10.48095/cctahd2023prolekare.cz6

rFVIIIFc v léčbě hemofilie A z pohledu reálné klinické praxe tří center pro léčbu hemofilie v České republice

rFVIIIFc in treatment of haemophilia A from perspective of real clinical practice in three centers for treatment of haemophilia in the Czech Republic

Zápotocká E.[1,2], Köhlerová S.[3], Romanová G.[1,4], Smejkal P.[4]

[1] *LF MU, Brno*
[2] *Klinika dětské hematologie a onkologie FN Motol, Praha*
[3] *Oddělení dětské hematologie a biochemie, FN Brno*
[4] *Oddělení klinické hematologie a Katedra laboratorních metod LF MU a FN Brno*

SOUHRN: **Úvod:** V profylaxi hemofilie A jsou postupně prosazovány faktory VIII s prodlouženým biologickým poločasem (*extended biological half-life* – EHL) oproti faktorům se standardním poločasem (*standard half-life factors* – SHL). Jedním ze zástupců EHL je efmoroctocog alfa (rFVIIIFc). **Cíl:** Retrospektivní hodnocení přechodu z léčby SHL na léčbu rFVIIIFc v podmínkách rutinní klinické praxe tří komplexních hemofilických center v České republice. **Metody:** Retrospektivní analýza zdravotních záznamů pacientů s těžkou hemofilií A ve dvou věkových skupinách (< 12 a ≥ 12 let), dříve léčených profylakticky SHL, jež byli převedeni na rFVIIIFc. Hodnotili jsme kontrolu krvácení, frekvenci podávání injekcí, spotřebu faktoru a dosaženou minimální (*trough*) hladinu. **Výsledky:** Do skupiny < 12 bylo zařazeno 16 pacientů s průměrným věkem 6,1 roku a do skupiny ≥ 12 bylo zařazeno 8 pacientů s průměrným věkem 37,8 roku. Skupina < 12 let: Ve srovnání se SHL vedla léčba rFVIIIFc ke statisticky významnému snížení průměrné roční míry krvácení ABR (2,69 ± 2,24 vs. 0,69 ± 1,02; p= 0,0015) a počtu týdenních aplikací (3 ± 0,45 vs. 2,21 ± 0,29; p = 0,0008). Podíl pacientů bez krvácení se zvýšil z 12,5 na 62,5 %. Spotřeba faktorů byla stejná a rozdíl v průměrné *trough* hladině (%) nebyl statisticky významný (1,37 ± 0,85 vs. 1,66 ± 0,79). Skupina ≥ 12 let: V porovnání se SHL vedla léčba rFVIIIFc ke statisticky významnému snížení průměrného počtu aplikací (2,62 ± 0,62 vs. 1,88 ± 0,13; p = 0,0223) a zvýšení průměrné *trough* hladiny (1,75 ± 1,01 vs. 2,7 ± 1,28; p= 0,0223) při stejné spotřebě faktoru. Pokles ABR nebyl statisticky významný (průměr 2,38 ± 1,51 vs. 1,13 ± 1,81; p = 0,0707). Podíl pacientů bez krvácení byl 12,5 % u SHL a 62,5 % u rFVIIIFc. **Závěr:** Přechod z léčby SHL na rFVIIIFc byl bez ohledu na věk spojen s lepší kontrolou krvácení a snížením počtu aplikací, zatímco spotřeba zůstala nezměněna. Přínosy byly zvláště výrazné u dětí.

KLÍČOVÁ SLOVA: hemofilie A – biologický poločas – SHL – rFVIIIFc – kontrola krvácení – počet aplikací

SUMMARY: **Introduction:** In haemophilia A, prophylaxis using factor VIII preparations with an extended biological half-life (EHL) is gradually gaining ground over standard half-life factors (SHL). One of representative of EHL is efmoroctocog alfa (rFVIIIFc). **Objective:** Retrospective evaluation of the transition from SHL to rFVIIIFc treatment in the routine clinical practice at three complex haemophilia centres in the Czech Republic. **Methods:** Retrospective analysis of medical records of patients with severe haemophilia A in two age groups (< 12 and ≥ 12 years) previously treated with prophylactic SHL who were switched to rFVIIIFc. We evaluated bleeding control, injection frequency, factor consumption and attained trough levels. **Results:** 16 patients with an average age of 6.1 years were included in the group < 12 years, and 8 patients with an average age of 37.8 years were included in the group ≥ 12 years. Group < 12 years: Compared with SHL, treatment with rFVIIIFc resulted in a statistically significant reduction in the mean annual ABR bleeding rate (2.69 ± 2.24 vs. 0.69 ± 1.02; P = 0.0015) and the number of weekly applications (3 ± 0.45 vs. 2.21 ± 0.29; P = 0.0008). The proportion of patients without bleeding increased from 12.5% to 62.5%. Factor consumption was similar and differences in mean trough levels (%) were not statistically significant (1.37 ± 0.85 vs. 1.66 ± 0.79). Group ≥ 12 years: Compared to SHL, treatment with rFVIIIFc led to a statistically significant decrease in the mean number of applications (2.62 ± 0.62 vs. 1.88 ± 0.13; P = 0.0223) and an increase in mean trough levels (1.75 ± 1.01 vs. 2.7 ± 1.28; P = 0.0223) with the same factor consumption. The decrease in ABR was not statistically significant (mean 2.38 ± 1.51 vs. 1.13 ± 1.81; P = 0.0707). The proportion of patients without bleeding was 12.5% for SHL and 62.5% for rFVIIIFc. **Conclusion:** The switch from SHL treatment to rFVIIIFc was associated with better bleeding control and reduced application number regardless of age, while factor consumption remained unchanged. Benefits were particularly important in children.

KEY WORDS: haemophilia A – biological half-life – SHL – rFVIIIFc – bleeding control – application number

ÚVOD

Hemofilie A je vzácné, geneticky podmíněné krvácivé onemocnění vázané na X chromozom. Snížená či chybějící hladina koagulačního faktoru VIII (FVIII) v krvi vede ke krvácivým obtížím, jež vznikají zejména u těžké formy hemofilie A (FVIII méně než 1 %) bez většího traumatu a nejčastěji postihují klouby, případně svaly [1,2]. Následkem opakujících se hemartróz dochází k rozvoji hemofilické artropatie, která snižuje kvalitu života pacienta, jeho mobilitu a schopnost vykonávat fyzické aktivity. Poškozený kloub je náchylnější k opakovanému krvácení z důvodu přítomnosti hypertrofie synovie, kloubní deteriorace se tak akceleruje a bez efektivně nastavené léčby je minimální šance tento proces zvrátit [2,3]. Pacienti mohou být vystaveni také riziku život ohrožujících akutních krvácení následkem rozsáhlejších traumatických zranění. Standardem léčby hemofilie, zejména těžké formy, je profylaktické podávání koncentrátů FVIII, které vede ke zvýšení plochy pod křivkou (*area under curve* – AUC) a minimálních hladin FVIII (tzv. *trough* hladin, měřených v době před podáním další profylaktické dávky), což má za následek snížení výskytu zejména spontánních krvácení. Dlouhodobě bylo cílem profylaxe dosažení *trough* hladin nad 1 %, ale zkušenost ukázala, že pro řadu pacientů, zejména těch s již existujícím kloubním postižením či těch, jež jsou fyzicky aktivnější, je výhodné dosažení *trough* hladin vyšších (nad 3 %) [4,5].

Profylaxe je nejefektivnější, pokud je zahájena již v raném věku (před 2. rokem života), ideálně ještě před prvním krvácením do kloubů. Studie ukazují, že čím dříve byla profylaxe zahájena – a pokud pokračovala v průběhu života, tím méně jsou klouby postiženy a je zachována dobrá kvalita života pacientů [5,6]. Avšak ani časná iniciace profylaxe nedokázala v dlouhodobém horizontu naplno zabránit poškození kloubů, což jsou zkušenosti získané především se SHL (*standard half-life factors*) koncentráty. Recentní práce s využitím MRI ukázala přítomnost osteochondrálního poškození ve věku 18 let u 35 % sledovaných pacientů, u kterých byla profylaxe pomocí koncentrátů SHL zavedena v raném věku [7]. Bylo také prokázáno, že význam profylaxe se neztrácí, ani když je zahájena v dospělosti u pacientů s již rozvinutou hemofilickou artropatií [8].

Donedávna byla profylaxe založena na rekombinantním FVIII (FVIII) ze třídy SHL, který se musel podávat relativně často, obvykle 3× týdně nebo obden. Nová generace FVIII, technologicky upravená s cílem prodloužit biologický poločas, tzv. třída EHL (*extended half-life*), byla zavedena do klinické praxe ve snaze snížit počet podávaných injekcí, udržet adekvátní kontrolu krvácení a také dosáhnout vyšších *trough* hladin [4]. Prodloužení biologického poločasu cca 1,5× umožňuje lepší individualizaci profylaxe s ohledem na počet krvácení, přítomnost poškození kloubů, možnosti cévního přístupu a v neposlední řadě zohledňuje také životní styl a fyzickou aktivitu pacienta [9].

Prvním schváleným EHL a v současné době jediným schváleným EHL i pro dětskou populaci mladší 12 let je rekombinantní FVIII, Fc fúzní protein (efmoroctocog alfa – rFVIIIFc). Prodloužení poločasu je založeno na využití přirozené cesty recyklace imunoglobulinu G prostřednictvím vazby Fc fragmentu na novorozenecký Fc receptor. V České republice je dostupný od roku 2019.

Bezpečnost a účinnost rFVIIIFc byla prokázána ve dvou studiích fáze 3 – studie A-LONG zahrnovala dříve léčené dospělé/dospívající pacienty ve věku > 12 let [10] a studie Kids A-LONG zahrnovala dříve léčené dětské pacienty mladší 12 let [11]. Příznivé výsledky obou studií byly dále potvrzeny v extendované studii fáze 3 (ASPIRE), kdy byla pozorována stabilně nízká ABR po dobu kumulativní léčby až 6 let [12]. V současné době je rFVIIIFc jediným EHL, u kterého byla potvrzena účinnost a bezpečnost i u dříve neléčených pacientů ve věku < 6 let (studie PUPS A-LONG fáze 3) [13].

Kromě údajů z klinických studií se postupně hromadí důkazy o výhodách přechodu z profylaktické léčby SHL na rFVIIIFc z reálné klinické praxe. Tyto studie se však zaměřují především na dospělé pacienty [14–17] a údaje o zkušenostech u dětské populace jsou omezené [18]. Proto jsme se v naší práci zaměřili na klinický dopad přechodu z SHL na rFVIIIFc v České republice nejen u dospělých pacientů, ale i u dětských pacientů.

SOUBOR VYŠETŘOVANÝCH A METODIKA

Studovaná populace

Provedli jsme retrospektivní analýzu záznamů dětských a dospělých pacientů s těžkou hemofilií A léčených v podmínkách běžné klinické praxe ve třech komplexních hemofilických centrech (CCC): CCC pro dospělé ve Fakultní nemocnici Brno a CCC pro dětské pacienty ve Fakultní nemocnici Brno a Fakultní nemocnici Motol. Do analýzy byli zahrnuti pacienti, kteří byli převedeni z profylaxe SHL na profylaxi rFVIIIFc v rámci standardní péče a byli sledováni nejméně jeden rok před převedením na rFVIIIFc a po něm.

Design studie

Do studie byli zahrnuti pouze pacienti, kteří byli převedeni z profylaktické aplikace různých koncentrátů FVIII SHL na rFVIIIFc a byli sledováni po dobu nejméně jednoho roku před a po převedení na rFVIIIFc. Analýza byla založena na retrospektivním hodnocení upravené léčby a jednotlivých klinických parametrů, které jsou pravidelně sledovány a zaznamenávány do zdravotnické dokumentace každého pacienta v rámci standardní klinické praxe. Hodnotily se následující parametry: věk, pohlaví, léčba před a po převedení (dávka faktoru, interval dávkování, týdenní spotřeba FVIII na profylaxi a *trough* hladina FVIII) a kontrola krvácení. V rámci běžné klinické praxe na našich pracovištích se při úpravě faktorové terapie vždy provádí individuální farmakokinetické (PK) hodnocení. Laboratorně stanovené hla-

diny faktorů získané z odběrů krve v minimálně dvou časových bodech se dále modelují pomocí nástroje pro populační farmakokinetiku WAPPS-HAEMO. Na základě farmakokinetické analýzy, s přihlédnutím k odhadovanému poločasu faktoru a dosažené *trough* hladině a s ohledem na individuální potřeby pacienta se nastaví profylaktická dávka faktoru a také interval podávání. Cílem profylaxe je zabránit krvácení a zároveň umožnit pacientům vést aktivní život.

Při hodnocení kontroly krvácení jsme vypočítali a vyhodnotili celkovou roční míru krvácení (ABR) a různé podtypy krvácení: celkové spontánní (AsBR) či traumatické (AtBR) a kloubní (AjBR). U kloubních krvácení bylo v záznamech dále uvedeno, zda se jedná o krvácení traumatické (AjtBR) nebo spontánní kloubní krvácení (AjsBR).

Týdenní spotřeba faktorů SHL a rFVIIIFc (IU/kg/týden) byla vypočtena vynásobením předepsané profylaktické dávky faktoru průměrným počtem aplikací za týden.

Vzhledem k rozdílům mezi dětskou a dospívající/dospělou populací, jako jsou PK parametry, klinický stav vč. přítomného postižení kloubů, předchozí léčba, klinický stav a potřeby životního stylu, jsme pacienty rozdělili do dvou skupin podle věku. Skupina dětských pacientů ve věku do 12 let a skupina dospívajících/dospělých pacientů ve věku nad 12 let. Hranice 12 let byla zvolena v souladu se standardy randomizovaných klinických studií, kde se účinnost a bezpečnost léčby faktory vždy sleduje zvlášť pro věk do 12 let a nad 12 let.

Statistika

Statistické vyhodnocení získaných údajů bylo provedeno zvlášť pro skupiny pacientů ve věku do 12 let a nad 12 let. K porovnání sledovaných parametrů mezi léčbou SHL a rFVIIIFc byl použit neparametrický párový Wilcoxonův test. Procentuální rozdíl mezi ošetřeními byl charakterizován jako poměr rozdílu ošetření B a ošetření A k ošetření A, tj. jako (B-A)/A*100 %. V případě, že hodnota parametru pro ošetření A byla rovna 0, nebylo možné vyjádřit procentuální rozdíl. Analýza byla provedena pomocí statistického balíku R verze 3.6.3. Hodnoty P menší než 5 % byly považovány za statisticky významné.

VÝSLEDKY

Populace pacientů

Do analýzy byli zahrnuti všichni pacienti, kteří byli nejméně 12 měsíců léčeni profylakticky jakýmkoli faktorem z kategorie SHL a byli převedeni na profylaktickou léčbu rFVIIIFc s dobou sledování 12 měsíců nebo delší ve standardní klinické praxi.

Do skupiny bylo zařazeno celkem 16 pacientů ve věku do 12 let. Průměrný věk byl 6,1 roku a medián 6 let (rozmezí 2,5–11). Ve skupině bylo 8 pacientů ve věku 12 a více let. Průměrný věk byl 37,8 let a medián 39 let (rozmezí 13–73). Všichni pacienti byli muži s diagnózou těžké hemofilie A s hladinou faktoru VIII < 1 % a bez inhibitoru v anamnéze.

Kontrola krvácení

Průměry a mediány pro různé míry kontroly krvácení během léčby SHL a rFVIIIFc a jejich vzájemné statistické srovnání, stejně jako vyjádření procentuálního rozdílu mezi léčbami, jsou uvedeny v tab. 1 a 2 pro skupinu < 12 let a v tab. 3 a 4 pro skupinu ≥12 let.

VĚK < 12 LET: Při léčbě koncentráty faktoru VIII ze skupiny SHL byla průměrná ABR 2,69 ± 2,24 a medián 2 (1;4). Po přechodu na léčbu rFVIIIFc došlo ke statisticky významnému snížení ABR (p = 0,0015) s průměrem 0,69 ± 1,02 a mediánem 0 (0;1,25). Zaznamenali jsme také statisticky významné snížení spontánního, kloubního a traumatického krvácení. Jedinou výjimkou, kdy početní pokles nedosáhl statistické významnosti, byl případ roční míry spontánních kloubních

Tab. 1. Skupina < 12 let, průměr.

	SHL		rFVIIIFc		rozdíl	p hodnota
	n		n			
ABR	16	2,69 ± 2,24	16	0,69 ± 1,02	–68,20 ± 40,61	0,0015
AsBR	16	1,00 ± 1,83	16	0,06 ± 0,25	–37,50 ± 50,00	0,034
AtBR	16	1,69 ± 1,25	16	0,56 ± 0,82	–52,08 ± 58,02	0,0052
AjBR	16	1,25 ± 1,81	16	0,06 ± 0,25	–53,13 ± 49,90	0,0079
AjsBR	16	0,56 ± 1,26	16	0,06 ± 0,25	–25,00 ± 44,72	0,089
AjtBR	16	0,81 ± 0,98	16	0,00 ± 0,00	–50,00 ± 51,64	0,0126
počet injekcí týdně	16	3 ± 0,45	16	2,21 ± 0,29	–24,73 ± 14,89	0,0008
spotřeba (IU/kg/týden)	16	84,74 ± 17,02	16	83,38 ± 27,22	–1,86 ± 19,88	0,4144
trough hladina FVIII (%)	15	1,37 ± 0,85	14	1,66 ± 0,79	51,44 ± 78,5	0,1518

ABR – roční míra krvácení; AjBR – kloubní ABR; AjsBR – spontánní kloubní ABR; AjtBR – traumatická kloubní ABR; AsBR – spontánní ABR; AtBR – traumatická ABR; n – počet; *trough* hladina – minimální hladina FVIII

Tab. 2. Skupina < 12 let, medián.

	SHL		rFVIIIFc		rozdíl	p hodnota
	n		n			
ABR	16	2 (1;4)	16	0 (0;1,25)	94,44 (–100; –43,75)	0,0015
AsBR	16	0 (0;1)	16	0 (0;0)	0 (–100;0)	0,034
AtBR	16	1,5 (1;3)	16	0 (0;1)	–66,67 (–100;0)	0,0052
AjBR	16	1 (0;2)	16	0 (0;0)	–75 (–100;0)	0,0079
AjsBR	16	0 (0;1)	16	0 (0;0)	0 (–25;0)	0,089
AjtBR	16	0,5 (0;1,25)	16	0 (0;0)	–50 (–100;0)	0,0126
počet injekcí týdně	16	3 (3;3,125)	16	2,33 (2;2,33)	–33,33 (–33,36;22,33)	0,0008
spotřeba (IU/kg/týden)	16	81,42 (74,55;96,18)	16	79,65 (61,3;88,13)	–1,99 (–31,89;4,1)	0,4144
trough hladina FVIII (%)	15	1,2 (0,75;1,8)	14	1,6 (0,93;1,95)	28,1 (–55,56;113,75)	0,1518

ABR – roční míra krvácení; AjBR – kloubní ABR; AjsBR – spontánní kloubní ABR; AjtBR – traumatická kloubní ABR; AsBR – spontánní ABR; AtBR – traumatická ABR; n – počet; *trough* hladina – minimální hladina FVIII

Tab. 3. Skupina ≥ 12 let, průměr.

	SHL		rFVIIIFc		rozdíl	p hodnota
	n		n			
ABR	8	2,38 ± 1,51	8	1,13 ± 1,81	–53,13 ± 54,18	0,0707
AsBR	8	1,88 ± 1,73	8	0,50 ± 0,93	–47,92 ± 46,67	0,0545
AtBR	8	0,50 ± 0,76	8	0,63 ± 1,19	inf	0,8918
AjBR	8	2,00 ± 1,51	8	1,13 ± 1,81	–51,04 ± 54,63	0,1198
AjsBR	8	1,63 ± 1,69	8	0,50 ± 0,93	–43,75 ± 49,55	0,0975
AjtBR	8	0,38 ± 0,52	8	0,63 ± 1,19	inf	0,7835
počet injekcí týdně	8	2,62 ± 0,62	8	1,88 ± 0,13	25,33 ± 16,52	0,0223
spotřeba (IU/kg/týden)	8	69,21± 24,52	8	61,89 ± 15,76	–7,15 ± 19,39	0,3525
trough hladina FVIII (%)	8	1,75 ± 1,01	7	2,7 ± 1,28	72,20 ± 52,91	0,0223

ABR – roční míra krvácení; AjBR – kloubní ABR; AjsBR – spontánní kloubní ABR; AjtBR – traumatická kloubní ABR; AsBR – spontánní ABR; AtBR – traumatická ABR; n – počet; *trough* hladina – minimální hladina FVIII

krvácení (p = 0,089). Průměr a medián AjsBR pro SHL byl 0,56 ± 1,26 a 0 (0;1) a pro rFVIIIFc 0,06 ± 0,25 a 0 (0;0). Z 16 pacientů léčených SHL byli 2 pacienti bez krvácení (12,5 %). Přechodem na léčbu rFVIIIFc se počet pacientů bez krvácení zvýšil na 10 (62,5 %). Grafické porovnání celkové ABR a kloubní ABR (AjBR) jsou uvedeny v grafu 1 a 2.

VĚK ≥ 12 LET: Průměrná hodnota a medián ABR při léčbě faktorem SHL byly 2,38 ± 1,51 a 2 (1,75;4). Změna léčby na rFVIIIFc vedla ke snížení ABR s průměrem 1,13 ± 1,81 a mediánem 0 (0;2). Rozdíl mezi hodnotami však nebyl statisticky významný (p = 0,0707). Podobně u spontánního, kloubního a traumatického krvácení jsme pozorovali početní pokles, který nebyl statisticky významný. Změna léčby z SHL na rFVIIIFc však vedla ke zvýšení podílu pacientů bez krvácení z 12,5 % (1/8) na 62,5 % (5/8). Grafické porovnání celkové ABR a kloubní ABR (AjBR) je uvedeno v grafu 3 a 4.

Počet injekcí

Ve srovnání se SHL byla léčba rFVIIIFc spojena se statisticky významným snížením počtu aplikací v obou věkových skupinách. Podrobná srovnání jsou uvedena v tab. 1–4 a grafu 5 a 6.

VĚK < 12 LET: Průměrný a mediánový počet týdenních aplikací byl 3 ± 0,45 a 3 (3;3,125) pro léčbu SHL faktorem a 2,21 ± 0,29 a 2,33 (2;2,33) pro léčbu rFVIIIFc (p = 0,0008).

VĚK ≥ 12 LET: Průměrný a mediánový počet týdenních aplikací pro léčbu SHL faktorem byl 2,62 ± 0,62 a 2,33 (2,25;3,13) a pro léčbu rFVIIIFc byl 1,88 ± 0,13 a 1,88 (1,75;2) (p = 0,0223).

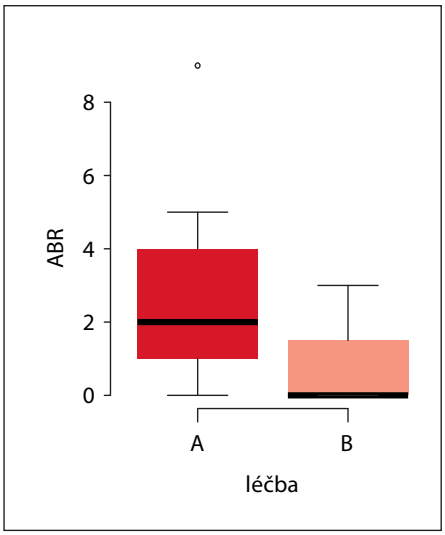
Spotřeba faktoru

Týdenní spotřeba rFVIIIFc se nelišila od předchozí spotřeby SHL FVIII jak u skupiny < 12, tak u skupiny ≥ 12. Vzájemná srovnání jsou uvedena v tab. 1–4.

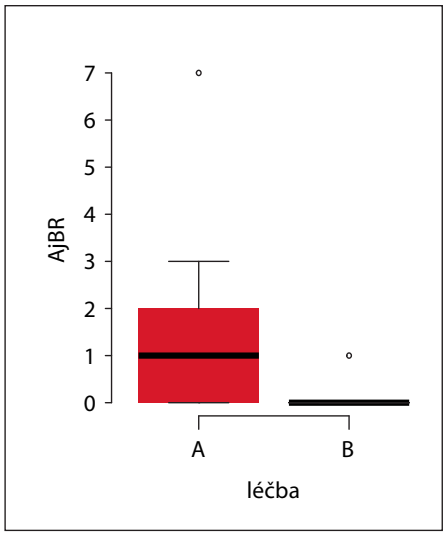
Tab. 4. Skupina ≥ 12 let, medián.

	SHL		rFVIIIFc		rozdíl	p hodnota
	n		n			
ABR	8	2 (1,75;4)	8	0 (0;2)	–75 (–100;0)	0,0707
AsBR	8	2 (0;3,25)	8	0 (0;0,5)	–41,67 (–100;0)	0,0545
AtBR	8	0 (0;1)	8	0 (0;0,5)	0 (–100; inf)	0,8918
AjBR	8	1,5 (1;3,25)	8	0 (0;2)	–66,67 (–100;0)	0,1198
AjsBR	8	1,5 (0;2,5)	8	0 (0;0,5)	–25 (–100;0)	0,0975
AjtBR	8	0 (0;1)	8	0 (0;0,5)	0 (–100; inf)	0,7835
počet injekcí týdně	8	2,33 (2,25;3,13)	8	1,88 (1,75;2)	–24,89 (–35,71; –13,75)	0,0223
spotřeba (IU/kg/týden)	8	63,57 (60,71;70,83)	8	58,75 (51,65;74,39)	–9,93 (–22,63;3,57)	0,3525
trough hladina FVIII (%)	8	1,6 (0,99;2)	7	2,2 (1,8;3,27)	68,42 (30;112,94)	0,0223

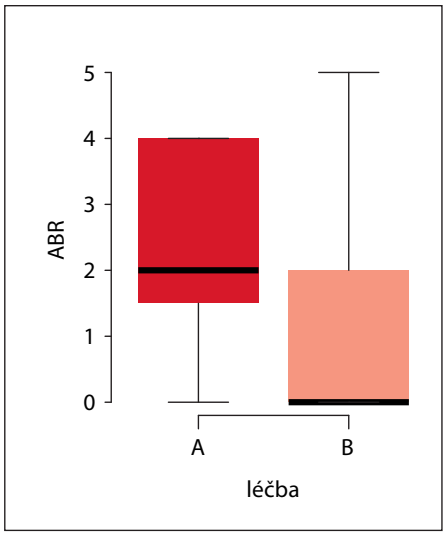
ABR – roční míra krvácení; AjBR – kloubní ABR; AjsBR – spontánní kloubní ABR; AjtBR – traumatická kloubní ABR; AsBR – spontánní ABR; AtBR – traumatická ABR; n – počet; *trough* hladina – minimální hladina FVIII



Graf 1. Celkové ABR ve skupině < 12 let, Test rozdílu mezi skupinami (párový Wilcoxonův test): p = 0,0015, léčba A – SHL, B – rFVIIIFc.



Graf 2. Kloubní ABR (AjBR) ve skupině < 12 let, Test rozdílu mezi skupinami (párový Wilcoxonův test): p = 0,0079, léčba A – SHL, B – rFVIIIFc.



Graf 3. Celkové ABR ve skupině ≥ 12 let, Test rozdílu mezi skupinami (párový Wilcoxonův test): p = 0,0707, léčba A – SHL, B – rFVIIIFc.

Trough hladina

Podrobná analýza je uvedena v tab. 1–4, grafické porovnání pro obě skupiny v grafu 7 a 8.

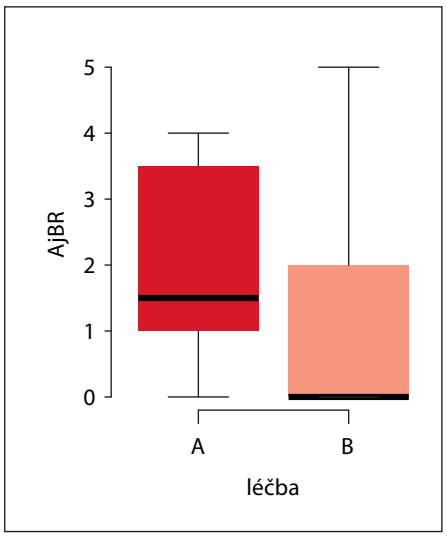
VĚK < 12 LET: *Trough* hladina byla k dispozici u všech 16 pacientů pro SHL a u 15 pacientů pro rFVIIIFc. Průměrná hodnota a medián *trough* hladiny u SHL faktorů byly 1,37 ± 0,85 a 1,2 (0,75;1,8) a pro léčbu rFVIIIFc byly 1,66 ± 0,79 a 1,6 (0,93;1,95). Rozdíl mezi SHL a rFVIIIFc nebyl statisticky významný (p = 0,1518).

VĚK ≥ 12 LET: Změna léčby z SHL na rFVIIIFc byla spojena se statisticky významným zvýšením *trough* hladiny (p = 0,0223). Průměr a medián *trough* hladiny FVIII při léčbě SHL faktorem byly 1,75 ± 1,01 a 1,6 (0,99;2) a při léčbě rFVIIIFc 2,7 ± 1,28 a 2,2 (1,8;3,27).

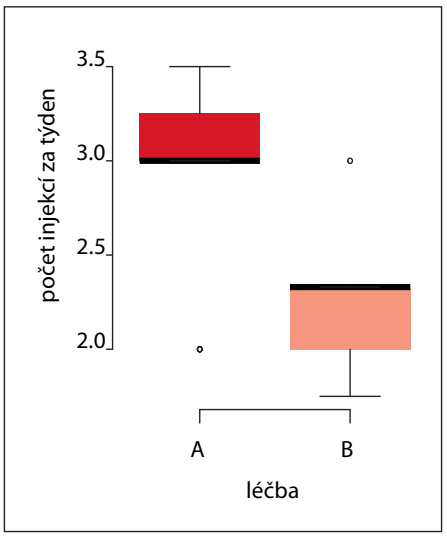
DISKUZE

V této retrospektivní analýze dětských a dospívajících/dospělých pacientů s těžkou hemofilií A, kteří byli ve standardní klinické praxi převedeni z profylaxe SHL faktorem na profylaxi rFVIIIFc, byla změna léčby na rFVIIIFc spojena s významným klinickým přínosem. V obou věkových skupinách byla změna léčby z SHL na rFVIIIFc spojena s lepší kontrolou krvácení a snížením počtu aplikací při zachování stejné týdenní spotřeby faktoru.

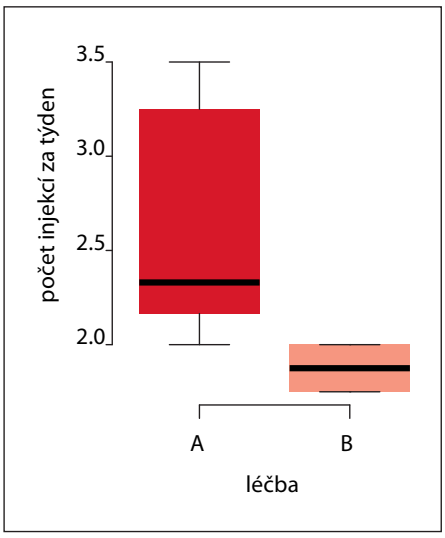
Přínosy spojené s přechodem z SHL na rFVIIIFc, které jsme pozorovali v reálné klinické praxi ve třech centrech v České republice, jsou v souladu s klinickými studiemi [10–12] a shromažďo-



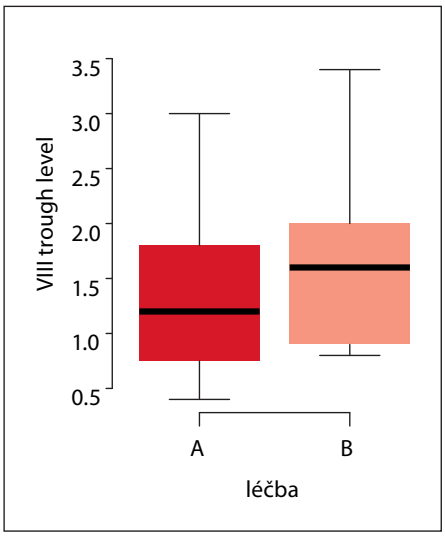
Graf 4. Kloubní ABR (AjBR) ve skupině ≥ 12 let, Test rozdílu mezi skupinami (párový Wilcoxonův test): p = 0,1198, léčba A – SHL, B – rFVIIIFc.



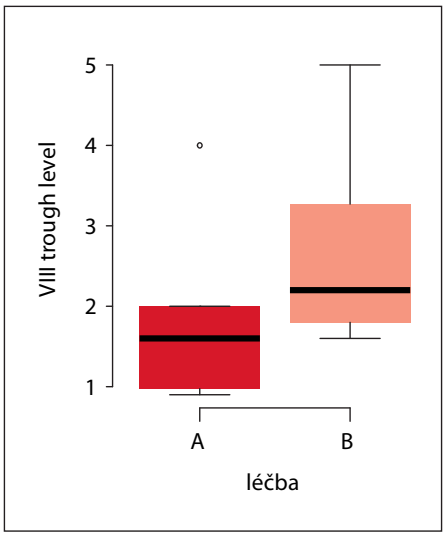
Graf 5. Počet injekcí za týden ve skupině < 12 let, Test rozdílu mezi skupinami (párový Wilcoxonův test): p = 0,0008, léčba A – SHL, B – rFVIIIFc.



Graf 6. Počet injekcí za týden ve skupině ≥ 12 let, Test rozdílu mezi skupinami (párový Wilcoxonův test): p = 0,0223, léčba A – SHL, B – rFVIIIFc.



Graf 7. *Trough level* FVIII ve skupině < 12 let, Test rozdílu mezi skupinami (párový Wilcoxonův test): p = 0,1518, léčba A – SHL, B – rFVIIIFc.



Graf 8. *Trough level* FVIII ve skupině ≥ 12 let, Test rozdílu mezi skupinami (párový Wilcoxonův test): p = 0,0223, léčba A – SHL, B – rFVIIIFc.

váním údajů z reálné praxe v několika zemích [14–20]. Většina dosud publikovaných údajů z reálné klinické praxe se týkala především dospělé populace pacientů. Ačkoli se rozsah a velikost klinických přínosů přechodu z SHL na rFVIIIFc mezi publikovanými studiemi liší, obecně je přechod na rFVIIIFc spojen s lepší ochranou pacientů před krvácením a s menším počtem aplikací [14–20]. Naše zkušenosti tak doplňují a dále podporují klinický přínos přechodu z SHL na rFVIIIFc u dospívajících a dospělých pacientů. Účinná kontrola krvácení v dospělosti je předpokladem příznivého ovlivnění progrese hemofilické artropatie [8,9] a schopnosti zapojit se do aktivního života [20]. Fyzická aktivita a účast na sportovních aktivitách jsou v současné době podporovanou součástí léčby [4] a jsou považovány za klinicky prospěšné [21,22]. Publikovaná data z mezinárodních studií ukazují, že pravidelná fyzická aktivita, vč. účasti na některých rizikovějších sportech, se stala běžnou součástí života u velké části dospělých pacientů [23,24].

Na rozdíl od populace dospělých pacientů jsou údaje z běžné klinické praxe u dětských pacientů sporadické. Rozšíření klinických zkušeností zejména u dětské populace má zásadní význam, protože účinná kontrola rizika krvácení od raného věku má zásadní vliv zejména na kloubní zdraví v dospělosti [9]. Nedávno byla publikována retrospektivní analýza zdravotnické dokumentace souboru 23 dětských pacientů léčených v centru pro hemofilii v Řecku [18]. Práce řeckých autorů se svým rozsahem, metodikou a hodnocenými parametry v mnohém podobá naší analýze, což nám umožňuje částečně porovnat naše klinické zkušenosti se zahraničními. Na rozdíl od našeho souboru, kde byli analyzováni pouze pacienti mladší 12 let a léčení rFVIIIFc, byla v řeckém souboru věková hranice 18 let a podíl pacientů ve věku 12–18 let léčených rFVIIIFc byl nadpoloviční (12/23). Podobně jako v naší analýze byl přechod z SHL na EHL spojen s významně lepší kontrolou krvácení, snížením počtu injekcí a dosažením vyšších *trough* hladin. Konkrétně v řecké kohortě se průměrná hodnota ABR snížila z 1 na 0,3, počet pacientů bez krvá-

cení se zvýšil z 13 % na 70 %, medián intervalu mezi podáním se zvýšil z 2,3 na 3,5 dne a hladina *trough* se zvýšila z 2,3 na 4,1 %. Vysoký podíl pacientů bez krvácení a současné snížení frekvence injekcí po přechodu na FVIIIFc byly navíc prezentovány jako abstrakta na mezinárodních kongresech. Práce ze Saúdské Arábie uvádí až 80 % pacientů bez krvácení [25] a práce z Japonska 70 % [26].

Ačkoli vzájemné porovnání obou studií omezuje několik úskalí, potenciální vysvětlení rozdílů v údajích mezi řeckou populací a naším souborem může být způsobeno jednak zařazením pacientů ve věku 12–18 let, jednak vyšší spotřebou faktoru. Zatímco v naší studii byla průměrná předpokládaná spotřeba faktoru stejná pro SHL a rFVIIIFc (85 vs. 83 IU/kg/týden), v řecké studii byla spotřeba EHL vyšší (85 vs. 99) [18]. To vyvolává otázku, zda by klinický přínos rFVIIIFc mohl být dále podpořen vyšší dávkou.

Z hlediska kontroly krvácení je zásadní minimalizovat kloubní krvácení [9]. V našem souboru bylo po převedení na léčbu rFVIIIFc pozorováno celkem 11 krvácení u 16 pacientů v průběhu jednoho roku léčby. Z toho bylo 9 traumatických (82 %) a 2 byla reportována jako spontánní, s jedním spontánním krvácením do kloubu. Podobný příznivý výsledek byl prokázán v řecké studii, kde 23 pacientů mělo během léčby EHL celkem 20 krvácení a všechna byla traumatická, z toho jedno do kloubu [18].

Cílem léčby hemofilie od raného věku je nejen zabránit krvácení a udržet zdraví kloubů, ale také umožnit dětem vést aktivní život a účastnit se aktivit vrstevníků. Několik studií ukázalo, že zejména v dětství se hemofilici účastní sportovních aktivit téměř ve stejné míře jako zdravá populace [24,27]. Přestože v naší ani řecké studii nebyla hodnocena sportovní účast a fyzická aktivita, lze předpokládat, že velká část dětských pacientů byla fyzicky a sportovně aktivní (preferenčně traumatické krvácení). V komunikaci s rodiči sport aktivně podporujeme a snažíme se nastavit léčbu tak, aby se dětští pacienti zapojovali do vrstevnických aktivit. Toto má příznivý vliv nejen na zdravotní, ale i na sociální a psychologické aspekty, a tím na celkovou kvalitu života [28].

Zlepšení kontroly krvácení, které jsme pozorovali u obou věkových skupin, je pravděpodobně způsobeno několika faktory, jako je dosažení vyšších *trough* hladin, s tím související vyšší plocha pod křivkou, delší doba při vyšších hladinách faktoru během fyzických aktivit v každodenním životě pacientů a v neposlední řadě lepší adherence [20,27–29]. Dosažené *trough* hladiny byly vyšší při podávání rFVIIIFc v obou skupinách, byť ve skupině mladší 12 let statisticky nevýznamně. Dosažení nižších *trough* hladin u mladších dětí je v souladu s pozorovanou závislostí cílového poločasu FVIII na věku (lineární se zvyšuje v průběhu života), váze, krevní skupině či produktu [30].

Adherence je základním předpokladem úspěchu jakékoli léčby, a zejména v případě hemofilie, kde riziko krvácení a hlavně spontánního krvácení z kloubů přímo souvisí s hladinou faktoru. Při poklesu faktoru pod 1 % je pacient vystaven extrémně vysokému riziku krvácení [4,28,29]. Ačkoli jsme v naší studii nehodnotili adherenci pacientů, lepší kontrola krvácení při použití rFVIIIFc by mohla naznačovat vyšší adherenci k rFVIIIFc než k SHL, zejména u dětských pacientů. U skupiny ≥ 12 let nedosáhl rozdíl mezi ABR statistické významnosti, ačkoli snížení krvácení bylo číselně významné. Omezením analýzy této skupiny a možným vysvětlením těsného nedosažení statisticky významného rozdílu v ABR je jednak celkový počet pacientů (8), dále také zahrnutí jednoho nespolupracujícího pacienta. Tento pacient, přestože s ním bylo pravidelně hovořeno o nutnosti dodržovat předepsanou profylaxi, nedodržoval aplikace ani nespolupracoval při stanovení farmakokinetiky rFVIIIFc, a proto chybí údaje o jeho *trough* hladině. U tohoto pacienta byly hodnoty ABR, AsBR, AtBR a AjBR 4,4,0 a 4 pro SHL a 5,2,3 a 5 pro rFVIIIFc.

Význam adherence lze ilustrovat nejen na tomto jednotlivém pacientovi, ale také na úrovni skupiny pacientů. Např. adherence k SHL a k rFVIIIFc ve francouzské kohortě byla 62 % a 66 % a v německé kohortě byla adherence 87 % a 94 % [16,19]. To může vysvětlovat, proč byla míra krvácení u SHL nebo rFVIIIFc ve francouzské studii významně vyšší než v německé studii. Ve skupině pacientů < 12 let (8 dětí) uvádějí francouzské údaje medián ABR 7,5 pro SHL a 3 pro rFVIIIFc [19]. Tyto údaje jsou také v kontrastu s naším pozorováním mediánu 2 pro SHL a 0 pro rFVIIIFc, ale jsou v souladu s naší hypotézou o vysoké míře adherence u našich pacientů.

Týdenní spotřeba rFVIIIFc se statisticky nelišila od předchozí léčby SHL. V období po přechodu na rFVIIIFc tedy lze předpokládat částečné navýšení nákladů na profylaxi při aktuálně vyšší úhradě za EHL preparáty. Nicméně odhaduje se, že dlouhodobý ekonomický dopad přechodu na EHL preparáty je příznivý, jelikož v celkové kalkulaci lze zohlednit snížení výskytu krvácivých epizod, lepší adherenci a v čase lepší protektivní vliv profylaxe EHL preparáty na stav kloubů či případně možnost redukovat frekvenci aplikací u některých jedinců.

ZÁVĚR

Cílem pravidelné profylaxe je zabránit krvácení a v ideálním případě ho eliminovat na nulu, zachovat zdraví kloubů a zároveň umožnit pacientům s těžkou hemofilií žít aktivní život. Naše klinické zkušenosti shrnuté v tomto článku naznačují, že tohoto cíle lze dosáhnout účinněji pomocí rFVIIIFc než pomocí SHL. Naše údaje navíc ukazují, že při správně vedené léčbě a spolupráci pacientů nebo jejich ošetřovatelů lze krvácení zcela odstranit u více než 60 % pacientů, a to při nižší frekvenci aplikací a stejné spotřebě faktorů.

Literatura

1. Peyvandi F, Garagiola I, Guy Y. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. Lancet. 2016;388(10040): 187–197.

2. Smejkal P, Blatný J, Hajšmanová Z, et al. Konsenzuální doporučení Českého národního hemofilického programu (ČNHP) pro diagnostiku a léčbu pacientů s hemofilií, vydání 3., rok 2021. Transfuze Hematol Dnes. 2021;27(1):73–90.
3. Van Vulpen LFD, Holstein K, Martinoli C. Joint disease in haemophilia: Pathophysiology, pain and imaging. Haemophilia. 2018;24(Suppl 6):44–49.
4. Srivastava A, Santangostino E, Dougall A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020;26(Suppl 6):1–158.
5. Khawaji M, Astermark J, Berntrop E. Lifelong prophylaxis in a large cohort of adult patients with severe haemophilia: a beneficial effect on orthopaedic outcome and quality of life. Eur J Haematol. 2012;88(4):329–335.
6. Noone D, O'Mahony B, van Dijk JP, et al. A survey of the outcome of prophylaxis, on-demand or combined treatment in 20-35 year old men with severe haemophilia in four European countries. Haemophilia. 2011;17(5):e842–e843.
7. Warren BB, Thornhill D, Stein J, et al. Young adult outcomes of childhood prophylaxis for severe hemophilia A: results of the Joint Outcome Continuation Study. Blood Adv. 2020;4(11): 2451–2459.
8. Manco-Johnson MJ, Lundin B, Funk S, et al. Effect of late prophylaxis in hemophilia on joint status: a randomized trial. J Thromb Haemost. 2017;15(11):2115–2124.
9. Oldenburg J. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. Blood. 2015;125(13):2038–2044.
10. Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV, et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. Blood. 2014;123(3):317–325.
11. Young G, Mahlangu J, Kulkarni R, et al. Recombinant factor VIII Fc fusion protein for the prevention and treatment of bleeding in children with severe hemophilia A. J Thromb Haemost. 2015;13(6):967–977.
12. Nolan B, Mahlangu J, Pabinger I, et al. Recombinant factor VIII Fc fusion protein for the treatment of severe haemophilia A: Final results from the ASPIRE extension study. Haemophilia. 2020;26(3):494–502.
13. Königs Ch, Ozelo MC, Dunn A, et al. First study of extended half-life rFVIIIFc in previously untreated patients with hemophilia A: PUPs A-LONG final results. Blood. 2022;139(26):3699–3707.
14. Tagliaferri A, Maticecchia A, Rivolta GF, et al. Optimising prophylaxis outcomes and costs in haemophilia patients switching to recombinant FVIII-Fc: a single-centre real-world experience. Blood Transfus. 2020;18(5):374–385.
15. Holmström M, Olsson E, Astermark J, et al. Real-world prophylactic usage of recombinant factor VIII Fc in Sweden: A report from the Swedish national registry for bleeding disorders. Haemophilia. 2021;27(4):e554–e558.
16. Oldenburg J, Goldmann G., Marquardt N, et al. Real-world clinical experience of extended half-life recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIIIFc) in comparison to conventional factor products in patients with severe hemophilia A. J Curr Med Res Opinion. 2021;4(5):950–960.
17. Ay C, Feistritzer C, Rettl J, et al. Bleeding outcomes and factor utilization after switching to an extended half-life product for prophylaxis in haemophilia A in Austria. Sci Rep. 2021;11(1):12967.
18. Dettoraki A, Michalopoulou A, Mazarakis M, et al. Clinical application of extended half-life factor VIII in children with severe haemophilia A. Haemophilia. 2022;28(4):619–624.
19. Giraud R, Delmotte N, Gensollen S, et al. Recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIIIFc) in real life: one-year clinical and economic outcomes. Drugs Real World Outcomes. 2021;8(4):527–535.
20. Martin AP, Burge T, Asghar S, et al. Understanding minimum and ideal factor levels for participation in physical activities by people with haemophilia: An expert elicitation exercise. Haemophilia. 2020;26(4):711–717.
21. Von Mackensen S, Harrington C, Tuddenham E, et al. The impact of sport on health status, psychological well-being and physical performance of adults with haemophilia. Haemophilia. 2016;22(4):521–530.
22. Khair K, Holland M, Dodgson S, et al. Fitness enhances psychosocial well-being and self-confidence in young men with hemophilia: Results from Project GYM. Res Pract Thromb Haemost. 2021;5(8):e12622.
23. Versloot O, Berntrop E, Petrini P, et al. Sports participation and physical activity in adult Dutch and Swedish patients with severe haemophilia: A comparison between intermediate- and high-dose prophylaxis. Haemophilia. 2019;25(2):244–251.
24. Versloot O, Van Balen EC, Hassan S, et al. Similar sports participation as the general population in Dutch persons with haemophilia; results from a nationwide study. Haemophilia. 2021;27(5):876–885.
25. Saleh M, Alzahrani H, Owaidah T, et al. Impact of extended half-life product versus conventional factor product in children with hemophilia A – findings from a tertiary care centre [abstract]. Res Pract Thromb Haemost. 2020;4(Suppl 1), Abstrakt PB#1059
26. Kobayashi M, Matsushita T, Nogami K, et al. Real-world effectiveness evaluation of the recombinant factor VIII Fc fusion protein in adolescents and children with hemophilia A in Japan: "Fc Adolescent and Children Treatment" Study (FACTs) part 1 interim analysis [abstract]. Res Pract Thromb Haemost. 2020;4(Suppl 1), Abstrakt PB#0879
27. Moretti L, Bizzoca D, Buono C, et al. Sports and children with hemophilia: current trends. Children (Basel). 2021;8(11):1064.
28. Den Ujil EM, Mauser Bunschoten EP, Roosendaal G, et al. Clinical severity of haemophilia A: does the classification of the 1950s still stand? Haemophilia. 2011;17(6):849–853.
29. Valentino LA, Pipe SW, Collins PW, et al. Association of peak factor VIII levels and area under the curve with bleeding in patients with haemophilia A on every third day pharmacokinetic-guided prophylaxis. Haemophilia. 2016;22(4):514–520.
30. Versloot O, Iserman E, Chelle P, et al. Terminal half-life of FVIII and FIX according to age, blood group and concentrate type: Data from the WAPPS database. J Throm Haemost. 2021;19(8):1896–1906.

PODÍL AUTORŮ NA PŘÍPRAVĚ RUKOPISU

Všichni autoři se podíleli na péči o pacienty, EZ, SK, PS se shodně podíleli na přípravě práce a napsání rukopisu. Všichni autoři se podíleli na revizi rukopisu.

KONFLIKT ZÁJMU

Autoři práce prohlašují, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku nejsou ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou.

Do redakce doručeno dne: 6. 9. 2022.
Přijato po recenzi dne: 19. 10. 2022.

MUDr. Ester Zápotocká
Klinika dětské hematologie a onkologie
FN Motol
V Úvalu 84
15006, Praha 5
e-mail: ester.zapotocka@fnmotol.cz