

Nowe strategie lecznicze

Przegląd sesji XXIX Kongresu Światowego Stowarzyszenia Chorych na Hemofilię, Buenos Aires (Argentyna), 10–14 lipca 2010 roku

New therapeutic strategies

Reviews from the XXIX World Federation of Hemophilia Congress Buenos Aires (Argentina), 10–14 July 2010

Danuta Pietrys

Oddział Onkologii i Hematologii Dziecięcej Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie

Podczas XXIX Kongresu Światowego Stowarzyszenia Chorych na Hemofilię doktor Claude Negrier z Francji omówił postępy w pracach nad nowymi kierunkami w leczeniu hemofilii.

W wyniku wydłużenia czasu półtrwania czynników krzepnięcia spowodowanym modyfikacją ich cząsteczek, chorzy na hemofilię będą mogli otrzymywać koncentraty raz w tygodniu, a nawet rzadziej. Przykładem takiej modyfikacji może być pegylacja cząsteczki czynnika VIII lub IX, w wyniku której dochodzi do obniżenia ich klirensu poprzez zmniejszenie oddziaływania pomiędzy czynnikiem a jego receptorem LRP1 (*low-density lipoprotein receptor-related protein 1*). Dotychczas przeprowadzono badania kliniczne I i II fazy z zastosowaniem preparatu o nazwie BAY 79-4980, obserwując wydłużenie czasu wolnego od krwawień. Prace nad stworzeniem rekombinowanego, pegylowanego czynnika VII doprowadziły do przedłużenia czasu półtrwania rVIIa z 2,5 do niemal 15 godzin, co stwierdzono w badaniach prowadzonych z udziałem ludzi.

Z kolei modyfikacje cząsteczek białka polegające na zamianie niektórych aminokwasów mają na celu zwiększenie ich zdolności wiązania z aktywnymi peptydami, a tym samym na zwielokrotnienie generacji trombiny i powstawanie bardziej stabilnego skrzepu.

Kolejne generacje rekombinowanych czynników krzepnięcia nie tylko zwiększają bezpieczeństwo poprzez całkowitą eliminację zanieczyszczeń białkami ludzkimi czy zwierzęcymi, ale poprawiają ich farmakokinetykę i obniżają koszty produkcji.

Prowadzi się również próby wyhodowania transgenicznych zwierząt, na przykład królików, kóz, świń, których mleko zawierałoby w dużym stężeniu czynniki krzepnięcia, które można by następnie wyizolować.

Chociaż terapia genowa hemofilii nie jest na razie dostępna, dokonano już znacznego postępu w tej dziedzinie. Warunkiem powodzenia jest uzyskanie długoczasowej ekspresji podawanego genu. W tym celu przenoszone geny należy wprowadzić do komórek macierzystych lub długo żyjących komórek postmitotycznych, na przykład komórek mięśni, nerwów czy hepatocytów. Bada się wiele sposobów przenoszenia genów, między innymi z zastosowaniem wektorów retrowirusowych czy adenowirusowych. Dotychczas uzyskano obiecujące wyniki na modelach zwierzęcych, przenosząc geny czynnika VIII, IX i VIIa za pomocą wektorów z adenowirusami (AAV, *adeno-associated virus*). Postawiono hipotezę, że ekspresja genu przeniesionego do hepatocyta za pomocą wektora AAV sprzyja tolerancji uzyskanego w ten sposób produktu, a tym samym zmniejsza ryzyko wytworzenia się inhibitora [1].

Ciekawe doniesienia dotyczyły miejscowej terapii genowej, ukierunkowanej na stawy, przeprowadzonej na małych zwierzętach. Geny czynnika IX sprzężone z wektorem wirusowym podawano do stawów, w wyniku czego dochodziło do wzrostu aktywności czynnika w jamie stawowej, zmniejszenia częstości krwawień i znacznie mniejszego za-

awansowania zmian zwyrodnieniowych w porównaniu ze stawami nieleczonymi w ten sposób.

Hemofilia u noworodków

Okolo 1/3 przypadków hemofilii powoduje mutacja spontaniczna. U 50–70% dzieci z hemofilią rozpoznanie jest stawiane w okresie noworodkowym. Należy wziąć pod uwagę wrodzone zaburzenia krzepnięcia krwi u dzieci z objawami krwotocznymi, nawet w przypadku braku obciążenia rodzinnego. Jeśli wywiad rodzinny jest dodatni, należy przedsięwziąć stosowne środki ostrożności w okresie porodu. Sposób zakończenia ciąży nie ma wpływu na częstość występowania krwawień wewnątrzczaszkowych (ICH, *intracranial haemorrhage*), jednak komplikacje okołoporodowe mogą zwiększyć ich liczbę. Konieczność zastosowania próżnościugi czy kleszczy oraz przedłużający się poród stanowią wskazanie do cięcia cesarskiego. W przypadku porodu urazowego należy włączyć profilaktykę krwawień, nawet przy ujemnym wyniku badań obrazowych. Rozpoznanie ICH jest bezwzględnym wskazaniem do intensywnego leczenia substytucyjnego wysokimi dawkami czynnika krzepnięcia.

Zabieg obrzezania chłopców nie jest na ogół wykonywany ze wskazań medycznych. Do krwawień dochodzi w okolo 50% przypadków ciężkiej hemofilii, przy czym ich częstość zależy od stosowanej metody. Przed zabiegiem należy podać koncentrat czynnika krzepnięcia.

Profilaktyka

Dotychczas nie ustalono ostatecznie wytycznych dotyczących optymalnego czasu rozpoczęcia i algorytmu prowadzenia profilaktyki pierwotnej. Decyzję podejmują wspólnie rodzice i zespół medyczny prowadzący pacjenta. Podstawą do wprowadzenia programów profilaktyki w poszczególnych krajach jest analiza kosztów i zysków. Profilaktyka jest możliwa, jeśli zaopatrzenie w poszczególne czynniki osiąga poziom 1 lub 2 jednostek na mieszkańca w skali roku. W 1999 roku profilaktykę stosowano u 16,7% populacji chorych na hemofilię, a w 2009 roku u 24,3%. Jednocześnie, częstość stosowania w profilaktyce centralnych dostępow naczyniowych spadła w tym czasie z 12,4% do 9,9%.

Kathelijm Fischer (Dania) [2] omówiła zagadnienie indywidualizacji profilaktyki i leczenia. Pierwsze krwawienia dostawowe pojawiają się na ogół między 0,2 a 5,8 rokiem życia. Wiek wystąpienia pierwszego krwawienia stanowi zapowiedź fenotypu choroby — im wcześniej, tym więcej krwawień.

Częstość krwawień wzrasta do 7., 8. roku życia i zależy od aktywności fizycznej. Czas półtrwania czynnika VIII rośnie z wiekiem od 9,3 godz. (7,5–12 godz.) pomiędzy 1. a 6. rokiem życia do 11,1 godz. (8,5–15,4 godz.) pomiędzy 10. a 65. rokiem życia, w związku z czym maleje tygodniowe zapotrzebowanie na czynnik w przeliczeniu na kilogram masy ciała. Na podstawie badania porównawczego dotyczącego skuteczności profilaktyki w Szwecji i Holandii stwierdzono, że większe dawki czynnika zmniejszają liczbę krwawień. Przytoczone dane wskazują na konieczność uwzględniania, przy ustalaniu schematu leczenia dla poszczególnych pacjentów, między innymi takich aspektów, jak: fenotyp choroby, aktywność fizyczna i wiek.

Inhibitor

Pomimo długotrwałych, intensywnych badań nad powstawaniem przeciwciał przeciwko czynnikowi VIII i IX, nadal pozostaje niejasna przyczyna tego najpoważniejszego obecnie powikłania leczenia hemofilii. Opisano czynniki zależne od pacjenta (tzw. „niezmienne”) i potencjalne środowiskowe (tzw. „zmienne”). Prowadzone obecnie badania koncentrują się na genotypowych i immunofenotypowych zależnościach prowadzących do powstawania tak zwanych niebezpiecznych sygnałów dla układu immunologicznego. Omawiano rolę różnych aspektów leczenia, między innymi rodzaju stosowanego czynnika krzepnięcia. W kilku doniesieniach odnotowano częstsze występowanie inhibitora u pacjentów leczonych czynnikami rekombinowanymi w porównaniu z otrzymującymi koncentraty osoczo pochodne. Jednak wyniki innych prowadzonych na szeroką skalę badań — *Coalitions and Networks for Active Living study* (CANAL), *European Haemophilia Safety Surveillance* (EUHASS) nie potwierdziły tych obserwacji. Analiza immunogenności koncentratów jest utrudniona, między innymi przez różnice w sposobie oznaczania inhibitora, heterogenność badanej populacji, wynikającej nie tylko z ciężkości choroby, ale różnych czynników ryzyka mogących odgrywać rolę w powstawaniu inhibitora, takich jak: rasa, rodzaj mutacji, wiek rozpoczęcia leczenia czy stosowanie różnych koncentratów. Profesor Alessandro Gringeri (Włochy) [3] poinformował o planowanym, prospektywnym, randomizowanym, wielośrodkowym programie badawczym *Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers* (SIPPET) mającym na celu udzielenie ostatecznej odpowiedzi na pytania dotyczące różnic w immunogenności koncentratów czynnika VIII.

Doktor Donna DiMichele (Stany Zjednoczone) [4, 5] przedstawiła wstępnie wyniki zakończonego niedawno międzynarodowego prospektywnego, randomizowanego badania dotyczącego wywoływania immunotolerancji, którego wynik wykazał znaczące klinicznie różnice pomiędzy terapią wysokimi i niskimi dawkami czynnika. Pacjenci otrzymujący niskie dawki czynnika potrzebowali dwa razy więcej czasu na eliminację inhibitora, osiągnięcie prawidłowego odzysku oraz czasu półtrwania, a tym samym spełnienie kryteriów uzyskania tolerancji immunologicznej niż chorzy leczeni wysokimi dawkami. Rodzaj stosowanego koncentratu (rekombinowany *v.* osoczopochodny) nie wpłynął na szybkość eliminacji inhibitora. W badaniu nie stwierdzono wpływu zakażeń centralnych dostępów naczyniowych (porty naczyniowe i cewniki zewnętrzne) na wyniki leczenia. W grupie stosującej niskie dawki czynnika obserwowano natomiast więcej krwawień, szczególnie przed uzyskaniem ujemnego miana inhibitora.

Piśmiennictwo

1. Cao O., Hoffman B.E., Moghimi B. i wsp. Impact of the underlying mutation and the route of vector administration on immune responses to factor IX in gene therapy for hemophilia B. *Mol. Ther.* 2009; 17 (10): 1733–1742.
2. Collins P.W., Blanchette V.S., Fischer K. i wsp.; rAHF-PFM Study Group. Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A. *J. Thromb. Haemost.* 2009; 7 (3): 413–420.
3. Batorova A., High K.A., Gringeri A. Special lectures in haemophilia management. *Haemophilia* 2010;16 (supl. 5): 22–28.
4. DiMichele D. Immune tolerance therapy for factor VIII inhibitors: moving from empiricism to an evidence-based approach. *J. Thromb. Haemost.* 2007; 5 (supl. 1): 143–150, review.
5. Hay C.R.M., Goldberg I., Foulkes M., DiMichele D.M.; on behalf of the International Immune Tolerance Study Group. International prospective randomized immune tolerance (ITI) study: interim analysis of therapeutic efficacy and safety. *Haemophilia* 2010; 16: 405 (abstract P5).