



Imunotolerančná liečba u hemofílie A

Konsenzus pre klinickú prax

M.Hulíková, P.Hollý, J.Staško, P.Kubisz

Hemofília A je genetické ochorenie, viazané na chromozóm X, ktoré vedie k zníženej hladine , alebo chýbaniu FVIII, k porušenej tvorbe koagula a k závažnému krvácaniu. Približne 50% pacientov má ťažkú formu hemofílie (FVIII <1%), ostatných 50% má stredne ťažkú formu (FVIII 1-5%) a ľahkú formu (> 5 -40%) hemofílie. Počas akútneho krvácania sa hemostáza dosiahne rýchlou infúziou koncentrátu FVIII. Profylaxia , rutinne plánovaná substitúcia FVIII predchádza krvácaniu . Viac ako 30% pacientov s ťažkou formou hemofílie a 3 -13% s ľahkou a stredne ťažkou formou vyvinie protilátky (inhibítory) priamo namierené proti podanému proteínu FVIII. Riziko vývoja inhibítora je vyššie počas prvých 10 – 20 dní expozície koncentrátu FVIII s najvyšším výskytom 50. deň.

Mechanizmus vzniku inhibítora

Imúnna odpoveď na exogénny FVIII je charakterizovaná tvorbou polyklonálnych IgG protilátok , ktoré reagujú s funkčne dôležitým miestom na povrchu FVIII, predovšetkým s epitopmi A2, A3, C1, C2 doménach a inhibujú jeho funkciu. Väčšina protilátok proti FVIII bráni interakcii FVIII s inými koagulačnými faktormi ako sú aktivované faktory II a IX, faktor X a von Willebrandov faktor a s fosfolipidmi. Zriedka , malé podtriedy inhibítorov interferujú s funkciou FVIII tak, že hydrolyzujú molekulu alebo narušia jej stabilitu. Je známe, že iniciálna odpoveď na „cudzí“ proteín FVIII je dôsledkom vychytania FVIII na antigén prezentujúce bunky (zrelé dendritické bunky) . Antigénne peptidy sú asociované s komplexom HLA peptidmi II. triedy s konečnou prezentáciou na CD4 T bunkách. Prostredníctvom priameho bunkového signálu a uvoľnenia cytokínov, aktivované CD4 T helpéry spustia B bunkami efektívnu protilátkou odpoveď . Interferón γ produkovaný CD4 T bunkami (T_H1) a interleukín (IL- 4) CD4 T produkovaný bunkami (T_H2) sa podieľajú na

formácii protilátok proti FVIII. Nízka hladina protilátok proti FVIII je asociovaná s CD4 T_H1, vysoká hladina protilátok je asociovaná s CD4 T_H2.

Rizikové faktory

- ✓ Genetické rizikové faktory (mutácie , genove defekty, inverzie genov, polymorfizmus HLA génov imunologickej reakcie)
- ✓ Enviromentálne faktory (vek pri prvej expozícii koncentrátu FVIII, skorá intenzívna liečba FVIII, súčasný imunologický problém – infekcia, imunizácia, operácia)

Kvantifikácia inhibítora

Inhibítory sú kvantifikované Nijmegen-Bethesda metódou a sú klasifikované ako vysoký responder a nízky responder na základe Bethesda titra a anamnestickéj odpovede na podaný faktor. Vysoký responder je definovaný ako titer inhibítora > 5 BU (Bethesda units) a dôkaz anamnestickéj odpovede na podaný faktor FVIII (signifikantné zvýšenie titra inhibítora po re-expozícii FVIII). Nízky responder má titer < 5 BU/ml, chýba anamnestická odpoveď a môže byť tranzitórny.

Ak pretrváva nízky titer inhibítora (< 5 BU/ml), krvácanie môže byť bezpečne manažované s veľmi vysokými dávkami koncentrátu koagulačného faktora , ktoré premôžu inhibičný účinok protilátky a dosiahnu hemostatickú hladinu FVIII. Je tiež možné, že regulovaná opakovaná infúzia FVIII, keď pacient je v kľude , nekrváca, môže viesť k imunologickej akceptácii FVIII. Pacienti s vysokým titrom inhibítora (> 5 BU/ml) majú zvýšené riziko závažného nekontrolovaného krvácania. Vysoké dávky substitučnej liečby FVIII sú u týchto pacientov takmer vždy neefektívne . Pre dosiahnutie hemostázy je nevyhnutná alternatívna stratégia, ktorá zahŕňa dva by-passove prípravky: koncentrát aktivovaného protrombínového komplexu (aPCC) a rekombinantný aktivovaný FVII (rFVIIa). Klinické štúdie poukazujú, že tieto prípravky sú vysoko efektívne a kontrolujú väčšinu krvácajúcich epizód, vrátane perioperačného krvácania.

Imunotolerančná liečba- Indukcia imúnnej tolerancie

Základná charakteristika

Imunotolerančná (ITL) je jediná terapeutická metóda , ktorá môže eradikovať inhibítor u väčšiny pacientov a obnoviť klinickú odpoveď na koncentráty FVIII .

ITL je liečebný postup, s cieľom navodiť antigén-špecifickú imunotoleranciu voči exogénnemu antigénu, v prípade hemofílie A s inhibítorom voči faktoru VIII (FVIII).

Úlohou ITL je

- dosiahnuť eradikáciu inhibítora FVIII alebo jeho dlhodobý pokles <0.6 Bethesda jednotky (BU)/ml
- dosiahnuť obnovenie farmakokinetiky FVIII
- navodiť možnosť opätovnej liečby koncentrátmi FVIII
- zlepšiť manažment krvácania
- znížiť riziko krvácania a zlepšiť kvalitu života

Eradikácia inhibítora je komplexný proces, zahŕňajúci modifikáciu imunitného systému na viacerých úrovniach. Experimentálne práce identifikovali depléciu pamäťových B-lymfocytov, zmeny regulačných T-lymfocytov a indukciu anti-idiotypických protilátok (protilátky neutralizujúce protilátky namierené proti FVIII, interferujúce so signalizáciou B-lymfocytov, aktivujúce komplement s následnou lýzou B-lymfocytov) [2].

ITL zahŕňa opakovanú, pravidelnú (zvyčajne každodenne) a dlhodobú (mesiace až roky) expozíciu FVIII[1]. Liečebný úspech sa môže dostaviť po niekoľkých mesiacoch alebo dokonca až po niekoľkých rokoch. Dĺžka ITL nie je presne stanovená, zvyčajne trvá 12–24 mesiacov a o jej ukončení sa zvyčajne uvažuje po 33 mesiacoch ak je ITL hodnotená ako neúspešná. Z časového hľadiska je ITL primárna (angl. *first-line*; prvá liečba u pacienta) a záchranná ITL (angl. *rescue*; opakovaná liečba u pacienta s predchádzajúcim neúspešným pokusom o eradikáciu inhibítora).

Terapeutické režimy ITL a kontrola krvácania

ITL je zameraná na a) liečbu a prevenciu krvácania; a b) eradikáciu inhibítora a obnovenie farmakokinetiky FVIII.

Pre ITI bolo vypracovaných niekoľko protokolov s odlišným dávkovaním a typom produktu.

Podľa dávky FVIII sa terapeutické režimy delia na vysoko dávkovacie (angl. *high-dose*; FVIII \geq 200 IU/kg/deň) a nízko dávkovacie (angl. *low-dose*; FVIII < 200 IU/kg/deň).

Niektoré zahŕňajú tiež imunosupresiu, imunomodulačné lieky, alebo terapeutické postupy ako je plazmaferéza a imunoabsorbencia. Tieto prídavné postupy sa využívajú predovšetkým pri záchranej ITL. Klinicky a historicky najvýznamnejšie režimy ITL sú zhrnuté v tabuľke 1; Existuje ešte niekoľko ďalších režimov, ktoré sú v podstate modifikáciou uvedených troch. Porovnávať jednotlivé režimy z hľadiska efektívnosti a celkovej úspešnosti je prakticky nemožné z viacerých dôvodov (rozdielne dávkovanie a typ produktu, charakteristika pacienta, definícia úspešnosti ITL a pod.). Nie sú ani dôkazy v zmysle medicíny založenej na dôkazoch, ktoré by potvrdili superioritu niektorého z režimov ITL nad druhými z hľadiska celkovej úspešnosti. Optimálne použitie jednotlivých režimov v rôznych klinických situáciách tak zostáva predmetom pokračujúcej odbornej diskusie.

Tabuľka 1 – Prehľad najvýznamnejších režimov ITL

Bonnský protokol	protokol Malmö	protokol Van Creveld (Dutch)
<ul style="list-style-type: none"> • FVIII 100-150 IU/kg 2x/deň (á 12 hod.) 	<ul style="list-style-type: none"> • FVIII kontinuálne (cieľová hladina $\geq 0,3$ IU/ml) prvých 10-14 dní • cyklofosamid 12-15 mg/kg i.v. 1. a 2. deň + cyklofosamid 2-3 mg/kg p.o. 3.-10. deň • IVIg 2,5-5,0 g 1. deň a 0,4g/kg/deň 4.-5(8). deň • adsorpcia na kolónach so stafylokokovým proteínom A ak IT > 10 BU/ml pri zahájení ITL 	<ul style="list-style-type: none"> • FVIII 25-50 IU/kg 2x/deň (á 12 hod.) 1-2 týždne (neutralizujúca dávka) • FVIII 25 IU/kg obdeň do dosiahnutia tolerancie (tolerančná dávka)

BU, Bethesda jednotka; FVIII, koagulačný faktor VIII; ITL, imunotolerančná liečba; IU, medzinárodná jednotka; IVIg, intravenózný imunoglobulín; IT, titer inhibítora; upravené podľa [14]

Liečba ITL je náročná, extrémne drahá a úspešnosť nie je zaručená. Z analýz výsledkov ITL štúdií vyplýva nevyhnutnosť identifikovať prediktory úspešnosti a zlyhania ITL pred začiatkom každej ITL.

Prediktory úspechu ITL

IITR a NAITR (International and North American Immune Tolerance Registries) identifikovali dva prediktory ako štatisticky signifikantné:

- a) historický titer inhibítora (82% úspešnosť ITI ak je titer inhibítora < 50BU/ml)
- b) titer inhibítora pred začiatkom ITI (< 10 BU/ml) pozitívne ovplyvni úspešnosť ITL a čas potrebný na dosiahnutie tolerancie

Výsledky ITL ovplyvňuje aj interval medzi detekciou inhibítora a začiatkom ITI. Priaznivé výsledky sú asociované s kratším intervalom.

ITL je viac efektívna ak titer inhibítora je pred začiatkom liečby < 10 BU/ ml. Preto je na jednej strane snahou oddialiť iniciáciu imunitnej tolerancie pokiaľ novo diagnostikovaný inhibítor neklesne pod < 10 BU/ ml. Na druhej strane dlhšia prítomnosť inhibítora má nepriaznivý efekt na výsledky ITI. Niektorí pacienti majú titer inhibítora kontinuálne > 10BU/ml dokonca bez expozície FVIII. Oddialenie ITI by u nich nemalo byť dlhšie ako 12 – 24 mesiacov.

Nepriaznivé prediktory úspechu ITL

Za nepriaznivé prediktory úspechu ITL sa považujú a) centrálny venózný katéter, b) stresy imunitného systému, c) inhibítor trvajúci > 5 rokov a /alebo neúspešná ITL. Predpokladá sa, že nepriaznivé prediktory môžu oddialiť alebo zvrátiť imunitnú toleranciu. Tieto predpoklady však neboli štúdiami potvrdené.

Začiatok ITL

ITL je vhodná voľba pre deti a dospelých. Vyžaduje si individuálny prístup s ohľadom na charakteristiku pacienta, klinické potreby a riziká. Pred začiatkom ITL sa hodnotí aktuálny stav a predchádzajúci priebeh ochorenia s dôrazom na výskyt a riziko krvácania, čo môže ovplyvniť úspešnosť liečby a voľbu ITL režimu.

Dôležitým faktorom pri rozhodovaní o zahájení ITL je: 1) charakter inhibítora - či ide o high-respondera (IT \geq 5 BU/ml, anamnestická odpoveď po expozícii FVIII) alebo low-respondera (IT< 5 BU/ml, bez anamnestickkej odpovede); 2) výskyt krvácania a jeho kontrola pomocou FVIII. ITL je potrebné zvážiť u všetkých high-responderov. Pokiaľ je titer inhibítora v rozmedzí

5-10 BU/ml a pacient má dobrú prognózu ITL, je vhodné ITL zahájiť čo najskôr. V prípade vyššieho titra inhibítora a neprítomnosti častých závažných krvácaní je vhodné prerušiť podávanie FVIII, zahájiť by-passovú liečbu a počkať na spontánny pokles IT pod 10 BU/ml, keďže vysoký titer inhibítora IT pri zahájení ITL býva spojený s jej zníženou úspešnosťou. V prípade ťažkých alebo život ohrozujúcich krvácaní je možné zvážiť ITL ihneď, bez ohľadu na titer inhibítora, pokiaľ pacient nemá iné negatívne prognostické faktory. U pacientov s nepriaznivou prognózou ITL je vždy potrebné individuálne posúdenie prínosu a rizík liečby. U low-responderov je ITL indikovaná pri výskyte závažného alebo častého krvácania, ktoré nedostatočne reaguje na liečbu FVIII.

Deti: pre primárnu ITL sú vo všeobecnosti vhodní pacienti

- high-responderi s novo diagnostikovaným inhibítorm, resp. s inhibítorm známym < 5 rokov s dobrou prognózou ITL (IT pred štartom ITL < 10 BU/ml, historicky najvyšší IT < 200 BU/ml);
- high-responderi s inhibítorm známym < 5 rokov, bez častého závažného krvácania a s iniciálne vysokým IT (≥ 10 BU/ml) avšak bez iných negatívnych prognostických faktorov, u ktorých po prerušení liečby FVIII a zahájení by-passovej liečby nastane spontánny pokles IT < 10 BU/ml;
- high-responderi s novodiagnostikovaným inhibítorm s častým závažným krvácaním a vysokým rizikom trvalého poškodenia zdravia, a to aj v prípade prítomnosti nepriaznivých prognostických faktorov (IT pred štartom ITL ≥ 10 BU/ml, historicky najvyšší IT ≥ 200 BU/ml) - v tejto skupine by sa mala ITL zahájiť čo najskôr;
- low-responderi s perzistujúcim inhibítorm (≥ 6 mesiacov) a s nedostatočnou kontrolou krvácania pomocou FVIII.

Dospelí pacienti: (≥ 18 rokov) pre primárnu ITL sú vo všeobecnosti vhodní pacienti

- high-responderi s novo diagnostikovaným inhibítorm, resp. s inhibítorm známym < 5 rokov s dobrou prognózou ITL (IT pred štartom ITL < 10 BU/ml, historicky najvyšší IT < 200 BU/ml);
- low-responderi s dlhodobou pretrvávajúcou IT, častým krvácaním a neefektívnou substituálnou liečbou.

V prípade záchranej ITL je nutné individuálne posúdenie výhodnosti ITL. Záchranná ITL by sa vo všeobecnosti mala zväžiť u pacientov s častým závažným krvácaním s rizikom trvalého poškodenia zdravia a neúčinnosťou liečby FVIII.

Dávka FVIII a dávkovací režim počas ITL

Pri primárnej ITL u pacientov s dobrou prognózou ITL sa skúšali režimys rôznym dávkovaním FVIII - s vysokými (≥ 200 IU/kg/deň) aj nízkymi (< 200 IU/kg/deň) dávkami FVIII. Analýzy registrov pacientov (*ITIR*, *NAITIR*) ako aj výsledky randomizovanej prospektívnej multicentrickej štúdie *International ITI Study (I-ITI)* nedokázali významné rozdiely v celkovej úspešnosti ITL [19, 22, 23]. *I-ITI* však zistila rozdiely v čase potrebnom na dosiahnutie negatívneho titra inhibítora a vo výskyte krvácaní počas ITL. Signifikantne dlhší čas (9,2 vs. 4,6 mesiaca) so zvýšeným rizikom krvácania počas tohto obdobia (hazard ratio 2,27; 95% CI 1,29-4,01) sa pozoroval v ramene s nízkymi dávkami FVIII [22]. Na základe týchto výsledkov sa dajú režimy s vysokými dávkami FVIII považovať za výhodnejšie z hľadiska bezpečnosti a dĺžky liečby. Použitie režimov s nízkymi dávkami FVIII môže byť výhodné pri určitých individuálnych charakteristikách pacienta - horšia spolupráca, horší stav venózneho systému, titer inhibítora < 5 BU/ml pri zahájení ITL - a ekonomických faktoroch.

Pri primárnej ITL u pacientov s nepriaznivou prognózou ITL sú klinické údaje o dávke FVIII limitované, avšak analýzy registrov (*ITIR*, *NAITIR*) naznačujú, že použitie režimov s vysokými dávkami FVIII vedie k vyššej úspešnosti [19, 23]. Preto by sa v súčasnosti mala táto podskupina prednostne liečiť režimami s vysokými dávkami FVIII.

Pri záchranej ITL sú klinické údaje o dávke FVIII limitované. Podobne ako u pacientov s nepriaznivou prognózou ITL sa predpokladá lepšia klinická účinnosť režimov s vysokými dávkami FVIII [24].

Je potrebné zohľadniť, že úspešných priebeh ITL nezávisí iba od výberu dávky FVIII. Vysoké dávky FVIII nie vždy vedú k rýchlejšim a efektívnejším výsledkom. Voľba dávky FVIII pre ITL by mala byť založená na rovnováhe individuálnej potreby pacienta a rizika krvácania.

Konečný vplyv dávky a dávkovacieho režimu na úspešnosť ITL závisí od :

- a) stavu pacienta
- b) priaznivých rizikových faktorov (historický titer inhibítora $5 - 200$ BU, pre ITI titer inhibítora < 10 BU, detekcia inhibítora, alebo trvanie inhibítora < 12 mesiacov)

c) nepriaznivých rizikových faktorov (historický titer inhibítora > 200 BU a /alebo pre ITI titer inhibítora > 10 BU, detekcia inhibítora, alebo trvanie inhibítora >5 rokov)

Vysoko dávkovací režim (≥ 200 IU/kg/deň) poskytuje aj u pacientov s nepriaznivými rizikovými faktormi lepšie výsledky (úspešnosť 67%). Dávka < 200 IU/kg/deň je u nich dobre tolerovaná iba v 4%.

Výber koncentrátu FVIII pre ITL

Úloha vysoko purifikovaného koncentrátu FVIII pri úspešnosti ITL je kontroverzná. U primárnej ITL u pacientov s dobrou prognózou ITL bola porovnateľná úspešnosť opísaná pri použití plazmatického FVIII bez von Willebrandovho faktoru (pdFVIII), plazmatického FVIII s obsahom von Willebrandovho faktora (pdFVIII/vWF) aj rekombinantného FVIII (rFVIII). Všetky typy koncentrátov sú asociované s vysokým stupňom eradikácie inhibítora (73-91%). Vyššia úspešnosť primárnej ITL pri použití pdFVIII/vWF, referovaná niektorými autormi [25-27], sa jednoznačne nepotvrdila v rozsiahlejších a novších analýzách registrov pacientov a klinických štúdií [19,28]. Vzhľadom k heterogenite doteraz zverejnených štúdií (rozdiely v použitých ITL režimoch, v charakteristikách populácie pacientov (vekové zloženie, hodnotenie rizikových faktorov) a v hodnotení ITL) a chýbajúcemu priamemu porovnaniu jednotlivých FVIII v prospektívnych randomizovaných klinických štúdiách nie je pre primárnu ITL v súčasnosti možné označiť pdFVIII/vWF ako jednoznačne výhodnejšie ako pdFVIII, resp. rFVIII a ani niektorý z komerčne dostupných koncentrátov FVIII ako nadradený ostatným. U primárnej ITL u pacientov s nepriaznivou prognózou ITL existuje viacero klinických pozorovaní o dobrej účinnosti pdFVIII/vWF [29-31].

Predpokladá sa, že priaznivý účinok vWF na výsledky ITL vyplýva z jeho schopnosti modulovať imunogenicitu FVIII väzbou na epitopy v C doméne molekuly FVIII. Inhibitory sa tiež viažu na túto doménu. Epitopy maskované vWF môžu viesť k tomu, že niektoré protilátky proti FVIII majú menší inhibičný účinok na komplex FVIII/vWF v porovnaní s vysokočistým produktom FVIII. Benefit vWF v ITL bez ohľadu na imunitnú toleranciu je multifaktoriálny proces.

Aj keď potenciálny benefit vWF pre indukciu imunitnej tolerancie je fascinujúci, musí byť ešte potvrdený v prospektívnych randomizovaných štúdiách. Výber koncentrátu je pravdepodobne len jeden z faktorov, ktoré prispievajú k rozdielnym výsledkom úspešnosti ITI.

Například, zaujímavé bolo zistenie u 7 pacientov talianskej štúdie, u ktorých sa koncentrátom FVIII s obsahom vWF dosiahla parciálna remisia a trvale nízky titer inhibítora, pričom recovery a polčas FVIII vykazovali patologické hodnoty.

Taktiež sú známe klinické pozorovania o úspešnom dokončení ITL u iníciaľne nereagujúcich pacientov po výmene rFVIII, resp. pdFVIII za pdFVIII/vWF [25, 26]. Uvedené údaje sú však limitované a vychádzajú z retrospektívnych analýz relatívne malých skupín pacientov alebo nerandomizovaných klinických štúdií. Napriek limitovaným klinickým údajom je možné zvážiť u pacientov s nepriaznivou prognózou ITL prednostné použitie pdFVIII/vWF. Na základe súčasných poznatkov nie je ale možné označiť niektorý z komerčne dostupných pdFVIII/vWF za nadradený ostatným.

Pri záchranej ITL viacero prác, prevažne retrospektívnych a nerandomizovaných, pozorovalo relatívne vysokú úspešnosť ITL pri použití pdFVIII/vWF [30-33]. Je predpoklad, že v súčasnosti prebiehajúca prospektívna multicentrická klinická štúdia *RESIST Experienced* prinesie presnejšie údaje o účinnosti pdFVIII/vWF v záchranej ITL [34]. Priame porovnanie režimov s pdFVIII/vWF s režimami s pdFVIII/rFVIII a ani priame porovnanie jednotlivých pdFVIII/vWF zatiaľ nebolo uskutočnené. Napriek limitovaným klinickým údajom je na základe súčasných poznatkov možné predpokladať, že použitie pdFVIII/vWF môžu zvyšovať šancu na úspešnú záchrannú ITL. Je preto vhodné zvážiť prednostné použitie pdFVIII/vWF u záchranej ITL. Na základe súčasných poznatkov nie je možné označiť niektorý z komerčne dostupných pdFVIII/vWF za nadradený ostatným.

Význam fúzných foriem FVIII, resp. foriem s predĺženým biologickým polčasom pre ITL nie možné v súčasnosti jednoznačne posúdiť vzhľadom na limitované klinické skúsenosti.

Je nutné zohľadniť, že výber koncentrátu je pravdepodobne len jeden z faktorov, ktoré prispievajú k rozdielnym výsledkom úspešnosti ITL. Testovanie špecifických epitopov pre inhibítora/alebo zkrížená reaktivitak odlišným produktom FVIII, môže pomôcť predpovedať individuálnu odpoveď na ITL a vybrať špecifický typ koncentrátu FVIII. Táto možnosť však zatiaľ nie je dostupná v rutínnej praxi na Slovensku.

V súčasnosti nie je definitívny dôkaz pre superioritu niektorého produktu FVIII. Väčšina pacientov dosiahne toleranciu pri užívaní produktov, ktoré dostávali keď sa u nich vyvinul inhibítora. To by malo zaistiť indukciu tolerancie a tak redukovať riziko ďalšieho vývoja

inhibítora na nové molekuly. Tento prístup je efektívny a zmena na iný produkt pre de novo ITL sa neodporúča.

Konsenzus odporučaní pre produkt FVIII

1. ITL je úspešná pri užívaní produktov FVIII s a bez vWF
2. Nie sú údaje o superiorite niektorého z produktov FVIII
3. Väčšina pacientov dosiahne toleranciu s tým istým produktom FVIII, ktorý sa používal v čase detekcie inhibítora. Nie sú dôkazy pre zmenu na iný produkt FVIII pre de novo ITL

Imunomodulačné a imunosupresívne postupy počas ITL

Úlohou adjuktívnej liečby (imunoabsorbcia, cyklosporín, rituximab) je zvýšiť úspešnosť ITL u pacientov s nepriaznivými prognostickými faktormi. Doposiaľ však nie sú silné dôkazy podporujúce zaradenie imunomodulačných a imunosupresívnych liekov v ITL režime.

Najväčšie klinické skúsenosti sa získali s imunoabsorbciou, cyklofosfamidom (oba postupy sú súčasťou Malmö protokolu), IVIg, monoklonovou antiCD20 protilátkou rituximabom a kortikoidmi (dexametazón)[30, 31, 35].

Rutinné používanie týchto postupov je limitované obmedzenými klinickými údajmi. Klinické údaje zahŕňajú len retrospektívne štúdie alebo kazuistiky s relatívne malým počtom pacientov a so značnou variabilitou v dávkovaní a časovom zaradení v rámci ITL. Taktiež chýba priame porovnanie v randomizovaných prospektívnych štúdiách. Doposiaľ však nie sú silné dôkazypodporujúce zaradenie imunomodulačných a imunosupresívnych liekovvITL režime.

Vzhľadom na limitované klinické údaje a relatívne vysokú úspešnosť ITL aj pri samostatnom použití FVIII bez ďalšej prídavnej liečby, nie sú tieto postupy považované za nutné v primárnej ITL u pacientov s dobrou prognózou. Ich použitie môže byť prínosom u pacientov s nepriaznivou prognózou ITL, resp. so zlyhaním predchádzajúcej ITL. Úlohou adjuktívnej liečbyje tak predovšetkým zvýšiť úspešnosť ITL u pacientov s nepriaznivými prognostickými faktormi.

Zabezpečenie venózneho prístupu počas ITL

ITL spočíva v pravidelnom a dlhodobom intravenóznom podávaní FVIII, a preto je nevyhnutnou podmienkou jej uskutočnenia zabezpečenie adekvátneho cievneho prístupu. Používané postupy zahŕňajú použitie: 1) periférnej venózneho cievy 2) centrálnej venózneho cievy a 3) iných prístupov (napr. arterio-venózna fistula)[43, 44]. Prednostne sa odporúča využitie periférneho venózneho prístupu. Ak je nedostatočný, pristupuje sa k zavedeniu centrálnej venózneho cievy (CVC), pričom sa pred bežnými katétami uprednostňujú implantovateľné porty (napr. *Port-a-Cath*). Iné možnosti – napr. prechodné vytvorenie arterio-venózneho fistuly - sa využívajú predovšetkým u detských pacientov v prípadoch, keď je nedostatočný periférny venózny systém a nie je možné zaviesť, resp. došlo k opakovanému zlyhaniu CVC[44].

Obmedzovanie používania CVC je dané obavami z komplikácií, predovšetkým z katérových infekcií a trombóz. Infekcie spojené s CVC predstavujú v súčasnosti popri krvácaní najzávažnejšiu komplikáciu ITL, pričom ide o relatívne častý nález. Štúdia I-ITI identifikovala minimálne 1 prípad katérovej sepsy počas trvania ITL u 41,0% sledovaných pacientov [15, 45]. Infekcie často vedú k nešpecifickému zvýšeniu IT a predpokladá sa ich negatívny vplyv na priebeh ITL. Napriek zvýšenej krvácaivosti sa hemofilickí pacienti nezdajú byť chránení pred vznikom trombóz súvisiacich s CVC (46). Štúdia I-ITI potvrdila tento typ trombózy u takmer 40% detských pacientov (priemerný vek sledovanej populácie 25 mesiacov) s CVC[15, 45]. V prípade zavedenia CVC je preto nutné jeho pravidelné ošetrovanie zdravotníckym personálom, pravidelné kontroly vrátane sonografických vyšetrení a poučenie pacienta a jeho rodinných príslušníkov.

Sledovanie počas ITL

Počas ITL je potrebné pravidelné laboratórne sledovanie, zamerané na IT a farmakokinetiku FVIII. Sledovanie laboratórnych parametrov je nevyhnutné na zhodnotenie liečebnej odpovede. IT je vhodné iniciálne kontrolovať týždenne s cieľom zachytiť anamnestickú odpoveď a maximálny vzostup IT. Po dosiahnutí maximálneho vzostupu IT je možné pokračovať v kontrolách IT s nižšou frekvenciou; ako vhodný sa javí 1-mesačný interval. Po významnom poklese IT, resp. dosiahnutí jeho negativity sa odporúča pravidelne kontrolovať

parametre farmakokinetiky FVIII (počas, FVIII recovery, *through* hladina FVIII) v minimálne mesačných intervaloch. Interval vyšetrení by mal zohľadňovať individuálny priebeh ITL a prípadné zmeny v režime ITL.

Laboratórny monitoring účinnosti bypassových prípravkov sa v bežnej klinickej praxi nepovažuje za nutný a zostáva vyhradený pre klinické skúšania.

Popri laboratórnom sledovaní sú nutné pravidelné klinické kontroly, zamerané na výskyt krvácania, stav muskuloskeletálneho systému a infekčné komplikácie. V prípade CVC sú nutné pravidelné kontroly jej funkčnosti, lokálne ošetrovanie podľa typu zavedeného katétra a aktívne pátranie po trombotických komplikáciách spojených s CVC s využitím ultrasonografických vyšetrení.

Ukončenie ITL

ITL by mala byť ukončená po splnení kritérií úspešnej ITL, t. j. pri:

- poklese titra inhibítora < 0,6 BU/ml pri opakovaných meraniach počas > 2 mesiacov;
- obnovení farmakokinetiky FVIII (FVIII recovery \geq 66% očakávanej hodnoty a počas FVIII \geq 6 h po 72-hodinovom období bez podávania FVIII);
- chýbaní anamnestickéj odpovede po následnej expozícii FVIII.

V prípade inkompletnej odpovedi, resp. zlyhávaní ITL je vhodné pred definitívnym ukončením ITL zvážiť zmenu režimu s využitím nasledujúcich postupov:

- maximalizovať dávkukoncentrát FVIII;
- zmeniť FVIII na pdFVIII/vWF;
- v prípade perzistujúceho vysokého IT zvážiť pridanie imunomodulačných liekov (rituximab) k existujúcemu ITL režimu.

U pacientov, u ktorých nie je isté dosiahnutie tolerancie, je ťažké predikovať ukončenie ITL, alebo kedy ITL môže prejsť na intenzívnu profylaxiu. Vo všeobecnosti by ITL mala pokračovať dostatočne dlhú dobu, minimálne pokiaľ je jednoznačný presvedčivý trend poklesu IT - zníženie IT o \geq 20 % za 6 mesiacov od dosiahnutia maximálneho IT počas ITL. Za minimálnu dobu, kedy je možné pri pretrvávaní vysokého IT a narušenej farmakokinetiky FVIII ukončiť ITL sa považuje 33 mesiacov, pričom ukončenie by vždy malo byť posudzované individuálne.

ITL u hemofílie A stredne ťažkého a ľahkého stupňa

U hemofílie A stredne ťažkého a ľahkého stupňa je postavenie ITL menej jednoznačné ako u hemofílie A ťažkého stupňa. Hlavným dôvodom je nižší počet pacientov a limitované klinické údaje s nejasnou optimálnou liečebnou stratégiou [47].

Vzhľadom na nejednoznačné výsledky ITL v tejto podskupine sa odporúča individuálne posúdenie jednotlivých prípadov. ITL sa považuje za výhodnú u pacientov s inhibítorom, ktorý spontánne nevymizne alebo sa znovu objaví v rámci anamnestickéj odpovede po ďalšom podaní FVIII. Skúšali sa rôzne imunotolerančné režimy, v princípe tie isté ako u hemofílie A ťažkého stupňa, relatívne často aj s pridaním imunosupresív alebo imunomodulancií (cyklofosfamid, glukokortikoidy). Na hodnotenie ITL sa využívajú rovnaké kritériá ako u hemofílie A ťažkého stupňa. Úspešnosť liečby však bola nižšia ako u hemofílie A ťažkého stupňa, len do 30% [48, 49]. Perspektívnym novým prístupom sa podľa recentných štúdií zdá byť monoterapia monoklonálnou antiCD20 protilátkou rituximabom. Po podaní rituximabu (375 mg/m² i.v. 1-krát týždenne po dobu 4 týždňov) sa, aj keď zatiaľ len na malom počte pacientov, pozorovala výrazne vyššia (až 100%) eradikácia inhibítora [42]. Vzhľadom na nejasnosti ohľadom ITL sa kladie dôraz na prevenciu vzniku inhibítora (minimalizovanie liečby FVIII, prednostné využívanie iných hemostatických liečiv (by-passová liečba, desmopresín) a dôsledný monitoring (vrátane aktívneho vyhľadávania inhibítora) pacientov počas podávania FVIII).

Kontrola krvácania počas ITL

Na liečbu akútneho krvácania – *on demand* liečbu počas ITL je možné použiť principiálne rovnaké postupy ako u hemofilických pacientov s inhibítorom, ktorí nepodstupujú ITL: 1) ľudský FVIII, 2) prípravky s by-passovou aktivitou, 3) pomocné hemostatické liečivá (antifibrinolytiká, hemostyptiká).

Koncentráty FVIII môžu byť klinicky dostatočne účinné pri použití vyšších dávok u pacientov s nízkym titrom inhibítora (< 5 BU/ml). U pacientov s vysokou frekvenciou krvácania, so závažným, nekontrolovaným krvácaním s nedostatočnou účinnosťou koncentrátu FVIII a vyšším titrom inhibítora (\geq 5 BU/ml) sa prednostne využívajú prípravky s by-passovou aktivitou, schopné zabezpečiť dostatočnú aktiváciu hemostázy aj v neprítomnosti FVIII. Aktuálne sú na Slovensku dostupné 2 komerčné produkty – rekombinantný aktivovaný faktor

VII (rFVIIa; *NovoSeven*; výrobca: *NovoNordisk A/S*, Dánsko) a koncentrát aktivovaného protrombínového komplexu (FEIBA; *FEIBA NF*; výrobca: *Baxter AG*, Rakúsko). Z hľadiska účinnosti sú oba prípravky považované za rovnocenné. Zatiaľ jediné priame klinické prospektívne porovnanie týchto preparátov (štúdia *FENOC - The FEIBA NovoSeven Comparative Study*) nepreukázalo významné rozdiely z hľadiska úspešnosti liečby[3]. Obdobne výskyt tromboembolických príhod je u oboch preparátoch podobný. Nevýhodou prípravku FEIBA je anamnestická odpoveď a anafylaxia. Vzhľadom na skutočnosť, že FEIBA je pripravovaná z ľudskej plazmy a obsahuje stopové množstvá FVIII, nedá sa po jej podaní vylúčiť anamnestická odpoveď so vzostupom titra inhibítora s následným negatívnym dopadom na priebeh ITL. Z tohto dôvodu sa má pred zahájením vlastnej ITL a u rizikových pacientov počas ITL zvážiť prednostné použitie rFVIIa. Štandardné dávkovanie FEIBA je 50-100 IU/kg i.v. s prípadným opakovaním dávky v 12-hodinovom intervale[4]. Štandardné dávkovanie rFVIIa je bolusová dávka 90-150 µg/kg i.v. s prípadným opakovaním v 2 až 4-hodinovom intervale; alternatívou je jednorazové použitie vyššej bolusovej dávky 270 µg/kg i.v.[5]. Pri výbere prípravkov s by-passovou aktivitou sa má prihliadať na odpoveď konkrétneho pacienta, keďže klinické štúdie u oboch preparátov odhalili časť pacientov s nedostatočnou hemostatickou odpoveďou pri štandardnom dávkovaní. V prípade neúčinnosti je možné zvážiť kombinovanú hemostatickú liečbu - paralelnú liečbu oboma by-passovými preparátmi, avšak po starostlivom zvážení prínosu a rizík, predovšetkým rizika tromboembólie, diseminovanej intravaskulárnej koagulopatie a anamnestickéj odpovede po prípravku FEIBA[6, 7].

Profylaxia by-passovými preparátmi počas ITL

V ostatných 2 desaťročiach sa objavujú klinické správy o úspešnom použití profylaxie by-passovými prípravkami, t. j. pravidelnom podávaní (obvykle denne alebo niekoľkokrát do týždňa) bez ohľadu na prítomnosť krvácania počas ITL. Podobný trend bol zistený aj u pacientov s inhibítormi s aj bez ITL, čo poukazuje na pozitívny význam profylaxie aj v tejto podskupine[8-13]. Preto je možné počas ITL zvážiť, predovšetkým u pacientov s častým závažným krvácaním alebo s vysokým rizikom krvácania profylaxiu by-passovými prípravkami. Profylaxia počas ITL predchádza krvácaniu, zlepšuje výsledky a kvalitu života pacienta. Skrátí priebeh ITL a zlepšuje pravdepodobnosť úspechu ITL. Tiež u pacientov s nekompletnou odpoveďou na prvú ITL je potrebné zvažovať tento postup. Ak je ITL oddialená prečakaním na pokles IT pod 10 BU/ml, v prvej línii profylaxie by sa mal preferovať rFVIIa,

vzhľadom na riziko anamnestickéj odpovede po FEIBA-e. Otvorenou otázkou zostáva optimálne dávkovanie pri profylaxii. V prípade rFVIIa boli jednotlivé dávky a ich počet v publikovaných prácach značne variabilné – jednotlivá dávka bola v rozmedzí 60-270 µg/kg i.v. a počet dávok od 4-krát denne do 1-krát týždenne. Nadradenosť niektorého z režimov nebola zatiaľ dokázaná [9]. Odporúča sa preto individuálne nastavenie profylaxie so zohľadnením krvácajúcich prejavov a životného štýlu pacienta.

Konsenzus odporúčaní pre profylaxiu počas ITL

1. Profylaxia by mala byť zvažovaná ak pacient kontinuálne a často krváca počas čakania na pokles inhibítora alebo počas ITL
2. rFVIIa v dávke 90-270µg/kg/deň je preferovaný pre profylaxiu keď ITL je oddialená pre čkanie na pokles inhibítora <10BU
3. Profylaxia s Feibou 50-200U/kg/deň alebo 2x/ týždeň, alebo rFVIIa 90-270µg/kg/deň sa môže zvažovať pre pacientov, ktorí sú na ITL, a u ktorých je vysoké riziko intrakraniálneho krvácania, alebo krvácania do kĺbov
4. Monitorovať recovery FVIII, keď titer inhibítora klesol na 10BU.
5. Prerušiť, ukončiť by-passovú liečbu na všetkých úrovniach recovery FVIII.

Hodnotenie ITL

Pri hodnotení ITL je nutné presné definovanie úspešnosti. Kritéria definujúce úspešnú ITL boli predmetom odbornej diskusie a v súčasnosti panuje medzinárodný konsenzus popredných špecialistov ohľadom hodnotenia ITL, aj keď presné kritériá sú podľa niektorých odborníkov stále problematické [15, 16]. Rozlišuje sa úspešná, parciálne úspešná a neúspešná ITL. V tabuľke 2 sú zhrnuté v súčasnosti všeobecne akceptované kritériá pre hodnotenie ITL.

Tabuľka 2 – Hodnotenie imunotolerančnej liečby

<i>úspešná ITL</i>	<i>parciálne úspešná ITL</i>	<i>neúspešná ITL</i>
--------------------	------------------------------	----------------------

<ul style="list-style-type: none"> • negatívny IT (< 0,6 BU/ml pri min. 2 meraniach s mesačným odstupom)* • norm. farmakokinetika FVIII † <ul style="list-style-type: none"> ▪ FVIII recovery ≥ 66% ▪ biolog. polčas FVIII ≥ 6 hod.* • neprítomná anamnestická odpoveď pri podávaní FVIII • merateľná <i>through</i> hladina FVIII 48 hod. po podaní FVIII v dávke 20-50 IU/kg 	<ul style="list-style-type: none"> • IT < 5 BU/ml • IT < 5 BU/ml počas <i>on-demand</i> (6 mes.) / profylaxie s FVIII (12 mes.) • farmakokinetika FVIII neupravená † <ul style="list-style-type: none"> ▪ FVIII recovery < 66% ▪ biolog. polčas FVIII < 6 hod. 	<ul style="list-style-type: none"> • nesplnenie kritérií úspešnej / parc. úspešnej ITL po 33 mes. liečby ‡ • perzistencia vysokého IT (>5 BU/ml) / vzostup IT po 33 mes. • bez klin. prínosu (bez ↓ krvácaní) • < 20% redukcia IT po 6 mes. ITL (s výnimkou prvých 3 mes. ITL)
<p>* môže sa líšiť v niektorých štúdiách / odborných prácach (0,5 BU/ml / 7,0 hod.); † vyšetrená 72-hod. od posledného podania FVIII; ‡ podľa niektorých autorov až 5 rokov potrebných na definitívne zhodnotenie ITL</p>		

BU, Bethesda jednotka; FVIII, koagulačný faktor VIII; ITL, imunotolerančná liečba; IU, medzinárodná jednotka; IT, titer inhibítora; podľa [15, 16]

Prognóza ITL

Posúdenie prognózy ITL je dôležité pri rozhodovaní o zahájení a jej plánovaní. Podľa známych klinických údajov môže byť výsledok ITL ovplyvnený viacerými faktormi, súvisiacimi s charakteristikami liečby aj pacienta [15-23]. Prehľad zistených faktorov jev tabuľke 3.

Tabuľka 3 – Prognostické faktory ITL u hemofílie A ťažkého stupňa

<i>faktory súvisiace s pacientom</i>	<i>faktory súvisiace s liečbou</i>
<ul style="list-style-type: none"> • maximálny historický IT (≥ 200 BU/ml) • IT na začiatku ITL (≥ 10 BU/ml) • maximálny IT počas ITL (≥ 100 BU/ml) • vek na začiatku ITL (≥ 8 r.) 	<ul style="list-style-type: none"> • interval medzi nálezom inhibítora a zahájením ITL (> 5 r.) • stimulácia imunity počas ITL (infekcia / zápal / chirurg. výkon)

<ul style="list-style-type: none"> • rasa (Afroameričania, Hispánci) • typ mutácie F8 génu (null mutácie - nonsense, IVS22inv, veľké delécie / inverzie) • genotyp imunitného systému 	<ul style="list-style-type: none"> • zlyhanie predchádzajúcej ITL • prerušenie ITL(> 2 týž.) • dávka FVIII (< 100 IU/kg/deň)*
---	---

v zátvorkách uvedené prognosticky nepriaznivé faktory; podčiarknuté všeobecne akceptované faktory; * u pacientov bez iných rizikových faktorov vplyv skôr na výskyt krvácaní a trvanie ITL ako na celkovú úspešnosť; BU, Bethesda jednotka; FVIII, koagulačný faktor VIII; ITL, imunotolerančná liečba; pdFVIII, plazmatický faktor VIII; rFVIII, rekombinantný faktor VIII; IT, titer inhibítora; vWF, von Willebrandov faktor; podľa [15-23]

Na základe analýz registrov pacientov a klinických štúdií sa za najvýznamnejšie a všeobecne akceptované prognostické faktory považujú 3 faktory súvisiace s liečbou (titer inhibítora (IT) v čase zahájenia ITL, maximálny historický IT, maximálny IT počas ITL; prognosticky negatívne: > 10 BU/ml, > 200 BU/ml, > 250 BU/ml; [9-11]), keďže ich význam bol opakovane potvrdený viacerými štúdiami. Registre zamerané na ITL - *IITR* a *NAITR* (*International Immune Tolerance Registry, North American Immune Tolerance Registry*) - identifikovali dva z týchto faktorov ako štatisticky signifikantné: historický maximálny IT(82% úspešnosť ITL ak je maximum< 50BU/ml) a IT pred začiatkom ITL(< 10 BU/ml pozitívne ovplyvníúspešnosťITL a čas potrebný na dosiahnutie tolerancie)[19, 23]. Štúdia *ObsITI* taktiež identifikovala 2 z týchto faktorov (IT pred začiatkom ITL a maximálny IT počas ITL) ak štatisticky významné [21]. Výsledky ITL ovplyvňuje aj interval medzi detekciou inhibítora a začiatkom ITL. Priaznivé výsledky sú asociované s kratším intervalom. Klinické údaje pri ostatných faktoroch uvedených v tabuľke 4 sú buď limitované alebo nejednoznačné.

Podľa prítomnosti rizikových faktorov je možné určiť pacientov s dobrou (angl. *good-risk*; neprítomný žiadny rizikový faktor) a nepriaznivou (angl. *poor-risk*; prítomný aspoň jeden rizikový faktor) prognózou ITL.

ITL u hemofílie A stredne ťažkého a ľahkého stupňa

U hemofílie A stredne ťažkého a ľahkého stupňa je postavenie ITL menej jednoznačné ako u hemofílie A ťažkého stupňa. Hlavným dôvodom je nižší počet pacientov a limitované klinické údaje s nejasnou optimálnou liečebnou stratégiou[47].

Vzhľadom na nejednoznačné výsledky ITL v tejto podskupine sa odporúča individuálne posúdenie jednotlivých prípadov. ITL sa považuje za výhodnú u pacientov s inhibítorom,

ktorý spontánne nevymizne alebo sa znovu objaví v rámci anamnestickéj odpovede po ďalšom podaní FVIII. Skúšali sa rôzne imunotolerančné režimy, v princípe tie isté ako u hemofílie A ťažkého stupňa, relatívne často aj s pridaním imunosupresív alebo imunomodulancií (cyklofosamid, glukokortikoidy). Na hodnotenie ITL sa využívajú rovnaké kritériá ako u hemofílie A ťažkého stupňa. Úspešnosť liečby však bola nižšia ako u HA ťažkého stupňa, len do 30% [48, 49]. Perspektívnym novým prístupom sa podľa recentných štúdií zdá byť monoterapia monoklonovou antiCD20 protilátkou rituximabom. Po podaní rituximabu (375 mg/m² i.v. 1-krát týždenne po dobu 4 týždňov) sa, aj keď zatiaľ len na malom počte pacientov, pozorovala výrazne vyššia (až 100%) eradikácia inhibítora [42]. Vzhľadom na nejasnosti ohľadom ITL sa kladie dôraz na prevenciu vzniku inhibítora (minimalizovanie liečby FVIII, prednostné využívanie iných hemostatických liečiv (by-passová liečba, desmopresín) a dôsledný monitoring (vrátane aktívneho vyhľadávania inhibítora) pacientov počas podávania FVIII).

Zhrnutie odporúčaní pre ITL u hemofílie A

Všeobecné odporúčania

- ITL predstavuje jediný overený liečebný postup vedúci k eradikácii inhibítora a k navodeniu antigén-špecifickej imunotolerancie voči exogénnemu FVIII.
- Vzhľadom na potrebu komplexnej starostlivosti, ktorú pacienti podstupujúci ITL potrebujú, by sa ITL mala vykonávať len v špecializovaných centrách a mala by byť dopredu dlhodobo naplánovaná a zabezpečená po materiálnej aj finančnej stránke.
- Výsledok ITL je pravdepodobne ovplyvnený viacerými faktormi, pričom ako najvýznamnejšie faktory, identifikované viacerými štúdiami, sa javia: IT na začiatku ITL, maximálny historický IT a maximálny IT počas ITL. Za prognosticky negatívne sa považujú IT na začiatku ITL ≥ 10 BU/ml, maximálny historický IT ≥ 200 BU/ml a maximálny IT počas ITL ≥ 100 BU/ml. Ostatné faktory vrátane veku pacienta v čase zahájenia ITL a trvania inhibítora pred ITL sa podľa súčasných poznatkov ukazujú byť menej významné.
- Klinický prínos ITL je jednoznačne doložený u hemofílie A ťažkého stupňa. U každého pacienta s hemofíliou A ťažkého stupňa a novozisteným inhibítorm by sa mala zvážiť ITL

pri zohľadnení klinického nálezu (častosť a intenzity krvácania), efektivity by-passovej liečby, aktuálneho IT a prognostických faktorov ITL.

- U hemofílie A stredne ťažkého a ľahkého stupňa sa úspešnosť ITL ukazuje byť nižšia ako u hemofílie A ťažkého stupňa. Odporúča sa preto individuálne posúdenie jednotlivých prípadov so zohľadnením klinického nálezu (častosť a intenzity krvácania) a efektivity by-passovej a substitučnej liečby.
- Pacienti s hemofíliou A ťažkého stupňa, ktorí sú high responderi a majú IT > 5 BU/ml, by mali podstúpiť ITL čo najskôr po detekcii inhibítora a prednostne keď je IT < 10 BU/ml. V prípade výskytu závažného a by-passovou liečbou nedostatočne zvládnuteľným krvácaním je potrebné zvážiť IT ihneď, bez ohľadu na aktuálny IT.
- Detskí pacienti s hemofíliou A ťažkého stupňa, ktorí sú low responderi a majú IT < 5 BU/ml, by mali podstúpiť ITL vtedy, ak inhibítor pretrváva dlhšie ako 6 mesiacov alebo sa u nich vyskytne závažné a by-passovou liečbou alebo substitúciou FVIII nedostatočne zvládnuteľné krvácanie. Dospelí pacienti s hemofíliou A ťažkého stupňa, ktorí sú low responderi a majú IT < 5 BU/ml, by mali podstúpiť ITL vtedy, ak sa u nich vyskytne závažné a by-passovou liečbou alebo substitúciou FVIII nedostatočne zvládnuteľné krvácanie.
- Rozhodnutie o záchranej ITL, resp. o opakovaní ITL by malo byť založené na individuálnom posúdení jednotlivých prípadov a zohľadňovať klinický nález (závažnosť a častosť krvácania) a kontrolu krvácania by-passovými liekmi alebo substitučnou liečbou FVIII.
- Úspešná ITL by mala byť definovaná ako opakovane dokázané zníženie IT < 0,6 BU/ml pri normalizácii farmakokinetiky FVIII (FVIII recovery > 66%, biologický polčas FVIII > 6h) a chýbaní anamnestickéj odpovede pri opätovnom zahájení profylaxie alebo liečby FVIII.
- Po úspešnej ITL by sa dávka FVIII mala postupne znižovať až na profylaktickú dávku po dobu 6 -12 mesiacov.
- Ukončenie ITL by sa malo zvažovať vtedy, keď sa počas 6 mesiacov nedosiahne významná redukcia IT (> 50%).
- Zabezpečenie venózneho prístupu je nevyhnutnou podmienkou ITL. Uprednostňovať sa má periférny venózny prístup. Centrálny venózny prístup a alternatívne postupy (vytvorenie arterio-venózneho fistuly) majú byť vyhradené pre pacientov, u ktorých zlyhá použitie periférneho venózneho prístupu. Pri použití centrálného venózneho prístupu je nutné

zohľadniť riziko infekčných a tromboembolických komplikácií spojených s použitím centrálného katétra a zabezpečiť ich adekvátnu prevenciu.

- Komplexný pohľad na danú problematiku si vyžaduje pred štartom ITL identifikovať priaznivé a nepriaznivé rizikové faktory pre ITL, optimalizovať rozhodovanie o indikácii a ukončení ITL. ITL si vyžaduje individuálny prístup s ohľadom na charakteristiku pacienta, klinické potreby a riziká.

Odporúčania pre výber a dávkovanie FVIII

- Úspešná ITL sa môže dosiahnuť pri používaní pdFVIII, pdFVIII/VWF aj rFVIII.
- U pacientov s dobrou prognózou ITL podstupujúcich primárnu ITL nie sú presvedčivé dôkazy o superiorite niektorého z komerčných koncentrátov FVIIIa ani o dôležitosti vWF. Väčšina pacientov dosiahne toleranciu s tým istým koncentrátom FVIII, ktorý sa používal v čase detekcie inhibítora. Nie sú jednoznačné dôkazy o potrebe zmeny pôvodného FVIII pri dobrej prognóze primárnej ITL.
- U pacientov s nepriaznivou prognózou ITL ako aj u pacientov s predchádzajúcim zlyhaním ITL, to znamená u pacientov podstupujúcich záchrannú ITL, je vhodné zvážiť prednostné použitie pdFVIII/vWF, keďže sú známe klinické pozorovania, aj keď limitované, o pozitívnom efekte pdFVIII/vWF na výsledok ITL u týchto pacientov.
- U pacientov s dobrou prognózou ITL sa úspešná ITL môže dosiahnuť pri používaní režimov s vysokými (≥ 200 IU/kg/deň) aj nízkymi (< 200 IU/kg/deň) dávkami FVIII. Režimy s vysokými dávkami FVIII sa zdajú byť spojené s kratším trvaním ITL a menším rizikom krvácania a preto by ich použitie malo byť prednostne zvážené u pacientov s potrebou rýchlej eradikácie inhibítora a častým krvácaním.
- U pacientov s nepriaznivou prognózou ITL na záchrannú ITL sa režimy s vysokými dávkami FVIII zdajú byť viac úspešné, aj keď klinické údaje sú limitované. Tieto podskupiny pacientov by mali byť prednostne liečené režimami s vysokými dávkami FVIII.

Odporúčania pre použitie aditívnej liečby a postupov počas ITL

- Pridanie liečiv a liečebných postupov s imunosupresívnym alebo imunomodulačným účinkom nepreukázalo jednoznačný pozitívny vplyv na výsledok ITL u pacientov hemofiliou A ťažkého stupňa s dobrou prognózou ITL. Limitované klinické údaje, aj keď

s povzbudivými výsledkami, boli publikované u pacientov s nepriaznivou prognózou ITL a u pacientov so zlyhaním primárnej ITL.

- Pridanie liečiv a liečebných postupov s imunosupresívnym alebo imunomodulačným účinkom sa môže zväžiť u pacientov s hemofiliou ťažkého stupňa s vysokým IT, dlhotrvajúcim inhibítorom neodpovedajúcim na štandardnú ITL, t. j. so zlyhaním primárnej ITL a u pacientov podstupujúcich záchrannú ITL. Relatívne značné klinické skúsenosti, svedčiacie o dobrej tolerancii a bezpečnosti, sú s IVIg (v rámci aj mimo protokolu Malmö), imunoabsorbciou a cyklofosfamidom (v rámci protokolu Malmö) a kortikoidmi. Klinické údaje o rituximabe sú obmedzené a tento liek by mal byť pred bežným používaním v rámci ITL ešte prehodnotený a jeho použitie zatiaľ vyhradené pre klinické skúšanie.
- U hemofílie A ľahkého a stredne ťažkého stupňa sa perspektívnym postupom ukazuje použitie antiCD20 monoklonálnej protilátky rituximab. Klinické údaje o rituximabe v tejto indikácii sú však obmedzené a tento liek by mal byť pred bežným používaním ešte prehodnotený a jeho použitie zatiaľ vyhradené pre klinické skúšanie.
- Imunoabsorbcia imunoglobulínmi môže byť zvažovaná u pacientov s vysokým IT s cieľom znížiť hladinu inhibítora pred štartom ITL.

Odporúčania pre profylaxiu počas ITL

- Profylaxia by-passovým prípravkom by sa mala vždy zväžiť, ak pacient často a závažne krváca, predovšetkým v prípadoch intrakraniálneho a intra-artikulárneho krvácania, a to počas ITL ako aj počas čakania na pokles $IT < 10$ BU/ml pred vlastným zahájením ITL.
- Počas ITL a u pacientov plánovaných na ITL by sa mali na profylaxiu využívať by-passové prípravky.
- V prípade profylaxie pred začatím ITL by sa mal uprednostniť rFVIIa pred prípravkom FEIBA, u ktorého bola opísaná anamnestická odpoveď so vzostupom IT a anafylaktické reakcie, a nedá sa preto jednoznačne vylúčiť negatívny vplyv na priebeh ITL.
- Dávkovanie by-passových prípravkov v rámci profylaxie by malo byť individualizované a zohľadňovať charakter krvácaní pacienta a možnosti jeho spolupráce. V súčasnosti nie je stanovené najvýhodnejšie dávkovanie. V prípade rFVIIa je jednotlivá dávka možná v rozmedzí 90-270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ denne až 2x/týždeň, v prípade prípravku FEIBA 50-200 IU/kg denne až 2x/týždeň.

Zoznam skratiek

BU, Bethesda jednotka

CVC, centrálny venózný katéter

FEIBA, koncentrát aktivovaného protrombínového komplexu

FVIII, koagulačný faktor FVIII

I-ITI, klinická štúdia *International ITI Study*

IITR, Medzinárodný register imunotolerancie (*International Immune Tolerance Registry*)

IT, titer inhibítora

ITL, imunotolerančná liečba

IU, medzinárodná jednotka

IVIg, intravenózný imunoglobulín

NAITR, Severoamerický register imunotolerancie (*North American Immune Tolerance Registry*)

pdFVIII, koagulačný faktor FVIII získaný z plazmy bez von Willebrandovho faktoru

pdFVIII/vWF, koagulačný faktor FVIII získaný z plazmy s von Willebrandovým faktorom

rFVIIa, rekombinantný aktivovaný koagulačný faktor VII

rFVIII, rekombinantný koagulačný faktor FVIII

vWF, von Willebrandov faktor

Literatúra

1. DiMichele D. Inhibitors to factor VIII/IX: immune tolerance. In: Lee CA, Berntorp EE, Hoots WK (eds). Textbook of Hemophilia. 3rd Edition. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd 2014: 64-71.
2. Scott DW. Inhibitors – cellular aspects and novel approaches for tolerance. Haemophilia 2014; 20 (Suppl.4): 80-86.
3. Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM, et al. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) Study. Blood 2007; 109 (2): 546-551.
4. ŠÚKL. FEIBA. Dostupné na internete: <https://www.adcc.sk/web/humanne-lieky/detail/feiba-nf-500-7049.html>
5. ŠÚKL. Rekombinantný aktivovaný faktor VII. Dostupné na internete: <https://www.adcc.sk/web/humanne-lieky/detail/novoseven-2-mg-100-kiu-48081.html>
6. Livnat T, Martinowitz U, Azar-Avivi S, et al. Combined administration of FVIII and rFVIIa improves haemostasis in haemophilia A patients with high-responding inhibitors—a thrombin generation-guided pilot study. Haemophilia 2013; 19(5):782-789.
7. Hay CR, Lozier JN, Lee CA, et al. Safety profile of porcine factor VIII and its use as hospital and home-therapy for patients with haemophilia-A and inhibitors: the results of an international survey. Thromb Haemost 1996;75(1):25-29.
8. Gringeri A, Lundin B, von Mackensen S, et al. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). J Thromb Haemost 2011; 9 (4): 700–710.
9. Teitel JM, Sholzberg M. Current status and future prospects for the prophylactic management of hemophilia patients with inhibitor antibodies. Blood Reviews 2013; 27 (2): 103-109.
10. Leissinger C, Gringeri A, Antmen B, et al. Antiinhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors. N Engl J Med 2011; 365(18):1684-1692.
11. Gringeri A, Leissinger C, Cortesi PA, et al. Health related quality of life in patients with haemophilia and inhibitors on prophylaxis with anti-inhibitor complex concentrate: results from the Pro-FEIBA study. Haemophilia 2013;19(5):736-743.

12. Konkle BA, Ebbesen LS, Erhardtsen E, et al. Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors. *J Thromb Haemost* 2007;5(9):1904-1913.
13. Hoots WK, Ebbesen LS, Konkle BA, et al. Secondary prophylaxis with recombinant activated factor VII improves health-related quality of life of haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia* 2008;14(3):466-475.
14. Hay CRM. Inhibitors to factor VIII/IX: treatment of inhibitors - immune tolerance induction. In: Lee CA, Berntorp EE, Hoots WK (eds). *Textbook of Hemophilia*. 1st Edition. Oxford: Blackwell Publishing Ltd 2005: 74-79.
15. DiMichele DM, Hoots WK, Pipe SW, et al. International workshop on immune tolerance induction: consensus recommendations. *Haemophilia* 2007; 13 (Suppl.1): 1-22.
16. Benson G, Auerswald G, Elezović I, et al. Immune tolerance induction in patients with severe hemophilia with inhibitors: expert panel views and recommendations for clinical practice. *Eur J Haematol* 2012; 88 (5): 371-379.
17. Minno GD, Santagostino E, Pratt K, et al. New predictive approaches for ITL treatment. *Haemophilia* 2014;20(Suppl. 6):27-43.
18. DiMichele DM. Immune tolerance in haemophilia: the long journey to the fork in the road. *Br J Haematol* 2012;159 (2):123-134.
19. DiMichele DM, Kroner B. The North American Immune Tolerance Study Group. The North American Immune Tolerance Registry: practices, outcomes, outcome predictors. *Thromb Haemost* 2002; 87(1):52-57.
20. Coppola A., Di Minno M.N.D., Santagostino E. Optimizing management of immune tolerance induction in patients with severe haemophilia A and inhibitors: towards evidence-based approaches. *Br J Haematol* 2010; 150 (5): 515-528.
21. Kreuz W, Escuriola Ettingshausen C, Vdovin V et al. First prospective report on immune tolerance in poor risk haemophilia A inhibitor patients with a single factor VIII/von Willebrand factor concentrate in an observational immune tolerance induction study. *Haemophilia* 2015 Jul 23. doi: 10.1111/hae.12774. [Epub ahead of print]
22. Hay CRM, DiMichele DM, on behalf of the International Immune Tolerance Study Group. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. *Blood* 2012; 119 (6): 1335-1344.

23. Kroner BL. Comparison of the international immune tolerance registry and the North American immune tolerance registry. *Vox Sang* 1999;77 (Suppl. 1): 33-37.
24. Kempton CL, Meeks SL. Toward optimal therapy for inhibitors in hemophilia. *Blood* 2014; 124 (23): 3365-3372.
25. Kreuz W, Escuriola-Ettingshausen C, Auerswald G, et al. Immune tolerance induction (ITL) in haemophilia A with inhibitors: the choice of concentrate affecting success. *Haematologica* 2001; 86(Suppl. 4): 16-20.
26. 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(Suppl. 9): 21-25.
27. Kreuz W, Ettingshausen CE, Auerswald G, et al. Epidemiology of inhibitors and current treatment strategies. *Haematologica*. 2003;88(6):EREPO4.
28. van Velzen AS, Peters M, van der Bom JG, Fijnvandraat K. Effect of von Willebrand factor on inhibitor eradication in patients with severe haemophilia A: a systematic review. *Br J Haematol*. 2014;16(4):485-495.
29. Gringeri A, Musso R, Mazzucconi MG, et al. Immune tolerance induction with a high purity von Willebrand factor/VIII complex concentrate in haemophilia A patients with inhibitors at high risk of a poor response. *Haemophilia* 2007;13 (4):373–379.
30. 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 toleranceinduction: the US experience. *J Thromb Haemost* 2011;9 (11):2229-2234.
31. Oldenburg J, Jiménez-Yuste V, Peiró-Jordán R, et al. Primary and rescue immune tolerance induction in children and adults: a multicentre international study with a VWF-containing plasma-derived FVIII concentrate. *Haemophilia* 2014; 20 (1): 83-91.
32. Orsini F, Rothschild C, Beurrier P, et al. Immune tolerance induction with highly purified plasma-derived factor VIII containing von Willebrand factor in hemophilia A patients with high-responding inhibitors. *Haematologica* 2005;90 (9):1288–1290.
33. Kurth MAH, 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 (1):50-55.
34. Rescue Immune Tolerance Study- RESIST Study. Dostupné na internete: <http://www.itistudy-resist.com>

35. Freiburghaus C, Berntorp E, Ekman M, et al. Tolerance induction using the Malmö treatment model 1982-1995. *Haemophilia* 1999;5 (1):32-39.
36. Carlborg E, Astermark J, Lethagen S, et al. The Malmö model for immune tolerance induction: impact of previous treatment on outcome. *Haemophilia* 2000; 6 (6): 639-642.
37. Stiefel M, Pinkwart C, Haase R, et al. Immune tolerance induction with high-dose FVIII and pulsed intravenous immunoglobulin. *Hamostaseologie* 2010;30 (Suppl. 1):S119-S121.
38. de Cos C, Rodríguez-Martorell J. Successful immune tolerance induction with a plasma-derived FVIII concentrate and intravenous immunoglobulins in a pediatric patient with congenital severe hemophilia A and poor prognostic factors. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2014; 25 (1): 77-80.
39. Kubisz P, Hollý P, Staško J, et al. The use of intravenous immunoglobulin in immune tolerance induction in inherited haemophilia A: a single-centre experience and a review of literature. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2015; 26(6): 604-612.
40. Franchini M, Mannucci PM. Inhibitor eradication with rituximab in haemophilia: where do we stand? *Br J Haematol* 2014;165(5):600-608.
41. Leissinger C, Josephson CD, Granger S, et al. Rituximab for treatment of inhibitors in haemophilia A. A Phase II study. *Thromb Haemost* 2014;112 (3):445-458.
42. Lim MY, Nielsen B, Lee K, et al., Rituximab as first-line treatment for the management of adult patients with non-severe hemophilia A and inhibitors. *J Thromb Haemost* 2014; 12 (6): 897-901.
43. Santagostino E, Mancuso ME. Venous access in haemophilic children: choice and management. *Haemophilia* 2010; 16 (Suppl. 1):20-24.
44. Mancuso ME, Berardinelli L. Arteriovenous fistula as stable venous access in children with severe haemophilia. *Haemophilia* 2010;16 (Suppl. 1):25-28.
45. Rodriguez V, Mancuso ME, Warad D et al. Central venous access device (CVAD) complications in Haemophilia with inhibitors undergoing immune tolerance induction: Lessons from the international immune tolerance study. *Haemophilia* 2015; 21(5): e369-e374.
46. Cost CR, Journey-cake JM. Deep venous thrombosis screening in patients with inherited bleeding disorders and central venous catheters. *Haemophilia* 2011; 17 (6): 890-894.

47. DiMichele DM. Immune tolerance therapy for factor FVIII inhibitors: moving from empiricism to an evidence-based approach. *J Thromb Haemost* 2003;5 (Suppl. 1): 143-150.
48. Hay CR, Ludlam CA, Colvin BT, et al. Factor VIII inhibitors in mild and moderate-severity haemophilia A. UK Haemophilia Centre Directors Organisation. *Thromb Haemost* 1998; 79 (4): 762-766.
49. Kempton CL, Allen G, Hord J, et al. Eradication of factor VIII inhibitors in patients with mild and moderate hemophilia A. *Am J Hematol* 2012; 87 (9): 933-936.

Prerokoval výbor spoločnosti:

Prof.MUDr.Peter Kubisz,DrSc.

Doc.MUDr.Mária Hulíková,PhD.

MUDr.Petr Ornst

Prof.MUDr.Dušan Mištuna,PhD.

Prof.MUDr.Beata Sániová,PhD.

MUDr.Miroslava Dobrotová,PhD.

Doc.MUDr.Ján Staško,PhD.

MUDr.Ivana Plameňová, PhD.

MUDr.Juraj Chudej, PhD.

prof.MUDr.Viera Štvrtinová, CSc.

MUDr. Blanka Kalnášová

MUDr. Pavol Hollý, PhD.