

nové možnosti a trendy v liečbe hemofílie

Od 50-tých rokov minulého storočia prakticky každé desaťročie prinieslo významný posun či už vo vývoji liekov alebo v kvalite a bezpečnosti liečby hemofílie. Koncentráty FVIII a FIX z plazmy umožnili účinnú liečbu krvácaní, plánované operácie i zavedenie domácej liečby. Tragédia prenosu vírusu HIV v 80-tých rokoch urýchlila vývoj rekombinantných faktorov, ktoré postupne nadobúdajú prevahu v liečbe hemofílie. Vývojom prešla aj starostlivosť o hemofilikov ktorú v súčasnosti poskytujú hemofilické centrá komplexnej starostlivosti.

Zlatým štandardom liečby je dnes profylaktické podávanie faktorov s cieľom zabrániť spontánnym krvácaniam do kĺbov a minimalizovať vznik artropatie. Profylaxia sa riadi farmakokinetikou faktora a je šitá pacientovi na mieru. Problémom, najmä u malých detí, je však krátky biologický polčas štandardných faktorov s potrebou vnútrožilových injekcií každé 2-3 dni. Závažnou komplikáciou liečby je vznik protilátok proti FVIII alebo FIX (inhibítory), ktoré spôsobujú neúčinnosť liečby. U týchto pacientov sú pri krvácaní liekmi voľby bypasové aktivity (aPCC, rFVIIa), ktoré „obchádzajú“ chýbajúcu aktivitu faktora. Na odstránenie inhibítorov sa používa imunotolerančná liečba. Jej účinnosť je však len 60-85%, značná časť pacientov ostáva bez možnosti účinnej profylaxie.

V novom tisícročí sme zaznamenali viacero významných, priam revolučných pokrokov v liečbe hemofílie.

Faktory s predĺženým biologickým polčasom (EHL) predstavujú novú generáciu koagulačných proteínov. Predĺženie účinku sa dosiahlo spojením koagulačného faktora s Fc časťou ľudského imunoglobulínu alebo s albumínom, alebo konjugáciou s polyetylén glykolom - PEG. Výhodou profylaxie s EHL faktormi je

- Redukcia počtu injekcií
- Lepšie dodržiavanie profylaxie
- Účinnejšia ochrana pred krvácaním a poškodením kĺbov
- Lepšia prognóza a kvalita života.

Cieľom vývoja tzv. nefaktorových liekov bolo umožniť profylaxiu pacientom s inhibítormi. Dnes je dostupná bišpecifická protilátka namierená proti FXIa a FX, ktorá nahrádza FVIII v aktivácii zrážania. V klinickom skúšaní sú lieky znižujúce účinok protizrážavých bielkovín plazmy (inhibítory koagulácie), čím vlastne zrážanlivosť krvi podporujú. Nefaktorové lieky nájdu uplatnenie v profylaxii aj u pacientov bez inhibítorov.

Génová terapia je liečba, od ktorej sa očakáva definitívne vyliečenie hemofílie. V roku 2019 boli publikované výsledky úspešných klinických skúšok génovej terapie s použitím adenovírusových vektorov a s dostatočnou produkciou FVIII a FIX.

Aj pri týchto pokrokoch liečby hemofílie existujú viaceré otvorené otázky:

1. Rozdiely biologického polčasu koagulačných faktorov u jednotlivých pacientov.
2. Imunogenicita koagulačných faktorov a riziko tvorby protilátok.
3. Nefaktorové lieky účinné v prevencii krvácania neliečia vzniknuté krvácanie alebo operáciu.
4. Génová terapia je ekonomicky náročná a zatiaľ nedostupná, zatiaľ nevieme, ako dlho bude trvať tvorba koagulačných faktorov.

Z vyššie uvedených dôvodov je pre liečbu hemofílie stále aktuálnou aj potreba kvalitných a bezpečných koagulačných faktorov a preto pokračuje vývoj nových proteínov so zlepšenými vlastnosťami. Ďalšie predĺženie polčasu FVIII sa dosiahlo pri novom produkte vyrobenom pomocou génovej inžinierstva. **rFVIII-Fc-VWF-XTEN**, vzniknutý spojením rFVIII s vWF, Fc fragmentom ľudského IgG1 a s dvomi 2 XTEN polypeptidmi, nie je závislý na väzbe na endogénny vWF, je účinný v zrážaní krvi a má lepšie farmakokinetické vlastnosti ako doterajšie EHL typy FVIII.

Z pohľadu dosiahnutých pokrokov liečby v posledných dvoch desaťročiach a vďaka pokračujúcemu výskumu možno s nádejou očakávať ďalšie zlepšovanie liečby a kvality života jedincov s hemofiliou.

Prof. MUDr. Angelika Bátorová, PhD.
Národné hemofilické centrum
Klinika hematológie a transfúziológie
LFUK, UNB
Bratislava

VÝVOJ, PERSPEKTÍVY A CIELE LIEČBY HEMOFÍLIE

Krv, plazma, kryoprecipitát

Vývoj koncentrátov z plazmy

- Epizodická liečba
- Prvé operácie

Koncentráty z plazmy

Prenos HCV a HIV
» vírusová inaktivácia
izolácia génu F8 a F9
» vývoj rekombinantných faktorov

- Hemofilické centrá
- Plánované operácie
- Domáca liečba

Rekombinantné faktory rFVIIa

- Hemofilické centrá komplexnej starostlivosti
- Liečba inhibítorov
- Širšie zavádzanie profylaxie

Faktory s predĺženým polčasom

- Nefaktorová liečba
 - ani FIXa, ani antiF X

Európske princípy liečby hemofílie

Profylaxia

- Hemofilické centrá komplexnej starostlivosti
- Liečba inhibítorov
- Širšie zavádzanie profylaxie

- Nové nefaktorové lieky iRNA-AT, anti-TFPI

- Zlepšené koagulačné proteíny: FV, FIX, FX, FVIIa, rFVIII-vWF-XTEN

- Génová terapia

Cieľ:

- Nízka imunogenicita liekov
- Žiadne spontánne krvácania
- Plná kvalita života