

**Sam Schulman**, docent, överläkare, koagulationsmottagningen, Centrum för hematologi, Karolinska sjukhuset, Stockholm ([sam.schulman@ks.se](mailto:sam.schulman@ks.se))

## På väg mot bot av blödarsjuka

### Stort hopp knyts till genterapin

**II** Hemofili – eller klassisk blödarsjuka – är den vanligaste av de allvarliga hereditära koagulationsfaktordefekterna, med en incidens på 1/10 000 födda i alla raser och folkgrupper. Prevalensen skiljer sig starkt mellan världens regioner beroende på möjligheten att såväl diagnostisera tillståndet som behandla livshotande blödningar. Sjukdomen indelas, beroende på om det är faktor VIII eller IX som saknas, i hemofili A och B, med inbördes prevalens 5:1.

Vidare indelas hemofili i svår, medelsvår och lindrig form, med <0,01 IE/ml, 0,01–0,05 IE/ml respektive 0,06–0,30 IE/ml. Hemofili nedärvs könsbundet recessivt, eftersom anlagen för faktor VIII och IX ligger på X-kromosomen.

#### Symtom

De typiska symtomen utgörs av led- och muskelblödningar. Dessa blödningar förekommer efter obetydligt trauma vid den svåra formen, efter måttligt trauma vid den medelsvåra formen och efter större trauma (t ex vid operation eller efter en olycka) vid den lindrigaste formen. Alla operationer, inklusive tandextraktioner, leder till mycket långvariga efterblödningar vid samtliga former av hemofili. Led- och muskelblödningarna orsakar destruktion av lederna, kontrakturer och muskelatrofier. De livshotande blödningarna är lokaliserade intrakraniellt, intraabdominellt, retroperitonealt eller på halsen.

#### Behandling och komplikationer

Sedan mitten av 1950-talet har effektiv behandling mot blödningar i form av faktorkoncentrat funnits och ständigt förbättrats, men fram till det senaste decenniet orsakade dessa mediciner många fall av hepatit B, hepatit C och HIV-infektion, med följd tillstånd som levercirros och aids. Endast några få av patienterna med levercirros har kunnat botas från sin hemofili i samband med levertransplantation, eftersom de involverade koagulationsfaktorerna produceras i detta organ.

Med den allt intensivare forskningen på genterapi tycks dock möjligheten till bot för mer än några få hemofiliker skynta.

#### Framsteg rapporterade

Med anledning av vissa framsteg på detta område publicerades nyligen en översiktsartikel om hemofili i *New England Journal of Medicine* av Pier Mannucci och Edward Tuddenham [1]. De inriktar sig på framsteg gjorda sedan en tidigare

översikt från 1994. Generna för faktor VIII och IX klonades på 1980-talet. I och med introduktionen av polymeras-kedjereaktionstekniken (PCR) blev det möjligt att identifiera mutationer i faktor VIII- och IX-generna och därmed förbättra den prenatala diagnostiken och bärardiagnostiken. Dessutom konstaterades ett samband mellan omfattningen av gen-defekten – dvs från missensmutation och liten deletion till inversion, stor deletion och nonsensmutation – och ökande risk för att utveckla antikroppar mot koagulationsfaktorn vid behandling med koncentrat av denna.

Likaså har förståelsen ökat för hur mutationer i olika delar av genen motsvaras av strukturella defekter i faktormolekylen, och hur det i sin tur påverkar faktorns funktion, de varierande testresultaten efter olika metoder för faktoranalys och risken för bildning av antikroppar beroende på proteinregionens immunogenicitet.

Med möjligheten till framställning av faktorkoncentrat med rekombinant DNA-teknik för ett decennium sedan kom även förhoppningar om en obegränsad tillgång till denna medicin. Tyvärr har dessa ännu ej infriats på grund av produktionstekniska problem, ständigt ökande krav från myndigheter på kvalitetskontroller samt beslut i vissa länder att uteslutande använda rekombinanta faktorkoncentrat. Under tiden har dock plasmaprodukterna blivit betydligt säkrare genom serologisk screening och PCR-analys för nukleinsyror från vissa virus.

Dessutom genomgår de flesta plasmaderiverade koncentrat en kombination av två virusinaktiveringsmetoder. Emellertid kan parvovirus B19 ändå undgå inaktivering, och även om en infektion med detta virus vanligen är subklinisk eller mycket beskedlig kan detta vara en markör för överföring av allvarligare agens.

En speciell oro har väckts hos patienterna för spridning av den nya varianten av Creutzfeldt–Jakob-sjukdomens agens eller andra prioner.

På marknaden finns några rekombinanta faktor VIII-koncentrat och ett rekombinant faktor IX-koncentrat. Proteiner av humant (albumin) eller animaliskt (monoklonala antikroppar) ursprung har använts i cellodlingen, vid vissa reningssteg eller i den slutliga formuleringen för att öka stabiliteten. Successivt ersätts nu dessa tillsatser av syntetiska substanser för att minimera risken för överföring av smittämnen. De rekombinanta produkterna har inte gett upphov till någon ökad utveckling av antikroppar mot tillförd koagulationsfaktor. Den hemostatiska effekten är likvärdig med plasmaprodukterna,

*Överst: Pojke med hemofili A  
uppvuxen i ett land  
utan tillgång till faktorkoncentrat.  
Grav artros i alla stora leder,  
kontrakturer och muskelatrofier.*

*Därunder 18-årig svensk pojke med hemofili A,  
profylaxbehandlad och utan ledsador.*

*Underst: Knä hos 12-årig pojke med hemofili A.  
Här föreligger grav artros,  
eftersom ledblödningarna  
aldrig behandlats.*



med visst förbehåll för rekombinant faktor IX på grund av en mindre strukturell skillnad.

### Terapeutiska problem

Det svåraste terapeutiska problemet uppstår när patienten efter exponering för faktorkoncentrat bildar antikroppar (inhibitorer) mot den saknade koagulationsfaktorn, vilket inträffar hos en fjärdedel av hemofili A-populationen men mer sällan vid hemofili B. Under några decennier saknades effektiva medel att stoppa blödningar hos dessa patienter. Mot slutet av 1970-talet introducerades aktiverade protrombinkomplexkoncentrat, som kringgick faktor VIII eller IX och antikropparna men bara var effektiva mot 50–60 procent av blödningarna i kontrollerade studier.

Rekombinant aktiverad faktor VII (rFVIIa) har sedan ett drygt decennium tillbaka utgjort ett mer effektivt men samtidigt dyrare behandlingsalternativ. Verkningsmekanismen kan vara att hög dos av rFVIIa i kombination med exponerad vävnadsfaktor på platsen för en skada ger tillräcklig trombinbildning för att övervinna behovet av förstärkning genom faktor VIII och IX. En annan teori är att rFVIIa verkar på trombocyternas yta, oberoende av vävnadsfaktorn. På grund av den höga behandlingkostnaden rekommenderas att rFVIIa används i första hand vid kritiska situationer såsom operationer eller livshotande blödningar.

Innan virusinaktiverande metoder infördes vid framställning av plasmaderiverade faktorkoncentrat hann ett stort antal hemofiliker drabbas av transfusionssmitta med hepatit A-virus, hepatit C-virus och HIV. Följdsjukdomar av dessa infektioner – bl a levercirros, hepatocellulär cancer, Kaposi sarkom, non-Hodgkin-lymfom och opportunistiska infektioner – ses nu ofta hos hemofiliker. Behandling av HIV-infektion med kombinationer innehållande proteashämmare har visat sig effektiv, men de senare ger ofta ökad blödningsbenägenhet vid hemofili.

Ytterligare en behandlingskomplikation som kan drabba patienter med hemofili är anafylaktiska reaktioner. Vid upprepad behandling med faktor IX-koncentrat kan då nefrotiskt syndrom utvecklas.

### Studier med genterapi

Hemofili har bedömts vara en utmärkt sjukdom för studier med genterapi. Det enda saknade proteinet cirkulerar i blodet i mycket låg halt och skulle kunna produceras av en rad olika celltyper så länge det når blodcirkulationen. Exakt regle-



**Annons**

**Annons**

**Tabell I.** Studier med genterapi vid hemofili.

Hemofili typ	Genprodukt	Vektor	Injektionssätt	Målcell	Uppnådd plasmanivå <sup>1</sup>
B	Faktor IX	Adenovirus	intramuskulärt		0,005–0,016 IE/ml
A	Trunkerad faktor VIII	Retrovirus	intravenöst		0,062 IE/ml
A	Trunkerad faktor VIII	Autologa fibroblaster	laparoskopiskt	fettceller	0,007–0,04 IE/ml
A	Faktor VIII	Miniadeno-guttet	intravenöst	lever	Ej rapporterad än
B	Faktor IX	Adenovirus	i arteria hepatica	lever	Ej rapporterad än

<sup>1</sup>Normalområde 0,50–1,50 IE/mL

ring av plasmanivån är inte nödvändig, och lämpliga djurmodeller finns. Mannucci och Tuddenham nämner tre studier med genterapi på patienter med hemofili (de första tre i Tabell I). Studierna har varit små, omfattande som mest 13 patienter.

Preliminära resultat är i viss mån uppmuntrande, eftersom en mätbar stegring av faktornivån har registrerats i plasma under upp till tio månader [2, 3]. En viss reduktion av behovet av faktorkoncentrat noterades i en av studierna. Många problem återstår dock att lösa, exempelvis att uppnå högre plasmanivåer, hur antikroppsutveckling skall förhindras och förväntat nedsatt svar på terapin när levern är målorgan och patienten har kronisk hepatit.

Ytterligare två studier med genterapi pågår (Tabell I), men utvecklingen har gått långsammare än vad man hoppades på i början av 1990-talet. I studien med retrovirus som vektor har positiv signal i sperma observerats hos två patienter, vilket kan vara ett problem.

Det spekuleras också vilt om det pris genterapi i framtida rutinsjukvård kan betinga. Kommer berörda företag att i en enda omgång av genterapi med permanent bot av sjukdomen vilja ta ut den kostnad samhället därmed sparar in i medicin? Faktorkoncentrat kostar drygt 1 miljon kronor per år. Kommer man att stoppa produktutvecklingen när effektdurationen blir alltför lång för att man skall kunna sälja upprepad behandling?

### Ej nämnda, men viktiga, områden

Ett viktigt område, som författarna inte alls nämner, är utvecklingsländernas nästan totala avsaknad av hemofilivård. Sjukvårdsbudgeten ger i dessa länder möjlighet varken till diagnos eller till behandling av blödersjuka; minst 80 procent av världens hemofiliker saknar idag adekvat vård. Dessa patienter sätter, i mån av tillgång till information, stort hopp till en billig och definitiv genterapi. Under de senaste tre till fyra åren har World Federation of Hemophilia (WFH) dock satt igång en ambitiös satsning på förbättrad hemofilivård i flera utvecklingsländer. Tack vare generösa donationer från tillverkarna av faktorkoncentrat har flera projekt initierats, bl a ett tvillingprojekt mellan hemofilicentra i utvecklade och utvecklingsländer med minimalt ekonomiskt stöd från WFH. Ett annat projekt är en kombination av hjälp under begränsad tid med faktorkoncentrat och utbildning, mot löfte från landets regering om fortsatt nationell satsning på hemofilivården.

Inte heller berör artikeln profylaktisk behandling med faktorkoncentrat. Även om denna metod introducerades i Sverige för tre decennier sedan tog det lång tid innan den fick acceptans i andra länder, på grund av rädsla för ökad antikroppsutveckling och naturligtvis tveksamhet inför medicinkostnaden. Under det senaste årtiondet har emellertid hemofilicentra i de flesta europeiska länder, liksom flera stater i USA, infört profylaxbehandling för alla nya hemofiliker. Syftet är att förhindra ledblödningar och åtföljande ledsador, lidande

och handikapp genom att något höja faktornivån i blodet, så att patientens hemofili i stället förvandlas från svår till medel-svår-lindrig.

### Hepatit C en stor börda

Det kanske största problemet kvantitativt och kvalitativt för hemofiliker i Sverige – liksom i andra industriländer – är kronisk hepatit C. Den har kommit som ytterligare en börda ovanpå en medfödd kronisk sjukdom. Att döma av behandlingsanamnesen har många av patienterna sannolikt haft infektionen i 30 år eller mer, och senkomplikationerna inträffar med ökande frekvens. Kombinationsbehandling med interferon och ribavirin har provats av oss liksom på andra hemofilicentra, och 40 procent av patienterna har blivit permanent fria från påvisbar hepatit C-infektion. I några länder, och nu även i Sverige, har en allmän uppgörelse om kompensation nåtts mellan alla drabbade patienter och läkemedelsförsäkringen eller annan berörd myndighet.

Slutligen har en olycklig trend inletts i USA, där specialiserade hemofilicentra fått tilltagande svårigheter att ekonomiskt klara verksamheten. För läkarna är det mer lönande att behandla leukemi än hemofili, och företag som bedriver »managed care« – dvs skriver recept, levererar faktorkoncentrat till hemmet och utför hälsokontroller – tävlar om patienterna men ger ej den kompletta, högkvalificerade vård som krävs för en svår sjukdom med alltför många komplikationer.

### Referenser

1. Mannucci PM, Tuddenham EGD. The hemophilias – from royal genes to gene therapy. *N Engl J Med* 2001;344:1773-9.
2. Kay MA, Manno CS, Ragni MV, Larson PJ, Conto LB, McClelland A, et al. Evidence for gene transfer and expression of factor IX in haemophilia B patients treated with an AAV vector. *Nat Genet* 2000;24:257-61.
3. Roth DA, Tawa NE Jr, O'Brien JM, Treco DA, Selden RF. Nonviral transfer of the gene encoding coagulation factor VIII in patients with severe hemophilia A. *N Engl J Med* 2001;344:1735-42.