

Irena Preložnik Zupan¹, Saša Anžej Doma², Karla Renner³

Nove oblike zdravljenja hemofilije

New Treatment Possibilities in Haemophilia

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: hemofilija, zdravljenje, faktorji strjevanja krvi, nove oblike zdravljenja

Hemofilija je redka bolezen s prevalenco okoli 100 primerov na milijon prebivalcev. Zdravljenje je bilo 50 let usmerjeno v nadomeščanje manjkajočega faktorja strjevanja krvi. V zadnjem desetletju pa je prišlo do eksplozije inovacij pri zdravljenju – nekatere so deloma še v razvoju, druge pa tudi že na trgu. Novi načini zdravljenja, zlasti genska terapija, je že dokazano učinkovita pri hemofiliji, vendar bi lahko imela tudi širšo uporabo. Napredek zdravljenja v povezavi z boljšo diagnostiko omogoča pomembno izboljšanje oskrbe hemofilikov. Različni mehanizmi delovanja in prilagajanja novih vrst zdravljenja vplivajo na varno in učinkovito uporabo, ta pa mora biti uravnotežena z njihovo terapevtsko uporabnostjo.

ABSTRACT

KEY WORDS: haemophilia, treatment, clotting factors, new treatment options

Haemophilia is a rare disease with a prevalence of around 100 patients per million people. For 50 years, treatment has been focused on replacing the missing blood clotting factor. However, in the past decade, there has been an explosion of innovation in the treatment options that are either in development or have been approved for haemophilia. Several of these new modalities, especially gene therapy, demonstrate proof of principle in haemophilia but could have broader applications. These advances, in combination with better diagnostics, are now enabling clinicians to improve the standard of care for people with haemophilia. The different mechanisms of action and modifications used in these therapies have implications for their safe and efficacious use, which must be balanced with their therapeutic utility.

¹ Prof. dr. Irena Preložnik Zupan, dr. med., Klinični oddelek za hematologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; irena.zupan@kclj.si

² Asist. dr. Saša Anžej Doma, dr. med., Klinični oddelek za hematologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

³ Karla Renner, dr. med., Klinični oddelek za hematologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

UVOD

Hemofilija je dedna bolezen. Prenaša se vezano na spolni kromosom X. Zbolijo moški, ženske so prenašalke bolezni. V približno tretjini primerov se bolezen ne deduje, ampak na kromosomu X nastane nova mutacija. V redkih primerih imajo lahko težave s krvavitvami tudi deklice (prenašalke hemofilije) – lahko imajo namreč zmanjšano aktivnost faktorja strjevanja krvi. Poznamo hemofilijo A, ko v krvi primanjkuje koagulacijskega faktorja VIII (FVIII), in hemofilijo B, ko primanjkuje faktorja IX (FIX). Ločimo tri stopnje bolezni: težko obliko (z aktivnostjo faktorja strjevanja krvi pod 1 %), srednje težko (aktivnost 1–5 %) in lahko obliko (z aktivnostjo nad 5 %) (1). Izražena znakov čezmerne krvavitve je sorazmerna s stopnjo pomanjkanja faktorja. Tako lahko težko obliko hemofilije prepoznamo do približno prvega leta starosti, ko otrok shodi, srednjo obliko do 2–3 let starosti, lahko obliko hemofilije pa lahko opredelimo tudi šele v odrasli dobi, če oseba še ni utrpela pomembne poškodbe ali bila deležna operativnega posega. Za težko obliko hemofilije so značilne ponavljajoče krvavitve v velike sklepe in mišice, ki nastanejo že ob fizioloških obremenitvah (t. i. spontane krvavitve). Z rednim vbrizgavanjem manjkajočega FVIII/FIX v veno, običajno trikrat tedensko ali pa vsak drugi dan (t. i. preventivno zdravljenje), preprečujemo spontane krvavitve v sklepe in mišice ter drobne krvavitve, ki lahko vodijo v trajno okvaro sklepov in invalidnost. Ta je eden izmed najpomembnejših zapletov hemofilije (1).

ZDRAVLJENJE HEMOFILIJE

Optimalna oblika nadomestnega zdravljenja bolnikov s težko obliko hemofilije je dolgotrajna redna profilaksa od otroštva do pozne starosti. To prepreči pogoste spontane krvavitve (zlasti v sklepe) in zmanjšuje razvoj kronične bolezni sklepov. Redno iv. vnašanje manjkajočega faktorja strjevanja krvi 3–4/teden oz. vsaj 150–200/leto, ki

omogoča vzdrževanje aktivnosti faktorja nad 1 % in s tem prepreči spontane krvavitve, večkrat predstavlja izziv za bolnike in svojce. Mnogokrat je težko zagotoviti venski pristop in zbrati pogum ter voljo za reden vnos. Nekateri starejši bolniki s hudo hemofilično poliartropatijo si zaradi prizadetosti in kontraktur v kolcolcih ne zmorejo več sami zdravila vnesti v žilo. Ob tem se pri okoli 20–30 % bolnikov s hemofilijo A v prvih 150 vnosih faktorja pojavijo tudi zaviralna aloprotitelesa, ki predstavljajo resen, za življenje nevaren zaplet. V takšnih primerih nadomeščanje faktorja strjevanja skoraj nima učinka. Potrebna so obvodna zdravila, kot so aktivirani koncentrat protrombinskega kompleksa ali aktivirani rekombinantni koagulacijski faktor FVII (rFVIIa). Pri približno 80 % bolnikov je zdravljenje z izzivanjem imunske tolerance, ki je sestavljeno iz rednih, pogostih odmerkov infuzije manjkajočega faktorja strjevanja preko daljšega obdobja, učinkovito (3). Gre za zelo naporno in drago zdravljenje. Na tveganje za razvoj zaviralnih protiteles vpliva več dejavnikov (2). Pomembno vlogo ima genetika, ali za namen imunske tolerance uporabiti plazemski ali rekombinantni koagulacijski faktor pa je še vedno predmet polemike (4, 5). Natančna slovenska priporočila obravnave hemofilikov so bila objavljena v Zdravniškem vestniku (6).

Tri starostne skupine bolnikov s hemofilijo po kronični prizadetosti zaradi bolezni

Bolnike s težko obliko hemofilije danes lahko razdelimo v tri starostne skupine, ki pomenijo hkrati tudi različno kronično prizadetost zaradi različnih (seveda vedno boljših) možnosti zdravljenja v zadnjih 50 letih. Bolniki, mlajši od 20 let, so deležni rednega preventivnega zdravljenja od zgodnjega otroštva in zato je pri njih kronična prizadetost velikih sklepov skoraj odsotna. Hodijo na redne obravnave k hematologu oz. pediateru hematookologu, kjer sproti re-

šujejo težave. Bolniki starosti 20–45 let v otroštvu niso imeli možnosti preventivnega zdravljenja in imajo zato delno hemofilično poliartropatijo. Potrebujemo redno ortopedsko obravnavo, podporo ustrezne fizioterapije, redno vodenje specialista infektologa (po potrebi stomatologa) in tudi spremljanje pojava sodobnih kroničnih bolezni. Bolniki, starejši od 45 let, imajo hudo hemofilično poliartropatijo, so invalidi in seveda potrebujejo še bolj intenzivno vodenje vseh bolezenskih težav, mnogo operativnih posegov, redno fizioterapijo in ostalo redno specialistično podporo. Proces vodi jo hematologi, ki lahko sodelujejo tudi na terenu, vse pomembnejše obravnave pa potekajo v Univerzitetnem kliničnem centru (UKC) Ljubljana, saj se tam nahajajo ustrezni laboratoriji za 24-urno spremljanje aktivnosti manjkajočih faktorjev strjevanja krvi.

Življenjska doba hemofilikov s težko obliko bolezni

Uvedba preventivnega načina zdravljenja hemofilije z varnimi plazemskimi ali rekombinantnimi koagulacijskimi faktorji, uspešno zdravljenje okužb, kot sta okužbi z virusoma hepatitisa C ali HIV, ter boljša in celovita oskrba hemofilikov nasploh v centrih za hemofilijo (v Sloveniji je takšen Center za hemofilijo v UKC Ljubljana, ki je razdeljen na pediatrični in internistični del) je omogočila pomembno podaljšanje življenjske dobe, ki se je že skoraj približala povprečni doseženi starosti splošne populacije. Zaradi krajše življenjske dobe hemofiliki še pred nekaj leti niso imeli težav z boleznimi srca in žilja, rakavimi obolenji, sladkorno boleznijo, avtoimunskimi obolenji ipd. Pojav teh bolezni zahteva celovito obravnavo, zato hematologi vedno sodelujemo z drugimi specialisti, kadar hemofiliki potrebujejo zdravljenje katere od kroničnih ali akutnih obolenj ob hemofiliji. Še do nedavnega je bilo splošno sprejeto, da so bolniki s hemofilijo manj ogroženi za bolezni srca in žilja, ki so glavni vzrok smrti

v razvitem svetu. V zadnjem času pa so raziskave pokazale, da ateroskleroza hemofilike prizadene podobno pogosto kot nehemofilike, podobna je tudi prevalenca dejavnikov tveganja za ishemično bolezen srca pri obeh skupinah (7).

NOVE OBLIKE ZDRAVLJENJA HEMOFILIJ

Z novimi oblikami zdravljenja hemofilije si prizadevamo izboljšati trenutni standardni način zdravljenja, in sicer s podaljšanim razpolovnim časom delovanja rekombinantnih faktorjev, z genskim zdravljenjem hemofilije, ki še ni v splošni uporabi, in s povsem novimi oblikami zdravljenja, ki se poslužujejo novih pristopov v hemostazi (8–10).

Faktorji s podaljšanim razpolovnim časom

Razpolovni čas FVIII v plazmi je 10–12 ur, FIX pa 16–18 ur. Faktorji s podaljšanim razpolovnim časom lahko zmanjšajo pogostost vnosa in/ali povečajo najnižjo raven pred naslednjim iv. vnosom. Povečanje najnižje ravni aktivnosti manjkajočega faktorja strjevanja krvi je pomembno, da dosežemo čim manjše število spontanov krvavitev in preprečujemo mikrokrvavitve v sklepe, saj te ravno tako vodijo v bolezni sklepov. Uporabljajo se različne tehnike za upočasnitev razgradnje faktorja v plazmi. Take so npr. fuzijske tehnike ali pegilacija (kovalentno vezanje polietilen glikola na molekulo FVIII). Fuzija vključuje tudi druge rekombinantne beljakovine, kot je domena imunoglobulinov, ki lahko kristalizira (angl. *fragment crystallizable region*, Fc), ali albumine, ki imajo bistveno daljšo razpolovno dobo v krvi in ščitijo pred zgodnjo razgradnjo faktorja. Razpolovni čas FVIII je omejen z vezavo na von Willebrandov faktor (vWF), ki ima razpolovni čas okoli 18 ur. Da se zmanjša pogostost odmerjanja iz trikrat na dvakrat tedensko, pri čemer se ohrani raven faktorja strjevanja, mora biti razpolovni čas vsaj 1,3-krat večji od običajnega

FVIII (10). Podaljšana razpolovna doba FIX je 2,4- do 4,8-krat daljša od običajne, kar omogoča učinkovito preventivno zdravljenje z vnosom faktorja enkrat na 1–2 tedna. Varnostni profil teh zdravil je opisan kot primerljiv s standardnim zdravilom FIX (11). Pegilirana zdravila so dovoljena samo za bolnike, starejše od 12 let (12).

Gensko zdravljenje hemofilije

Hemofilija je zaradi svoje narave na nek način idealna bolezen za gensko zdravljenje. Običajno gre za mutacijo enega gena in že majhen porast aktivnosti manjkajočega koagulacijskega faktorja (npr. $\geq 5\%$) pomembno izboljša klinično sliko bolnika, pri čemer se iz težke oblike bolezni spremeni v lahko.

Za razliko od do zdaj opisanih možnosti zdravljenja genska terapija hemofilije ponuja dolgotrajnejše povečanje ravni faktorjev do normalne koncentracije. To bi dosegli že po enkratni infuziji rekombinantnega adenovirusnega vektorja, ki vsebuje gen za manjkajoči koagulacijski faktor. Infuzijo, ki traja približno 60 minut, lahko sedaj dajejo že ambulantno. Rekombinantni adenovirusni vektorji se trenutno uporabljajo kot virusni prenašalci pri *in vivo* genskem zdravljenju, ker niso povezani z boleznimi, kažejo močan jetrni tropizem, virusni genski material pa se ne vključuje v genom gostiteljske celice (13, 14).

Druge nove oblike zdravljenja hemofilije

Novi pristopi k zdravljenju hemofilije ne uporabljajo več nadomeščanja manjkajočih koagulacijskih faktorjev, ampak se nova zdravila vključujejo v koagulacijsko kaskado na drugih mestih oz. preprečujejo delovanje naravnih zaviralcev koagulacijske kaskade (8, 9). Prvo takšno zdravilo, ki ga že imamo na slovenskem tržišču, je emicizumab. Gre za rekombinantno, humanizirano bispecifično monoklonsko protitelo, ki v poti strjevanja krvi poveže aktivirana

FIX in X ter tako nadomesti funkcijo manjkajočega aktiviranega FVIII, ki je nujno potreben za učinkovito hemostazo. Emicizumab nima strukturne sorodnosti s FVIII in tako nanj ne delujejo zaviralna protitelesa proti FVIII, prav tako tudi ne povzroči njihovega razvoja. Lahko se torej učinkovito daje hemofilikom z zaviralnimi protitelesi kot hemofilikom brez njih. Emicizumab je prvo zdravilo za hemofilijo A, ki ga ni treba dajati v obliki iv. infuzije, ampak se vneše v obliki podkožne injekcije. Zdravilo vnaša v vsakodnevno klinično prakso tudi pomembno novost zaradi vpliva na osnovne teste strjevanja krvi. Povzroči lažno skrajšanje aktiviranega parcialnega tromboloplastinskega časa (aPTČ).

Druga nova zdravila zavirajo zaviralce koagulacijske kaskade. Z zaviranjem negativnih regulatorjev koagulacije se poveča količina trombina in s tem zaustavi ali prepreči krvavitve. Ti pristopi vključujejo majhno interferenčno RNA (angl. *small interfering ribonucleic acid*, siRNA), ki pred translacijo razgradi informacijsko RNA (angl. *messenger ribonucleic acid*, mRNA), ki kodira antitrombin III. Druga zdravila zavirajo poti tkivnega faktorja z nevtralizirajočimi protitelesi, nekatere usmerja aktivirana beljakovina C. Predklinični podatki kažejo, da bodo ti pristopi uporabni za zdravljenje bolnikov s hemofilijo A ali B (brez ali z zaviralci) in morda tudi bolnikov z drugimi redkimi motnjami krvavitve. Tudi ta zdravila se bodo dajala pod kožo v tedenskih intervalih ali morda celo redkeje.

ZAKLJUČEK

Standardno zdravljenje hemofilije v modernem času obsega profilaktično dajanje koncentrata manjkajočega faktorja strjevanja krvi. To je treba izvajati redno iv., in sicer večkrat tedensko. Koagulacijski faktorji strjevanja krvi s podaljšanim delovanjem lahko podaljšajo interval med posameznimi aplikacijami faktorja ali povečajo raven faktorja strjevanja pred naslednjo aplikacijo.

Nove možnosti zdravljenja temeljijo na novih mehanizmih delovanja in jih lahko dajemo podkožno. Emicizumab, ki je v Sloveniji že dovoljen za uporabo od avgusta 2019, je pri bolnikih s hemofilijo A znatno zmanjšal število krvavitev, ne glede na prisotnost zaviralnih protiteles. Dolgoročni podatki o varnosti zdravila in podatki o sočasni

uporabi koagulacijskih faktorjev ter obvodnih zdravil še vedno niso na voljo. Klinična preizkušanja genskega zdravljenja hemofilije so bila uspešna tako za hemofilijo A kot za hemofilijo B. V nekaterih primerih so bile dosežene normalne ravni faktorja strjevanja.

LITERATURA

1. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013; 19: e1–47.
2. Wight J, Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: A systematic review. *Haemophilia*. 2003; 9: 418–35.
3. Brackmann HH, Oldenburg J, Schwaab R. Immune tolerance for the treatment of factor VIII inhibitors—twenty years' ,bonn protocol'. *Vox Sang*. 1996; 70 (1): 30–5.
4. 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: 2054–64.
5. Giangrande PLF, Hermans C, O'Mahony B, et al. European haemophilia consortium (EHC) and the European association for haemophilia and allied disorders (EAHAD). European principles of inhibitor management in patients with haemophilia. *Orphanet J Rare Dis*. 2018; 13: 66.
6. Benedik Dolničar M, Faganel Kotnik B, Kitanovski L, et al. Nacionalna priporočila za obravnavo bolnikov s hemofilijo. *Zdrav Vestn*. 2017; 86: 422–88.
7. Anžej Doma S, Preložnik Zupan I, Andoljšek D, et al. Staranje bolnikov s hudo obliko hemofilije: zapleti in pridružene bolezni. *Zdrav Vestn*. 2012; 81:153–60.
8. Miesbach W, Schwäble J, Müller MM, Seifried E. Treatment options in haemophilia. *Dtsch Arztebl Int*. 2019; 116: 791–8.
9. Rob Peters, Tim Harris. Advances and innovations in haemophilia treatment. *Nat Rev*. 2018; 17: 493–508.
10. Mahlangu J, Young G, Hermans C, et al. Defining extended half-life rFVIII-A critical review of the evidence. *Haemophilia*. 2018; 24: 348–58.
11. Mahlangu JN. Updates in clinical trial data of extended half-life recombinant factor IX products for the treatment of haemophilia B. *Ther Adv Hematol*. 2018; 9: 335–46.
12. Mannucci PM. Benefits and limitations of extended plasma half-life factor VIII products in hemophilia A. *Expert Opin Investig Drugs*. V tisku 2020.
13. Flotte TR, Carter BJ. Adeno-associated virus vectors for gene therapy. *Gene Ther*. 1995; 2: 357–62.
14. Nathwani AC. Gene therapy for hemophilia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2019; 2019 (1): 1–8.



Zdravilo Hemlibra je indicirano za redno profilakso krvavitve pri bolnikih s hemofilijo A (prirojenim pomanjkanjem faktorja VIII) z inhibitorji faktorja VIII in hudo hemofilijo A (prirojenim pomanjkanjem faktorja VIII, FVIII < 1 %) brez inhibitorjev faktorja VIII.¹



Zdravilo, ki je statistično značilno zmanjšalo število krvavitve, v primerjavi z zdravljenjem s pripravki FVIII ali obvodnimi zdravili¹⁻⁴



Zdravilo za profilaktično zdravljenje hemofilije A, ki se daje podkožno, odmerjanje pa je možno enkrat na teden, enkrat na 2 tedna ali enkrat na 4 tedne¹



Ugoden varnostni profil, zdravilo HEMLIBRA ne povzroča razvoja inhibitorjev FVIII^{1,5}

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Kako poročati o neželenih učinkih, si pogledajte skrajšani povzetek glavnih značilnosti zdravila pod "Poročanje o domnevnih neželenih učinkih".

Reference: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Hemlibra. http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190311144017/ann_144017_s1.pdf. 2. Oldenburg J, et al. Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *N Engl J Med*. 2017;377:809-818. 3. Mahalingu J, et al. Emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia A without inhibitors. *N Engl J Med*. 2018;379:811-822. 4. Young G, et al. Emicizumab Prophylaxis Provides Flexible and Effective Bleed Control in Children with Hemophilia with Inhibitors: Results from the HAVEN 2 Study. *ASH 2018:632* [Oral presentation]. 5. Shima M, et al. Long-term safety and efficacy of emicizumab in a phase I/2 study in patients with hemophilia A with or without inhibitors. *Blood Adv*. 2017;1:1891-1899.

Skrupozna povzetek glavnih značilnosti zdravila Hemlibra

Ime zdravila: Hemlibra 30 mg/ml in 150 mg/ml raztopina za injiciranje. **Kakovostna in količinska sestava:** Hemlibra 30 mg/ml: Ena 1-ml viala vsebuje 30 mg emicizumaba* v koncentraciji 30 mg/ml. Hemlibra 150 mg/ml: Ena 0,4-ml viala vsebuje 60 mg emicizumaba* v koncentraciji 150 mg/ml. Ena 0,7-ml viala vsebuje 105 mg emicizumaba v koncentraciji 150 mg/ml. Ena 1-ml viala vsebuje 150 mg emicizumaba v koncentraciji 150 mg/ml.* Emicizumab je humanizirano monoklonsko protiteleso - spremenjeno imunoglobulin G, pridobljen z uporabo tehnologije rekombinantne DNA v celicah jajčnika kitajskega hčka. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo Hemlibra je indicirano za redno profilakso krvavitve pri bolnikih s hemofilijo A (prirojenim pomanjkanjem faktorja VIII) z inhibitorji faktorja VIII in hudo hemofilijo A (prirojenim pomanjkanjem faktorja VIII, FVIII < 1 %) brez inhibitorjev faktorja VIII. Zdravilo Hemlibra se lahko uporablja v vseh starostnih skupinah. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravljenje je treba začeti pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem hemofilije in/ali drugih motenj strjevanja krvi. **Odmerjanje:** Zdravljenje z obvodnimi zdravili, je treba prekiniti na dan pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Hemlibra. Profilaksa s faktorjem VIII se lahko nadaljuje še prvih 7 dni zdravljenja z zdravilom Hemlibra. Priporočeni odmerjek zdravila Hemlibra je 3 mg/kg enkrat na teden prve 4 tedne in nato zdravljenju sledi odmerjek bodisi 1,5 mg/kg enkrat na teden, 3 mg/kg enkrat na dva tedna ali 6 mg/kg enkrat na štiri tedne; vsi odmerki se dajejo v obliki subkutane injekcije. **Trajanje zdravljenja:** Zdravilo Hemlibra je namenjeno za dolgotrajno profilaktično zdravljenje. **Prilagoditve odmerjema med zdravljenjem:** Za odmerjanje zdravila Hemlibra ni priporočeni prilagoditve. **Zapleti ali izpuščeni odmerki:** Če bolnik izpusti načrtovano subkutano injekcijo zdravila Hemlibra, mu je treba naročiti, naj izpuščeni odmerjek uporabi čim prej, ne sicer do en dan pred pred. kom, ima načrtovan naslednji odmerjek. **Pediatrični bolniki:** Za pediatrične bolnike ni priporočeni prilagoditve odmerjema. Za bolnike, mlajše od 1 leta, ni podatkov. **Starejši bolniki:** Za bolnike, stare > 65 let, ni priporočeni prilagoditve odmerjema. Za bolnike, starejši od 77 let, ni podatkov. **Ovirova telesa in jetra:** Za bolnike z blago ovirova telesa ali jetra ni priporočeni prilagoditve odmerjema. **Vrednotenje in primerne operacije:** Varnosti in učinkovitosti emicizumaba niso formalno ocenili v okoljskih krvniških posega. Bolniki so imeli v kliničnih preskušanjih operativne posege, ne da bi prekinili profilakso z emicizumabom. Če je v perioperativnem obdobju potrebna uporaba obvodnih zdravil, glejte smernice za uporabo obvodnih zdravil v oddelku Povzetki glavnih značilnosti zdravila (SmPC). **Indukcija imunske tolerance:** Varnost in učinkovitost emicizumaba nista ugotovljeni pri bolnikih, pri katerih poteka indukcija imunske tolerance. **Podatkov ni na voljo.** **Način uporabe:** Zdravilo Hemlibra je namenjeno le za subkutano uporabo in ga je treba injicirati z upoštevanjem ustreznega aseptičnega postopka. Injiciranje mora biti omejeno na priporočena mesta za injiciranje: trebuh, zunanji del nadlakti in stegna. **Zdravila s strani bolnika in/ali skrbnika:** Zdravilo Hemlibra je namenjeno za uporabo pod nadzorom zdravstvenega delavca. Po ustreznem usposabljanju za subkutano injiciranje se lahko zdravilo Hemlibra injicira bolnik sam ali mu ga injicira skrbnik. Če zdravnik presodi, da je to ustrežno. Zdravnik in skrbnik morata skupaj ugotoviti, ali je primerno, da si otrok sam injicira zdravilo Hemlibra. Samoinjiciranje zdravila ni priporočljivo pri otrocih do 7. leta starosti. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** **Sleditvi:** Za izboljšanje sleditvi bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in število serije uporabljenega zdravila. **Imunološka mikroanoplasija, povezana z zdravilom Hemlibra in koncentratom aktiviranega protrombinskega kompleksa (aPCC):** Bolnike, ki prejamejo profilakso z zdravilom Hemlibra, je treba v primeru uporabe aPCC nadzorovati glede tromboembolij. V primeru pojave kliničnih simptomov silikonskih preskov in/ali laboratorijskih izvidov, skladnih s koncentratom aktiviranega protrombinskega kompleksa. Bolnike, ki prejamejo profilakso z zdravilom Hemlibra, je treba v primeru uporabe aPCC nadzorovati glede tromboembolij. V primeru pojave kliničnih simptomov silikonskih preskov in/ali laboratorijskih izvidov, skladnih s trombotičnimi dogodki, mora zdravnik nemudoma prenehati uporabljati aPCC, prekiniti zdravljenje z zdravilom Hemlibra in stanje obravnavati, kot je klinično ustrežno. Zdravniki in bolniki/skrbniki morajo za vsak primer posebej pretehtati koristi in tveganja nadaljnje profilakse z zdravilom Hemlibra po popolnem ogledu trombotičnega dogodka. Če je pri bolniku, ki prejema profilakso z zdravilom Hemlibra, indicirano obvodno zdravljenje, glejte smernice za uporabo obvodnih zdravil pri bolnikih, ki prejamejo profilakso z zdravilom Hemlibra. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge ključne interakcije:** Zdravilo emicizumab ne povzroča razvoja inhibitorjev FVIII. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge ključne interakcije:** Zdravilo emicizumab ni bilo izvedenih ustreznih ali dobro kontroliranih študij medsebojnega delovanja zdravil. Klinične izkušnje kažejo, da obstaja medsebojno delovanje med emicizumabom in aPCC. Na podlagi predkliničnih poskusov obstaja možnost hiperkoagulabilnosti z rVilA ali FVIII in emicizumabom. Emicizumab poveča koagulacijski potencial, zato so lahko odmerki rVilA ali FVIII, potrebni za doseganje hemostaze, manjši kot brez profilakse z zdravilom Hemlibra. V primeru trombotičnega zapleta mora zdravnik razmisлити o prenehanju uporabe rVilA ali FVIII in prekiniti profilakso z zdravilom Hemlibra, kot je klinično indicirano. Nadaljnje zdravljenje je treba prilagoditi kliničnemu poteku pri posameznem bolniku. **Izkušnje s sočasno uporabo anti fibrinolitikov z aPCC ali rVilA pri bolnikih, ki prejamejo profilakso z zdravilom Hemlibra, je malo. Pri bolnikih, ki prejamejo emicizumab, je treba upoštevati možnost trombotičnih dogodkov, če se sistemski antifibrinolitik uporablja v kombinaciji z aPCC ali rVilA. **Neželeni učinki:** Zelo pogosti: glavobol, artralgijska in nekicija na mestu injiciranja. **Pogosti:** driska, migralga in zvišana telesna temperatura. **Pomembna o domnevnih neželenih učinkih:** Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Umožna namreč stalno spremljanje čezmerna med krstiti in tveganji. **Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:** Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenske ulice 22, SI-1000 Ljubljana, tel.: +386 (0)8 2000 500, faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@zjz.si, spletna stran: www.zjz.si. Za zagotavljanje sleditvi zdravila je pomembno, da pri izpolnjevanju obrazca o domnevnih neželenih učinkih zdravila navedete številko serije biološkega zdravila.**

Režim izdaje zdravila: H/Rp. **Imetnik dovoljenja za promet:** Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Nemčija. **Verzija:** 2.0/19. **Informacije pripravljena:** februar 2020. Samo za strokovno javnost

Dejan Bratuš¹

Nove smernice za zdravljenje bolnikov s simptomi spodnjih sečil

New Guidelines on Management of Male Lower Urinary Tract Symptoms

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: simptomi spodnjih sečil, diagnostika, zdravljenje

V Sloveniji imamo že vrsto let na voljo smernice za obravnavo moških s simptomi spodnjih sečil, ki jih urologi pripravljamo na podlagi evropskih smernic. V tem prispevku predstavljamo novosti v posodobljenih Smernicah za diagnostiko, spremljanje in zdravljenje moških s simptomi spodnjih sečil zaradi benigne prostatične obstrukcije, ki jih je izdalo Združenje urologov Slovenije v letu 2019, v primerjavi s smernicami iz leta 2014. Na kratko obravnavamo tudi poglavja o zdravljenju bolnikov s simptomi spodnjih sečil.

ABSTRACT

KEY WORDS: lower urinary tract symptoms, diagnostics, treatment

For many years, Slovenian urologists have been preparing guidelines for the management of men with lower urinary tract symptoms in accordance with European guidelines. The following article presents the novelties in the updated Guidelines for the Management of Male Lower Urinary Tract Symptoms due to Benign Prostatic Obstruction issued by the Slovenian Urological Association in 2019, compared with the guidelines issued in 2014. The chapters on treatment of male patients with lower urinary tract symptoms are also briefly discussed.

¹ Prim. dr. Dejan Bratuš, dr. med., Otroška kirurgija, Klinika za kirurgijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor; dejan.bratus@ukc-mb.si

UVOD

Simptomi spodnjih sečil so pogoste težave, zaradi katerih bolniki poiščejo pomoč pri zdravniku. Če smo pred leti pri moških te težave v glavnem povezovali s patologijo prostate, je danes povsem jasno, da so vzroki za simptome spodnjih sečil raznoliki, izražajo pa se s simptomi, povezanimi z uriniranjem. Zadnjih nekaj let te simptome delimo na tri skupine, in sicer na simptome motenega shranjevanja seča, simptome motene odvajanja seča in na simptome po odvajanju seča (postmikcijski simptomi) (1). Izraženi simptomi spodnjih sečil so običajno za bolnika zelo nadležni in zmanjšujejo njegovo kakovost življenja (2). Za diagnostiko, spremljanje in zdravljenje teh težav imamo v Sloveniji že vrsto let na voljo slovenske smernice, ki sledijo evropskim smernicam in jih pripravlja Združenje urologov Slovenije. Evropske smernice so se v zadnjih desetletjih v skladu z novimi spoznanji stalno spreminjale in tako so bile tudi slovenske smernice že nekajkrat posodobljene. Najnovejše smernice je Združenje urologov Slovenije izdalo konec leta 2019 in jih predstavljamo v tem prispevku, poleg tega pa na kratko prikazujemo tudi zdravljenje moških s simptomi spodnjih sečil.

NOVOSTI V SMERNICAH ZA OBRAVNAVO MOŠKIH S SIMPTOMI SPODNJIH SEČIL

Nov je že sam naslov smernic, ki je sedaj oblikovan tako, da obravnavamo moške, ki imajo simptome spodnjih sečil v povezavi z benigno prostatično obstrukcijo, medtem ko smo v prejšnjih smernicah omenjali benigno povečanje prostate. Nasploh so se izrazi v zvezi s težavami z uriniranjem v zadnjem desetletju korenito spremenili. Do leta 2011 smo govorili o benigni hiperplaziji prostate, od leta 2012 dalje pa govorimo o nenevrogenih simptomih spodnjih sečil pri moških, vključno z benigno prostatično obstrukcijo (3, 4). Do sedaj smo v slovenskih smernicah sicer navajali benigno

povečanje prostate, kar pa je bilo povezano z besedilom smernic, v katerih smo izmenično uporabljali izraza povečanje prostate in prostatična obstrukcija. Sedaj smo se odločili natančneje slediti evropskim smernicam in že v naslovu uporabili izraz benigna prostatična obstrukcija.

Da bi bile smernice čim bolj uporabne za širši krog zdravnikov, ki ob vsakdanjem delu nimajo veliko časa za prebiranje obširnih gradiv, smo nekatera poglavja, ki se nam niso zdela pomembna za obravnavo bolnikov, izpustili. Tako v novih smernicah ni več poglavja o anatomiji, fiziologiji in patofiziologiji prostate.

Ker so Smernice za diagnostiko, spremljanje in zdravljenje moških s simptomi spodnjih sečil izdelane predvsem za zdravnike na primarni ravni, smo sedaj dodali poglavje o spremljanju bolnikov, v različnih poglavjih pa tudi posebna opozorila, vključno z napotki, kdaj bolnika s simptomi spodnjih sečil napotiti k specialistu urologu.

Kar nekaj prostora smo tudi tokrat namenili določanju za prostato specifičnega antigena (angl. *prostate-specific antigen*, PSA), ki je še vedno nekoliko sporno. Določanje PSA je v evropskih smernicah obravnavano v dveh poglavjih. V poglavju o simptomih spodnjih sečil je navedeno, da lahko prva, izhodiščna vrednost PSA, pomaga pri odločitvi o zdravljenju, saj je povezana z velikostjo prostate in tveganjem za napredovanje bolezni. V poglavju o raku prostate pa naj bi določitev PSA ponudili zgolj moškim, ki imajo večje tveganje za razvoj raka prostate. V vsakem primeru je treba moške opozoriti o možnih nevarnih posledicah določanja PSA, vsekakor pa se rutinsko določanje PSA moškimi, pri katerih je pričakovana življenjska doba krajša od deset let, odsvetuje (5).

Posodobili smo tudi poglavje, ki naveda možna operativna zdravljenja, saj se je v zadnjih letih v svetu pojavilo nekaj novih, predvsem minimalno invazivnih operativnih metod, izmed katerih pri nas nekaterih še ne izvajamo, jih pa velja omeniti.

ZDRAVLJENJE

Farmakološko zdravljenje

Antagoniste adrenergičnih receptorjev α_1 najpogosteje uporabljamo za lajšanje težav s spodnjimi sečili in jih predpisujemo moškimi z zmernimi ali hudimi simptomi. Delujejo simptomatsko, na velikost prostate in njeno rast pa ne vplivajo. Najpogostejši neželeni učinki so hipotenzija, vrtočlavlavica in motnje ejakulacije (5, 6).

Inhibitorji 5α -reduktaze zavirajo rast prostate in jo tudi nekoliko zmanjšajo. Učinkovitejši so pri prostatah, večjih od 40 cm³, učinek pa je opazen šele po več mesecih. Dokazano zmanjšajo tveganje za zaporo odvajanja urina in potrebo po kirurškem zdravljenju. Neželeni učinki se večinoma izrazijo z motnjami spolne funkcije in vključujejo zmanjšan libido, erektilno disfunkcijo in motnje ejakulacije. Redkeje se pojavi povečanje prsi ali bolečnost prsnih bradavic (5, 6).

Antagonisti muskarinskih receptorjev se uporabljajo pri moških, pri katerih so bolj izraženi simptomi shranjevanja urina. Ta zdravila zmanjšajo število neinhibiranih kontrakcij mišice detruzorja (lat. *m. detrusor vesicae*). Njihovi neželeni učinki so večinoma suha usta in oči, zaprtje in možne težave z odvajanjem seča, predvsem zaradi slednjega jih previdneje predpisujemo pri moških, pri katerih so prisotne tudi motnje praznjenja sečnega mehurja (5, 6).

Agonisti adrenergičnih receptorjev β_3 so indicirani v istih primerih kot antagonisti muskarinskih receptorjev, s tem da nimajo vpliva na kontrakcije detruzorja med samim uriniranjem, temveč povečujejo relaksacijo detruzorja v fazi polnjenja sečnega mehurja. Zaradi tega je manj neželenih učinkov v zvezi z odvajanjem seča, tudi drugih neželenih učinkov praktično ni ali pa so blagi in nemoteči (5, 6).

Inhibitorji fosfodiesteraze tipa 5 so zdravila, ki jih sicer uporabljamo za zdravljenje težav z erekcijo, vendar pa ob rednem jemanju v dnevni dozi dokazano izboljšajo simptome spodnjih sečil zaradi benignega

povečanja prostate. Možni neželeni učinki so glavobol, zardevanje, bolečine v hrbtu, vrtočlavlavica, dispepsija, mišična oslabelost in hipotenzija. Ne smemo jih predpisovati bolnikom, ki jemljejo nitrate v kateri koli obliki, delujejo pa preko povečanja koncentracije cGMP in posledično zmanjšajo tonus gladkih mišic v detruzorju, prostati in sečnici (5, 6).

Kombinirano zdravljenje

Antagonist adrenergičnih receptorjev α_1 in inhibitor 5α -reduktaze sta indicirana za dolgotrajno zdravljenje bolnikov z večjim tveganjem za napredovanje bolezni, z zmernimi ali hudimi simptomi spodnjih sečil in prostato, ki meri več kot 40 cm³. Učinkovitost tega zdravljenja je boljša od katerekoli monoterapije, se pa zveča tudi možnost neželenih učinkov (5, 6).

Antagonist adrenergičnih receptorjev α_1 in antagonist muskarinskih receptorjev predpišemo bolnikom, pri katerih simptomi spodnjih sečil vztrajajo po monoterapiji z antagonistom adrenergičnih receptorjev α_1 in so prisotni predvsem še simptomi shranjevanja urina. Previdni moramo biti pri bolnikih, pri katerih je prisotna tudi benigna prostatična obstrukcija. Možno je uporabiti tudi kombinacijo antagonistov adrenergičnih receptorjev α_1 in agonista adrenergičnih receptorjev β_3 , a v literaturi še nimamo dovolj podatkov o tej kombinaciji, ki bi nas prepričali o njeni učinkovitosti in varnosti (5, 6).

Zeliščni pripravki

Na voljo so številni zeliščni pripravki za lajšanje simptomov spodnjih sečil, ki so najpogosteje narejeni iz izvlečkov bučnih semen, južnoafriške zvezdaste trave, lubja afriške slive, peloda rži, jagod ameriške pritlikave palme ali korenin velike koprive. Mehanizmi delovanja učinkovin teh izvlečkov so neraziskani, prav tako so podatki o učinkovitosti pomanjkljivi in raznoliki, zato v smernicah ne moremo podati posebnih priporočil za njihovo uporabo. Neželeni

učinki so blagi in redki in jih večina moških praktično nima (5, 6).

Analogi vazopresina – dezmozopresin

Če z opravljenimi preiskavami ugotovimo, da je vzrok za simptome spodnjih sečil, predvsem za nočno uriniranje, nočna poliurija, lahko predpišemo bolniku analoge vazopresina. Z uporabo se zmanjša izločanje urina iz ledvic v nočnem času in s tem potreba po uriniranju. Lahko se pojavijo neželeni učinki, kot so glavobol, slabost, driska, bolečina v trebuhu, omotičnost, suha usta in hiponatriemija (5, 6).

Operativno zdravljenje

Transuretralna prostatektomija (angl. *transurethral resection of the prostate*, TURP) je še vedno zlati standard operativnega zdravljenja simptomov spodnjih sečil, povezanih z benignim povečanjem prostate. Gre za endoskopski poseg, pri katerem s pomočjo visokofrekvenčnega električnega toka s kovinsko zanko resektoskopa skozi sečnico izrežemo osrednji del prostate, s pomočjo elektrokoagulacije pa zaustavimo morebitno krvavitev. Možna zapleta posega sta večja krvavitev in t. i. TUR-sindrom, ki se pojavi ob povečani resorpciji izpiralne tekočine v sistem srca in ožilja in pripelje do hipervolemije in hiponatriemije. Uspešnost tega posega je dobra, najpogostejši neželeni učinek je retrogradna ejakulacija, medtem ko je urinska inkontinenca redka. Možen je tudi nastanek težav z erekcijo, kar pa ni neposredno povezano s samim posegom. Izmed poznih zapletov je možna zožitev sečnice in brazgotinjenje na vratu sečnega mehurja. Obstaja manj obsežna različica tega posega, ki jo imenujemo transuretralna incizija prostate (TUIP) (5, 6).

Odprta prostatektomija se danes uporablja le še pri izrazito povečani prostati (> 80–100 cm³), če so prisotni večji kamni v sečnem mehurju in kadar je istočasno treba oskrbeti tudi divertikle sečnega mehur-

ja. Je najinvazivnejše operativno zdravljenje simptomov spodnjih sečil v povezavi s povečano prostato, posledično ima tudi največjo obolenost, dolgoročno pa daje najboljše rezultate (5, 6).

Laserska prostatektomija je možna v dveh oblikah, in sicer kot laserska enukleacija ali laserska evaporizacija prostate. Možna je uporaba različnih vrst laserjev. Prednost laserske enukleacije in evaporizacije je predvsem manjša možnost krvavitve, zato lahko tak poseg opravljamo tudi pri bolnikih na antikoagulantni terapiji ali pri bolnikih z visokim tveganjem za zaplete s področja srca in žilja, pomanjkljivost pa sta visoka cena in relativno zapleten potek operativnega posega, ki zahteva dolgotrajno učenje (5, 6).

Prostatične stente, ki so lahko stalni ali začasni, biostabilni ali biorazgradljivi, uporabljamo ob retenci urina kot alternativo trajni urinski kateterizaciji pri bolnikih, ki ne bi prenesli bolj invazivnih postopkov. Dolgoročna uspešnost prostatičnih stentov je nizka, visok je tudi delež zapletov, predvsem zaradi možnosti migracije (5, 6).

Prostatična sidra uporabimo za transuretralno fiksacijo stranskih lobusov prostate s posebnimi sidri (angl. *prostatic urethral lift*) (5, 6).

Intraprostatične injekcije so novejši poskus minimalno invazivnih operativnih postopkov za zdravljenje simptomov spodnjih sečil zaradi benignega povečanja prostate z intraprostatičnimi injekcijami raznih snovi, predvsem intraprostatične injekcije botulinusnega toksina (5, 6).

ZAKLJUČEK

Upam, da bodo najnovejše slovenske Smernice za diagnostiko, spremljanje in zdravljenje moških s simptomi spodnjih sečil zaradi benigne prostatične obstrukcije še naprej v pomoč pri vsakdanjem delu slovenskih zdravnikov in da bodo tudi slovenski bolniki, ki imajo težave, povezane z uriniranjem, še naprej obravnavani v skladu z najnovejšimi medicinskimi spoznanji.

LITERATURA

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: Report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn.* 2002; 21 (2): 167–78.
2. Agarwal A, Eryuzlu LN, Cartwright R, et al. What is the most bothersome lower urinary tract symptom? Individual- and population-level perspectives for both men and women. *Eur Urol.* 2014; 65 (6): 1211–7.
3. Oelke M, Alivizatos G, Emberton M, et al. Guidelines on benign prostatic hyperplasia. In: *EAU Guidelines. Proceedings of the 26th Annual EAU Annual Congress; 2011 Mar 18–22; Vienna, Austria.*
4. Oelke M, Bachmann A, Descazeaud A, et al. Guidelines on male lower urinary tract symptoms (LUTS), including benign prostatic obstruction (BPO). In: *EAU Guidelines. Proceedings of the 27th Annual EAU Congress; 2012 Feb 24–28; Paris, France.*
5. Gravas S, Cornum JN, Gacci M, et al. Guidelines on management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms (LUTS), incl. benign prostatic obstruction (BPO). In: *EAU Guidelines. Proceedings of the 34th Annual EAU Congress; 2019 Mar 15–19; Barcelona, Spain.*
6. Bratuš D, Hawlina S, Poteko S, et al. Smernice za diagnostiko, spremljanje in zdravljenje moških s simptomi spodnjih sečil (SSS) zaradi benigne prostatične obstrukcije (BPO). *Ljubljana: Združenje urologov Slovenije; 2019.*