

**Республиканский научно-практический центр  
детской онкологии, гематологии  
и иммунологии**

**Республика Беларусь**

**Минская область , деревня Боровляны**



ПРОФИЛАКТИКА КРОВОТЕЧЕНИЙ У ДЕТЕЙ  
С ГЕМОФИЛИИ А и В,  
ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ С ИНГИБИТОРНОЙ ФОРМОЙ  
ГЕМОФИЛИИ 2013-2015 г.

В.В. Дмитриев, Л.И. Волкова

24.04.2016

# **Дмитриев Вячеслав**

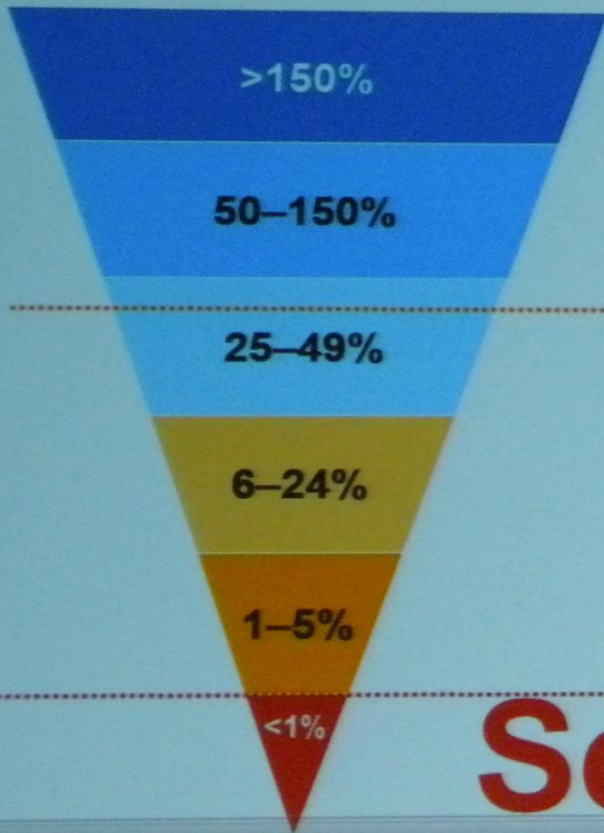
центр детской онкологии, гематологии и иммунологии,  
зав.лабораторией патологии гемостаза научного отдела

## **Информация для разрешения конфликта интересов в случае:**

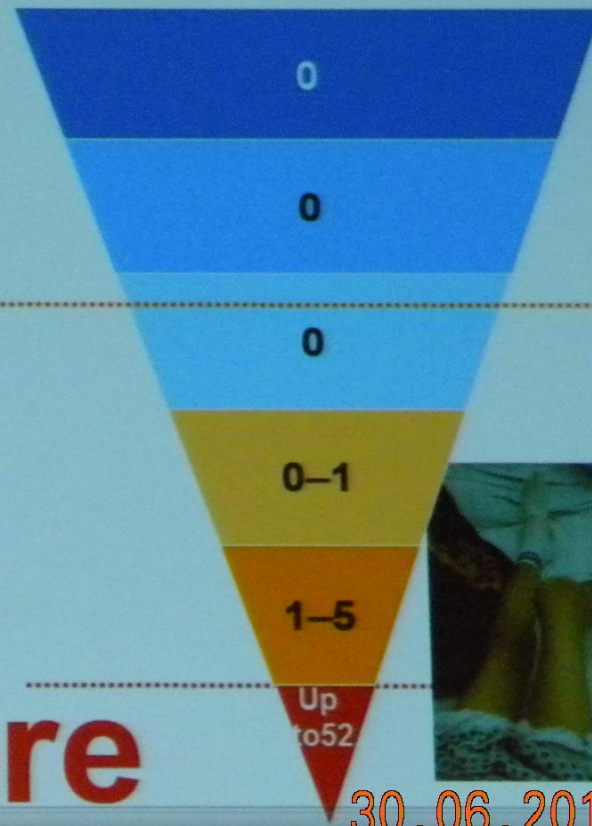
Сотрудничества с фирмами на условиях

- Научная поддержка - нет
- Участие в совместных исследованиях - нет
- Участие в руководстве корпорацией - нет
- Консультант - нет
- Получение гонора - нет
- Информационная поддержка - да

## Factor Level (%)



## Phenotype Bleeding Episodes/Year without Replacement



Mild

Moderate

# Severe



30.06.2013 17:42

## Общепринятые режимы профилактики кровотечений

### «стандартные дозы фактора VIII»

- Швеция, 25-40 МЕ/кг х 3 раза в неделю для поддержания остаточного уровня ФVIII > 1%
- Нидерланды, 20-40 МЕ/кг х 2 или 3 раза в неделю в зависимости от частоты кровотечений

### «Эскалационные режимы»

- Канада, старт > 1 года  
50 МЕ/кг х 1 раз в неделю (шаг 1)  
в случае кровотечения -  
эскалация 30 МЕ / кг х 2 раза в  
неделю (шаг 2), или  
25 МЕ/кг через день (шаг 3)

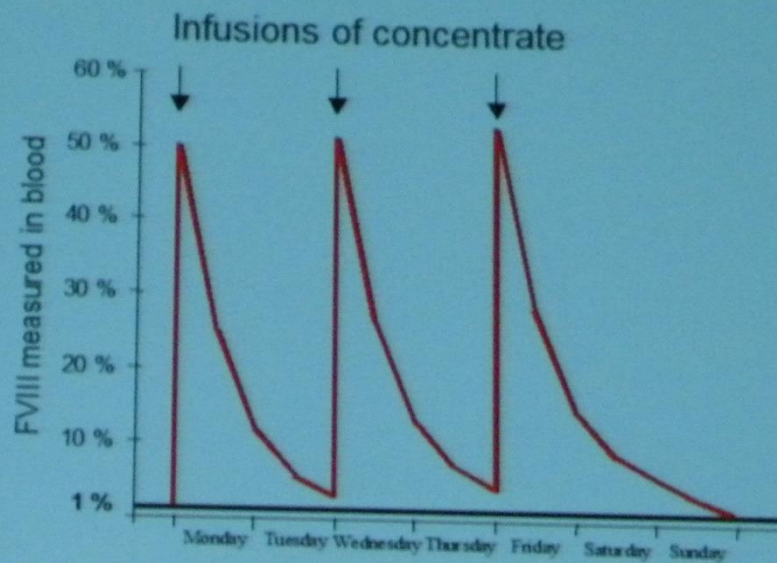
Nilsson I.M. J Int Med, 1992.

Van der Berg H. M. Br J Haematol. 2001.

Feldman B.N., Xang M.X. JTH 2006, 2009.

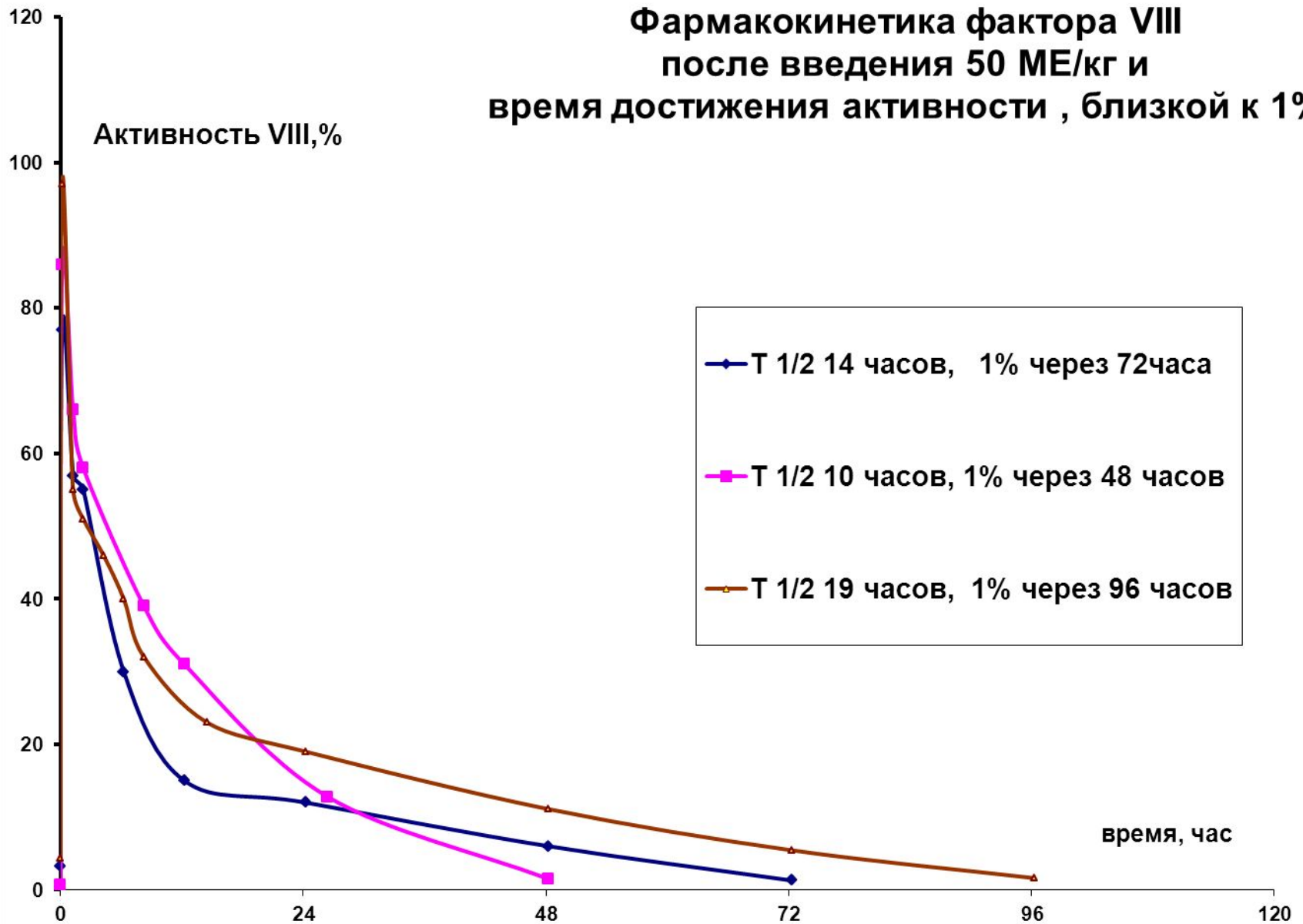
## Prophylactic Treatment of Haemophilia A: Current Principles

- Regular infusions of FVIII concentrates aim to convert severe into moderate ( $> 1\%$ )
- No consensus on optimal prophylaxis regimen
- Considering a recovery of 2, and a half-life of  $\sim 12$  hours for currently available FVIII concentrates, multiple infusions per week are needed



30.06.2013 17:43

# Фармакокинетика фактора VIII после введения 50 МЕ/кг и время достижения активности, близкой к 1%



# Monitoring inhibitor development in EUHASS

## Conclusions:

75 European centres, 4,25 years

- **Cumulative incidence in severe PUPs**

Haemophilia A = 26%

Haemophilia B = 7%

- **Incidence rate in severe PTPs**

Haemophilia A 1,5/ 1000 patient yrs

Haemophilia B 0,4/ 1000 patient yrs

**NO significant differences between concentrates**

**Datachecks are mandatory**

**Repeated analysis without overlap with RODIN study (-22 to 27%)**

13.05.2014 01:09



# Факторы риска

Генетическая  
мутация  
фактора VIII

Унаследован

Лечение

Другие  
причины

- тяжёлая форма гемофилии ( в отличии от средней и лёгкой формы)
- семейный анамнез ингибиторов
- раса и этническая принадлежность

- Интенсивность лечения
- Тип препарата фактора (плазматический или рекомбинант)
- Активация иммунной системы (операции, инфекции, вакцины)
- Другие лекарственные средства

- тип кровоизлияния
- возраст и момент первого введения фактора

у PUPs  
ингибитор  
ы  
встречают  
ся

$\leq 30\%$   
тяжелая форма  
гемофилии А  
  
< 5 лет

3 - 13%  
Среднетяжелая/  
лёгкая форма  
гемофилии А  
  
> 10 лет

1,5 - 3%  
тяжелая форма  
гемофилии В  
  
< 5 лет

## Влияние ингибиторов на течение заболевания:

Ухудшает  
качество  
жизни

Делает  
кровотечение  
трудно  
контролируемым

Увеличивает риск  
неконтролируемых  
кровотечений и  
риск осложнений

## **Признаками и симптомами появления ингибиторов считаются следующие:**

- После введения обычной дозы фактора кровотечение останавливается недостаточно быстро.
- Стандартное лечение становится всё менее и менее эффективным.
- Кровотечение всё труднее и труднее останавливать.
- Кровотечения появляются у пациентов на профилактике .



**Ингибиторы могут быть выявлены случайно  
на диспансерном обследовании**

1. Ранняя профилактика кровотечений  
снижает риск возникновения  
ингибиторной формы гемофилии



Высказана гипотеза:  
Ранняя профилактика  
кровотечений, начиная с  
11-12 месячного возраста  
ребенка, может  
предотвратить развитие  
артропатии

## Профилактика ингибиторной формы гемофилии

Впервые показана возможность ранней профилактики кровотечений и предотвращения ингибиторной формы гемофилии А и В путем введения **плазменного КФСК VIII (IX)** в дозе 25-30 МЕ/кг 1 раз в неделю детям, в том числе и ранее не получавшим препаратов крови, начиная с возраста 11-12 месяцев

# Профилактика ингибиторов путем введения КФСК VIII (IX)

в дозе 25 МЕ/кг 1 раз в неделю

Обязательным условием ранней первичной профилактики было:

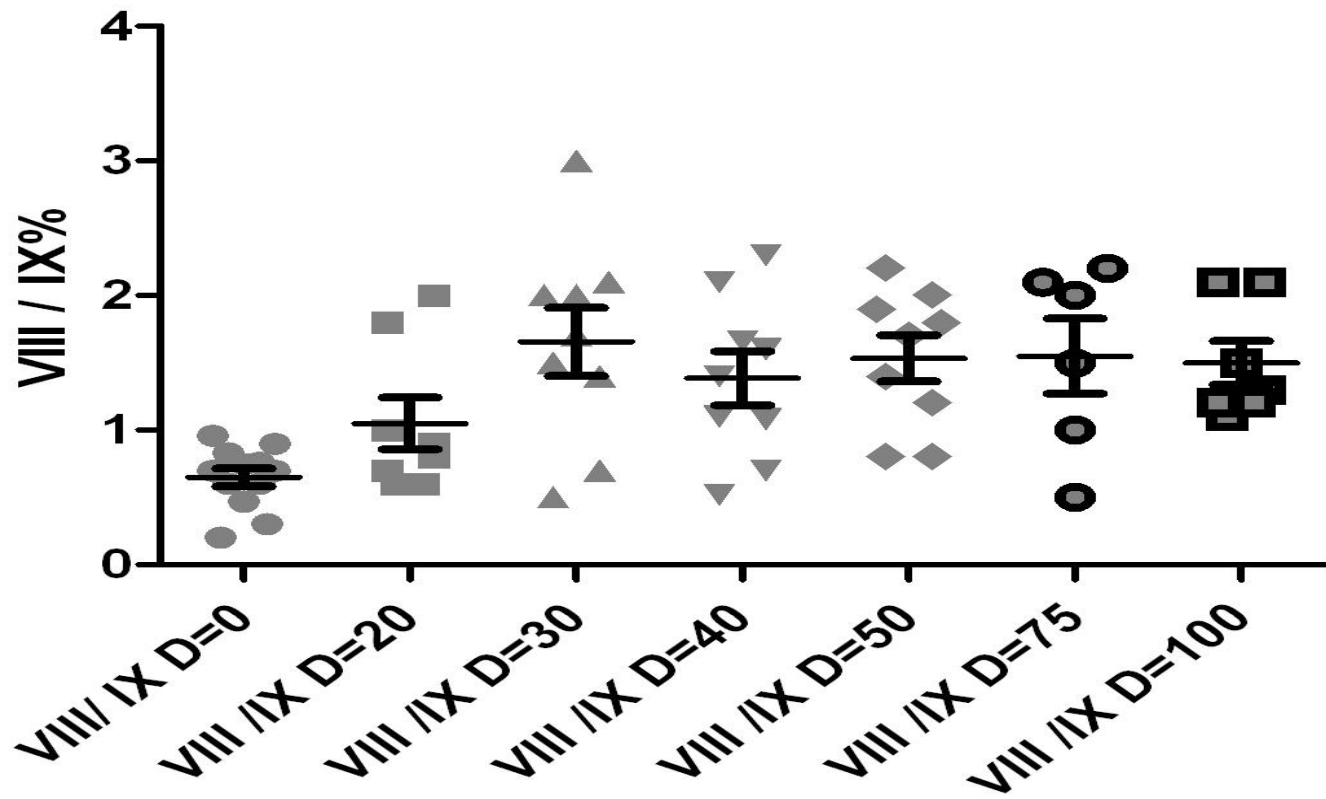
- 1) введение фактора VIII для профилактики, а не для остановки кровотечения;
- 2) отсутствие клинических признаков системного воспалительного ответа на инфекцию;
- 3) запрет на выполнение хирургических вмешательств в течение первых 50 дней введения;
- 4) запрет на внутримышечные инъекции, а также на вакцинацию в день профилактического введения фактора VIII.

Данное исследование основано на гипотезе о формировании иммунологической толерантности (переносимости) к вводимому фактору свертывания путем длительного (не менее 50 недель) введения малых доз (25-30 МЕ/кг) с кратностью 1 раз в неделю.



# Динамика остаточного уровня «дефицитного» фактора перед очередным введением каждые 7 дней

One-way analysis of variance  
**p=0.045 Me (25-75)%%**

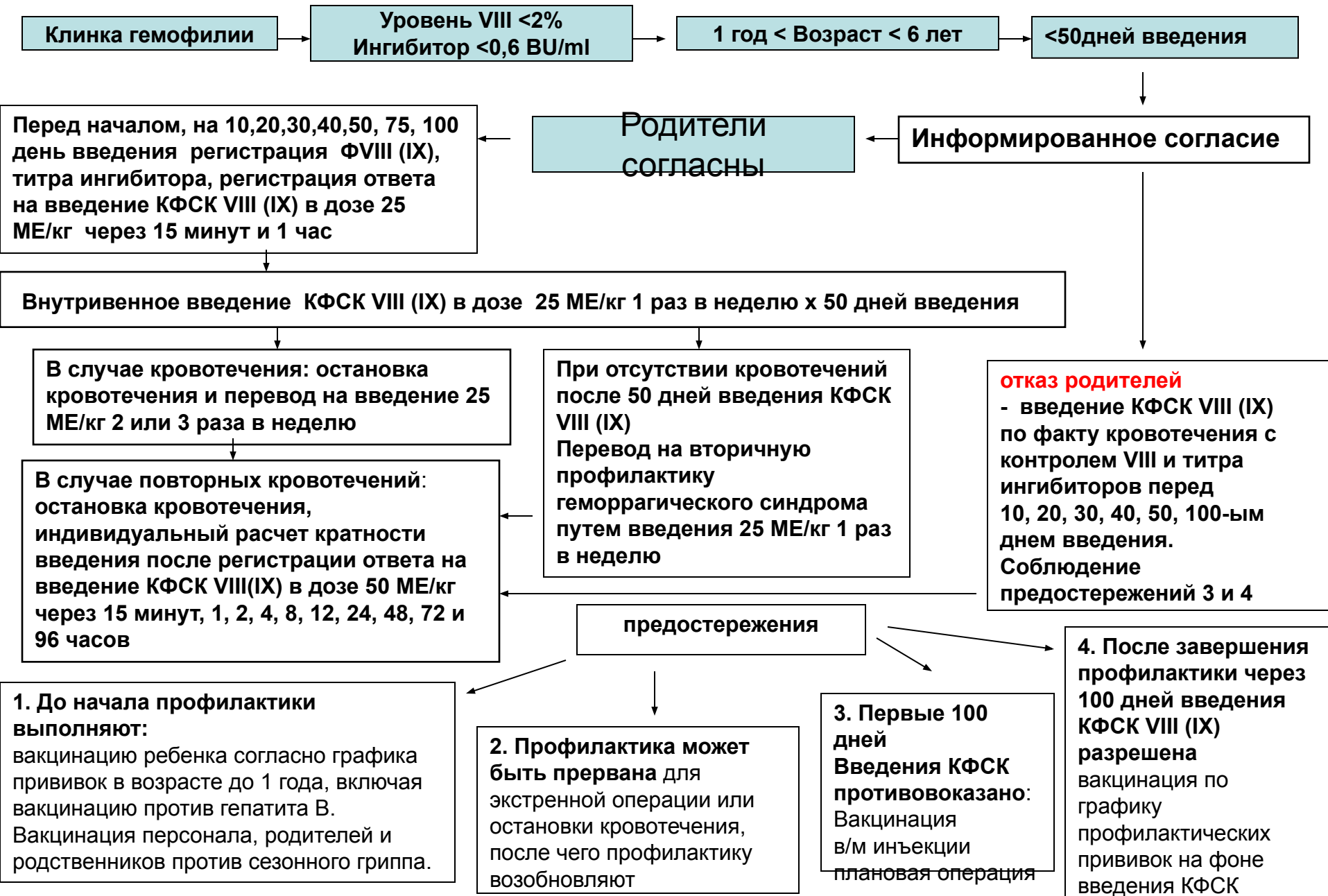


Дней введения профилактической дозы 25 ME/кг x 1 раз в неделю

# Что нового получили

- Лечение детей первых месяцев жизни в режиме профилактики путем введения плазменного КФСК VIII (IX) 25 МЕ/кг 1 раз в неделю позволило снизить вероятность развития ингибиторов на вводимый КФСК VIII (IX) у всех детей, включенных в исследование.
- Отсутствие гемorragических осложнений стало основанием для продолжения профилактического введения КФСК VIII (IX) в дозе 25-30 МЕ/кг 1 раз в неделю на протяжении следующего года в режиме **вторичной** профилактики кровотечений. Спонтанное кровотечение возникло 1 раз.
- Шанс избежать развития ингибиторной формы тяжелой гемофилии на фоне профилактики в 2 раза выше, по сравнению с детьми, не получавшими профилактику 25 МЕ/кг 1 раз в неделю.
- Определена тактика вакцинации при гемофилии А и В у **ранее не леченных** пациентов, **ранее не получавших КФСК VIII(IX)** – после завершения курса профилактики ингибиторной формы гемофилии, вакцинация может быть возобновлена после 100 дней введения КФСК. Внутримышечное введение вакцины возможно на фоне профилактического введения КФСК

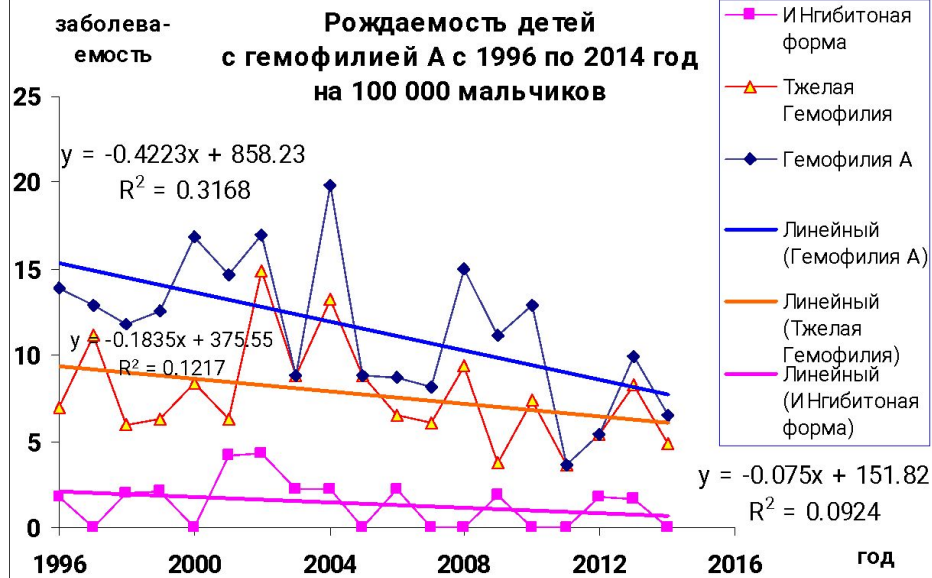
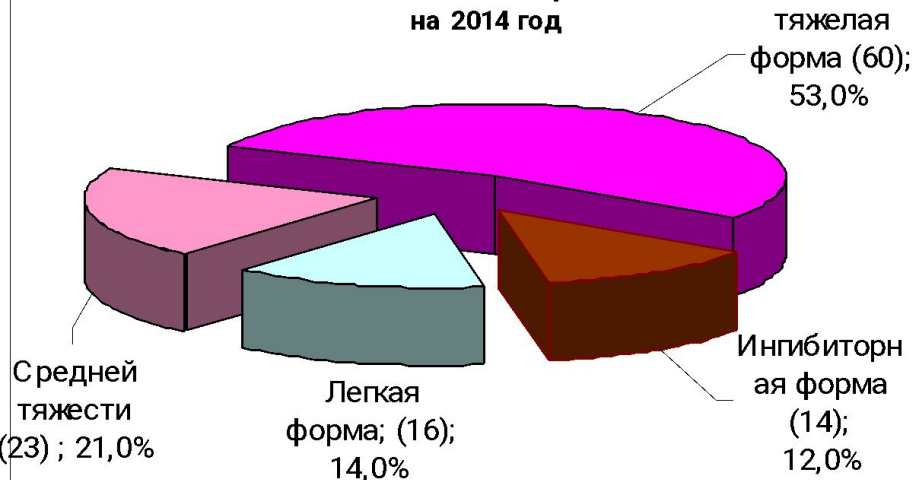
# АЛГОРИТМ ПРОФИЛАКТИКИ КРОВОТЕЧЕНИЙ ПРИ ГЕМОФИЛИИ



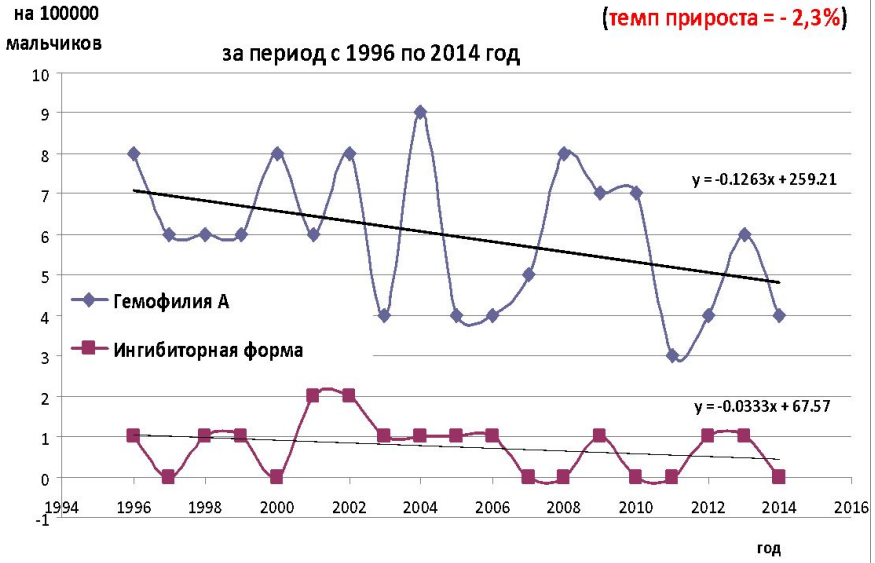
## 2. Лечение детей с ингибиторной формой гемофилии

# Риск развития ингибиторной формы гемофилии без профилактики в 2 раза выше

распределение 113 детей до 18 лет по тяжести заболевания "Гемофилия А" на 2014 год



Рождаемость детей с гемофилией А (темп прироста = -1,1%)  
 Заболеваемость ингибиторной формой гемофилии А (темп прироста = -2,3%)  
 за период с 1996 по 2014 год



Метод терапии пациентов с ингибиторной формой гемофилии:

- а) Профилактика кровотечений (АИКК – единственный в мире препарат, имеющий в Инструкции указание на длительную (более 3 мес.) профилактику)
- б) Лечение по факту кровотечения (АИКК или Эптаког альфа) в случае возникновения кровотечения с целью его купирования;
- с) Лечение, направленное на элиминацию (устранение) ингибитора, методом индукции иммунологической толерантности (ИИТ).

# Лечение детей с ингибиторной формой гемофилии

- **Остановка кровотечений по факту**
- «низкорреагирующие» пациенты с титром ингибиторов  $< 5,0$  БЕ/мл для остановки кровотечения вводят концентрат ФVIII 20-40МЕ/кг (гемофилия А), или концентрат фактора IX фактора (гемофилия В) из расчета 20-40 МЕ/кг на каждую единицу ингибитора (максимально до 200 МЕ/кг) плюс гемостатическая доза, соответственно (from С.К.Kasper, 1989). При отсутствии эффекта – лечение как высокорреагирующих пациентов
- «высокорреагирующие» пациенты –  
При повышении титра ингибитора более 5,0 БЕ/мл показано введение концентрата факторов с шунтирующим механизмом активации свертывания крови до остановки кровотечения
- **Гемофилия А**
- - (II, VIIa, X и IX) 100 МЕ/кг x 2 раза
- - (rVIIa) 90 мкг/кг каждые 3 часа
- **Гемофилия В**
- - (rVIIa) 90 мкг/кг каждые 3 часа
- **Поэтапный перевод на вторичную профилактику после проведения ИИТ**

# АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С ИНГИБИТОРНОЙ ФОРМОЙ ГЕМОФИЛИИ



Пациентам первых лет жизни, у которых ингибиторная форма врожденной гемофилии выявлена в течение первых 50 дней введения концентрата фактора свертывания крови VIII или IX, процедуру ИИТ проводят после снижения титра ингибиторов до уровня менее 5,0 Единиц Бетезда (BU/мл), но не позднее 2 лет после выявления ингибиторов в титре более 5,0 Единиц Бетезда. (смотри далее алгоритм индукции иммунологической толерантности)



ObsITI (2/2013)

## Participating Countries (n=26)

- Argentina (1)
- Belgium (1), Brazil (3)
- Canada (10), Columbia (6), Croatia (1), Czech Republic (2)
- Estonia (2)
- Finland (1), France (3)
- Germany (7)
- Kazakhstan (1), Lithuania (1)
- Italy (2)
- Mexico (24)
- Poland (1), Portugal (6)
- Romania (1), Russia (8)
- Saudi Arabia (2), Serbia (1), Slovakia (2), Slovenia (1), Spain (3)
- Turkey (1)
- Uruguay (1)



03.07.2013 11:21



ObsITI

## ITI with octanate®

▪ Since 2006, 176 patients from 65 centres in 22 countries have received ITI therapy

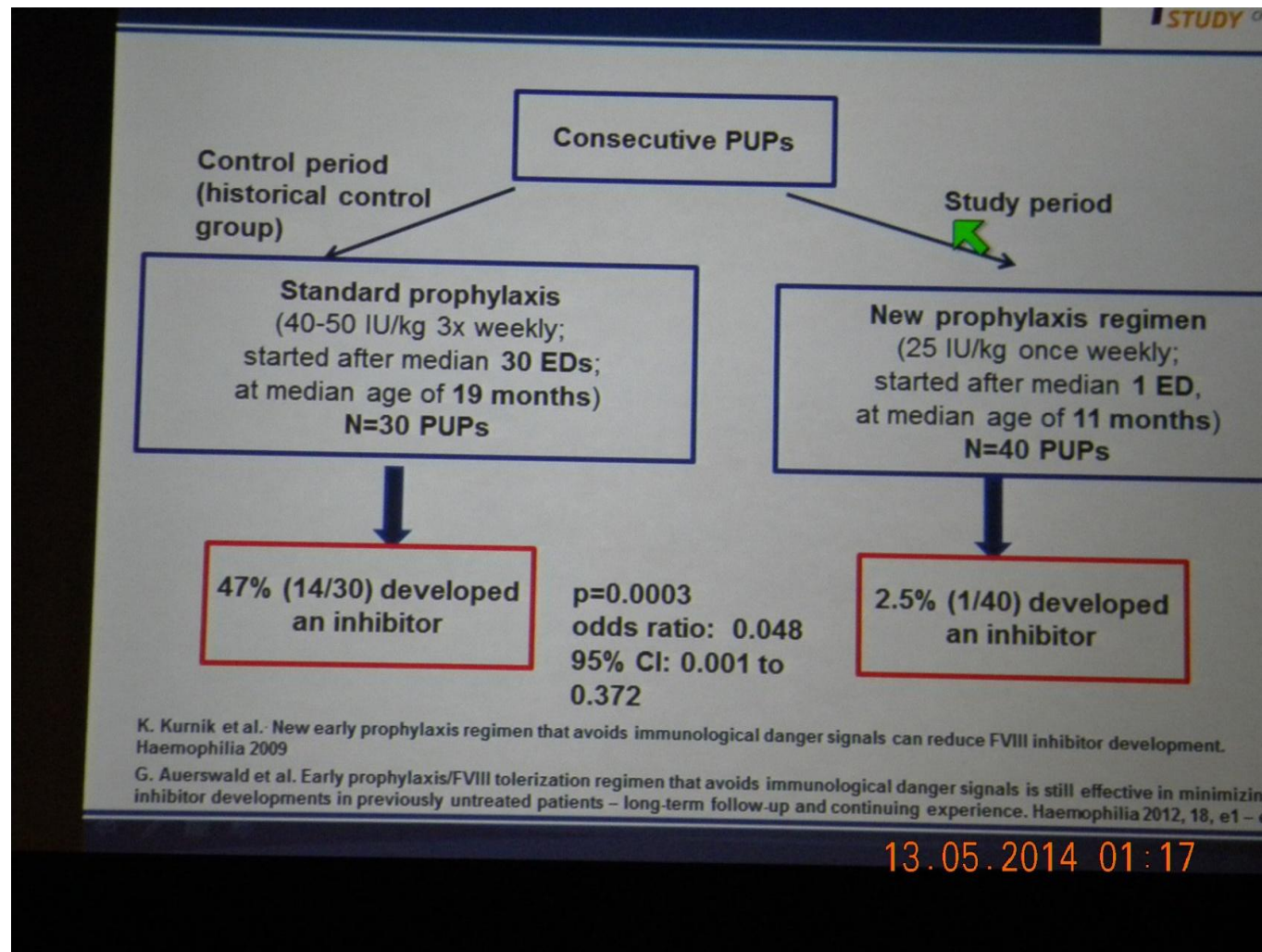
➤ 106 patients from 33 centers in 13 countries have been enrolled in the **ObsITI** study



Russia	(n=52) 30%
Colombia	(n=25) 14%
United Kingdom	(n=16) 9%
France	(n=17) 9%
Spain	(n=12) 6%
Germany	(n=9) 5%
Brazil	(n=7) 4%
Kazakhstan	(n=5) 3%
Belarus	(n=4) 2%
Slovakia	(n=4) 2%
Czech Rep.	(n=3) 2%
Estonia	(n=3) 2%
Portugal	(n=2) 1%
Slovenia	(n=2) 1%
Austria	(n=2) 1%
Croatia	(n=2) 1%
Finland	(n=2) 1%
Norway	(n=2) 1%
Azerbaijan	(n=1) 1%
Lithuania	(n=1) 1%
Poland	(n=1) 1%
Switzerland	(n=1) 1%
Uruguay	(n=1) 1%



- Благодарю за внимание



Описана попытка профилактики ингибиторной формы гемофилии А путем введения 25 МЕ/кг 1 раз в неделю rVIII (Адвейт)

При многоцентровой проверке ингибиторы возникли в 35% случаев.

## Incremental dosing- tailored prophylaxis

- Canada: start age 1-2 years. 50 IU/kg once weekly (step 1) escalating to 30 IU/kg twice weekly (step 2) and then 25 IU/kg every other day (step 3)
- Out of 56 patients (median FU: 4.7 years), 64% escalated at median age 4.1 years to step 2, only 31% escalated to step 3

Feldman BN, JTH 2006; Xang MX et al, JTH 2009

31/43



30.06.2013 18:01

## Common prophylaxis regimens

- Sweden (High dose)- FVIII 25-40 IU/kg thrice weekly aimed at trough FVIII > 1U/dL
- Netherlands (Low dose)- FVIII 20-40 IU/kg, twice or thrice weekly, aimed at spontaneous bleeding avoidance

Nilsson IM et al J Int Med 1992; Van Den Berg HM et al Br J Haematol 2001

50:52



30.06.2013 18:01