

***Αιμορροφιλία***  
***Νεώτερες προσεγγίσεις στην αντιμετώπιση***

***Μετεκπαιδευτικά μαθήματα ΒΠΠ 5/4/17***

**ΒΑΣΙΛΕΙΑ ΓΑΡΥΠΙΔΟΥ**  
**ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ-ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ**  
**Β ΠΡΟΠ.ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΠΘ**

## Αιμορροφιλία

Συγγενής διαταραχή της *πήξης του αίματος*

✓ **Αιμορροφιλία A (80%)**

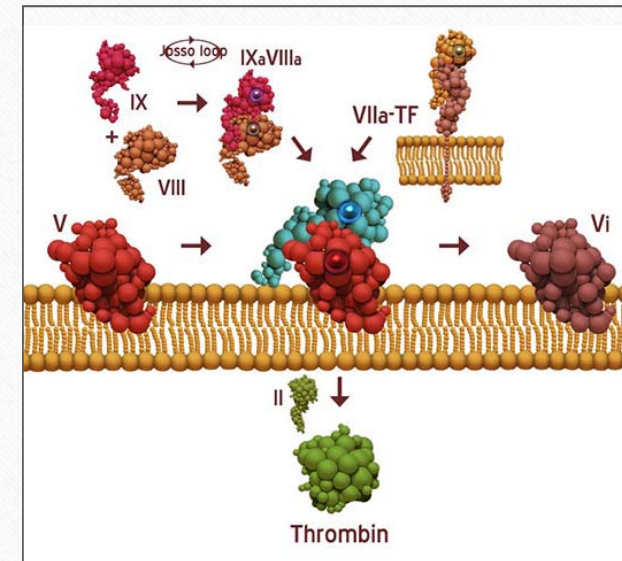
Έλλειψη ή ανεπάρκεια του παράγοντα *VIII*

Συχνότητα: 1/5.000 άρρενες

✓ **Αιμορροφιλία B**

Έλλειψη ή ανεπάρκεια του παράγοντα *IX*

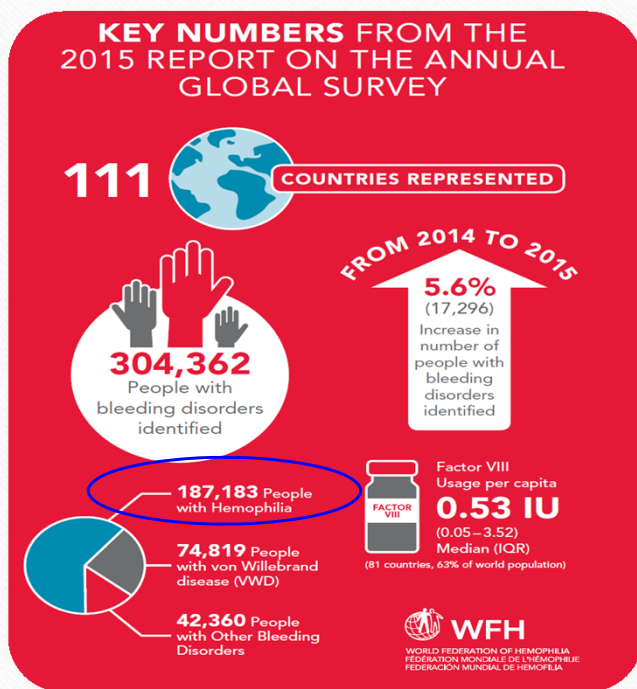
Συχνότητα: 1/30.000 άρρενες



•Manucci PM, et al. *N Engl J Med* 2001

•Rosendaal FR, et al. *Thromb Haemost* 1990

# Η Αιμορροφιλία στην Ελλάδα και τον κόσμο



	Population	People with hemophilia
Finland	5,268,799	227
France	66,808,385	6,848
Georgia	3,679,000	305
Germany	81,413,145	4,443
Ghana	27,409,893	148
<b>Greece</b>	10,823,732	<b>1,025</b>
Guatemala	16,342,897	221

	Hemophilia A	0-4	5-13	14-18
Greece	846	3%	7%	8%

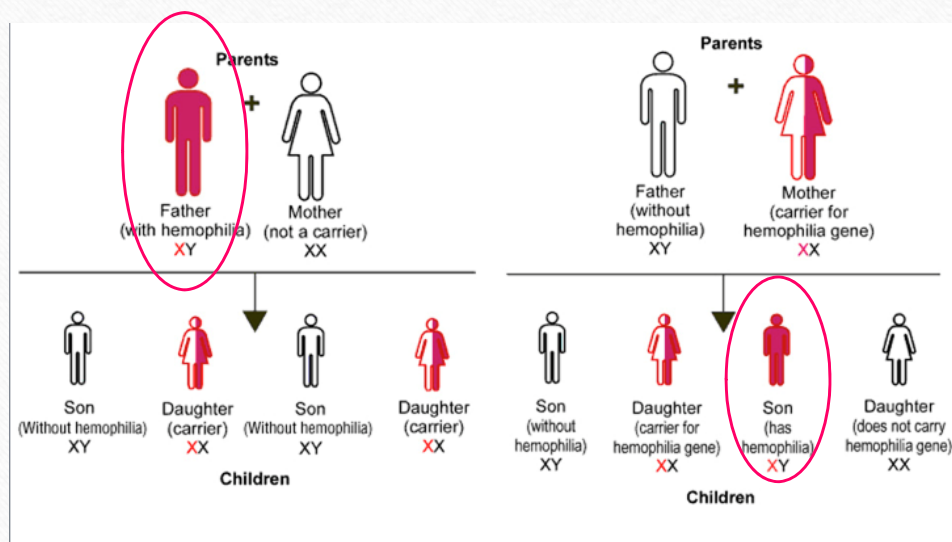
	Hemophilia B	0-4	5-13	14-18
Greece	179	3%	6%	5%

•<https://www.wfh.org>

## Πώς προκαλείται

Φυλοσύνδετο γενετικό νόσημα

- 70% κληρονομική
- 30% σποραδική εμφάνιση



## ***Γέννηση αιμορροφιλικού παιδιού σε οικογένεια χωρίς ιστορικό αιμορροφιλίας***

---

- Μεταφορά του αιμορροφιλικού γονιδίου από γενιά σε γενιά μέσω των γυναικών φορέων
- Ήπια αιμορροφιλία η οποία παρέμεινε αδιάγνωστη στις προηγούμενες γενιές
- **Νέα μετάλλαξη στη μητέρα**

## Κλινική Βαρύτητα

Βαρύτητα	Επίπεδα παράγοντα	Αιμορραγικές εκδηλώσεις
Βαριά (50%)	<1 % (<0.01UI/ml)	Αυτόματες αιμορραγίες σε αρθρώσεις και μυς
Μέτρια (10%)	1 -5% (0.01 – 0.05UI/ml)	Παρατεταμένη αιμορραγία μετά από ελαφρύ τραύμα ή επέμβαση, σπάνια αυτόματες αιμορραγίες
Ήπια (40%)	>5% - 40% (>0.05 – 0.4UI/ml)	Αιμορραγία μετά από σημαντικό τραυματισμό ή επέμβαση

•White G, et al. *Thromb Haemost* 2001

# Διάγνωση

TABLE 3-1: INTERPRETATION OF SCREENING TESTS

POSSIBLE DIAGNOSIS	PT	APTT*	BT	PLATELET COUNT
Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Hemophilia A or B**	Normal	Prolonged*	Normal	Normal

## ➤ Δραστικότητα FVIII / IX

- Economou M, et al. *Eur J Haematol* 2014
- Chalmers E, et al. *Br J Haematol* 2011
- Attard C, et al. *J Thromb Haemost* 2013



## Κλινικές εκδηλώσεις

- Εκχυμώσεις
- Αιμορραγία στοματικής κοιλότητας
- Ρινορραγία
- **Αιμορραγία στις αρθρώσεις (αίμαρθρα)**
- Αιμορραγία στους μυς
- Αιματουρία
- Αιμορραγία από το ΓΕΣ
- Εγκεφαλική αιμορραγία

**Εκλυτικό αίτιο:** επεμβάσεις, κακώσεις, συχνά αυτόματες αιμορραγίες

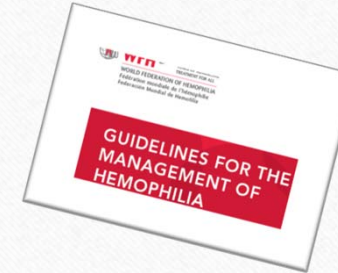


TABLE 1-2: SITES OF BLEEDING IN HEMOPHILIA [63]

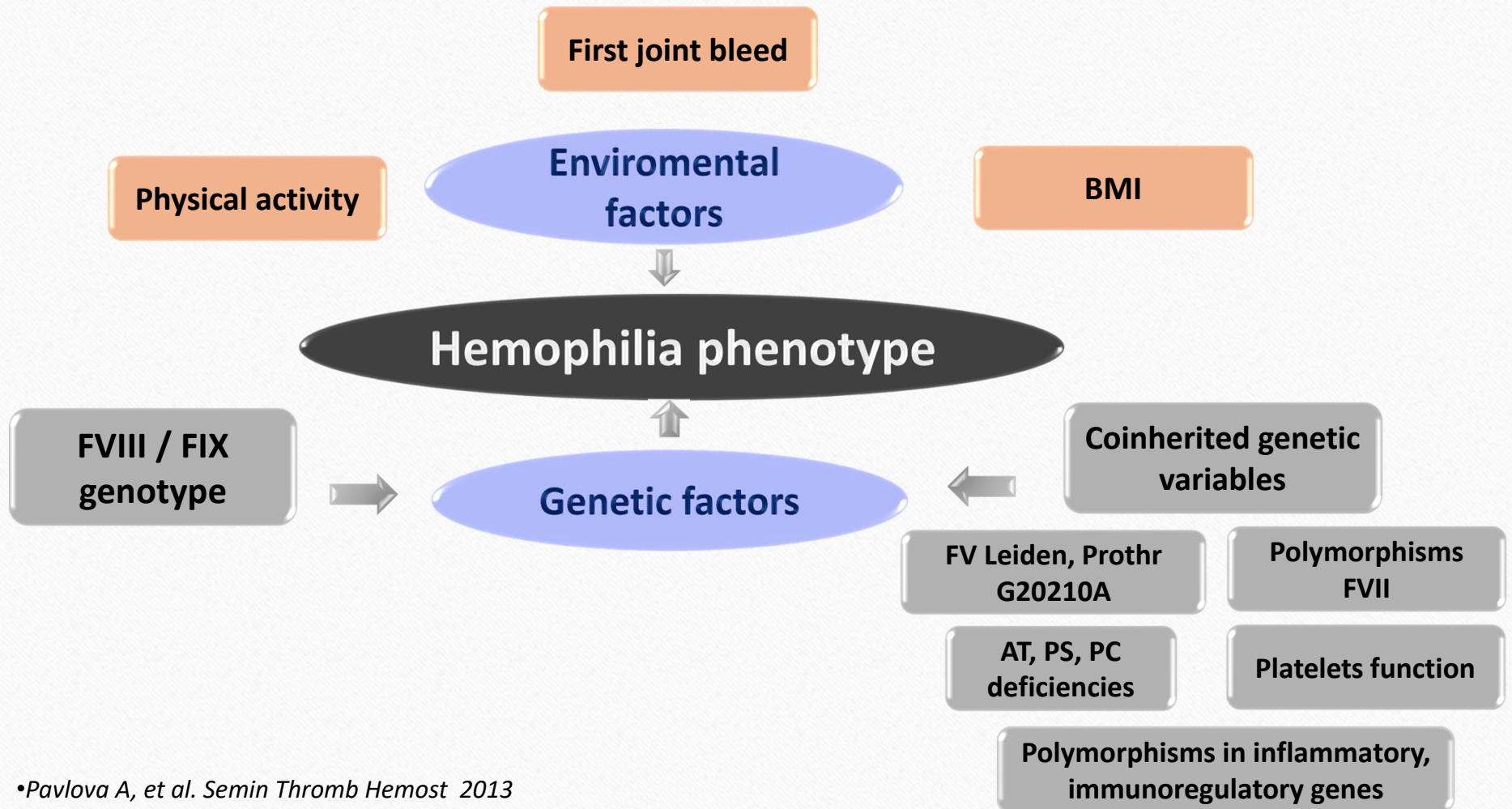
Serious	Joints (hemarthrosis)
	Muscles, especially deep compartments (iliopsoas, calf, and forearm)
	Mucous membranes in the mouth, gums, nose, and genitourinary tract
Life-threatening	Intracranial
	Neck/throat
	Gastrointestinal



## Φαινοτυπική ετερογένεια

- Ποικιλία αιμορραγικού φαινοτύπου
  - 10 -15 % ασθενών με βαριά αιμορροφιλία A έχουν ήπιο αιμορραγικό φαινότυπο (αιμορραγίες/ έτος, ηλικία εμφάνισης 1<sup>ου</sup> αίμαρθρου κ.α.)
  - 24% ασθενών με μέτρια αιμορροφιλία και 3% με ήπια αιμορροφιλία χρήζουν προφυλακτικής αγωγής
- Ιδιοσυστασιακοί παράγοντες στην ανάπτυξη αρθροπάθειας

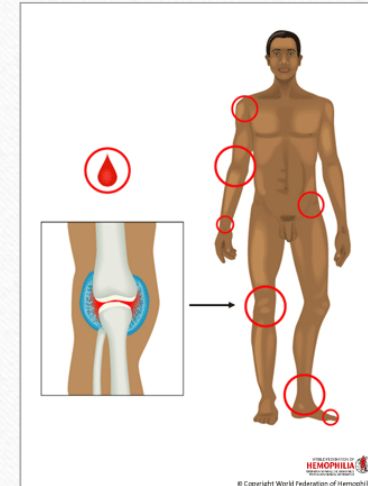
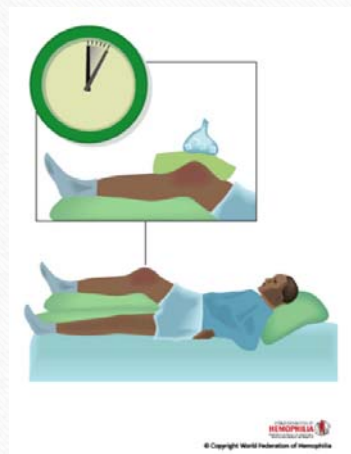
- Santagostino E, et al. *Haemophilia* 2009
- Anthony LM, et al. *Blood* 2010
- Carcao MD, et al. *Semin Thromb Haemost* 2012
- [https://www2a.cdc.gov/ncbddd/UDC\\_Report\\_2013](https://www2a.cdc.gov/ncbddd/UDC_Report_2013)



•Pavlova A, et al. Semin Thromb Hemost 2013

## Οξύ αίμαρθρο

- **Συχνότητα:** ανάλογα με την ηλικία  
Χωρίς θεραπεία 20-30 αίμαρθρα / έτος
- **Έναρξη** συνήθως με τα πρώτα βήματα του παιδιού  
μέση ηλικία εμφάνισης 2 έτη (0,2-5,8 έτη)



- **Κλινικά:** οίδημα, θερμότητα, άλγος, περιορισμός κίνησης
- **Συνήθης εντόπιση:** αστράγαλοι, γόνατα, αγκώνες (80%)
- **Άμεση αντιμετώπιση:** RICE (Rest-Ice-Compression-Elevation)

- Rodriguez-Merchan EC. Adv Prev Med 2012
- Fisher K, et al. Haemophilia 2011
- Lobet S, et al. J Blood Medicine 2014

## Αιμορροφιλική αρθροπάθεια

- Προοδευτική καταστροφή άρθρωσης ως αποτέλεσμα επανειλημμένων αιμορραγιών στην άρθρωση
- Εμφάνιση συνήθως στη 2<sup>η</sup> δεκαετία ζωής



- Ο αριθμός των απαιτούμενων αιμάρθρων για την καταστροφή μίας άρθρωσης δεν έχει καθοριστεί  
οι υποκλινικές αιμορραγίες συμβάλλουν  
η διεργασία καταστροφής πολυπαραγοντική

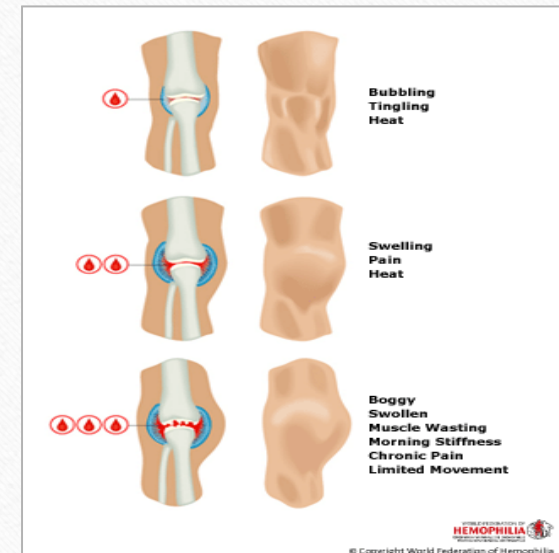
• Luck JV, et al. *J Am Acad Orthop Surg* 2004

• Lobet S, et al. *J Blood Med* 2014

# Αιμορροφιλική αρθροπάθεια

## Εκτίμηση

- Κλινική: Hemophilia Joint Health Score
- Απεικονιστική:
  - α/α (σταδιοποίηση: Ar Hilgartner - Pettersson score)
  - Echo: φλεγμονή μαλακών ιστών - ενδαρθρικό υγρό
  - MRI: **Gold standard** στην ανίχνευση πρώιμων σταδίων αρθροπάθειας



## Τελικό στάδιο...

- Παραμόρφωση άρθρωσης - περιορισμός κίνησης
- Απώλεια μυϊκής ισχύος – μυϊκή ατροφία
- Άλγος σε χρήση και ηρεμία

• Lobet S, et al. J Blood Med 2014

## ***Γυναίκες με αιμορροφιλία***

**Κατά κανόνα φορείς**

Βιολογική κόρη ενός  
αιμορροφιλικού άνδρα

Βιολογική μητέρα  
αιμορροφικικών αγοριών

- Συνήθως φυσιολογικό PTT
- Οριακές ή φυσιολογικές τιμές παραγόντων
- Το 25% έχει εικόνα ήπιας αιμορροφιλίας
- Σε υπόνοια απαραίτητος ο γενετικός έλεγχος

**Εξαιρετικά σπάνια αιμορροφιλικές**

Βιολογική κόρη ενός αιμορροφιλικού άνδρα και γυναίκας φορέα

Μονοσωμία Χ

Μεγάλη αδρανοποίηση του Χ

## **Προγεννητικός έλεγχος Αιμορροφιλίας A ή B**

### **Μη παρεμβατικές μέθοδοι**

- **Βασίζονται στην αρχή ότι πάσχουν μόνο τα αγόρια**

Αν το έμβρυο είναι γένους θηλυκού δεν κινδυνεύει

---

- **Έλεγχος φύλου με μοριακή ανάλυση**

- Έλεγχος από το αίμα της εγκύου, ακόμη σε ερευνητικό επίπεδο (<12<sup>η</sup> εβδομάδα) της εγκυμοσύνης

- **Έλεγχος του φύλου με υπέρηχο**

- Ακρίβεια 98 – 99%
- Αποτελέσματα μετά τη 16<sup>η</sup> εβδομάδα

# Προγεννητικός έλεγχος Αιμορροφιλίας A ή B

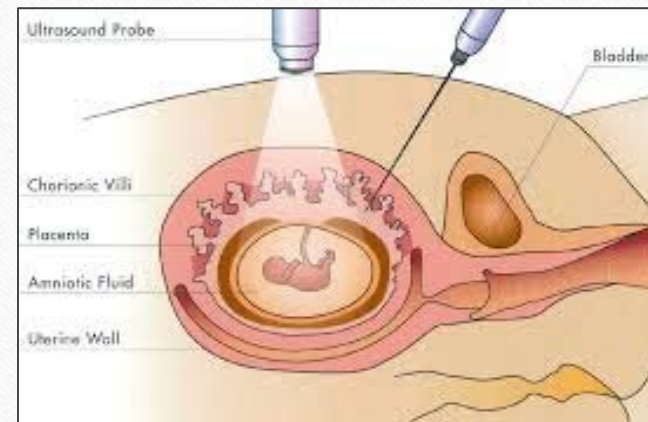
## Παρεμβατικές μέθοδοι

- **Λήψη χοριακής λάχνης πλακούντα**

- 11<sup>η</sup> - 14<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης
- Καλύτερη μέθοδος διάγνωσης

- **Αμνιοκέντηση**

- Μετά τη 15 εβδομάδα κύησης
- Εναλλακτική επιλογή





## **Αιμορροφιλία -Αντιμετώπιση Εντυπωσιακή πρόοδος τις τελευταίες δεκαετίες**

**Νόσος γνωστή εδώ και 2000 χρόνια  
Ουσιαστική πρόοδος από τα μέσα του 20<sup>ου</sup> αιώνα**

**Μέχρι το 1950: Ακίνησία, πάγος, αναλγησία**

**Δεκαετία '50: FFP**

**Δεκαετία '60: Κρυοιζήματα**

**Συμπυκνωμένος VIII**

**και IX από δεξαμενές πλάσματος**



*Judith Pool, who discovered a simple way to make cryoprecipitates for the treatment of hemophilia. Photo courtesy of the National Hemophilia Foundation.*

# *Αιμορροφιλία*

## *Εντυπωσιακή πρόοδος τις τελευταίες δεκαετίες*

---

- Δεκαετία '70 Φαρμακευτική μορφή  
Θεραπεία στο σπίτι



- Δεκαετία '80: Καταστροφή – πανδημία AIDS  
Ηπατίτιδα C



# ΕΞΕΛΙΞΗ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΑΙΜΟΡΡΟΦΙΛΙΑΣ ΤΑ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑ 80 ΧΡΟΝΙΑ

προ-1930

1940

1950

1960

1970

1980

1990

2000

2010

Ακίνητοποίηση, πάγος, ανάπαυση, αναλγησία

Πλάσμα



Μετάγγιση ολικού αίματος



Χαμηλής καθαρότητας παράγωγο FVIII



Ενδιάμεσης καθαρότητας παράγωγο FVIII



Υψηλής καθαρότητας παράγωγο FVIII (με θέρμανση)



1ης γενιάς ανασυνδυασμένος FVIII



2ης γενιάς ανασυνδυασμένος FVIII

3ης γενιάς ανασυνδυασμένος FVIII

Κρυσκαθίζημα

■ Όγκος έγχυσης (mL/2000 IU):

■ >4000

■ 2000

■ 400

■ 80

■ 20

## **Αιμορροφιλία**

### **Η σκληρή πραγματικότητα για την παγκόσμια κοινότητα**

---

Στην εποχή της βιοτεχνολογίας

70% των αιμορροφιλικών παγκοσμίως δεν διαγιγνώσκεται και  
>75% των αιμορροφιλικών παγκοσμίως κάνει ανεπαρκή ή καμία θεραπεία

θάνατοι σε παιδική ηλικία

αναπηρίες

κακή ποιότητα ζωής

## ***Η αντιμετώπιση σήμερα***

---

**Λόγω της ποικιλίας των εκδηλώσεων και των επιπλοκών,**  
ανάγκη για εφ' όρου ζωής αντιμετώπιση από ειδικά εκπαιδευμένους  
αιματολόγους, σε συνεργασία με πολλές άλλες ειδικότητες:  
χειρουργούς, ορθοπεδικούς, ηπατολόγους, όδοντιάτρους, γυναικολόγους, καρδιολόγους, ψυχολόγους....

**Παγκοσμίως λειτουργούν εξειδικευμένα αιμορροφιλικά κέντρα**

5 κέντρα στην Ελλάδα, 2 στο Ιπποκράτειο Θεσσαλονίκης (ΒΠΠ, ΑΠ)

## Ειδική θεραπεία αιμορροφιλίας

➤ Χορήγηση ελλείποντος παράγοντα

- Θεραπεία επί ανάγκης (*on demand*)
- Προφυλακτική θεραπεία (*prophylaxis*)



Σκευάσματα



Πλασματικά



Ανασυνδυασμένα



*on demand...*

**GUIDELINES FOR THE  
MANAGEMENT OF  
HEMOPHILIA**

TABLE 7-1: SUGGESTED PLASMA FACTOR PEAK LEVEL AND DURATION OF ADMINISTRATION (WHEN THERE IS NO SIGNIFICANT RESOURCE CONSTRAINT) [6]

TYPE OF HEMORRHAGE	HEMOPHILIA A		HEMOPHILIA B	
	DESIRED LEVEL (IU/DL)	DURATION (DAYS)	DESIRED LEVEL (IU/DL)	DURATION (DAYS)
<b>Joint</b>	40–60	1–2, may be longer if response is inadequate	40–60	1–2, may be longer if response is inadequate
<b>Superficial muscle/no NV compromise (except iliopsoas)</b>	40–60	2–3, sometimes longer if response is inadequate	40–60	2–3, sometimes longer if response is inadequate
<b>Iliopsoas and deep muscle with NV injury, or substantial blood loss</b>				
▪ initial	80–100	1–2	60–80	1–2
▪ maintenance	30–60	3–5, sometimes longer as secondary prophylaxis during physiotherapy	30–60	3–5, sometimes longer as secondary prophylaxis during physiotherapy
<b>CNS/head</b>				
▪ initial	80–100	1–7	60–80	1–7
▪ maintenance	50	8–21	30	8–21
<b>Throat and neck</b>				
▪ initial	80–100	1–7	60–80	1–7
▪ maintenance	50	8–14	30	8–14
<b>Gastrointestinal</b>				
▪ initial	80–100	7–14	60–80	7–14
▪ maintenance	50		30	
<b>Renal</b>	50	3–5	40	3–5

- Σε οξεία αιμορραγία άμεση χορήγηση παράγοντα – **εντός 2 ωρών**

**Επί αμφιβολίας: όχι αναμονή!  
χορήγηση παράγοντα!**

•Srivastava A, et al. Haemophilia 2013



## Προφυλακτική Θεραπεία

- ✓ Θεραπεία εκλογής σε παιδιά με βαριά αιμορροφιλία



WHO



NHF



WFH

*Berntorp E, et al. Bull World Health Organ 1995*

## Προφυλακτική θεραπεία

- ✓ Μείωση μείζονων αιμορραγιών (ICH)
- ✓ Μείωση αιμάρθρων (90%) - πρόληψη ανάπτυξης αρθροπάθειας
- ✓ Επίτευξη φυσιολογικής δραστηριότητας (σχολείο, άθληση κ.α.)
- ✓ Βελτίωση ποιότητας ζωής (μείωση πόνου, νοσηλειών, επεμβάσεων κ.α.)



- Manco Johnson M et al. *N Engl J Med* 2007
- Gringeri A et al. *J Thromb Haemost* 2011
- Santagostino E et al. *Br J Haematol* 2005
- Gouw SC et al. *Blood* 2007

**Η προφυλακτική θεραπεία αρχίζει**



**Έναρξη σε μικρή ηλικία (< 3 έτη )**

**πριν την εγκατάσταση αρθρικής νόσου**

**όχι αργότερα από το 1<sup>ο</sup> κλινικά σημαντικό αίμαρθρο**



- Copola A et al. *Semin Thromb Hemost* 2012
- Richards M et al. *Br J Hematol* 2010

## Δοσολογικά σχήματα ...

- **Εντατικό σχήμα:** 25-40 IU/kg , μ.π.μ. ή x 3/w HA , x2/w HB  
(Malmo regimen) ή 10 IU /Kg κάθε μέρα HA

- **Ενδιάμεσο σχήμα (Dose Intermittent)**

- **Σχήμα**

**Διαφορετικά σχήματα ακόμη και στην ίδια χώρα!  
Καλύτερο σχήμα ???**

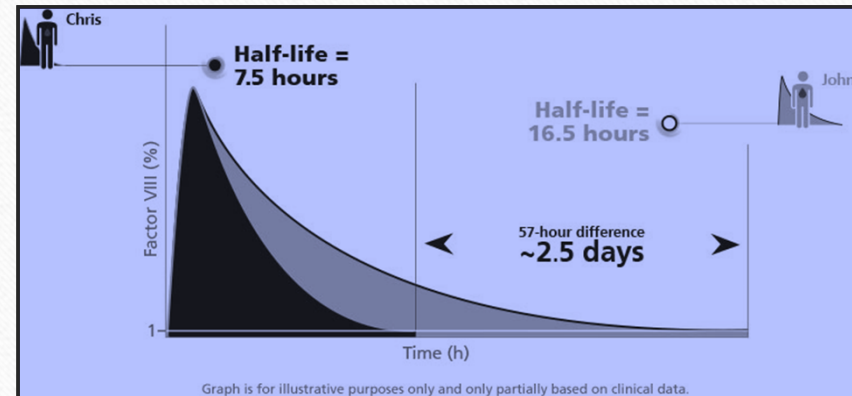
- 50 IU/kg x 2/W - άρθρωση στόχος ( $\geq 3$  αιμορραγίες, ίδια άρθρωση, 3 μήνες)  
ή πολλά επεισόδια ( $\geq 4$ , αρθρώσεις ή μαλακά μόρια, 3 μήνες)
  - **Βήμα 3** : 25 IU/kg μ.π.μ - οποιοδήποτε από τα παραπάνω
- **Χαμηλής δόσης σχήμα:** 10-15 IU/kg, x 1-2/w HA

- Nilsson IM, et al. J Intern Med 1992
- Fisher K, et al Haemophilia 2002
- Tank L, et al. Haemophilia 2013

## Προτείνεται

**Εξατομίκευση σχήματος (tailored)** ανάλογα με:

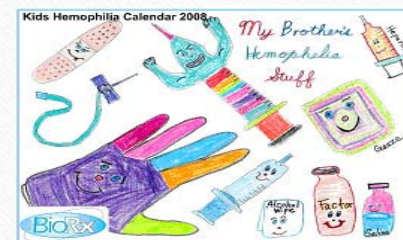
- την ηλικία
- τη φλεβική πρόσβαση
- τις αιμορραγικές εκδηλώσεις
- τη φυσική δραστηριότητα
- τη φαρμακοκινητική
- ... και τη διαθεσιμότητα παραγόντων!



## Προφυλακτική θεραπεία προβλήματα

- Δυσκολία *συχνών φλεβοκεντήσεων* / τοποθέτηση *ΚΦΚ*  
Αυξημένες *υποχρεώσεις* οικογένειας
- Υψηλό οικονομικό *κόστος*

Ποσοστό συμμόρφωσης: 58-77%



•Saxena K. J Blood Med 2013

## Προφυλακτική θεραπεία στην ενήλικη ζωή



- Περιορισμός της *φυσικής δραστηριότητας* και του επακόλουθου κινδύνου αιμορραγιών μετά την παιδική ηλικία
- Ενδείξεις από in vivo μελέτες σε ζώα ότι, σε αντίθεση με ότι συμβαίνει στην περίοδο της ανάπτυξης, οι αιμορραγίες στις αρθρώσεις κατά την ενηλικίωση δεν προκαλούν τον ίδιο *βαθμό καταστροφής*

## Προφυλακτική θεραπεία Προβλήματα από τη συνέχιση προφύλαξης στην ενήλικη ζωή



- Οικονομικό κόστος
- Δυσκολία εφαρμογής εντατικών θεραπευτικών σχημάτων σε ασθενείς με αυξημένες επαγγελματικές, οικογενειακές και κοινωνικές υποχρεώσεις



## *Προφύλαξη στους ενήλικες*

---

Δεν αποκαθιστά υπάρχουσες βλάβες

Ενδεχομένως προλαμβάνει περαιτέρω επιδείνωση των αρθρώσεων

Ελαττώνει τις αιμορραγίες γενικά

Πιθανότατα βελτιώνει την ποιότητα ζωής

## Συνέχιση της προφυλακτικής αγωγής

### NHF, WFH and WHO

συνιστούν συνέχιση της προφύλαξης, **πιθανόν** για όλη τη ζωή, γιατί πλεονεκτήματα έχουμε σε όλες τις ηλικιακές ομάδες

## Ανάλογα με τις δραστηριότητες και τον τρόπο ζωής....



25-33% των ασθενών μπορούν να σταματήσουν την προφύλαξη περί τα 21 έτη

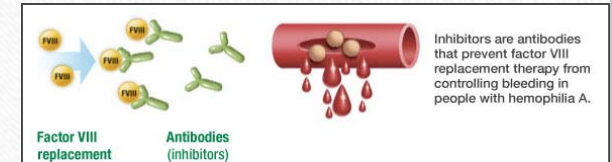


## Επιπλοκές Θεραπείας

➤ **Ιογενείς λοιμώξεις:** HBV, HCV, HIV είναι παρελθόν

➤ **Αναστολείς (Inh)**

- Αντισώματα που αδρανοποιούν τους παράγοντες και καθιστούν τη θεραπεία υποκατάστασης αναποτελεσματική
- ***Inh* ≥ 0,6 BU (Bethesda Units)**
- Μέση ηλικία εμφάνισης: 3 έτη
  - 30 % ασθενών με βαριά αιμορροφιλία A (πρώτες 20-50 χορ.)
  - 3 - 5% ασθενών με βαριά αιμορροφιλία B (πρώτες 9-11 χορ)



•Darby SC, et al. *J Thromb Haemost* 2004

•Poon MC, et al. *Thromb Haemost* 2002

## Αναστολείς – Παράγοντες κινδύνου

### Panel: Risk factors for inhibitor development

#### Patient-related factors

- Severity of haemophilia
- F8 gene mutation
- Family history of inhibitors
- Being of black ethnic origin
- Polymorphisms of immune-response genes (*IL-10*, *CTLA4*, *TNFA*, and *FCGR*)

#### Treatment-related factors

- Number of exposure days
- Intensity of exposure
- Product type—plasma derived versus recombinant
- Age at first exposure
- Prophylaxis with factor replacement therapy

### Product type

- CANAL study - 2007:
- RODIN study - 2013:

r FVIII = pdFVIII στην  
ανάπτυξη αναστολέα

- SIPPET study - 2016 :

r FVIII: x2 κίνδυνος σε σχέση  
με τους pdFVIII

- Gouw SC, et al. *NEJM* 2013, Peynandi PM, et al. *NEMJ* 2016
- Mancuso ME, et al. *Haemophilia* 2009

## Αναστολείς - Κλινική εικόνα

### Χειρότερη κλινική έκβαση

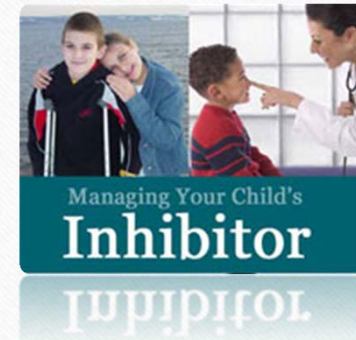
- Ανάπτυξη αρθρώσεων στόχων - βαριά αιμορροφιλική αρθροπάθεια
- Αυξημένη νοσηρότητα - επικίνδυνες για τη ζωή αιμορραγίες (ΚΝΣ, ΓΕΣ)
- Αυξημένη θνητότητα



- Gouw SC, et al. *Blood* 2012
- Rosendaal FR, et al. *Thromb Haemost* 1990
- Walsh CE, et al. *Am J Haematol* 2015
- Morfini M, et al. *Haemophilia* 2007

## Θεραπεία ανοσοανοχής (*Immune Tolerance Induction*)

- r FVIII ή pd FVIII: 50-200 IU/Kg/ ημέρα ή μ.π.μ
- Αποτελεσματική στο 65-70% των ασθενών



### Θεραπεία *on demand*

✓ Αναστολείς με **χαμηλό τίτλο** : < 5 BU

▪ **Χαμηλής ανταπόκρισης** : συνεχώς <5 BU } Αυξημένες δόσεις FVIII

▪ **Υψηλής ανταπόκρισης** : γρήγορη αναμνηστική απάντηση  
σε έγχυση παράγοντα

Θεραπείες  
παράκαμψης  
(*aPCC - rFVIIa*)

✓ Αναστολείς με **υψηλό τίτλο** : ≥ 5 BU

- Kreuz W, et al. *Haemophilia* 2015
- Santagostino E. *Haemophilia* 2013

## Θεραπείες παράκαμψης (aPCC & rFVII): προφύλαξη

ORIGINAL ARTICLE *Clinical haemophilia*  
Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors

*Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 5: 1904-1913

ORIGINAL ARTICLE

Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors

B. A. KONKLE,\* L. S. EBBESEN,† E. ERHARDTSEN,† R. P. BIANCO,‡ T. LISSITCHKOV,§  
M. A. SFERRAN\*\*

ORIGINAL ARTICLE *Clinical haemophilia*  
Prophylaxis with FEIBA in paediatric patients with haemophilia A and inhibitors

- 60-72% μείωση αιμορραγικών επεισοδίων

### Προβλήματα

- Χαμηλότερη αποτελεσματικότητα σε σχέση με FVIII / FIX
- Βραχύς χρόνος ημίσειας ζωής
- Αυξημένο κόστος

- Antunes SV, et al. *Haemophilia* 2014
- Konkle BA, et al. *J Thromb Haemost* 2007
- Ewing N, et al. *Haemophilia* 2015



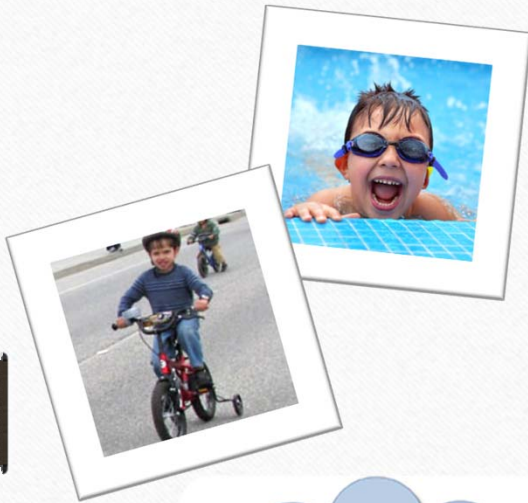
## Συνολική αντιμετώπιση

- Λήψη προφυλακτικών μέτρων
- Καλή φυσική κατάσταση
- Σωστή επιλογή της αθλητικής δραστηριότητας
- Προσοχή βάρους σώματος
- Εκπαίδευση αναγνώρισης και άμεσης αντιμετώπισης αιμορραγικών επεισοδίων

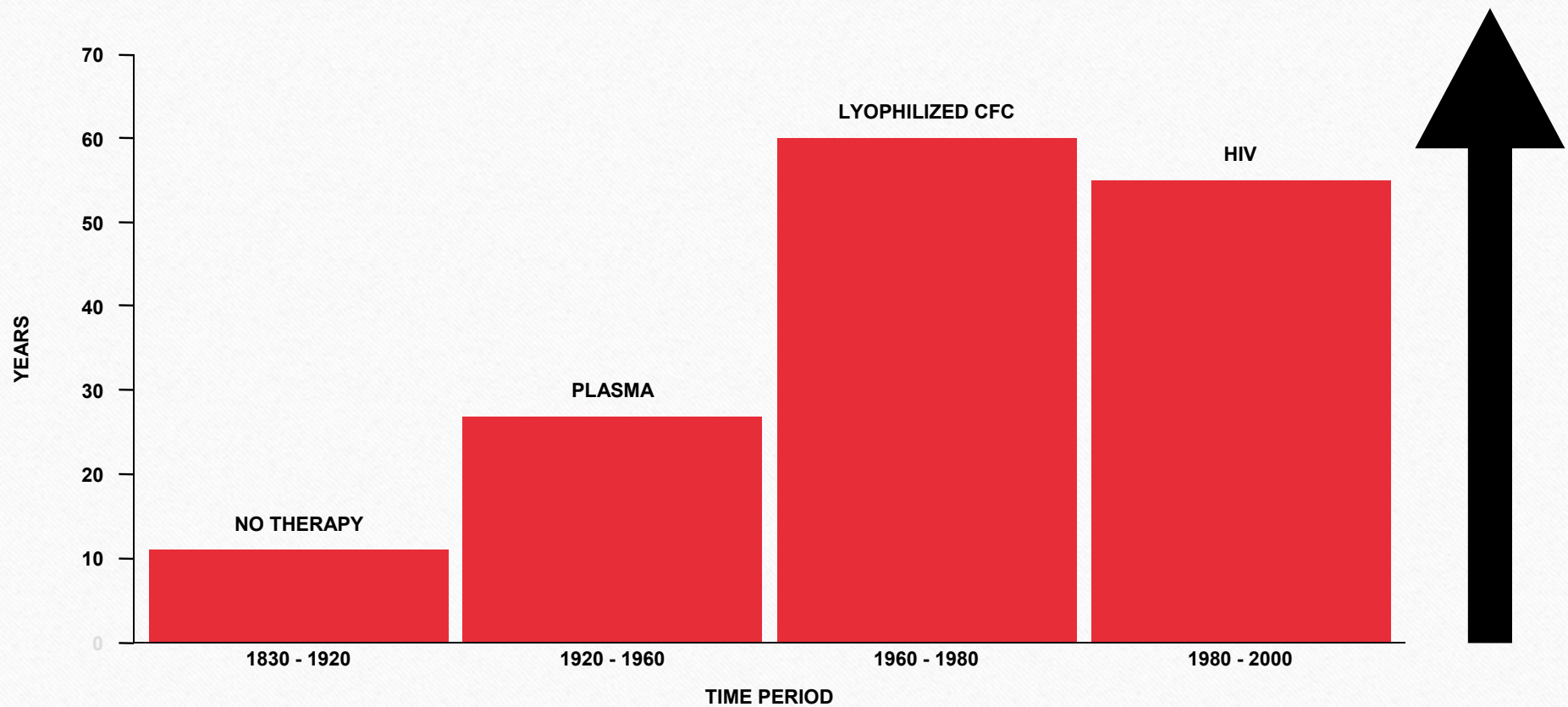
- Τακτικός έλεγχος σε Ειδικό Κέντρο

*Συμμόρφωση*

*Αποτελεσματικότητα θεραπείας*



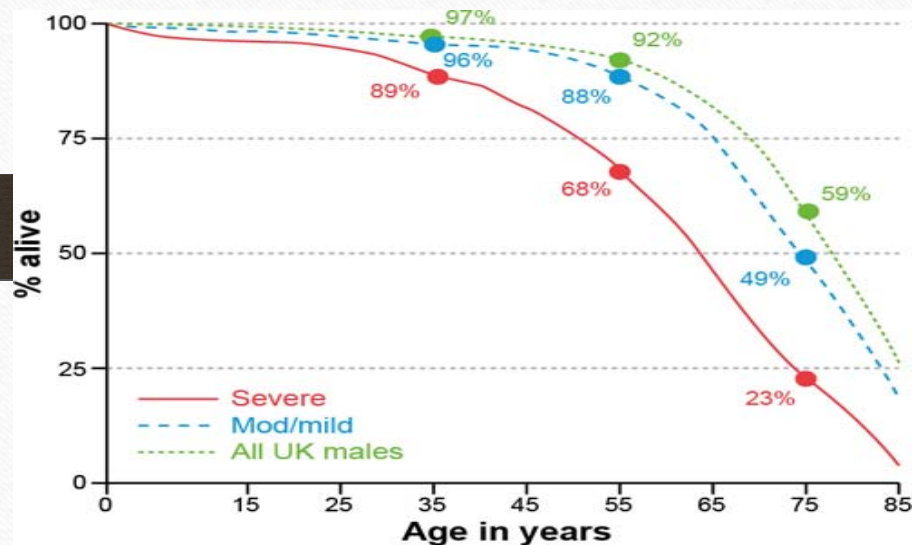
## Πρόοδοι στη θεραπεία και επίδραση στην επιβίωση ασθενών με αιμορροφιλία



*Br J Haematol.* 1982 Sep;52(1):7-12

*Br J Haematol.* 1985 Apr;59(4):593-602

## Επιβίωση σε HIV αρνητικούς αιμορροφιλικούς στη Μεγάλη Βρετανία



Διάμεση επιβίωση:

- 63 έτη για βαρεία αιμορροφιλία
- 75 έτη για ηπιότερες μορφές
- 78 έτη στο γενικό πληθυσμό

Survival in men in the United Kingdom with hemophilia who were not infected with HIV and in the general male population of the United Kingdom in 1999.

Darby S.C. et al. Blood 2007, 110: 815-825

## **Σημαντική μείωση στους θανάτους απο αιμορραγία μεταξύ 1973 - 2001**

<b>Αιτίες θανάτου</b>	<b>1973-1986 n = 43 (%)</b>	<b>1986-1992 n = 45 (%)</b>	<b>1992-2001 n = 94 (%)</b>
<b>Αιμορραγίες</b>	<b>47%</b>	<b>2%</b>	<b>10%</b>

Plug I, van der Bom JG, Peters M, Mauser-Bunschoten EP, de Goede-Bolder A, Heijnen L, Smit C, Willemse J, Rosendaal FR. Mortality and causes of death in patients with hemophilia, 1992-2001: a prospective cohort study. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 510-6.

## **Αιτίες θανάτου ασθενών με αιμορροφιλία σε διάφορα ευρωπαϊκά κράτη (2005)**

<b>Ελβετία</b>	<b>Ρουμανία</b>	<b>Γερμανία</b>
<b>AIDS: 29.16%</b>	<b>Αιμορραγία: 90%</b>	<b>AIDS: 14%</b>
<b>Καρκίνος: 20.83%</b>	<b>AIDS: 5%</b>	<b>Κίρρωση ήπατος: 14%</b>
<b>Καρδιαγγειακά: 12.5%</b>	<b>Άλλα: 5%</b>	<b>Καρκίνος: 23%</b>
<b>Αιμορραγία: 16.66%</b>		<b>Αιμορραγία: 10%</b>

## ***Αιτίες θανάτου***

***Report from the Hemophilia treatment center network, USA  
Blood 2016***

---

- 7486 άνδρες με αιμορροφιλία Α΄Η Β
- **Ηπατική ανεπάρκεια:33%**
- **Αιμορραγία: 11-15%**,ανάλογα με τη βαρύτητα της αιμορροφιλίας

## **Χρειαζόμαστε νέες θεραπείες; Με ποιούς στόχους;**

**Δίκαιη κατανομή Ασφαλής και αποτελεσματική Θεραπεία για όλους**

**Μείωση του υψηλού κόστους**

---

*Quite expensive supportive care (>200.000\$/year/adult with severe disease on prophylaxis)*

**Αποφυγή της ενδοφλέβιας χορήγησης**

**Ευκολότερα σχήματα προφύλαξης και ελάττωση της συχνότητας των ανασταλτών**  
τροποποίηση της δομής για μεγαλύτερης διάρκειας και αποτελεσματικότητας  
σκευάσματα,

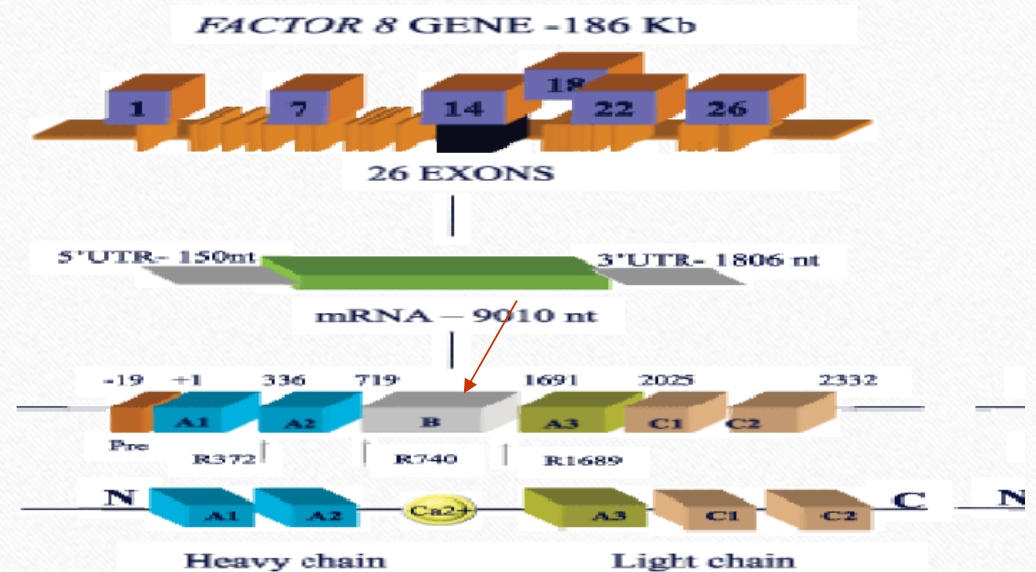
**Νέα σκευάσματα μέσω άλλων οδών αιμόστασης**

**Οριστική Θεραπεία : Γονιδιακή ;;**

## Τροποποίηση της δομής για μεγαλύτερης διάρκειας και αποτελεσματικότητας σκευάσματα *B domain Deleted FVIII (BDD)*

### Αφαίρεση του B-domain

Καλύτερη ενδοκυττάρια ροή και μεγαλύτερη απόδοση σε σύγκριση με τα συμπυκνώματα που βασίζονται σε ολόκληρο το μόριο του παράγοντα VIII





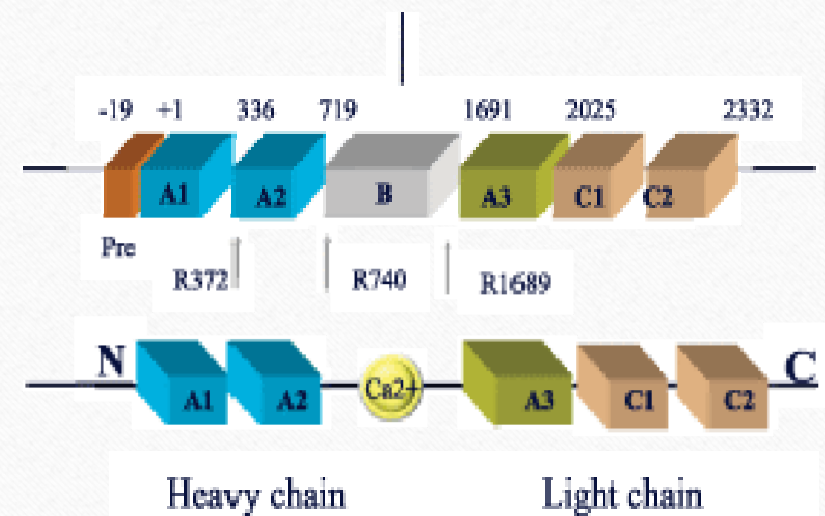
## Τροποποίηση της δομής για μεγαλύτερης διάρκειας και αποτελεσματικότητας σκευάσματα *Single chain rFVIII*

Φυσιολογικός FVIII στην κυκλοφορία  
ετεροδιμερές και ασταθής

Προϊόν FVIII B-domain Deleted,

με έναν ομοιοπολικό δεσμό μεταξύ της βαρειάς και της ελαφράς αλυσού, δημιουργώντας ένα μόριο μιας αλυσού

έχει αυξημένη ικανότητα σύνδεσης με τον vWF  
αυξημένο half-life του FVIII περίπου 1.5-2 φορές.



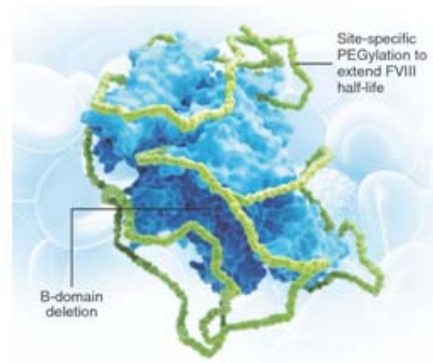
**Τροποποίηση της δομής για μεγαλύτερης διάρκειας και  
αποτελεσματικότητας σκευάσματα  
*Extended half-life products*  
Μακράς διάρκειας συμπυκνώματα FVIII / FIX**

---

**Μοριακές στρατηγικές για την παράταση του χρόνου ημισείας ζωής**

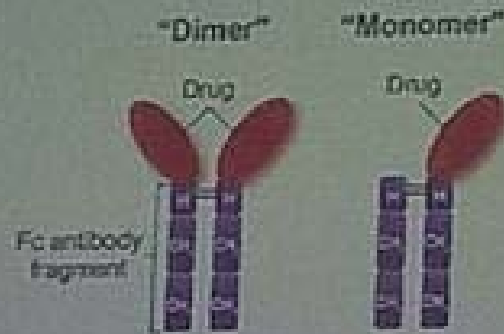
- ❖ Προσθήκη polyethylene glycol (PEG)- pegylation
- ❖ Fusion 1: Σύζευξη με την ανασυνδυασμένη ανθρώπινη αλβουμίνη
- ❖ Fusion 2: Σύζευξη με την περιοχή Fc της ανθρώπινης IgG

# pegylation

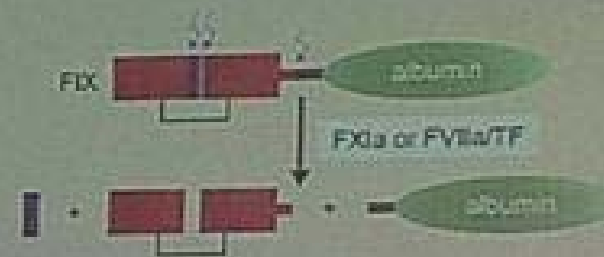


# Half-life Extension Technologies

## Fc fusion



## Albumin fusion



## GlycoPEGylation



## Site-specific PEGylation



FIX: factor IX; FXIa: activated factor XI; FVIIa: activated factor VII; TF: tissue factor; PEG: polyethylene glycol; FVII: factor VIII

Mahdi AJ et al. *Br J Haematol* 2015; 169(6):766-776

## Μακράς διάρκειας FVIII και FIX Αναμενόμενες αλλαγές στα σχήματα προφύλαξης

	Κλασικά σκευάσματα (αριθμός/έτος IV εγχύσεων )	Μακράς διάρκειας σκευάσματα (αριθμός/έτος IV εγχύσεων )
<b>Αιμορροφιλία Α</b>	150 - 180	80 – 100 ( 45%)
<b>Αιμορροφιλία Β</b>	100 - 120	30 – 40 ( 70%)

Σε ενήλικες και παιδιά  $\geq 12$  ετών

EHL-FVIII 1.5 φορές μεγαλύτερο χρόνο ημισείας ζωής.

EHL-FIX 3–5 φορές μεγαλύτερο χρόνο ημισείας ζωής.

Σε παιδιά  $< 12$  ετών μικρότερο χρόνο ημισείας ζωής

## REVIEW ARTICLE

# The use of enhanced half-life coagulation factor concentrates in routine clinical practice: guidance from UKHCD Haemophilia (2016), 22, 487–498

P. COLLINS,\* E. CHALMERS,† P. CHOWDARY,‡ D. KEELING,§ M. MATHIAS,¶

J. O'DONNELL,\*\* K. J. PASI,†† S. RANGARAJAN‡‡ and A. THOMAS§§

\*Arthur Bloom Haemophilia Centre, University Hospital of Wales, Cardiff;

†Haemophilia Centre, Royal Hospital for SickChildren, Glasgow;

‡Katharine Dormandy Haemophilia Centre, Royal Free Hospital, London;

§Haemophilia Centre, Churchill Hospital, Oxford;

¶Haemophilia Centre, Great Ormond Street Hospital, London, UK;

\*\*Haemophilia Centre, St. James Hospital, Dublin, Ireland;

††Haemophilia Centre, Royal London Hospital, London;

‡‡Haemophilia Centre, Basingstoke and NorthHampshire Hospital, Basingstoke;

§§Haemophilia Centre, Royal Infirmary of Edinburgh, Edinburgh, UK

## *Potential strategies for prophylaxis*

- Εγχύσεις κάθε 3-4 ημέρες ή 2 φορές την εβδομάδα για FVIII
- Εγχύσεις 1 φορά / εβδομάδα για FIX
- Σε επιλεγμένες ομάδες ασθενών: 1 φορά / εβδομάδα για FVIII και κάθε 10–14 ημέρες για FIX

## *Ευαίσθητα σημεία στην παρακολούθηση της θεραπείας με μακράς διάρκειας συμπυκνώματα*

Ανάπτυξη αντισωμάτων / ανασταλτών

Μακροχρόνια ασφάλεια

➤ **PEGylated products:** γενικά ασφαλή

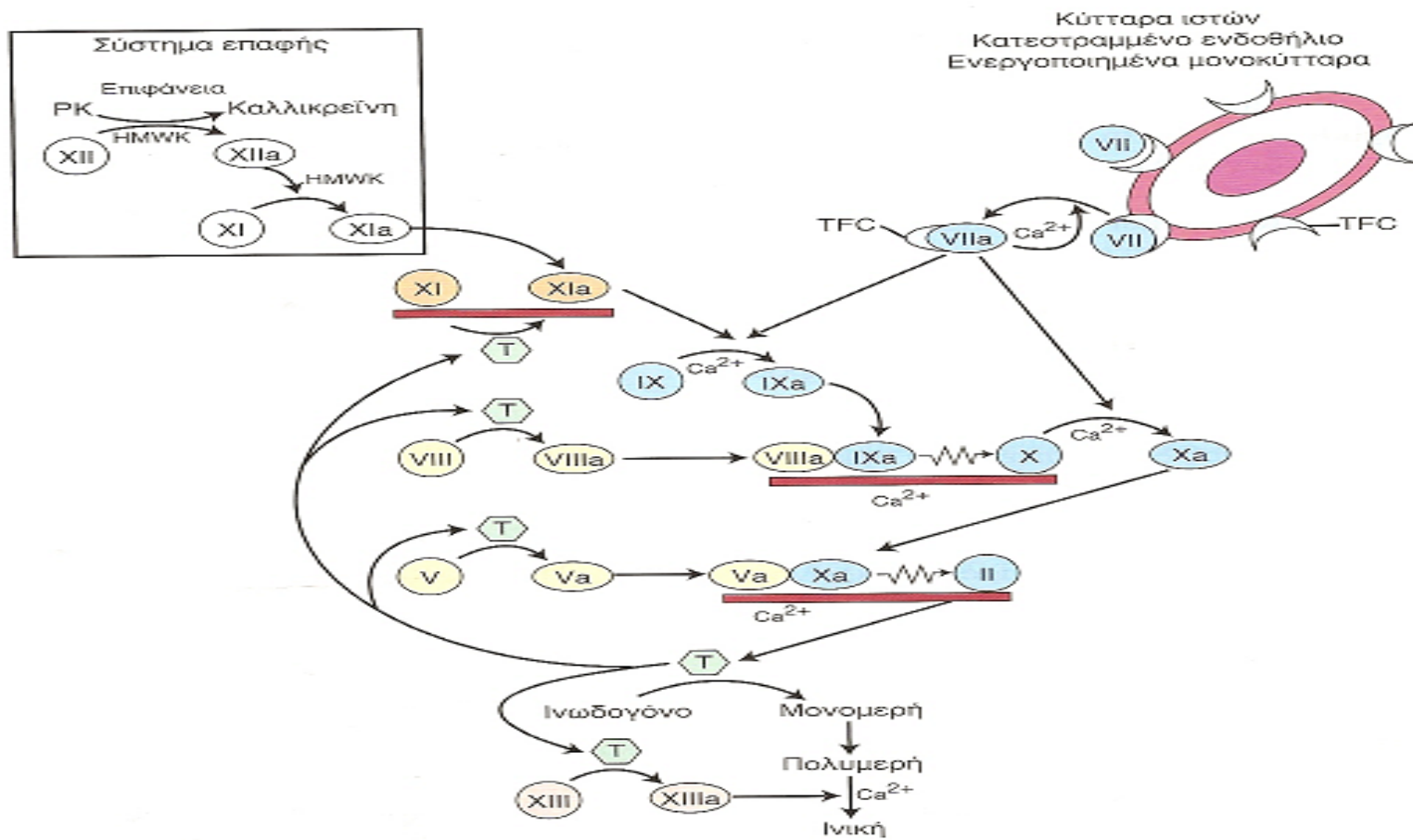
Αλλά άγνωστη η δράση της συσσώρευσης της PEG στον ανθρώπινο οργανισμό, διαχρονικά (ειδικά στα παιδιά)

***Οικονομικά της Υγείας-Κόστος βραχυ και μακροπρόθεσμα !***

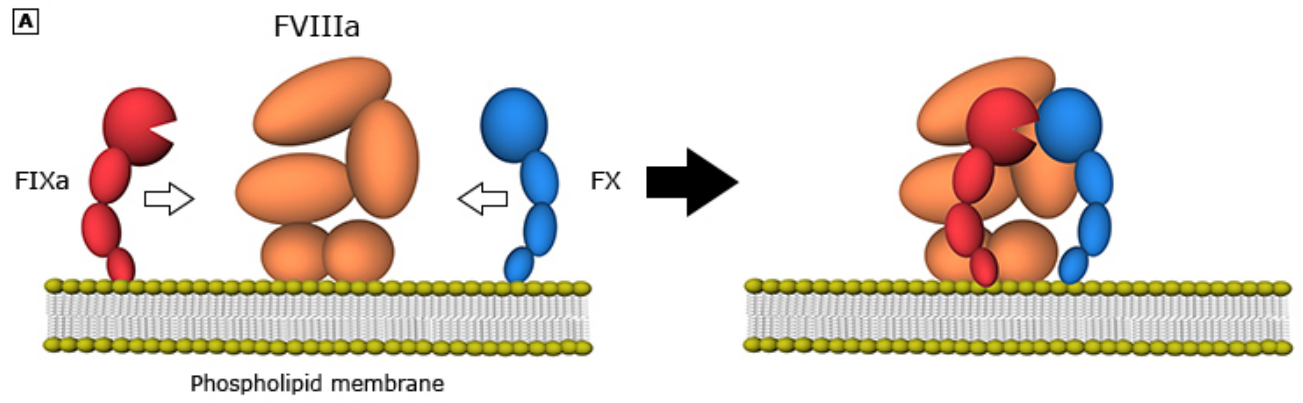


***Βελτίωση της αιμόστασης με νέα σκευάσματα  
μέσω άλλων οδών***

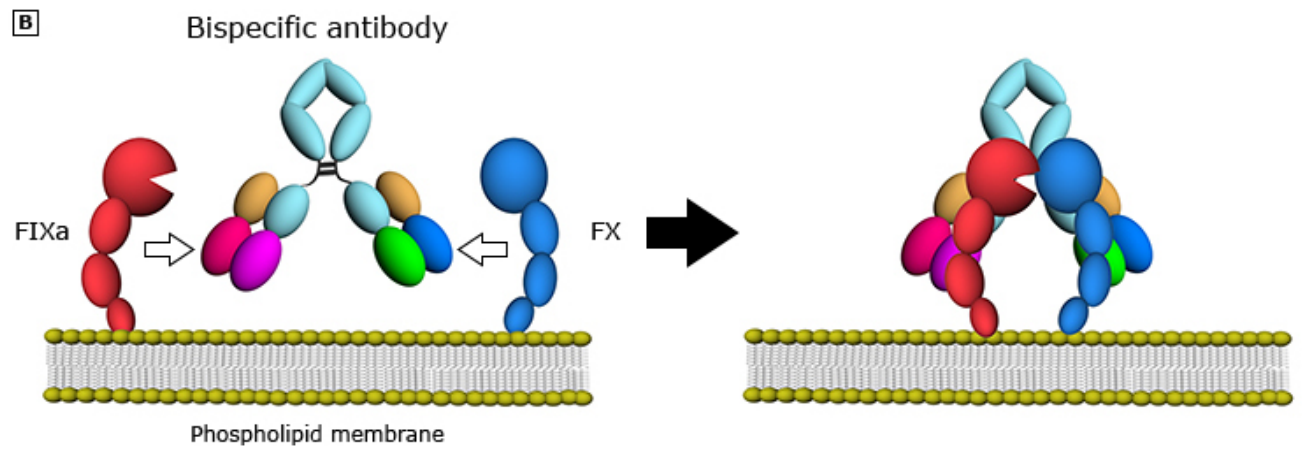
# Μηχανισμός πήξης



**A**



**B**

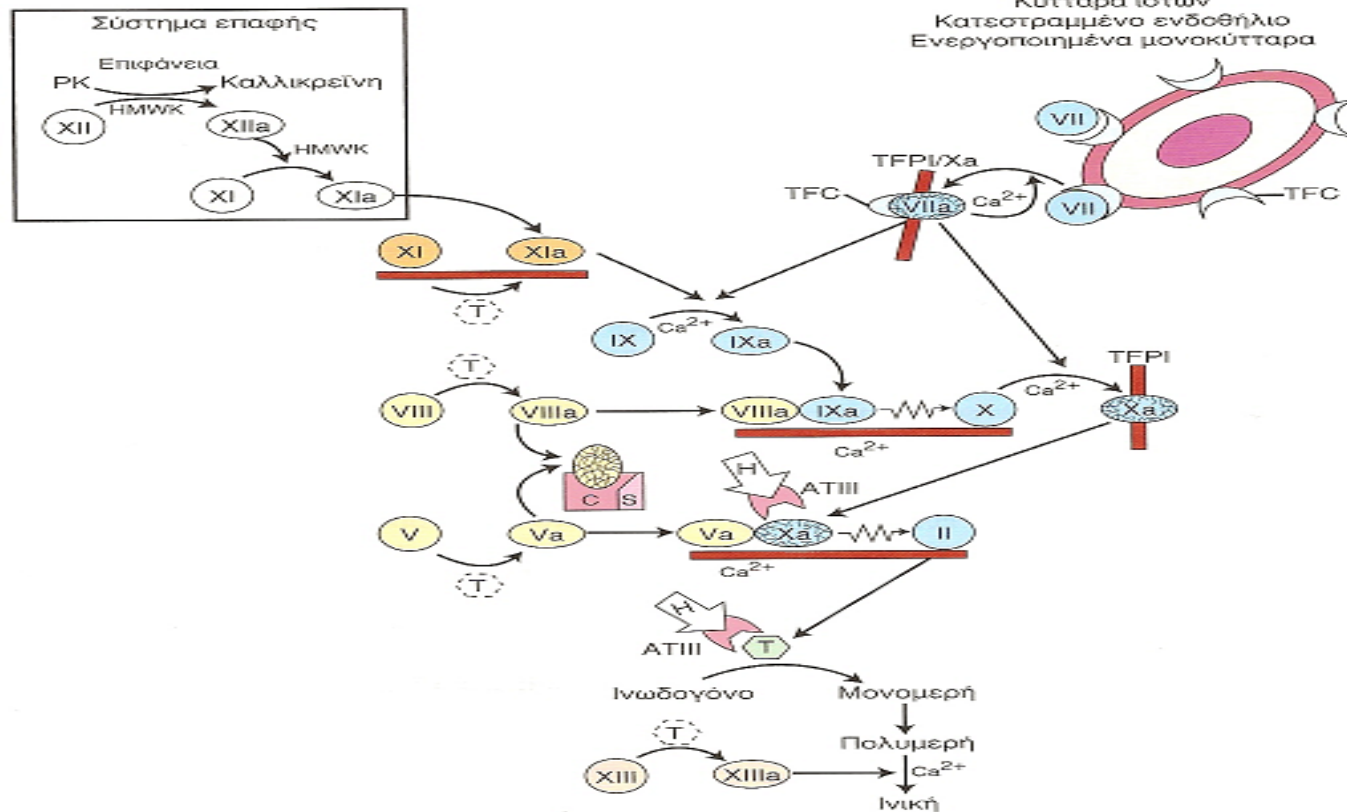


## *Ανασυνδυασμένο αντίσωμα σύνδεσης στους παράγοντες IXa και X ταυτόχρονα*

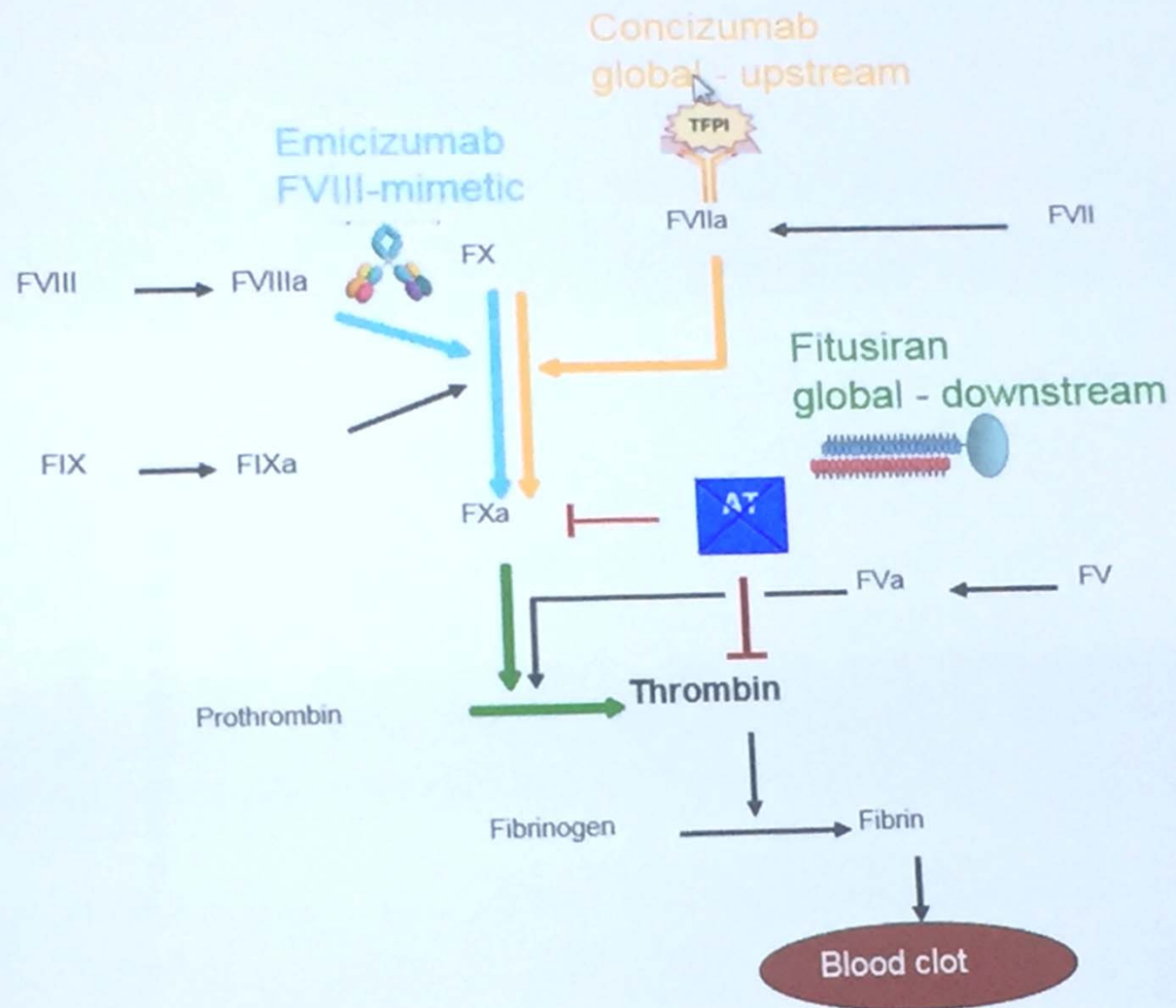
---

- **Emicizumab:**
- Μελέτες φάσης III 2016
- Στην αγορά 2018-2019
- Ημιπερίοδος ζωής :4-5 εβδομάδες
- Χορήγηση και υποδόρια

# Τροποποίηση ανασταλτων της αιμόστασης



## Non substitutive therapeutics – Mode of action



## *Μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του TFPI*

---

- **Concizumab**
- Αυξάνει την προπηκτική κατάσταση
- Χορηγείται ανά εβδομάδα ενδοφλέβια και υποδόρια
- Μελέτες φάσης III 2017
- Στην αγορά 2020-2022

## *Καταστολή του γονιδίου της αντιθρομβίνης*

---

- Με επέμβαση στο RNA,δημιουργείται έλλειψη αντιθρομβίνης
- Μελέτες σε ποντίκια
- Μελέτες φάσης III το 2017
- Χορήγηση ανά μήνα



***Gene therapy  
Next generation treatment for  
Hemophilia?***

# **Γονιδιακή Θεραπεία**

## **Μια απλή ιδέα που αποδεικνύεται δύσκολη**

εισαγωγή ενός φυσιολογικού γονιδίου στα πάσχοντα κύτταρα



αντιστάθμιση του ελλείμματος που προκαλείται από ένα ελαττωματικό γονίδιο

*>2 δεκαετίες για πραγματικές κλινικές επιτυχίες*

## Σκοπός

η μεταφορά και η έκφραση του θεραπευτικού γονιδίου στα κύτταρα-στόχο

Ιδεωδώς :  
gene correction



Εναλλακτικά:  
gene addition

# The tools : vectors

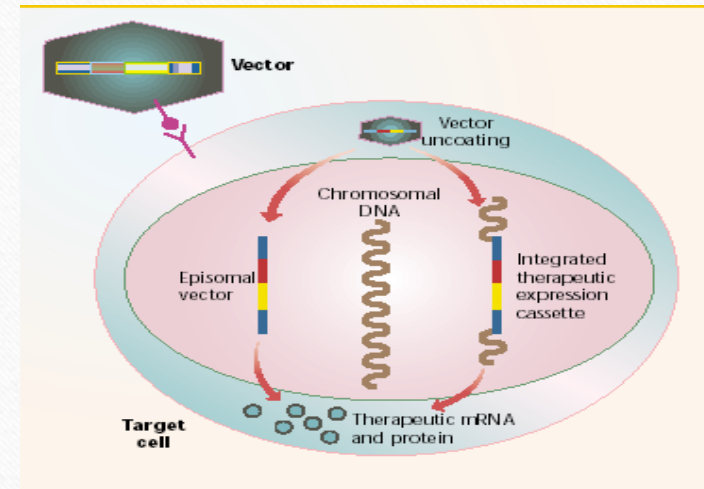
Γενετική τροποποίηση ιών ώστε να εισέρχονται σε κύτταρα-στόχους χωρίς να προκαλούν νόσο



Ενσωμάτωση του γενετικού τους υλικού μαζί με το νέο γονίδιο στο γονιδίωμα του κυττάρου ξενιστή



Σταθερή, ισόβια έκφραση



## **Έκθεση των κυττάρων-στόχος στους θεραπευτικούς φορείς εκτός του σώματος (*ex vivo*)**

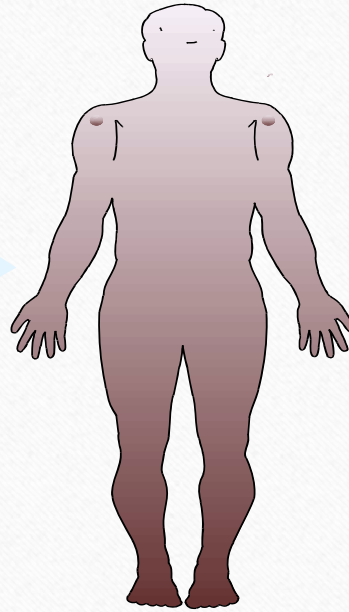
---

- **lenti-viral vectors**

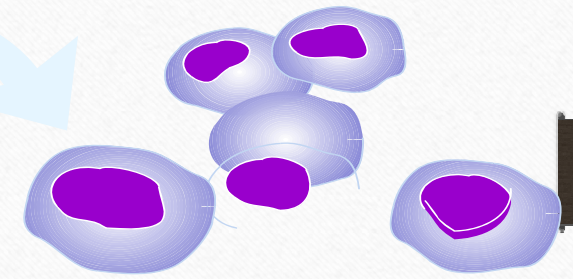
**για** *ex vivo* ενσωμάτωση του γονιδίου σε αιμοποιητικά stem cells

**Μεσογειακή αναιμία, ανοσοανεπάρκειες....**

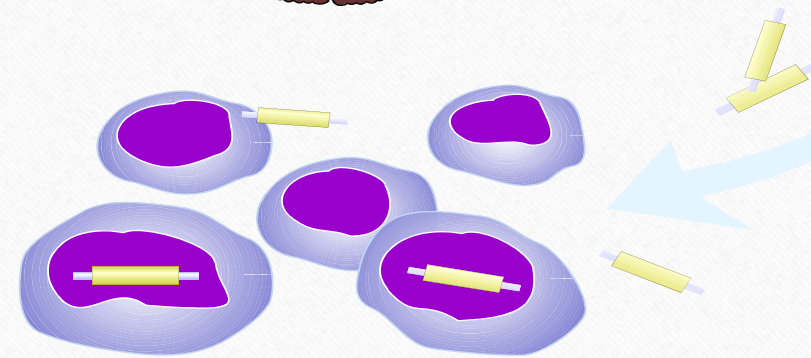
**Infusion of gene-corrected cells after conditioning**



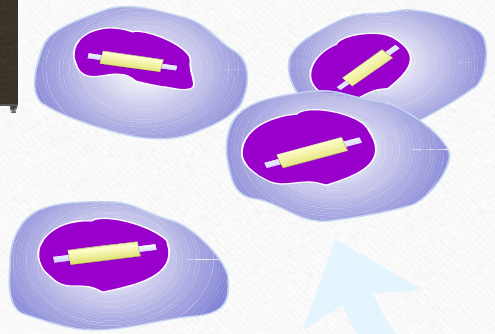
**Mobilization-leukapheresis or bone marrow harvest**



**Co-culture of HSCs with the lenti-vector**



**Transduction**

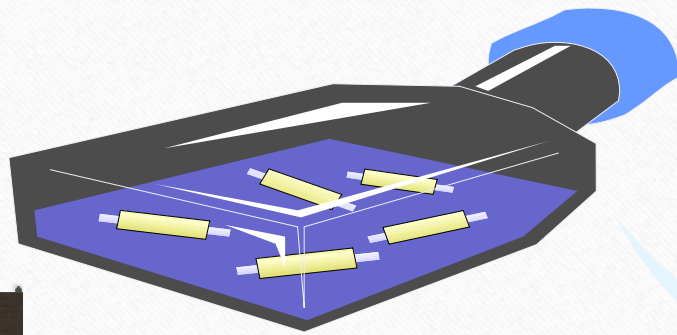


## *Γονιδιακή Θεραπεία In vivo*

**AAV vectors**

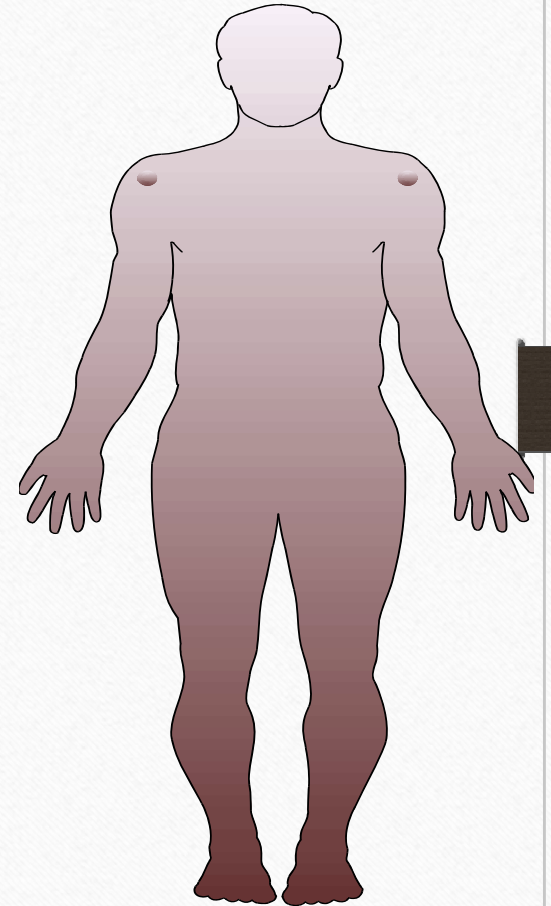
**για μεταφορά του γονιδίου σε ιστούς προς τους οποίους ο φορέας έχει τροπισμό**

*Hemophilia, Congenital blindness, Cystic fibrosis*



**AAV vector**

**Direct infusion  
to the patient**





# ***Γονιδιακή Θεραπεία για Αιμορροφιλία Β***

# *The first unequivocal success* the SJCRH/UCL trial

EDITORIAL



**Merry Christmas for Patients with Hemophilia B**

Katherine P. Ponder, M.D.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Long-Term Safety and Efficacy of Factor IX Gene Therapy in Hemophilia B

A.C. Nathwani, U.M. Reiss, E.G.D. Tuddenham, C. Rosales, P. Chowdary, J. McIntosh, M. Della Peruta, E. Lheriteau, N. Patel, D. Raj, A. Riddell, J. Pie, S. Rangarajan, D. Bevan, M. Recht, Y.-M. Shen, K.G. Halka, E. Basner-Tschakarjan, F. Mingozzi, K.A. High, J. Allay, M.A. Kay, C.Y.C. Ng, J. Zhou, M. Cancio, C.L. Morton, J.T. Gray, D. Srivastava, A.W. Nienhuis, and A.M. Davidoff

N ENGL J MED 371;21 NEJM.ORG NOVEMBER 20, 2014

***SPK-9001 : adeno-associated virus (AAV) expressing a codon-optimized, high-activity human factor IX variant***

- 9 pts with HB received a single infusion of SPK-9001,  $5 \times 10^{11}$  vg/kg
- 7/9 : FIX activity levels averaging 28% (at least 12 weeks FU)
- All remain off prophylactic factor IX
- None have developed factor IX inhibitory Abs
- 2/9 pts : transient elevation in liver enzymes associated with an immune response to viral capsid, with a corresponding drop in FIX activity levels (32→12%, 71→68%) / Steroids halted the immune response

*unpublished, George L, Plenary session, ASH, SAN DIEGO 2016*

## ***Αιμορροφιλία Α : Παραμένει ακόμη πρόκληση***

Το μέγεθος του DNA που μπορεί να μεταφερθεί από AAV φορείς είναι ~4.7kb

FIX 1.4kb, FVIII 4.4kb – the overall size of the FVIII coding sequence reaches 7kb

Χρησιμοποίηση ρετροϊών χωρίς ιδιαίτερη επιτυχία

## **ΣΥΝΟΨΗ**

---

**ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΗ ΠΡΟΟΔΟΣ ΣΤΟΝ  
ΑΝΕΠΤΥΓΜΕΝΟ ΚΟΣΜΟ  
ΠΕΡΑΙΤΕΡΩ ΔΥΝΑΤΟΤΗΤΕΣ  
ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ**

