

Zavedení léčby rFVIII nezvýšilo riziko vzniku inhibitorů u osob s hemofilií A v České republice

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



Úvod – 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
- 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 ½ 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	Of them with haemophilia A	Mild	Moderate	Severe	PUPs on rFVIII	PUPs on pdFVIII
Children	233	204	89	40	75	41	48
Adults	411	358	159	39	153		
Total	644	562	248	79	228		

PUPs léčení rFVIII

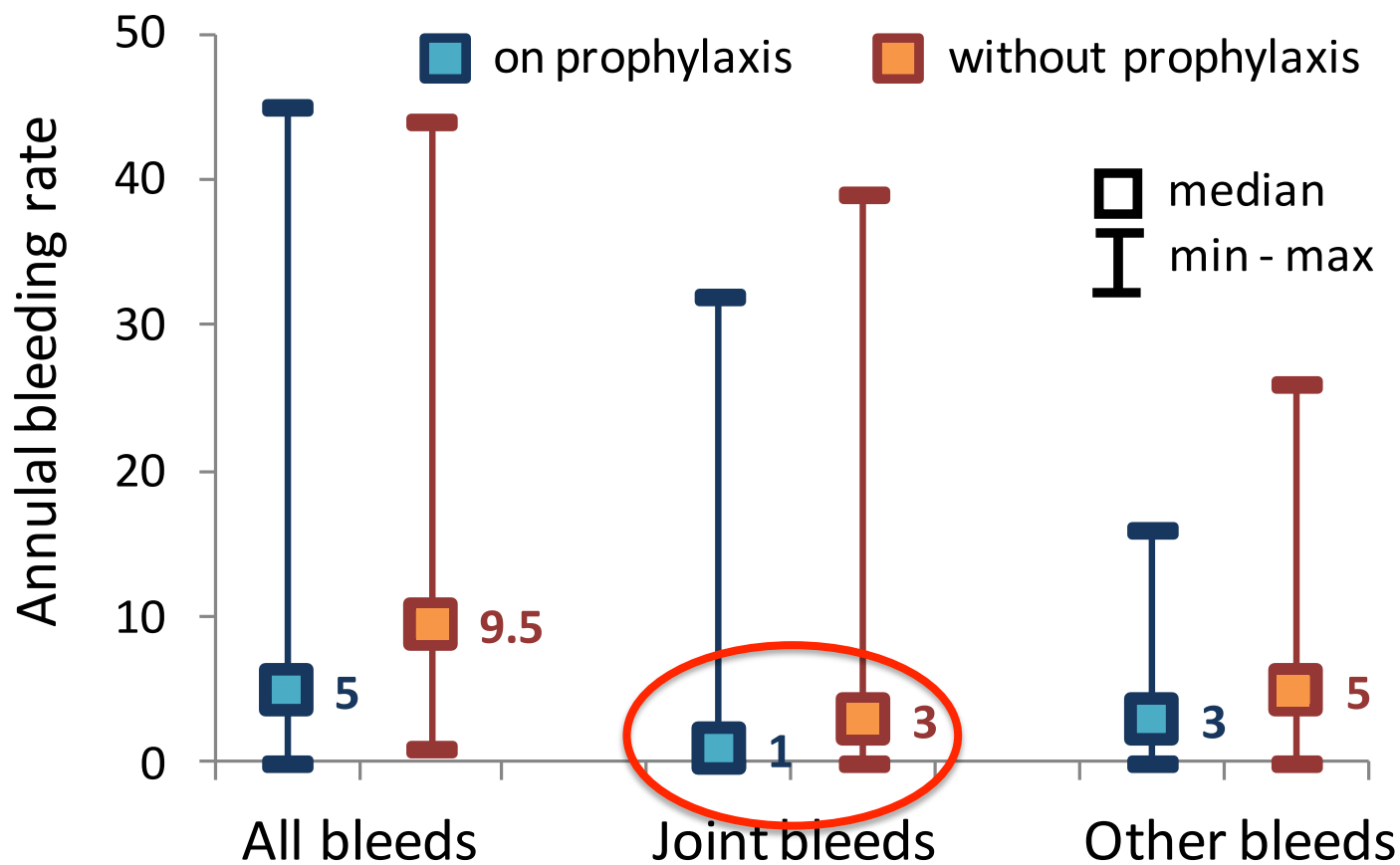
Severity of haemophilia A	No of PUPs on rFVIII	No (%) on prophylaxis	Of them on primary prophylaxis	No of treatment-years	Age in years (median)	No (%) of treatment-years on prophylaxis	No of PUPs with inhibitor
Mild	11	0 (0%)	0	14	7.5	0 (0%)	0
Moderate	10	1 (10%)	0	28	4	2 (7.1%)	0
Severe	20	16 (80%)	10	76	3	42 (55.3%)	4
Total	41	17 (41.5%)	10	118	3	44 (37.3%)	4

- 41 (46%) PUPs léčeno rFVIII po dobu 118 let léčby
 - 20 z nich s těžkou HA po 76 let léčby
- 10 (24,3) PUPs na primární 7(17,1%) na sekundární profylaxi
 - všechny s fenotypem těžké HA

Režimy použité u PUPs

- 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 krvácení u PUPs s těžkou hemofilií na uvedené léčbě rFVIII



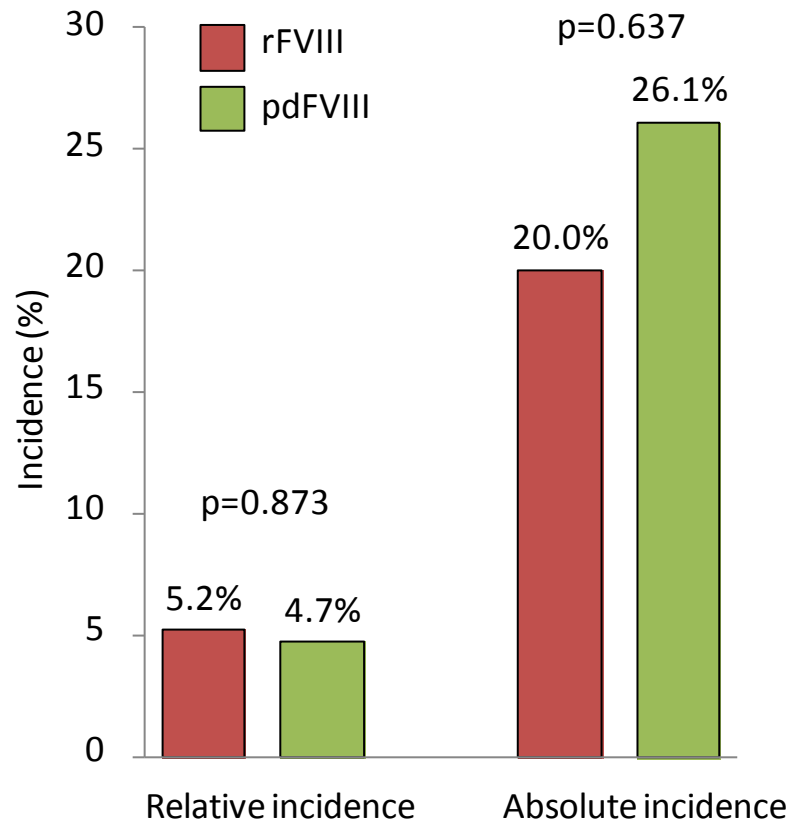
Frekvence krvácení PUPs na léčbě rFVIII

		Severity of haemophilia A			
		Mild	Moderate	Severe	Total
No of treatment-years	total	13	27	68	108
	on / without prophylaxis	0 / 13	2 / 25	40 / 28	42 / 66
Annual bleeding rate	all bleeds	1.1	4.1	11.6	8.5
	on / without prophylaxis	- / 1.1	2.5 / 4.2	9.1 / 15.2	8.8 / 8.2
	joint bleeds	- / 0.2	1.5 / 1.6	5.5 / 6.9	5.2 / 3.7
	other bleeds	- / 0.9	1 / 2.7	3.9 / 8.8	3.7 / 5
Median (min-max)	all bleeds	1 (0-2)	2 (0-19)	6 (0-45)	4 (0-45)
	on / without prophylaxis	- / 1 (0-2)	2.5 (1-4) / 2 (0-19)	5 (0-45) / 9.5 (1-44)	5 (0-45) / 3 (0-44)
	joint bleeds	- / 0 (0-1)	1.5 (0-3) / 1 (0-12)	1 (0-32) / 3 (0-39)	1 (0-32) / 1 (0-39)
	other bleeds	- / 1 (0-2)	1 / 1.5 (0-9)	3 (0-16) / 5 (0-26)	2.5 (0-16) / 2 (0-26)
Total bleeding rate	all bleeds	14	110	790	914
	on / without prophylaxis	- / 14	5 / 105	365 / 425	370 / 544
	joint bleeds	- / 2	3 / 39	214 / 186	216 / 227
	other bleeds	- / 10	2 / 65	151 / 238	153 / 313

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 128 let léčby
 - rFVIII: 4 PUPs během 76 let léčby
 - 3 x během 20 ED, 1x mezi 20 a 50 ED

Incidence inhibitorů u PUPs s těžkou hemofilií 2003-2012



Inhibitory u PUPs (HR versus LR)

- Při léčbě pdFVIII všechny inhibitory HR
- Při léčbě rFVIII jen polovina (2 ze 4) inhibitorů HR
 - *Roční incidence HR inhibitorů u PUPs s těžkou formou hemofilie A léčených rFVIII tedy jen 2,6%, absolutní incidence 10%*

Inhibitory a profylaxe

	No of PUPs	No of treatment-years	No of PUPs with inhibitor	No of HR/LR	No of inhibitors developed on / without prophylaxis
rFVIII	20	76	4	2/2	1/3
<i>annual incidence</i>			5.2%	2.6% / 2.6%	2.4% / 8.8% ($p=0.211$)
<i>absolute incidence</i>			20.0%	10% / 10%	7.1% / 50% ($p=0.028$)
pdFVIII	23	128	6	6/0	1/5
<i>annual incidence</i>			4.7%	4.7% / 0%	1.4% / 9.3% ($p=0.037$)
<i>absolute incidence</i>			26.1%	26.1% / 0%	9.1% / 41.7% ($p=0.076$)

- Většina inhibitorů vznikla u PUPs bez profylaxe!
 - Pouze 1 PUP léčený rFVIII a 1 PUP léčený pdFVIII v letech 2003-2012 profylakticky vyvinuli inhibitor!

Souhrn:

- Incidence vzniku inhibitoru u PUPs s těžkou formou HA je v ČR nízká
 - Publikovaná data udávají 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 6/rok)

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*

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 Plzen - Department of Paediatrics
- FN Plzen - 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

