
För litet av koagulation – blödarsjuka (hemofili) på 2020-talet

SUSANNA RANTA OCH MARGARETA HOLMSTRÖM

Hemofili är en sällsynt medfödd blödningsrubbning som beror på brist på koagulationsfaktor VIII (FVIII, hemofili A) eller koagulationsfaktor IX (FIX, hemofili B). Hemofili ger ökad risk för blödningar beroende på svårighetsgrad. Personer med hemofili behandlas med intravenösa injektioner med den koagulationsfaktor som saknas (faktorkoncentrat) antingen vid behov vid blödning (on demand-behandling) eller regelbundet i förebyggande syfte (profylax). Profylaxbehandling har möjliggjort, att personer med svår hemofili kan leva ett normalt liv. Behandling som kräver intravenösa injektioner är krävande och nya så kallade långverkande faktorkoncentrat som inte behöver ges lika ofta har utvecklats. Behandlingen kan kompliceras av utveckling av antikroppar mot faktorkoncentrat, vilket förekommer oftare vid hemofili A och under de första 20 behandlingsdagarna på grund av det främmande proteinet. För att behandla bort antikropparna ges oftast en daglig hög dos av faktorkoncentrat, så kallad immuntoleransinduktion (ITI). Patienter med hemofili A där immuntoleransinduktion misslyckats kan få subkutant blödningsförebyggande behandling med emicizumab, ett läkemedel i form av en monoklonal antikropp som har samma funktion som FVIII. För patienter med hemofili B med kvarstående antikroppar har vi dock fortfarande en stor klinisk utmaning. Flera långverkande faktorkoncentrat och även andra nya läkemedel för substitutionsbehandling, där själva läkemedlet inte liknar den saknade faktorn är i klinisk prövning. De sistnämnda kan vara effektiva för patienter med inhibitorer. Genterapi har visat lovande resultat och kan eventuellt komma att ersätta substitutionsbehandling.

Introduktion

Hemofili A och B är sällsynta medfödda sjukdomar med brist på koagulationsfaktor VIII (FVIII, hemofili A) eller koagulationsfaktor IX (FIX, hemofili B) (1, 2). Hemofili A och B ger upphov till en ökad blödningstendens framför allt i hud, slemhinnor, muskler och leder, men även allvarliga blödningar så-

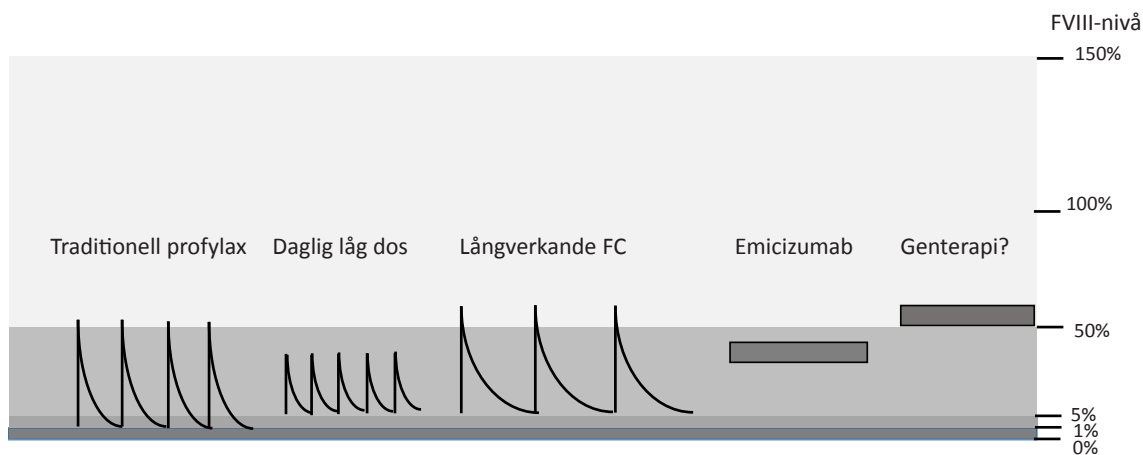
som hjärnblödning eller blödning i buken. Hemofili drabbar nästan enbart män, men anlagsbärande kvinnor kan ha blödningssymtom beroende på nivån av FVIII/FIX i blodet. Lyonisering kan ge upphov till hemofili också hos kvinnor, men det är mycket sällsynt. Både hemofili A och hemofili B indelas i olika svårighetsgrader beroende på koagulationsfaktornivå (3). Vid svår hemofili är faktornivån < 1 procent (referensvärde vid Karolinska Universitetssjukhuset 50–150 procent), vid moderat 1–5 procent och vid mild 6–40 procent. Vid svår hemofili kan blödningarna uppkomma spontant eller efter minimal skada. Upprepade ledblödningar ger upphov till bestående leddestruktion och kronisk smärta, så kallad hemofilisk artropati, som kan kräva ortopedisk behandling med artroplastik.

Både hemofili A och B är X-bundna sjukdomar, vilket betyder att anlaget för sjukdomen sitter på X-kromosomen (2). Kvinnor kan

SKRIBENTERNA

Susanna Ranta, docent, överläkare, Barnonkologi och barnkoagulation, Astrid Lindgrens Barnsjukhus, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Margareta Holmström, docent, överläkare, Koagulationsmottagningen, Karolinska Universitetssjukhuset och Linköpings universitet



Figur 1. Olika behandlingsregimer med intravenöst faktorkoncentrat och emicizumab. FVIII-nivån på höger axel återspeglar hemostatisk aktivitet eller dess teoretiska motsvarighet (gäller emicizumab).

därmed vara anlagsbärare av sjukdomen och överföra anlaget både till söner som kan få sjukdomen och till döttrar som kan bli anlagsbärare. Hos de allra flesta patienter med hemofili är den sjukdomsorsakande mutationen kartlagd och känd, vilket betyder att man kan genomföra fosterdiagnostik genom så kallad korionvillibiopsi för att undersöka om ett barn till en anlagsbärande kvinna bär på sjukdomen (4). Nya icke-invasiva tekniker för prenatal diagnos från perifert blod är under utveckling (5). Det finns också möjlighet till pre-implantatorisk genetisk diagnostik, där man genom befruktning via IVF kan välja ut ett befruktat ägg utan sjukdomsanlag.

Behandlingen av hemofili har utvecklats under de senaste decennierna och idag är det möjligt även för personer med svår hemofili att leva ett normalt liv med blödningsförebyggande behandling (profylax), regelbundna intravenösa injektioner med läkemedel som innehåller den saknade koagulationsfaktorn i form av FVIII- eller FIX-koncentrat. Profylaxbehandling förhindrar blödningar och förebygger långsiktiga leddskador och ger också en bättre livskvalitet (6). Tyvärr är profylaktisk behandling inte tillgänglig i de flesta fall för patienter i mindre utvecklade länder. De senaste åren har stora och viktiga vetenskapliga framsteg lett till utveckling av mer långverkande faktorkoncentrat, och även subkutant blödningsförebyggande behandling med emicizumab, en monoklonal antikropp som har samma funktion som FVIII. I den här artikeln kommer vi att beskriva tillgängliga behandlingar för hemofili.

Behandling

Desmopressin och tranexamsyra

Blödningsymtom hos patienter med mild he-

mofili A kan ofta behandlas med desmopressin (Octostim®) intravenöst, subkutant eller intranasalt. Desmopressin ökar plasmanivåerna av FVIII genom frisättning av FVIII/von Willebrandfaktor från endotelceller. På grund av risk för vätskeretention och hyponatremi krävs försiktighet dock vid behandling av små barn och äldre patienter, patienter med rubbningar i vätske- och/eller elektrolytbalans samt vid risk för ökat intrakraniellt tryck. Alla patienter kan dra nytta av behandling med fibrinolyshämmare (tranexamsyra), ofta i kombination med faktorkoncentrat och lokal behandling, exempelvis vid tandgrepp.

Intravenösa FVIII- och FIX-koncentrat

Patienter med mild eller moderat form av hemofili har betydligt mindre blödningsymtom än de med svår form och kan oftast behandlas med så kallad on demand-behandling, det vill säga injektion av faktorkoncentrat vid trauma eller blödning. Tidigare var målet med profylaktisk behandling att hålla FVIII/FIX-nivån över 1 procent och förändra blödningsfenotyp från svår hemofili till moderat (7). Detta förutsatte intravenös injektion av plasmaderiverade (Haemate®, Immunate®, Octafil Low®, Wilate®, Octanate®) eller rekombinant framställda FVIII-koncentrat (Nuwiq®, Refacto AF®, Advate®, NovoEight®, Kovaltry®, Afstyla®,) och FIX-koncentrat (Benefix®, Rixubis®, Octanine®) varannan dag eller var tredje dag (hemofili A) eller 1–2 gånger per vecka (hemofili B). Efter uppkomsten av blodsmitta med plasmaderiverade faktorkoncentrat, framför allt hepatit B, hepatit C samt HIV, utvecklades rekombinanta faktorkoncentrat som oftast används vid profylaxstart hos barn. De plasmaderiverade

faktorkoncentrat som används idag är högradigt renade och betraktas som säkra ur smittsynpunkt (8).

Profylaxbehandlingen vid svår hemofili påbörjas idag när barnet är cirka ett år gammalt och innan barnet fått upprepade ledblödningar (s.k. primär profylax) (9). Behandlingsintensiteten anpassas individuellt beroende på faktorkoncentratets halveringstid hos individen, blödningstendensen samt fysiska aktiviteter (10). Nya verktyg för bättre beräkning av farmakokinetiska egenskaper hos individen finns tillgängliga via nätet, till exempel Web-based Application for the Population Pharmacokinetic Service – Hemophilia (WAPPS-Hemo, <https://www.wapps-hemo.org/>) (11). För bättre skydd mot blödningar kan man sträva efter högre dalvärden för aktivitet av FVIII/FIX. Många fysiskt aktiva patienter föredrar dagliga injektioner med lägre doser av faktorkoncentrat. Å andra sidan kan det finnas svårigheter med intravenösa injektioner, framför allt hos små barn och äldre patienter, vilket kan motivera glesare behandlingsintensitet och högre dos. Behandlingen ska planeras i samråd med en läkare med erfarenhet av hemofili (figur 1).

Modifierade intravenösa faktorkoncentrat med förlängd halveringstid

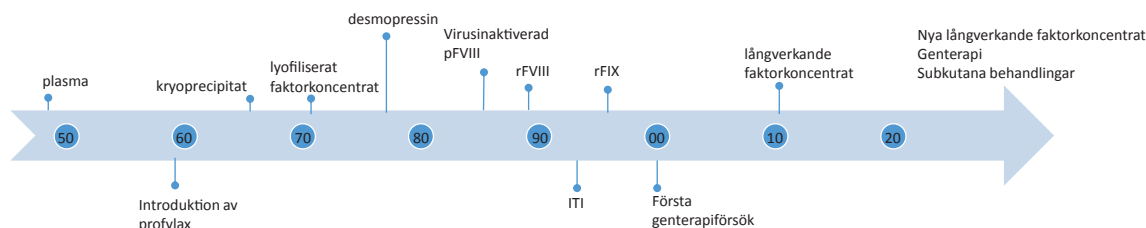
Nya modifierade faktorkoncentrat med förlängd effekt har utvecklats (12, 13) och tre är godkända för förskrivning för hemofili A: koagulationsfaktor VIII bunden till immunoglobulin (Elocta®) för alla åldersgrupper, pegylerad koagulationsfaktor VIII (Jivi® och Adynovi®) för patienter 12 år eller äldre. Två långverkande FIX-koncentrat är godkända för förskrivning: koagulationsfaktor IX bunden till immunoglobulin (Alprolix®) för alla åldersgrupper och pegylerad koagulationsfaktor IX för patienter 12 år eller äldre med hemofili B (Refixia®). Som vid behandling med andra koagulationsfaktorkoncentrat anpassas behandlingsintensiteten individuellt beroende på halveringstid och livsstil – vid otillfredsställande profylaxbehandling kan man vid samma behandlingsregim som tidigare och med de nya FVIII-koncentraterna med förlängd effekt eftersträva högre dalvärde. Vid injektionssvårigheter kan injektionerna administreras glesare än vad som tidigare var möjligt (var tredje dag i stället för varannan dag för hemofili A och en gång i veckan alternativt varannan vecka i stället för 1–2 gånger per vecka för hemofili B).

Inhibitorer och bypasspreparat

Profylaxbehandling kompliceras av utveckling av inhibitorer som kan hämma effekten av tillfört faktorkoncentrat hos cirka 40 procent av patienter med hemofili A och 10 procent av patienter med hemofili B (14, 15). Detta sker oftast under perioden med de första 50 behandlingarna. Risken för inhibitorutveckling har jämförts dels mellan plasmaderiverade och rekombinanta faktorkoncentrat, dels mellan olika rekombinanta faktorkoncentrat, men resultaten är motstridiga (16, 17). Antikropparna neutraliserar faktorkoncentrat som ges mot blödningar, vilket leder till minskad eller utebliven effekt av behandlingen. Barn med låg nivå(titer) av antikroppar mot FVIII kan behandlas med högre doser av ordinarie faktorkoncentrat, medan blödningar hos barn med antikroppar med hög titer måste stoppas även med så kallade bypass-preparat (aktiverat protrombinkomplex (FEIBA®) eller eptacog alfa (NovoSeven®)). Tyvärr är bypass-preparat inte lika effektiva som profylax med den saknade koagulationsfaktorn, och effekten mot akuta blödningar är mindre förutsägbar. Immuntoleransinduktion, eventuellt i kombination med immunsuppressiv behandling, med höga doser och täta injektioner av koncentrat av den saknade faktorn är effektivt hos 70–80 procent av barnen med hemofili A och hos 30 procent med hemofili B (18).

Emicizumab

Under 2018 blev första subkutana läkemedlet emicizumab (Hemlibra®) godkänt av Europeiska läkemedelsmyndigheten EMA i alla EU-länder. Emicizumab är en bispecifik monoklonal antikropp som genom att binda till aktiverad koagulationsfaktor IX och koagulationsfaktor X har samma funktion som aktiverad FVIII. Emicizumab återställer effektiv koagulation utan att påverkas av antikroppar mot FVIII. Med förebyggande injektioner av FVIII sjunker FVIII-aktiviteten i blodet till ursprungs-nivån inom några dygn. Inför nästa schemalagda infusion är nivån låg och risken för blödningar ökar. Emicizumab har i stället lång halveringstid, vilket möjliggör glesa injektioner (veckovis respektive månadsvis) och stabila plasmakoncentrationer uppnås. Emicizumab är indicerat som förebyggande behandling hos patienter med svår hemofili A (FVIII < 1 procent) utan inhiberande antikroppar mot FVIII och hemofili A med inhiberande antikroppar mot FVIII i alla åldersgrupper. Behandlingen är mycket



Figur 2. Utveckling av hemofilivård. pFVIII, plasmaderiverade faktor VIII-koncentrat; rFVIII, rekombinanta faktor VIII-koncentrat; rFIX, rekombinanta faktor IX-koncentrat; ITI, immuntoleransinduktion

kostsam och specialersättning i Finland gäller bara patienter med hemofili A som har inhiberande antikroppar mot faktor VIII, när immuntoleransinduktion har misslyckat eller är olämplig. För denna patientgrupp är emicizumab ett viktigt vetenskapligt framsteg som har förändrat handläggningen. (19)

Klinisk sammanfattning

Hemofili är en ovanlig men medfödd och livslång sjukdom. Läkemedelsbehandlingen är mycket kostsam och upprepade blödningar i leder kan ge upphov till bestående funktionshinder med rörelseinskränkning och smärta i leder. Patienter med hemofili har dessutom en betydande risk att drabbas av livshotande blödningar såsom intracerebral blödning. World Federation of Hemophilia rekommenderar i sina riktlinjer "Guidelines for the management of hemophilia" (2012) att patienter med hemofili vårdas bäst i samråd med ett "comprehensive care" center. I teamet bör koagulationsläkare, sjuksköterska, fysioterapeut, ortopedisk kirurg med erfarenhet av blödarsjuka och koagulationslaboratoriet ingå. Inför alla operationer bör en individuell behandlingsplan göras i samråd mellan den patientansvariga ortopeden och en hemofililäkare. (1)

Äldre och blödarsjuka

Med hjälp av de läkemedel som utvecklade på 1950- 1960-talet fick en generation blödarsjuka möjlighet till ett längre liv (figur 2) (20). Innan läkemedelsbehandling introducerades var medellivslängden vid svår hemofili cirka 28 år. Detta betyder att vi idag har en grupp äldre patienter som överlevt tack vare tillgång till behandling, men som också därmed startat behandling senare i livet och därför oftast har ganska betydande ledsador till följd av tidigare blödningar. Många av dem har behövt

genomgå ortopediska operationer främst på smärtindikation.

Även om patienter med hemofili har en sämre koagulationsförmåga har de ändå en risk att drabbas av ateroskleros och även av ischemisk hjärtsjukdom med exempelvis akuta koronara syndrom och stroke. Det är en svår medicinsk uppgift att behandla dessa patienter med exempelvis trombocythämmare och/eller antikoagulantia i kombination med faktorkoncentrat (21).

Annan sjuklighet hos patienter med hemofili ställer höga krav på vården, där hemofilicentras kompetens behövs för att koordinera vården kring dessa komplexa patienter.

Fysioterapi

Fysioterapi är en viktig del i rehabiliteringen efter akuta blödningar och efter operationer, men lika viktig för långtidsuppföljning för att tidigt upptäcka tecken på hemofilisk artropati. På många hemofilicentra mäter man regelbundet hemofilipatienters leder genom utvärdering med så kallat ledscore, HJHS (Hemophilia Joint Health Score), som utförs manuellt utan apparatur och vanligen av en fysioterapeut. HJHS kan följas över tid och är ett sätt att upptäcka en försämring i ledfunktion. De leder som då undersöks är knä-, fot- och armbågsleder. Dessa leder är de som oftast drabbas av blödningar vid hemofili (22).

Flera hemofilicentra har också inkluderat ultraljudsundersökningar av ledstatus i uppföljningen för att utvärdera tidiga tecken på ledsador (23).

Slutledningar

Sammanfattningsvis har vi effektiva behandlingsmöjligheter för patienter med hemofili A – även för de som drabbats av inhibitorer – medan det beträffande patienter med hemo-

filii B och kvarvarande inhibitorer fortfarande finns stora utmaningar med behandlingen. Behandlingen har utvecklats under de senaste decennierna, och vi står inför nya utmaningar med den åldrande befolkningen. Den starka utvecklingen på läkemedelsfronten vid dessa sjukdomar fortsätter och flera nya läkemedel är i klinisk prövning. Flera av dem har andra verkningsmekanismer än ren substitutionsbehandling med den saknade faktorn. Exempel på detta är concizumab (anti-TFPI-antikropp) och fitusiran (anti-AT3 siRNA). Genterapi är nu på stark frammarsch. Hemofili A och B är monogena sjukdomar och på det sättet lämpliga för genterapi, men tills vidare endast i klinisk prövning (24). Den första studien publicerades 2011 och omfattade patienter med hemofili B. Där visades det att man med hjälp av en viral vektor (AAV-5) som kopplas till FIX-genomet kan få en kliniskt signifikant ökning av FIX i blodet med minskat behov av behandling med faktorkoncentrat. Behandlingen av hemofili A och B kommer att förändras under de närmaste åren (13, 25).

Susanna Ranta

susanna.ranta@ki.se

Margareta Holmström

margareta.holmstrom@liu.se

Inga bindningar

Referenser

1. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013;19(1):e1-47.
2. Zimmerman B, Valentino LA. Hemophilia: in review. *Pediatr Rev*. 2013;34(7):289-894; quiz 95.
3. Den Uijl IE, Mauser Bunschoten EP, Roosendaal G, Schutgens RE, et al. Clinical severity of haemophilia A: does the classification of the 1950s still stand? *Haemophilia*. 2011;17(6):849-853.
4. Martensson A, Tedgård U, Ljung R. Prenatal diagnosis of haemophilia in Sweden now more commonly used for psychological preparation than termination of pregnancy. *Haemophilia*. 2014;20(6):854-858.
5. Hudcova I, Jiang P, Davies J, Lo YMD, et al. Noninvasive detection of F8 int22h-related inversions and sequence variants in maternal plasma of hemophilia carriers. *Blood*. 2017;130(3):340-347.

6. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med*. 2007;357(6):535-544.
7. Collins PW, Blanchette VS, Fischer K, Björkman S, et al. 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.
8. Key NS, Negrier C. Coagulation factor concentrates: past, present, and future. *Lancet*. 2007;370(9585):439-448.
9. Petrini P. Identifying and overcoming barriers to prophylaxis in the management of haemophilia. *Haemophilia*. 2007;13 Suppl 2:16-22.
10. Petrini P, Valentino LA, Gringeri A, Re WM, et al. Individualizing prophylaxis in hemophilia: a review. *Expert Rev Hematol*. 2015;8(2):237-46.
11. Hazendonk H, van Moort I, Mathot RAA, Fijnvandraat K, et al. Setting the stage for individualized therapy in hemophilia: What role can pharmacokinetics play? *Blood Rev*. 2018;32(4):265-271.
12. Pelland-Marcotte MC, Carcao MD. Hemophilia in a Changing Treatment Landscape. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2019;33(3):409-423.
13. Arruda VR, Doshi BS, Samelson-Jones BJ. Novel approaches to hemophilia therapy: successes and challenges. *Blood*. 2017;130(21):2251-6.
14. Male C, Andersson NG, Rafowicz A, Liesner R, et al. Inhibitor incidence in an unselected cohort of previously untreated patients with severe haemophilia B: a PedNet study. *Haematologica*. 2020.
15. Wight J, Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. *Haemophilia*. 2003;9(4):418-435.
16. Peyvandi F, Garagiola I. Product type and other environmental risk factors for inhibitor development in severe hemophilia A. *Res Pract Thromb Haemost*. 2018;2(2):220-227.
17. Volkers P, Hanschmann KM, Calvez T, Chambost H, et al. Recombinant factor VIII products and inhibitor development in previously untreated patients with severe haemophilia A: Combined analysis of three studies. *Haemophilia*. 2019;25(3):398-407.
18. Ljung R, Auerswald G, Benson G, Dolan G, et al. Inhibitors in haemophilia A and B: Management of bleeds, inhibitor eradication and strategies for difficult-to-treat patients. *Eur J Haematol*. 2019;102(2):111-122.
19. Blair HA. Efficizumab: A Review in Haemophilia A. *Drugs*. 2019;79(15):1697-707.
20. Franchini M, Mannucci PM. The history of hemophilia. *Semin Thromb Hemost*. 2014;40(5):571-576.
21. Mannucci PM. Aging with Hemophilia: The Challenge of Appropriate Drug Prescription. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2019;11(1):e2019056.
22. Kuijlaars IAR, Timmer MA, de Kleijn P, Pisters MF, et al. Monitoring joint health in haemophilia: Factors associated with deterioration. *Haemophilia*. 2017;23(6):934-940.
23. Martinoli C, Della Casa Alberighi O, Di Minno G, Graziano E, et al. Development and definition of a simplified scanning procedure and scoring method for Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound (HEAD-US). *Thromb Haemost*. 2013;109(6):1170-79.
24. Gollomp KL, Doshi BS, Arruda VR. Gene therapy for hemophilia: Progress to date and challenges moving forward. *Transfus Apher Sci*. 2019;58(5):602-612.
25. Butterfield JSS, Hege KM, Herzog RW, Kaczmarek R. A Molecular Revolution in the Treatment of Hemophilia. *Mol Ther*. 2019.

Summary

Too little of coagulation - hemophilia in the 2020s

Hemophilia, lack of coagulation factor VIII (FVIII, hemophilia A) or IX (FIX, hemophilia B), leads to increased bleeding. People with hemophilia are treated with intravenous coagulation factor concentrates (CFC), either with bleeding (on-demand) or prophylactically. New CFCs with longer half-life allowing less frequent injections have been developed. However, treatment can lead to antibodies against FVIII/FIX rendering the treatment less or non-effective. Patients with hemophilia A who have failed to eradicate the antibodies can be treated prophylactically with emicizumab but hemophilia B antibodies still pose a difficult clinical challenge. Several promising therapies are under clinical trials, including gene therapy.