

Kaisa Vepsäläinen, Pasi Huttunen ja Satu Långström

## Hemofilian lääkehoito

Verenvuotoja ehkäisevän hyytymistekijähoidon ansiosta vaikeaa hemofiliaa sairastavien henkeä uhkaavat verenvuodot ja invalideettia aiheuttavat nivelverenvuodot ovat vähentyneet. Elinajan odote on jo lähes yhtä pitkä kuin muulla väestöllä. Aiemmin käytettyjen valmisteiden lyhytvaikutteisuuden vuoksi niillä on ollut vaativaa pitää hyytymistekijäaktiivisuus niin suurena, että kaikki verenvuodot ja nivelvauriot eliminoitaisiin. Uudet pitkävaikutteiset hyytymistekijävalmisteet parantavat sekä hoitotasapainoa että potilaiden elämänlaatua ja mahdollistavat suoneen annettavan hoidon harventamisen. Vaativinta on hoitaa potilaita, joille on kehittynyt vasta-aineita hyytymistekijähoitoa vastaan. Uusista ei-hyytymistekijäperäisistä valmisteista ihonalaisesti 1–4 viikon välein annettava emisitsumabi on parantanut huomattavasti erityisesti näiden potilaiden vuotojen hallintaa. Geenihoidoista etsitään parantavaa hoitoa, ja ensimmäiset valmisteet ovat jo saaneet viranomaisyväksynnän, mutta tutkimukset ovat vielä osin kesken.

**H**emofilia on X-kromosomaalisesti periytyvä verenvuotosairaus, joka ilmenee lähes yksinomaan miehillä. Naiset ovat kantajia. Yleisimmät hemofiliat aiheutuvat hyytymistekijän VIII (FVIII) (A-hemofilia) ja hyytymistekijän IX (FIX) (B-hemofilia) geenivirheistä. Miljoonaa syntynyttä poikalasta kohden A-hemofilian esiintyvyys on 246 (vaikean muodon 95) ja B-hemofilian 50 (vaikean tautimuodon 15) (1). Suomessa hemofiliaa sairastavia potilaita on alle 500. Tässä katsauksessa emme käsittele hankinnaista hemofiliaa emmekä muita periytyviä vielä harvinaisempia hyytymistekijävajeita.

Hemofilian kliininen vaikeusaste korreloi hyytymistekijän aktiivisuuteen. Vaikeaan (pienin plasman hyytymistekijäaktiivisuus alle 1 %) ja keskivaikeaan (hyytymistekijäaktiivisuus 1–5 %) tautimuotoon liittyy taipumus sekä spontaaneihin pehmytkudosvuotoihin että henkeä uhkaaviin verenvuotoihin. Lieväsä hemofiassa (hyytymistekijäaktiivisuus yli 5 % mutta alle 40 %) vuodot ilmenevät lähinnä vamman tai leikkauksen yhteydessä.

Hoitamattomana hemofilia aiheuttaa merkittävää sairastavuutta ja kuolleisuutta. Toistuvat nivelen sisäiset verenvuodot johtavat krooniseen tulehdukseen, pysyviin nivelvaurioihin ja

invalideettiin. Ennen nykyaikaista hyytymistekijähoitoa elinajan odote oli alle 20 vuotta, mutta nykyään kehittyneissä maissa saatavilla olevilla lääkehoidoilla on mahdollista saavuttaa normaali elinajan odote (2).

Hemofiliahoidon vakavin ja kallein komplikaatio, vasta-aineiden muodostuminen hyytymistekijähoitoa vastaan, johtaa hoidon tehon menettämiseen, ja näiden potilaiden hoito varhaislapsuudessa on vaativaa muun muassa suonihtyysongelmien vuoksi.

Uudet pitkävaikutteiset hyytymistekijävalmisteet sekä ihon alle annettavat ei-hyytymistekijäperäiset valmisteet ovat tervetulleita hoitovaihtoehtoja verenvuotokomplikaatioiden ehkäisemiseksi ja potilaiden elämänlaadun parantamiseksi.

### Hyytymistekijähoidon periaatteet ja tavoitteet

Hemofiliapotilaan akuuttia verenvuotoa epäiltäessä olennaisinta on nopea alkuhoito. Sekä verenvuotojen että toimenpiteiden yhteydessä tavoitellaan aluksi 70–100 %:n hyytymistekijäaktiivisuutta vuodon vakavuuden ja toimenpiteeseen liittyvän vuotoriskin mukaan. Erityisesti limakalvoverenvuotojen hoitoon kannattaa

liittää fibrinolyysin estäjä traneksaamihappo. Akuutin vuodon hoito-ohjeet löytyvät potilaan sairauskertomusjärjestelmästä sekä potilaalla olevasta hoitokortista. COX-2-selektiivisistä tulehduskipulääkkeistä esimerkiksi etorikoksibin ei ole todettu lisäävän vuototaipumusta (3).

Profylaktisen hyytymistekijähoidon ylivertainen teho nivelvaurioiden estossa verrattuna vain vuotojen ja toimenpiteiden yhteydessä annettavaan hoitoon (on demand) on osoitettu useissa tutkimuksissa, ja lisäksi se estää tehokkaasti harvinaisia mutta vakavia aivoverenvuotoja (3,4). Ehkäisevän hoidon periaatteena on ollut lääkkeiden antaminen sellaisella tiheydellä, että taudin ilmiäisy lievennetään keskivaikeaksi. Hyytymistekijäaktiivisuuden pitäminen yli 1–2 %:ssa ei kuitenkaan eliminoi kaikkia nivelvuotoja ja niiden seurauksena syntyviä nivelvaurioita, vaan nivelvuotojen täydellinen välttäminen vaatisi hyytymistekijäaktiivisuuden pitämistä selvästi suurempana (yli 10 %) (5). Hyvän hoitovasteen saavuttaminen tihein välein käytettävällä suonensisäisellä lääkehoidolla vaatii potilaalta tai läheiseltä merkittävää sitoutumista (6). Nivelterveyden pitkäaikaistuloksissa ja hoitoon sitoutumisessa on edelleen parantamisen varaa (6,7).

Uudemmissa hyytymistekijävalmisteilla, joiden puoliintumisaika on pidempi, ja muilla lääkeinnovaatioilla on mahdollista muuttaa kliininen taudinkuva lieväksi (pienin hyytymistekijäaktiivisuus yli 5 %) niin, että käytetään harvempaa annosväliä. Tavoitteena on parantaa elämänlaatua, välttää tarpeettomia rajoituksia ja varmistaa nivelterveyden säilyminen ehkäisemällä myös subkliinisiä nivelverenvuotoja (7).

Ensimmäiset FIX-ruiskeet on annettava B-hemofiliaa sairastaville sairaalassa anafylaktisten reaktioiden riskin vuoksi, muuten hoito vastaa A-hemofiliapotilaan hoitoperiaatteita.

Hemofilian kaltaisten harvinaisten tautien hoidossa yhteistyö kokemusten jakamiseksi on välttämätöntä. Suomessa aktiivisesti toimiva kansallinen hemofilian asiantuntijaryhmä ja kansainvälinen yhteistyö muun muassa World Federation of Hemophilia (WFH) -järjestön kanssa sekä EUHASS (European Haemophilia Safety Surveillance) -turvallisuusseuranta takaavat hoidon korkean laadun.

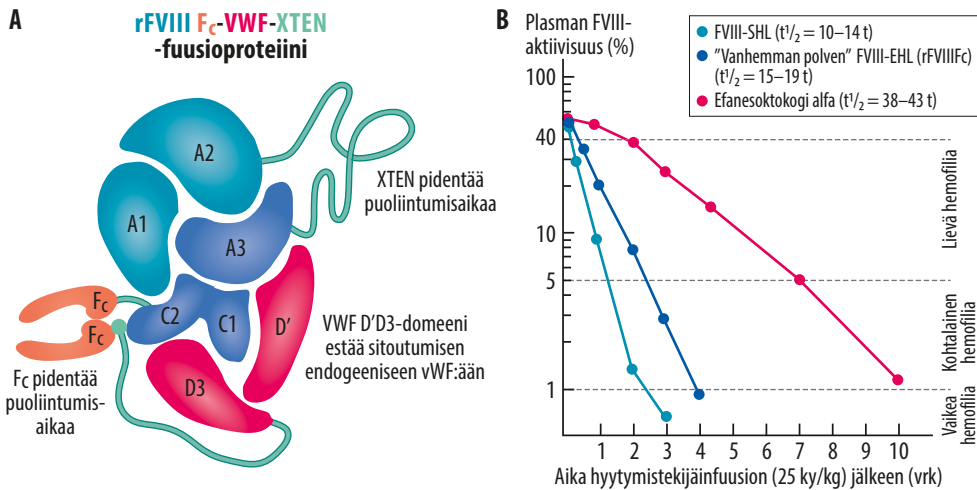
## Vasta-ainemuodostus ja vasta-ainepositiivisen A-hemofiliapotilaan hoito

Vähintään kolmasosalle A-hemofiliaa sairastavista potilaista kehittyy vasta-aineita hyytymistekijähoitoa vastaan usein jo pian hoidon aloituksen jälkeen (8,9). Tämä johtaa hyytymistekijähoidon tehon menettämiseen ja potilaan altistumiseen uudelleen henkeä uhkaavillekin vuodoille. Tietyt A-hemofiliaa aiheuttavat geenimutaatiot altistavat vasta-aineiden kehittymiselle, samoin esimerkiksi suuriannoksinen hyytymistekijähoito hoidon alkuvaiheessa (8). B-hemofiliassa vasta-ainemuodostus on selvästi harvinaisempaa.

Vasta-aineista on pyritty eroon suuriannoksisella jopa päivittäin annettavalla hyytymistekijäsiedätyshoidolla, jonka toteutus on usein vaativaa etenkin pienten lapsipotilaiden suoni-yhteysongelmien vuoksi. Vasta-ainepositiivisen A-hemofiliapotilaan vuotoja voidaan hoitaa FVIII:n ohittavilla valmisteilla, esimerkiksi aktivoidulla protrombiinikompleksikonsentraatilla (APCC) tai aktivoidulla hyytymistekijä FVII:lla (rFVIIa) (10). Hemostaasin saavuttaminen voi kuitenkin olla epävarmaa valmisteiden yksilöllisen hoitovasteen vuoksi, ja toistuvien vuotojen vaara onkin merkittävä. Uudet lääkehoitoinnovaatiot, niin sanotut ei-hyytymistekijäperäiset valmisteet, ovat merkittävästi auttaneet erityisesti vasta-ainepotilaita, joiden hoidossa tavanomainen hyytymistekijähoito ei tehoa (6,11).

## Hyytymistekijävalmisteet

Hemofilian ensimmäisen tehokkaan hoitomuodon, plasmaperäisten hyytymistekijävalmisteiden, kehitys käynnistyi vuonna 1964, jolloin ihmisen plasmasta erotettiin hyytymistekijää VIII sisältävä kryopresipitaatti (12). Sen jälkeen hyytymistekijävalmisteista on tullut entistä tehokkaampia ja erityisesti virusinaktivaation myötä turvallisempia, eikä 1980-luvun puolivälin jälkeen virustartuntoja (C-hepatiitti ja HIV) ole enää esiintynyt. Suurin osa hyytymistekijätuotteista valmistetaan nykyisin rekombinantti- eli yhdistelmä-DNA-tekniikalla.



**KUVA 1.** Pitkävaikutteisen efanesoctokogi alfan (rFVIII<sub>Fc</sub>-vWF-XTEN) rakenne (A) sekä plasman hyytymistekijä VIII:n aktiivisuudet efanesoctokogi alfan ja kahden puoliintumisajaltaan lyhyemmän FVIII-valmisteen infusoimisen (25 ky/kg) jälkeen (B). Efanesoctokogi alfa on fuusioproteiini, jossa rFVIII on kytketty vWF:n D'D3-osan, immunoglobuliini G1 Fc:n sekä XTEN-polyeptidien muodostamaan kompleksin molekyyliin.

EHL = extended half life; rFVIII<sub>Fc</sub> = rekombinantti hyytymistekijä VIII, joka on liitetty immunoglobuliini G1:n Fc-osaan; SHL = standard half life; vWF = von Willbrandin tekijä; XTEN = XTEN-polyeptidi

### Pidemmän puoliintumisajan valmistheet.

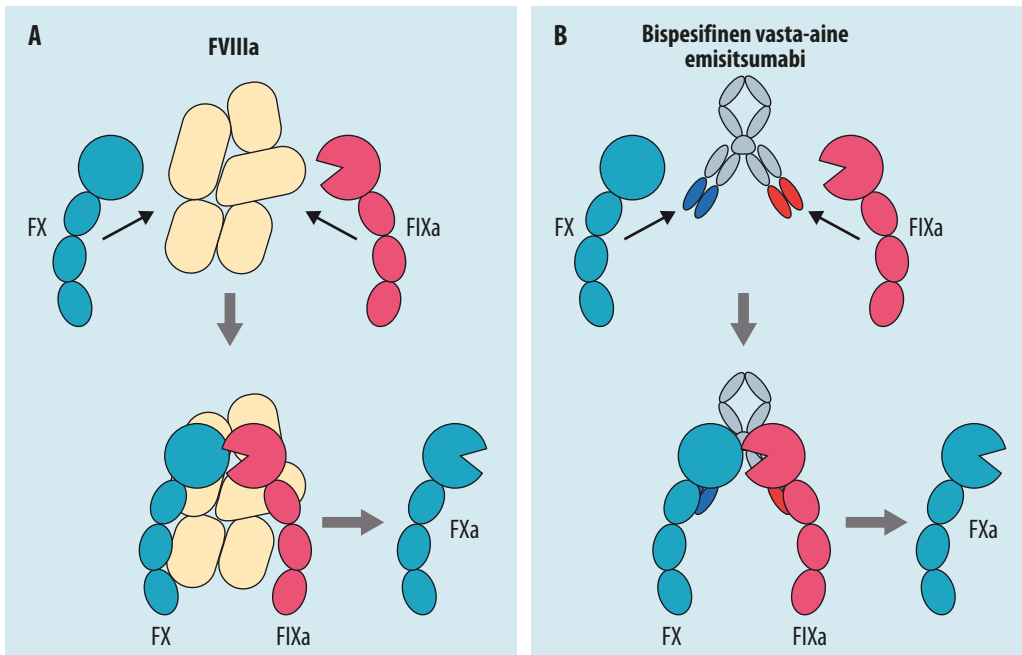
Niin sanottujen standard half life (SHL) -hyytymistekijävalmisteiden ongelmana on ollut lyhyt puoliintumisaika, minkä vuoksi niitä joudutaan antamaan A-hemofilian hoidossa vähintään kolmesti viikossa, B-hemofilian hoidossa 1–2 kertaa viikossa. Pidemmän puoliintumisajan niin sanottujen extended half life (EHL) -valmisteiden pidempi vaikutusaika on saatu aikaan fuusioimalla hyytymistekijä joko albumiinin tai immunoglobuliini G1:n Fc-domeeniin tai konjugoimalla hyytymistekijään polyetyleeniglykoli (PEG) -ketju (6,13).

FIX-EHL-valmisteiden puoliintumisaika on jopa 3–5-kertainen SHL-valmisteisiin verrattuna, ja niitä on mahdollista antaa jopa harvemmin kuin kerran viikossa (6). A-hemofiassa toistaiseksi saatavilla olevien EHL-valmisteiden etu ei ole ollut yhtä merkittävä. Puoliintumisaika on vain noin 1,5-kertainen verrattuna SHL-valmisteisiin, mutta käytön yhtenä viikoittaisena ruiskeena ja kokonaiskulujen vähenemisen ne ovat mahdollistaneet (14,15).

Sekä SHL- että EHL-valmisteiden yksilölliset hoitovasteet voivat erota huomattavasti, joten annokset on suunniteltava potilaskohteisesti. Hyytymistekijävalmisteen määrää ja

annosväliä voidaan säätää yksilöllisesti käyttämällä apuna farmakokinetiikan työkaluja (esimerkiksi väestöpohjainen työkalu, [www.wapps-hemo.org](http://www.wapps-hemo.org)). Farmakokinetiikan avulla ohjatun hoidon suunnittelun on osoitettu vähentävän verenvuotoja, nivelpauroja ja terveydenhuollon resurssien kulutusta (16).

Yksi merkittävä FVIII-valmisteiden vaikutusaikaa rajoittava tekijä on hyytymistekijä VIII:n sitoutuminen endogeeniseen von Willebrand-tekijään (vWF). Se on verenkierrossa FVIII:n kantajaproteiini, joten FVIII-valmisteiden eliminoitumisaika vastaa endogeenisen vWF:n eliminoitumisaikaa (noin 18 tuntia). Efanesoctokogi alfa on uusi fuusioproteiini, jossa rFVIII on kytketty vWF:n D'D3-osan sisältävään kompleksin molekyyliin (KUVA 1 A). Tämä estää tuotteen FVIII:n sitoutumisen endogeeniseen vWF:ään, mikä pidentää lääkkeen puoliintumisajan 3–4 kertaiseksi SHL-valmisteeseen verrattuna (17,18). Viikon kuluttua lääkkeen annosta FVIII-aktiivisuuden on todettu olevan jopa 15 % (18). Kun vähintään seitsemän päivän annosväli huomioidaan (KUVA 1 B), tästä valmisteesta saattaa tulla varteenotettava kilpailija ei-hyytymistekijäperäisille valmisteille. Valmisteen immunogeenisuudesta ei ole



**KUVA 2.** Hyytymistekijä X:n aktivoituminen hyytymistekijä VIII:n ja emisitsumabin vaikutuksesta. **A.** Hemofiliaa sairastamattomalla henkilöllä FX:n aktivoituminen tapahtuu endogeenisen FVIIIa:n vaikutuksesta. **B.** Bispesifinen vasta-aine emisitsumabi jäljittelee puuttuvan FVIIIa:n toimintaa ja liittyy hyytymistekijät IXa:n ja X:n yhteen, mikä saa aikaan FX:n aktivoitumisen.

vielä tietoa aikaisemmin hoitamattomien lapsipotilaiden osalta. Lääkkeelle on saatu Yhdysvaltain lääkeviranomaisen FDA:n hyväksyntä.

### Ei-hyytymistekijäperäiset valmisteet

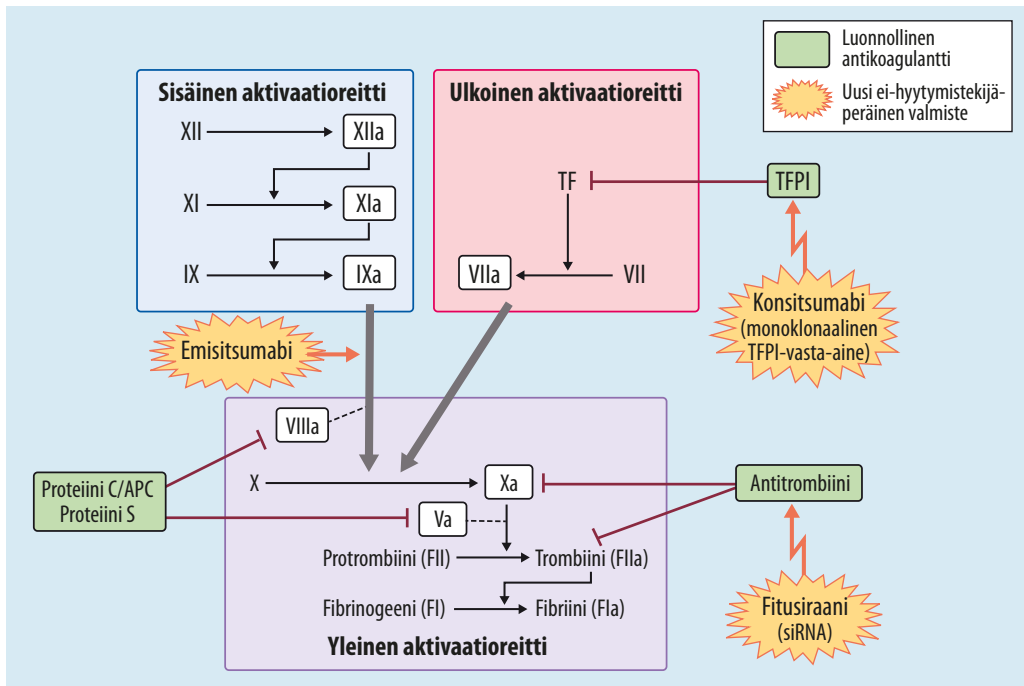
**Emisitsumabi** on hyytymistekijä VIII:n rakennetta ja toimintaa jäljittelevä sekä FX:n aktivoiva bispesifinen monoklonaalinen vasta-aine (KUVA 2). Se on mullistanut vasta-ainepositiivisten A-hemofiliapotilaiden hoidon vähentämällä huomattavasti verenvuotoja ja tuonut merkittävää apua myös ei-vasta-ainepotilaille, jos ongelmana ovat olleet esimerkiksi pistosvaikeudet (11). Lääkkeen etuja ovat antaminen ihon alle ja pitkän vaikutusajan mahdollistama jopa neljän viikon annosväli (11).

Emisitsumabi ei normalisoi hyytymisjärjestelmän toimintaa vaan aiheuttaa lievää hemofiliaa vastaavan tilan, jossa FVIII-aktiivisuuden arvioidaan olevan noin 20 % (19). Vuotokomplikaatioita, joissa muuta hyytymistekijävalmistetta olisi tarvittu emisitsumabin lisäksi, on todettu kuitenkin hyvin vähän. Lisälääkitystä

voidaan tarvita suurienergiasten vammojen tai isompien toimenpiteiden yhteydessä.

Yli kahden vuoden pitkäaikaisseurantatulosten mukaan lääke on tehokas ja hyvin siedetty (11,19). Tutkimusten alkuvaiheessa raportoitiin yksittäisiä tromboosikomplikaatioita ja tromboottinen mikroangiopatia, mutta nämä liittyivät emisitsumabin ja APCC:n yhteiskäyttöön. Tämän yhdistelmän käyttöä on sittemmin rajoitettu, eikä uusia tromboottisia komplikaatioita ole julkaistu (11). Emisitsumabihoidon aikaiset vuodot suositellaan hoitamaan ensisijaisesti FVIII-valmisteella, kun potilaalla ei ole vasta-aineita, ja vasta-ainepotilaiden vuodot rFVIIa-valmisteella.

Tutkimuksissa emisitsumabia on annettu ensimmäisen kuukauden ajan suurempana annoksena viikoittain ja tämän jälkeen ylläpitoannoksena 1–4 viikon välein. Lääke ei automaattisesti vaadi laboratoriotutkimusseurantaa. Emisitsumabihoidon aikana FVIII-aktiivisuus näyttää lisääntyvän, mutta löydös ei kuvaa FVIII:n todellista aktiivisuutta. Aktivoidun osittaisen tromboplastiiniajan (APTT) lyhe-



**KUVA 3.** Uusien ei-hyytymistekijäperäisten valmisteiden vaikutusmekanismit hyytymisjärjestelmässä. Emisitsumabi edistää hyytymistä jäljittelemällä puuttuvan hyytymistekijä VIII:n toimintaa ja saa aikaan hyytymistekijä X:n aktivoitumisen, mikä puolestaan kiihdyttää trombiinin muodostumista aktivoimalla protrombiinin. Fitusiraani ja konsitsumabi ovat luonnollisten antikoagulanttien vastavaikuttajia ja tasapainottavat näin hemostaasia koagulaation suuntaan (fitusiraani estää antitrombiinin synteysiä maksassa ja konsitsumabi kudostekijätien estäjän toimintaa). Muiden luonnollisten antikoagulanttien (proteiinit C ja S) estäjiä vasta tutkitaan.

APC = aktivoitu proteiini C; siRNA = pieni RNA:n hiljentäjä (small interfering RNA); TF = kudostekijä (tissue factor); TFPI = kudostekijätien estäjä (tissue factor pathway inhibitor)

neminen tai normalisoituminen antaa viitettä hoidon toimivuudesta. Erityistilanteissa hyytymisjärjestelmän tilaa voidaan arvioida esimerkiksi tromboelastografialla (ROTEM), ja tarvittaessa myös vasta-ainemääriä on mahdollista seurata erityismenetelmillä. Emisitsumabinkin annoksia voidaan optimoida farmakokineettisten työkalujen (<http://calibra.app>) avulla (19).

**Luonnollisten antikoagulanttien estäjät.** Tutkimuskäytössä on myös muita ei-hyytymistekijäperäisiä valmisteita. Näiden valmisteiden käyttö on mahdollista sekä A- että B-hemofilian hoidossa. Luonnollisten antikoagulanttien estäjät konsitsumabi (TFPI:n vastavaikuttaja, monoklonaalinen vasta-aine) ja fitusiraani (antitrombiinin vastavaikuttaja, RNA:n hiljentäjä) kiihdyttävät trombiinin muodostumista ja tukevat näin hyytymisjärjestelmän toimintaa (KUVA 3) (20,21). Molemmat valmisteet annetaan ihon alle, konsitsumabi kerran päivässä ja

fitusiraani kerran kuukaudessa. Näiden valmisteiden tehosta ja turvallisuudesta saadaan lisätietoa tulevina vuosina.

## Hemofiliaa sairastavien lapsipotilaiden erityispiirteitä

Vaikeaa hemofiliaa sairastavalle lapselle on ollut tapana aloittaa säännöllinen vuotoja ehkäisevä hyytymistekijähoito varhaislapsuudessa ennen merkittävien verenvuotojen ilmaantumista (3). Näin on saavutettu paremmat nivelten pitkäaikaishoitotulokset, osalle potilaista yksittäisetkin nivelvuodot voivat aiheuttaa kroonista artropatiaa (22). Ehkäisevä hoito voidaan aloittaa joko SHL- tai EHL-valmisteilla (3,23).

Farmakokineettisten mittausten merkitys korostuu lapsipotilaiden hoidossa, sillä hyytymistekijöiden eliminaatio on aikuisia nopeampaa ja lääkkeiden vaikutusajat lyhyempiä (14).

## Ydinasiat

- ▶ Uudet ei-hyytymistekijäperäiset hoidot ovat tuoneet merkittävän avun erityisesti potilaille, joille on kehittynyt FVIII-vasta-aineita.
- ▶ Vasta-ainenegatiivisten potilaiden hoidossa pitkävaikutteiset hyytymistekijäperäiset valmisteet ovat toistaiseksi olleet kustannustehokkaita.
- ▶ Käytettäessä ei-hyytymistekijäperäisiä valmisteita, kuten emisitsumabia, vasta-ainenegatiivisten lapsipotilaiden hoidossa avainkysymyksiä ovat toleranssin hyytymistekijäperäistä hoitoa kohtaan saattaminen ja säilyttäminen.
- ▶ Geenihoidon teho ja turvallisuus lapsipotilaille on hemofilian hoidon houkuttelevin kohde elinikäistä hyytymistekijäkorvaushoitoa ajatellen.

Useita kertoja viikossa infusoitava lääkitys vaatii suoniytseysongelmien vuoksi usein keskustelunpoortin asentamisen. Hemofiliahoidon vaikein komplikaatio, vasta-aineiden muodostuminen, todetaan yleensä jo 20 ensimmäisen altistuspäivän aikana, ja sitä tuleekin epäillä, mikäli lapsella alkaa esiintyä selkeitä vuoto-oireita asianmukaisesta profylaktisesta hyytymistekijähoidosta huolimatta.

Hemofiliaa sairastavien aivoverenvuotoriski on kaikissa ikäryhmissä suurempi kuin normaaliväestön, mutta riski korostuu erityisesti neonataali-ikässä (24). Ilmaantuvuus vastasyntyneisyyskaudella on 2,1 %, mikä vastaa 33-kertaista riskiä terveisiin vastasyntyneisiin verrattuna (4). Koska ehkäisevä hyytymistekijähoito aloitetaan käytännössä vasta noin vuoden iässä, kun lapsi alkaa liikkua enemmän, säilyy sekä spontaanin että traumaattisen aivoverenvuodon riski syntymästä hoidon aloitukseen saakka. Neonataali-ikäkaudella aloitettu ihon alle annettava emisitsumabi on yksi mahdollisuus tämän vuotoriskin vähentämiseksi.

Emisitsumabin on todettu olevan lapsipotilaillekin tehokas ja turvallinen (11,19). Toistaiseksi lääkkeen käytöstä vastasyntyneiden

hoidossa on kuitenkin rajallisesti tietoa. Jos emisitsumabin aloittamista lapselle harkitaan jo pian tämän syntymän jälkeen, on hyvä jo tässä vaiheessa keskustella vanhempien kanssa siitä, vaihdetaanko lääke myöhemmin hyytymistekijävalmisteeseen tai annetaanko sitä hyytymistekijän rinnalla. Mikäli hyytymistekijäperäistä hoitoa ei aloiteta, immunologisen toleranssin kehittyminen hyytymistekijälle jää epävarmaksi, ja esimerkiksi vuotojen hoito FVIII-valmisteella voi altistaa vasta-aineiden kehittymiselle.

Käynnissä olevien tutkimusten odotetaan vastaavan kysymyksiin, onko emisitsumabi tehokas ja turvallinen myös alle yksivuotiaille lapsipotilaille (HAVEN 7; NCT04431726) ja ehkäiseekö pieniannoksinen FVIII emisitsumabin kanssa annettuna vauvaikäisten vasta-ainemuodostusta (Emicizumab PUPs and Nuwiq ITI Study; NCT04030052).

## Lääkehoitojen kustannukset

Eliniän kestävä hemofilian hoito aiheuttaa rasakan fyysisen, psykososiaalisen ja taloudellisen taakan niin yksilölle itselleen, hänen huoltajilleen kuin yhteiskunnallekin. Hoitamattomana taudin pitkäaikaiset kokonaishaitat (invaliditeetti, tulonmenetykset ja eliniän lyheneminen) ovat vielä merkittävämpiä. Huonosti toteutettu hemofiliahoito on kaikkein kalleinta.

Kansallisen tutkimuksen mukaan vaikeaa hemofiliaa sairastavien suomalaisten lapsipotilaiden suorat vuosikustannukset vastaavat kansainvälisesti arvioituja kuluja, ja näistä yli 90 % aiheutuu ehkäisevästä lääkähoidosta (25,26). Varhaislapsuudessa ennen niveluodon ilmaantumista aloitettu profylaksi johtaa erinomaiseen hoidon vaikuttavuuteen, joka ilmenee hyvin vähäisenä vuosittaisten verenvuotojen määränä.

Ei-hyytymistekijäperäisistä lääkkeistä emisitsumabi on Suomessa hyväksytty ja korvattava valmiste kaikenikäisille A-hemofiliapotilaille, joilla on vasta-aineita, sekä niille potilaille, joilla ei ole vasta-aineita mutta jotka tarvitsevat jatkuvaa verenvuotojen ehkäisyä ja jotka sairastavat joko vaikea-asteista tai keskivaikeaa A-hemofiliaa, johon liittyy voimakas verenvuototaipumus. Potilaiden, joille on kehittynyt



vasta-aineita, emisitsumabihoito on kustannusvaikuttavaa (19). Toistaiseksi vasta-ainenegatiivisten potilaiden ehkäisevä hoito hyytymistekijävalmisteilla vaikuttaa olevan emisitsumabiin nähden kustannustehokkaampaa, mutta pitkäaikaishoitotulokset voivat tulevaisuudessa vaikuttaa arvioon (25,27).

Maailmanlaajuisesti sekä jo aiemmin käytössä olleiden hyytymistekijävalmisteiden että uudempien innovatiivisempien lääkehoitojen saatavuus on suurelle osalle potilaista edelleen hyvin rajallista, ja verenvuodot säilyvät yleisenä kuolinsyynä (10).

## A- ja B-hemofilian geenihoito

Geenihoito on houkutteleva hoitovaihtoehto taudin pysyväksi parantamiseksi, koska taustalla olevat geenivirheet tunnetaan, tauti aiheutuu yksittäisen proteiinin puutteesta ja pienelläkin proteiiniaktiivisuuden lisäämisellä voidaan saada vuotoriski hallintaan. Geenihoidon saatavuutta on rajoittanut kustannusten lisäksi epätietoisuus siitä, estävätkö potilaalla jo ennen geenihoitoa havaitut neutraloivat adenovirusvasta-aineet geenihoidon tehon ja riittääkö kertaalleen annettu ruiske suurentamaan hyytymistekijäaktiivisuuden pysyvästi.

Hemofilian geenihoidon läpimurto tapahtui vuonna 2014, jolloin adenovirusvektorivälitteisesti maksasoluihin siirrettiin hyytymistekijä IX -geeni ja seurannassa FIX-pitoisuudet vakiintuivat 1–6 %:iin jopa kymmeneksi vuodeksi (28). B-hemofilian geenihoidon uudemmalla niin sanotulla Padua-variantilla FIX-aktiivisuus vaikuttaa säilyvän riippumatta hoitoa edeltävistä adenovirusvasta-aineista. Kahdeksantoista kuukauden seuranta-ajan jälkeen FIX-aktiivisuus pysyi 30–35 %:ssa, vuoto-oireet olivat lähes loppuneet ja lähes kaikki potilaat (96 %) pystyivät lopettamaan profylaktisen hyytymistekijähoidon (29). Tilapäistä glukokortikoidihoitoa vaativaa aminotransferaasipitoisuuksien suurenemista tapahtui viidenneksellä, mutta glukokortikoidihoidon keskeytyksestäkin huolimatta FIX-aktiivisuus pysyi hyvänä (noin 20 %).

A-hemofilian geenihoito on ollut vaativampaa muun muassa FVIII-geenin suuren koon

vuoksi, ja saavutettu hyytymistekijäaktiivisuus on vaikuttanut vuosien kuluessa vähenevän. Vasta äskettäin on raportoitu parempia pitkäaikaishoitotuloksia. Kahden vuoden seurannan jälkeen FVIII-aktiivisuus säilyi kahdella kolmasosalla potilaista 5–40 %:ssa (30).

Sekä A- että B-hemofilian hoitoon tarkoitetuille geenihoidoivalmisteille (valoktokogeeniroksaparvoveekki ja etranakogeenidetsaparvoveekki) on saatu lääkeviranomaisten hyväksyntä sekä Euroopassa että Yhdysvalloissa.

Parantavan geenihoidon houkuttelevin kohde olisivat lapsipotilaat elinikäistä hoitoa ja kumulatiivisia kustannuksia ajatellen, mutta toistaiseksi tutkimuksia on tehty vasta aikuisilla, ja hoidon turvallisuuteen liittyy vielä useita kysymyksiä. Voiko DNA-integraatiolla virusvektoreita käyttäen olla vaikutusta esimerkiksi mutageneesiin, ja säilyykö hyytymistekijäaktiivisuus lapsuuden aikaisen maksan kasvun ja solujen jakautumisen myötä?

## Lopuksi

Hyytymistekijähoito on vuosikymmeniä ollut hemofiliahoidon kulmakivi ja vähentänyt sekä vakavien verenvuotojen että nivelvaurioiden esiintymistä. Hoito on kuitenkin vaatinut elinikäistä sitoutumista ja tiheää suonensisäisten annosten väliä valmisteiden lyhytvaikutteisuu- den vuoksi, mistä huolimatta subkliinisten ja traumaan liittyvien verenvuotojen riski on ollut olemassa. Lisäksi merkittävällä osalla potilaista vasta-aineet hyytymistekijävalmistetta kohtaan saavat aikaan hoidon tehon menettämisen.

Viime vuosina on tullut saataville uusia hoitovaihtoehtoja potilaille, joille on kehittynyt vasta-aineita, ja vasta-ainenegatiivisille potilaille. Nämä vaihtoehdot toivottavasti parantavat potilaiden elämänlaatua ja nivelterveyttä entisestään. Tieto geenihoidon pitkäaikaisvaikutuksista on vielä osin puutteellista, ja lääkehoidon kehityksen vauhdittuessa geenihoidon haastajaksi ovat osin jo tulleet uudet hyvin pitkävaikutteiset hyytymistekijävalmisteet sekä ihon alle annettavat ei-hyytymistekijäperäiset valmisteet. Nähtäväksi jää, mikä on geenihoidon merkitys hemofilian hoidossa tulevaisuudessa. ■

**KIRJALLISUUTTA**

1. Iorio A, Stonebraker JS, Chambost H, ym. Establishing the prevalence and prevalence at birth of hemophilia in males: a meta-analytic approach using national registries. *Ann Intern Med* 2019;8:540–6.
2. Tagliaferri A, Rivolta GF, Iorio A, ym. Mortality and causes of death in Italian persons with haemophilia, 1990–2007. *Haemoph Off J World Fed Hemoph* 2010;3:437–46.
3. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, ym. WFH guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia* 2020;56 1–158.
4. Zwagemaker AF, Gouw SC, Jansen JS, ym. Incidence and mortality rates of intracranial hemorrhage in hemophilia: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2021;26:2853–73.
5. Den Uijl IEM, Mauser Bunschoten EP, Roosendaal G, ym. Clinical severity of haemophilia A: does the classification of the 1950s still stand? *Haemoph Off J World Fed Hemoph* 2011;6:849–53.
6. Mancuso ME, Mahlangu JN, Pipe SW. The changing treatment landscape in haemophilia: from standard half-life clotting factor concentrates to gene editing. *Lancet Lond Engl* 2021;10274:630–40.
7. Oldenburg J. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. *Blood* 2015;13:2038–44.
8. Garagiola I, Palla R, Peyvandi F. Risk factors for inhibitor development in severe hemophilia A. *Thromb Res* 2018;168:20–7.
9. Vepsäläinen K, Lassila R, Arola M, ym. Inhibitor development in previously untreated patients with severe haemophilia A: a nationwide multicentre study in Finland. *Haemoph Off J World Fed Hemoph* 2016;5:721–9.
10. Peyvandi F, Kavakli K, El-Beshlawy A, ym. Management of haemophilia A with inhibitors: a regional cross-talk. *Haemoph Off J World Fed Hemoph* 2022;6:950–61.
11. Callaghan MU, Negrier C, Paz-Priel I, ym. Long-term outcomes with emicizumab prophylaxis for hemophilia A with or without FVIII inhibitors from the HAVEN 1–4 studies. *Blood* 2021;16:2231–42.
12. Ahlberg A, Nilsson IM, Bauer GC. Use of antihemophilic factor (plasma fraction I-O) during correction of knee-joint deformities in hemophilia A. Report of three cases including one osteotomy. *J Bone Joint Surg Am* 1965;47:323–32.
13. Weyand AC, Pipe SW. New therapies for hemophilia. *Blood* 2019;5:389–98.
14. Mahlangu J, Young G, Hermans C, ym. Defining extended half-life rFVIII-A critical review of the evidence. *Haemoph Off J World Fed Hemoph* 2018;3:348–58.
15. Peyvandi F, Garagiola I, Boscarino M, ym. Real-life experience in switching to new extended half-life products at European haemophilia centres. *Haemoph Off J World Fed Hemoph* 2019;6:946–52.
16. Ferri Grazzi E, Sun SX, Burke T, ym. The impact of pharmacokinetic-guided prophylaxis on clinical outcomes and healthcare resource utilization in hemophilia A patients: real-world evidence from the CHES II Study. *J Blood Med* 2022;13:505–16.
17. Konkle BA, Shapiro AD, Quon DV, ym. BIVV001 fusion protein as factor VIII replacement therapy for hemophilia A. *N Engl J Med* 2020;11:1018–27.
18. von Drygalski A, Chowdary P, Kulkarni R, ym. Efanesoctocog alfa prophylaxis for patients with severe hemophilia A. *N Engl J Med* 2023;4:310–8.
19. Mahlangu J, Iorio A, Kenet G. Emicizumab state-of-the-art update. *Haemoph Off J World Fed Hemoph* 2022;4:103–10.
20. Shapiro AD, Anghaisuksiri P, Astermark J, ym. Long-term efficacy and safety of subcutaneous concizumab prophylaxis in hemophilia A and hemophilia A/B with inhibitors. *Blood Adv* 2022;11:3422–32.
21. Srivastava A, Rangarajan S, Kavakli K, ym. Fitusiran prophylaxis in people with severe haemophilia A or haemophilia B without inhibitors (ATLAS-A/B): a multi-centre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2023;23:37–6.
22. Nijdam A, Foppen W, van der Schouw YT, ym. Long-term effects of joint bleeding before starting prophylaxis in severe haemophilia. *Haemoph Off J World Fed Hemoph* 2016;6:852–8.
23. Königs C, Ozelo MC, Dunn A, ym. First study of extended half-life rFVIII-Fc in previously untreated patients with hemophilia A: PUPs A-LONG final results. *Blood* 2022;26:3699–707.
24. Andersson NG, Wu R, Carcao M, ym. Long-term follow-up of neonatal intracranial haemorrhage in children with severe haemophilia. *Br J Haematol* 2020;2:e101–4.
25. Kragh N, Tytula A, Pochopien M, ym. Cost-effectiveness of recombinant factor VIII Fc versus emicizumab for prophylaxis in adults and adolescents with haemophilia A without inhibitors in the UK. *Eur J Haematol* 2023;3:262–70.
26. Vepsäläinen K, Riikonen P, Lassila R, ym. Long-term clinical and economic outcomes in previously untreated paediatric patients with severe haemophilia A: a nationwide real-world study with 700 person-years. *Haemoph Off J World Fed Hemoph* 2018;3:436–44.
27. Sun SX, Wu Y, McDermott M, ym. Cost-effectiveness model of recombinant FVIII versus emicizumab treatment of patients with severe hemophilia A without inhibitors. *Blood* 2019;134:2102.
28. Nathwani AC. Gene therapy for hemophilia. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2022;1:569–78.
29. Pipe SW, Leebeek FWG, Recht M, ym. Gene therapy with etranacogene dezaparvovec for hemophilia B. *N Engl J Med* 2023;8:706–18.
30. Mahlangu J, Kaczmarek R, von Drygalski A, ym. Two-year outcomes of valoctocogene roxaparvovec therapy for hemophilia A. *N Engl J Med* 2023;8:694–705.

**KAISA VEPSÄLÄINEN, LT, lastentautien sekä lastenhematologian ja -onkologian erikoislääkäri**  
 KYS, lasten ja nuorten klinikka, lasten syöpä- ja veritautiyksikkö  
 European Hemophilia and Allied Disorders Hemophilia Care Center (HTC)  
 Kuopio

**PASI HUTTUNEN, LT, dosentti, lastentautien sekä lastenhematologian ja -onkologian erikoislääkäri**  
 HUS, Uusi lastensairaala, lasten syöpä-, veritauti- ja soluterapiayksikkö  
 European Hemophilia and Allied Disorders Comprehensive Care Center (EHCCC)  
 Helsinki

**SATU LÄNGSTRÖM, LT, lastentautien sekä lastenhematologian ja -onkologian erikoislääkäri**  
 HUS, Uusi lastensairaala, lasten syöpä-, veritauti- ja soluterapiayksikkö  
 European Hemophilia and Allied Disorders Comprehensive Care Center (EHCCC)  
 Helsinki

**VASTUUTOIMITTAJA**  
 Riikka Nevala

**SIDONNAISUUDET**  
**Kaisa Vepsäläinen:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Pfizer), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Sobi, CSL Behring, Roche)  
**Pasi Huttunen:** Apuraha (Sobi), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Novo Nordisk), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Sobi, Takeda, Novo Nordisk, CSL Behring)  
**Satu Långström:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Roche), Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Sobi)