



Hemofilia dan Perkembangan Terapinya

Hastarita Lawrenti

Departemen Medical PT Kalbe Farma Tbk. Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Hemofilia A dan B adalah gangguan perdarahan yang diturunkan yang ditandai dengan defisiensi protein koagulasi faktor VIII dan IX. Terapi pengganti dengan faktor pembekuan (konsentrat faktor VIII atau IX dari plasma atau rekombinan) masih merupakan terapi hemofilia baik saat perdarahan maupun sebagai profilaksis. Terapi profilaksis merupakan terapi standar untuk pasien hemofilia berat karena dapat mencegah kerusakan sendi, menurunkan frekuensi perdarahan sendi dan lainnya, serta memperbaiki kualitas hidup. Keputusan memilih terapi harus berdasarkan pertimbangan medis dan klinis, dan bersifat individual.

Kata kunci: Faktor pembekuan, gangguan perdarahan, hemofilia

ABSTRACT

Hemophilia A and B are inherited bleeding disorders characterised by deficiency of coagulation protein factor VIII and IX, respectively. Replacement therapy with clotting factors (factor VIII or IX through plasma-derived or recombinant concentrate) is the mainstay of treatment at time of bleeding or as prophylactic based on individual needs. Prophylaxis treatment is standard treatment for patients with severe hemophilia as it prevents joint damage, reduces frequency of joint and other bleeding and improves quality of life. Choice of therapy should be based solely on medical and clinical considerations and individualized. **Hastarita Lawrenti. Hemophilia and Its Therapeutic Development.**

Keywords: Bleeding disorder, clotting factor, haemophilia

Pendahuluan dan Epidemiologi

Hemofilia berasal dari bahasa Yunani, yaitu "haima" yang berarti darah dan "philia" yang berarti cinta.¹ Hemofilia merupakan suatu gangguan perdarahan kongenital yang disebabkan defisiensi faktor VIII (hemofilia A) atau faktor IX (hemofilia B) akibat mutasi gen F8 dan F9 pada lengan panjang dari kromosom X.^{1,2}

Hemofilia A dan hemofilia B merupakan gangguan terkait kromosom X yang bersifat resesif.^{2,3} Pada pria yang hanya memiliki 1 kromosom X, hanya memerlukan 1 *copy* mutasi gen untuk terkena penyakit tersebut, sedangkan pada wanita mutasi harus ada pada 2 kromosom X.² Semua anak perempuan dari ayah hemofilia akan menjadi pembawa, sedangkan tidak ada anak laki-laki yang terkena.³ Jika ibunya seorang pembawa, ada kemungkinan 50% anak laki-laki terkena penyakit dan 50% anak perempuan sebagai pembawa.³

Kejadian hemofilia diperkirakan 1 dari 5000 dan 1 dari 30.000 kelahiran anak laki-laki 80-85%

kasus hemofilia A dan 15-20% kasus hemofilia B.^{1,2} Menurut laporan *Annual Global Survey dari World Federation of Hemophilia* tahun 2018 yang melakukan survei pada lebih dari 337.000 orang dengan gangguan perdarahan, terdapat 210.454 pasien hemofilia di seluruh dunia, meningkat dari 78.629 pada tahun 1999.^{4,5} Sementara di Indonesia, terdapat 2.035 pasien hemofilia A dan 310 pasien hemofilia B.⁴ Kasus hemofilia A dan B di Indonesia paling banyak pada usia 19-44 tahun dan 5-13 tahun.⁴

Klinis

Pada keadaan normal, jika terdapat cedera pembuluh darah maka trombosit diaktifkan pada tempat cedera yang menyebabkan faktor pembekuan diaktifkan dan terbentuknya fibrin melalui jalur koagulasi intrinsik.¹ Faktor VIII dan faktor IX diperlukan untuk mengaktifkan faktor X yang akhirnya mengaktifkan aktivator protrombin yang mengubah protrombin menjadi trombin.¹ Trombin membantu mengubah fibrinogen menjadi fibrin yang memerangkap trombosit dan membentuk sumbatan.^{1,3}

Pasien hemofilia mengalami defisiensi faktor VIII atau IX yang berperan dalam proses koagulasi,³ sehingga berisiko mengalami perdarahan internal dan/atau eksternal baik spontan maupun dengan trauma.^{1,2} Hal tersebut terkait dengan gambaran klinis hemofilia A dan B yang serupa karena target utama perdarahan adalah persendian.⁵ Perdarahan spontan pada persendian dijumpai pada 70-80% episode perdarahan, yang paling sering adalah pergelangan kaki, lutut, dan siku.^{6,7} Sekitar separuh anak dengan hemofilia berat mengalami perdarahan otot atau hematoma pada usia 6-8 bulan saat aktivitas fisik meningkat.⁶ Pada hemofilia berat, perdarahan spontan pada otot dapat terjadi di tungkai bawah, bokong, otot iliopsoas, dan lengan atas.^{3,6} Sebagian besar pasien hemofilia berat (90%) akan didiagnosis pada tahun pertama kehidupan, terutama saat belajar "menjelajah" atau berjalan.³

Perdarahan sendi berulang menginduksi kaskade inflamasi dan proses degeneratif yang menyebabkan cedera jaringan sinovial, tulang rawan, dan tulang.^{6,8} Darah dalam rongga

Alamat Korespondensi email: hastarita.lawrenti@kalbe.co.id



ANALISIS



sendi menginduksi perubahan inflamasi sinovial dan perubahan degeneratif tulang rawan secara simultan.⁶ Besi yang dilepaskan ke dalam cairan sinovial bersifat pro-inflamasi dan pro-angiogenik.^{6,8} Neovaskularisasi menyebabkan terbentuknya pembuluh darah baru yang rapuh sehingga lebih rentan berdarah.⁶ Hal-hal ini menyebabkan timbulnya lingkaran setan perdarahan, akumulasi besi, hipertrofi sinovial, dan perdarahan lebih lanjut yang akhirnya menyebabkan kerusakan sendi permanen.^{6,8} Perdarahan yang berpotensi mengancam jiwa adalah perdarahan intrakranial.^{6,7}

Diagnosis

Hemofilia dapat didiagnosis secara klinis dan laboratorium.¹ Diagnosis hemofilia dapat ditegakkan segera setelah bayi laki-laki dilahirkan jika ibunya diketahui sebagai pembawa.⁹ Jika tidak diketahui, diagnosis ditegakkan melalui perdarahan secara spontan atau setelah trauma ringan.⁹ Gejala perdarahan adalah perdarahan intrakranial pada bayi dengan kehamilan cukup bulan setelah lahir, pembengkakan sendi yang nyeri, lebam yang tidak dapat dijelaskan saat bayi belajar berjalan atau merangkak, perdarahan pasca-bedah, perdarahan subkutan ekstensif setelah *venepuncture*, dan perdarahan otot

spontan atau setelah vaksinasi intramuskuler.^{2,9}

Pemeriksaan laboratorium adalah *activated partial thromboplastin time* dan pengukuran faktor VIII dan faktor IX.^{1,9} Pasien hemofilia biasanya mengalami pemanjangan *activated partial thromboplastin time*.^{1,9} Pengukuran faktor VIII dan faktor IX hampir selalu menegakkan diagnosis hemofilia.⁶

Hemofilia dibagi menjadi 3 dalam kaitannya dengan kadar faktor pembekuan (Tabel 1).^{6,7,9}

Hemofilia berat dapat dijumpai sejak lahir sampai dengan usia 3 tahun, hemofilia sedang dapat dijumpai sejak lahir sampai dengan usia 10 tahun, dan hemofilia ringan dapat dijumpai pada usia 5 sampai > 21 tahun.⁶

Terapi Pengganti Faktor

Perdarahan pada pasien hemofilia diterapi dengan pemberian faktor pembekuan yang mengalami defisiensi berdasarkan jenis dan tingkat keparahan perdarahan dan sampai resolusi komplik gejala.¹⁰ Tatalaksana hemofilia pada era modern dimulai pada tahun 1970-an dengan adanya konsentrat faktor yang berasal dari plasma.⁹ Namun, pada awal tahun 1980-an, terdapat kendala karena ditemukan banyak pasien hemofilia berat

terinfeksi HIV dan hepatitis C yang ditularkan melalui konsentrat faktor dari ribuan donor.² Teknik inaktivasi virus untuk produksi konsentrat faktor yang berasal dari plasma diimplementasikan seperti pasteurisasi, metode *solvent/detergent*, dan nanofiltrasi serta dilakukan skrining donor secara ketat.¹⁰ Selain itu, dimulailah pengembangan terapi hemofilia yang lebih aman. Pada tahun 1990-an, konsentrat faktor VIII dan faktor IX rekombinan dikembangkan.^{2,8-10} (Tabel 2)⁸

Terapi Pengganti Faktor VIII

Pada produk faktor VIII yang berasal dari plasma, dapat disertai dengan *Von Willebrand Factor* (VWF) atau tidak.⁸ Interaksi faktor VIII dengan VWF merupakan faktor yang meningkatkan waktu paruh faktor VIII dalam sirkulasi.¹¹ Selain itu, adanya VWF dalam produk yang berasal dari plasma dapat menurunkan imunogenisitas via *epitope masking* dan melindungi faktor VIII dari endositosis oleh *antigen-presenting cells*.¹²

Pada produk faktor VIII rekombinan generasi pertama, terdapat protein manusia atau hewan dalam proses pembuatannya dan *human albumin* yang ditambahkan pada produk akhir.^{10,13} Produk faktor VIII rekombinan generasi berikutnya telah dilakukan

Tabel 1. Klasifikasi klinis hemofilia⁷

Derajat	Kadar Faktor Pembekuan	Episode Perdarahan
Ringan	5-40 IU/dL atau 5-< 40% dari normal	Perdarahan spontan dalam sendi atau otot
Sedang	1-5 IU/dL atau 1-5% dari normal	Sering terjadi perdarahan spontan; perdarahan memanjang dengan trauma minor atau pembedahan
Berat	< 1 IU/dL atau < 1% dari normal	Perdarahan berat dengan trauma mayor atau pembedahan; jarang terjadi perdarahan spontan

Tabel 2. Jenis produk terapi pengganti⁸

Jenis Produk	Keterangan
Hemofilia A	
<i>Intermediate-purity plasma-derived FVIII concentrate</i>	Purifikasi kriopresipitat melalui presipitasi multipel; inaktivasi virus <i>single-step</i>
<i>High-purity plasma-derived FVIII concentrate</i>	Purifikasi melalui pertukaran ion, ligan heparin atau kromatografi antibodi monoklonal; inaktivasi virus <i>single-</i> atau <i>double-step</i>
<i>Full-length recombinant FVIII concentrate</i>	Dari <i>BHK-cultured cell</i> dengan adanya <i>human albumin serum</i> , distabilkan dengan <i>trehalose</i> ; inaktivasi virus SD
<i>B-domain deleted recombinant FVIII concentrate</i>	Dari <i>CHO-cultured cell</i> tanpa adanya <i>human albumin serum</i> , distabilkan dengan <i>trehalose</i> ; inaktivasi virus SD
	Dari <i>CHO-cultured cell</i> tanpa adanya <i>human albumin serum</i> dan protein hewan; inaktivasi virus SD dan nanofiltrasi
Hemofilia B	
<i>High-purity plasma-derived FIX concentrate</i>	Purifikasi melalui imunoafinitas atau pertukaran ion plus kromatografi ligan karbohidrat atau heparin; inaktivasi virus <i>single-</i> atau <i>double-step</i>
<i>Recombinant FIX concentrate</i>	Dari <i>CHO-cultured cell</i> , tanpa <i>human albumin serum</i> ; nanofiltrasi
Hemofilia dengan penghambat (<i>by-passing agent</i>)	
APCC	<i>Plasma-derived</i> ; <i>batch controlled surface activation of prothrombin complex</i> ; inaktivasi virus <i>vapour heat</i>
rFVIIa	Dari <i>BHK-cultured cell</i> ; autoaktivasi FVII selama purifikasi kromatografi; inaktivasi virus SD

Tabel 3. Produk faktor VIII dari plasma¹¹

Generasi	Produk	Faktor VIII	Teknologi	Waktu Paruh
<i>Plasma-derived</i>	<i>Antihemophilic factor</i>	<i>Full length</i>	<i>Pooled human plasma</i>	14,8-17,5 jam
<i>Plasma-derived/VWF complex</i>	<i>Antihemophilic factor/VWF complex</i>	<i>Full length with VWF</i>	<i>Pooled human plasma</i>	12,2-17,9 jam



ANALISIS



pemurnian dan tidak mengandung konstituen manusia.^{10,13} (Tabel 4)

Terapi Pengganti Faktor IX

Sejak terapi konsentrat faktor IX yang berasal dari plasma dikenalkan pada tahun 1992, terapi ini telah memperbaiki kualitas hidup dan harapan hidup pasien hemofilia B karena prosedur pembedahan dapat dilakukan dengan aman dan adanya implementasi terapi profilaksis.¹⁴ Telah terdapat beberapa produk faktor IX yang berasal dari plasma.¹⁴ Namun, walaupun sudah ada perbaikan terkait keamanan produk dalam 20 tahun terakhir dengan inaktivasi virus multipel dan langkah purifikasi, masih terdapat *concern* mengenai prion dan virus *non-capsulated*.¹⁴ Oleh karena itu, dikembangkan produk faktor

IX rekombinan.¹⁴ Produk faktor IX dari plasma yang tersedia adalah seperti pada Tabel 5.¹⁴

Kloning gen faktor IX pada tahun 1982 telah menghasilkan produk konsentrat faktor IX rekombinan.¹⁴ Produk rekombinan dihasilkan tanpa protein hewan atau manusia (termasuk albumin) dalam media kultur ataupun produk akhir, sehingga dikatakan aman dari risiko infeksi.¹⁴

Terapi Pengganti Non-Faktor

Terapi pengganti non-faktor yang pertama tersedia adalah *emicizumab*.^{16,17} Produk ini termasuk antibodi monoklonal bispesifik *humanized* yang diberikan secara subkutan dan didesain untuk menyerupai aktivitas kofaktor faktor VIII *activated*.^{16,17} Produk ini

telah disetujui di Amerika dan Jepang untuk profilaksis rutin episode perdarahan pasien hemofilia A dengan atau tanpa penghambat, sedangkan di Eropa untuk profilaksis rutin episode perdarahan pada pasien hemofilia A dengan penghambat atau hemofilia A berat tanpa penghambat.^{16,17}

Emicizumab memperantarai faktor IX dan faktor X *activated* yang sebanding dengan faktor VIII *activated*, sehingga mengembalikan fungsi faktor VIII *activated* (yang diperlukan untuk hemostasis yang efektif) yang hilang.^{16,17} Dalam uji klinik fase III, profilaksis *emicizumab* menurunkan angka perdarahan tahunan secara bermakna dibandingkan tanpa profilaksis pada pasien remaja dan dewasa dengan hemofilia A dengan atau tanpa penghambat,

Tabel 4. Produk faktor VIII rekombinan¹¹

Generasi	Produk	Faktor VIII	Teknologi	Waktu Paruh	Persetujuan US FDA
Pertama	<i>Antihemophilic recombinant factor</i>	<i>Full length</i>	<i>BSA in culture dan human albumin sebagai stabilizer</i>	14,6 ± 4,9 jam	Desember 1992
Kedua	rFVIII-FS	<i>Full length</i>	<i>Human plasma protein solution in culture</i>	13,74 jam	Juni 2000
Kedua	<i>Moroctocog alfa</i>	BDD	<i>Human plasma protein solution in culture</i>	14,5 ± 5,3 jam	Maret 2000
Ketiga	<i>Antihemophilic recombinant factor</i>	<i>Full length</i>	Tidak ditambahkan protein manusia atau hewan	12-14,2 jam	Juli 2003
Ketiga	<i>Moroctocog alfa, turoctocog alfa</i>	BDD	Tidak ditambahkan protein manusia atau hewan	10,8-12 jam	Februari 2008, Oktober 2013
Ketiga EHL	<i>Octocog alfa pegol</i>	<i>BDD-PEGylated</i>	<i>PEGylation to parent drug</i>	14,69 ± 3,79 jam	Desember 2016
Ketiga EHL	rFVIII-SC	<i>EHL single chain</i>	Tidak ditambahkan protein manusia atau hewan	14,2 jam	Mei 2016
Keempat	<i>Simoctocog alfa</i>	BDD	<i>HEK cells untuk human glycosylation</i>	17,1 ± 11,2 jam	September 2015
Keempat EHL	rFVIII-Fc	BDD-rFVIII-Fc	<i>HEK cells untuk human glycosylation</i>	19,7 ± 2,3 jam	Juni 2014

Tabel 5. Produk faktor IX dari plasma¹⁴

Brand name	Company	Source	Fractionation	Viral Inactivation	Specific activity (IU/mg)
Aimafix®	Kedrion	Plasma	Anion exchange. DEAE Sephadex®/Sepha rose®, and heparin affinity chromatography	TNBP/polysorbate 80; dry heat 100°C for 30 minutes; nanofiltration. 35 + 15 nm	>100
AlphaNine® SD	Grifols	Plasma	Dual polysaccharide ligand affinity chromatography	S/D; TNBP/polysorbate 80; nanofiltration	210
Berinin® P	CSL Behring	Plasma	DEAE Sephadex and heparin affinity chromatography	Pasteurization at 60°C for 10 hours	146
Betafactr®	LFB	Plasma	Ion exchange and affinity chromatography	TNBP/polysorbate 80; nanofiltration 15 nm	110
Factor IX Grifols®	Grifols	Plasma	Precipitation and multiple chromatography	S/D; nanofiltration, 15 nm	>150
Haemonine®	Biotest	Plasma	Anion exchange, immunoaffinity, and hydrophobic interaction chromatography	TNBP/polysorbate 80; nanofiltration 15 nm	>70
Hemo-B-RAAS	Shanghai RAAS	Plasma	Ion exchange and affinity chromatography	S/D; dry heat; nanofiltration	>50
Immunrne®	Baxter BioScience	Plasma	Ion exchange and hydrophobic interaction chromatography	Polysorbate 80: vapor heating. 60°C for 10 hours, 190 mbar. then 80°C for 1 hour. 375 mbar	~100
Mononine®	CSL Behring	Plasma	Immunoaffinity chromatography	Sodium thiocyanate; ultrafiltration	>190
Nanotiv®	Octapharma	Plasma	Ion exchange and affinity chromatography	TNBP/Triton® x 100; nanofiltration	>150
Nonafact®	Sanquin	Plasma	Immunoaffinity and hydrophobic interaction chromatography	TNBP/polysorbate 80; nanofiltration 15 nm	≥200
Octanine F®	Octapharma	Plasma	Ion exchange and affinity chromatography	TNBP/polysorbate 80; nanofiltration	>120
Replenine®-VF	Bio products laboratory	Plasma	Metal chelate chromatography	S/D; nanofiltration, 15nm	200
TBSF FIX	CSL biotherapies	Plasma	Ion exchange and heparin affinity chromatography	TNBP/polysorbate 80; nanofiltration	>50



ANALISIS



dan mencegah atau menurunkan perdarahan pada pasien anak hemofilia A dengan atau tanpa penghambat.^{16,17} Produk ini memiliki bermanfaat dalam hal kualitas hidup dan status kesehatan, dan umumnya dapat ditoleransi dengan baik.¹⁶⁻¹⁷ Kenyamanan, *emicizumab* telah diteliti dalam pemberiannya setiap minggu, 2 minggu, atau 4 minggu.¹⁶⁻¹⁷ *Emicizumab* sudah direkomendasikan dalam panduan WFH sebagai terapi profilaksis pasien hemofilia A dan tidak ditujukan untuk terapi episode perdarahan akut.⁷

Terapi Profilaksis

Terapi profilaksis pada hemofilia didefinisikan sebagai pemberian terapi pengganti faktor untuk mencegah perdarahan terutama perdarahan sendi yang dapat mengakibatkan artropati dan kecacatan, dan biasanya merujuk pada regimen rutin dan kontinu.^{7,8} Terapi profilaksis bertujuan agar pasien hemofilia dapat melakukan sebagian besar aktivitas fisik dan sosial (di rumah, sekolah, tempat kerja, komunitas) yang serupa dengan populasi normal.^{7,8}

Terapi profilaksis terbagi menjadi profilaksis kontinu dan intermiten (periodik).^{2,7,18} Profilaksis kontinu adalah terapi kontinu secara rutin yang dimulai.¹⁸

- Saat belum terdokumentasi penyakit sendi, ditentukan dengan pemeriksaan fisik dan/atau pencitraan, dan dimulai sebelum perdarahan sendi besar kedua secara klinis dan usia 3 tahun (profilaksis primer).
- Setelah dua atau lebih perdarahan sendi besar dan sebelum *onset* penyakit sendi yang ditentukan oleh pemeriksaan fisik dan pencitraan (profilaksis sekunder).
- Setelah *onset* penyakit sendi yang ditentukan oleh pemeriksaan fisik dan radiografi sendi yang terkena.

Profilaksis intermiten (periodik) adalah terapi untuk mencegah perdarahan selama periode tidak lebih dari 45 minggu dalam setahun.¹⁸

Istilah lain adalah terapi *on-demand* atau episodik.^{7,8} Terapi ini didefinisikan sebagai terapi yang diberikan saat perdarahan.^{7,8} Terapi episodik, terlepas dari dosis, dapat menurunkan rasa nyeri dan gangguan pada individu yang mengalami perdarahan, namun tidak mengubah profil perdarahan secara bermakna.⁷ Dengan demikian, penggunaan terapi profilaksis selalu lebih direkomendasikan dibandingkan terapi episodik.⁷ Terapi profilaksis menjadi terapi standar pasien hemofilia berat karena mencegah kerusakan sendi, menurunkan frekuensi perdarahan sendi dan lainnya, dan memperbaiki kualitas hidup.¹⁴

Produk Terapi Pengganti Faktor dan Terbentuknya Penghambat

Sekitar 30% pasien hemofilia A berat menghasilkan antibodi terhadap faktor VIII yang diberikan, khususnya selama 20-50 hari pertama pajanan.⁸ Kejadian ini lebih rendah pada pasien hemofilia B berat (sekitar 5%).⁸ Terbentuknya penghambat masih merupakan komplikasi paling serius dan menjadi tantangan untuk terapi hemofilia karena terapi standar berupa terapi profilaksis menjadi tidak dapat diberikan.⁸ Pasien dengan penghambat lebih sering mengalami morbiditas dan mortalitas serta kualitas hidup lebih rendah terkait dengan status ortopedik dibandingkan pasien tanpa penghambat.⁸

Faktor risiko terbentuknya penghambat dapat terkait dengan.¹⁹⁻²⁴

- Pasien (genetik, etnis, atau sistem imun) Mutasi faktor VIII merupakan faktor risiko utama terbentuknya penghambat yang predominan pada pasien yang penyakitnya berat.¹⁹⁻²⁴ Beberapa defek gen yang meningkatkan risiko terbentuknya penghambat faktor VIII/IX telah teridentifikasi.¹⁹⁻²⁴ Beberapa mutasi (disebut *null mutation*) mengakibatkan defek molekuler berat dengan kegagalan sintesis protein faktor VIII atau faktor IX.¹⁹⁻²⁴ Selain mutasi, polimorfisme gen respons

imun, termasuk gen yang mengkode sistem *major histocompatibility complex* (MHC) kelas II, TNF- α , IL-10, dan CTLA-4 termasuk faktor yang berperan dalam risiko terbentuknya penghambat.¹⁹⁻²⁴ Ras Afrika-Amerika berisiko lebih tinggi dibandingkan Kaukasia pada hemofilia A (orang kulit hitam 2 kali lebih berisiko dibandingkan orang kulit putih).¹⁹⁻²⁴

- Terapi (jenis produk, pajanan terhadap faktor VIII/IX saat usia terapi pertama, durasi, dan intensitas terapi) Kejadian penghambat pada produk faktor VIII dari plasma berkisar 0-12%, sedangkan produk faktor VIII rekombinan berkisar 36-38,7% pada pasien yang belum pernah diterapi sebelumnya.¹⁹⁻²⁴ Suatu studi menunjukkan bahwa kejadian penghambat adalah 14,3% dengan faktor VIII plasma dan 27,4% dengan faktor VIII rekombinan.¹⁹ Terapi pengganti pertama pada usia dini meningkatkan risiko terbentuknya penghambat, sebagian besar penghambat dijumpai pada hemofilia berat usia 1-2 tahun setelah 9-12 kali terapi.¹⁹⁻²⁴ Dalam kaitannya dengan intensitas terapi, periode terapi intensif meningkatkan risiko terbentuknya penghambat.¹⁹⁻²⁴ Risiko terbentuknya penghambat paling sering terpantau dalam 50 hari pertama pajanan terhadap faktor VIII, risiko berikutnya menurun setelah terapi 200 hari.¹⁹⁻²⁴
- Diagnostik (jenis dan sensitivitas pemeriksaan untuk deteksi penghambat, frekuensi pemeriksaan penghambat) Pemeriksaan standar untuk mengukur penghambat faktor VIII adalah *Bethesda assay*, tetapi limitasi pemeriksaan ini adalah tidak dapat mendeteksi antibodi yang kadarnya rendah dan *non-neutralizing antibody*.¹⁹

Manifestasi klinis pasien dengan penghambat secara umum ditandai dengan makin

Tabel 6. Produk faktor IX rekombinan^{7,15}

Generasi	Produk	Teknologi	Waktu Paruh
Ketiga	<i>Nonacog alfa</i>	Tidak ada	16-19 jam
Ketiga	<i>Trenonacog alfa</i>	Tidak ada	24 jam
Ketiga	<i>Nonacog gamma</i>	Tidak ada	23-26 jam
Ketiga	<i>Eftrenonacog alfa</i>	Rekombinan FIX fused to Fc portion of IgG1	54-90 jam
Ketiga	<i>Albutrepenonacog alfa</i>	Recombinant fusion protein linking FIX to albumin	104 jam
Ketiga	<i>Nonacog beta pegol</i>	Recombinant FIX with site-directed 40kDa pegylation	114,9 jam



ANALISIS



Tabel 7. Perbandingan rFVIIa dan aPCC²³

	Recombinant fVIIa	aPCC
Contents	fVIIa	fil, fiX, and fX and fVIIa and fXa
Mechanism of action	Active fX on the platelet surface	Action of fXa and fil
Half-life	2-3 h	8-12 h
Infusion volume*	5 mL	~90 mL
Bleeding treatment ⁴⁴		
Dose/frequency	90-120 µg/kg every 2-3 h (or 270 µg/kg X 1)	50-400 U/kg Every 8-12 h
Efficacy	~80%	~80%
Prophylaxis ^{24,26}		
Dose/frequency	90 or 270 µg/kg/d	85 u/kg 3 times/wk
Efficacy	45%-59% reduction in bleeding frequency	62% overall reduction in bleeding frequency†

*Based on a 50 kg person receiving 5mg of rFVIIa or 4000 U of aPCC

†An 84% reduction in the group of patients with good response and 28% reduction in group of patients with poor response

Tabel 8. Protokol ITI untuk hemofilia A dengan penghambat²²

Bonn protocol ²²	Malmo protocol ²³	Van Crevel ⁷³
fVIII 100 U/kg BID	Immunoabsorption using	Factor VIII 25-50 IU/kg
FEIBA 100 U/kg BID	Protein A column if inhibitor titer > 10 BU/mL Cyclophosphamide 12-15 mg/kg IV daily x 2 days then 2-3 mg/kg PO daily x 8-10 days FVIII is given to achieve a 40%-100% fVIII level followed by fVIII infusion every 8-12 hours to achieve 30%-80% level IVIG 2.5-5 g IV immediately after the first fVIII infusion followed by 0.4 g/kg daily days 4-8	BID for 1-2 weeks, then 25 IU/kg every other day

seringnya pasien memerlukan terapi pengganti, makin sering mengalami episode perdarahan, dan mengalami komplikasi.²⁰ Penghambat menyebabkan terapi hemofilia makin sulit, sehingga penghambat dapat dipikirkan bila timbul perdarahan yang sulit ditangani dengan terapi biasa, terutama pada pasien hemofilia berat.²⁰ Titer penghambat kurang dari 5 BU/mL dikatakan rendah, sedangkan titer penghambat lebih dari atau sama dengan 5 BU/mL dikatakan tinggi.²² Titer penghambat yang rendah dijumpai pada 25-50% dari penghambat yang terpantau dan sekitar 10%-nya bersifat sementara, menghilang dalam hitungan bulan sampai tahun walaupun terapi faktor VIII dilanjutkan.²²

Terapi pasien hemofilia dengan penghambat meliputi penanganan perdarahan akut dan *immune tolerance induction* (ITI).²²⁻²⁴ Terapi perdarahan yang sedang berlangsung antara lain konsentrat faktor VIII *high-purity*, konsentrat *porcine* faktor VIII, *prothrombin complex concentrates* (PCCs), dan *activated prothrombin complex concentrates* (aPCCs), *recombinant* faktor VIIa (rFVIIa).^{20,23,24} aPCC dan

rFVIIa (*bypassing agents*) menunjukkan efikasi hemostasis sekitar 80% pada pasien dengan penghambat dengan kejadian tromboemboli sangat jarang.²⁴ Studi lainnya menunjukkan efikasi sebesar 80,9% dan 78,7% dengan aPCC dan rFVIIa 6 jam setelah perdarahan sendi pada pasien hemofilia A dengan penghambat dan episode perdarahan.²⁴ Perbandingan antara aPCC dan rFVIIa dapat dilihat dalam tabel 7.²³

ITI dilakukan untuk eradikasi penghambat jangka panjang.²² ITI terlihat kurang efektif untuk eradikasi penghambat pada pasien hemofilia B dan data *the International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) Registry* menunjukkan bahwa 38% pasien mengalami sindrom nefrotik selama ITI.^{21,24} Protokol ITI untuk hemofilia A dengan penghambat adalah seperti pada Tabel 8.²²

Pemilihan Terapi Pengganti Faktor

Saat ini tersedia berbagai terapi pengganti faktor dengan efikasi dan profil keamanan yang sebanding.²⁵ Secara umum, keputusan untuk memilih atau mengganti terapi

(rekombinan atau dari plasma) harus berdasarkan pertimbangan medis dan klinis, dan disesuaikan berdasarkan individu.²⁵ Pada banyak negara, biaya terapi produk rekombinan hampir 2 kali lebih tinggi dibandingkan produk plasma, sehingga menjadi salah satu pertimbangan.²⁵ Pertimbangan lainnya, produk plasma sebaiknya diberikan pada pasien yang belum pernah diterapi mengingat hasil studi SIPPET menunjukkan bahwa terbentuknya penghambat lebih rendah 50% dengan produk plasma dibandingkan produk rekombinan pada pasien yang belum pernah diterapi.²⁵⁻²⁶ Tujuannya adalah untuk membatasi terbentuknya penghambat pada pasien hemofilia.²⁶ Selain itu, produk plasma lebih terpilih pada pasien yang sudah ada penghambat.²⁶ Produk plasma digunakan untuk melakukan ITI.²⁶ Yang menjadi perhatian adalah produk plasma mengandung VWF meningkatkan risiko trombosis khususnya jika diberikan dalam dosis tinggi atau sebelum prosedur bedah.²⁶ Risiko ini terutama pada pasien anak karena volume darahnya lebih rendah dibandingkan dewasa; atau pada pasien lanjut usia yang mungkin memiliki penyakit kardiovaskular, sehingga lebih berisiko trombosis.²⁶ Produk rekombinan yang tidak mengandung protein hewan atau manusia memiliki keunggulan menurunkan risiko infeksi yang ditularkan oleh hewan atau manusia.²⁵

Simpulan

Hemofilia adalah gangguan perdarahan kongenital yang disebabkan defisiensi faktor VIII (hemofilia A) atau faktor IX (hemofilia B) akibat mutasi gen F8 dan F9 pada lengan panjang kromosom X. Terapi standar hemofilia adalah terapi profilaksis mencegah perdarahan terutama perdarahan sendi yang dapat mengakibatkan artropati dan kecacatan, biasanya merujuk pada regimen rutin dan kontinu. Mengingat efikasi dan profil keamanan yang sebanding antara produk plasma dan rekombinan, pemilihan terapi didasarkan pada pertimbangan medis dan klinis, dan disesuaikan individu. Pada pasien hemofilia dengan penghambat, terapi meliputi penanganan perdarahan akut dengan *bypassing agent* (aPCC, rFVIIa) dan *immune tolerance induction* (ITI).

DAFTAR PUSTAKA:

1. Nikisha GN, Menezes GA. Hemophilia and its treatment: Brief review. *Int J Pharm Sci Rev Res.* 2014;26(1):277-83.



ANALYSIS



2. Moore CD. Haemophilia review. *US Pharm.* 2017;42(3) (Specialty&Oncology suppl):24-7.
3. Zimmerman B, Valentino LA. Hemophilia: In Review. *Pediatrics in Review* 2017;34(7):289-95.
4. Report on the Annual Global Survey 2018. World Federation of Hemophilia [Internet]. 2019 [cited 2020 Oct 12]. Available from: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1731.pdf>
5. Stonebraker JS, Bolton-Maggs PHB, Brooker M, Evatt B, Iorio A, Makris M, et al. The World Federation of Hemophilia Annual Global Survey 1999-2018. *Haemophilia* 2020;26:591-600.
6. Kizilocak H, Young G. Diagnosis and treatment of hemophilia. *Clin Advances Hematol Oncol* 2019;17(6):344-51.
7. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH guidelines for the management of hemophilia, 3rd ed. *Haemophilia* 2020 doi: 10.1111/hae.14046.
8. Coppola A, Di Capua M, Dario MN, Minno D, Di Palo M, Marrone E, et al. Treatment of hemophilia: A review of current advances and ongoing issues. *J Blood Medicine* 2010;1:183-95.
9. Fijnvandraat K, Cnossen MH, Leebeek FWG, Peters M. Diagnosis and management of haemophilia. *BMJ* 2012;344:e2707.
10. Ljung RCR. Prevention and management of bleeding episodes in children with hemophilia. *Pediatric Drugs* 2018;20:455-64.
11. Lieuw K. Many factor VIII products available in the treatment of hemophilia A: An embarrassment of riches? *J Blood Medicine* 2017;8:67-73.
12. Mannucci PM, Mancuso ME, Santagostino E. How we choose factor VIII to treat hemophilia. *Blood* 2012;119(18):4108-14.
13. Santagostino E. A new recombinant factor VIII: From genetics to clinical use. *Drug, Design, Development and Therapy* 2014;8:2507-15.
14. Franchini M, Frattini F, Crestani S, Sissa C, Bonfanti C. Treatment of hemophilia B: Focus on recombinant factor IX. *Biologics: Target and Therapy* 2013;7:33-8.
15. Barton CA, Bierman J. Factor products. *PSAP 2018 Book 2* [Internet]. 2018 [cited 2020 Oct 23]. Available from:
16. Blair HA. Emicizumab: A review in haemophilia A. *Drugs* 2019 doi: 10.1007/s40265-019-01200-2.
17. Rodríguez-Merchan EC, Valentino LA. Emicizumab: Review of the literature and critical appraisal. *Haemophilia* 2019 doi: 10.1111/hae.13641.
18. Morfini M, Coppola A, Franchini M, Di Minno G. Clinical use of factor VIII and factor IX concentrates. *Blood Transfus.* 2013;11Suppl4:s55-63.
19. Owaidah TM. Hemophilia inhibitors prevalence, causes and diagnosis. *IntechOpen* [Internet]. 2012 March 30 [cited 2020 Oct 27]. Available from: <https://www.intechopen.com/books/hemophilia/hemophilia-inhibitors-prevalence-and-diagnosis>
20. Yantie VK, K Ariawati. Inhibitor pada hemofilia. *Medicina* 2012;43:31-6.
21. Rocino A, Franchini M, Coppola A. Treatment and prevention of bleeds in haemophilia patients with inhibitors to factor VIII/IX. *J Clin Med.* 2017;6:46.
22. Kempton CL, White II GC. How we treat a hemophilia A patient with a factor VIII inhibitor. *Blood* 2009;113:11-7.
23. Kempton CL, Meeks SL. Toward optimal therapy for inhibitors in hemophilia. *Blood* 2014;124(23):3365-72.
24. Meeks SL, Batsuli G. Hemophilia and inhibitors: Current treatment options and potential new therapeutic approaches. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016;2016(1):657-62.
25. Liras A, Garcia-Trenchard R. Treatment for hemophilia: Recombinant versus plasma-derived coagulation factors – controversy and debate forever? An ethical medical challenge? *Expert Rev Hematol* 2013;6:489-92.
26. Dunn A, Young G. Plasma or recombinant products for hemophilia? *ASH Clinical News* [Internet]. 2018 Apr 17 [cited 2020 Oct 27]. Available from: <https://www.ashclinicalnews.org/spotlight/plasma-recombinant-products-hemophilia/>