

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

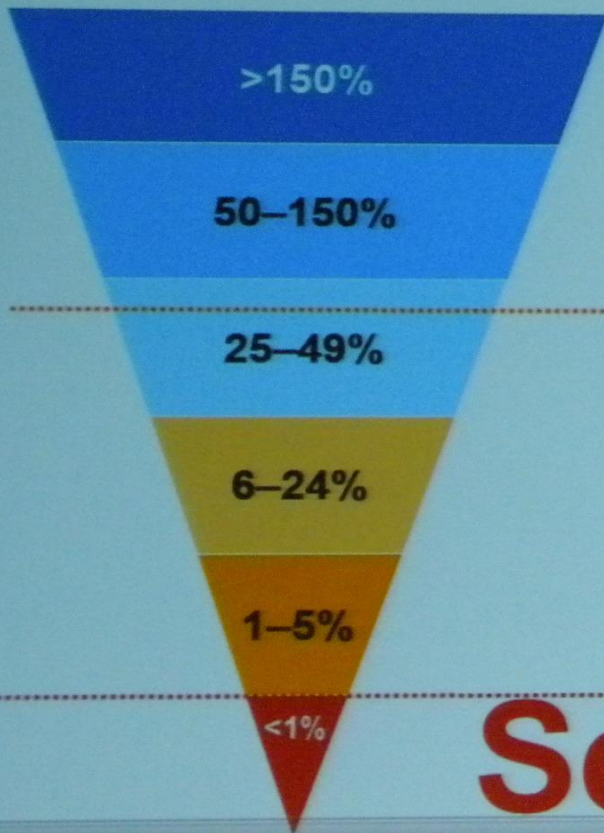
центр детской онкологии, гематологии и иммунологии,
зав.лабораторией патологии гемостаза научного отдела

Информация для разрешения конфликта интересов в случае:

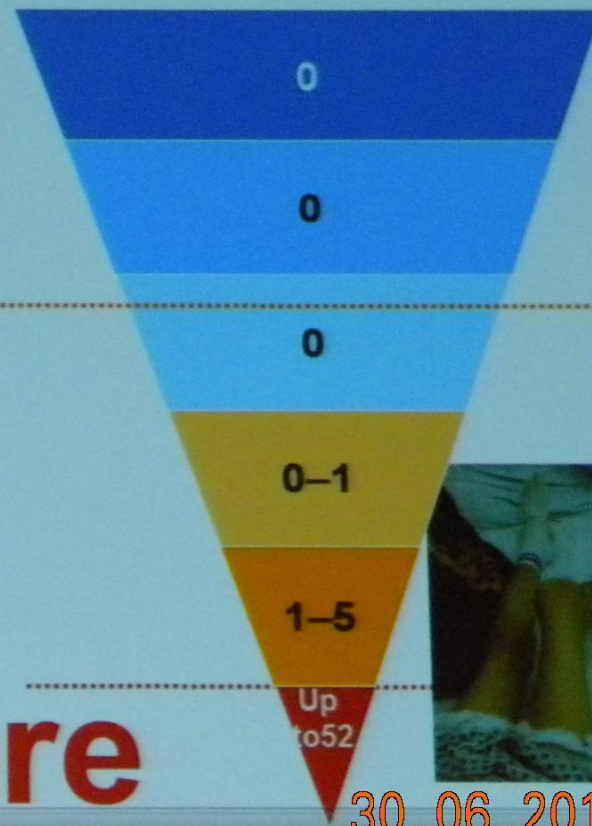
Сотрудничества с фирмами на условиях

- | | |
|--------------------------------------|-------|
| • 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

31:58



Общепринятые режимы профилактики кровотечений

«стандартные дозы фактора VIII»



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

«Эскалационные режимы»



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

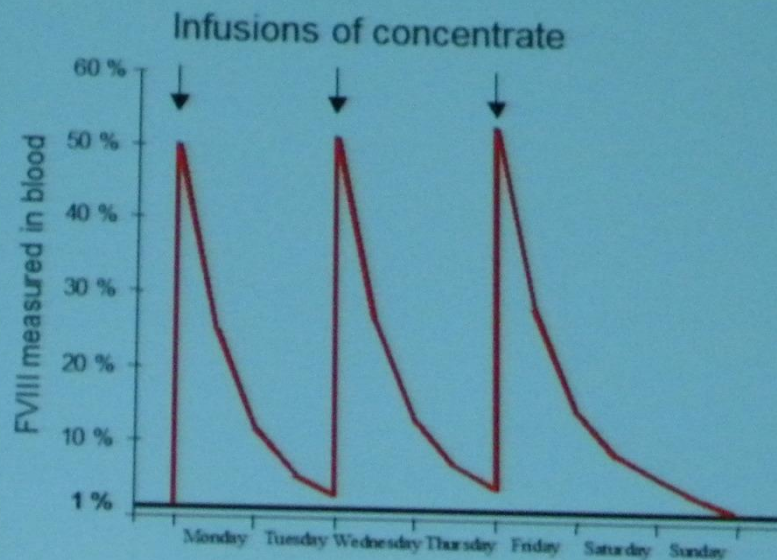
Nilsson I.M. J Int Med, 1992.

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

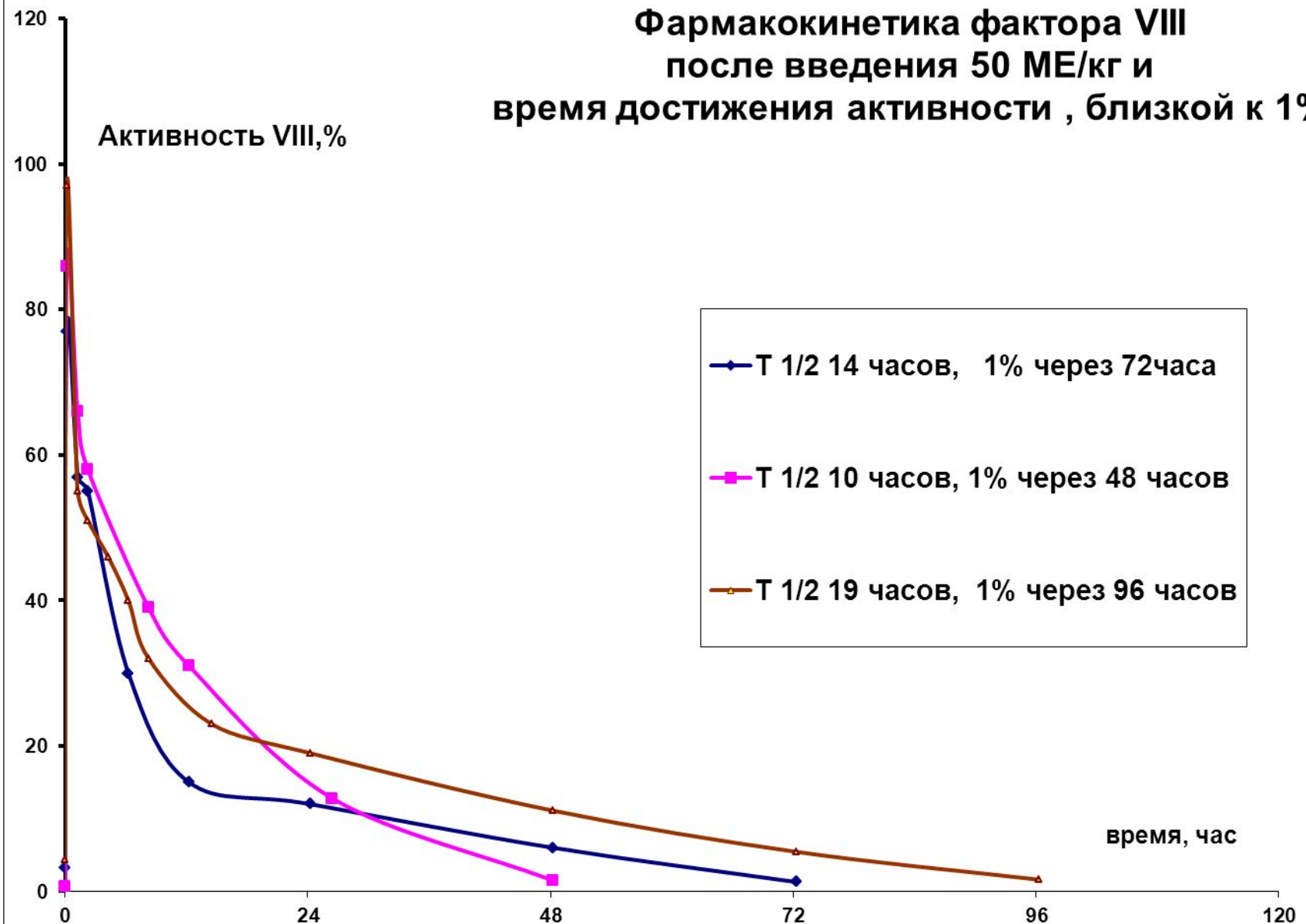
Feldman B.N., Xang M.X. JTH 2006, 2009.

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 ~ 12 hours for currently available FVIII concentrates, multiple infusions per week are needed



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

о

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, вакцинация)
- Другие лекарственные средства

- тип кровоизлияния
- возраст и момент первого введения фактора

у PUPs
ингибитор
ы
встречают
ся

```
graph TD; A([у PUPs  
ингибиторы  
встречаются]) --> B[≤ 30%  
тяжелая форма  
гемофилии А  
  
< 5 лет]; A --> C[3 - 13%  
Среднетяжелая/  
лёгкая форма  
гемофилии А  
  
> 10 лет]; A --> D[1,5 - 3%  
тяжелая форма  
гемофилии В  
  
< 5 лет];
```

$\leq 30\%$
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:

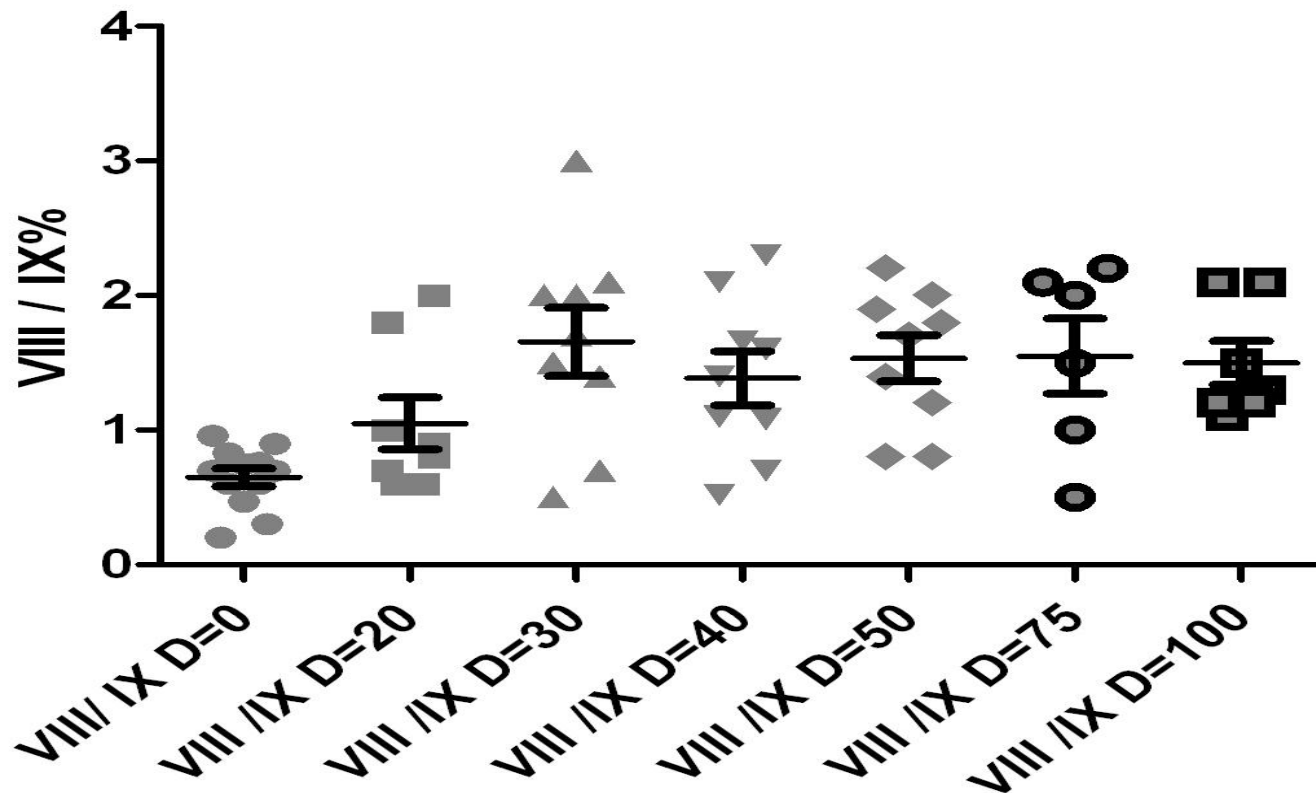
- 1) введение фактора VIII для профилактики, а не для остановки кровотечения;
- 2) отсутствие клинических признаков системного воспалительного ответа на инфекцию;
- 3) запрет на выполнение хирургических вмешательств в течение первых 50 дней введения;
- 4) запрет на внутримышечные инъекции, а также на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

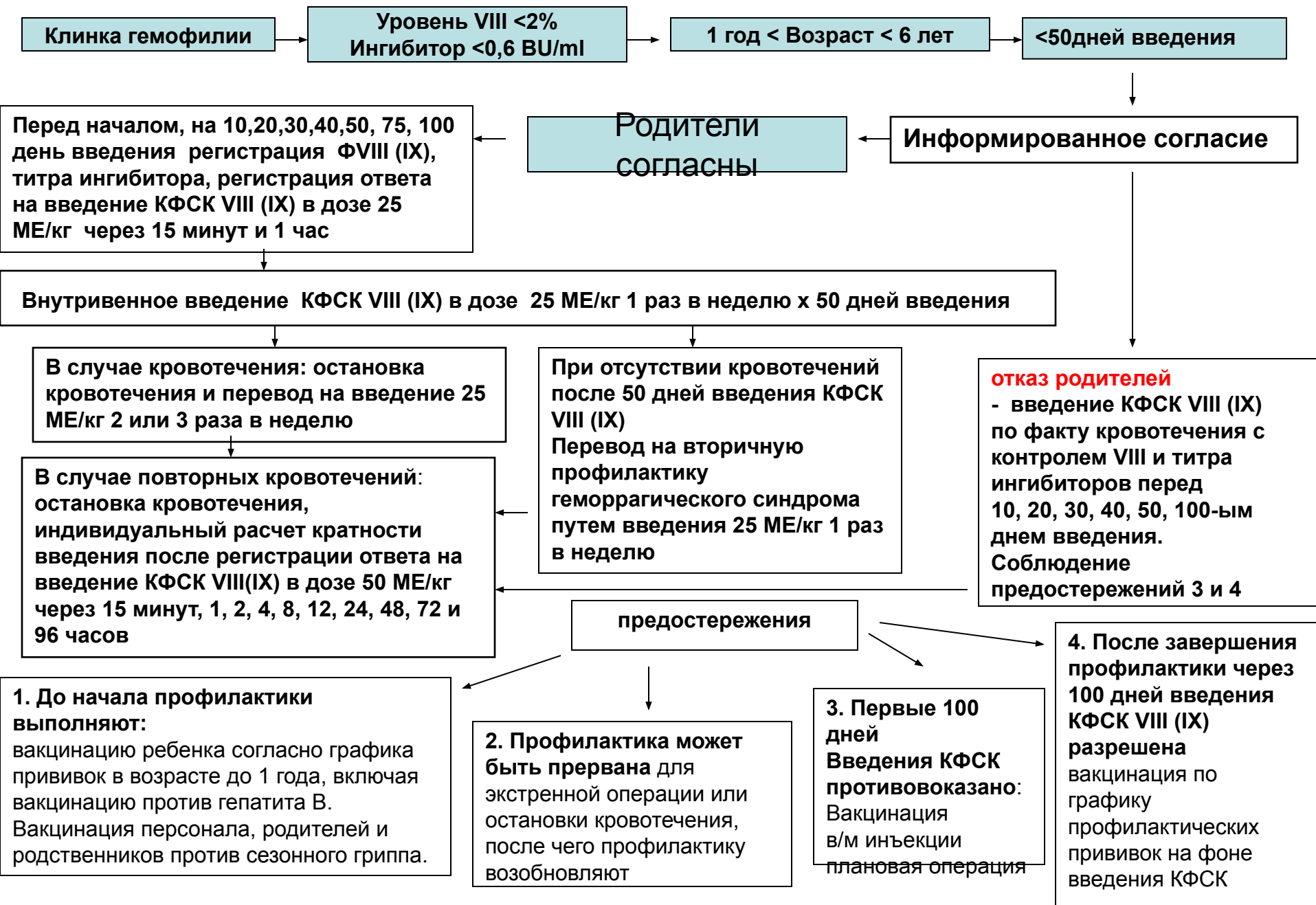


Дней введения профилактической дозы 25 МЕ/кг x 1 раз в неделю

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 геморрагических 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

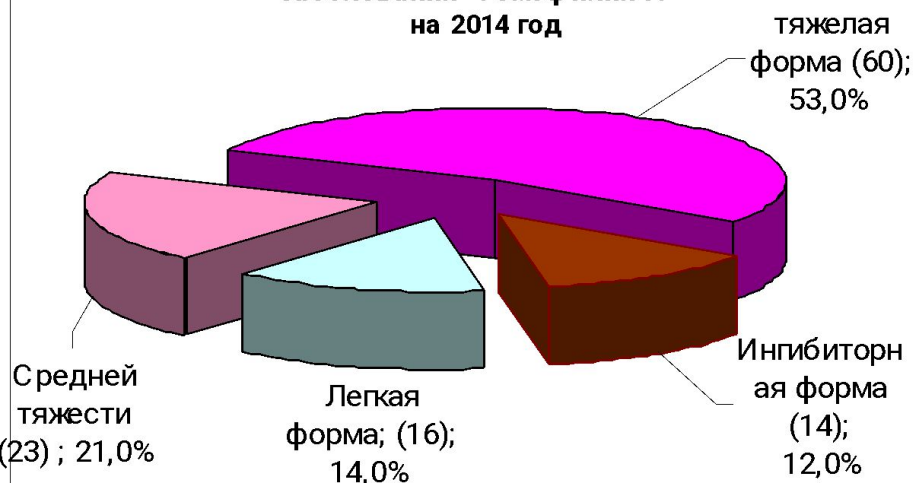
АЛГОРИТМ ПРОФИЛАКТИКИ КРОВОТЕЧЕНИЙ ПРИ ГЕМОФИЛИИ



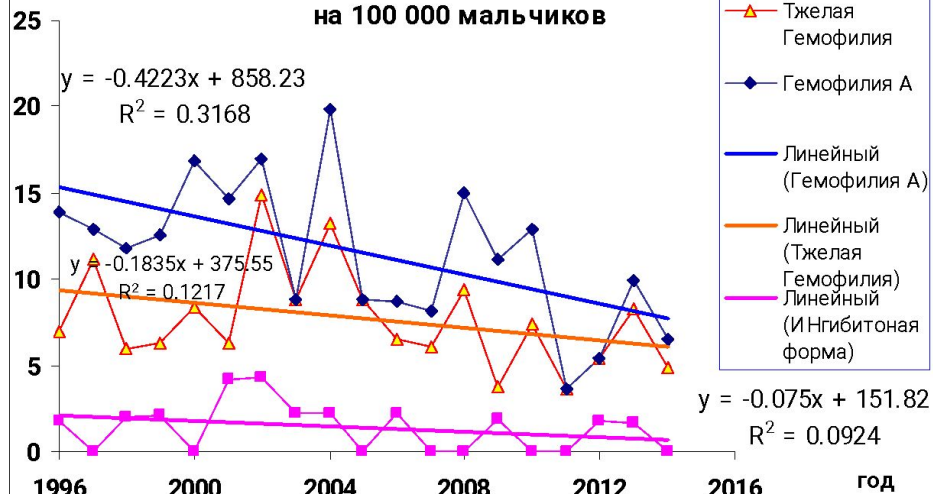
2. Лечение детей с ингибиторной формой гемофилии

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



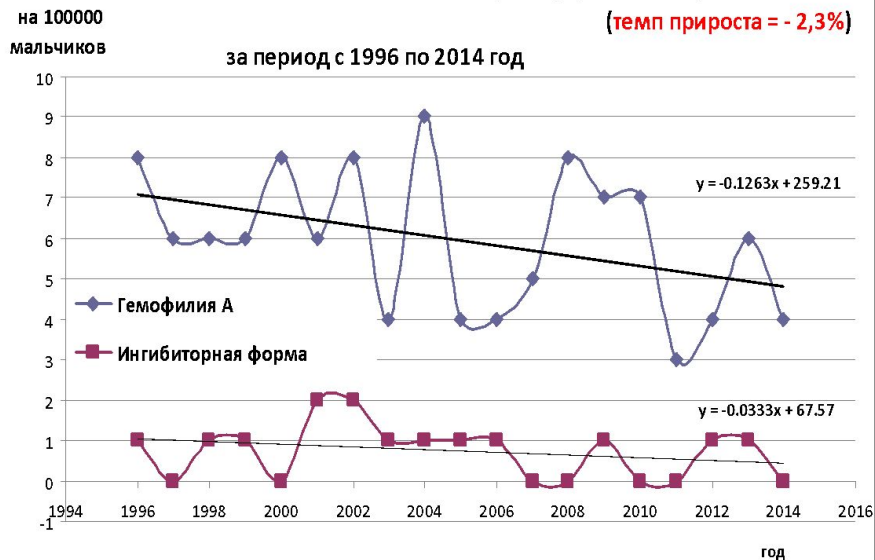
заболеваемость Рождаемость детей с гемофилией А с 1996 по 2014 год на 100 000 мальчиков



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

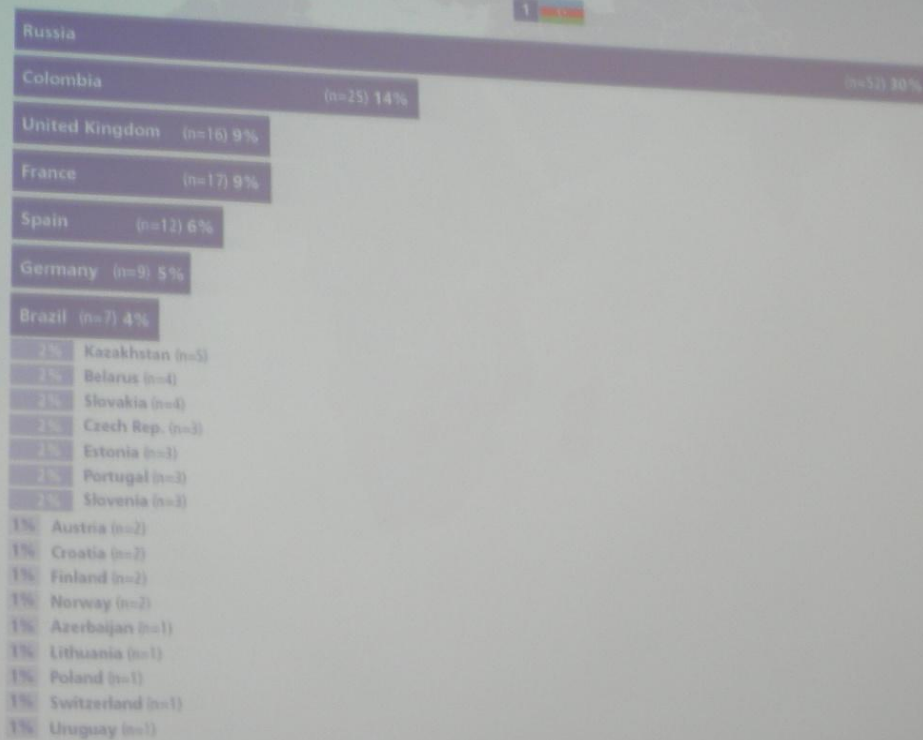


ObsITI

ITI with octanate®

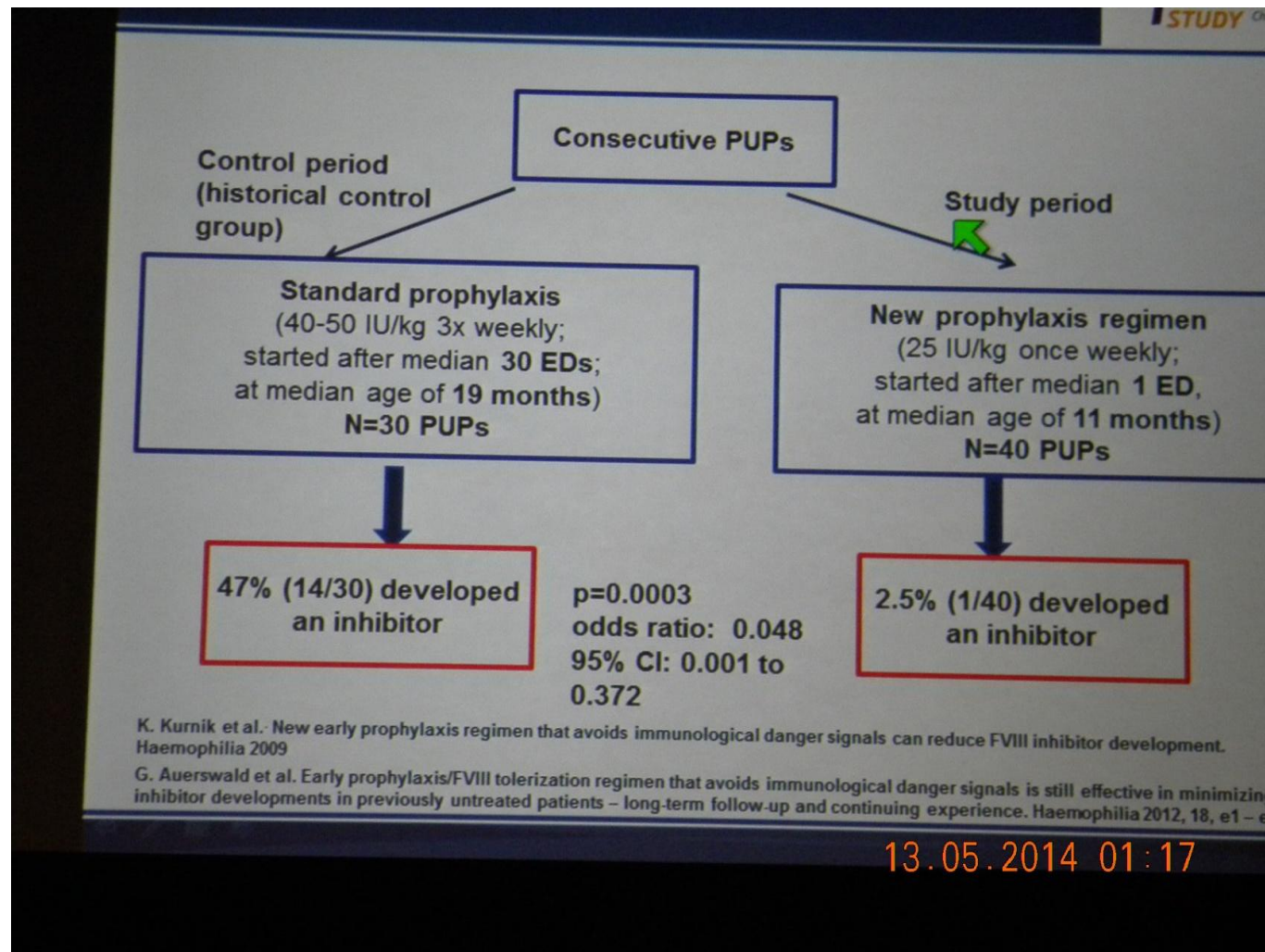
- Since 2006, 176 patients from 65 centres in 22 countries have received ITI therapy

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



14.10.2014 15:02

- 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

31:41

⏮ ⏪ ⏩ ⏭



⏮ ⏪ ⏩ ⏭

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