

Elina Armstrong ja Riitta Lassila

Kallis harvinaistauti vaatii keskitettyä hoitoa

## Hemofilian hoidon edistysaskelia

**H**emofilia on X-kromosomiin kytketty perinnöllinen verenvuototauti, joka ilmenee miehillä. Naiset ovat kantajia. Taudin yleisimmät muodot ovat A-hemofilia eli hyytymistekijä VIII:n (FVIII) ja B-hemofilia eli hyytymistekijä IX:n (FIX) vaje tai täydellinen puutos. Hemofiliat ovat harvinaistauteja. A-hemofilian esiintyvyys on 1:5 000 ja B-hemofilian 1:20 000. Suomalaispotilaita on alle 500.

Tauti jakautuu hyytymistekijöiden aktiivisen pitoisuuden mukaan kolmeen vaikeusasteeseen: vaikeaan (FVIII- tai FIX-pitoisuus < 1 IU/dl = %), keskivaikeaan (1–5 %) ja lievään (5–30 %). A-hemofiliaa sairastavista noin puolella on vaikea tauti, kun taas valtaosa B-hemofilioista on lieviä tai keskivaikeita. Aina taudin kliininen vaikeusaste ei korreloi hyytymistekijäpitoisuuden kanssa. Tämä voi johtua muiden hyytymistekijöiden, trombosyyttien ja kudostason hyytymistä edistävästä yhteisvaikutuksista.

Ilman hyytymistekijän tehokasta korvaushoitoa vaikea hemofilia aiheuttaa toistuvia nivelvuotoja ja pysyvää invaliditeettia sekä altistaa henkeä uhkaaville vuotokomplikaatioille. Vuotopotilaan hoito päivystyspoliklinikassa vaatii nopeaa toimintaa, ja vasta hyytymistekijän korvauksen jälkeen ryhdytään tarvittaviin kuvantamistutkimuksiin ja toimenpiteisiin. Myös lievään tautiin tulee suhtautua huolella, sillä vamman tai leikkauksen yhteydessä verenvuodot ovat vakavia ja vaativat viiveetöntä korvaushoitoa. Kantajillakin saattaa olla madaltunut FVIII:n tai FIX:n taso.

Hemofilian elinikäinen profylaksi ehkäisee verenvuotoja. Potilas tai omainen infusoi puuttuvan hyytymistekijän suoneen vähintään 2–3 kertaa viikossa, sillä hyytymistekijöiden puo-

liintumisajat ovat lyhyitä (8–24 tuntia annoksen mukaan). Tuloksekas korvaushoito estää spontaanit nivelvuodot ja parantaa hemostaasia. Tällöin vältetään nivelongelmat, ja potilaiden toimintakyky ja elinikaennuste ovat normaaleja. Korvaushoidon lisäannoksia tarvitaan traumaattisten verenvuotojen, kirurgisen hoidon ja kuntoutuksen yhteydessä. Jos verenvuodot profylaksista huolimatta toistuvat, hoitoa tulee arvioida kriittisesti ja kustannukset huomioiden. Parhaiten tämä toteutuu keskitämällä hemofilian hoito ja seuranta asiantuntijakeskuksiin eu-

rooppalaisen suosituksen mukaisesti (1). Potilaiden nykyhoito yksilöidään farmakokinetiikan perusteella, ja hoidon toteutus ja vastearviot on koottava kansalliseen rekisteriin (2).

Hemofilian hoitoon on viime vuosina kehitetty useita uutuuksia. Nykyään on jo saatavilla korvaushoitovalmisteita, joiden puoliintumisaikoja on pidennetty 1,5–3-kertaisiksi. Erityisesti B-hemofiliaan on kehitetty albumiiniin kytketty hyytymistekijä IX-valmiste, jolloin tyypillisesti 2–3 kertaa viikossa annettava hoito harvenee jopa kahteen kertaan kuukaudessa. Myös erilaisia hyytymisjärjestelmän säätelyn ja hyytymistekijöiden VIII tai IX rakenteen matkijoita on kehitetty suurin odotuksin. Etuina ovat annostelu ihon alle ja pitkät, jopa kahden viikon vaikutusajat. Esimerkiksi japanilaisen pediatriin innovaatio, hyytymistekijä VIII:n rakennetta ja toimintaa jäljittelevä vasta-aineen Fab-osa, toimii aktiivisella hyytymistekijä X:n, jolloin sitä voidaan käyttää myös vasta-ainepositiivisten potilaiden hoitoon, kun tavanomainen korvaushoito ei tehoa (3). Hyytymistekijä VIII:n vasta-aineiden muodostuminen on A-hemofiliahoidon yleisin (25–30 %) komplikaatio.

**Nykyinen ja tuleva hemofilian hoito on yksilöintiä ja vaatii keskittämistä.**

Ainoa hemofilian parantava hoito olisi geenihoido (lukuun ottamatta maksansiirtoa yleensä virushepatiitin aiheuttaman maksakirroosin indikaatiolla), jossa puuttuva tai viallinen geeni korvataan toimivalla. Hemofilia on hyvä geenihoidon kohde, koska taustalla olevat geenivirheet tunnetaan, koska proteiinin aktiivisuuden normaalirajat ovat laajat (noin 50–150 %), jolloin tarkkaa säätelyä ei tarvita, ja koska sopivia eläinmallejakin on saatavilla. Jo hyytymistekijäpitoisuuden muutaman prosentin lisääntyminen vähentäisi verenvuotoalttiutta merkittävästi ja muuttaisi tautimuodon vaikeasta keskivaikeaksi tai lieväksi.

B-hemofilian geenihoidon läpimurto raportoitiin vuonna 2014. AA-viruksen serotyypin 8 (AAV-8) vektorin avulla maksasoluihin siirrettiin F9-geeni, joka stabiloi hyytymistekijän IX pitoisuuden (1–6 %) viiden vuoden seuranta-aikana (4,5). Tätä saavutusta oli edeltänyt pitkäjänteinen prekliininen tutkimustyö, jossa selvitettiin geeninsiirron mahdollisia reittejä. Aikaisemmissa kliinisissä kokeissa vaikutuksen lyhytaikaisuus oli haaste virusvektoreihin kohdistuvien immuunimekanismien vuoksi. Immunosuppressiota käyttämällä geeninsiirron hyödyt ovat tehostuneet (6).

A-hemofilian geenihoidon edistystä on hidastanut F8-geenin suuri koko. Ensiyritykset olivat tuloksettomia, mutta yli kymmenen vuoden taun jälkeen kliinisiä tutkimuksia on jälleen kehitteillä uuden virusvektori- ja geenitekniikan myötä (7). B-hemofilian parantavaa hoitoa lähestytään jo. Jos yli 15 %:n hyytymistekijä IX -pitoisuus onnistutaan ylläpitämään, spontaaneja nivelvuotoja ei yleensä ilmaannu. Akuuttien vammojen, kirurgian ja verenvuotojen yhteydessä tarvitaan edelleen korvaushoitoa hyytymistekijäpitoisuuden normaalistamiseksi. Geenihoidon tavoite voitaisiin saavuttaa muun muassa F9-geenivariantin (FIX-Padua) avulla, joka löytyi selvitettyä erään italia-laissuvun tukostaipumusta. Geeni tuottaa jopa 6–8-kertaisia hyytymistekijä IX:n pitoisuuksia, jolloin hoito tehostuu (8). Saavutus on kaunis esimerkki yhteistyöstä, klinikoiden valveutuneisuudesta ja laboratorion suorittamista hyytymishäiriöiden bioanalyseista.

Milloin hemofilian parantava hoito saadaan potilaidemme ulottuville? Sitä povattiin 1990-luvun lopussa saatavaksi jo 5–10 vuoden kuluessa. B-hemofilian osalta optimismi lähestyy nyt realismia, mikä motivoi myös A-hemofiliahoidon kehitystyötä. Geenihoidon ja muiden uusien vaihtoehtoisten hoitomuotojen mahdollisuudet innostavat, mutta kustannukset, käytännön toteutus ja saatavuuden turvaaminen etenkin kehittyviin maihin puhuttavat monella tasolla. Hoidon yhdenmukaisuuden tavoitteet edellyttävät sekä pitkäjänteisyyttä että tutkimuksen ja klinisen perehtyneisyyden keskittämistä. Vain näillä tavoin voidaan saada tietoa, joka mahdollistaa hoidon kustannusanalysin. ■



**ELINA ARMSTRONG, dosentti**

HUS Hyytymishäiriöyksikkö  
European Hemophilia and Allied Disorders  
Comprehensive Care Center (EHCCC)  
Hematologian klinikka, HYKS Syöpäkeskus  
Helsinki



**RIITTA LASSILA, professori**

HUS Hyytymishäiriöyksikkö  
European Hemophilia and Allied Disorders  
Comprehensive Care Center (EHCCC)  
Hematologian klinikka, HYKS Syöpäkeskus  
Helsinki

### SIDONNAISUUDET

**Elina Armstrong:** Asiantuntija- ja luentopalkkio (Bayer, CSL Behring, Novo Nordisk, Pfizer, Shire, SOBI), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Bayer, CLS Behring, Novo Nordisk, Pfizer, Sanguin, Shire, SOBI)  
**Riitta Lassila:** Asiantuntija- ja luentopalkkio (Bayer, CLS Behring, Pfizer), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Bayer, Pfizer)

### KIRJALLISUUTTA

1. Colvin BT, Astermark J, Fischer K, ym. European principles of haemophilia care. *Haemophilia* 2008;14:361–74.
2. Lassila R, Makris M. Safety surveillance in haemophilia and allied disorders. *J Intern Med* 2016;279:515–23.
3. Shima M, Hanabusa H, Taki M, ym. Factor VIII–mimetic function of humanized bispecific antibody in hemophilia A. *N Engl J Med* 2016;374:2044–53.
4. Nathwani AC, Tuddenham EG, Rangarajan S, ym. Adenovirus-associated virus vector-mediated gene transfer in hemophilia B. *N Engl J Med* 2011;365:2357–65.
5. Nathwani AC, Reiss UM, Tuddenham EG, ym. Long-term safety and efficacy of factor IX gene therapy in hemophilia B. *N Engl J Med* 2014;371:1994–2004.
6. Herzog RW. Hemophilia gene therapy: caught between a cure and an immune response. *Mol Ther* 2015;23:1411–2.
7. Monahan PE. Emerging genetic and pharmacologic therapies for controlling hemostasis: beyond recombinant clotting factors. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015;2015:33–40.
8. Lozier JN. Gene therapy. Factor IX Padua: them that have, give. *Blood* 2012;120:4452–3.