

Sprawozdanie z 52. Kongresu *American Society of Hematology (ASH)* Stany Zjednoczone, Orlando 4–7 grudnia 2010 roku

Report from 52nd Annual Meeting of the
American Society of Hematology (ASH)
USA, Orlando, December 4–7, 2010

Magdalena Łętowska

Instytut Hematologii i Transfuzjologii

Obrady kongresowe rozpoczęły się 5 grudnia i były poprzedzone sesjami satelitarnymi i szkoleniowymi. Jak co roku program Kongresu składał się ze:

- specjalnych wykładów, sesji i sympozjów,
- sesji edukacyjnych,
- sesji naukowych,

- sesji poświęconych ustnym prezentacjom,
- spotkań z ekspertami,
- sesji plakatowych.

W niniejszym opracowaniu przedstawiono streszczenia różnych prac prezentowanych na sesjach edukacyjnych, ustnych i plakatowych.

Ocena aktualnie stosowanego schematu leczenia profilaktycznego i charakterystyka krwawień u dzieci z ciężką postacią hemofilii A w *Hemophilia Treatment Centers (HTC)* w Stanach Zjednoczonych

Abstrakt 3653, Margaret W. Ragni i wsp.

W Stanach Zjednoczonych chorzy na hemofilię i inne wrodzone skazy krwotoczne pozostają pod opieką 155 HTC. Do wszystkich tych ośrodków wysłano drogą elektroniczną kwestionariusz z pytaniami dotyczącymi oceny aktualnie stosowanego schematu leczenia profilaktycznego za pomocą koncentratu rekombinowanego czynnika VIII i charakterystyki krwawień u dzieci z ciężką postacią hemofilii A. Odpowiedź otrzymano z 62 ośrodków. Po dokonaniu analizy uzyskano następujące dane:

- sposób podawania leku: 3 × w tygodniu 29 (46,8%) HTC, 2 × w tygodniu 13 (21%), 1 × w tygodniu 20 (32,2%),

- centralne wklucie: 55 (88,7%) HTC (w tym u 100% dzieci w 19 (30,6%), u 50% dzieci w 41 (66,1%), a unikano w 7 (11,3%);
- rozpoczęcie profilaktyki: po co najmniej jednym epizodzie krwawienia — 56 (90,3%), po jednym epizodzie krwawienia — tylko 15 (24,2%).

W 62 HTC zarejestrowano 226 noworodków z ciężką postacią hemofilii A, co daje 1,82 urodzenia/HTC/rok; średni wiek, w którym wystąpiło pierwsze krwawienie (bez zabiegów obrzezania) wynosił 7 miesięcy [spośród 113 noworodków, które poddano zabiegowi obrzezania, krwawiło 62 (54,9%)].

Wnioski: mimo rekomendowanej profilaktyki 3 × w tygodniu ponad połowa HTC nie stosuje się do zaleceń i prawie 1/3 rozpoczyna profilaktykę od podawania 1 × w tygodniu, aby opóźnić założenie centralnego wkłucia.

Profilaktyczne stosowanie FEIBA zmniejsza częstość krwawień u pacjentów z hemofilią A i inhibitorem: wyniki badania pro-FEIBA

Abstrakt 720, Cindy A. Leissinger i wsp.

Autorzy przedstawili wyniki wieloośrodkowego, prospektywnego, kontrolowanego, krzyżowego badania, oceniającego efektywność profilaktycznego stosowania aPCC w zapobieganiu krwawień u chorych z hemofilią A. Zrandomizowano 34 chorych (średnia wieku 27,1 roku [mediana 28,7; 2,8–67,9]), z których 26 (średnia wieku 26,9 [mediana 24,7; 2,8–67,9]) ukończyło badanie. Lek podawano w następujący sposób:

- grupa 1 (14 chorych) — 6 miesięcy profilaktycznie $3 \times$ w tygodniu po 85 jm./kg \pm 15%;
- grupa 2 (12 chorych) w przypadku wystąpienia krwawienia — 85 jm./kg \pm 15%;
- 3-miesięczny okres *wash-out* (leczenie stosowano tylko w przypadku wystąpienia krwawienia);
- kolejny 6-miesięczny okres badania, w którym grupa 2 otrzymywała profilaktycznie aPCC, a grupa 1 leczenie w przypadku wystąpienia krwawienia.

Oceniano całkowitą liczbę krwawień, liczbę krwawień dostawowych w obu grupach wymagających przetoczeń w obu okresach badania, liczbę krwawień w okresie 6 miesięcy poprzedzających rozpoczęcie badania. Wyniki przedstawiono w tabeli 1.

W czasie obserwacji u chorych wystąpiło 38 objawów ubocznych; tylko jeden (reakcja alergiczna) wiązał się z podaniem aPCC.

Wnioski: stosowanie profilaktycznie aPCC w dawce 85 jm./kg \pm 15%, $3 \times$ w tygodniu u chorych z hemofilią A i inhibitorem zmniejszało liczbę krwawień o 62% i liczbę krwawień do stawów o 61% w porównaniu z grupą chorych otrzymujących aPCC tylko w przypadku krwawień.

Newark Beth Israel Medical Center: Powikłania związane z wiekiem u pacjentów z hemofilią

Abstrakt 3671, Manpreet K. Sandhu i wsp.

Badaną grupę stanowiło 58 chorych (47 [81%] z hemofilią A i 11 [19%] z hemofilią B, w tym 47 [81%] z ciężką postacią hemofilii); średni wiek chorych wynosił 37 lat (18–81); 30 osób (52%) było w wieku powyżej 30. roku życia. W grupie badanych:

- markery zakażenia HCV stwierdzono u 32 (55%) chorych, z których 10 (31%) poddano leczeniu przeciwwirusowemu, a u 4 nastąpiła eliminacja wirusa;
- markery zakażenia HIV stwierdzono u 9 (16%) chorych, z których u 4 (41%) prowadzono leczenie przeciwwirusowe;
- cukrzycę stwierdzono u 7 (12%),
- nadciśnienie stwierdzono u 13 (22%),
- hipercholesterolemię stwierdzono u 11 (19%),
- niestabilną chorobę wieńcową stwierdzono u 1 (1,7%),
- zaburzenia psychiatryczne stwierdzono u 18 (31%),
- artropatię hemofilową stwierdzono u 30 (52%) (u 14 [47%] z BMI > 30 i u 10 [33%] z BMI 25–29).

U 7 spośród 14 chorych powyżej 50. roku życia wykonano kolonoskopię. Krwawienie wystąpiło u 3 (43%) z nich. W badanej grupie wykonano 23 zabiegi chirurgiczne (5 wymian stawów, 12 operacji brzusznych, 2 torakochirurgiczne, 2 naczyniowe, 2 operacje kręgosłupa); krwawienia wystąpiły u 4 chorych (17%).

Regularne leczenie profilaktyczne w ciężkiej postaci vWD: wstępne wyniki vWD Prophylaxis Network Study Group

Abstrakt 236, Erik Bertorp i wsp.

Autorzy przedstawili wyniki retrospektywnego badania, do którego zakwalifikowano 39 chorych z Europy i Stanów Zjednoczonych. Pełnej analizie poddano grupę 35 chorych w średnim wieku 29 lat (2–76), 51% kobiet

Tabela 1. Liczba krwawień u pacjentów, którzy ukończyli badanie

Table 1. Bleeding episodes in patients who completed the study

	Przed rozpoczęciem badania (n = 26)	Pacjenci leczeni w przypadku wystąpienia krwawienia (n = 26)	Pacjenci leczeni profilaktycznie aPCC (n = 26)	p
Całkowita liczba krwawień w ciągu 6 miesięcy				
Średnia	14,1	13,1	5,0	< 0,0001
Mediana (zakres)	10 (3–52)	12 (1–29)	4,5 (0–22)	
Krwawienia do stawów w ciągu 6 miesięcy				
Średnia	12,6	10,8	4,2	< 0,0001
Mediana	10 (0–52)	11 (0–29)	3,0 (0–18)	

i 49% mężczyzn. Europejczycy stanowili 84,6%, Hiszpanie — 12,8%, Afroamerykanie — 2,6%.

Typ 3 choroby vW stwierdzano u (24/61,5%), typ 1 — u 2 (5,1%), 2A u 7 (18%), 2B u 5 (12,8%) i 2M u 1 (2,6%) chorych. Obserwacją objęto następujący okres: rok przed włączeniem profilaktyki oraz co najmniej 6 miesięcy leczenia. Średnia dawka wynosiła 45 jm. vWF:RCo/kg, chorzy otrzymywali wstrzyknięcia 2–3 w tygodniu.

Wnioski: stwierdzono zmniejszenie liczby krwawień po wprowadzeniu profilaktyki:

- średnia liczba epizodów krwawień/rok przed włączeniem profilaktyki wynosiła 12 (2–54);
- średnia liczba epizodów krwawień/rok podczas profilaktyki wynosiła 4 (0–24).

Przebieg kliniczny ciężkiej i umiarkowanej postaci choroby von Willebranda u kobiet

Abstrakt 542, Eva de Wee i wsp.

Do 423 kobiet powyżej 16. roku życia (274 [65%] z typem 1, 135 [32%] z typem 2, 10 [2%] z typem 3 i 4 [1%] z typem nieokreślonym vWD), będących pod opieką 13 HTC w Holandii, wysłano kwestionariusze w celu oceny krwawień. Menoragię rozpoznawano, gdy występowały co najmniej 2 z wymienionych poniżej objawów: subiektywnie przedłużająca się miesiączka, skrzepy, konieczne leczenie żelazem lub krwią, silne krwawienie w ciągu dnia, miesiączka > 7 dni. W wyniku analizy odpowiedzi udzielonych w kwestionariuszach menoragię stwierdzono u 79% kobiet (przedłużające się miesiączki — u 82%, skrzepy — u 80%), częściej u kobiet z vWD typu 3. Suplementację żelaza i przetoczenia krwi otrzymywało 70% kobiet z typem 3, 43% — z typem 1, 36% — z typem 2. U kobiet tych prowadzono następujące leczenie: u 68% stosowano doustne leki antykoncepcyjne, a u 31% — leki antyfibrynolityczne. Oceniano także jakość życia (QoL, Quality of Life score) w badanej grupie chorych. Stwierdzono QoL score podobny dla kobiet z menoragią bez vWD, z wyłączeniem kobiet z ciężkimi krwawieniami; QoL score był wyższy u kobiet przyjmujących leki antykoncepcyjne i leki antyfibrynolityczne. W wyniku przeprowadzonych ankiet okazało się, że u 20% kobiet wykonano histerektomię, 28% było po 45. roku życia. Oceniano także częstość występowania krwotoków poporodowych i okazało się, że w porównaniu ze zdrowymi Holenderkami pierwotny krwotok występował u 24% v. 4%, natomiast wtórny u 4% v. 2%. U 52% kobiet, które straciły płód, stosowano dodatkowe leczenie z powodu krwawienia.

Wnioski: u kobiet z łagodną i umiarkowaną vWD częściej występowały krwawienia w czasie porodu i po poronieniu, które wiązały się z niższą oceną QoL. Leczenie antykoncepcyjne i antyfibrynolityczne może poprawiać jakość życia w tej grupie chorych.

Typ 3 vWD z alloprzeciwciałami — sposób postępowania w przypadku wystąpienia krwawienia

Abstrakt 1405, Anupam Verma i wsp.

Autorzy przedstawili opis dwóch przypadków chorych z ciężką postacią vWD. Częstość występowania vWD typu 3 wynosi 0,1–5,3/mln, z czego 8,5% wytwarza inhibitor. U jednej z pacjentek chorobę rozpoznano przy urodzeniu, a u drugiej w 4. roku życia. Obydwie z powodu krwawień często otrzymywały przetoczenia koncentratów VIIIIF/AAF i wytworzyły alloprzeciwciała. U obydwu dziewczynek wykryto nowe mutacje w genie *vWF*. U obydwu po przetoczeniach koncentratów występowały liczne objawy uboczne (u pierwszej — zagrażające życiu odczyny anafilaktyczne, skurcz oskrzeli, obrzęk języka, miano inhibitora wynosiło 3 jB; u drugiej — uczuleniowa wysypka i niski odzysk AWF po przetoczeniu, miano inhibitora wynosiło 84 jB). W przypadku krwawień zastosowano u nich koncentrat rekombinowanego czynnika VIII co 3 h, czas półtrwania leku wynosił 2 h, krwawienie utrzymywało się mimo korekcy stężenia czynnika VIII i APTT, dlatego przetaczano dodatkowo koncentraty krwinek płytkowych (KKP), uzyskując korekcję krwawienia.

Wnioski: chorych z vWD typu 3 i alloprzeciwciałami można skutecznie leczyć koncentratem rVIII podawanym w częstych infuzjach lub we wlewie ciągłym; przetaczanie KKP w przypadku masywnego krwawienia może być skuteczne i bezpieczne.

rhvWF — pierwsze badanie oceniające farmakokinetykę, bezpieczeństwo i tolerancję leku u pacjentów z typem 3 vWD

Abstrakt 237, Tobias Suiter i wsp.

Badaną grupę stanowiło 31 pacjentów z typem 3 i 1 vWD. Stosowano następujące dawki: 2, 7,5, 20 i 50 jm. vWF:RCo/kg. Farmakokinetykę oceniano u 8 pacjentów. Stwierdzono dobrą tolerancję leku, nie obserwowano objawów ubocznych, farmakokinetyka leku miała przebieg taki jak po podaniu osoczowego koncentratu vWF/FVIII. Wykazano, że rhvWF wzmacnia stabilizację endogennego FVIII. We wnioskach autorzy stwierdzili, że lek ten może być szczególnie przydatny w chirurgii i ciężkich krwawieniach śluzówkowych.

Wrodzony niedobór czynnika VII i zabiegi chirurgiczne — doświadczenie jednego ośrodka

Abstrakt 3658, Young Sil Park i wsp.

Badaną grupę stanowiło 4 chorych (średnia wieku 29,5 roku; wiek 7–37 lata), u których przeprowadzono 6 zabiegów chirurgicznych (4 zabiegi ortopedyczne, 1 — tonsilektomia, 1 — ekstrakcję zębów); aktywność FVII:C wynosiła średnio 2% (2–7%), Średni okres hospitalizacji wynosił 14 dni (6–15 dni). W czasie 5. zabiegów (bez ekstrakcji zębów) zastosowano koncentrat rVIIa w dawce 15–30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ co 4 h przez pierwsze 48 h (pierwsza dawka 1 h przed zabiegiem), po 48 h odstępy między dawkami zmniejszono w zależności od stanu klinicznego; uzyskano wzrost FVII:C do około 200%.

Wnioski: autorzy obserwowali dobrą tolerancję leku (nie wystąpiły objawy uboczne), efektywną hemostazę i dobry efekt kliniczny.

Koncentrat rekombinowanego czynnika XIII (rXIII), bezpieczne i nowatorskie leczenie wrodzonego niedoboru czynnika XIII

Abstrakt 20, Aida Inbal i wsp.

Wrodzony niedobór czynnika XIII jest rzadką skazą krwotoczną, dziedziczną autosomalnie, recesywnie. Występuje z częstością 1/2–5 milionów mieszkańców. Czynniki XIII jest zbudowany z 2 podjednostek A i 2 podjednostek B. U około 95% pacjentów z niedoborem czynnika XIII stwierdzany jest dobór podjednostki A. Autorzy przedstawili wyniki wielośrodkowego, międzynarodowego, otwartego, jednoramiennego badania fazy trzeciej, w którym stosowano profilaktycznie różne dawki koncentratu rXIII.

Badaną grupę stanowiło 41 chorych powyżej 7. roku życia, średni wiek wynosił 26,4 roku (7–60) 23 mężczyzn i 18 kobiet; u wszystkich chorych wykryto ciężki niedobór podjednostki A. Leczenie trwało 52 tygodnie, miesięczna dawka koncentratu rXIII wynosiła 35 $\text{jm.}/\text{kg}$. W badanej grupie w okresie obserwacji wystąpiło 5 krwa-

wień, przyczyną wszystkich był uraz. Częstość krwawień w roku zmniejszyła się z 2,91 do 0,048, średnia aktywność czynnika XIII we krwi 1h po przetoczeniu wynosiła $77 \pm 20,3\%$, średni wzrost aktywności (badanie przeprowadzono przed podaniem i 1 h po podaniu rXIII) wynosił $1,68 \pm 0,51\%/\text{jm.}/\text{kg}$.

Przejęciowo u 4. chorych wystąpiły nieneutralizujące p-ciała o niskim mianie i bez klinicznego znaczenia. Autorzy nie obserwowali innych powikłań po leczeniu rXIII.

Ocena koncentratów czynników krzepnięcia w leczeniu TTP

Abstract 3678, Tanja Falter i wsp.

Materiał stanowiło 40 próbek osocza świeżo mrożonego (FFP) i osocza świeżo mrożonego poddanego inaktywacji czynników chorobotwórczych metodą rozpuszczalnik/detergent (SD FFP) każdej grupy oraz koncentraty czynników vWF/VIII i VIII (Wilate, Wilfactin, Haemate, Immunate, Kogenate, Beriate). Badano następujące parametry: aktywność ADAMTS13, antygen i autoprzeciwciała przeciwko ADAMTS13 oraz obecność wielkocząsteczkowych multimerów vWF. W wyniku przeprowadzonych badań uzyskano następujące wyniki:

- aktywność ADAMTS13 stwierdzono we wszystkich osoczowych koncentraty vWF/VIII (Wilate 5,6%, Wilfactin 2,8%, Haemate 13%, Immunate 3,7%), natomiast nie stwierdzono w koncentraty czynnika VIII ani rekombinowanych, ani osoczowych (Kogenate, Beriate < 2%);
- aktywność ADAMTS13 w osoczu wynosiła: w FFP — 78,6%, w SD FFP — 77,6%; najwyższą aktywność stwierdzono w osoczu grupy AB — 98,1%, następnie grupy O — 82% i najniższą w osoczu grupy A — 69,4% i grupy B — 64,9%;
- wysokocząsteczkowe multimery vWF były obecne w koncentraty VWF/VIII, znacznie mniejszą liczbę wykryto w osoczowym koncentracie czynnika VIII, natomiast nie wykryto ich w rVIII, FFP i SD FFP. Na podstawie przeprowadzonych badań autorzy stwierdzili, że do leczenia TTP nie można stosować koncentratów czynników krzepnięcia.

Inżynieria genetyczna

Zastosowaniu metod inżynierii genetycznej w otrzymywaniu nowych, tak zwanych „ulepszonych” koncentratów czynników krzepnięcia, poświęcono wykłady na sesjach edukacyjnych i plenarnych, wystąpienia ustne i sesje plakatowe.

Do metod ulepszania czynnika VIII należą:

- zwiększenie ekspresji mRNA (czynnik VIII pozabawiony domeny B — BDD-FVIII);

- zwiększona sekrecja (celowana bioinżynieria);
- zmniejszona immunogenność (wieprzowy rVIII, wieprzowy/ludzki FVIII);
- wydłużony czas półtrwania (pegylacja, kwasy sialowe, pegylowane liposomy);
- zwiększona siła działania i odporność na inaktywację (IR8, DSB-FVIII).

Do przykładów działań prowadzących do zwiększonej wydajności należą opracowanie i wdrożenie do

produkcji metody otrzymywania rVIII pozbawionego domeny B (jest to pierwszy i jedyny modyfikowany ludzki rVIII, który został do tej pory wyprodukowany); usunięcie około 38% sekwencji cDNA powoduje wzrost ekspresji mRNA i zwiększenie translacji. Stosuje się wprowadzenie skróconego intronu 1 czynnika IX, mutacje punktowe zmniejszające interakcje z białkami transportującymi retikulum endoplazmatycznego — RE, uzyskuje się zwiększenie transportu między RE i aparatem Golgiego przez wprowadzenie krótkiego segmentu domeny B do BDD-rFVIII lub kombinacje przedstawionych powyżej działań. Do metod ulepszania koncentratów czynnika IX należą: zwiększone wydzie-

lanie przez wzrost sekrecji mRNA lub zastosowanie alternatywnych układów ekspresji, zwiększona siła działania przez wzrost aktywności (np. Arg338Ala czy też hybrydy FIX — FX), wydłużony czas półtrwania uzyskany przez pegylację, dołączenie do cząsteczki kwasów nukleinowych czy też zastosowanie białek fuzyjnych (z fragmentem Fc lub albuminą).

Badania są prowadzone nie tylko nad nowymi koncentratami czynnika VIII i IX, ale także nad cząsteczkami innych białek. Poniżej przedstawiono streszczenia dwóch prac dotyczących nowego koncentratu **pegylowanego** rVIII i analogu rekombinowanego czynnika VIIa.

BAY 94-9027, pegylowany rFVIII jest mniej immunogenny w porównaniu z niepegylowanym rFVIII

Abstract 2214, Inge A. Ivens i wsp.

Pegylowany rekombinowany czynnik VIII (rFVIII) powstaje przez przyłączenie do określonego AA łańcucha białkowego czynnika VIII pojedynczej, dużej, rozgałęzionej cząsteczki glikolu polietylowego (PEG). Mei i wsp. opublikowali w 2010 roku w Blood wyniki badań przedklinicznych przeprowadzonych na zwierzętach, w których stwierdzili dłuższy okres działania pegylowanego rVIII.

W pracy przedstawionej w czasie ASH badania przeprowadzono w trzech różnych grupach, które stanowiły 3 modele zwierzęce: myszy z hemofilią A, zdrowe szczury i zdrowe króliki.

Sposób podawania leku był następujący: 34 myszy otrzymywały 1 × w tygodniu dożylnie BAY 94-9027 przez 5 tygodni i 24 myszy leczono koncentratem rVIII; szczury i króliki otrzymywały lek dożylnie co 2. dzień. Przeprowadzono następujące badania laboratoryjne: wiązanie (bAB) przeciwciał neutralizujących metodą ELISA i aktywność (nAB) przeciwciał neutralizujących metodą chromogenną. Wyniki przeprowadzonych badań były następujące:

- u 17/36 (47%) myszy leczonych BAY 94-9027 stwierdzono miano bAB, z których u 8 (47% wszystkich zwierząt z przeciwciałami lub 22% wszystkich myszy leczonych BAY 94-9027) przeciwciała wykazywały zdolności neutralizujące;
- u 20/24 (83%) myszy leczonych rVIII stwierdzono miano bAB, z których u 18 (90% wszystkich zwierząt z przeciwciałami lub 75% wszystkich zwierząt leczonych rVIII) przeciwciała wykazywały zdolności neutralizujące;

— podobne wyniki uzyskano w badaniach przeprowadzonych na pozostałych modelach zwierzęcych.

We wniosku autorzy stwierdzili, że wyniki przeprowadzonych badań wskazują, że BAY 94-9027 jest statystycznie znamiennej mniej immunogenny u myszy z hemofilią A, szczurów i królików niż koncentrat rVIII.

Analog rVIIa (NN1731) — bezpieczeństwo i skuteczność w leczeniu krwawień dostawowych u chorych z hemofilią i inhibitorem

Abstract 719, Erich de Paula i wsp.

Analog rVIIa (NN1731) otrzymano przez wprowadzenie trzech punktowych mutacji w domenie proteazowej w pozycjach AA 158, 296, 298.

Autorzy przedstawili wyniki badania drugiej fazy, z eskalacją dawki. Badany materiał stanowiło 96 epizodów krwawień u 50 pacjentów z 18 krajów (analog rVIIa NN1731: rVIIa jak 4:1). Pierwotny punkt końcowy stanowiła liczba objawów ubocznych od chwili podania pierwszej dawki (w ciągu 7 dni i do końca badania); wtórny punkt końcowy stanowiły: 1) bezpieczeństwo podawanego leku, na które składały się: immunogenność, parametry biochemiczne, hematologiczne, koagulologiczne; 2) skuteczność, czyli liczba dawek kontrolująca krwawienie, konieczność podawania innych leków hemostatycznych, wpływ na ból, ograniczenie ruchomości. Wyniki przeprowadzonego badania były następujące: 98% krwawień do stawów kontrolowano za pomocą podania NN1731 w dawkach 20–80 µg/kg. Nie obserwowano ciężkich objawów ubocznych, w tym wytworzenia alloprzeciwciał.