

Controversias en hemofilia

Controversies in Haemophilia

Arbesú G

Servicio de Hematología. Hospital Humberto Notti. Mendoza

garbesu@gmail.com



**SIMPOSIO SIMULTÁNEO A
PEDIATRÍA**

HEMATOLOGÍA
Volumen 22 • Número Extraordinario
XIII Congreso del Grupo CAHT: 93-97
Septiembre 2018

Palabras claves: hemofilia,
inhibidor,
riesgo.

Keywords: haemophilia,
inhibitor,
risk.

La hemofilia es una enfermedad hemorrágica ligada al cromosoma X caracterizada por mutaciones en los genes de *F8* y *F9* que producen deficiencia de FVIII o FIX.

Afecta aproximadamente 1 en 10000 nacimientos de varones en todo el mundo. El 80% de los casos son hemofilia A (FVIII) y 20 % corresponde a hemofilia B (FIX).

Se caracteriza clínicamente por presentar sangrado en las articulaciones, músculos, partes blandas y sitios profundos como retroperitoneo o cerebro. Estos últimos pueden ser fatales.

Su severidad está relacionado con el nivel de factor circulante y es severa (< 1%), moderada (1-5%) o leve (6-30%).

El tratamiento sustitutivo con FVIII o FIX puede ser

a demanda frente a sangrados o como profilaxis.

En la forma severa el patrón oro terapéutico es la profilaxis primaria o secundaria con regímenes de 2-3 veces por semana a dosis de 25-40 UI/Kg⁽¹⁻²⁾.

Algunas variables influyen en el desarrollo de sangrados durante profilaxis son: concentración mínima (*c-trough*), actividad física y salud articular previa⁽³⁻⁴⁾.

La adherencia al tratamiento es uno de los desafíos más determinantes, siendo múltiples las causas que lo afectan, una de las más importantes es la administración endovenosa del concentrado, por lo tanto se ha invertido mucho tiempo e investigación en el desarrollo de factores de mayor vida media para aumentar los intervalos de infusión.

Entre el 15 al 30 % de los pacientes pueden desa-

rollar inhibidores contra el factor deficiente luego de su exposición, siendo una de las complicaciones más graves. El desarrollo de inhibidor requiere tratamiento con agentes *bypasseantes* y tienen mayor riesgo de sangrado.

La mortalidad en presencia de inhibidor aumenta un 70 % comparada con la ausencia del mismo. La causa principal es la hemorragia (42 % vs 12 %) (5). El riesgo de desarrollo de inhibidor está asociado a múltiples factores: mutación genética del FVIII, raza, etnia, historia familiar y, por otra parte, las características de los concentrados utilizados (recombinantes vs plasmáticos) (6,7,8).

El tratamiento de pacientes con inhibidor consiste en el uso de agentes *bypasseantes* para el sangrado. Estos productos no son tan eficientes como la profilaxis con FVIII y tampoco presentan respuestas predecibles ante su administración. Por lo tanto, la erradicación del inhibidor con tratamiento de inmunotolerancia debe ser el principal objetivo (9-10).

Los mecanismos por los cuales se desarrolla el inhibidor son complejos y aún no claramente explicados. Es multicausal e involucra factores genéticos (no modificables) y ambientales (modificables).

La mutación del FVIII es el factor de riesgo genético más importante, siendo las mutaciones sin sentido (inversiones, grandes deleciones y mutaciones con sentido equivocado) las de mayor riesgo de desarrollo de inhibidor. Esto es explicable desde el punto de vista inmunológico, ya que las mutaciones que dan como resultado la ausencia de FVIII al ser expuestos a FVIII generan una respuesta inmune ante proteínas desconocidas.

Schwabb y col mostraron que en hemofilia severa los pacientes con grandes deleciones, mutaciones sin sentido e inversión de intrón 22 (36%, 38% y 34% respectivamente) tienen una incidencia acumulativa 7 a 10 veces mayor de desarrollo de inhibidor que las pequeñas deleciones (7,4%) y mutaciones con sentido equivocado (4,3%) (11).

No obstante, 2 pacientes con la misma mutación pueden tener diferente respuesta, por lo que se infiere que otros factores juegan un rol importante.

El tipo de FVIII es el factor de riesgo ambiental más importante. Recientemente se han publicado múltiples trabajos epidemiológicos evaluando la inmunogenicidad del FVIII (12-14).

Otros factores ambientales son: edad a la primera exposición, intensidad de tratamiento y “señales de

peligro” como cirugías, sangrados severos e infecciones que se han postulado como posibles factores de riesgo. Recientemente se ha desestimado la importancia de las vacunaciones en el desarrollo del inhibidor.

Un repaso por la historia del uso de concentrados de FVIII a lo largo de los años ayuda a comprender los diferentes cambios observados en el desarrollo de nuevos tratamientos.

El uso inicial de concentrados de plasma liofilizados para el tratamiento de la hemofilia en los años 70 cambió la historia de la enfermedad, transformando la vida de los pacientes con la posibilidad del tratamiento precoz y domiciliario.

Así se redujo la morbimortalidad de los pacientes, con mejor salud osteoarticular de los mismos, como así también el acceso a tratamientos quirúrgicos.

A inicios de los 80 aparece la transmisión de HIV y hepatitis C a través de los concentrados con trágicas consecuencias. Esto llevó al desarrollo de métodos de inactivación viral en la producción de FVIII (pdFVIII) y el desarrollo de productos recombinantes logrando numerosos productos eficaces y seguros (15-17).

Luego de más de 25 años sin nuevas complicaciones infecciosas asociadas a la administración de concentrados, la preocupación por el desarrollo de inhibidores recuperó el centro de atención, tanto por parte de los pacientes como de los médicos tratantes (18-19). Entre los años 1990 y 1995 fueron publicados trabajos sobre el mayor desarrollo de inhibidor con dos productos (pdFVIII) en Bélgica y Holanda. Una modificación en la molécula de FVIII por el método de pasteurización habría sido la causante del estímulo antigénico. Fueron estas situaciones las que alarmaron a la investigación clínica, y a partir de allí aumentó el rigor en el control del desarrollo de nuevas moléculas.

Fue desde entonces que los estudios de inmunogenicidad en PTPs (pacientes previamente tratados) fueron tan importantes como en PUPs (pacientes previamente no tratados) (20-23).

De los factores modificables, el tipo de FVIII es el más importante. En los últimos años mucho se ha debatido respecto a la diferente inmunogenicidad del mismo y su impacto en una decisión terapéutica. Algunos estudios han sugerido un mayor riesgo de desarrollo de inhibidor con algunos factores recombinantes por sobre aquéllos de origen plasmático, en

particular el rFVIII de segunda generación (de longitud completa).

En 2003 y 2006 Wight y Goudemand⁽²⁴⁻²⁵⁾ respectivamente publicaron estudios que mostraron mayor desarrollo de inhibidor con rFVIII, mientras que eso no pudo ser confirmado en el estudio CANAL y RODIN. En éste último se observó mayor incidencia de inhibidor únicamente con el de molécula completa (*full length*) de segunda generación⁽²⁶⁻²⁸⁾.

Las conclusiones de RODIN respecto al rFVIII de segunda generación fueron también observadas en otros estudios⁽²⁹⁻³¹⁾.

Como consecuencia de estas publicaciones, surgió la necesidad de la realización de un estudio randomizado que comparara pdFVIII vs rFVIII y se diseñó el estudio SIPPET (*Survey of Inhibitors in Plasma Product Exposed Toddlers*). Se comparan en forma randomizada 126 vs 125 pacientes, rFVIII vs vWpdFVIII.

Desarrollaron inhibidor 29 de los 125 pacientes tratados con pdFVIII (23.2%), 20 pacientes (16%) con título alto, y 46 pacientes de 126 tratados con rFVIII (37.3%) en total con 30 pacientes (23.8%) con título alto. El grupo que recibió vWpdFVIII desarrolló inhibidor en un 26,8% mientras que el grupo con rFVIII fue en un 44.5%, siendo de título alto 18.6% y 23.4% respectivamente⁽⁸⁾.

El estudio multivariable mostró un riesgo de desarrollo de inhibidor de 1.95 (95% intervalo de confianza) para inhibidor de bajo título y 1.73 (95% intervalo de confianza) para inhibidor de alto título. Numerosas observaciones metodológicas han sucedido a su publicación relacionadas con el número de exposiciones previas de los pacientes (<5), el origen étnico de los mismos y las zonas geográficas donde la profilaxis no es extendida.

SIPPET fue interrumpido a las 50 exposiciones por la publicación del desarrollo de inhibidor con el rFVIII de segunda generación y es observada esa limitante en el estudio, ya que al menos 100 exposiciones serían requeridas para acceder a alguna conclusión válida.

Por otra parte, no se utilizaron pdFVIII sin vW, ni rFVIII de origen humano que recientemente ha mostrado bajo riesgo de desarrollo de inhibidor.

La aparición constante de nuevas alternativas de tratamiento incluyen actualmente el rFVIII de origen celular humano que se caracteriza por no tener las modificaciones post translacionales de aquéllos de

segunda y tercera generación.

Este rhFVIII no ha desarrollado inhibidor en más de 200 PTPs y en una evaluación de 66 PUPs con > 20 exposiciones muestran una incidencia acumulativa de 20.8% para todos los inhibidores y 12.8% para los de título alto. Los resultados serían inferiores a los observados en SIPPET.

Este rhFVIII tiene además una gran afinidad con FvW que podría contribuir a la protección de epítomos frente al sistema inmune⁽³²⁾.

De todas maneras, el número de exposiciones es bajo y se esperan próximas actualizaciones de este estudio.

Comentarios finales

El desarrollo de inhibidor es considerado actualmente la complicación más seria en los pacientes con hemofilia porque afecta su terapia de reemplazo, compromete seriamente su calidad de vida y tiene mayor riesgo de sangrados fatales.

La mayoría de los inhibidores se desarrollan durante las primeras 50 exposiciones y aproximadamente un 30% desarrollará inhibidor y un 60% será de título alto.

La incidencia de inhibidor disminuye notablemente, aunque no desaparece en PTPs, siendo aproximadamente 1.5 a 5.3 cada 1000 personas/año.

El desarrollo de inhibidor es un riesgo que el paciente tiene durante toda la vida, con una tendencia a aumentar en edad de adulto mayor⁽²⁶⁻³³⁻³⁴⁾.

En un reciente documento de la EMA concluyen que el debate sobre los diferentes productos y desarrollo de inhibidor no está cerrado y que es inaceptablemente alto el desarrollo de inhibidor con todos los productos pdFVIII y rFVIII⁽³⁵⁾.

Expertos como van den Berg alientan la búsqueda de nuevas líneas de investigación que permitan disminuir el desarrollo de inhibidor, como la identificación de factores de riesgo, haciendo un paralelismo con leucemia linfoblástica aguda de la infancia, o insistir con el inicio temprano de profilaxis e intentos innovadores como la inducción de tolerancia vía oral⁽³⁶⁻³⁷⁾.

Declaración de conflictos de interés:

El autor declara haber recibido honorarios por conferencias, actividades educativas y asesorías de: Octapharma, Novonordisk, CSL Behring, Bayer y Roche.

Bibliografía

1. Nilsson IM, Berntorp E, Lofqvist T, Pettersson H. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J Intern Med.* 1992;232:25-32.
2. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med.* 2007;357:535-544.
3. Collins PW, Blanchette VS, Fischer K et al. Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A. *J Thromb Haemost.* 2009;7:413-420.
4. Collins PW, Bjorkman S, Fischer K et al. Factor VIII requirement to maintain a target plasma level in the prophylactic treatment of severe hemophilia A: influences of variance in pharmacokinetics and treatment regimens. *J Thromb Haemost.* 2010;8:269-275.
5. Walsh CE, Soucie JM, Miller CH. Impact of inhibitors on hemophilia A mortality in the United States. *Am J Hematol.* 2015;90(5):400-5.
6. Oldenburg J, Pavlova A. Genetic risk factors for inhibitors to factors VIII and IX. *Haemophilia.* 2006;12(Suppl6):15-22.
7. Astermark J, Altisent y col. Non-genetic risk factors and the development of inhibitors in haemophilia: a comprehensive review and consensus report. *Haemophilia.* 2010; 16, 747-766.
8. Peyvandi F, Mannucci P y col. (2016) A randomized trial of factor VIII and neutralizing antibodies in hemophilia A. *New England Journal of Medicine.* 2016); 374, 2054-2064.
9. Astermark J, Donfield SM y col E. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA 10 - NovoSeven Comparative (FENOC) Study. *Blood.* 2007); 109, 546-551.
10. Di Michele DM, Hoots y col. International workshop on immune tolerance induction: consensus recommendations. *Haemophilia.* 2007; 13, 1-22.
11. Schwaab R, Brackmann HH, Meyer C, Seehafer J, Kirchgesser M, Haack A, Olek K, Tuddenham EG, Oldenburg J. *Haemophilia A: mutation type determines risk of inhibitor formation.* *Thromb Haemost.* 1995;74:1402-1406.
12. Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I et al. A randomized trial of factor VIII and neutralizing antibodies in hemophilia A. *N Engl J Med.* 2016;374(21):2054-2064.
13. Gouw SC, van der Bom JG, Ljung R et al; PedNet and RODIN Study Group. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. *N Engl J Med.* 2013;368(3):231-239.
14. Collins PW, Palmer BP, Chalmers EA et al; UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. Factor VIII brand and the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated UK children with severe hemophilia A, 2000-2011. *Blood.* 2014; 124(23):3389-3397.
15. Calvez T, Chambost H, Claeysens-Donadel S et al; France Coag Network. Recombinant factor VIII products and inhibitor development in previously untreated boys with severe hemophilia. *Blood.* 2014;124(23):3398-3408.
16. Coppola A, Tagliaferri A, Di Capua M, Franchini M. Prophylaxis in children with hemophilia: evidence-based achievements, old and new challenges. *Semin Thromb Hemost.* 2012;38(1):79-94.
17. Franchini M, Mannucci PM. The history of hemophilia. *Semin Thromb Hemost.* 2014;40(5):571-576.
18. Tabor E. The epidemiology of virus transmission by plasma derivatives: clinical studies verifying the lack of transmission of hepatitis B and C viruses and HIV type 1. *Transfusion.* 1999;39(11-12):1160-1168.
19. Iorio A, Puccetti P, Makris M. Clotting factor concentrate switching and inhibitor development in hemophilia A. *Blood.* 2012;120(4):720-727.
20. Santagostino E, Auerswald G, Benson G et al. Switching treatments in haemophilia: is there a risk of inhibitor development? *Eur J Haematol.* 2015;94(4):284-289.
21. Peerlinck K, Arnout J, Gilles JG, Saint-Remy JM, Vermynen J. A higher than expected incidence of factor VIII inhibitors in multitransfused haemophilia A patients treated with an intermediate purity pasteurized factor VIII concentrate. *Thromb Haemost.* 1993; 69(2):115-118.
22. Rosendaal FR, Nieuwenhuis HK, van den Berg HM et al; Dutch Hemophilia Study Group. A sudden increase in factor VIII inhibitor development in multitransfused hemophilia A patients in The Netherlands. *Blood.* 1993;81(8):2180-2186.
23. Peerlinck K, Arnout J, Di Giambattista M et al. Factor VIII inhibitors in previously treated hemophilia A patients with a double virus inactivated plasma derived factor VIII concentrate. *Thromb Haemost.* 1997;77(1):80-86.
24. White GC, DiMichele D, Mertens K et al. Utilization of previously treated patients (PTPs), noninfected patients (NIPs), and previously untreated patients (PUPs) in the evaluation of new factor VIII and factor IX concentrates. Recommendation of the Scientific Subcommittee on Factor VIII and Factor IX of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost.* 1999;81(3):462J.
25. Wight, S. Paisley. The epidemiology of inhibitors in hemophilia A: a systematic review. *Haemophilia.* 2003;9:418-435.
26. Goudemand J, Rothschild C, Demiguel V, Vinciguerratt C, Lambert T, Chambost H, Borel-Derlon A, Claeysens S, Laurian Y, Calvez T; FVIII-LFB and Recombinant FVIII study groups. Influence of the type of factor VIII concentrate on the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A. *Blood.* 2006 Jan 1;107(1):46-51.
27. Gouw SC, van der Bom JG, Auerswald G, Ettinghausen CE, Tedgård U, van den Berg HM. Recombinant versus plasma-derived factor VIII products and the development of inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood.* 2007 Jun 1;109(11):4693-7.
28. Gouw SC, van der Bom JG, Ljung R, Escuriola C, Cid AR, Claeysens-Donadel S, van Geet C, Kenet G, Mäkipernaa A, Molinari AC, Muntean W, Kobelt R, Rivard G, Santagostino E, Thomas A, van den Berg HM; PedNet and RODIN Study Group. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. *N Engl J Med.* 2013 Jan 17;368(3):231-9

29. van der Bom JG, Gouw SC, Rosendaal FR. Second-generation recombinant factor VIII and inhibitor risk: interpretation of RODIN study findings and implications for patients with haemophilia A. *Haemophilia*. 2014 Mar;20(2):e171-4.
30. Calvez T, Chambost H, d'Oiron R, Dalibard V, Demiguel V, Doncarli A, Gruel Y, Huguenin Y, Lutz P, Rothschild C, Vinciguerra C, Goudemand J; for FranceCoag Collaborators. Analyses of the FranceCoag cohort support differences in immunogenicity among one plasma-derived and two recombinant factor VIII brands in boys with severe hemophilia A. *Haematologica*. 2018 Jan;103(1):179-189.
31. Collins PW, Palmer BP, Chalmers EA, Hart DP, Liesner R, Rangarajan S, Talks K, Williams M, Hay CR; UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. Factor VIII brand and the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated UK children with severe hemophilia A, 2000-2011. *Blood*. 2014 Nov 27;124(23):3389-97.
32. Calvez T, Chambost H, Claeysens-Donadel S, d'Oiron R, Goulet V, Guillet B, Héritier V, Milien V, Rothschild C, Roussel-Robert V, Vinciguerra C, Goudemand J; FranceCoag Network. Recombinant factor VIII products and inhibitor development in previously untreated boys with severe hemophilia A. *Blood*. 2014 Nov 27;124(23):3398-408.
33. 32. Liesner et al. Immunogenicity, efficacy and safety of Nuwiq® (human-cl rhFVIII) in previously untreated patients with severe haemophilia A-Interim results from the NuProtect Study. *Haemophilia*. 2018;24:211-220.
34. Iorio A, Puccetti P, Makris M. Clotting factor concentrate switching and inhibitor development in hemophilia A. *Blood*. 2012;120(4):720-727.
35. Fischer K, Lassila R, Peyvandi F et al; EUHASS participants. Inhibitor development in haemophilia according to concentrate. Four-year results from the European Haemophilia Safety Surveillance (EUHASS) project. *Thromb Haemost*. 2015;113(5):968-975.
36. EMA. Factor VIII medicines: no clear and consistent evidence of difference in risk of inhibitor development between classes. EMA/765710/2017. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Factor_VIII_31/European_Commission_final_decision/WC500234820.pdf. Accessed May 1, 2018.
37. Van Den Berg M, Pipe S, Ljung R. Plasma products do not solve the problems. *Haemophilia*. 2017 May;23(3):346-347.
38. Van Den Berg M. International collaboration is needed to reduce the risk for inhibitors in PUPs with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2018 May 21.