

Hemofília A a riziko vzniku inhibítora – čo zmenila štúdia SIPPET?

Prof. MUDr. Ján Staško, PhD., MUDr. Juraj Sokol, PhD., MUDr. Lucia Stančiaková, PhD., MUDr. Tomáš Šimurda, MUDr. Pavol Hollý, PhD., prof. MUDr. Peter Kubisz, DrSc.

Národné centrum hemostázy a trombózy, Klinika hematológie a transfúziológie, Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta v Martine a Univerzitná nemocnica Martin

Vznik inhibítora je najzávažnejšou a najnákladnejšou komplikáciou liečby hemofílie. Objavenie sa inhibítora závisí od komplexnej multifaktoriálnej imunitnej odpovede, ktorá je ovplyvnená faktormi zo strany pacienta a jeho liečby. Súčasný výskum je zameraný tak na vznik inhibítora, ako aj na mechanizmus eradikácie inhibítora pomocou imunotolerančnej liečby (ITI). Pri vzniku inhibítora sú v zásade dve možnosti liečby: a) liečiť akútne krvácanie podávaním by-passových prípravkov a b) natrvalo eradikovať inhibítora pomocou ITI. Predtým neliečení pacienti s hemofíliou A (PUPs) sú najviac ohrození vznikom inhibítora počas prvých 20 expozičných dní liečby koncentrátom faktora VIII (FVIII). Výskyt inhibítora v klinických súboroch PUPs kolíše v rozmedzí 0 – 52 %. Plazmatické koncentráty FVIII (pdFVIII) mali v kohortových štúdiách opakovane nižší výskyt inhibítora oproti koncentrátom rekombinantného FVIII (rFVIII), ale chýbali výsledky z randomizovaných klinických štúdií. Nedávno ukončená multicentrická randomizovaná štúdia SIPPET však ukázala 1,87-násobne vyššiu incidenciu inhibítora u PUPs s ťažkou hemofíliou A pri použití rFVIII oproti pdFVIII. Zdá sa, že von Willebrandov faktor (vWF) má úlohu v imunitnej ochrane pred vznikom inhibítora, ale tento jeho potenciálny benefit je naďalej v štádiu výskumu.

Kľúčové slová: inhibítory, hemofília A, predtým neliečení pacienti (PUPs), von Willebrandov faktor (vWF), manažment rizika inhibítora

Hemophilia A and risk of inhibitor development – what changed the SIPPET study?

Inhibitor development is considered to be the most problematic and costly complication of hemophilia treatment. The process of inhibitor development depends on a complex multifactorial immune response that is influenced by patient- and treatment-related factors. Current research is focused on inhibitor development as well as the mechanism of eradication through immune tolerance induction (ITI). Once an inhibitor develops, two general treatment options are available: a) to treat acute bleeds through bypassing agents, and b) to eradicate the inhibitor permanently through ITI. Previously untreated patients (PUP) are at greatest risk of inhibitor development within the first 20 exposure days to factor VIII (FVIII). Inhibitor incidence in PUP studies ranges from 0% to as high as 52%. Plasma-derived FVIII (pdFVIII) concentrates have repeatedly been shown in cohort studies to be associated with a decreased inhibitor risk compared with recombinant FVIII (rFVIII) concentrates, but results from randomized clinical trials were lacking. However, recent multicenter randomized study SIPPET has found the rFVIII product class associated with 1,87-fold higher incidence of inhibitors than the pdFVIII class in PUP with severe hemophilia A. It seems that von Willebrand factor (vWF) has the role in immunoprotection against development of FVIII inhibitor, but this potential effect of vWF is currently under review.

Key words: inhibitors, hemophilia A, previously untreated patients (PUPs), von Willebrand factor (vWF), inhibitor risk management

Vask. med., 2017, 9(3-4): 102–106

Úvod

Inhibítory faktora VIII (FVIII) sa môžu vyvinúť ako nežiaduci následok pri substitučnej liečbe koncentrátmi FVIII u pacientov s hemofíliou A. Vznik inhibítora sa považuje za najzávažnejšiu a najnákladnejšiu komplikáciu liečby hemofílie (1, 2, 3). Objavenie sa inhibítora závisí od komplexnej multifaktoriálnej imunitnej odpovede, ktorá je ovplyvnená faktormi zo strany pacienta a jeho liečby, s najvyšším rizikom vývoja inhibítora počas prvých 20 expozičných dní (exposure days – EDs) pri substitúcii koncentrátom FVIII (4).

Inhibítory FVIII s vysokým titrom (≥ 5 Bethesda jednotiek – BU) môžu mať závažný dôsledok na kvalitu života pacienta s hemofíliou a môžu viac než stonásobiť cenu liečby hemofílie (5). Liečbou

voľby pre pacientov s hemofíliou A a inhibítormi je imunotolerančná liečba (immune tolerance induction – ITI), ktorá môže eliminovať inhibítora FVIII, čo umožní podávať pacientovi s hemofíliou A jeho pravidelnú substitučnú liečbu FVIII (6).

Epidemiológia a rizikové faktory vzniku inhibítora

Kumulatívna incidenciu vzniku inhibítora FVIII v klinických štúdiách u predtým neliečených pacientov (previously untreated patients – PUPs) je v rozmedzí 0 – 39 % (7). Z faktorov zo strany pacienta, ktoré ovplyvňujú vznik inhibítora, sú najdôležitejšie: závažnosť hemofílie (ľahký, stredný, ťažký stupeň), prítomnosť genetickej mutácie, rasa/etnicita, rodinná anamnéza inhibítora, genotyp HLA

(human leukocyte antigen), vek pacienta a vek pri začatí substitučnej liečby (7). Ďalšie faktory zahŕňujú potenciálne rizikové situácie, napr. operácie, vakcinácie, ale tiež vysoké plazmatické koncentrácie FVIII pri substitučnej liečbe FVIII (8, 9). HLA genotyp a polymorfizmus cytokínov (napr. faktora nekrotizujúceho tumory – TNF α , interleukínu-10 (IL-10), cytotoxického T-lymfocytového antigénu-4 (CTLA-4) sú taktiež dôležité, pretože ovplyvňujú T-helperové bunky a majú významnú úlohu pri výslednej antigénovej prezentácii a protilátkovej odpovedi (10, 11), (tabuľka 1).

Predpokladá sa, že profylaxia znižuje riziko vzniku inhibítora (8, 12, 13), a je pravdepodobné, že aj typ profylaxie má významný vplyv na vznik inhibítora (4).

Potenciálna úloha typu koncentráta FVIII pri vzniku inhibítora

Asi najviac kontroverzný rizikový faktor pre vznik inhibítora pri hemofílii A je typ použitého koncentráta FVIII. Pri rozboře prvých klinických štúdií týkajúcich sa inhibítora FVIII bolo opísané, že celkové kumulatívne riziko vzniku inhibítora u PUPs, ktorí boli liečení len koncentrátom plazmatického FVIII (plasma-derived FVIII – pd-FVIII) s vysokou alebo stredne vysokou čistotou, bolo nižšie (0 – 12 %) než u PUPs liečených len koncentrátom rekombinantného FVIII (recombinant FVIII – rFVIII) (36 – 39 %) (7). Avšak, z týchto štúdií nebolo možné urobiť definitívny záver vzhľadom na heterogenitu študovaných populácií.

Neskoršia analýza 4 observačných porovnávacích štúdií takisto potvrdila nižší výskyt vzniku inhibítora pri použití koncentrátov pd-FVIII v porovnaní s rFVIII u PUPs s hemofíliou A ťažkého stupňa (14). Kreuz et al. (15), analyzoval kumulatívne riziko incidencie inhibítora v 5 porovnávacích štúdiách pri podávaní koncentrátov pdFVIII a rFVIII u PUPs s hemofíliou A. Vo všetkých 5 štúdiách bol potvrdený nižší výskyt inhibítora pri použití koncentráta pdFVIII (4, 8, 16, 17, 18). Výsledky kumulatívneho rizika výskytu inhibítora FVIII z týchto štúdií, doplnené o údaje najnovšej štúdie SIPPET (Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers) sú zhrnuté v tabuľke 2 (15, 25, 26 – upravené).

V systematickej analýze Iorio et al. (19), prehodnotil incidenciu vzniku inhibítora špecifickou analýzou dovedy realizovaných štúdií a so zohľadnením heterogenity súborov pacientov. Údaje o incidencii boli získané od viac než 2 000 PUPs z 24 štúdií publikovaných v rokoch 1970 – 2009, pričom celková incidencia inhibítora bola 14,3 % pre koncentráty pdFVIII a 27,4 % pre rFVIII ($p < 0,001$). Avšak, analýzou variácie (ANOVA) už nebola potvrdená významnosť rozdielu v incidencii inhibítora medzi koncentrátmi pdFVIII a rFVIII (19). V novej systematickej analýze Franchini et al. (20), ktorá zahrňovala 800 PUPs z 25 prospektívnych štúdií publikovaných v rokoch 1990 – 2007 zistil, že incidencia vzniku inhibítora bola rovnako nižšia u PUPs liečených koncentrátmi pdFVIII než u PUPs liečených rFVIII (21 % vs. 27 %), ale tento rozdiel nebol významný. Najväčšou limitáciou týchto analýz bolo to, že porovnávali použitie rôznych koncentrátov pdFVIII a rFVIII počas rôznych časových období s rozdielnym prístupom k liečbe a monitorovaniu vzniku inhibítora (20).

Tabuľka 1. Rizikové faktory pre vznik inhibítora pri hemofílii A (8, 9, 10, 11, 12, 28, 29, 30, 31, upravené)

| genetické (pacient) | získané (navodené liečbou) |
|---|--|
| vysokorizikové mutácie génu FVIII: rozsiahle delécie, inzercie, „null“, „stop codon“ mutácie, inverzie intronu 1 a 22 | včasnú začiatku liečby (1. mesiac života) |
| niektoré alely génov HLA I a II | viacnásobná zmena prípravku FVIII |
| 308 G/A (pat. alela A) polymorfizmus TNF α | chirurgické výkony na začiatku/počas liečby FVIII |
| mikrosatelitný polymorfizmus promótorového regiónu IL-10 (pat. alela 134) | intenzita a spôsob liečby (dávka FVIII, typ infúzie) |
| 308 C/T polymorfizmus CTLA-4 (protektívna alela T) | typ koncentráta FVIII (rekombinantný – r; plazmatický – pd; obsah vWF v pdFVIII) |
| pozitívna RA pre inhibítory FVIII | |
| rasa a etnicita (2x vyššie riziko u Afričanov a Hispáncov) | modifikácia imunitnej odpovede (zápal) |

Tabuľka 2. Kumulatívne riziko vzniku inhibítora u predtým neliečených pacientov (PUPs) s hemofíliou A pri liečbe plazmatickými koncentrátmi FVIII vs. rekombinantným FVIII (15, 25, 26, upravené)

| autori | štúdia | pdFVIII | rFVIII | | |
|--------------------------|---|---------|--------|--------|----|
| | | n/N | % | n/N | % |
| Kreuz et al. (4) | prospektívna štúdia GTH-PUP* | 11/49 | 22 | 20/63 | 32 |
| Goudemand et al. (16) | retrospektívna štúdia | 7/62 | 11 | 27/86 | 30 |
| Chalmers et al. (17) | retrospektívna štúdia | 18/132 | 14 | 47/172 | 27 |
| Gouw et al. (8) | retrospektívna štúdia CANAL | 29/135 | 21 | 53/181 | 29 |
| Strauss et al. (18) | prospektívna/retrospektívna štúdia | 22/249 | 9 | 14/43 | 33 |
| Peyvandi et al. (25, 26) | multicentrická randomizovaná „open label“ prospektívna štúdia SIPPET* | 29/125 | 23 | 47/126 | 37 |

*zahnutí boli len pacienti s hemofíliou A ťažkého stupňa

Z novších väčších štúdií bola publikovaná prospektívna štúdia RODIN (Research Of Determinants of INhibitor development among PUPs with haemophilia), ktorá skúmala vzťah medzi typom koncentráta FVIII a vznikom inhibítora u 574 konzekutívnych pacientov (pribežne zaradených pacientov) s hemofíliou A ťažkého stupňa (21). Kumulatívna incidencia vzniku inhibítora bola 32,4 % (22,4 % PUPs s inhibítorm tvorili tzv. high respondéri) a bola podobná pre koncentráty pdFVIII ako aj pre rFVIII (HR: 0,96 pdFVIII vs. rFVIII). Pri zohľadnení obsahu von Willebrandovho faktora (vWF) v rôznych koncentrátach nebol zistený významný rozdiel medzi koncentrátmi s vWF ($\geq 0,01$ IU vWF/IU FVIII) a bez vWF (HR: 0,90). Limitáciami tejto štúdie boli pomerne malá podskupina PUPs liečených pdFVIII ($n = 81$) oproti podskupine PUPs s rFVIII ($n = 486$), a taktiež to, že v štúdiu neboli zastúpené viaceré druhy koncentrátov pdFVIII. Ďalším potenciálnym nedostatkom štúdie bolo aj to, že rozhodnutie o type koncentráta FVIII bolo na zväžení indikujúceho lekára, a že lokálne výsledky na vyšetrenie inhibítora neboli v tejto štúdiu overené v centrálnom laboratóriu (22).

Iný dôkaz, ktorý podporil teóriu o nižšom výskytu inhibítora pri pdFVIII koncentrátach, podala retrospektívna štúdia od Mancuso et al.,

ktorý skúmal riziko vzniku inhibítora u 721 PUPs so stredne ťažkou/ťažkou hemofíliou A pri podávaní koncentrátov pdFVIII oproti podaniu rFVIII (23). Podľa univariačnej analýzy v tejto štúdiu bolo prvé použitie rFVIII nezávislým rizikovým faktorom vzniku inhibítora, a to aj vrátane inhibítora s vysokým titrom. Po prispôbení multivariačnou analýzou na ďalšie kofaktory zostali koncentráty rFVIII stále nezávislým rizikovým faktorom pre vznik inhibítora (HR:4,9) pre všetky inhibítory a pre inhibítory s vysokým titrom (HR: 4,7) (23). Tieto výsledky boli potvrdené nasledujúcimi analýzami citlivosti, ktoré zahrňovali pacientov, ktorí nikdy nemali koncentráty FVIII, PUPs, ktorí boli liečení on-demand a pacientov s vysokorizikovými mutáciami F8 (15).

Najviac očakávané boli výsledky multicentrickej randomizovanej prospektívnej štúdie SIPPET (24, 25), porovnávajúcej koncentráty pd-FVIII a rFVIII, do ktorej bolo v rokoch 2010 – 2014 zaradených 303 PUPs, z ktorých 251 bolo analyzovaných. Štúdia zistila 1,87-násobne vyšší výskyt inhibítora počas prvých 50 dní liečby pri podávaní rFVIII oproti koncentrátom pdFVIII 23,2 % vs. 37,3 % ($p < 0,05$) (tabuľka 2). Uvedený rozdiel pretrvával aj po vyradení koncentrátov rFVIII druhej generácie z analýzy (25). Z praktického hľadiska možno zo záverov štúdie SIPPET zhrnúť,

Tabuľka 3. Kritériá úspešnosti imunotolerančnej liečby (ITI) (50, 52 – upravené)

| úspešná ITI | častočne úspešná ITI | neúspešná ITI |
|----------------------------------|--|---|
| negatívny IT (< 0,5 BU/ml) | IT < 5 BU/ml | nesplnenie kritérií počas 33 mesiacov |
| normálne FVIII recovery (≥ 66 %) | FVIII recovery < 66 % | |
| normálny polčas FVIII (≥ 7 hod.) | polčas FVIII < 7 hod. | |
| neprítomná anamnestická odpoveď | IT < 5 BU/ml počas on-demand (6 mes.)/profilaxie (12 mes.) | < 20 % redukcia titra inhibítora po 6 mesiacoch |

že pri liečbe 6 PUPs koncentrátom pdFVIII namiesto liečby rFVIII by sa dalo zabrániť vzniku inhibítora u 1 PUP s hemofiliou A (26).

Imunologické aspekty vzniku inhibítora

Je známe, že rôzne genetické faktory môžu predisponovať k cytokínovým odpovediam, ktoré navodia individualizované odpovede T-helperových buniek (27). Chaves et al., predpokladajú, že silnejšie protizápalové prostredie by mohlo byť zodpovedné za významne vyšší vznik inhibítora (28). Celkový zvýšený cytokínový profil, ktorý bol zistený v cirkulujúcich leukocytoch (IL-10, Th1, TGFβ a i.), svedčí o väčšej protizápalovej regulačnej aktivite u pacientov s hemofiliou A a inhibítormi FVIII. Tieto nálezy boli potvrdené *in vitro* stimuláciou pomocou FVIII (28). Pri výskume výskytu polymorfizmov bol zistený významne vyšší výskyt HLA alely DRB1*15 a DQB1*0602, ako aj haplotypu DRB1*15/DQB1*0602 u pacientov s hemofiliou a inhibítormi, podobne bol u týchto pacientov nájdený významne vyšší výskyt A alely polymorfizmu 308>A génu TNFα (10). Z uvedeného je pravdepodobné, že tak cytokíny ako aj polymorfizmy majú dôležitú úlohu pri vzniku inhibítora (tabuľka 1).

Úloha von Willebrandovho faktora

Imunoregulačná úloha vWF bola sledovaná v štúdií, ktorá hodnotila vplyv vWF na prezentáciu antigénu FVIII na dendritických bunkách (29). Bolo zistené, že stúpajúca koncentrácia vWF v podávanom koncentráte FVIII viedla k súbežnému zníženiu prezentácie antigénu FVIII v dendritických bunkách. V inej štúdií na zvieracom modeli bolo po podaní rFVIII pozorované zvýšené uvoľnenie cytokínov IL-10 a Th1, zatiaľ čo podanie pdFVIII viedlo k zvýšenému uvoľneniu Th2 a TGFβ (30). Popri tom bol v tejto štúdií zistený vysoký titer protilátok proti ľudskému vWF, čo nasvedčuje tomu, že ide o výsledok antigénovej kompetície. K tomu istému výsledku došlo, ak bol namiesto vWF použitý FIX.

Delignat et al., potvrdili v štúdií hemofílie A na zvieracom modeli myši s deficitom vWF, že vWF je schopný blokovat antigénnu prezentáciu

FVIII na dendritických bunkách, a to priamo úmerne svojej koncentrácii (31). Predpokladá sa, že vWF umožní rozšírený kontakt (ponúkne ďalšie väzobné miesta pre FVIII) a využitie FVIII pomocou B-buniek v marginálnej zóne sleziny, čím sa uprednostní vývoj regulačných imunitných mechanizmov (31).

Tieto nálezy, ktoré môžu vysvetliť nižšie riziko vzniku inhibítora pri použití koncentrátov FVIII s obsahom vWF, by mohli byť vysvetlením lepšej úspešnosti ITI u pacientov s hemofiliou A a inhibítormi (32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40). Viacerí autori tento lepší výsledok ITI pozorovali pri koncentrátoch FVIII so strednou čistotou a obsahom vWF napr. pri Haemate P[®] alebo Beriate[®] (32, 41). Je zaujímavé, že zatiaľ čo Haemate P[®] dosiahlo pri ITI úspešnosť až 91 % (33), neskoršie štúdie s použitím rFVIII pri ITI zistili úspešnosť len 29 % (33). Návrat z liečby rFVIII na koncentráty pdFVIII znova zlepšil úspešnosť ITI na 80 % (33).

Vplyv inhibítora na hemofilického pacienta

Objavenie sa inhibítora je najzávažnejšou udalosťou ovplyvňujúcou život pacienta s hemofiliou, vrátane jeho rodiny. Keďže inhibítora obvykle vzniká po prvých 20 EDs u PUP hemofilikov (15), táto situácia sa vyskytuje najmä u veľmi mladých hemofilikov. Vývoj inhibítora významne znižuje telesnú aktivitu a kvalitu života hemofilikov, a to nezávisle od ich veku. Objavenie sa inhibítora u hemofilikov bolo v klinických štúdiách zameraných na hodnotenie kvality života spojené so znížením PCS (Physical Component Summary score) v dotazníku SF-36 o 13,1 bodu ($p < 0,01$) a MCS (Mental Component Summary score) o 10,0 ($p < 0,05$) oproti hemofilikom bez inhibítora. Prítomnosť hemofilickej na profylaktickej liečbe FVIII mali o 10 bodov vyššie MCS než hemofilickej na on-demand liečbe (42). On-demand liečba rovnako ako početnosť krvácania negatívne korelovali s PCS. Podobne bolo PCS významne spojené s počtom vynechaných dní v škole a v práci. Mladší vek, nižšie PCS, viac krvácaní a operácie mali za následok nižšiu telesnú aktivitu a vyššiu práceneschopnosť (43).

Z ekonomických dôsledkov inhibítora bola odhadnutá cena liečby hemofilika s inhibítormi v USA na 18 000 dolárov/mesiac, čo je jedna z najvyšších finančných položiek požadovaných pre liečbu akéhokoľvek ochorenia (15). Auerswald et al., vypočítal priemernú cenu ITI na 1 rok pre pediatrického pacienta s hemofiliou A v Nemecku 76 511 eur a pre dospelého hemofilika 353 794 eur (44). Colowick et al. (45) a Klukowska et al. (5), zhodne odhadujú cenu ITI pre 5-ročného hemofilika do 1 milióna dolárov na 1 rok.

Liečba pacientov s hemofiliou A a inhibítormi

Ciele liečby hemofilických pacientov s inhibítormi sú dva: 1. zvládnutie krvácaných príhod a 2. eliminácia inhibítora. Prístup k liečbe závisí od viacerých faktorov, ako sú závažnosť krvácania, titer inhibítora alebo odpoveď inhibítora na podanie koncentráta FVIII. Pre väčšinu hemofilikov s vysokým titrom inhibítora sú pre liečbu krvácaných príhod odporúčané by-passové prípravky, a to buď koncentrát aktivovaného protrombínového komplexu (aPCC) alebo rekombinantný factor FVII (rFVIIa). Na eradikáciu inhibítora FVIII a umožnenie štandardnej liečby s koncentrátom FVIII je však potrebná ITI (15).

Úloha imunotolerančnej liečby (ITI)

Princípom ITI je opakovaná a nepretržitá liečba s koncentrátom FVIII s cieľom čím skôr eliminovať inhibítora a následne navodiť imunitnú toleranciu k FVIII. Kritériá úspešnosti ITI sú zhrnuté v tabuľke 3. Prvý ITI protokol, tzv. „Bonnský protokol“, bol navrhnutý Brackmanom et al., v r. 1977 (46). Tento protokol využíva na prevenciu krvácania vyššiu dávku koncentráta FVIII (100 IU/kg 2x denne) v kombinácii s aPCC (50 IU/kg 2x denne). Neskôr boli vyvinuté dve modifikácie Bonnského protokolu. Nilsson et al., navrhli na elimináciu inhibítora tzv. „Malmö protokol“, t. j. imunoferézu s následným podávaním vysokých dávok FVIII a súčasným podaním cyklofosfamidu a imunoglobulínov (47). Tento protokol sa však dnes používa len zriedka. Druhou modifikáciou Bonnského protokolu sa stal tzv. „van Crefeldov protokol“, ktorý predstavuje nízkodávkovaný ITI režim s podávaním koncentráta FVIII (25 IU/kg) len obdeň (48). Počas 40 rokov skúseností s ITI bolo potvrdené, že ITI je účinná v eliminácii inhibítora FVIII v 60 – 90 % pacientov s hemofiliou A a inhibítormi (31, 49, 50, 51, 52). Ak sa ITI začne v ranom detstve, dokáže sa zabrániť rýchlemu rozvoju hemofilickej artropatie a dosiahne sa nielen ekonomická úspora, ale aj významne lepšia kvalita života hemofilika (32, 34, 47).

Záver

Napriek nedávnym a pokračujúcim pokrokom v liečbe pacientov s hemofiliou A a inhibítorm, zostáva vznik inhibítora najzávažnejšou situáciou pre život hemofilika a jeho rodinu. Dôvody, prečo niektorí hemofilici vyvinú inhibítora a iní ho nevyvinú, zostávajú nejasné, pričom nedávne predklinické a imunologické štúdie poukázali na veľkú komplexnosť tohto problému. Predpokladá sa niekoľko faktorov zodpovedných za zvýšené riziko vzniku inhibítora. Jedným z najvýznamnejších a potenciálne ovplyvniteľných rizikových faktorov sa zdá byť typ použitého koncentráta FVIII. Nedávno ukončená, randomizovaná štúdia SIPPET (25, 26) zistila, že včasná liečba s koncentrátom pdFVIII bola spojená s nižším vznikom inhibítora než liečba s rFVIII. Táto štúdia dokázala, že koncentráty s plazmatickým FVIII sú menej imunogénne než rFVIII, čím potvrdila pozorovania väčšiny publikovaných observačných štúdií. V kontradikcii s výsledkami štúdie SIPPET (25, 26) dospela Európska lieková agentúra (EMA) v máji 2017 pri preskúmaní výsledkov štúdie k záveru, že **neexistujú žiadne jasné a konzistentné dôkazy o rozdiel výskytu inhibítora medzi oboma skupinami liekov obsahujúcich FVIII** – tými, ktoré sú získané z plazmy a tými, ktoré sú vyrobené technológiou rekombinantnej DNA. **EMA tak nepotvrdila rozdiel v riziku inhibítora v skupinách liekov s FVIII** (53).

Výsledky štúdie SIPPET, napriek jej limitáciám, majú potenciál zmeniť terajšie liečebné stratégie a iniciovať nový výskum pre lepšie pochopenie mechanizmov imunogenicity pri rôznych typoch prípravkov FVIII.

Zoznam skratiek:

ANOVA – analýza variácie (analysis of variance)
 aPCC – koncentrát aktivovaného protrombínového komplexu
 BU – jednotky Bethesda (Bethesda units)
 CTLA-4 – cytotoxický T-lymfocytový antigén-4
 EDs – expozičné dni (exposure days)
 EMA – Európska lieková agentúra (Európsky ústav pre kontrolu liečiv)
 FVIII – koagulačný faktor VIII
 HLA – ľudský leukocytový antigén (human leukocyte antigen)
 HR – hazard ratio
 IL-10 – interleukín-10
 ITI – imunotolerančná liečba (immune tolerance induction)
 IU – medzinárodná jednotka (international unit)
 MCS – Mental Component Summary score
 PCS – Physical Component Summary score

pdFVIII – koncentrát plazmatického koagulačného faktora VIII

PUPs – predtým neliečení pacienti (previously untreated patients)

rFVIIa – rekombinantný aktivovaný faktor FVII

rFVIII – rekombinantný koagulačný faktor VIII

RODIN – Research Of Determinants of INhibitor development among PUPs with haemophilia

SIPPET – Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers

TGFβ – transformačný rastový faktor β (transforming growth factor β)

Th1 – T-helperová bunka 1

Th2 – T-helperová bunka 2

TNFα – faktor nekrotizujúci tumory (tumor necrosis factor)

vWF – von Willebrandov faktor

Podakovanie: Práca bola podporená projektmi CEPV II (ITMS 26220120036) a CEVYPET (ITMS 26220120053), spolufinancovanými zo zdrojov EÚ a projektom Vega 1/0168/16.

Literatúra

- Kreuz W, Escuriola-Ettingshausen CE, Auerswald G, et al. Epidemiology of inhibitors and current treatment strategies. *Haematologica*. 2003;88:17–20.
- Escuriola-Ettingshausen C, Kreuz W. Recombinant vs. plasma-derived products, especially those with intact VWF, regarding inhibitor development. *Haemophilia*. 2006;12:102–106.
- Gringeri A, Mantovani LG, Scalone L, et al. Cost of care and quality of life for patients with haemophilia complicated by inhibitors: the COCIS study group. *Blood*. 2003;102:2358–2363.
- Kreuz W, Auerswald G, Budde U, et al. for the GTH-PUP-Study-Group. Inhibitor incidence in previously untreated patients (PUPs) with hemophilia A and B. A prospective multi-center study of the Pediatric Committee of the German, Swiss and Austrian Society for Thrombosis and Hemostasis Research (GTH). In: Scharrer I, Schramm W (eds.) *35th Hemophilia Symposium Hamburg 2004*. Springer, Berlin; 2005:34–37.
- Klukowska A, Komrska V, Jansen M, et al. Low incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated patients during prophylaxis, on-demand treatment and surgical procedures, with Octanate®: interim report from an ongoing prospective clinical study. *Haemophilia*. 2011;17:399–406.
- Escuriola-Ettingshausen C, Kreuz W. Role of von Willebrand factor in immune tolerance induction. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2005;16:S27–S31.
- Wight J, Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. *Haemophilia*. 2003;9:418–435.
- Gouw SC, van der Bom JG, van den Berg HM, for the CANAL Study Group. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood*. 2007;109:4693–4697.
- Astermark J. Why do inhibitors develop? Principles of and factors influencing the risk for inhibitor development in haemophilia. *Haemophilia*. 2006;12:52–60.
- Pavlova A, Delev D, Lacroix-Desmazes S, et al. Impact of polymorphisms of the major histocompatibility complex class II, interleukin-10, tumor necrosis factor-α, and cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 genes on inhibitor development in severe haemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2009;7:2006–2015.
- Lu Y, Ding Q, Dai J, et al. Impact of polymorphisms in genes involved in autoimmune disease on inhibitor develop-

ment in Chinese patients with haemophilia A. *Thromb Haemost*. 2012;107:30–36.

12. Santagostino E, Mancuso ME, Rocino A, et al. Environmental risk factors for inhibitor development in children with haemophilia A: a case-control study. *Br J Haematol*. 2005;130:422–427.

13. Mancuso ME, Graca L, Auerswald G, et al. Haemophilia care in children – benefits of early prophylaxis for inhibitor prevention. *Haemophilia*. 2009;15:8–14.

14. Calvez T, Laurian Y, Goudemand J. Inhibitor incidence with recombinant versus plasma-derived FVIII in previously untreated patients with severe hemophilia A: homogenous results from four published observational studies. *J Thromb Haemost*. 2008;6:390–392.

15. Kreuz W, Escuriola-Ettingshausen C. Inhibitors in patients with hemophilia A. *Thromb Res*. 2014;134(S1):S22–S26.

16. Goudemand J, Rothschild C, Demiguel V, et al. Influence of the type of factor VIII concentrate on the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A. *Blood*. 2006;107:46–51.

17. Chalmers EA, Brown SA, Keeling D, et al. Early factor VIII exposure and subsequent inhibitor development in children with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2007;13:149–155.

18. Strauss T, Lubetsky A, Ravid B, et al. Recombinant factor concentrates may increase inhibitor development: a single centre cohort study. *Haemophilia*. 2011;17:625–629.

19. Iorio A, Halimeh S, Holzhauser S, et al. Rate of inhibitor development in previously untreated hemophilia A patients treated with plasma-derived or recombinant factor VIII concentrates: a systematic review. *J Thromb Haemost*. 2010;8:1256–1265.

20. Franchini M, Tagliaferri A, Mengoli C, et al. Cumulative inhibitor incidence in previously untreated patients with severe hemophilia A treated with plasma-derived versus recombinant factor VIII concentrates: A critical systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012;81:82–92.

21. Gouw SC, van der Bom JG, Ljung R, et al. Factor VIII products and inhibitor development in severe haemophilia A. *N Engl J Med*. 2013;368:231–239.

22. Kessler CM, Iorio A. The RODIN (Research of Determinants of INhibitor Development among PUPs with haemophilia) study: the clinical conundrum from the perspective of haemophilia treaters. *Haemophilia*. 2013;19:351–354.

23. Mancuso ME, Mannucci PM, Rocino A, et al. Source and purity of factor VIII products as risk factors for inhibitor development in patients with hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2012;10:781–790.

24. Mannucci PM, Gringeri A, Peyvandi F, et al. Factor VIII products and inhibitor development: the SIPPET study (survey of inhibitors in plasma-product exposed toddlers). *Haemophilia*. 2007;13:65–68.

25. Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, et al. A randomized trial of factor VIII and neutralizing antibodies in hemophilia A. *N Engl J Med*. 2016;374:2054–2064.

26. Peyvandi F, Mannucci PM, Palla R, et al. SIPPET: methodology, analysis and generalizability. *Haemophilia*. 2017;23(3):353–361.

27. Qadura M, Waters B, Burnett E, et al. Immunoglobulin isotypes and functional anti-FVIII antibodies in response to FVIII treatment in Balb/c and C57BL/6 haemophilia A mice. *Haemophilia*. 2011;17:288–295.

28. Chaves DG, Velloso-Rodrigues C, Oliveira CA, et al. A shift towards a T cell cytokine deficiency along with an anti-inflammatory/regulatory microenvironment may enable the synthesis of anti-FVIII inhibitors in haemophilia A patients. *Clin Exp Immunol*. 2010;162:425–437.

29. Dasgupta S, Repessé Y, Bayry J, et al. VWF protects FVIII from endocytosis by dendritic cells and subsequent presentation to immune effectors. *Blood*. 2007;109:610–612.

30. Qadura M, Waters B, Burnett E, et al. Recombinant and plasma-derived factor VIII products induce distinct splenic cytokine microenvironments in hemophilia A mice. *Blood*. 2009;114:871–880.

31. Delignat S, Repessé Y, Navarrete AM, et al. Immuno-protective effect of von Willebrand factor towards therapeutic factor VIII in experimental haemophilia A. *Haemophilia*. 2012;18:248–254.
32. Kreuz W, Ehrenforth S, Funk M, et al. Immune tolerance therapy in paediatric haemophiliacs with factor VIII inhibitors: 14 years follow-up. *Haemophilia*. 1995;1:24–32.
33. Kreuz W, Escuriola-Ettingshausen C, Auerswald G, et al. Immune tolerance induction (ITI) in haemophilia A – patients with inhibitors – the choice of concentrate affecting success. *Haematologica*. 2001;86:16–22.
34. Kreuz W. The role of vWF for the success of immune tolerance induction. *Thromb Res*. 2008;122:S7–S12.
35. Auerswald G, Spranger T, Brackmann HH. The role of plasma-derived factor VIII/von Willebrand concentrates in the treatment of hemophilia A patients. *Haematologica*. 2003;88:21–25.
36. Gringeri A. VWF/FVIII concentrates in high-risk immunotolerance: the RESIST study. *Haemophilia*. 2007;13:73–77.
37. Kurth MA, DiMichele D, Sexauer C, et al. Immune tolerance therapy utilizing factor VIII/von Willebrand factor concentrate in haemophilia A patients with high titre factor VIII inhibitors. *Haemophilia*. 2008;14:50–55.
38. Greninger DA, Sain-Remy JM, Jacquemin M, et al. The use of factor VIII/von Willebrand factor concentrate for immune tolerance induction in haemophilia A patients with high-titre inhibitors: association of clinical outcome with inhibitor epitope profile. *Haemophilia*. 2008;14:295–302.
39. Coppola A, Arbasì MC, Biasoli C, et al. Immune tolerance induction (ITI) with a FVIII concentrate with high VWF content in inhibitor patients with previous unsuccessful ITI and/or negative predictors of ITI response. *Haemophilia*. 2010;16:1–158.
40. Kurth M, Puetz J, Kouides P, et al. The use of a single von Willebrand factor-containing, plasma-derived FVIII product in hemophilia A immune tolerance induction: the US experience. *J Thromb Haemost*. 2011;9:2229–2234.
41. Schmidbauer S, Metzner H, Witzel R, et al. Von Willebrand factor content of high-purity Factor VIII concentrate Beriate® P. Kongressausgabe 52. Jahrestagung der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e. V. 2009 in Wiesbaden. *Hämostaseologie*. 2008;28:A93 ([abstract P-19-04]).
42. McLaughlin JM, Munn JE, Anderson TL, et al. Predictors of quality of life among adolescents and young adults with a bleeding disorder. *Health Qual Life Outcomes*. 2017;15:67. doi: 10.1186/s12955-017-0643-7.
43. Brown TM, Lee WC, Joshi AV, et al. Health-related quality of life and productivity impact in haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia*. 2009;15:911–917.
44. Auerswald G, von Depka Prondzinski M, Ehlken B, et al. Treatment patterns and cost-of-illness of severe haemophilia in patients with inhibitors in Germany. *Haemophilia*. 2004;10:499–508.
45. Colowick AB, Bohn RL, Avorn J, et al. Immune tolerance induction in hemophilia patients with inhibitors: costly can be cheaper. *Blood*. 2000;96:1698–1702.
46. Brackmann HH, Gormsen J. Massive factor-VIII infusion in haemophiliac with factor-VIII inhibitor, high responder. *Lancet*. 1977;29:933.
47. Nilsson IM, Sundqvist SB, Ljung R. Suppression of secondary antibody response by intravenous immunoglobulin in a patient with haemophilia B and antibodies. *Scand J Haematol*. 1983;30:458–464.
48. Van Leeuwen EF, Mauser-Bunschoten EP, van Dijken PJ, et al. Disappearance of factor VIII:C antibodies in patients with haemophilia A upon frequent administration of factor VIII in intermediate or low dose. *Br J Haematol*. 1986;64:291–297.
49. Brackmann HH, Oldenburg J, Schwaab R. Immune tolerance for the treatment of factor VIII inhibitors – twenty years’ Bonn Protocol. *Vox Sang*. 1996;70:30–35.
50. DiMichele D. The North American Immune Tolerance Registry: contributions to the thirty-year experience with immune tolerance therapy. *Haemophilia*. 2009;15:320–328.
51. Freiburghaus C, Berntorp E, Ekman M, et al. Tolerance induction using the Malmo treatment model 1982–1995. *Haemophilia*. 1999;5:32–39.
52. Hay CRM, DiMichele DM. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. *Blood*. 2012;119:1335–1344.
53. EMA’s Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). PRAC concludes there is no clear and consistent evidence of a difference in inhibitor development between classes of factor VIII medicines. EMA/153837/2017 rev.1, May 5, 2017.

Prof. MUDr. Ján Staško, PhD.

Národné centrum hemostázy a trombózy, Klinika hematológie a transfuziológie JLF UK a UNM Martin
Kollárova 2, 036 59 Martin
stasko@jfmed.uniba.sk

