

Emicizumab v léčbě získané hemofilie A – naše první zkušenost

Eva Drbohlavová

Oddělení klinické hematologie, Krajská nemocnice Liberec

Získaná hemofilie A (AHA) je vzácné krvácivé onemocnění vyskytující se především ve vyšším věku. Je způsobená přítomností autoprotilátek proti koagulačnímu faktoru VIII (FVIII). Může být asociována s autoimunitním onemocněním, malignitou či po porodu nebo vzniká idiopaticky. Důležitá je včasná diagnóza a léčba, která spočívá v léčbě krvácení a imunosupresivní léčbě k navození remise onemocnění čili k eradikaci inhibitoru. Zmiňujeme případ pacientky s revmatoidní artritidou s krvácivými projevy z gastrointestinálního traktu (GIT), kožními sufuzemi a protrahovaným krvácením po extrakci zubu. U pacientky byla diagnostikována AHA a bylo nutné zahájit léčbu rekombinantním aktivovaným faktorem VII (rFVIIa). Vstupně zjištěn vysoký inhibitor, který po léčbě kombinované imunosuprese (kortikoidy, cyklofosamid, rituximab) klesal velice pomalu. Pro nově zjištěné krvácení do musculus psoas byla navýšena substituce rFVIIa a byl indikován emicizumab, k prevenci dalšího krvácení u pacientky s přetrvávajícím inhibitorem. Díky jeho s.c. aplikaci mohla být pacientka propuštěna do ambulantní péče.

Klíčová slova: získaná hemofilie A, bypassové přípravky, imunosuprese, emicizumab.

Emicizumab in treating acquired haemophilia A: our initial experience

Acquired haemophilia A (AHA) is a rare bleeding disorder occurring particularly in the elderly. It is caused by the presence of autoantibodies against coagulation factor VIII (FVIII). It may be associated with an autoimmune disease, malignancy, occur after birth, or arise idiopathically. Early diagnosis and treatment are important, which involves treatment of bleeding and immunosuppressive therapy to induce disease remission or eradicate the inhibitor.

We report a case of a female patient with rheumatoid arthritis with bleeding manifestations from the gastrointestinal tract (GIT), skin suffusions, and prolonged bleeding after tooth extraction. The patient was diagnosed with AHA and had to be started on treatment with recombinant activated factor VII (rFVIIa). Initially, a high inhibitor level was found that decreased very slowly after treatment with combined immunosuppression (corticoids, cyclophosphamide, rituximab). Due to newly detected bleeding into the psoas muscle, rFVIIa replacement therapy was increased and emicizumab was indicated to prevent further bleeding in the patient with persistent inhibitor. Thanks to the subcutaneous route of administration, the patient could be discharged to outpatient care.

Key words: acquired haemophilia A, bypassing agents, immunosuppression, emicizumab.

Úvod do problematiky

Získaná hemofilie A (AHA – acquired haemophilia A) je vzácné krvácivé onemocnění s incidencí 1,4 případů na jeden milion obyvatel za rok dle dat z roku 2007, nyní incidence stoupá nejspíše z důvodu stou-

pajícího povědomí o tomto onemocnění na cca 6 případů na jeden milion obyvatel za rok. Onemocnění postihuje muže i ženy a může se vyskytnout v kterémkoliv věku. Charakteristické je ale postižení vyššího věku nad 70 let či v souvislosti s graviditou typicky

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: **Onkologie**. 2024;18(5):330-333

<https://doi.org/10.36290/xon.2024.069>

Článek přijat redakcí: 18. 8. 2024

Článek přijat k tisku: 3. 9. 2024

MUDr. Eva Drbohlavová

evadrbi@seznam.cz

postpartálně. Asi polovina pacientů má AHA asociovanou s autoimunitním onemocněním či malignitu. Kolem 5 % případů je AHA spojena s graviditou a ve zbylých případech se příčina vzniku onemocnění nezjistí – idiopatická. Pacienti s AHA mají izolovaně prodloužený APTT (aktivovaný parciální tromboplastinový čas) z důvodu deficitu FVIII, proti kterému jsou vytvořeny neutralizující autoprotilátky tzv. inhibitor. Krvácivé projevy mohou být od plošných slizničních krvácení až po život ohrožující krvácení. Důležité je na toto onemocnění myslet (obzvláště když rodinná a osobní anamnéza stran krvácivých projevů byla doposud němá a historicky dohledatelné APTT bylo v normě), protože včasná diagnóza a léčba může výrazně ovlivnit prognózu nemocného.

Léčba pacientů s AHA by měla probíhat na specializovaných hematologických pracovištích, která mají zkušenosti s léčbou vzácných krvácivých onemocnění. Pokud nelze toto zajistit, měl by být konzultován lékař s danými zkušenostmi a léčba by jím měla být vedena. Pilířem léčby je léčba krvácení a eradikace inhibitoru. Cca u 70 % pacientů je nutné léčit krvácivé projevy tzv. bypasseovými přípravky – rekombinantní aktivovaný FVII (eptacog alfa activated) či aktivovaný protrombinový koncentrát FEIBA (Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity), jenž jsou standardem léčby. Imunosupresivní léčba je zahajována k navození remise onemocnění, eradikace inhibitoru. Zahrnuje podání kortikosteroidů samotných nebo v kombinaci s cyklofosfamidem, v další linii se do kombinace používá rituximab. Jisté je důležitá léčba základního onemocnění vyvolávající AHA, pokud je známa. Imunosupresivní léčba s sebou nese nemalé riziko infekčních komplikací, které zvyšují mortalitu pacientů s AHA.

Nově díky dostupnosti emicizumabu, schváleného k profylaxi krvácení u vrozené hemofilie A s/bez inhibitoru a užívaného off label i v prevenci krvácení u získané hemofilie, jenž se dle dostupných studií (AGEHA-Japonsko, GTH-AHA-EMI Německo, Rakousko a AHA-EMI USA) prokázal jako velice efektivní a bezpečný, je možno posunout zahájení imunosuprese do zotavení fragilního pacienta a pro jeho snadnou s.c. aplikaci i možnost ambulantní léčby.

Vlastní kazuistika

Případ pacientky r. 1946 jsme poprvé řešili telefonicky v předvánočním čase se spádovou nemocnicí, kde v průběhu prosince 2023 opakovaně ležela. Jednalo se o polymorbidní, obézní pacientku s revmatoidní artritidou léčenou kortikoidy a methotrexátem, dnovou artritidou, astmatem, hypertenzí, dyslipidemií a anamnesticky prodělanou plicní embolií v r. 2015, aktuálně již bez antikoagulační léčby, z operací prodělala endoprotézu levé kyčle v r. 2007. Byla přijata a vyšetřována pro anémii, vstupně Hb 58 g/l s projevy anemického syndromu a s nutností podání transfuzí. Anemizaci předcházela extrakce zubu s prolongovaným krvácením z rány. Gastroskopicky neprokázán akutní zdroj krvácení, pouze známky chronické gastritidy, kolonoskopie nebyla indikována, melénu neměla a před 2 lety bylo toto vyšetření bez patologie. Sonograficky byl normální nález. Za hospitalizace byl přeléčen uroinfekt cíleně antibiotiky. Byl vysazen methotrexát z důvodu možného podílu na anemizaci. Po týdnu byla pacientka propuštěna s nově zavedenou substitucí Fe a Hb 75 g/l a s ambulantní kontrolou na spádové interní ambulanci. O den později byla akutně hospitalizována pro hematemézu a melénu. Dle akutní gastroskopie byl nález krvácejícího polypovitého útvaru, který byl ošetřen klipem. Byla podávána kyselina tranexamová i.v., etamsylat i.v. a transfuze. Nicméně pacientka nadále anemizovala, proto s odstupem 5 dnů provedena kontrolní gastroskopie, kde recidiva krvácení ze žaludku, proveden opích adrenalinem a nasazení 6 endoklipů. V tuto chvíli byla věnována pozornost prodlouženému APTT, vstupně při první hospitalizaci rAPTT 1,5, aktuálně při rehospitalizaci a po kontrolní gastroskopii pro pokračující anemizaci rAPTT 1,9, ostatní koagulační časy v normě. Telefonicky tedy konzultováno naše pracoviště v rámci krajské nemocnice se statutem HTC (Hemophilia treatment center) a vysloveno podezření na získanou hemofilii. Pacientka byla ihned přeložena do naší nemocnice na oddělení JIP a to v předvánočním čase 2023. Před překladem proběhl u pacientky paroxysmus fibrilace síní, vzhledem ke krvácení a prodlouženému APTT ponechána bez antikoagulace. V době překlady měla již sinusový rytmus, na kůži četné hematomy až

splývající sufuze, hlavně na horních končetinách (Obr. 1–4).

V naší laboratoři doplněna diagnostika prodlouženého APTT, kdy potvrzen získaný inhibitor ve vysokém titru 115 BU (Bethesda unit) a velmi nízká hladina FVIII pod 1 %, čili potvrzena diagnóza získané hemofilie A. Naše výsledky byly v souladu s referenční laboratoří, kam jsme vzorky taktéž zasílali. Ihned byla zahájena léčba krvácení (plošné sufuze a GIT krvácení) pomocí rFVIIa v doporučené dávce 90 µg/kg i.v. bolus a poté 15 µg/kg/h v kontinuální infuzi po 6 hod. A současně imunosuprese methylprednisolonem 250 mg i.v. Na této léčbě pacientka invazivně zajištěna, zahájena parenterální výživa, substituce albuminu s furosemidem při těžké anasarce, empirické zajištění antibiotiky pro vysoké zánětlivé parametry CRP 147 mg/l, prokalcitonin v normě. Vstupní hodnoty Hb 73 g/l, leukocyty $22,1 \times 10^9$ l, trombocyty 491×10^9 l, kreatinin 32 µmol/l, jaterní testy v normě. Pro vysoký titr inhibitoru druhý den podávání methylprednisolonu i.v. přidán do medikace cyklofosfamid 500 mg i.v. a stejná dávka opakována za 14 dní. Methylprednisolon postupně snižován, avšak hladina FVIII stále nízká a inhibitor ještě vzrostl na 128 BU z referenční laboratoře dokonce 227 BU. Pacientka nadále anemizovala s nutností opakovaného podání transfuze, byla nutná i substituce fibrinogenu (i z důvodu dosažení maximálního účinku rFVIIa), objektivně došlo k dalšímu prokrvácení měkkých tkání na rukou a pravé dolní končetině v oblasti zavedeného katetru do v. femoralis. Převedená z kontinuální infuze rFVIIa na bolusové podání 90 µg/kg i.v. a 3 hod. V rámci pátrání po event. dalším zdroji anemizace a k vyloučení malignity provedeno CT (počítačová tomografie), kde byl nález objemného organizujícího se hematomu v oblasti pravého m. psoas a m. iliacus velikosti 114 × 95 × 60 mm, jinak bez nálezu malignity (Obr. 5). Pro nemožnost zvládnutí anemizace při pokračujícím krvácení přes intenzivní substituci rFVIIa rozhodnuto společným konziliem a po konzultaci s vyšším hematologickým pracovištěm typu CCC (Comprehensive care centre) o podání emicizumabu, což je bispecifická humanizovaná monoklonální protilátka přemostující akti-

Obr. 1–4. Rozsáhlé podkožní sufuze na horních končetinách, trupu a v místech invazivních vstupů

vovaný FIX a FX a tím nahrazuje funkci FVIII v koagulační kaskádě. Emicizumab je indikován k profylaxi vrozené hemofilie A s/bez inhibitoru a jeho podání off label v rámci diagnózy získané hemofilie A bylo ověřeno v několika studiích a case reportech. Emicizumab byl tedy zahájen po 8 dnech intenzivní substituce rFVIIa, kdy byla pacientka jistěna profylaktickou dávkou enoxaparin 0,2–0,4 ml s.c. à 24 hod (paroxysmus FiS, anamnesticky plicní embolie), která byla při anemizaci a progresi krvácení vysazena. Emicizumab zahájen v nasycovací dávce 3 mg/kg s.c. 1×

týdně celkem 4× a současně ještě pokračováno s podáváním rFVIIa s deescalací dávky a prodlužováním intervalu bolusových dávek do nasycení hladiny emicizumabu. rFVIIa po týdnu podávání spolu s emicizumabem vysazen. Pacientka na léčbě klinicky zlepšena, obnovena diuréza, pokles CRP, trvá sinusový rytmus, dle ECHO (echokardiografie) dobrá systolická funkce obou komor, diastolická dysfunkce, středně těžká aortální stenóza a aortální regurgitace. Avšak inhibitor stále vysoký 128 BU a nízké hladiny FVIII kolem 1 %, na emicizumabu již bez pokračujícího krvá-

cení, stabilní HB nad 100 g/l již bez nutnosti substituce. Rozhodnuto podání II. linie imunosuprese – rituximab v režimu 375 mg/m² celkem 4 dávky 1× týdně. První dávka podána koncem ledna 2024, kdy již byla pouze na dávce prednisonu 40 mg/d p.o. s dalším postupným snižováním na konečnou dávku 5 mg/d (ponechán i z důvodu revmatoidní arthritidy), antimykotika podávány jen vstupně v průběhu vysokých dávek methylprednisolonu. V rámci imunosuprese léčena infekce močových cest cílenou ATB léčbou, byl přeléčen antivirotyky herpes zoster v oblasti levého prsu a lopatky a pro influenzu proběhla léčba oseltamivirem. Ke konci ledna již pacientka rehabilituje v chůzku na standardním oddělení, již bez invazivních vstupů, prospívající na enterální výživě. Kontrolní CT bez progresu hematomu v retroperitoneu. Upravována terapie arteriální hypertenze pro nedostatečnou kompenzaci a nastavována zpět chronická medikace. Po 3. dávce rituximabu konečně začíná klesat inhibitor na 74 BU a stoupá FVIII kolem 4 %, v té době již pacientka na emicizumabu v udržovací dávce dle SPC 1,5 mg/kg 1× týdně s.c. a bez krvácení, hladiny emicizumabu byly kolem 25 µg/ml. V naší laboratoři používáme k měření hladiny jednofázovou metodu s ředěním 1 : 80 s kalibrací na emicizumab (lze také použít chromogenní metodu s obsahem humánních reagentů). Ke stanovení hladiny FVIII a inhibitoru při terapii emicizumabem je nutné použít chromogenní test s obsahem bovinních reagentů, který máme v naší laboratoři také zaveden.

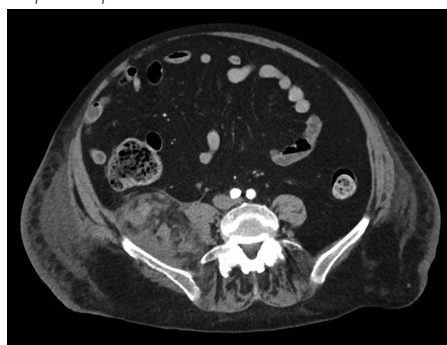
V polovině února po 2 měsících v nemocnici se zvládnutým akutním život ohrožujícím onemocněním, byla konečně propuštěna do naší ambulantní hematologické péče. Koncem února jsme ambulantně ošetřili navality hematomu na pravém bérce po traumatu (úder o schody), pokračováno s emicizumabem bez nutnosti aplikace rFVIIa, ale pro vysoké CRP kolem 100 mg/l bez elevace PCT zajištěna ATB. Naštěstí došlo ke zhojení a poklesu CRP. Po konzultaci s revmatologem a pro progresi bolesti kloubů změna prednisonu p.o. na methylprednisolon p.o. Vzhledem k dalšímu poklesu inhibitoru na 48... 28... 16 BU (při poslední kontrole) a vzestupu hladiny fVIII 3... 5 % (při poslední kontrole) jsme

prodloužili interval podávání emicizumabu postupně na 1,5 mg/kg s. c. à 14 dní. Doposud je na této dávce s hladinou emicizumabu kolem 15 µg/ml, klinicky je bez krvácení. Pro přetrvávající přítomnost inhibitoru a nízkou hladinu FVIII ponechán emicizumab. Kontrolní CT po půl roce ukázalo významnou regresí nálezu, již jen minimální rezidua hematomu v retroperitoneu vpravo (Obr. 6). Aktuálně se pacientka cítí dobře, jezdí na kontroly v doprovodu syna jednou za 6–8 týdnů. Paní je plně soběstačná, jen je nutný dohled rodiny. V době psaní kazuistiky zatím tedy nebylo dosaženo remise AHA.

Závěr

Pacienti s AHA jsou v první řadě ohroženi krvácením, přičemž hladina inhibitoru nemusí korelovat s rizikem krvácení a v druhé řadě rizikem infekčních komplikací vyplývajících z imunosupresivní terapie nutné k eradikaci inhibitoru. Bypassové přípravky používané k léčbě krvácení s sebou mohou nést riziko trombotických komplikací v kombinaci s dalšími rizikovými faktory ze strany pacienta (věk, komorbidit aj.) a je zde i nemalá ekonomická zátěž (u naší pacientky bylo celkově

Obr. 5. CT břicha vstupní, axiální skeny, arteriální fáze, retroperitoneální hematom ve struktuře m. psoas vpravo



Obr. 6. Kontrolní CT břicha za 1/2 roku, nativní axiální skeny, významná regrese nálezu, minimální rezidua hematomu v retroperitoneu vpravo



použito 555 ml rFVIIa k léčbě krvácení v ceně řádu milionů). Díky použití emicizumabu lze předpokládat snížení množství použití bypassových přípravků, rychlejší zvládnutí iniciálního krvácení, redukci rizika rekurentního krvácení a možnost oddálení či snížení dávky imunosuprese do klinického zlepšení pacienta a snížení rizika infekčních komplikací. Další výhodou emicizumabu je podání s. c. a možnost dřívějšího propuštění pacienta do ambulantní péče a dále možnost dlouhodobé profylaxe u chronické AHA rezistentní na imunosupresi, tak jako u naší pacientky. Účinnost (v prevenci krvácení) a bezpečnost

(stran trombotických komplikací) emicizumabu u AHA byla potvrzena ve 3 studiích: japonské AGEHA, německo-rakouské GTH-AHA-EMI a pokračující AHA-EMI v USA, kde ještě nebyly publikovány výsledky. Dokonce německá pracovní skupina doporučuje časně použití emicizumabu (s nasycovací dávkou 6 mg/kg první den a 3 mg/kg druhý den s pokračováním 1× týdně od osmého dne 1,5 mg/kg 1× týdně) u AHA ačkoliv nemá schválenou indikaci. (Aktuálně je emicizumab v indikaci AHA schválený pouze v Japonsku na základě výsledků výše zmiňované studie AGEHA).

LITERATURA

1. Tiede A, Collins P, Knoebl P, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *Haematologica*. 2020;105(7):1791-1801.
2. Knoebl P, Thaler J, Jilma P, Quehenberger P, Gleixner K, Sperr WR. Emicizumab for the treatment of acquired hemophilia A. *Blood*. 2021;137(3):410-419. doi: 10.1182/blood.202006315. PMID: 32766881.
3. Pfrepper Ch, Klamroth R, Oldenburg J, et al. Emicizumab for the Treatment of Acquired Hemophilia A: Consensus Recommendations from the GTH-AHA. Working Group, *Haemostaseologie*. 2023.

4. Tiede A, Susen S, Lisman T. Acquired bleeding disorders, Supplement: State of the Art: WFH 2024 World Congress. Spain: Madrid; 21–24 April 2024.
5. Salaj P, Geierová V, Ivanová E, et al. Identifying risk factors and optimizing standard of care for patients with acquired haemophilia A: Results from a Czech patient cohort. 2020;26(4):643-651.
6. Abshire T, Kenet G. Recombinant factor VIIa: review of efficacy, dosing regimens and safety in patients with congenital and acquired factor VIII or IX inhibitors. *J Thromb Haemost*. 2004;2(6):899-909.
7. Dolan G, Benson G, Bowyer A, et al. Principles of care for

- acquired hemophilia, *Eur J Haematol*. 2021;106(6):762-773.
8. Shima M, Amano K, Ogawa Y, et al. A prospective, multicenter, open-label phase III study of emicizumab prophylaxis in patients with acquired hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2023;21(3):534-545.
9. Tiede A, Hart Ch, Knöbl P, et al. Emicizumab prophylaxis in patients with acquired haemophilia A (GTH-AHA-EMI): an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 study, *Lancet Haematol*. 2023;10(11):e913-e921.
10. Hemlibra SPC.
11. Novoseven SPC.