

**Развитие ингибиторов у
пациентов с гемофилией А,
получавших лечение
плазматическими или
рекомбинантными
препаратами фактора VIII**

Alessandro Gringeri
A. Bianchi Bonomi haemophilia and
Thrombosis Centre
University of Milan
Italy, EU

Введение

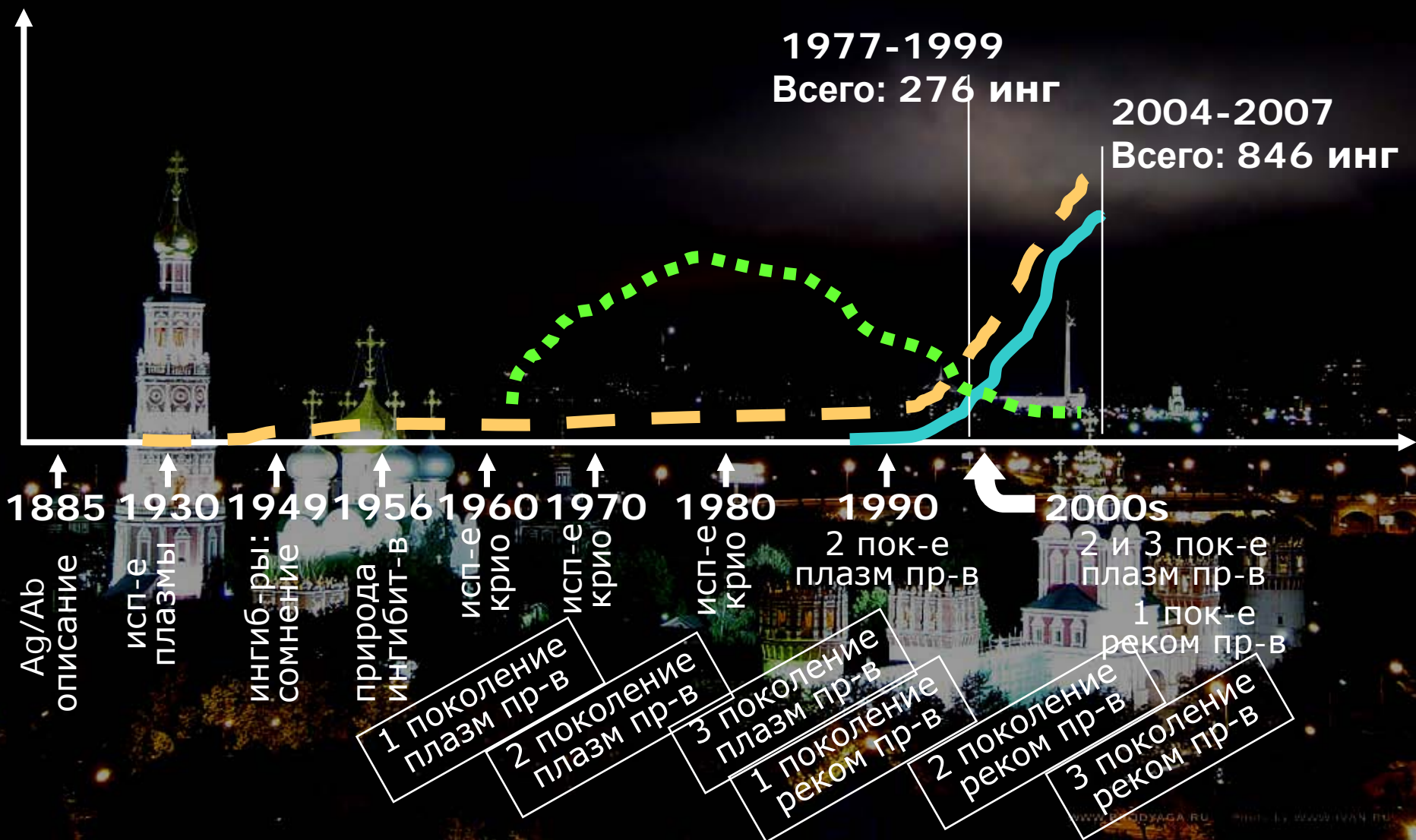
- Развитие ингибиторов сегодня является основной проблемой в лечении гемофилии
- Частота развития ингибиторов возрастает?

Ref:

1.UKHCDO 2004, J. Thromb Haem

2.UKHCDO report 2007

- ингибиторы
- Введение плазм преп-в
- Введение рекомб преп-в



Частота развития возрастает?

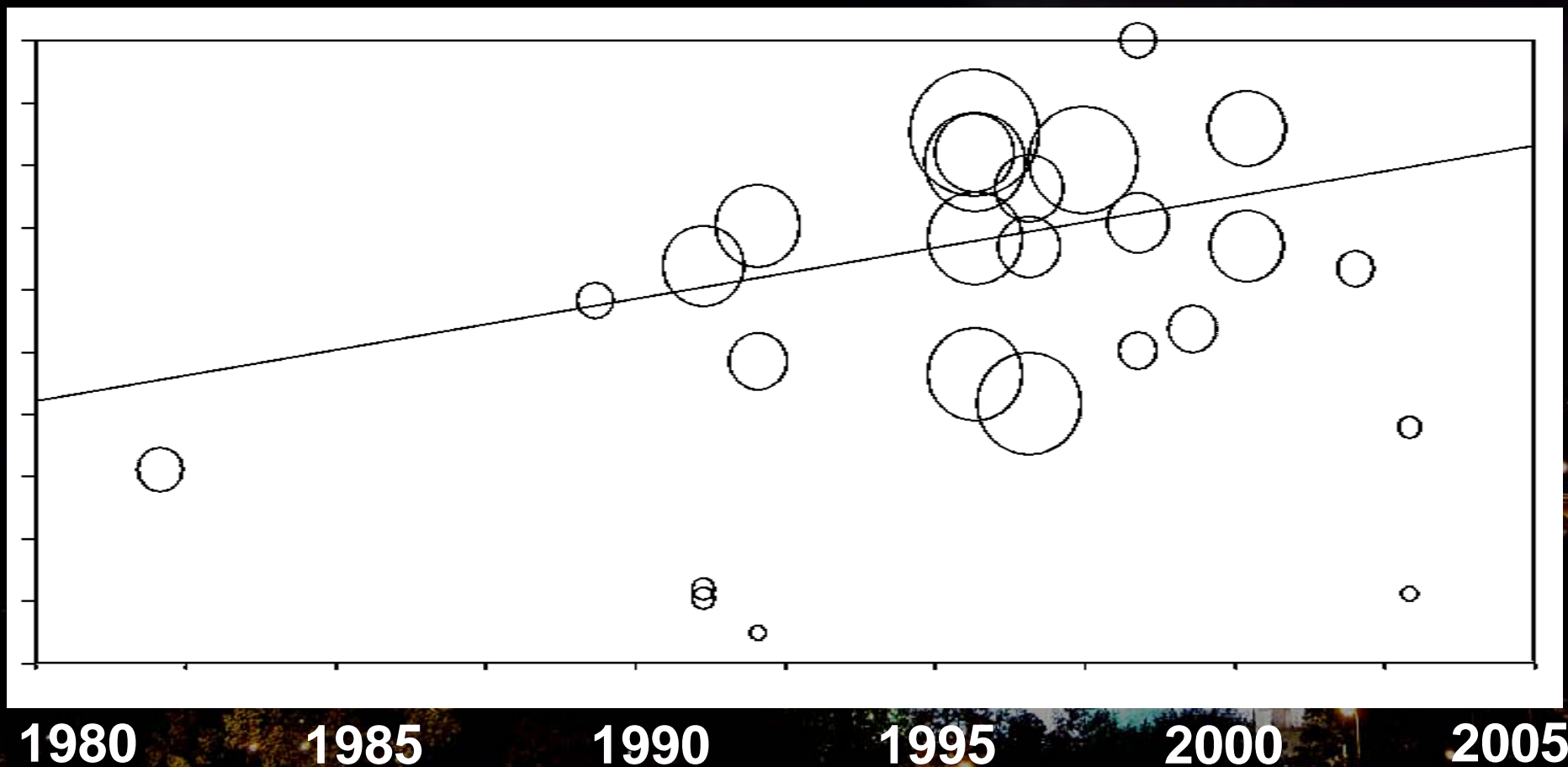
- Больше тестов/выше информированность
- Прежние исследования могли недооценивать уровень
- Выше уровень при использовании рекомб-го FVIII vs. плазм-го FVIII

Систематический обзор

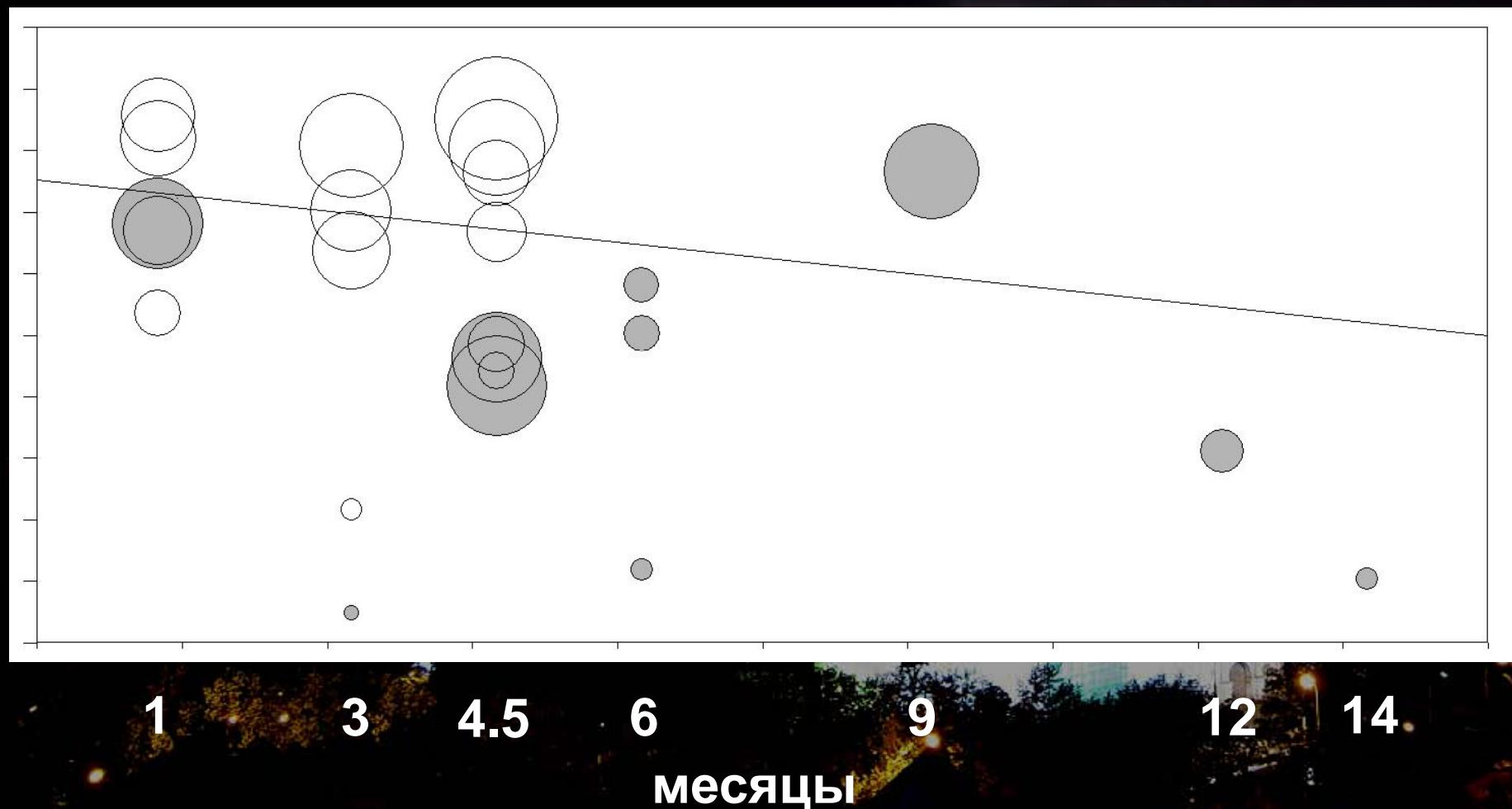
Alfonso Iorio, Susan Halimeh, Christoph Bidlingmaier, Leonardo R. Brandao, Carmen Escuriola Etingshausen, Neil Goldenberg, Alessandro Gringeri, Susanne Holzhauser, Gili Kenet, Ralf Knöfler, Wolfhart Kreuz, Karin Kurnik, Daniela Manner, Emanuela Marchesini, Maura Marcucci, Elena Santagostino, Guy Young, Pier Mannuccio Mannucci, Ulrike Nowak-Göttl

- Этот систематический обзор был проведен с целью сравнить уровень ингибиторов при использовании плазматических и рекомбинантных препаратов FVIII
- Был подсчитан суммарный уровень (95% доверительный интервал) для всех включенных исследований и суммарные соотношения уровней для исследований, в которых когорты пациентов получали плазм-й или рекомб-й FVIII параллельно.
- 2 113 пациента из 24 исследований было включено
 - 1 170 получали исключительно плазм FVIII,
 - 943 рекомб FVIII;
 - Возраст, медиана: 9.6 месяцев

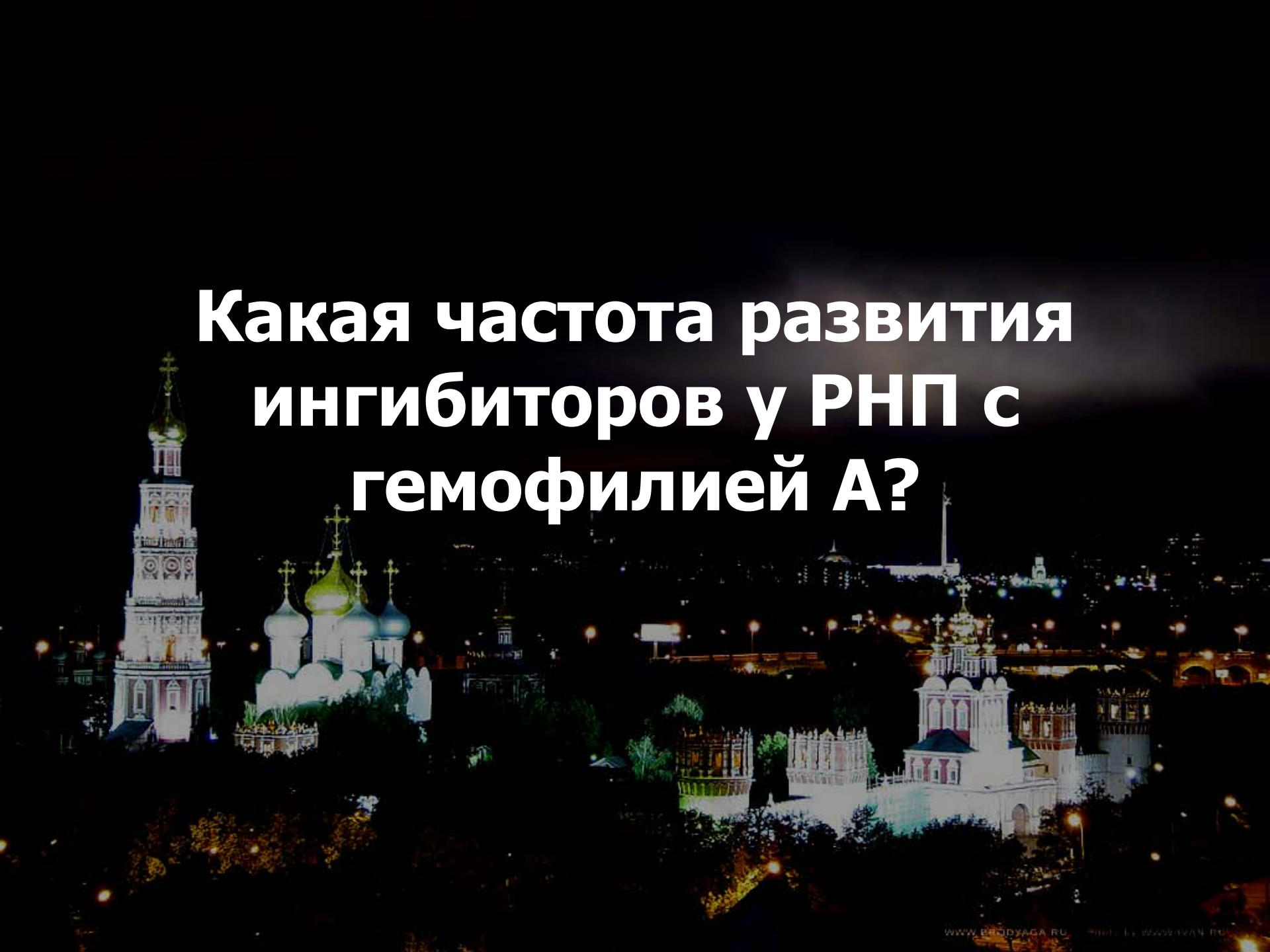
Метарегрессия логит-анализа частоты ингибиторов к периоду исследования



Метарегрессия логит-анализа частоты ингибиторов к частоте тестирования



Какая частота развития ингибиторов у РНП с гемофилией А?

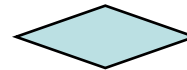
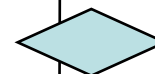


Частота развития ингибиторов (проценты), 95% ДИ.

<i>Анализ</i>	Плаз FVIII	Рек FVIII	Знач. P
	Частота (95% ДИ)	Частота (95% ДИ)	(Cohran Q)
Все исслед-я	14.7 (10.7 – 19.9)	26.6 (22.6 – 31.0)	< 0.001
<i>Анализ чувствительности</i>			
Перспективн. иссл-я	9.5 (5.7 – 15.3)	22.4 (17.1 – 28.8)	0.002
Высоко реаг. ингиб.	8.5 (4.8 – 14.6)	15.4 (12.2 – 19.3)	0.011
Не транзитор. ингиб	13.4 (6.1 – 27.0)	17.6 (13.8 – 22.2)	0.495

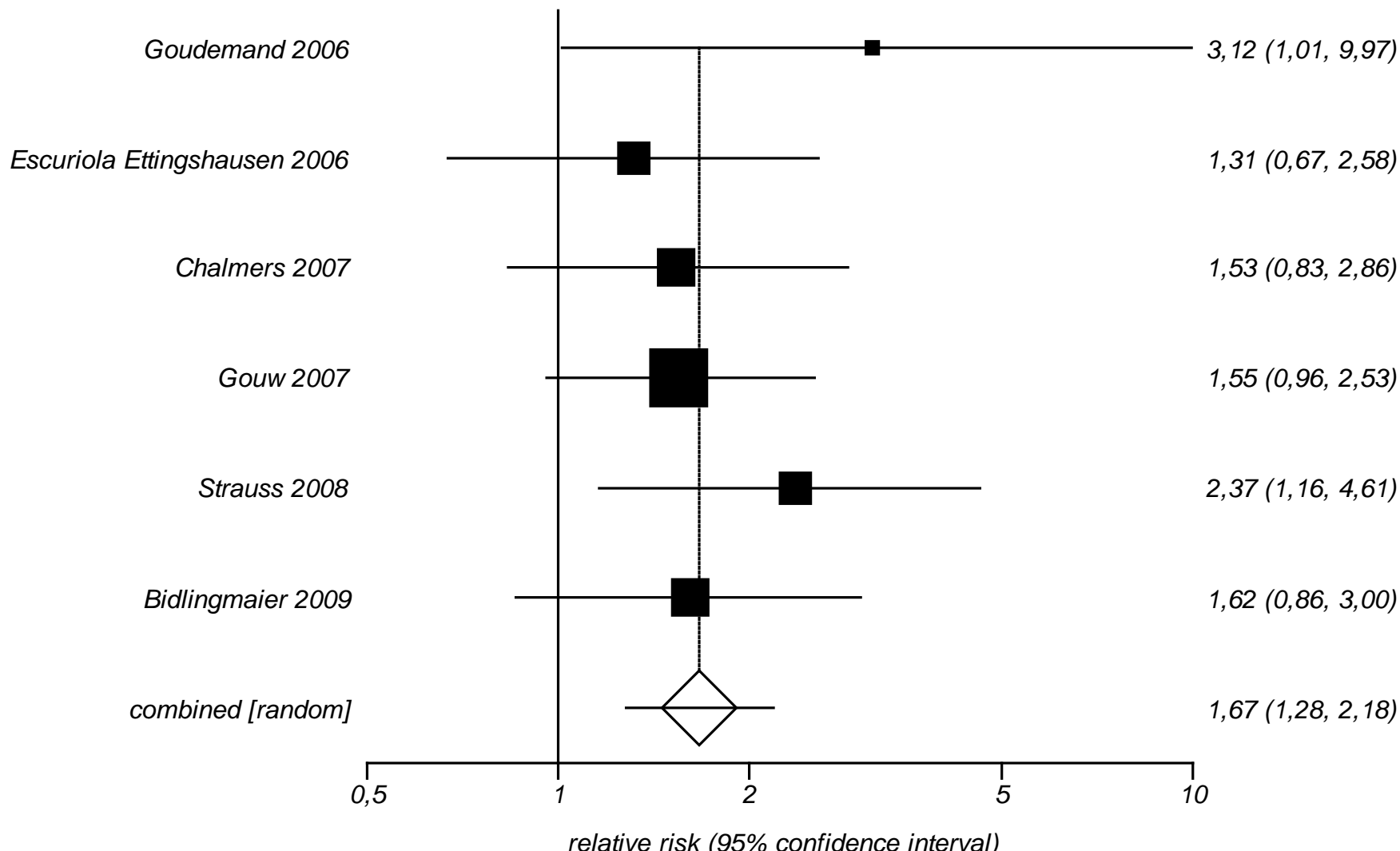
Study nameStatistics for each study

	Event rate	Lower limit	Upper limit
Lusher 1990 (A)	0,029	0,004	0,177
Lusher 1990 (B)	0,158	0,052	0,392
Addiego 1993	0,281	0,197	0,383
Peerlink 1993	0,060	0,023	0,149
Schimpf 1995	0,022	0,001	0,268
Yee 1997	0,027	0,004	0,168
El Alfy 2000	0,120	0,039	0,313
Mauser-B. 2001	0,237	0,146	0,362
Escuriola-E. 2004 (PD)	0,211	0,124	0,335
Morado 2005 (PD)	0,500	0,225	0,775
Goudemand 2006 (PD)	0,113	0,055	0,218
Gringeri 2006	0,097	0,032	0,261
Gouw 2007 (PD)	0,212	0,147	0,297
Chalmers 2008 (PD)	0,105	0,067	0,160
Strauss 2008 (PD)	0,088	0,059	0,131
Bidlingmaier 2009 (PD)	0,219	0,147	0,312
pd-FVIII	0,148	0,108	0,200
Lusher 1993	0,190	0,118	0,291
Bray 1994	0,233	0,150	0,343
Rokicka-M. 1999	0,042	0,006	0,244
Courter 2001	0,317	0,234	0,414
Yoshioka 2003	0,279	0,166	0,430
Escuriola-E. 2004 (R)	0,362	0,238	0,507
Kreuz 2005	0,135	0,057	0,286
Morado 2005 (R)	0,237	0,128	0,396
Goudemand 2006 (R)	0,314	0,225	0,419
Gouw 2007 (R)	0,300	0,232	0,378
Pollmann 2007	0,188	0,082	0,447
Chalmers 2008 (R)	0,356	0,279	0,441
Delumeau 2008	0,028	0,002	0,322
Musso 2008	0,077	0,011	0,391
Strauss 2008 (R)	0,209	0,113	0,356
Bidlingmaier 2009 (R)	0,327	0,214	0,464
r-FVIII	0,266	0,226	0,310
Overall	0,230	0,199	0,265

Inhibitor incident rate**Плазм FVIII: 14.8****Рекомб FVIII: 26.6**

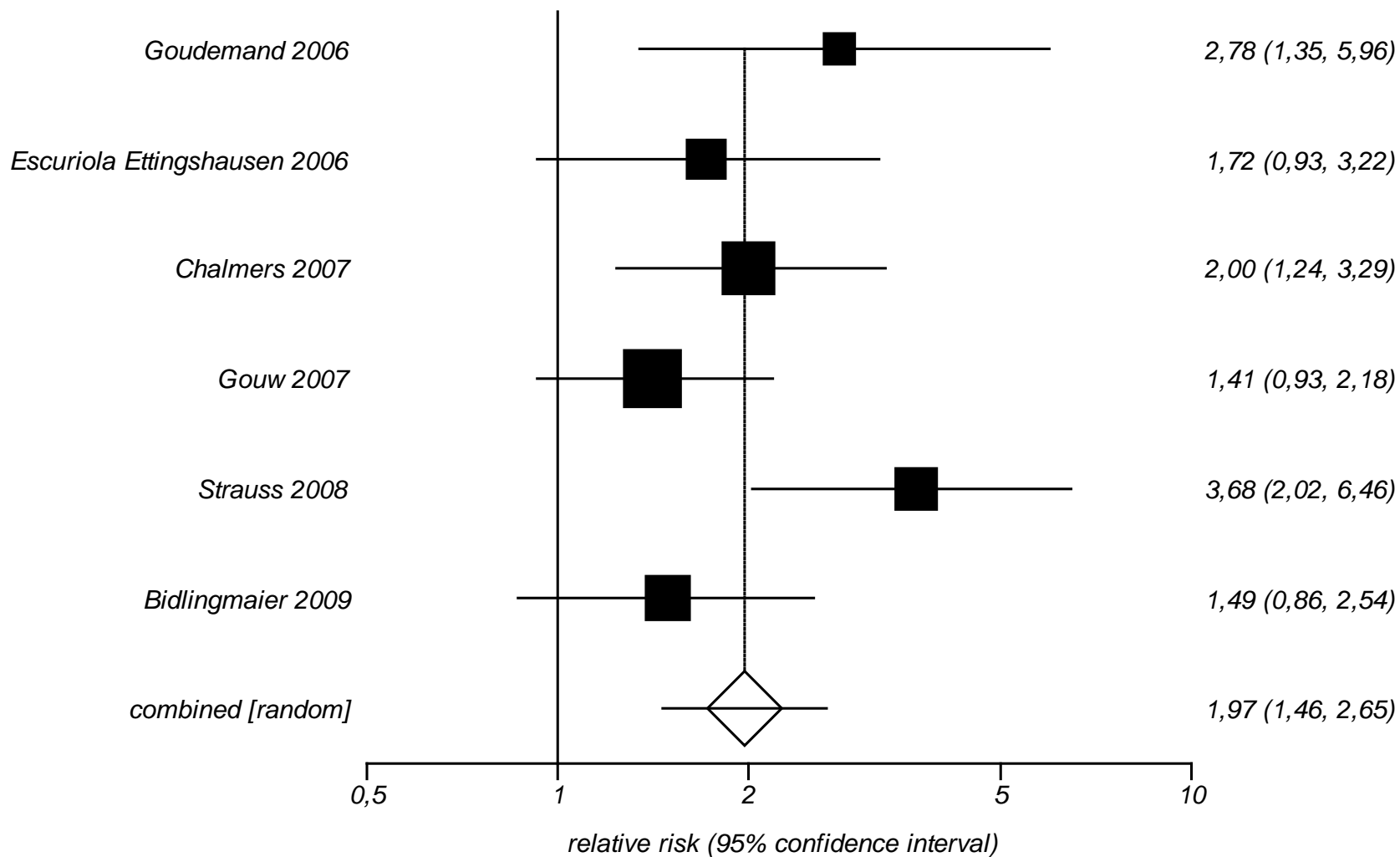
Метаанализ относит. риска

Высокий титр ингибиторов



Метаанализ относит. риска

Все ингибиторы



Уровень ингибиторов у РНП

Недостатки имеющихся исследований

Не гомогенные группы:

тяжесть ($<1/\leq 2/<5\%$)

тип мутации

этническая группа

предш. леч-е (РНП/МЛП)

режим лечения

(проф/по требованию)

Не гомогенный дизайн:

проспект-е/ретроспект-е

частота и метод выявления ингибиторов

различный период наблюдения

приближенный vs. кумулятивный уровень

«Не гомогенные» препараты
($>/<$ чистота, $+/-$ фактор

Brief report

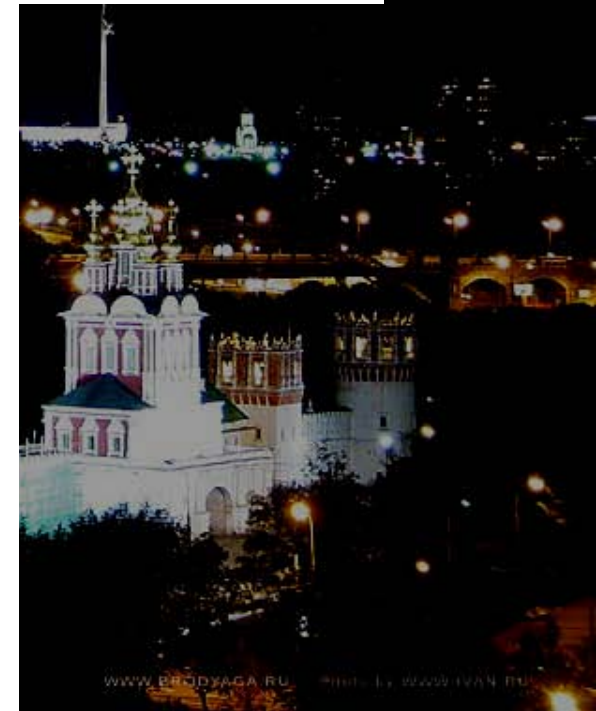
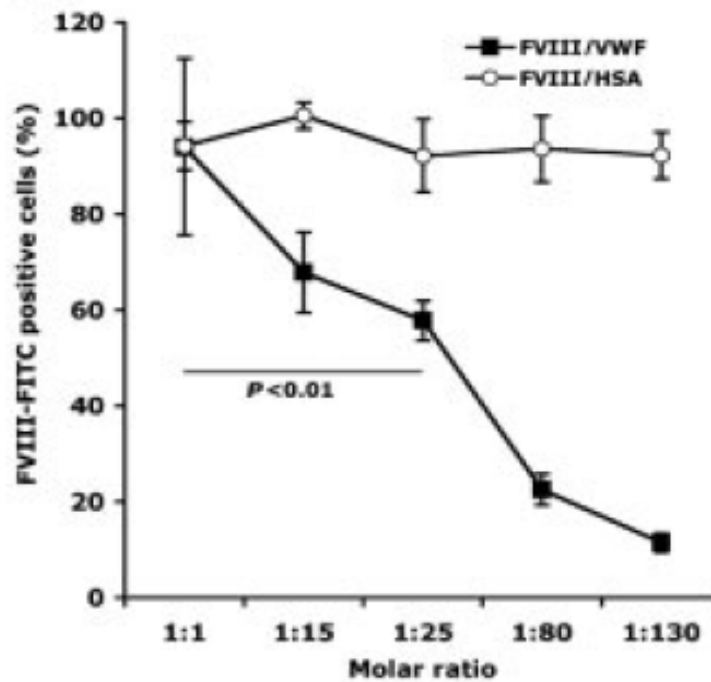
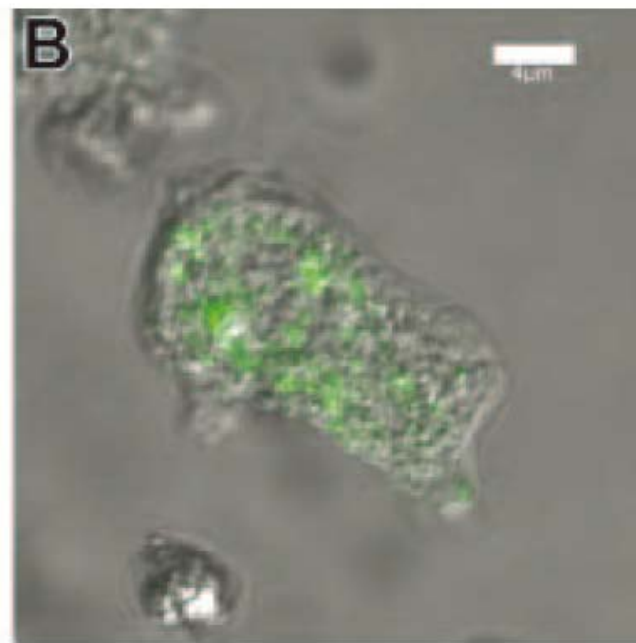
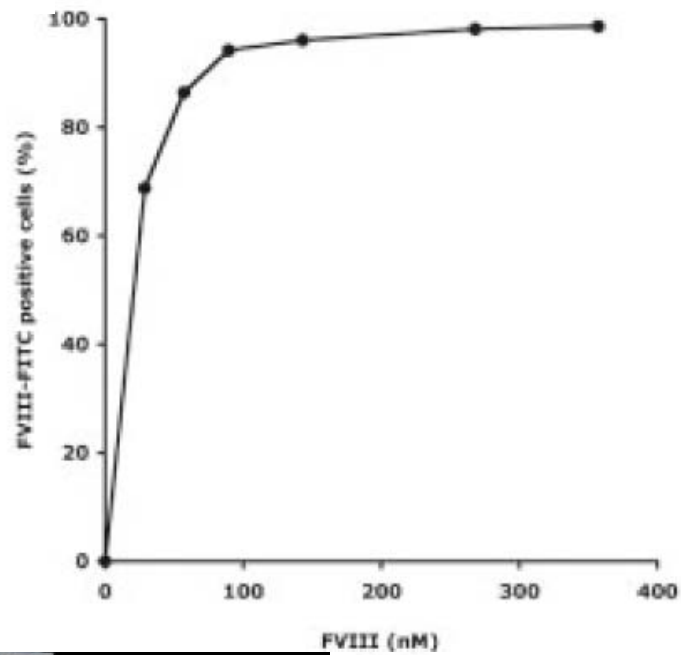
VWF protects FVIII from endocytosis by dendritic cells and subsequent presentation to immune effectors

Suryasarathi Dasgupta,^{1,2} Yohann Repessé,^{1,3} Jagadeesh Bayry,^{1,2} Ana-Maria Navarrete,^{1,2} Bharath Wootla,^{1,2} Sandrine Delignat,^{1,2} Theano Irinopoulou,^{2,4} Caroline Kamaté,⁵ Jean-Marie Saint-Remy,⁶ Marc Jacquemin,⁶ Peter J. Lenting,⁵ Annie Borel-Derlon,³ Srinivas V. Kaveri,^{1,2} and Sébastien Lacroix-Desmazes^{1,2}

¹Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) Unité (U) 681, Paris, France; ²Université Pierre et Marie Curie–Paris 6, Institut des Cordeliers, Institut Fédératif de Recherche (IFR) 58, and Institut du Fer à Moulin, IFR 83, Paris, France; ³Université de Caen, Laboratoire d'hématologie Equipe d'Accueil (EA) 3212, Caen, France; ⁴INSERM, U536, U706, Paris, France; ⁵Laboratory for Thrombosis and Haemostasis, Department of Hematology, University Medical Center, Utrecht, The Netherlands; ⁶Center for Molecular and Vascular Biology, University of Leuven, Belgium

BLOOD, 15 JANUARY 2007 • VOLUME 109, NUMBER 2

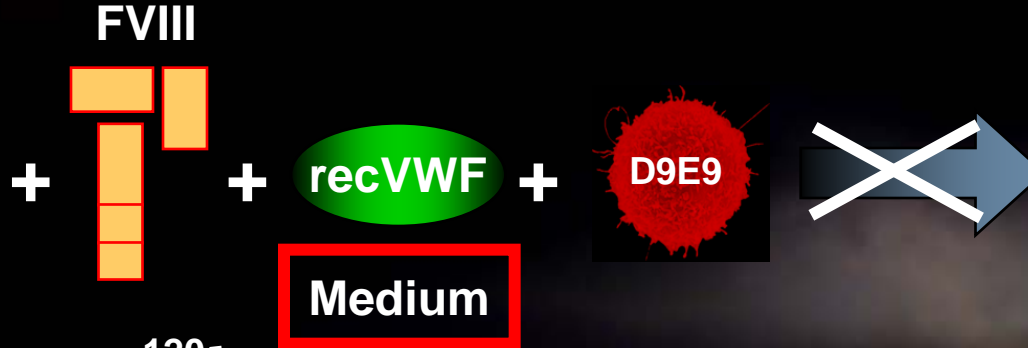
«Фактор Виллебранда защищает FVIII от эндоцитоза дендритными клетками и последующей презентации иммунным клеткам-эффекторам»



Активация Т-клеток

Эффект ф. Виллебранда

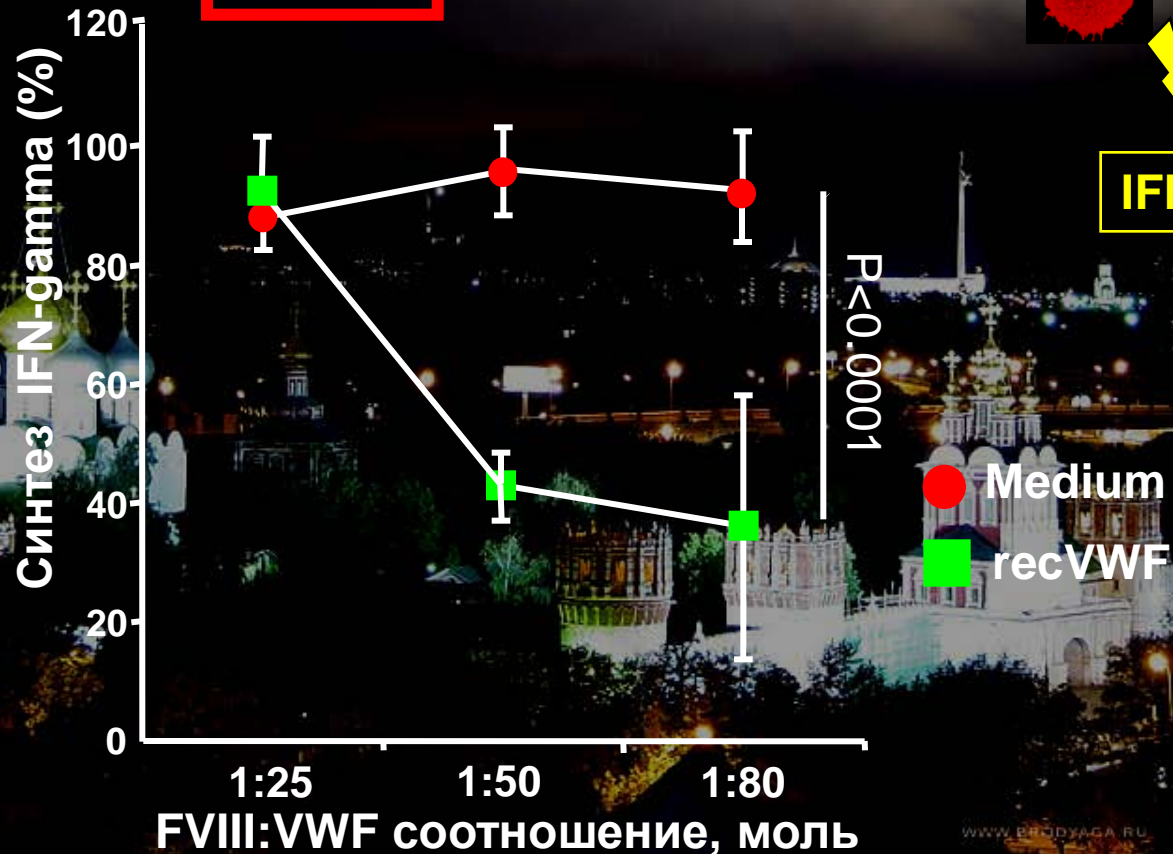
Незрелые ДК



Активация



IFN-gamma



VWF protects FVIII from endocytosis by dendritic cells and subsequent presentation to immune effectors

Suryasarathi Dasgupta,^{1,2} Yohann Repessé,^{1,3} Jagadeesh Bayry,^{1,2} Ana-Maria Navarrete,^{1,2} Bharath Wootla,^{1,2} Sandrine Delignat,^{1,2} Theano Irinopoulou,^{2,4} Caroline Kamaté,⁵ Jean-Marie Saint-Remy,⁶ Marc Jacquemin,⁶ Peter J. Lenting,⁵ Annie Borel-Derlon,³ Srinivas V. Kaveri,^{1,2} and Sébastien Lacroix-Desmazes^{1,2}

¹Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) Unité (U) 681, Paris, France; ²Université Pierre et Marie Curie–Paris 6, Institut des Cordeliers, Institut Fédératif de Recherche (IFR) 58, and Institut du Fer à Moulin, IFR 83, Paris, France; ³Université de Caen, Laboratoire d'hématologie Equipe d'Accueil (EA) 3212, Caen, France; ⁴INSERM, U536, U706, Paris, France; ⁵Laboratory for Thrombosis and Haemostasis, Department of Hematology, University Medical Center, Utrecht, The Netherlands; ⁶Center for Molecular and Vascular Biology, University of Leuven, Belgium

- «Таким образом, мы предполагаем, что ф. Виллебранда может снижать иммуногенность FVIII за счет предотвращения проникновения FVIII в антиген-представляющие клетки, что предшествует активации иммунных эффекторов ...»

Выводы

- In vitro и in vivo результаты показывают, что плазматические препараты FVIII выглядят как менее иммуногенные по сравнению с рекомбинантными препаратами.
- Эта гипотеза должна быть подтверждена или опровергнута соответствующими клиническими исследованиями:

Исследование SIPRET