

# Hemofilia A u progu XXI wieku — co wiemy dotychczas, czego się wciąż obawiamy, na co możemy liczyć w przyszłości?

Hemophilia A at the threshold of the XXI century — what we know, what we still fear, what we can rely on in the future

Michał Matysiak

Katedra i Klinika Pediatrii Hematologii i Onkologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Co wiemy o hemofilii u progu XXI wieku? Hemofilia A to stosunkowo rzadka wrodzona skaza krwotoczna, której częstość ocenia się na 1/10 000 żywo urodzonych chłopców, a powodem jej są liczne mutacje w budowie genu cz. VIII, znajdującego się na długim ramieniu chromosomu X. Mutacje te decydują o ciężkości choroby, wpływając na nieprawidłową budowę lub zupełny brak produkcji czynnika VIII. Najczęstszą z nich jest inwersja 22 intronu czynnika VIII, spotykana aż u 45% chorych z ciężką postacią hemofilii A. W chorobie tej może dochodzić także do inwersji 1 intronu, różnego stopnia delecji czy też mutacji punktowych. Warto zaznaczyć że u około 30% pacjentów hemofilia nie była dotąd obserwowana w rodzinie chorego, a więc w tych przypadkach powodem jej jest pojawienie się nowej mutacji.

Przez lata diagnozowania i leczenia chorych na hemofilię nauczyliśmy się, że nasilenie skazy krwotocznej zależy od stopnia niedoboru cz. VIII. Wyróżniamy więc postacie łagodne hemofilii A (aktywność czynnika VIII > 5%), w której nie obserwuje się krwawień do czasu wystąpienia dużego urazu, a krwawienia do stawów występują sporadycznie; postać umiarkowaną (aktywność czynnika VIII od 1% do 5%), w której krwawienia występują po urazach, są rzadsze niż w ciężkiej postaci, rzadko obserwuje się zmiany stawowe i postać ciężką, w której aktywność czynnika VIII wynosi mniej niż 1%. Ta ostatnia postać, z racji występowania krwawienia do stawów nawet po niewielkich urazach, a także

pojawiania się krwawień samoistnych, jest głównym przedmiotem zainteresowania lekarzy. Wpływa na to nie tylko duża skłonność do krwawień, ale przede wszystkim ich konsekwencje w postaci zmian zwyrodnieniowych w stawach, ich zniekształceń, a w konsekwencji zaburzenie czynności stawów nazywane artropatią hemofilową.

Przez lata nauczyliśmy się, że ciężka postać hemofilii A nie jest chorobą homogeną, że wpływ na jej obraz i leczenie ma rodzaj mutacji występującej u chorego, a mutacji tych może być wiele, ale także środowisko w którym żyje pacjent, jego uwarunkowania etniczne czy stan immunologiczny.

Nauczyliśmy się także, że metodą leczenia pacjentów z hemofilią jest substytucja w razie potrzeby brakującego czynnika krzepnięcia, a najlepiej leczenie profilaktyczne, polegające na regularnej suplementacji brakującego czynnika, co ma wyeliminować lub zmniejszyć częstość wylewów dostawowych, a tym samym ograniczyć stopień destrukcji stawów u chorego. Podejście to w sposób radykalny zmieniło życie chorych, szczególnie dzieci i ich rodzin. Leczenie profilaktyczne przywróciło chorym możliwość prawie normalnego funkcjonowania w życiu, domu czy szkole.

Czy zatem osiągnęliśmy maksymalny sukces w leczeniu hemofilii A? Szerokie wprowadzenie profilaktycznego podawania brakującego czynnika krzepnięcia chorym na hemofilię A pociągnęło za sobą możliwość wytworzenia alloprzeciwciał skierowanych przeciwko podawanemu preparatowi

**Adres do korespondencji:** Prof. dr hab. n. med. Michał Matysiak, Katedra i Klinika Pediatrii Hematologii i Onkologii WUM, ul. Marszałkowska 24, Warszawa, e-mail: mmatysiak@litewska.edu.pl

czynnika VIII. Obserwuje się ją aż u 15–30% chorych na ciężką postać hemofilii A. Należy wspomnieć, że te przeciwciała, zwane inhibitorem, czynią nieskutecznym leczenie substytucyjne i są powodem stosowania terapii alternatywnych, droższych i mniej skutecznych. W leczeniu krwawień u pacjentów z inhibitorem podaje się tzw. preparaty „omijające”, czyli koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC, *activated prothrombin complex concentrates*) w dawce 50–100 j./kg co 8–12 h lub koncentrat aktywowanego rekombinowanego czynnika VII (rVIIa) w dawce 90–120 µg/kg co 2–3 h do zatrzymania krwawienia lub jednorazowo w dawce 270 µg/kg,

Cytowane powyżej preparaty „omijające” stosowane są także profilaktycznie w celu zapobieżenia wylewom do stawów u chorych na hemofilię z inhibitorem. Problem leczenia pacjentów z inhibitorem jest poważny, także ze względów finansowych.

Ostatnie lata przyniosły więc zapotrzebowanie na opracowanie metod ograniczenia aktywności inhibitorów, a najlepiej ich eliminacji. Temu zagadnieniu poświęcono ostatnio wiele prac, w tym prezentowane na 53. dorocznym Kongresie Amerykańskiego Towarzystwa Hematologii (ASH, *American Society of Hematology*) w San Diego w grudniu 2011 roku. Podkreślono na nim, że wystąpienie inhibitora zależy od ciężkości hemofilii, rodzaju zaburzeń genetycznych, ale także od rasy chorego, gdyż większą skłonność do pojawienia się inhibitora przejawiają pacjenci rasy innej niż biała. Inhibitor ma tendencję do pojawiania się na ogół podczas pierwszych 10 dni ekspozycji na czynnik i stosunkowo rzadko pojawia się u chorych po 50 ekspozycjach.

Istotnym czynnikiem jest więc rola wieku dziecka, w którym następuje pierwsza ekspozycja na czynnik, a szczególnie gdy następuje ona u dzieci poniżej 6. miesiąca życia. Zwrócono na to także uwagę w wielu opublikowanych już doniesieniach, czego przykładem jest praca hiszpańskich autorów Lorenzo i wsp. z 2001 roku, a także angielskich, Chalmers i wsp. z 2007 roku. Czy zatem jest to jedyny lub główny czynnik ryzyka rozwoju inhibitora?

Dyskutując ten problem podczas 53. ASH, podkreślono, że od wieku chorego większy wpływ na powstanie inhibitora mają takie czynniki, jak genotyp pacjenta, jego fenotyp oraz intensywność terapii, a także współistnienie tzw. niebezpiecznych czynników, takich jak szczepienie, stres, uraz, operacja, które bezpośrednio wpływają na pobudzenie układu immunologicznego.

Powiedziałem wcześniej, że jedną z największych zdobyczy opieki nad chorym na hemofilię w ostatnich latach jest prowadzenie leczenia profila-

ktycznego. W kontekście tego co wiemy o możliwości powstania inhibitora rodzi się więc pytanie, czy profilaktyczne leczenie nie będzie sprzyjać wystąpieniu tego powikłania?

Okazuje się, że poza intensywnością leczenia czynnikiem VIII istotne znaczenie ma także sposób jego prowadzenia i podawana dawka czynnika VIII. W grupie dzieci otrzymujących w czasie leczenia profilaktycznego jedynie 25 j./kg/dawkę czynnika VIII, powstanie inhibitora było rzadsze, a i jego miano mniejsze.

Wciąż trwają dyskusje, czy wczesna profilaktyka zmniejsza ryzyko wystąpienia inhibitora u dzieci, co mają potwierdzać niektóre pilotażowe badania. Ostatnie lata przyniosły zmiany w zakresie dostępności do różnych preparatów czynnika VIII. W większości krajów odeszliśmy od stosowania czynnika pochodzenia osoczonego na korzyść różnych generacji czynników rekombinowanych.

Na kongresie przedstawiano pracę dotyczącą wydłużenia czasu półtrwania czynników, a również dowiedzieliśmy się o kontynuowaniu prac nad terapią genową. Czy zatem zamiana ta pociągnęła za sobą zmianę częstości powstania i wysokości miana inhibitora czynnika VIII? Aby odpowiedzieć na to pytanie, obecnie prowadzone jest duże randomizowane badanie u dotychczas nieleczonych dzieci z ciężką postacią hemofilii A, w którym ocenia się pojawienie inhibitora podczas pierwszych 50 dni ekspozycji. Jest ono jednak jeszcze w toku.

Pojawienie się inhibitora stanowi znaczne zagrożenie dla pacjenta. Myśli się więc o jego eliminacji bądź obniżeniu miana, a służy temu indukcja immunotolerancji immunologicznej prowadzona za pomocą dużych dawek czynnika VIII, najczęściej 100 j./kg co 12 lub 24 godziny, aż do czasu uzyskania ujemnego wyniku inhibitora oraz prawidłowego czasu półtrwania i odzyskania czynnika VIII. Opisywano także schematy immunotolerancji z wykorzystaniem większych dawek czynnika VIII, czyli 200 j./kg.

Dalszych badań i potwierdzenia skuteczności w eliminacji inhibitora, z udziałem większych grup chorych, wymagają doniesienia mówiące o większej skuteczności preparatów zawierających oprócz czynnika VIII także czynnik von Willebranda. Oddzielnym zagadnieniem jest postępowanie u chorych, którzy nie odpowiedzieli na indukcję immunotolerancji immunologicznej. Ocena się, że problem ten dotyczy około 20–50% chorych poddanych immunotolerancji. Obecnie, według standardów stosowanych w Wielkiej Brytanii, mamy im do zaoferowania leczenie preparatem FEIBA 3 × w tygodniu.

Profesor Cyndi Leissinger przedstawiła wyniki badania fazy II o nazwie RICH, dotyczącego zastosowania rytuksymabu u pacjentów z wysokim mianem inhibitora. Co zatem przyniesie przyszłość? Jakie problemy stają przed nami do najpilniejszego rozwiązania? Wydaje się, że pierwszym z nich jest wynalezienie czynnika, po którym pacjenci nie będą wytwarzali inhibitora lub chociaż sposobu na ograniczenie jego częstości występowania, oraz w przypadku gdy już się on pojawi, prostej, skutecznej i taniej metody jego eliminacji. Kolejnym problemem jest definitywne rozstrzygnięcie, czy rekombinowane preparaty czynnika VIII odpowiedzialne są za większą częstość wystąpienia inhibitorów, a jeżeli tak, to czy dotyczy to wszystkich, czy tylko wybranych ich generacji. Trudno bowiem dziś zrezygnować z prowadzenia profilaktyki krwawień u dzieci, widząc jej wymierne korzyści, w tym przede wszystkim zwiększenie jakości życia chorych i ograniczenie liczby wylewów prowadzących w prostej linii do kalectwa.

Te i wiele podobnych zagadnień, choć nie zostały w pełni rozwiązane, poruszane były na 53. ASH i z pewnością będą tematem jeszcze wielu następnych kongresów i sympozjów poświęconych tematyce wrodzonych skaz krwotocznych.

## Piśmiennictwo

1. Montgomery R.R., Gill J.C., Scott J.P. Haemophilia and von Willebrand disease. W: Nathan D.G., Orkin S.H., Ginsburg D., Look A.T. (red.). *Nathan and Oski's Hematology of infancy and childhood*. Saunders, Philadelphia 2003; 2: 1547–1576.
2. Bauer K.A. Rare hereditary coagulation factor abnormalities. W: Nathan D.G., Orkin S.H., Ginsburg D., Look A.T. (red.). *Nathan and Oski's Hematology of infancy and childhood*. Saunders, Philadelphia 2003; 2: 1577–1582.
3. Klukowska A. Standardy postępowania we wrodzonych zaburzeniach krzepnięcia krwi u dzieci. W: Kowalczyk J.R. (red.). *Onkohematologia dziecięca — co nowego*. Cornetis, Wrocław 2009: 11–29.
4. Windyga J., Chojnowski K., Klukowska A. i wsp. Polskie zalecenia postępowania we wrodzonych skazach krwotocznych na tle niedoboru czynników krzepnięcia. Część I. Zasady postępowania w hemofilii A i B. *Acta Haemat. Pol.* 2008; 39 (3): 537–564.
5. Windyga J., Chojnowski K., Klukowska A. i wsp. Polskie zalecenia postępowania we wrodzonych skazach krwotocznych na tle niedoboru czynników krzepnięcia. Część II. Zasady postępowania w hemofilii A i B powiklanej inhibitorem. *Acta Haemat. Pol.* 2008; 39 (3): 565–579.
6. Zdziarska J., Chojnowski K., Klukowska A. i wsp. Postępowanie w chorobie von Willebranda. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów. *Medycyna Praktyczna. Wydanie specjalne* 12/2008.
7. Kruse-Jarres R. Current controversies in the formation and treatment of alloantibodies to factor VIII in congenital hemophilia A. *ASH Education book*. San Diego 2011.