



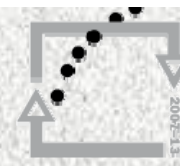
evropský
sociální
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Imunotoleranční léčba

P. Smejkal
OKH, FN Brno

Imunotoleranční léčba

(immune tolerance induction = **ITI**)

- Inhibitor – teoretický základ
- Způsoby ITI
- Výsledky ITI
 - prediktivní faktory
- Doporučení
- Ekonomické aspekty

Prevalence inhibitoru u hemofilie

(počet v určitém okamžiku)

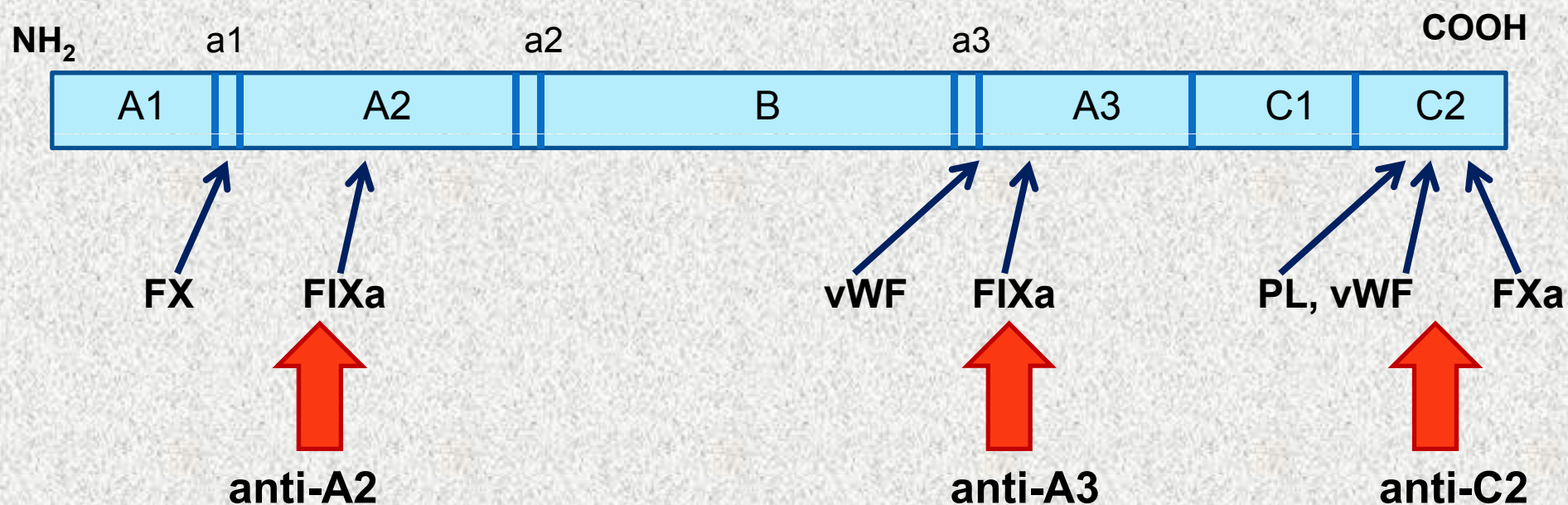
- neselektovaná populace hemofiliků: 5 - 7%
**Wight J., Haemophilia 2003*
- těžká hemofílie A: 8 – 44%
VB, Francie (1500 těžká HA): 12 – 13%
(incidence 20 - 30%)
- lehká a stř. těžká hemofílie A: 3 – 13%
- hemofilie B: 1,5 – 3%

**Textbook of Hemophilia, Blackwell Publishing 2005*

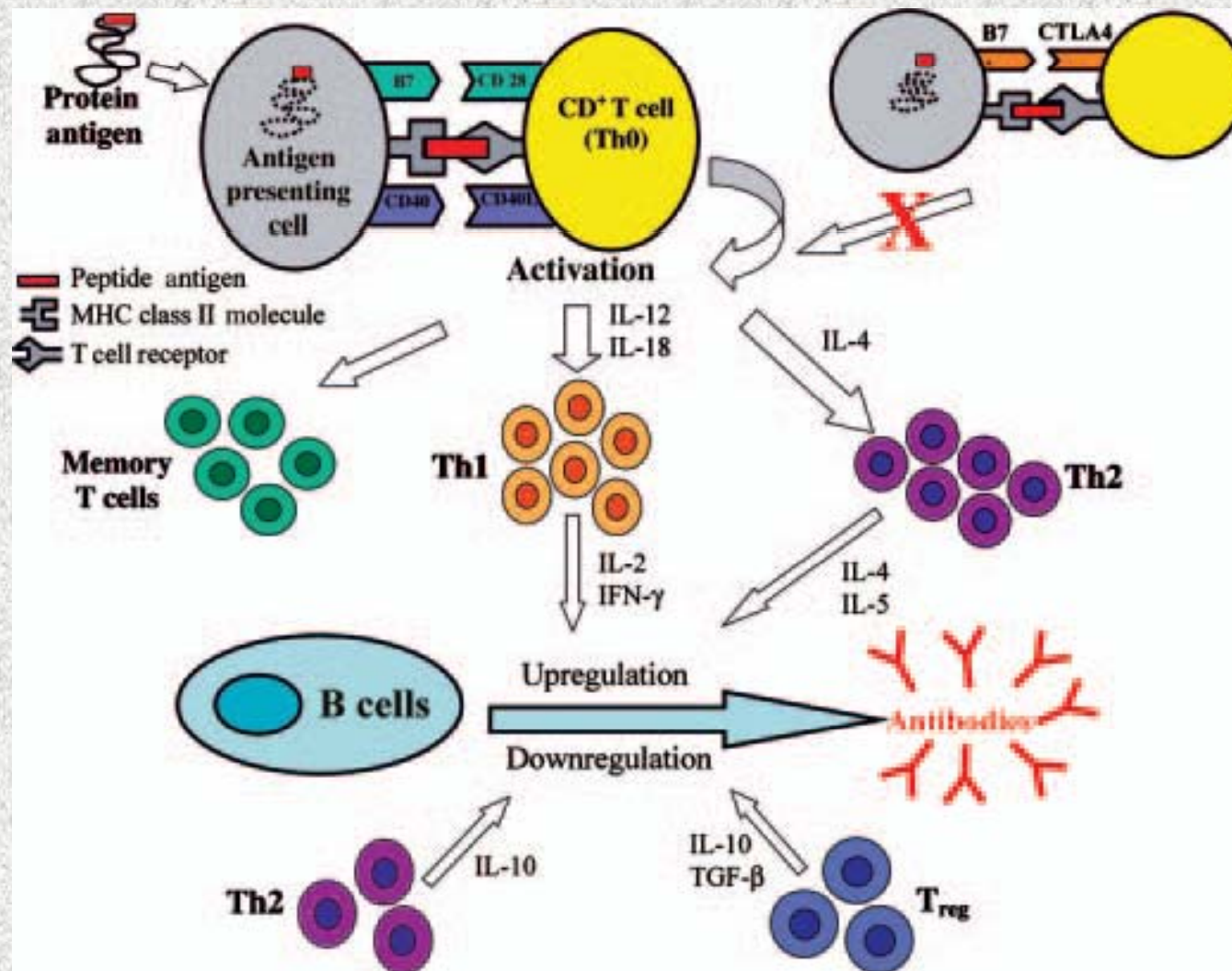
Inhibitor FVIII

- Polyklonální, imunoglobuliny: IgG , převážně IgG4
- Nevážíci komplement

Epitopy inhibitoru FVIII

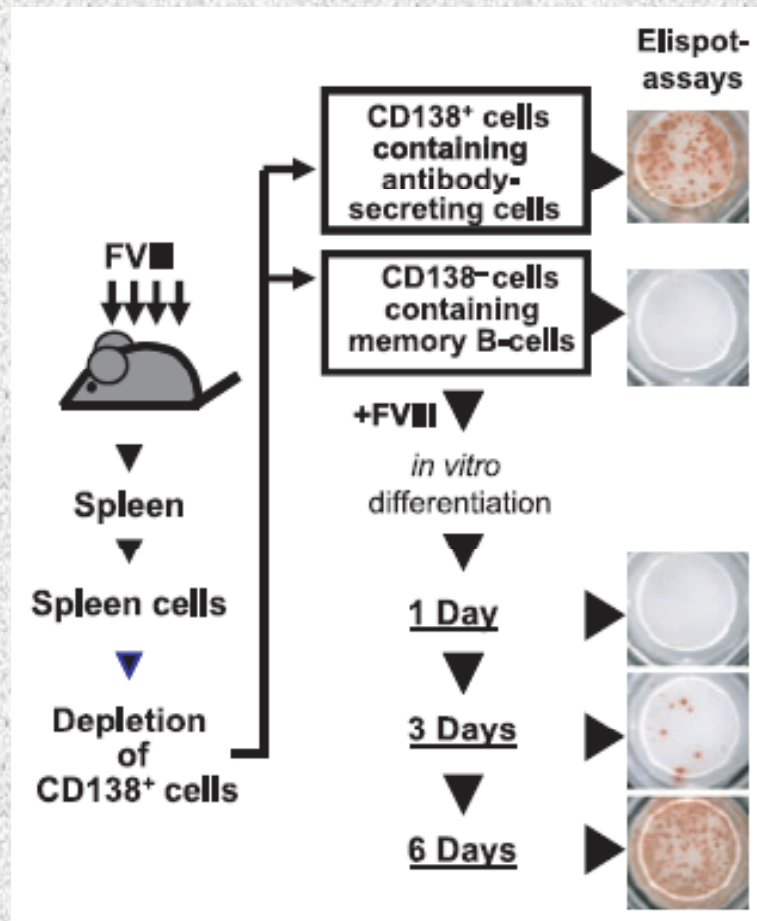


Mechanismus vzniku inhibitoru

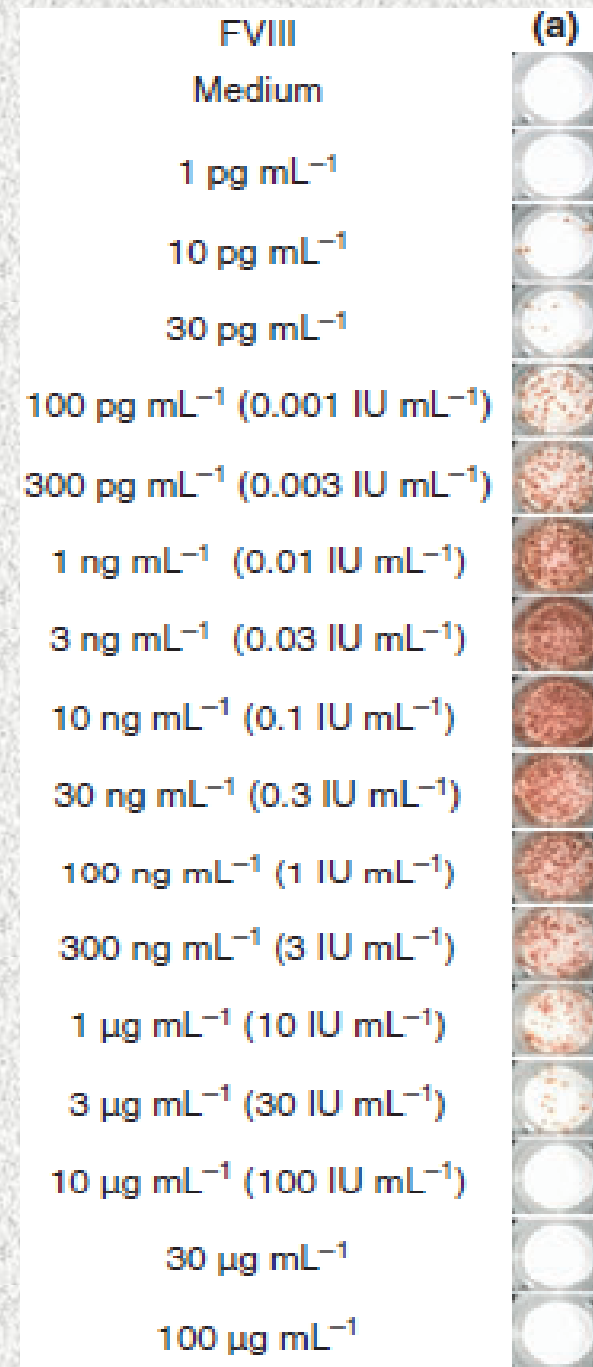


Key NS, BJH 2004: 379-91

Klíčová role paměťových B-lymfocytů



*Reipert BM, Haemophilia 2010, 25-34



Mechanismus ITI

- Cílem je deplece FVIII specifických:
 - paměťových B lymfocytů
 - paměťových T lymfocytů
 - plazmocytů
- adaptivní T-reg lymfocyty:
 - při suboptimální prezentaci antigenu
 - při blokádě ko-stimulace interakce APC Th ~ lymfocyty
 - ↓ proliferace B-lymfocytů
 - ↓ aktivace makrofágů
 - důsledkem je převaha T-reg lymfocytů
- produkce anti-idiotypických protilátek B lymfocyty

**Key NS, BJH 2004: 379-91*

**Reipert BM, BJH 2006: 12-25 *Reipert BM, Haemophilia 2010, 25-34*

Vliv vWF na inhibitor FVIII?

- **imunosuprese vlivem příměsí:**
 - Solubilní HLA-I, Fas-ligand, TGF β 1:
 - inhibice proliferace lymfocytů
 - sekrece IL-2
- **vWF:**
 - váže se na doménu C2, která má vazebné místo pro:
 - inhibitor FVIII
 - fosfolipidy:
 - r-FVIII » ↑ afinita k fosfolipidům:
 - » ↑ riziko inhibitoru FVIII
 - ↑ recovery pdFVIII u inhibitoru FVIII anti-C2, ne anti-A2
 - ↓ zpracování FVIII antigen prezentujícími buňkami
 - ↓ tolerance navozené T reg. lymfocyty

**Goudemand J, Blood 2006*

**Franchini M, JTH 2011:339-447*

Malmö protokol

Léčebný postup	Dávkování	dny
Plasmafereza s imunoadsorpcí	Cílem iFVIII < 10 BU / ml	Před startem V průběhu dle iFVIII
Cyklofosfamid	12-15 mg / kg i.v.	Den 1-2
	2-3 mg / kg p.o.	Den 3-10
Imunoglobuliny	(2,5 - 5 g i.v.	Den 1)
	0,4 g / kg i.v.	Den 4-8
FVIII	i.v., cílem hladina 30-80%	Den 1 a dál
	i.v. 60 – 90 IU / kg / týden	Po eradikaci iFVIII

*Berntorp E, Haematologica 2000 (Suppl to N10): 48-51

*Wight J, Haemophilia 2003: 436-463

Imunotoleranční léčba

high / low dose protokol

Bonn:

- 100-150 j / kg 2x denně
- iFVIII < 1 BU/ml 1xD do normalitace recovery a t2
 - Feiba 50-100 j / kg 2x denně
 - high responders
- LR 50-100 j / kg / den či obden

- definice úspěchu:
 - iFVIII < 0,6 BU/ml
 - t2 > 12 hod
 - děti t2 > 8 hod
 - normální recovery

**Paisley S, Haemophilia 2003: 405-417*

definice úspěchu:

- iFVIII < 0,6 BU/ml
- T2 ≥ 6 hod
- recovery ≥ 66%

**Astrmark J, Haemophilia 2006:363-371*

Van Creveld Clinic:

- 25 j / kg obden či 3x týdně
- start při krvácení či operaci:
 - neutralizace inhibitoru bolusem FVIII
 - 25 j / kg 2x denně 1-2 týdny
- všichni iFVIII:
 - před ITI < 10 BU/ml
 - hist. max. < 200 BU/ml

definice úspěchu:

- iFVIII < 2 BU/ml
- není anam. odpověď
- t2 > 6 hod
- recovery > 50% normálu

**Mauser-Bunschoten EP, Blood 1995: 983-8*

Výsledky ITI protokolů

ITI protokol	Dávka FVIII (IU / kg / D)	úspěch (%)	Median do eradikace (měsíce)	komentář
Bonn	100-150 á 12h iFVIII<1 BU/ml 150 1xD	92-100	14	Aplikace 2x denně Nejdražší
Malmö	PF+IA iFVIII<10 BU/ml IgG, CFS FVIII 30-80%	59-82	1	Imunosuprese Levnější
Van Creweld (Dutch)	25 á 12 h 1-2 týdny 25 obden či 3x týdně	61-88	1-22	Ne u nepříznivé prognózy Levný

*Franchini M, JTH 2011;10.1007/s11239-011-6243-3

ITI – úloha anti-CD20

**Franchini M, Haemophilia 2008: 903-912*

- **49 případů**
- **CR:**
 - 33/49 = 67%
 - za 1-15 měsíců
 - vždy současně i FVIII
- **relapsy:**
 - 7/33 = 21%
- **trvalá CR:**
 - 53%
- **bez rozdílu v titru inhibitoru:**
 - CR: median 23, průměr 118 BU/ml
 - selhání: median 40, průměr 107 BU/ml

Pacienti s inhibitorem FVIII bez ITI

iFVIII 60/486, 46 sledováno ≥ 2 roky

*Caram C, Thromb Haemost 2011: 59-65

	Stabilita inhibitoru						
Maximální hladina iFVIII	Negativní		Pozitivní		nestabilní		Celkem
	N	%	N	%	N	%	N
< 5 BU / ml	5	55,6	0		4	44,4	9
5 - 9,9 BU / ml	4	50	0		4	50	8
≥ 10 BU / ml	1	3,4	13	44,8	15	51,7	29
Celkem	10	21,7	13	28,3	23	50	46
Léčba:							
CRYO/FVIII	10				2		12
CRYO/PCC/FVIII	0		10		18		28
PCC			1		1		2
Nic					1		1
Neznámo			2		1		3
Hemofilie A těžká	3	33,3	2	22,2	4	44,4	9
Hemofilie A stř. těžká	7	18,9	11	29,7	19	51,4	37

NAITR

Dávka IU/kg	≥ 200	100-199	50-99	< 50	
N	14%	33%	28%	25%	
Hemofilie A celkem					celkem
Úspěch	41%	74%	72%	83%	70%
Doba do úspěchu	11 měs.	8,5 měs.	8 měs.	13 měs.	
High respondeři hemofilie A s inhibitem FVIII pre-ITI < 10 BU/ml					celkem
Úspěch	-	84%	78%	100%	83%
Doba do úspěchu	-	6,4 měs.	6,5 měs.	18,8 měs	14,4 měs
High respondeři hemofilie A s inhibitem FVIII pre-ITI ≥ 10 BU/ml					Celkem
Úspěch					40%
Doba do úspěchu					21,7 měs.

*Coppola A, BJH 2010: 515-528

*Dimichele D, Haemophilia 2009: 320-28

IITR + NAITR

Maximální historický peak (BU/ml)						
	< 50	50-200	201-500	> 500	celkem	
IITR – úspěch (%)	64 (82%)	24 (65%)	9 (56%)	17 (50%)	114/165 (69%)	
NAITR – úspěch (%)	71 (82%)	18 (69%)	4 (40%)	1 (7%)	94/137 (69%)	
iFVIII pre-ITI						
	<2	< 10	10-20	21-50	>50	celkem
IITR – úspěch (%)		65 (79%)	16 (76%)	5 (36%)	15 (53%)	101/145 (70%)
NAITR-úspěch (%)	22 (100%)	73 (87%)	9 (50%)	3 (38%)	6 (33%)	93/133 (70%)

*Dimichele D, Haemophilia 2007 (Suppl 1): 1-22

Imunotoleranční léčba

ve vztahu k iFVIII před ITI a historického maxima

n = 278 (IITR + NAITR) *Kroner, Vox Sang 1999 (Suppl 1): 33-37

maximum	pre ITI	dávka FVIII (j)	úspěšnost	procento
< 50 BU / ml	< 10 BU / ml	< 50	30 / 36	83
		50 - 99	33 / 38	87
		100 - 199	18 / 19	95
		≥ 200	23 / 24	96
	10 – 20 BU / ml	< 50	2 / 3	67
		50 - 199	11 / 14	79
		≥ 200	3 / 4	75
	> 20 BU /ml	50 - 199	3 / 9	33
		≥ 200	1 / 3	33

Imunotoleranční léčba

ve vztahu k iFVIII před ITI a historického maxima
n = 278 (IITR + NAITR) *Kroner, Vox Sang 1999 (Suppl 1): 33-37

maximum	pre ITI	dávka FVIII (j)	úspěšnost	procento
50 – 200 BU / ml	< 10 BU / ml	< 50	8 / 12	67
		50 - 99	14 / 17	82
		≥ 200	3 / 4	75
	10 – 20 BU / ml	50 - 199	2 / 6	33
		≥ 200	3 / 4	75
	> 20 BU /ml	50 - 199	8 / 12	67
> 200 BU / ml	< 10 BU / ml	50 - 199	5 / 11	45
		≥ 200	7 / 7	100
	10 – 20 BU / ml	50 - 199	1 / 3	33
		≥ 200	3 / 4	75
	> 20 BU /ml	50 - 199	1 / 23	4
		≥ 200	12 / 18	67

Registry – výsledky a predikce úspěchu

Registr	N	dávka FVIII IU/kg/D	úspěch (%)	Doba do remise (měsíce)	Predikce úspěchu (P < 0,05)					
					věk start ITI	Titř inhibitoru			d á v k a	Mutace FVIII
						pre ITI	hist. peak	při ITI		
IITR	314	<50 - ≥200	51	10,5 median	+	+	+		+	
NAITR	164 128 HR	50 – 200	63 HR	16,3 průměr		+	+	+	+	
GITR	126 104 HR	≥ 200	76 HR	7,6-15,5 průměr			+			
Španěl.	38	100 - 200	63 HR	9,85 median		+	+		+	
PROFIT	103 86 HR	median 100	53 HR	8 median		+		+		+
										47% 81%

*Franchini M, JTH 2011;10.1007/s11239-011-6243-3

Prognostické faktory ITI – titr iFVIII

- **iFVIII před ITI < 10 BU / ml:**

- IITR + NAITR:

- úspěšnost 85% v 11 měsíci ITI
 - > 10 BU / ml úspěšnost 43% v 15 měsíci ITI

**Textbook of Hemophilia, Blackwell Publishing 2005*

- **historické maximum < 50 - 200 BU / ml:**

- IITR + NAITR:

- iFVIII před ITI < 10 BU / ml + historické maximum
 - < 50 BU / ml: úspěšnost 83 – 96%
 - 50-200 BU / ml: úspěšnost 67-75%
 - hist.peak > 200 BU / ml:
 - bez ohledu na inhibitor pre ITI: úspěšnost 44%

**Textbook of Hemophilia, Blackwell Publishing 2005*

- **peak při ITI < 100 BU / ml:**

- dle PROFIT úspěch OR = 11,4

Prognostické faktory ITI – věk a doba do ITI

- **Věk:**

- < 5 let

**Hay, Pathophysiol Haemost Thromb 2002: (Suppl 1) 19-21*

- < 20 let:

- < 5 let:
 - 5 – 10 let
 - 11 – 20 let
 - > 20 let

úspěšnost:

70%
73%
78%
40%

**Mariani G, Semin in Thromb Hemost 2003: 69-75*

- **interval mezi dg iFVIII a začátkem ITI < 5 let**

- dle IITR v roce 1997 úspěch > 70%

**Mariani G, Haematologica 2001: 1186-93*

- + iFVIII pre-ITI < 10 BU / ml

- + dávka FVIII > 100 IU / kg / D

- 65% tolerance do 1 roku

- Nespínající všechna tři tato kritéria:

- 65% nedosáhlo tolerance do 31. měsíce

**Ananyeva, Blood Coagul and Fibrinolys 2004: 109-124*

Prognostické faktory ITI – mutace FVIII

- **PROFIT study:**

- Low risk úspěch 13/16 (81%)

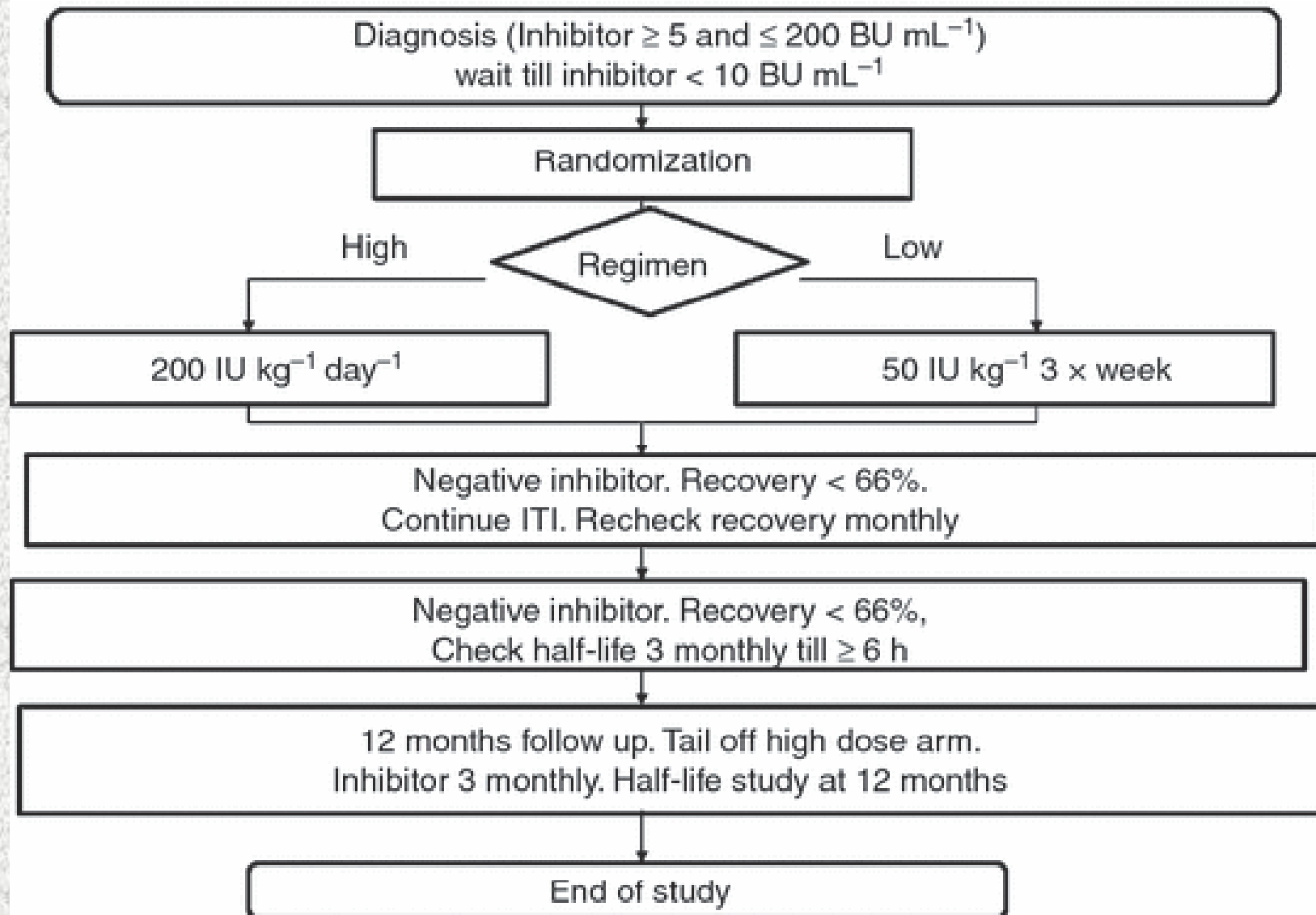
- OR = 1,7, ale dle multivariantní analýzy OR = 6,2
 - Malé inserce a delece
 - Záměnné mutace

- High risk úspěch 33/70 (47%):

- Velké delece
 - Inverze
 - Nonsense
 - Splice site

**Coppola A, JTH 2009: 1809-15*

Immune tolerance induction study protocol



Immune tolerance induction study

- Endpoint: 66/115
- **Tolerance dosaženo: 46/66 (70%)**
 - LD: 24
 - HD: 22
- Negativní inhibitor a normalizace refcovery
 - LD: o 50% delší
- **Krvácení:**

– LD: OR = 2,4 měsíčně:	0,62	bez krvácení:	8/58
– HD	0,28		21/57
- Predikce tolerance:
 - peak iFVIII historicky a během ITI (univariantní analýza)
 - peak iFVIII během ITI (multivariantní analýza)
- CVK bez vlivu na toleranci či doby do dosažení:
 - LD: 45/58
 - HD 52/57

**Hay CH, Kenet G, 11th NovoNordisk symp. on haemost. management 2011*

ITI - studie

OBSITI

- Bonn protokol
- pdFVIII na míru:
 - Malmö inhibitor U:
 - kolik IU FVIII inaktivuje 1 ml PPP pacienta
 - TGA:
 - titr iFVIII ↓ TGA na 50%
- IgG potřídý
- epitop iFVIII
- imunologické markery

RESIST

- FVIII 200 IU/kg/D, 1-2 bolusy
- těžká HA
- HR: peak > 5 BU/ml
- **Naive** (≥1 z kriterií):
 - hist. peak > 200 BU/ml
 - pre-ITI > 10 BU/ml
 - věk > 7 let
 - > 2 roky od dg. iFVIII
- **FVIII/VWF nebo FVIII**
- **Experienced** (FVIII/VWF):
 - selhání ITI:
 - trvající alespoň 9 měsíců
 - relaps iFVIII po předchozí ITI

ITI inhibitoru FIX

- **Tolerance:**

- registr ISTH: 5 / 34 (15%)
 - nefrotický syndrom 13/34 (38%)
- NAITR 5/39 (13%)
 - 5/16 (31%) co dokončili
- 71% Malmö protokol

- **anafylaktická reakce:**

- malá molekula
- exogenní proteiny
- IgE reakce
- aktivace komplementu
- kompletní delec
 - 26% riziko

- **nefrotický syndrom:**

(membran. glomerulonefritis)

- rozvoj 8 - 9 měsíc ITI
- malá molekula
- exogenní proteiny
- genetické dispozice

ITI - guidelines

- Astermark J, Morado M, Rocino A et al. Current European practise in immune tolerance induction therapy in patiens with haemophilia and inhibitors. **European Haemophilia Therapy Standardisation Board (EHTSB)**. Haemophilia 2006; 12: 363-371.
- DiMichele DM, Hoots WK, Pipe SW et al. **International workshop on immune tolerance induction**: consensus recommendations. Haemophilia 2007; 13 (Suppl. 1): 1-22.
- Hay CRM, Brown S, Collins PW et al. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the **United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation**. Br J Haematol 2006; 133: 591-605.
- Gringeri A, Mannucci PM. **Italian guidelines** for the diagnosis and treatment of patiens with haemophilia and inhibitors. Haemophilia 2005; 11: 611-619.
- Inhibitor Subcommittee of the **Assotiation of Hemophilia Clinic Directors of Canada**. Suggestion for the management of factor VIII inhibitors. Haemophilia 2000; 6 (Suppl. 1): 52-29.

Doporučení pro ITI u hemofilie A s inhibítorem

Postup	Europ.HTSB	Internat.WITI	UKHCDO	ItalianAHC
start <10 BU/ml	nejlépe	čekat 1-2 roky Ž/KOkrvácení	je-li možno, <5 BU/ml	
HR	ano			ano
LR	děti: >6 měsíců dosp:Th nelze FVIII			Th nelze FVIII >6 měsíců
Th krvácení před ITI		ne FVIII	rFVIIa	
imunosuprese	ne 1. linie resist ITI, ↑ + persist. titr iFVIII	ne 1. linie	ne 1. linie	ne 1. linie resist ITI nebo high risk
dávka FVIII	>100 IU/kg/d	peak >200 BU preITI >10 BU >5let od dg ≥200 IU/kg/d		
pdFVIII	po selhání ITI	po selhání ITI		po selhání ITI
ukončení ITI	do 1 roku není ↓ iFVIII o 50%, bez ↓ á 6 měsíců	↓ iFVIII <20% á 6 měs. od 4. měs., 33 měs.	bez ↓ iFVIII á 6 měs.	↓ iFVIII <20% á 6 měs.
profylaxe po ITI	aspoň 6-12 měs.			

Perspektivy

- blokáda kostimulace T-lymfocytů
 - anti-B7, anti-CD40I, CTLA-4-Ig
- aplikace FVIII na sliznice
- genová terapie B lymfocytů:
 - A2+C2 domény FVIII
 - formou Ig fúzního proteinu
- FVIII s mutovanou A2 doménou
 - ↓ imunogenní
- hybridní koncentráty FVIII
 - humánní + porcinní



indukce populace
T-reg. lymfocytů

změněná
molekula FVIII

**Hay C, Semin Thromb Hemost 2006: 15-21*

**Scott DW, Haemophilia 2010: 89-94*

Imunotoleranční léčba

cena

**Auerswald, Haemophilia 2004*

- dítě 15 kg
- 1 j. pdFVIII = 0,63 € = 10 Kč
- 1 j. rFVIII = 0,79 € = 10 Kč

roční spotřeba	FVIII (j)	€	Kč
low responder 50 j / kg / D	273 750	191 700	2 737 500
high responder 300 j / kg / D	1 642 500	1 150 200	16 425 000

Léčba on demand (cena)

- Německo 2004:
 - **353 794 € / rok dospělí**
 - 76 511 € / rok děti
- Francie 1998:
 - 56 000 € / rok LR
 - **278 000 € / rok HR**, včetně chirurgie, bez ITI, > 23 let
- Itálie 2001:
 - **215 000 € / rok, 91% HR**, průměr 36 let

**Auerswald, Haemophilia 2004*

- USA 1998:
 - **průměr 141 000 \$ / rok**, $8 \leq 14$ let, $4 > 14$ let
 - medián 55 900 \$ / rok (400 000 + 600 000 \$ / rok)

**Bohn, Haemophilia2004*

Imunotoleranční léčba perzistujícího inhibitoru v dospělém věku

	ITI - dávka FVIII	CR	Cena 10 let preITI rFVIIa (mil. €)	Cena 10 let ITI + profyl (mil. €)	Úspora za 10 let (mil. €)	Break-even point roční průměr z 10let ITI + následní profylaxe Vers. on demand rFVIIa
LR n = 3	50-100 U/kg denně až obden	3 / 3	6,4	2,2	4,2	1,2 roku
HR n = 7	100-150 U/kg á 12 h	5 / 7	3,8	2,8	1	6,8 roku

* Zozulya N. WFH Congress 2010

A low-angle photograph looking up at a dense canopy of bright yellow maple leaves. The leaves are in full autumn color, with some showing hints of orange and red. The branches are dark and intricate, creating a complex pattern against the sky. The sky is a clear, vibrant blue, occupying the upper portion of the frame. The overall mood is bright and cheerful, capturing the peak of fall foliage.

Děkuji za pozornost!