

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 21.04.2022
Принята к печати 13.05.2022

Контактная информация:

Жарков Павел Александрович,
д-р мед. наук, врач-гематолог
консультативного отделения, заведующий
отделом патологии гемостаза
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия
Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: pavel.zharkov@fccho-moscow.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-122-126

Опыт проведения индукции иммунной толерантности плазматическим концентратом фактора свертывания VIII с высоким содержанием фактора Виллебранда у ребенка с ингибиторной формой гемофилии А

П.А. Жарков¹, Д.В. Федорова¹, Е.П. Ерега², А.В. Полетаев¹, Е.А. Серегина^{1, 3},
А.В. Пшонкин¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

²КГБУЗ «Детская краевая клиническая больница им. А.К. Пиотровича» Министерства здравоохранения Хабаровского края, Хабаровск

³ФГБУН Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук, Москва

Индукция иммунной толерантности (ИИТ) является основным методом эрадикации ингибиторов у пациентов с гемофилией А. Высокое содержание фактора Виллебранда (ФВ) в плазматическом концентрате фактора VIII (FVIII) может иметь дополнительные преимущества в отношении достижения успеха ИИТ. Для проведения ИИТ в наш Центр обратился мальчик 5 лет с ингибиторной формой гемофилии. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях. Титр ингибитора к FVIII составлял 0,52 БЕ/мл, исторический пик ингибитора 28 БЕ/мл. ИИТ начали через 3,5 года после первого обнаружения ингибитора. Для проведения ИИТ был использован концентрат FVIII с высоким содержанием ФВ (Гемате П). ИИТ была начата в режиме 100 МЕ/кг/сут по FVIII в соответствии с протоколом, предложенным United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO), с использованием центрального венозного доступа. Титр ингибитора повысился до 5,5 БЕ/мл на 10-й день и стал отрицательным на 25-й день ИИТ. Значение активности FVIII > 1% было достигнуто на 25-й день терапии. Пациент прекратил профилактику шунтирующим препаратом. Однако фармакокинетика FVIII еще не вернулась к нормальным показателям, и пациент продолжил ИИТ с начальной дозой концентрата. Мы провели повторную оценку параметров фармакокинетики FVIII на 120-й, 270-й и 300-й дни от начала терапии. Пиковый уровень, период полувыведения и активность FVIII через 24 ч после введения препарата постепенно увеличивались с течением времени. На 300-й день период полувыведения был все еще меньше 7 ч (6 ч), активность FVIII через 24 ч от введения уже составляла 12,6%. Таким образом, пациент начал снижение дозы (первоначально доза была снижена до 75 ЕД/кг 1 раз в сутки). Нежелательных явлений в течение 1 года терапии не наблюдалось. С 423-го дня пациент был переведен на профилактическое введение концентрата в режиме 50 МЕ/кг через день. Нами представлен собственный опыт проведения ИИТ первой линии с использованием концентрата FVIII с высоким содержанием ФВ (Гемате П). Убедительно продемонстрированы быстрое снижение титра ингибитора и нормализация фармакокинетических показателей FVIII в отсутствие значимых кровотечений и тромботических осложнений.

Ключевые слова: дети, гемофилия А, ингибиторы, концентрат, фон Виллебранд, Гемате П

Жарков П.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (2): 122–126. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-122-126

Immune tolerance induction with a high-purity von Willebrand factor containing plasma-derived factor VIII concentrate in a child with hemophilia A with inhibitors

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 21.04.2022

Accepted 13.05.2022

P.A. Zharkov¹, D.V. Fedorova¹, E.P. Erega², A.V. Poletaev¹, E.A. Seregina^{1,3}, A.V. Pshonkin¹¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow²A.K. Piotrovich Children's Regional Clinical Hospital of Ministry of Healthcare of the Khabarovsk Krai, Khabarovsk³Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Russian Academy of Sciences, Moscow

Immune tolerance induction (ITI) is the principal method of inhibitor eradication in patients with hemophilia A. The existing guidelines generally recommend to start ITI with recombinant FVIII concentrates, but the presence of VWF in plasma-derived FVIII concentrates used for ITI may further influence the ITI success rate. A five-year-old male patient with hemophilia A with inhibitors started ITI at our Center. The patient's parents gave consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications. The patient had an inhibitor titer of 0.52 BU/mL at the start of the ITI and a historical inhibitor peak titer of 28 BU/mL. The ITI was started 3.5 years after the first inhibitor detection. We chose a plasma-derived VWF/FVIII containing concentrate (Haemate P) and started the ITI at a dose of 100 units FVIII/kg once per day using central venous access, as proposed in the protocol developed by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization (UKHCDO). The inhibitor titer rose to 5.5 BU/mL on day 10 and became negative on day 25 of the ITI. The FVIII trough level measured 24 h after the last dose was > 1% on day 25. The patient discontinued prophylaxis with a bypassing agent. However, FVIII pharmacokinetics had not returned to normal yet, and the patient continued the ITI with the VWF/FVIII containing concentrate at the initial dose. We reassessed the parameters of FVIII pharmacokinetics 120, 270 and 300 days after the start of the ITI. The peak FVIII level, its half-life time and the trough level measured 24 h after the last dose gradually increased over time. On day 300, the half-life time was still less than 7 h (6 h), but the trough level at 24 h was as high as 12.6%. So, the patient started tapering off the medicine (the dose was initially reduced to 75 units/kg once per day). No adverse events were observed during the 1 year of therapy. Starting from day 423, the patient was switched to prophylaxis with the concentrate administered at a dose of 50 IU/kg every other day. Here, we reported our experience with first-line ITI using the FVIII concentrate with a high content of VWF (Haemate P). A rapid decrease in the inhibitor titer and the normalization of the pharmacokinetic parameters of FVIII in the absence of significant bleeding or thrombotic complications were convincingly demonstrated.

Key words: children, hemophilia A, inhibitors, concentrate, von Willebrand, Haemate P

Zharkov P.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (2): 122–126.

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-122-126

Выработка нейтрализующих антител (ингибиторов) к фактору VIII (FVIII) происходит у 25–40% пациентов с тяжелой формой гемофилии А и приводит к неэффективности заместительной терапии концентратами FVIII. Возникновение ингибиторов у пациентов с гемофилией А повышает риск тяжелых кровотечений, развития стойкой артропатии и фатальных геморрагических осложнений [1].

Единственной проверенной стратегией эрадикации ингибитора при ингибиторной форме гемофилии А (ИГА) является индукция иммунной толерантности (ИИТ), которая включает повторное введение концентратов FVIII [2–4]. Для проведения данной терапии могут быть использованы различные концентраты FVIII.

Нами представлен клинический случай проведения ИИТ с применением концентрата FVIII с максимальным содержанием фактора Виллебранда (ФВ) (Гемате П, соотношение FVIII:ФВ составляет 1:2,4). Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент А., рожден в семье без отягощенного по гемофилии анамнеза. Проявления повышенной кровоточивости у мальчика (крупные подкожные гематомы без явной предшествующей травмы) стали очевидны к возрасту 6 месяцев. В возрасте 10 месяцев была впервые определена активность FVIII, составившая 5%, и проведено молекулярно-генети-

ческое исследование, выявившее однонуклеотидную замену с.6496C>T в гене F8. Таким образом, был установлен диагноз гемофилии А. Через 1 мес было принято решение о начале постоянной профилактики концентратами FVIII. В течение последующих 5 мес пациент получал рекомбинантный концентрат FVIII, несмотря на значительные сложности с периферическим венозным доступом.

В возрасте 1 года 3 месяцев (примерно через 50 дней от начала профилактики) пациент был экстренно госпитализирован в стационар в связи с наличием посттравматической гематомы лобно-теменной области, не поддающейся лечению высокими дозами концентрата FVIII (200 МЕ/кг/сут). Был определен титр ингибитора FVIII, составивший 12,2 БЕ. В связи с наличием высокореагирующего ингибитора ребенку был рекомендован переход на препараты шунтирующего действия (антиингибиторный коагулянтный комплекс (АИКК) в режиме 85 МЕ/кг 3 раза в неделю). Регулярная профилактика АИКК была начата после имплантации порт-системы, позволившей решить проблему трудного венозного доступа. На фоне проводимой в течение 2,5 года в домашних условиях профилактики АИКК у пациента не было эпизодов гемартроза, периодически отмечались гематомы мягких тканей, кровотечения со слизистых.

При контрольном определении через 1 год от первого выявления титр ингибитора составил 28 БЕ, еще через 1 год – 0,45 БЕ.

На момент первичной госпитализации в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (возраст ребенка 5 лет)

Correspondence:

Pavel A. Zharkov,
Dr. Med. Sci., a hematologist at the
Outpatient Department, Head
of the Department of Hemostasis Disorder
Research, Dmitry Rogachev National
Medical Research Center of Pediatric
Hematology, Oncology and Immunology
of Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: pavel.zharkov@fccho-moscow.ru

у пациента не было суставов-мишеней. Была проведена оценка состояния суставов по шкале Hemophilia Joint Health Scale – 2 балла. Активность FVIII составила 1,9%, титр ингибитора к нему – 0,52 БЕ.

Были рассмотрены различные возможности дальнейшей терапии у пациента с ИГА: продолжение профилактики препаратами шунтирующего действия, переход на терапию эмицизумабом и начало ИИТ.

Ввиду того, что ИИТ является единственным способом эрадикации ингибитора, а также с учетом отсутствия у пациента факторов неблагоприятного прогноза (титр ингибитора на старте < 10 БЕ, исторический пик ингибитора < 200 БЕ) в ходе телемедицинской консультации совместно с лечащим врачом и родителями ребенка было принято решение о начале ИИТ. С учетом наличия литературных данных о дополнительных преимуществах использования концентратов FVIII, содержащих ФВ [5–7], в качестве препарата для проведения ИИТ был выбран концентрат с наиболее высоким содержанием ФВ (Гемате П).

На момент поступления в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева у ребенка имела место дисфункция имплантированной ранее порт-системы, в связи с чем была проведена ее замена на фоне профилактики АИКК.

ИИТ была начата в режиме 100 МЕ/кг/сут по FVIII в соответствии с протоколом, предложенным United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO) [8]. Пик ингибитора на фоне ИИТ (5,5 БЕ) был достигнут на 10-й день, отрицательный титр ингибитора – к 25-му дню, после чего была исследо-

вана фармакокинетика FVIII (рисунок, график синего цвета).

Согласно результатам фармакокинетического анализа, активность FVIII накануне очередного введения составляла более 1% (4,5–5%), в связи с чем было решено прекратить профилактику АИКК.

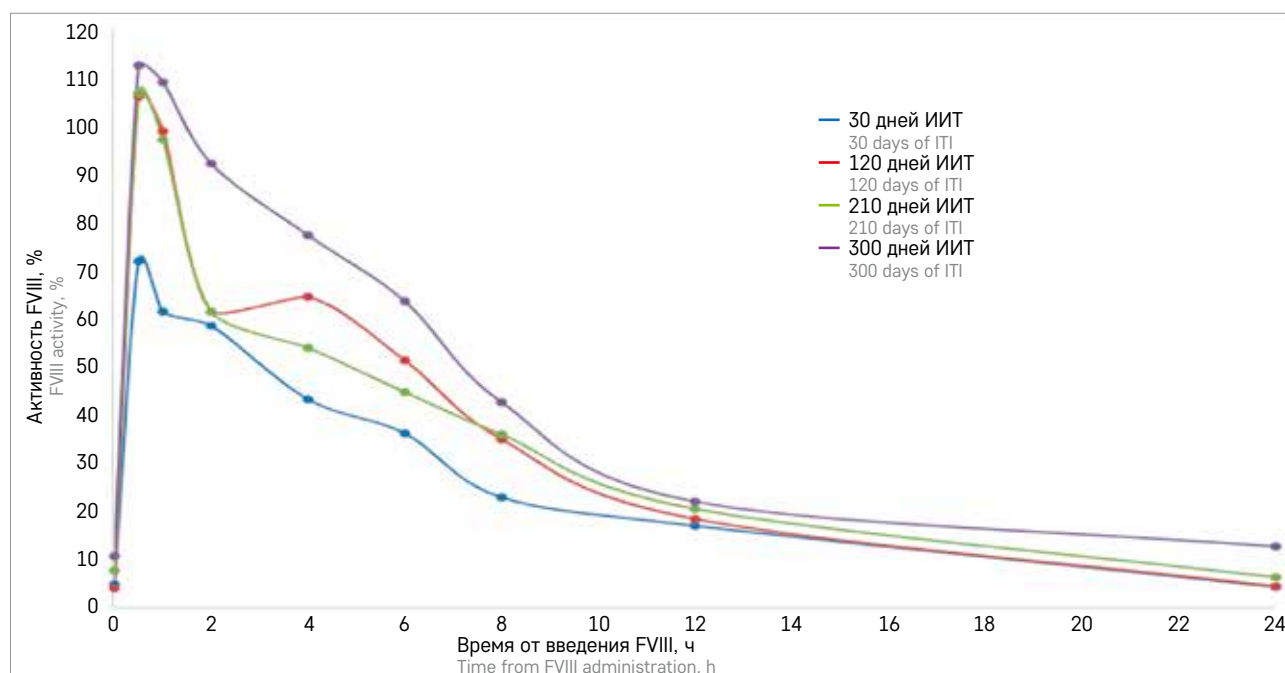
Согласно существующим рекомендациям, доказательством успеха ИИТ должен являться не только отрицательный титр ингибитора, но и нормализация параметров фармакокинетики [9]. Ввиду того, что нормальный период полувыведения FVIII, составляющий 7 ч, достигнут не был, при выписке из стационара пациенту было рекомендовано продолжение ИИТ в стартовом режиме (100 МЕ/кг/сут по FVIII).

Далее исследование фармакокинетики проводилось на 120-й, 210-й и 300-й дни от начала ИИТ (рисунок). За все время наблюдения после отмены плановой профилактики АИКК у пациента не было эпизодов прорывных кровотечений, дополнительных введений АИКК не требовалось.

Необходимо отметить, что, несмотря на очевидное изменение формы фармакокинетической кривой и увеличение AUC, требуемый параметр 7-часового периода полувыведения FVIII достигнут не был. Тем не менее высокая активность FVIII перед следующим введением концентрата (12,9%) свидетельствовала об успешной элиминации ингибитора. Короткий период полувыведения FVIII (6 ч) был расценен как индивидуальная особенность пациента. С 300-го дня ИИТ было начато постепенное уменьшение дозы Гемате П (первоначально до 75 МЕ/кг/сут). Снижение дозы препарата проводилось 1 раз в 2 мес, перед

Рисунок
Фармакокинетика FVIII на 30-й, 120-й, 210-й и 300-й дни от начала ИИТ

Figure
FVIII pharmacokinetics 30, 120, 210 and 300 days after the start of immune tolerance induction (ITI)



каждым изменением режима ИИТ оценивались титр ингибитора и активность FVIII накануне очередного введения. Титр ингибитора оставался отрицательным. На фоне терапии в дозе 75 МЕ/кг/сут активность FVIII через 24 ч от предыдущего введения составила 9,4%. На 360-й день терапии проведено снижение дозы до 50 МЕ/кг/сут. На фоне данной терапии активность FVIII через 24 ч от предыдущего введения составила 6%, после чего был констатирован успех ИИТ, и на 423-й день терапии пациент был переведен на стандартный режим профилактики (50 МЕ/кг/сут через день). В течение 1 мес профилактического лечения геморрагических проявлений отмечено не было. Пациенту запланировано повторное лабораторное обследование на 510-й день от начала ИИТ.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящее время ИИТ является наиболее эффективной и безопасной стратегией эрадикации ингибирующих антител у пациентов с гемофилией А [10]. Суммарная эффективность данного подхода достигает 80% [11, 12]. Выявлено несколько факторов, позволяющих спрогнозировать результат ИИТ, ключевыми из которых являются время от момента возникновения ингибитора до начала терапии, значение на момент начала терапии и исторический максимум [10]. В проиллюстрированном нами случае были выполнены 2 из этих критериев (исторический пик титра 28 БЕ и титр ингибитора на момент начала ИИТ 0,52 БЕ). В настоящее время с появлением новых методов терапии подходы к ИИТ изменились. Внедрение в практику лечения ИГА эмицизумаба позволило значимо снизить количество геморрагических эпизодов у детей [13]. Таким образом, встал закономерный вопрос: есть ли вообще необходимость проведения ИИТ у пациентов с ИГА? Действительно, ИИТ потенциально ассоциирована с риском развития осложнений, необходимостью использования постоянного венозного доступа, повторных госпитализаций для проведения фармакокинетических исследований и коррекции дозы и требует больших усилий не только от системы здравоохранения, но и от семьи пациента. Кроме того, в ряде зарубежных исследований продемонстрированы экономические преимущества проведения терапии ИГА с использованием препарата эмицизумаб [14, 15]. Однако не стоит забывать, что, несмотря на высокую эффективность, данная терапия не приводит к эрадикации ингибитора и не способна полностью нивелировать геморрагические проявления, что диктует необходимость применения препаратов шунтирующего действия, особенно в случаях проведения оперативных вмешательств и на фоне травм. Не вызывает сомнений, что заместительная

терапия имеет ряд преимуществ перед препаратами шунтирующего действия: дозозависимый эффект, легкость подбора дозы и доступность концентрата, возможность лабораторного контроля. Кроме того, в последние годы становятся доступными концентраты FVIII с пролонгированным периодом полувыведения [16], а также активно разрабатываются новые концентраты, позволяющие увеличить период полувыведения FVIII до 49,4 ч [17]. Не стоит также забывать о развитии генной терапии, позволяющей добиться стойкой ремиссии заболевания на протяжении 5 лет и более [18]. Учитывая вышесказанное, мы считаем, что проведение ИИТ не только имеет смысл, но и является терапией выбора. Так, после успешно проведенной ИИТ перед пациентом открывается гораздо больше перспектив дальнейшей терапии, а в случае ее неэффективности возможен перевод на профилактику эмицизумабом. Немаловажным является вопрос выбора концентрата для ИИТ. Хотя в настоящее время нет убедительных данных, позволяющих отдать предпочтение тому или иному виду концентрата, результаты исследований с применением препаратов с высоким содержанием ФВ демонстрируют высокие показатели успеха ИИТ [6, 7, 11, 12]. Особого внимания заслуживает эффективность препарата Гемате П не только при первой, но и при последующих попытках ИИТ [5–7]. Возможно, такие показатели продиктованы биологической ролью ФВ, который связывает и защищает FVIII от протеолитического разрушения в кровотоке, доставляет его к месту повреждения кровеносных сосудов и является паратопом для ингибитора FVIII.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами продемонстрирован первый в России случай эффективного применения концентрата FVIII с высоким содержанием ФВ (Гемате П) в терапии ИИТ у ребенка, позволивший добиться быстрой эрадикации ингибитора без осложнений. Мы считаем, что ИИТ остается терапией выбора у пациентов с ИГА, а подход с применением концентратов с высоким содержанием ФВ является перспективным.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Zharkov P.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4384-6754>
Fedorova D.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4567-1871>
Erega E.P. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7817-8672>
Poletaev A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5209-2099>
Seregina E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7534-3863>
Pshonkin A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2057-2036>

Литература

- Hay C.R.M., Palmer B., Chalmers E., Liesner R., MacLean R., Rangarajan S., et al. Incidence of factor VIII inhibitors throughout life in severe hemophilia A in the United Kingdom. *Blood* 2011; 117 (23): 6367–70. DOI: 10.1182/blood-2010-09-308668
- Peyvandi F., Mannucci P.M., Garagiola I., El-Beshlawy A., Elalfy M., Ramanan V., et al. A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. *N Engl J Med* 2016; 374 (21): 2054–64. DOI: 10.1056/nejmoa1516437
- Fischer K., Lassila R., Peyvandi F., Calizzani G., Gatt A., Lambert T., et al. Inhibitor development in haemophilia according to concentrate: Four-year results from the European haemophilia safety surveillance (EUHASS) project. *Thromb Haemost* 2015; 113 (5): 968–75. DOI: 10.1160/TH14-10-0826
- Gouw S.C., VAN DEN Berg H.M., Fischer K., Auerswald G., Carcao M., Chalmers E., et al. Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: The RODIN study. *Blood* 2013; 121 (20): 4046–55. DOI: 10.1182/blood-2012-09-457036
- Kreuz W. The role of VWF for the success of immune tolerance induction. *Thromb Res* 2008; 122 Suppl 2: S7–S12. DOI: 10.1016/S0049-3848(08)70003-3
- Escuriola Ettingshausen C., Kreuz W. A review of immune tolerance induction with Haemate P in haemophilia A. *Haemophilia* 2014; 20 (3): 333–9. DOI: 10.1111/hae.12288
- Rothschild C., D'oiron R., Borel-derlon A., Gruel Y., Navarro R., Negrier C. Use of Haemate® P as immune tolerance induction in patients with severe haemophilia A who failed previous induction attempts: A multicentre observational study. *Haemophilia* 2013; 19 (2): 281–6. DOI: 10.1111/hae.12018
- Collins P., Chalmers E., Alamelu J., Hay C., Liesner R., Makris M., et al. First-line immune tolerance induction for children with severe haemophilia A: A protocol from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation Inhibitor and Paediatric Working Parties. *Haemophilia* 2017; 23 (5): 654–9. DOI: 10.1111/hae.13264
- Hart D.P., Alamelu J., Bhatnagar N., Biss T., Collins P.W., Hall G., et al. Immune tolerance induction in severe haemophilia A: A UKH-CDO inhibitor and paediatric working party consensus update. *Haemophilia* 2021; 27 (6): 932–7. DOI: 10.1111/hae.14381
- Ljung R., Auerswald G., Benson G., Dolan G., Duffy A., Hermans C., et al. Inhibitors in haemophilia A and B: Management of bleeds, inhibitor eradication and strategies for difficult-to-treat patients. *Eur J Haematol* 2019; 102 (2): 111–22. DOI: 10.1111/ejh.13193
- Kreuz W., Escuriola Ettingshausen C., Vdovin V., Zozulya N., Plyushch O., Svirin P., et al. First prospective report on immune tolerance in poor risk haemophilia A inhibitor patients with a single factor VIII/von Willebrand factor concentrate in an observational immune tolerance induction study. *Haemophilia* 2016; 22 (1): 87–95. DOI: 10.1111/hae.12774
- Oldenburg J., Jiménez-Yuste V., Peiró-Jordán R., Aledort L.M., Santagostino E. Primary and rescue immune tolerance induction in children and adults: A multicentre international study with a VWF-containing plasma-derived FVIII concentrate. *Haemophilia* 2014; 20 (1): 83–91. DOI: 10.1111/hae.12263
- Жарков П.А., Воронин К.А., Андреева Т.А., Асекретова Т.В., Белкина Ю.Е., Демихов В.Г. и др. Значительное снижение количества кровотечений у детей с ингибиторной формой гемофилии А в реальной клинической практике применения эмицизумаба. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2022; 21 (1): 66–71. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-66-71
- Saiyarsarai P., Robabpour Derakhshan A., Khedmati J., Eshghi P., Seyedifar M. A comparison between on-demand usage of rFVIIa vs prophylaxis use of emicizumab in high titer inhibitory hemophilia A patients in Iran: A cost-utility analysis. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100 (40): e27303. DOI: 10.1097/MD.00000000000027303
- Cortesi P.A., Castaman G., Trifirò G., Creazzola S.S., Improta G., Mazzaglia G., et al. Cost-Effectiveness and Budget Impact of Emicizumab Prophylaxis in Haemophilia A Patients with Inhibitors. *Thromb Haemost* 2020; 120 (2): 216–28. DOI: 10.1055/s-0039-3401822
- Жарков П.А. Современные возможности заместительной терапии и профилактики гемофилии А у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2021; 100 (2): 182–6. DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-2-182-187
- Konkle B.A., Shapiro A.D., Quon D.V., Staber J.M., Kulkarni R., Ragni M.V., et al. BIVV001 Fusion Protein as Factor VIII Replacement Therapy for Hemophilia A. *N Engl J Med* 2020; 383 (11): 1018–27. DOI: 10.1056/nejmoa2002699
- Pasi K.J., Laffan M., Rangarajan S., Robinson T.M., Mitchell N., Lester W., et al. Persistence of haemostatic response following gene therapy with valoctocogene roxaparvovec in severe haemophilia A. *Haemophilia* 2021; 27 (6): 947–56. DOI: 10.1111/hae.14391