

Immunosuppression for acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2)

Peter Collins, Francesco Baudo, Paul Knoebl, et al.

Arthur Bloom Haemophilia Centre, University Hospital of Wales, School of Medicine, Cardiff University, Cardiff, United Kingdom; Centro Emofilia, Ospedale Niguarda, Milan, Italy; Medical University of Vienna, Department of Medicine I, Division of Hematology and Hemostasis, Vienna, Austria; et al.

Blood, 5 July 2012, Vol. 120, No. 1, pp. 47-56

Práce navazuje na předchozí analýzu dat ze stejného Evropského registru pro získanou hemofilii EACH2, zaměřenou na klinickou praxi při léčbě krvácivých epizod (*Blood*, 5 July 2012, Vol. 120, No. 1, pp. 39–46). Tato studie vychází z předpokladu, že pacienti se získanou hemofií A (AHA) zůstávají v riziku těžkého a fatálního krvácení, dokud se neeradikuje inhibitor koagulačního faktoru VIII (FVIII) bez ohledu na iniciační hladinu FVIII a titer inhibitoru i při krvácení lehkého stupně. Z tohoto důvodu doporučují směrnice pro léčbu, aby pacienti byli léčeni imunosupresí ihned po stanovené diagnóze. Cílem je eradikace inhibitoru a normalizace hladiny faktoru VIII. První linie volby terapie spočívá obvykle v podávání samotných steroidů nebo steroidů spolu s cytotoxickými látkami (často cyklofosfamidem). Vzrůstá užití rituximabu buď samotného, nebo v kombinaci s jinými látkami. Výsledek imunosupresivních režimů závisí na dosažené eradikaci inhibitoru, riziku relapsu, nežádoucích vedlejších účincích včetně úmrtí. Optimální imunosupresivní režim není jasný. Chybí adekvátní randomizované studie s dostatečným počtem pacientů.

Předmětem této práce byla analýza výsledků různých režimů imunosupresivní terapie první linie volby u velkého počtu pacientů se získanou hemofií A zahrnutých v Evropském registru EACH2. Cílem bylo poskytnout užitečnou informaci pro vedení klinického postupu.

Soubor, metody a výsledky. Do registru vstoupilo celkem 501 pacientů, z nich bylo 331 ze zemí, kde mohli být zařazeni všichni pacienti. Výsledná data pro první linii imunosuprese byla získána u 294 z těchto pacientů. Podrobná analýza byla provedena ve 3 skupinách léčby: (1) pouze steroidy (142 pacientů); (2) steroidy plus cyklofosfamid (83 pacientů); (3) různé režimy založené na rituximabu (51 pacientů). Primárním výsledkem byla indukce stabilní kompletní remise (CR). Byla definována, když inhibitor byl již nezjistitelný, hladina faktoru VIII víc než 70 IU/dl, imunosuprese zastavena a žádný relaps

při dalším sledování. **Výsledky.** Steroidy v kombinaci s cyklofosfamidem vedly k většímu dosažení kompletní remise (70 %) než steroidy samotné (48 %) nebo režimy založené na různých kombinacích rituximabu (59 %). Při samotném rituximabu u 12 pacientů bylo dosažení CR nejnižší (42 %). Srovnání léčebného účinku nezkresleným stanovením ve skupinách podle iniciační terapie bylo provedeno statistickou metodou PSM (*propensity score matching*), stejně jako v první shora uvedené práci. S přihlédnutím k věku, pohlaví, hladině faktoru VIII, titru inhibitoru a základní etiologii potvrdilo, že stabilní remise byla pravděpodobnější se steroidy plus cyklofosfamid než se steroidy samotnými (odds ratio = 3,25; 95% CI, 1,51–6,96; $P < 0,003$). Medián času do kompletní remise byl přibližně 5 týdnů pro steroidy s cyklofosfamidem nebo bez něho, režimy založené na rituximabu vyžadovaly přibližně dvakrát delší dobu. Podání imunoglobulinů výsledek nezlepšilo. Ze 113 analyzovaných pacientů, kteří nedosáhli stabilní CR v první volbě léčby, mělo 94 (83 %) neprokazatelný inhibitor při konci sledování (nebo v době úmrtí). Terapie v druhé linii volby byla úspěšná přibližně u 50 % pacientů, kde selhala iniciační léčba. Autoři podrobně dokládají imunosupresivní režimy, způsob podání látek a medián dávek, charakteristiku pacientů, dobu do negativního stanovení inhibitoru, vedlejší nežádoucí účinky při léčbě a výsledky imunosupresivní léčby druhé linie po selhání nebo v relapsu.

Závěr. Studie je největší a nejkompexněji provedenou analýzou imunosupresivní léčby u získané hemofilie A. Dokládá, že steroidy v kombinaci s cyklofosfamidem vedou při první linii volby u většího počtu pacientů ke stabilní kompletní remisi než steroidy samotné nebo režimy založené na rituximabu. Přesto výsledek při finálním sledování není ovlivněn výběrem terapie první řady. Stabilní remise nebyla ovlivněna primární etiologií, ale ovlivněna přítomným titrem inhibitoru a hladinou faktoru VIII.

Prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc.