

NYTT ALTERNATIV FÖR HEMOFILPATIENTER

Ett nytt behandlingsalternativ för hemofilpatienter med inhibitorer har registrerats. Produkten, NovoSeven, innehåller faktor VII i aktiverad form (FVIIa) och är framställd med rekombinant DNA-teknologi. Förhoppningarna är stora att detta preparat skall kunna underlätta livet för de hårt drabbade inhibitorpatienterna där faktor VIII- och IX-koncentrat inte har någon blodstillande effekt.

Mellan 20 och 25 procent av de hemofilpatienter som har svår form med < 1 procent av faktor VIII eller IX utvecklar antikroppar eller inhibitorer mot den faktor som saknas [1, 2]. Antikropparna utvecklas vanligen tidigt, efter mindre än 10 000–15 000 enheter tillförd faktor. Eftersom vi här i landet förespråkar profylaxregim med tidig start från 1–2 års ålder är det små barn som drabbas, och därmed också i hög grad föräldrarna och hela familjen. En del patienter utvecklar endast en låg halt av antikroppar och kan fortsätta med profylaxen – i vissa fall med något tätare intervall och något högre dos – medan andra utvecklar en hög halt av antikroppar.

Inhibitorutveckling – ett dråpslag

Utvecklingen av en hög halt av antikroppar innebär förändringar på många sätt och medför stora problem. Profylaxen måste avbrytas och behandling med faktor VIII- eller IX-koncentrat är inte effektiv vid akuta blödningar. Hemofilpatientens situation försämras väsentligt, med smärta, vaknätter och flera veckors konvalescens innan funktionen efter blödningen är återställd; lederna försvagas, kroniska förändringar

Författare

LILIAN TENGBORN

docent, överläkare, koagulationscentrum, område 2 medicin, Sahlgrenska sjukhuset, Göteborg.

sker, för att bara nämna några av de problem som uppstår.

Behandlingsalternativ

Olika behandlingsalternativ vid akuta blödningar har dock utvecklats, men alla har sina nackdelar:

Feiba och Autoplex är preparat som innehåller aktiverade faktorer i protrombinkomplexet. »Lagom» dos fordras för effekt utan biverkningar (patologisk proteolys, trombos); monitoreringsmöjligheter saknas.

Hyate:C, porcin faktor VIII-koncentrat framställt ur grisplasma, är utmärkt om patienten inte har korsreagerande antikroppar. Det kan monitoreras med faktorbestämning på samma sätt som vid tillförsel av humant faktor VIII-koncentrat. Flera patienter har dock antikroppar även mot porcin faktor VIII; åtskilliga utvecklar sådana antikroppar efter en eller ett par behandlingar.

Adsorption av antikropparna till protein A-Sepharose, med efterföljande tillförsel av höga doser faktorkoncentrat och samtidig behandling med cytotatika och IVIG (intravenöst immunoglobulin), fordrar avancerad teknisk apparatur och är tidskrävande.

Målet och förhoppningen är givetvis att eliminera antikropsaktiviteten. Flera patienter har sedan 1980-talets början genomgått immuntoleransinduktion enligt olika scheman [3-5] och därigenom blivit av med aktiviteten hos antikropparna, men tyvärr har inte alla blivit immuntoleranta trots att de genomgått sådana procedurer flera gånger.

Nytt preparat

Vi har nu fått tillgång till ett nytt behandlingsalternativ för de patienter som har inhibitorer: NovoSeven (Novo Nordisk, Gentofte, Danmark), som registrerades i samtliga EU-länder den 28 februari 1996. Detta preparat har tagits fram tack vare enastående insatser av professor Ulla Hedner, tidigare anställd vid avdelningen för koagulationssjukdomar, Malmö allmänna sjukhus, senare vid Novo Nordisk. Redan i början av 1980-talet kunde hon visa att plasmaderiverat faktor VIIa (aktiverad faktor

VII) hade en god blodstillande effekt på blödningar hos inhibitorpatienter [6].

Dåvarande Novo planerade på ett tidigt stadium att framställa preparatet med DNA-teknologi, dels på grund av råvarubrist, dels för att eliminera risken för överföring av blodburna infektioner. NovoSeven tillverkas med rekombinant genteknologi av mammalieceller. Inget material med humant ursprung används vid framställningsproceduren.

Verkningsmekanism

Hur kan då faktor VIIa ha någon blodstillande effekt? Faktor VII – även små mängder faktor VIIa – finns ju redan i blodet.

Man tänker sig verkningsmekanismen på följande sätt:

Vid en skada exponeras lokalt den subendoteliala vävnadsfaktorn (tissue factor, TF) som binder sig till faktor VIIa. Detta komplex aktiverar direkt faktor IX och faktor X, vilket genererar de första trombinmolekylerna. TF-faktor VIIa-faktor X-komplexet har en viktig hämmare, TFPI (tissue factor pathway inhibitor), som blockerar den faktor VIIa-TF-beroende aktiveringsvägen i koagulationen. Genom att administrera tillräckligt stora mängder exogent faktor VIIa neutraliseras effekten av TFPI, och faktor VIIa-TF-faktor X kan upprätthålla aktivering av koagulationssystemet oberoende av faktor VIII/faktor IX [7]. Det har nyligen visats att den initiala trombocytaktiveringen i cellkulturer medieras av trombin genererat från den faktor VIIa-TF-beroende aktiveringsvägen [8].

Kliniska studier

Kliniska studier med NovoSeven på inhibitorpatienter avseende dosering, effekt och säkerhetsaspekter påbörjades 1988. Preparatet användes också från denna tidpunkt i USA, Australien och Europa vid livshotande blödningskomplikationer där annan behandling med registrerade preparat inte haft tillräcklig blodstillande effekt (Tabell I och II). I 75 procent av blödningarna i bukorgan var behandlingen med NovoSeven »excellent» eller »effektiv» [9].

I Sverige har NovoSeven kunnat prövas ända sedan produktionsstarten. Ett

Tabell I. Sammanfattning av de 175 patienter som behandlades med NovoSeven under dess första fem år, typ av blödningsrubbnings samt blödningslokalisation. En del av patienterna har behandlats med preparatet vid mer än en blödningsepisod [9, 15, 17].

	Gastro-intestinalt	Iliopsoas	Urinvägar	Annan lokalisation i buken	CNS	Leder	Muskler	Compartment
Hemofili A med inhibitorer	7	6	4	10	16	34	20	14
Hemofili B med inhibitorer	0	2	0	0	2	10	7	4
Förvärvat hemofili A	4	3	0	4	0	4	8	5
Faktor VII-brist	1	0	0	1	3	5	0	0
Trombocytopeni	0	1	0	0	0	0	0	0

verkligt elddop för preparatet var vid den första stora operationen, en knäledssynovektomi som utfördes på Karolinska sjukhuset i Stockholm 1988. Det gällde en patient med svår form av hemofili A och hög halt av faktor VIII-antikroppar. Ett så stort ingrepp som synovektomi ger ostillbara blödnings hos en hemofilpatient om denne inte behandlas. Ingreppet gick helt komplikationsfritt [10].

Senare har samme patient under behandling med preparatet genomgått synovektomi i det andra knäet samt fotledsoperation, likaledes utan problem. Även åtskilliga andra såväl stora som små operationer har utförts under skydd av NovoSeven, bl a bilaterala knäledsplastiker [11], inläggning/borttagande av injektionsportssystem, vid AV-fistel, tandextraktioner och synoviortos, dvs intraartikulär injektion av radioaktiv isotop [12, 13].

Vid ingreppen har som regel även givits Cyklokapron.

Genomgående har operationerna förlöpt utan blödningskomplikationer under förutsättning att NovoSeven givits med mycket täta intervall (90 µg/kg kroppsvikt varannan timme under första dygnet/dygnen). Farmakokinetiskt och praktiskt kliniskt synes denna dos så pass väl anpassad att någon monitorering knappast är nödvändig.

Det har visat sig att bestämning av protrombintiden kan vara värdefull, liksom testning av faktor VII-koagulationstid. Vid effektiv behandling bör protrombintiden i prov taget före ny injektion ligga på 6–7 sekunder och faktor VII vara > 6–10 IE/ml. På senare tid

har Sam Schulman och medarbetare visat [14] att preparatet kan ges som kontinuerlig infusion, varvid handläggningen förenklas och mängden preparat kan reduceras.

Hjärnblödnings

Hjärnblödnings har framgångsrikt behandlats med NovoSeven (Tabell II). Resultaten har varit helt jämförbara med dem efter behandling med faktor VIII- och IX-koncentrat av hemofilpatienter utan inhibitorer [15], möjligen på grund av hög halt av TF i centrala nervsystemet.

I Göteborg har två patienter behandlats: en 57-årig man med intracerebral blödnings [16] och en knappt 4-årig pojke med epi-/subdural blödnings; båda restituerades snabbt under tillförsel av NovoSeven utan nämnvärda bestående men.

Led- och muskelblödnings

Flera barn här i landet har fått NovoSeven i samband med led- och muskelblödnings. Resultaten har varit något varierande. Till en början var det ett sökande efter optimala doser och dito intervall. Successivt ordinerades allt större doser, och tiden mellan injektionerna förkortades. Under ett par år ordinerades vi ca 100 µg/kg kroppsvikt varannan timme åtminstone tre eller fyra gånger. Vid större blödnings gavs ytterligare behandling i oförändrad dos med tre till fyra timmars intervall.

Under den senaste tiden har vi, baserat på farmakologiska studier och för att underlätta behandlingen, provat 200 µg/kg var fjärde timme. Nästa steg är att

testa om kontinuerlig infusion kan vara ett bra alternativ.

Vid ledblödnings har NovoSeven många gånger förefallit effektivt. Problemlider med kronisk synovit och täta recidivblödnings har emellertid utvecklats hos »våra» pojkar: hos två av dem har synoviten gått i regress när de blivit immuntoleranta och kunnat få effektiv profylax med faktor VIII- eller faktor IX-koncentrat. En tredje pojke har nyligen behandlats med synoviortos som förhoppningsvis skall minska problemen.

Beträffande behandling med NovoSeven vid muskelblödnings hos barn är min erfarenhet inte särskilt positiv. Trots höga doser givna med tvåtimmarsintervall, plus Cyklokapron, har under pågående behandling partiella compartment-syndrom utvecklats vid två tillfällen. Vid andra hemofilcentra är erfarenheterna positiva, åtminstone vid behandling av vuxna patienter [17]. Skillnaden kan möjligen bero på att en vuxen förmår att hålla sig i stillhet under den kritiska period då koaglerna fortfarande är sköra och lätt upplösbare. Detta i motsats till ett barn, som börjar röra sig så snart smärtan släppt något.

Förmodligen är det av stor betydelse att supplementera på olika sätt, t ex med skena, vid svåra blödnings. Det kan tilläggas att Cyklokapron givits i samband med alla muskelblödnings för att ytterligare förstärka den blodstillande effekten.

»Våra» hemofilbarn tycks inte ha någon profylaktisk effekt av NovoSeven. Kanske begär vi för mycket av preparatet? Efter en hög dos på ca 200 µg/kg kroppsvikt ligger faktor VII på > 10 IE/ml, dvs terapeutisk nivå upprätthålls, under endast omkring fyra timmar.

Behandling av andra patientgrupper

Faktor VIIa kan naturligtvis användas till patienter som saknar faktor VII. Sålunda har elva patienter med faktor VII-brist med god effekt behandlats med NovoSeven vid blödnings och operationer. Doseringen har varit 20–30 µg/kg med fyra till sex timmars inter-

Tabell II. Effekten efter behandling av NovoSeven vid 566 blödningsepisoder med olika lokalisation [9, 15, 17].

	Excellent/effektiv	Delvis effektiv	Ej effektiv
Gastrointestinalt	15	1	1 (en ej bedömd)
Iliopsoas	10	0	2
Urinvägar	2	2	0
Annan lokalisation i buken	11	3	2
CNS	24	0	4 (en ej bedömd)
Leder	272	68	5
Muskler	70	33	8
Compartment	24	6	3

vall. Patienter löper risk att utveckla inhibitorer mot faktor VII om de har en total avsaknad av denna faktor. Detta har hittills inträffat i ett av de nämnda fallen [18].

Även vid andra koagulationsrubbningar har NovoSeven varit framgångsrikt vid blödningar, bl a vid förvärvad hemofili A och hemofili C (faktor XI-brist) med inhibitorer [19]. Två äldre patienter i Göteborg med förvärvad hemofili A har fått NovoSeven. Hos den ene gjordes synovioter under skydd av NovoSeven; han hade utvecklat en invalidiserande kronisk synovit som komplikation efter venpunktion innan diagnosen ställts. Den andre fick NovoSeven i samband med en massiv lår-muskelblödning med Hb-fall till 65 g/l. Preparatet tycktes ha en omedelbar effekt och patienten kunde snabbt mobiliseras utan några tecken på recidivblödning.

Det finns hållpunkter i in vitro-studier för att TF-faktor VII-komplexet kan aktivera på trombocytnivå. Även kliniskt tycks NovoSeven vara effektivt hos patienter med störningar i den primära hemostasen. I en pilotstudie på åtta patienter med trombocytopeni stoppades pågående blödning i sex av fallen efter injektion av NovoSeven på 50 µg/kg [20]. Lyckad behandling med NovoSeven har beskrivits hos två patienter med von Willebrands sjukdom och antikroppar mot von Willebrand-faktorn [21]. NovoSeven var också effektivt hos en patient med Glanzmanns trombasteni med svårstillad näsblödning från a ethmoidalis, oåtkomlig för laserterapi [22].

Biverkningar sällsynta

NovoSeven är ett preparat som förefaller väsentligen biverkningsfritt. Då det framställs med genteknologi och, i motsats till många andra högrenade faktor VIII- och IX-koncentrat, inte innehåller albumin kan inte något humanvirus överföras. Mycket få biverkningar har observerats vid de över 1 200 infusioner rapporterade till Novo Nordisk.

Antikroppar mot faktor VII utvecklas inte hos dem som har hemofili A eller B, men kan uppstå hos patienter med total faktor VII-brist. Aktivisering av koagulationssystemet (DIC) tycks vara extremt sällsynt under pågående behandling med NovoSeven, och har noterats hos endast två patienter med förvärvad hemofili A. I dessa fall var det emellertid svårt att avgöra om NovoSeven verkligen förorsakade DIC-bilden, då sjukdomstillståndet var ytterst komplicerat.

Vid vårt centrum i Göteborg har tre små pojkar, födda mellan 1988 och 1990, med hög halt av inhibitorer mot faktor VIII och faktor IX fått Novo-

Seven som hembehandling; föräldrarna har gett dem de intravenösa injektionerna vid led- och muskelblödningar. Sammanlagt har drygt 1 600 injektioner givits under 87 behandlingsmånader, maximalt i doser om 150 µg/kg varannan timme, utan att några som helst biverkningar konstaterats. Inga biverkningar har heller noterats då NovoSeven har givits samtidigt med högdosbehandling med faktor VIII- eller IX-koncentrat i samband med immuntoleransinduktion.

Sammanfattning

I dagens läge skall naturligtvis hemofili A- och B-patienterna behandlas med faktor VIII- respektive faktor IX-koncentrat. När det gäller den grupp av hemofilipatienter som har inhibitorer och inte blivit/hunnit bli immuntoleranta är NovoSeven ett viktigt alternativ vid såväl akuta blödningar som kirurgiska ingrepp. Koncentratet är dock fortfarande så pass nytt att ytterligare studier fordras beträffande tex dosering, kontinuerlig infusion och monitorering. Framtida studier får utvisa vilka grupper av patienter och vilka typer av blödningar som bäst lämpar sig för behandling med NovoSeven.

Referenser

1. Rasi V, Ikkala E. Haemophiliacs with factor VIII inhibitors in Finland: prevalence, incidence and outcome. *Br J Haematol* 1990; 76: 369-71.
2. Ljung R, Petrini P, Lindgren AC, Tengborn L, Nilsson IM. Factor VIII and factor IX inhibitors in haemophiliacs. *Lancet* 1992; 339: 1550.
3. Rizza CR, Matthews JM. Effect of frequent factor VIII replacement on the level of factor VIII antibodies in haemophiliacs. *Br J Haematol* 1982; 52: 13-24.
4. Brackmann HH. Induced immunotolerance in factor VIII inhibitor patients. *Prog Clin Biol Res* 1984; 150: 181-5.
5. Nilsson IM, Berntorp E, Freiburghaus C. Treatment of patients with factor VIII and IX inhibitors. *Thromb Haemost* 1993; 70: 56-9.
6. Hedner U, Kisiel W. Use of human factor VIIa in the treatment of two hemophilia A patients with high titre inhibitors. *J Clin Invest* 1983; 71: 1836-41.
7. Rapaport SI, Rao LVM. The tissue factor pathway: how it has become a »prima ballerina«. *Thromb Haemost* 1995; 74: 7-18.
9. Lusher J. Recombinant factor VIIa (NovoSeven) in the treatment of internal bleeding in patients with factor VIII and IX inhibitors. *Haemostasis* 1996; 26(1 suppl): 124-31.
10. Hedner U, Schulman S, Albers KA, Blombäck M, Johnsson H, Glazer S et al. Successful use of rFVIIa in a patient with severe haemophilia A subjected to synovectomy. *Lancet* 1988; 2: 1193.
11. Ingerslev J, Sneppen O, Knudsen L, Sindet-Pedersen S. Effect of recombinant factor VIIa (rFVIIa) in surgical procedures in haemophilia A patients with inhibitors and congenital factor VII deficiency. In: Scharer I, Schramm W, eds. 24. Hämophilie-

Symposium, Hamburg. Berlin-Heidelberg: Springer, 1994: 122-5.

12. Tengborn L, Kjellman B, Elfstrand PO, Bågenholm T. Recombinant factor VIIa in an infant with haemophilia A and inhibitors. *Acta Paediatr* 1992; 81: 566-7.
14. Schulman S, Jensen MB, Varon D, Keller N, Gitel S, Horoszowski H et al. Feasibility of using recombinant factor VIIa in continuous infusion. *Thromb Haemost* 1996; 75: 423-6.
15. Rice KM, Savidge GF. NovoSeven (recombinant factor VIIa) in central nervous system bleeds. *Haemostasis* 1996; 26(1 suppl): 131-5.
16. Stigendal L, Tengborn L. Intracerebral bleed and antibodies to factor VIII in a patient with haemophilia A. Experience with recombinant factor VIIa (rFVII a). In: Michalopoulos CD, ed. XX International congress of the World Federation of Hemophilia, Athens, 1992. Abstract 116.
17. Bech RM. Recombinant factor VIIa in joint and muscle bleeding episodes. *Haemostasis* 1996; 26(1 suppl): 135-9.
18. Bech RM, Nicolaisen EM, Andersen PM, Glazer S, Hedner U. Recombinant factor VIIa for the treatment of congenital factor VII deficient patients [abstract]. *Thromb Haemost* 1995; 73: 324.
19. Hedner U, Glazer S, Falch J. Recombinant activated factor VII in the treatment of bleeding episodes in patients with inherited and acquired bleeding disorders. *Transfus Med Rev* 1993; 7: 78-83.
20. Kristensen J, Killander A, Hippe E, Helleberg C, Ellegård J, Holm M et al. Clinical experience with recombinant factor VIIa in patients with thrombocytopenia. *Haemostasis* 1996; 26(1 suppl): 159-65.
21. Ciavarella N, Schiavoni M, Valenzano E, Mangini F, Inchingolo F. Use of recombinant factor VIIa (NovoSeven) in the treatment of two patients with type III von Willebrand's disease and an inhibitor against von Willebrand factor. *Haemostasis* 1996; 26(1 suppl): 150-5.
22. Tengborn L, Petruson B. A patient with Glanzmann thrombasthenia and epistaxis successfully treated with recombinant factor VIIa. *Thromb Haemost* 1996; 75: 981.

En fullständig referensförteckning kan erhållas från docent Lilian Tengborn, Koagulationscentrum, Sahlgrenska sjukhuset, 413 45 Göteborg.