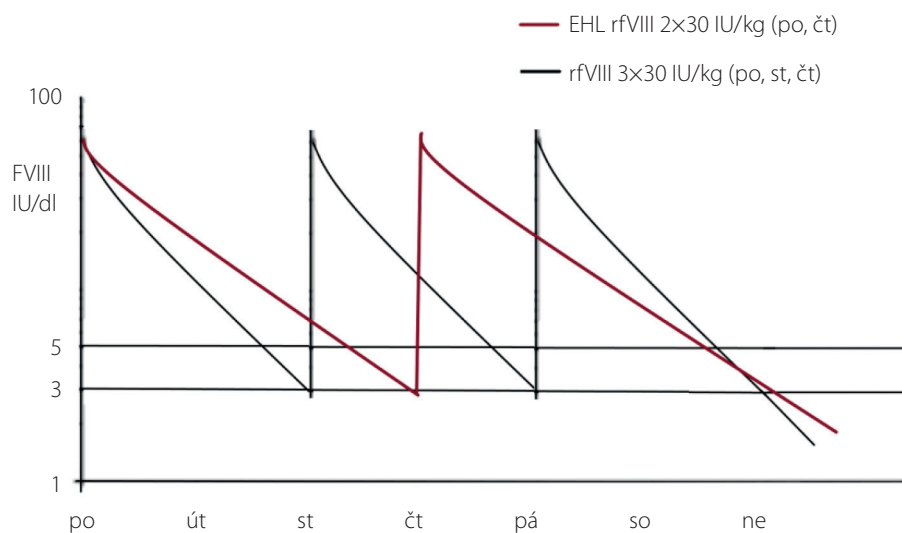
Péče o nemocné s tímto vrozeným krvácivým stavem je v rámci České republiky koordinována na celostátní úrovni. Je soustředěna do hemofilických center pro děti a dospělé, která disponují jak kvalifikovaným zdravotnickým personálem, tak pokročilými laboratorními i zobrazovacími vyšetřovacími metodami, možnostmi zajištění operačních výkonů i zavedenou interdisciplinární spoluprací s obory, které se podílejí na řešení akutních i chronických komplikací hemofilie (radiologie, ortopedie, gastroenterologie, infektologie, stomatologie, fyzioterapie, psychologie apod.). Vybraná centra zajišťují komplexní péči o nemocné s inhibitorem. Péče o nemocné s hemofilií se řídí národními doporučeními (3), která vycházejí z mezinárodních doporučených postupů.

Vývoj poznatků, přístupů i léčebných možností je v oblasti vrozených poruch hemostázy v posledních letech velmi dynamický. Do klinické

Obr. 1. Příklad rozdílné farmakokinetické křivky u dvou nemocných a její vliv na dobu s bezpečnou hladinou faktoru



Obr. 2. Dávkování dvou typů preparátů u hemofilie A na základě farmakokinetiky, minimální cílová hladina FVIII v uvedeném případě je 3% (rFVIII – rekombinantní faktor VIII, EHL – faktor s prodlouženým poločasem)



praxe se dostávají nové substituční přípravky s prodlouženým poločasem účinku, individualizace léčby založená na farmakokinetice faktoru použitého v terapii či inovativní léčba, tzv. nefaktorová bez použití substitute chybějícím faktorem (4).

Farmakokinetika

Odpověď na substituční terapii není u pacientů s hemofilií shodného typu a tíže stejná. Mezi jedinci je pozorována významná interindividuální variabilita v clearance podávaného faktoru projevující se v jeho rozdílném poločas. Ten se může u FVIII pohybovat od 6 do 29 hodin. Tato skutečnost je známa již dlouho, mezi příčiny patří rozdílné hladiny von Willebrandova faktoru, změny v metabolismu spojené s věkem aj. (5). Klasický výpočet substituční dávky faktoru založený pouze na hmotnosti nemocného a dosažené cílové hladině tak při opakovaném

podávání, zvláště v profylaxi, vede k tomu, že u části pacientů dojde k rychlému poklesu hladiny, a nemocný je tak léčen nedostatečně s možnými zdravotními následky. U části nemocných s delším poločasem faktoru může být substituční léčba zbytečně intenzivní, nadbytečná a neekonomická. Uvedené významné rozdíly mezi jednotlivci lze zjistit a zohlednit v léčbě pomocí vyšetření farmakokinetiky. Jedná se o metodu pomocnou, zásadní je určité klinický efekt nastavené léčby, farmakokinetika umožňuje lepší individualizaci terapeutického přístupu.

Provedením farmakokinetického vyšetření lze u každého pacienta stanovit poločas podávaného koncentráту koagulačního faktoru (T1/2), maximální dosaženou hladinu faktoru (peak), odpověď pacienta na léčbu ve srovnání s vypočtenou (in vivo recovery) a též dobu, za kterou hladina faktoru klesne pod určitou hranici. Např. při poklesu hladiny <1 % není pa-

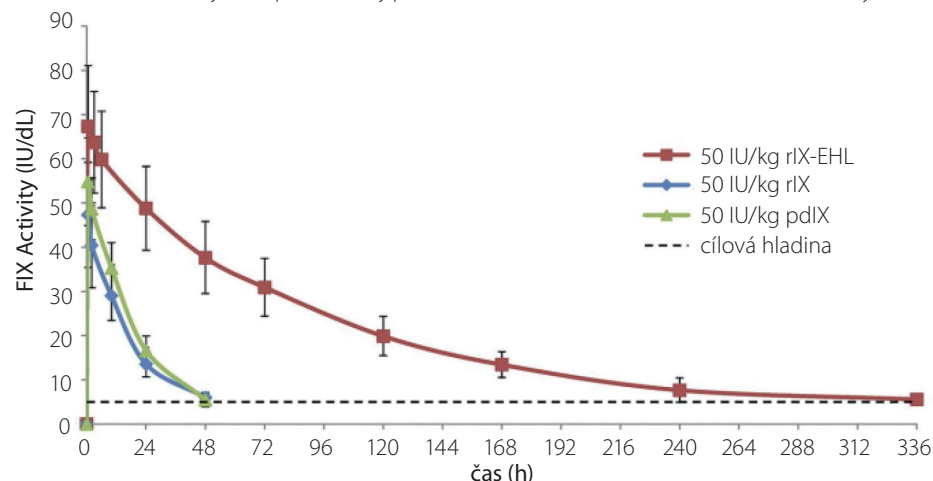
cient vůbec chráněn, naopak při hladině $>12\%$ ke kloubnímu krvácení prakticky nedochází. Grafickým znázorněním farmakokinetického vyšetření je individuální křivka vývoje hladiny po podání definované substituční terapie odrážející efekt léčby. Získané údaje jsou pro lékaře podkladem k edukaci pacienta a návržení optimálního léčebného režimu a též pro plánování pacientových aktivit s ohledem na aktuální hladinu faktoru a riziko krvácení. Rozdíl v poločasu faktoru, jeho odraz ve farmakokinetické křivce a dopad na délku ochrany před krvácením demonstruje obr. 1. Při zavádění farmakokinetického přístupu bylo pro vyšetření nutné provést opakovaně sérii odběrů před a poté v definovaných intervalech až do 48–72 hodin po substituci. V současné době je trendem využívání populačního farmakokinetického přístupu, který využívá Bayesiánské statistické metody. Sofistikovaný software pracující s daty od tisíců pacientů vygeneruje na základě hlavních determinant (věk, hmotnost, krevní skupina, hladina vWF) individuální křivku pro pacienta, stačí k tomu alespoň 2 odběry se stanovením hladiny faktoru. Uvedený inovativní farmakokinetický přístup je dostupný pro lékaře, resp. pacienty participující v systému WAPPS (Web-Accessible Population Pharmacokinetic Service-Hemophilia) (6). Systém umí po zadání vstupních údajů a cílových požadavků navrhnout optimální léčebný přístup s dávkováním koagulačního derivátu při profylaxi. Optimální cílová hladina může být pro různé pacienty rozdílná (7). Příklad vedení profylaktické léčby na základě farmakokinetiky u dvou typů preparátů je znázorněn na obr. 2.

Přínosem farmakokinetického přístupu je možnost léčby šité na míru s maximalizací efektu při úpravě intervalu a dávky substituce, pacient může přizpůsobit aktivitu aktuální hladině a stupni ochrany před krvácením, údaje mohou mít význam i při výběru koncentráту a též v optimalizaci nákladů terapie (8). Pro některé koncentráty mají nemocní možnost využívat mobilní aplikace, které jim při daném léčebném režimu na základě farmakokinetiky poskytují údaje o aktuálním stupni ochrany.

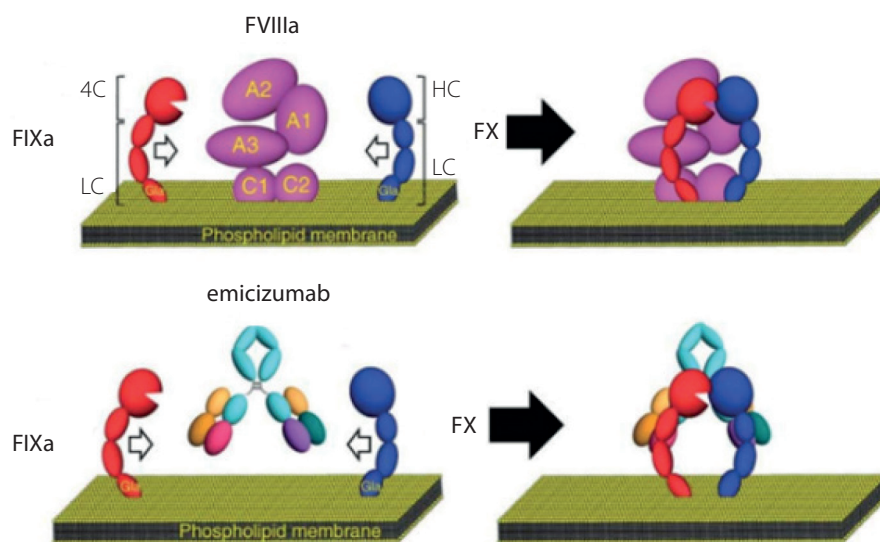
Léky s prodlouženým účinkem

Intravenózní substituční terapie je u hemofilie pilířem prevence a léčby krvácivých komplikací. Frekvence aplikace derivátů vychází z přirozeného poločasu faktorů, který je průměrně

Obr. 3. Pokles hladiny FIX po podání stejné dávky u tří druhů preparátů (plazmatický, rekombinantní, EHL-rekombinantní). Výrazně prodloužený poločas FIX-EHL s udržením dostatečné cílové hladiny



Obr. 4. Schéma úlohy FVIII v koagulačním procesu při tvorbě komplexu tenázy a princip funkce emicizumabu u hemofilie A



10–12 hodin u faktoru VIII, resp. 16–18 hodin u FIX. Nutnost opakovaného i. v. podání tak může být spojena s horší adharencí pacienta k terapii, insuficiencí žilního přístupu či lokální reakcí. Prodloužení poločasu má tak potenciál zlepšit kvalitu života nemocných i dosáhnout vyšších cílových hladin faktoru. Technologie vedoucí k prodloužení poločasu využívají metody nespecifické či cílené pegylace koagulačního proteinu (kovalentní vazba polyethylenglykolu), fúze Fc domény humánního IgG1 nebo albuminu s terapeutickým proteinem nebo optimalizace proteinové a potranslační modifikace faktoru (9–12). Uvedené metody vedou k ochraně bílkoviny faktoru před lysozomální degradací či redukcí proteolytického štěpení a clearance. S využitím uvedených postupů u rekombinantních faktorů tak byly vyrobeny léky označované jako EHL faktory (extended half-life). U faktoru VIII s ohledem

na jeho vazbu na von Willebrandův faktor lze dosáhnout maximálního prodloužení poločasu asi 1,5x, významnějšího prodloužení je dosahováno u faktoru IX (3–5x). V praxi to znamená prodloužení intervalu aplikací u hemofilie A na 2x týdně, zřetelně významnější je přínos u hemofilie B, kde se interval prodlužuje na 10–14 dnů. V současné době jsou v praxi dostupné dva preparáty pro hemofilii A (Adynovi/Takeda, Elocta/Sobi) a jeden pro hemofilii B (Alprolix/Sobi), další přípravky se dostanou na trh v blízké době. Vedle uvedených technologií je modifikace poločasu dosahována i jinými metodami, které parametry rVIII zlepšují, nesplňují však kritéria pro EHL. Srovnání délky poločasu standardních a EHL formy FIX přibližuje obr. 3.

Využití EHL faktorů má největší přínos u pacientů léčených profylakticky, zvláště v kombinaci s využitím stanovení individuální farma-

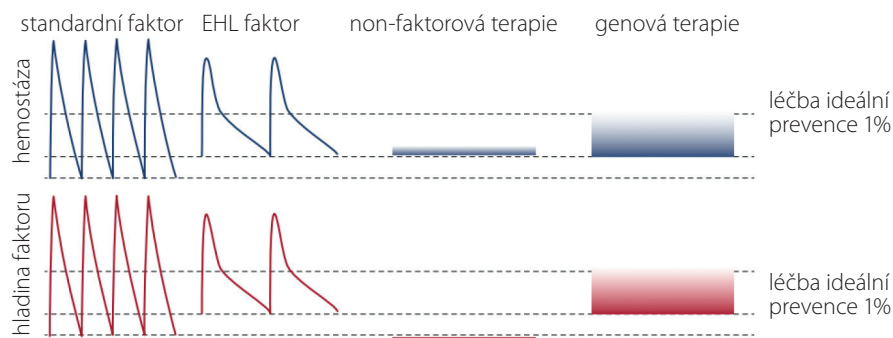
kokinetiky používaného přípravku. Pomocí EHL produktů lze také snadněji dosahovat vyšších minimálních hladin faktoru, než jsou hodnoty $> 1\%$, což je spojeno s lepší ochranou pacienta, vyšší efektivitou profylaxe, v nejlepším případě s eliminací všech krvácení. V řadě studií byla potvrzena velmi dobrá efektivita i bezpečnost EHL faktorů. V současné době se tato terapie využívá u dříve léčených nemocných. Velmi důležitá je edukace, přizpůsobení režimu podání aktivitám pacienta a zvláště zohlednění farmakokinetického profilu léku. I u EHL je zaznamenána zřetelná variabilita v odpovědi mezi pacienty. U části nemocných s hemofilií A je možné dávkování 1x za 5–7 dnů, u části ale významného zkrácení intervalu nemusí být dosaženo.

Nefaktorová terapie

Klasický léčebný přístup u hemofilie je založen na korekci vychýlení hemostatického systému směrem k hypokoagulaci dodáním chybějícího faktoru. V posledních letech vedl vývoj též k objevu dalších možností a cest, jak lze porušenou koagulační rovnováhu upravit (13). Jedním směrem je zvýšení generace trombinu a dosažení prokoagulačního efektu překlenutím funkce FVIII pomocí mimetika emicizumabu, druhou cestou je rebalance hemostázy potlačením funkce přirozených inhibitorů koagulace (inhibitory inhibitoru). Látky z této druhé skupiny jsou již v pokročilých fázích klinických hodnocení, patří k nim fitusiran – inhibitor antitrombinu a concizumab – inhibitor TFPI (inhibitor zevní cesty tkáňového faktoru). Obrovskou výhodou uvedených přístupů je subkutánní aplikační cesta, intervaly v podání jsou navíc ve srovnání s klasickou substituční léčbou zřetelně delší. Intenzivní výzkum probíhá i v oblasti genové léčby, tento přístup je v současnosti dostupný pouze v rámci klinických studií. Zda se podaří hemofilii zcela vyléčit, ale zatím jasné není.

Emicizumab (preparát HEMLIBRA®) je prvním lékem, který se již dostal do klinické praxe. Jedná se o humanizovanou bispecifickou mo-

Obr. 5. Srovnání standardních a nových léčebných přístupů u pacientů s hemofilií a jejich odraz v hladině deficitního faktoru a v úrovni dosaženého heostatického efektu. Genová terapie stále ve fázi výzkumu



noklonální protilátku, která nahrazuje funkci faktoru VIII v koagulační kaskádě přemostěním faktoru IXa a FX, a supluje tak jeho hemostatický efekt. Mechanismus účinku emicizumabu shrnuje obr. 4. Lék nemá žádný strukturální vztah k faktoru VIII, proto nedochází k tvorbě přímých inhibitorů FVIII. Terapie je účinná u pacientů s hemofilií A s přítomností i bez přítomnosti inhibitoru a je schválena pro obě tyto indikace v profylaktickém podání (pro léčbu akutních krvácení léčba vhodná není). Emicizumab prošel rozsáhlým a důsledným klinickým testováním v rámci studií HAVEN 1 – HAVEN 4, které potvrdilo jeho velmi dobrou účinnost a bezpečnost v prevenci krvácení u dětí i dospělých (14–17). Například u dospělých pacientů s inhibitorem terapie vedla k poklesu roční míry krvácení o 87 % a 63 % nemocných neprodělovalo žádné léčené krvácení. Výborných výsledků bylo dosaženo i u těžkých hemofiliků bez inhibitoru. Došlo k 96% poklesu roční míry krvácení oproti nemocným léčeným epizodicky, 60 % pacientů s profylaxí emicizumabem nekrvácelo vůbec (v kontrolní skupině 0 %). Emicizumab je podáván podkožně, po nasycovací dávce v intervalech jednou týdně, každé 2 týdny nebo každé 4 týdny v dávkách 1,5, 3,0, resp. 6,0 mg/kg. Efektivita je u těchto intervalů srovnatelná. Terapie vede na laboratorní úrovni k nadměrnému zkrácení aPTT a metod na něm založených. Další specifika a potenciální rizika spojená s případnou

bypassovou léčbou krvácejících pacientů s inhibitorem vyžadují vedení terapie ve specializovaných centrech (18). Způsob a intervaly podání i dokladovaná efektivita a bezpečnost preventivní léčby emicizumabem je spojena s výrazným zlepšením kvality života léčených nemocných. Nákladnost terapie je v současné době extrémní, nicméně u pacientů s inhibitorem vyžadujících profylaktickou terapii je léčba ve srovnání s léčbou bypassovými přípravky nákladově efektivnější.

Závěr

Vývoj léčebných možností u nemocných s hemofilií zaznamenal v posledních letech dramatický posun. Většinu krvácivých komplikací eliminuje profylaktická léčba, která je standardem u mladších nemocných. Průměrná délka života hemofiliků by se již neměla lišit od běžné populace. Do léčby jsou zaváděny zcela nové léčebné postupy. I když nejsou zatím zodpovězeny všechny otázky spojené s nefaktorovou terapií, lze v blízké budoucnosti očekávat zásadní změnu, kdy bude možné většině krvácení předejít pomocí podkožních injekcí a vznik inhibitoru nebude tak dramatickým rizikem jako dosud. Obr. 5 přibližuje hlavní léčebné postupy u nemocných s hemofilií a demonstruje výhody nových přístupů. Moderní léčebné možnosti se týkají pacientů ve vyspělých a bohatých zemích, celosvětově má přístup ke kvalitní péči bohužel pouze menší část nemocných.

LITERATURA

1. Nilsson IM, Blombäck M, Ahlberg A. Our experience in Sweden with prophylaxis on haemophilia. *BiblHaematol.* 1970; 34: 111–124.
2. Oldenburg J. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. *Blood.* 2015; 125: 2038–2044.
3. Smejkal P, et al. Konsenzuální doporučení Českého národního hemofilického programu (ČNHP) pro diagnostiku a léč-

bu pacientů s hemofilií, vydání 2, rok 2017. *Transfuzie Hematol dnes.* 2017; 23(2): 82–99.

4. Weyand AC, Pipe SW. New therapies for hemophilia. *Blood.* 2019; 133(5): 389–398.
5. Fijnvandraat K, Peters M, ten Cate JW. Inter-individual variation in half-life of infused recombinant factor VIII is related to pre-infusion von Willebrand factor antigen levels. *Br J Haematol.* 1995; 91(2): 474–476.
6. Iorio A, Keepanasseril A, Foster G, et al. WAPPS-Hemoco-

- investigator network. Development of a Web-Accessible Population Pharmacokinetic Service-Hemophilia (WAPPS-Hemo): study protocol. *JMIR Res Protoc.* 2016; 5(4): e239.
7. Iorio A. Using pharmacokinetics to individualize hemophilia therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2017; 2017(1): 595–604.
8. Pasca, S, Milan M, Sarolo L et al. PK-driven prophylaxis ver-

sus standard prophylaxis: When a tailored treatment may be a real and achievable cost-saving approach in children with severe hemophilia A, *Thrombosis Research*. 2017; 157: 58–63.

9. Ivens IA, Baumann A, McDonald TA, et al. PEGylated therapeutic proteins for hemophilia treatment: a review for hemophilia caregivers. *Haemophilia*. 2013; 19: 11–20.

10. Santagostino E, Martinowitz U, Lissitchkov T, et al. Long acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in hemophilia B: results of a phase 3 trial. *Blood*. 2016; 127(14): 1761–1769.

11. Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV, et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. *Blood*. 2014; 123: 317–325.

12. Graf L. Extended Half-Life Factor VIII and Factor IX Preparations. *Transfus Med Hemother*. 2018; 45: 86–91.

13. Callaghan M, Sidonio R and Pipe SW. Novel therapeutics for hemophilia and other bleeding disorders. *Blood*. 2018; 132(1): 23–30.

14. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al. Efficacy of emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *N Engl J Med*. 2017; 377: 809–818.

15. Shima M, Hanabusa H, Taki M, et al. Factor VIII-mimetic function of humanized bispecific antibody in hemophilia A. *N Engl J Med*. 2016; 374(21): 2044–2053.

16. Callaghan MU, Negrier C, Young G, et al. Use of bypassing agents prior to and post bypassing agent dosing guidance

during emicizumab prophylaxis: analyses from the HAVEN 1 study. *Blood*. 2017; 130: 3668.

17. Pipe SW, Shima M, Lehle M. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study. *Lancet Haematol*. 2019; 6(6): e295–e305.

18. Hemlibra (emicizumab) souhrn údajů o přípravku. Roche Registration GmbH. (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hemlibra-epar-product-information_cs.pdf).