

INZICHT
in antistofvorming tegen FVIII
bij matig ernstige en milde
hemofiliepatiënten

Karin Fijnvandraat,
Kinderhematoloog
Emma Kinderziekenhuis/AMC
Sanquin Research, afdeling Plasma Eiwitten

Klinische impact van remmers

- FVIII concentraat niet effectief
- Endogeen FVIII < 1 %
-> spontane bloedingen
- Mortaliteit 5.6 maal verhoogd tov niet-remmer patienten (Eckhardt JTH 2015)

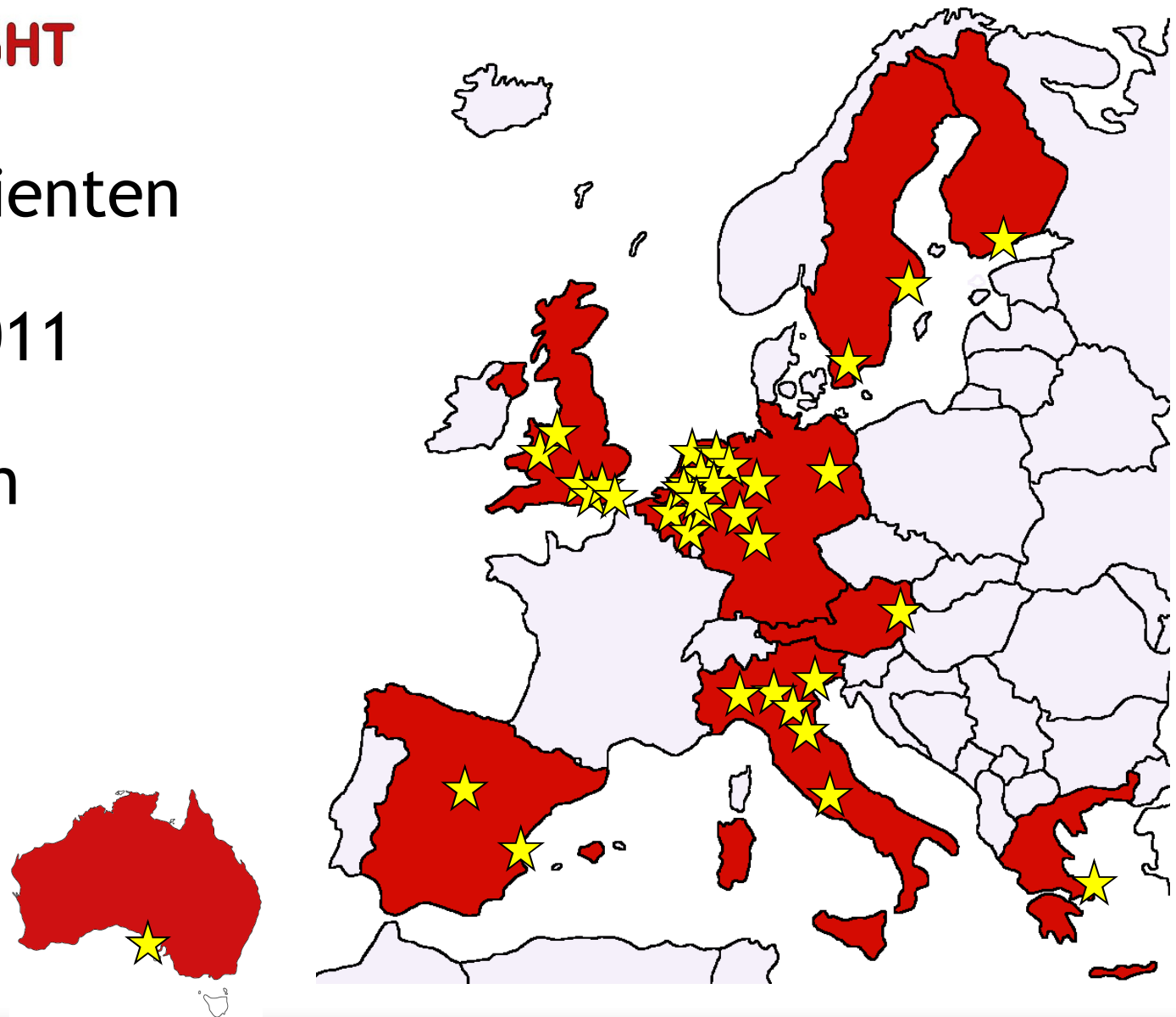


2709 patienten

1980 - 2011

11 landen

34 HBCs



Patient karakteristieken (n=2709)

	n (%) or median (IQR)
Totale observatieduur, jaren	63,500
Totale observatieduur, ED	106,000
Baseline F VIII:C, IU dL ⁻¹	10.0 (5.5 - 17.0)
F8 genotype bekend	1363 (50.3)
Positieve familie anamnese voor remmers	46 (1.7)
Kaukasisch	2578 (95.1)
Leeftijd aan einde follow-up, jaren	38 (20 - 55)
Aantal remmers	107 (4.0)
Cumulatieve ED Factor VIII concentraat	24 (7 - 85)



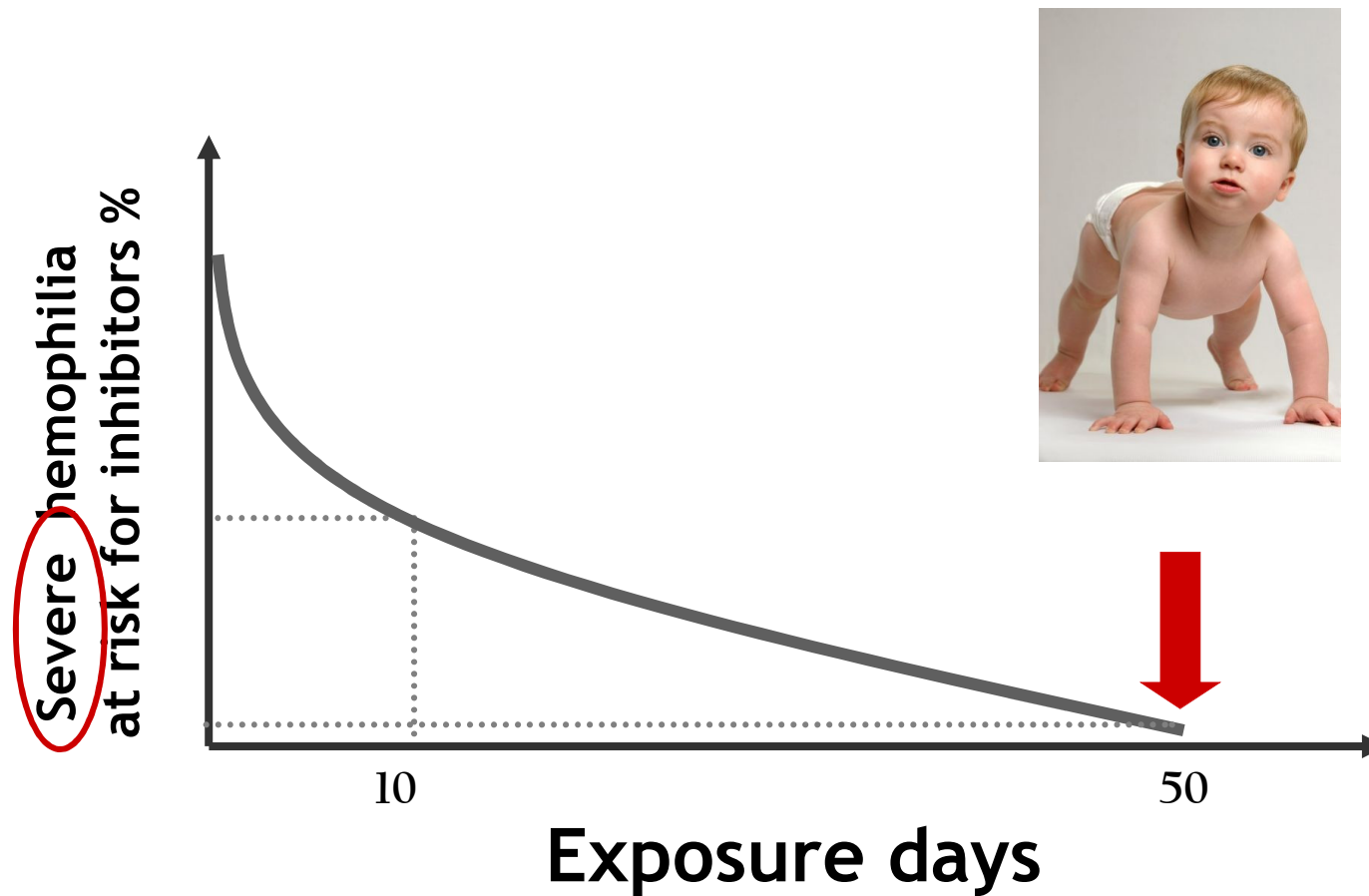
Remmerontwikkeling bij patienten met MHA

Incidentie

Risico factoren

Behandelingsmogelijkheden
Remmer eradicatie

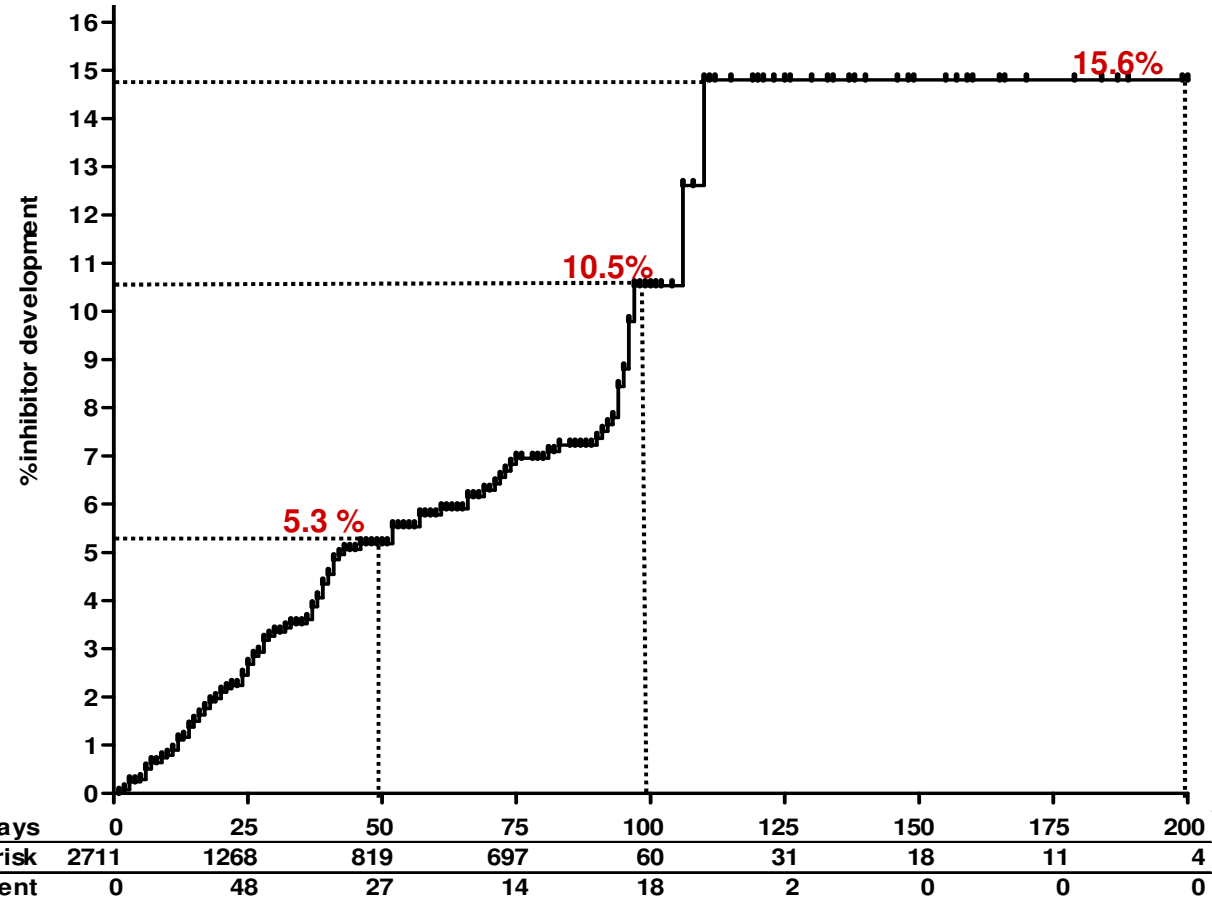
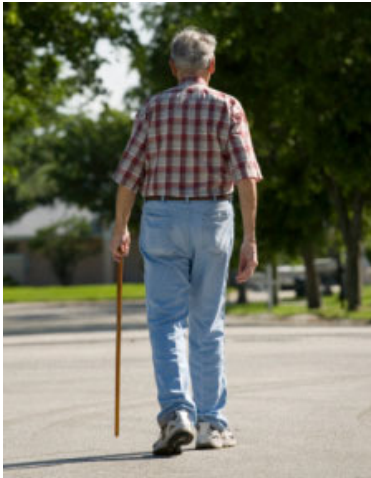
Belangrijkste risico factor: Blootstelling aan factor VIII



50

Wright et al 2003

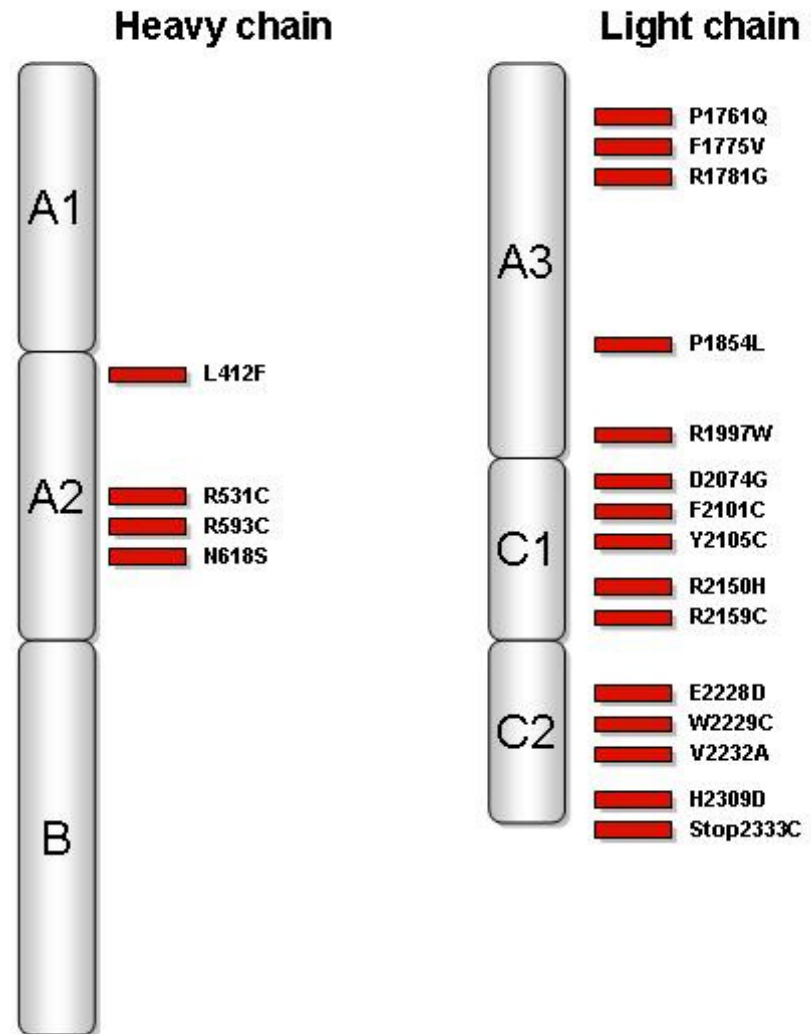
Incidentie van remmers MHA - ED



19 *F8* mutaties met remmers

214 missense mutaties

19 remmer mutaties



F8 genotype en remmer risico

F8 mutatie	Pat n	Remmer n (%)	Remmer risico bij 20 ED % (95%CI)	Remmer risico bij 50ED % (95%CI)
<i>Mutaties in >10 pat</i>				
R531C	35	1 (2.9)	.0	.0
N618S	58	1 (1.7)	3 (0-9)	3 (0-9)
R2150H	57	9 (15.8)	2 (0-7)	12 (1-24)
R593C	104	12 (11.5)	9 (2-17)	19 (7-30)
D2074G	11	3 (27.3)	21 (0-47)	21 (0-47)
R2159C	21	3 (14.3)	9 (0-26)	39 (3-75)
W2229C	10	5 (50.0)	42 (5-78)	42 (5-78)

Waarom bij deze mutations verhoogd remmer risico?

Invloed op structuur van FVIII

Conformatie verandering

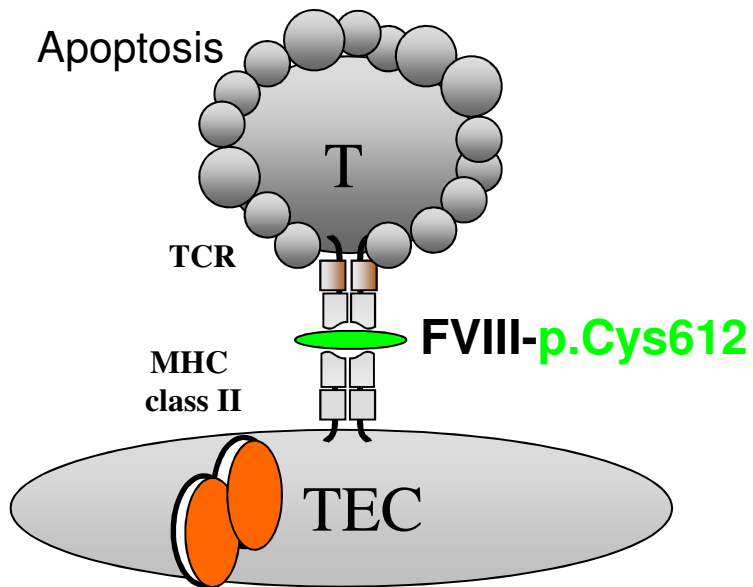
Klasse switch tussen aminozuren

(Schwaab et al. 2013)

Effect op presentatie - HLA interactie

(van Haren et al. 2011,2013)

Elimination of self-reactive T cells in the thymus

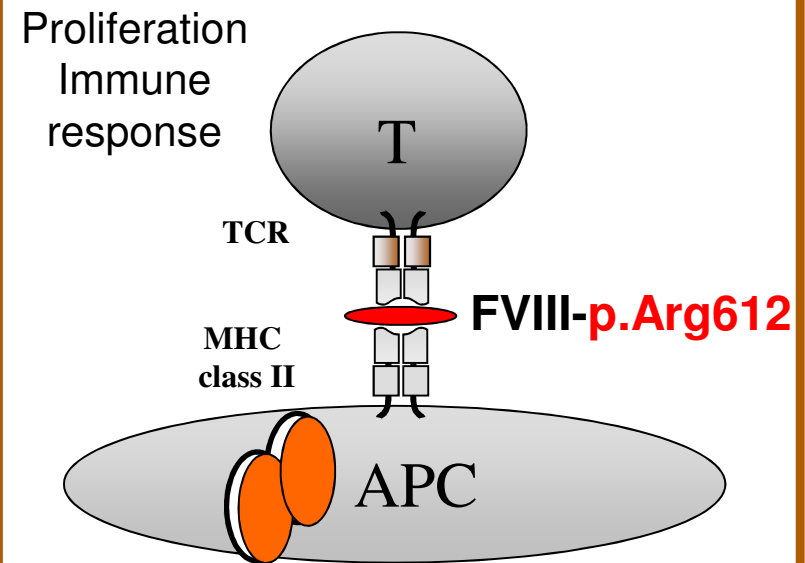


MHA FVIII
(endogenous)

FVIII peptide containing p.Cys612

ENIQCFLNPNPAGVQLEDPEF

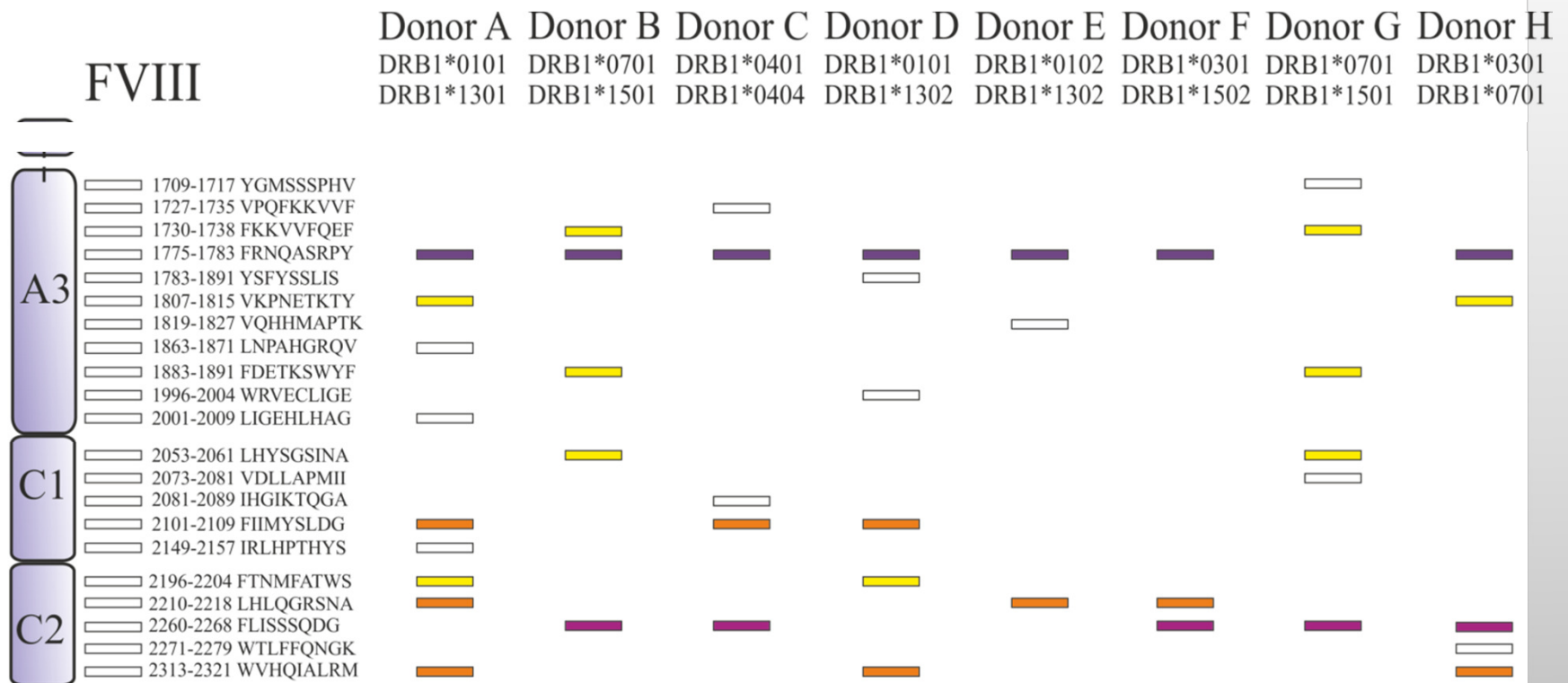
T cell response to mismatched FVIII in MHA



FVIII product
(exogenous)

FVIII peptide containing p.Arg612

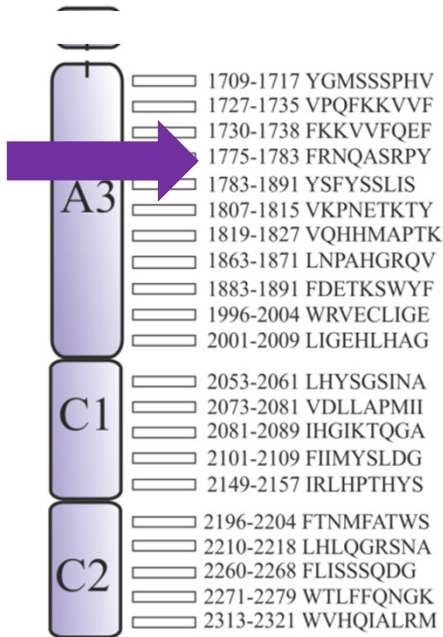
ENIQRFLNPNPAGVQLEDPEF



HLA-DRB1-presented peptide-repertoires of FVIII

Van Haren et al. 2011, 2013

FVIII

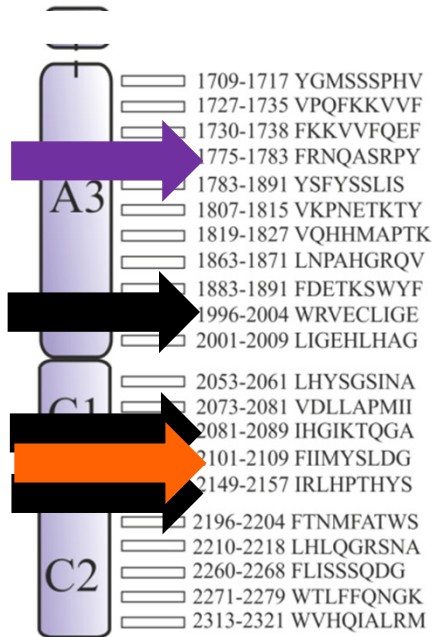


Donor A	Donor B	Donor C	Donor D	Donor E	Donor F	Donor G	Donor H
DRB1*0101	DRB1*0701	DRB1*0401	DRB1*0101	DRB1*0102	DRB1*0301	DRB1*0701	DRB1*0301
DRB1*1301	DRB1*1501	DRB1*0404	DRB1*1302	DRB1*1302	DRB1*1502	DRB1*1501	DRB1*0701



F1775G
R1781G

FVIII



Donor A	Donor B	Donor C	Donor D	Donor E	Donor F	Donor G	Donor H
DRB1*0101	DRB1*0701	DRB1*0401	DRB1*0101	DRB1*0102	DRB1*0301	DRB1*0701	DRB1*0301
DRB1*1301	DRB1*1501	DRB1*0404	DRB1*1302	DRB1*1302	DRB1*1502	DRB1*1501	DRB1*0701



F1775G
R1781G

F2101C
Y2105C

R1997W
D2074G
R2150H

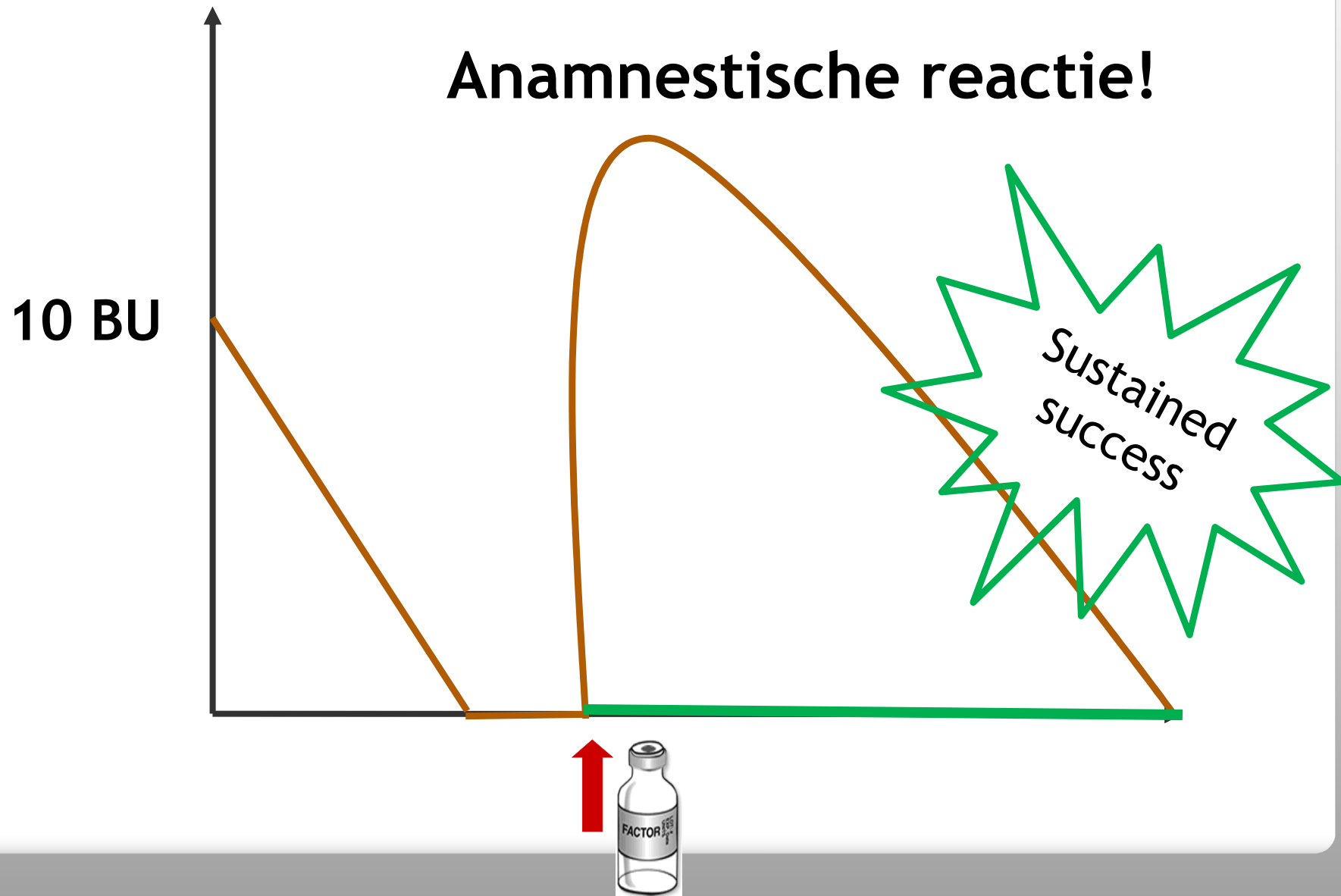
Remmerontwikkeling bij patienten met MHA

Incidentie

Risico factoren

Behandelingsmogelijkheden
Remmer eradicatie

Successvolle remmer eradicatorie?



Conclusies & Klinische implicaties

Levenslang risico remmerontwikkeling

F8 genotype

>> personalized treatment

Het verdwijnen van de remmer impliceert niet dat er tolerantie is opgetreden

Met dank aan:

Corien Eckhardt
Alice van Velzen
Janneke Loomans

Steering Board

K. Fijnvandraat * Amsterdam, PI
M. Peters * Amsterdam
P.W. Kamphuisen * Amsterdam
J. van der Bom * Leiden
J. Astermark * Malmo * Sweden
C. Hay * Manchester * UK
J. Oldenburg * Bonn * Germany
K. Peerlinck * Leuven * Belgium
E. Santagostino * Milano * Italy

Investigators (The Netherlands)

F. Leebeek & A. de Goede * Rotterdam
K. Meijer * Groningen
P. Brons & B. Laros- van Gorkum * Nijmegen
M. Nijziel & N. Dors * Eindhoven
F. Smiers * Leiden
K. Hamulyak * Maastricht
E. Mauser & K. Fischer * Utrecht

Investigators (Europe and Australia)

C. Hermans * Brussel * Belgium
T. Yee * London * UK
R. Liesner * London * UK
D. Hart * London * UK
S. Rangarajan * London * UK
R. Keenan * Liverpool * UK
A. Maakiperna * Helsinki * Finland
H. Platokouki * Athens * Greece
N. Haya & A. Moret * Valencia * Spain
V. Jiminez-Yuste * Madrid * Spain
M. Morfini * Florence * Italy
M. Mazzucconi * Rome * Italy
G. Castaman * Vicenza * Italy
P. Schinco * Turin * Italy
A. Tagliaferri * Parma * Italy
R. Klamroth & M. Orlovic * Berlin * Germany
B. Siegmund * Munster * Germany
W. Kreuz & C. Ettinghausen * Frankfurt * Germany
C. Male & I. Pabinger * Vienna * Austria
P. Petrini & M. Holmstrom * Stockholm * Sweden
S. McRae * Adelaide * Australia



ZonMw

CSL Behring
Biotherapies for Life™

