

Není třeba mít obavu z rekombinantních faktorů

J Blatný, V Komrska, B Blažek, M Penka, P Ovesná
jménem a pro centra sdružená v rámci ČNHP

Proč máme obavu z inhibitorů?



Rostoucí význam (a obava z) inhibitoru

- Vysoká virová bezpečnost plazmatických preparátů
- Lepší prevence artropatie vzhledem k rostoucí dostupnosti
- Zdokonalování centralizace, přenosů dat, vytváření registrů
- Zkvalitnění psychologické a sociální péče

Do popředí se tak dostává nejvážnější komplikace léčby hemofilie – inhibitor

Rizikové faktory pro vznik inhibitoru

- Protilátky vznikají u 25 - 30 % (dětí) s těžkou hemofilií A
 - ČR 26% PUPs (data ČNHP)
- Většinou během prvních 50 dnů expozice F VIII
- Rizikové faktory jsou vrozené i získané

Rizikové faktory pro vznik inhibitoru

- Vrozené (např.):
 - defekty genu pro F VIII (typ mutace)
 - některé imunologické charakteristiky
 - rodinná anamnéza inhibitoru (imunologie, HLA, etc..)
 - etnická příslušnost (Afrika)
- Získané (např.):
 - tzv. „Danger signals“
 - Prokázán **protektivní efekt profylaxe**
 - Podezírány **rekombinantní** faktory (?!)
 - » CANAL study, Gouw SC et al, Blood (2007),

Léčba hemofilie v ČR



Léčba hemofilie v ČR

- Léčba s pomocí koncentrátů je zlatým standardem
 - Včetně profylaxe u těžké hemofilie
 - » Blanchette et al, Haemophilia 2004
- Od 90. let používáme pdFVIII
- Od roku 2003 i rFVIII
- rFIX není t.č. na trhu v ČR (bude 2016)
- Od zahájení používání vysoce čištěných pdFVIII nebyl zaznamenán v ČR žádný přenos infekce derivátem

rFVIII v ČR

- První použití v roce 2003
- Procento léčených rFVIII se stále zvyšuje
 - Nyní cca 2/3 dětí do 18 let věku
- Od 2006 rFVIII léčbou volby pro PUPs a MTPs
 - Doporučení PSDH a později i ČNHP
 - » Smejkal et al., Transfuze a hematologie dnes, 2013

Léčebné režimy u PUPs v ČR

- Všechny PUPs v rámci registru ČNHP od roku 2003 jsou děti
- Léčbou volby je primární profylaxe
 - Eskalované režimy blízké “Munich/Bremen” nebo “Kanadskému” protokolu
 - » Manco Johnson et Blanchette, Haemophilia 2003
 - » Auerswald et al., Haemophilia 2012
- Během prvních 100 ED většina PUPs přejde na režim 20-40 IU/kg 2-3 x týdně

Výsledky sledování 2003-2012

Registr ČNHP

Počet osob s hemofilií 2003-2012

	No of persons in the CNHP registry		No of persons with Haemophilia A born between 2002 and 2013			
	Total	Haemophilia A (mild/moderate/severe)	Total	PUPs on rFVIII	PUPs on pdFVIII	non- treated
Children	233	199 (90/37/72)	115	45	41	29
Adults	411	357 (177/37/142)				
Total	644	556 (267/74/214)				

PUPs léčení rFVIII / pdFVIII

Severity of Haemophilia A	No of PUPs	No (%) on prophylaxis	Of them on primary prophylaxis	No of treatment -years	Age in years (median)	No (%) of treatment-years on prophylaxis	No of PUPs with inhibitors
rFVIII							
Mild	12	0	0	13	4	0	0
Moderate	11	1 (9.1)	0	36	4	2 (5.6)	0
Severe	22	18 (81.8)	12	88	3	53 (60.2)	5
Total	45	19 (42.2)	12	137	3	55 (40.1)	5

- 45 PUPs léčených po 137 let léčby
 - 22 z nich s těžkou HA, léčených po 88 let léčby
- 12 PUPs na primární a 7 na sekundární profylaxi
 - Všichni s těžkým fenotypem hemofilie A
- 41 PUPS léčených pdFVIII po 163 let léčby
 - 20 z nich s těžkou HA, léčených po 106 let léčby

Režimy použité u PUPs

(bez ohledu na typ koncentrátu)

- Prvních 100 ED:
 - Primární profylaxe:
 - 250 IU 1x týdně s následnou eskalací na 2 x 250 IU nebo 1 x 500 IU týdně
 - Sekundární profylaxe:
 - 1 x 750 IU nebo 2 x 750 IU nebo 3 x 500 IU týdně
- Po dosažení 100 ED:
 - 20-50 IU/kg 2-3 x týdně
 - Medián kolem 25 IU/kg 3 x týdně

Frekvence krváčení u PUPs s HA

		Severity of Haemophilia A			
		Mild	Moderate	Severe	Total
rFVIII					
No of treatment-years	total	13	36	88	137
	on / without prophylaxis	0 / 13	2 / 34	53 / 35	55 / 82
Annual bleeding rate	all bleeds	1.1	4.3	8.2	6.5
Mean	on / without prophylaxis	- / 1.1	2 / 4.4	5.6 / 12.1	5.5 / 7.2
	joint bleeds	- / 0.2	1.5 / 1.6	2.4 / 4.7	2.4 / 2.7
Median (min-max)	all bleeds	1 (0-2)	3 (0-19)	5 (0-59)	4 (0-59)
	on / without prophylaxis	(-) / 1 (0-2)	2 (0-4) / 3 (1-19)	4 (0-25) / 7 (1-59)	4 (0-25) / 3 (0-59)
	joint bleeds	(-) / 0 (0-1)	1.5 (0-3) / 1 (0-12)	1 (0-23) / 2 (0-23)	1 (0-23) / 1 (0-23)
Total bleeding rate (sum per year)	all bleeds	14	155	719	888
	on / without prophylaxis	- / 14	4 / 151	297 / 422	301 / 587
	joint bleeds	- / 2	3 / 53	128 / 166	131 / 221
pdFVIII					
No of treatment-years	total	37	19	98	154
	on / without prophylaxis	0 / 37	5 / 14	54 / 44	59 / 95
Annual bleeding rate	all bleeds	1.3	3.9	8.1	5.9
Mean	on / without prophylaxis	- / 1.3	4.6 / 3.6	7.8 / 8.5	7.5 / 5.0
	joint bleeds	- / 0.2	3.2 / 2.8	4.5 / 2.7	4.4 / 2.2
Median (min-max)	all bleeds	1 (0-4)	2 (0-28)	6 (0-41)	3 (0-41)
	on / without prophylaxis	(-) / 1 (0-4)	2 (1-16) / 1.5 (0-28)	6 (0-40) / 5 (1-41)	6 (0-40) / 2 (0-41)
	joint bleeds	(-) / 0 (0-1)	2 (0-10) / 1 (0-24)	3 (0-23) / 2 (0-26)	3 (0-23) / 0 (0-26)
Total bleeding rate (sum per year)	all bleeds	14	110	790	914
	on / without prophylaxis	- / 48	23 / 51	419 / 375	442 / 474
	joint bleeds	- / 7	16 / 39	242 / 162	258 / 208

Incidence inhibitorů

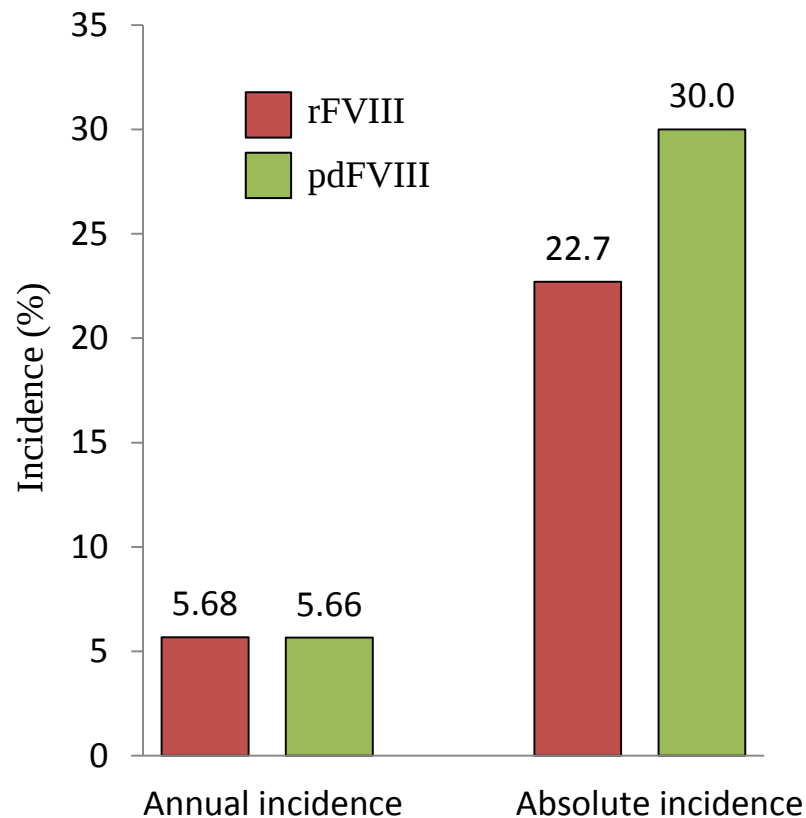
- Inhibitor nevznikl u žádného PTP při převodu z pdFVIII na rFVIII
- U žádného PUP se střední nebo lehkou formou HA nevznikl inhibitor
- Všechny inhibitory se u PUPs vyvinuly během prvních 50 ED!
 - pdFVIII: 6 PUPs během 163 let léčby
 - rFVIII: 5 PUPs během 137 let léčby

Incidence inhibitoru u PUPs s těžkou HA 2003-2012

	No of PUPs	No of treatment -years	No of PUPs with inhibitor	No of HiR/LoR	No of inhibitors developed on / without prophylaxis
rFVIII	22	88	5	3/2	1/4
<i>annual incidence (%)</i>			5.68	3.41 / 2.27	1.14 / 4.55
<i>absolute incidence (%)</i>			22.7	13.6 / 9.1	4.5 / 18.2
pdFVIII	20	106	6	6/0	1/5
<i>annual incidence (%)</i>			5.66	5.66 / 0	0.94 / 4.72
<i>absolute incidence (%)</i>			30	30 / 0	5 / 25

HiR – High responder, LoR – Low responder

Incidence inhibitoru u PUPs s těžkou HA 2003-2012



Inhibitory u PUPs (HR versus LR)

- Při léčbě pdFVIII všechny inhibitory HR
- Při léčbě rFVIII jen 3 z 5 inhibitorů HR
 - *Roční incidence HR inhibitorů u PUPs s těžkou formou hemofilie A léčených rFVIII tedy jen 3,4%, absolutní incidence 13,6%*

Inhibitory a profylaxe

- Většina **inhibitorů** vznikla u PUPS **BEZ profylaxe!**
 - Jen 1 (z 5) PUPS léčených rFVIII a jen 1 (z 6) léčených pdFVIII vyvinul během let 2003-2012 inhibitor při profylaktické léčbě.

Souhrn:

- Incidence vzniku inhibitoru u PUPs s těžkou formou HA je v ČR nižší (5,6% relativní; 26% absolutní), než
 - publikovaná data udávající 6,4% relativní a 30% absolutní incidenci
 - » Gouw et al., NEJM 2013; Auerswald et al, Throm Haemost 2012
 - » Hay et al., Blood 2011
- Ochranný efekt profylaxe je pravděpodobný i v našem souboru ve shodě s CANAL study
 - » Gouw et al., Blood 2007)

Souhrn

- Lze spekulovat o tom, že:
 - Dlouhodobě nižší dávkování FVIII (medián 25 IU/kg při profylaxi) může přispívat k nižší incidenci inhibitoru
 - Naopak to však může vést k vyšším frekvencím krvácení, zejména mimokloubním, traumatickým (medián všech krvácení u PUPs s těžkou HA je nyní 4/rok)
 - Snaha vyhnout se “Danger signals” a včasná primární profylaxe hraje zřejmě rovněž roli

Souhrn

- ***Zavedení léčby rFVIII v ČR nevedlo ke zvýšení rizika vzniku inhibitoru proti FVIII u osob s hemofilií A***
- *Neprokázáli jsme ani signifikantní rozdíl v incidenci inhibitoru v závislosti na konkrétním použitém preparátu*
- *Není důvod se domnívat, že by ostatní rizikové faktory byly odlišně zastoupeny ve skupině rFVIII a pdFVIII léčených*
 - *Nebyla žádná záměrná selekce PUPs*

» *Blatný et al., Blood Coagul Fibrinolysis. 2015*

Poděkování

- Centra ČNHP

- FN Brno - Department of Paediatric Haematology
 - FN Brno - OKH
 - FN Motol - Department of Paediatric Haematology and Oncology
 - FN Olomouc - Haemato-oncology
 - FN Olomouc - Department of Paediatrics
 - FN Ostrava - Department of Paediatrics
 - FN Ostrava - Blood Centre
 - FN Plzeň - Department of Paediatrics
 - FN Plzeň - UKBH
 - FNHK - Department of Paediatrics
 - FNHK - OKH
 - KN Liberec - OKH
 - CB - Department of Paediatrics
 - CB - OKH
 - UnL - Department of Paediatrics - Hematology

- IBA MU

- P. Ovesná
- J. Gregor
- R Šustr

- Podpořeno
z dotačního
programu MZ:
Národní akční
plány a koncepce