

Τίτλος διδακτορικής διατριβής:

«Συγκριτική πολυκεντρική μελέτη διερεύνησης της μακροπρόθεσμης συνολικής υγείας και της ποιότητας ζωής παιδιών με βαριά αιμορροφιλία Α, ηλικίας ≥ 12 ετών με τρέχον ή προηγούμενο ιστορικό υψηλού τίτλου αναστολέα έναντι του παράγοντα VIII σε σχέση με ασθενείς της ίδιας ηλικίας χωρίς ιστορικό αναστολέα»

Υποψήφια διδάκτωρ : Αικατερίνη Μιχαλοπούλου , Παιδίατρος

Τριμελής συμβουλευτική επιτροπή

- 1) Χριστίνα Κανακά-Gantenbein (Επιβλέπουσα) - Καθηγήτρια Παιδιατρικής- Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας και Διευθύντρια Α' Παιδιατρικής Κλινικής Ιατρικής Σχολής, ΕΚΠΑ
- 2) Βασιλική Σπούλου - Καθηγήτρια Παιδιατρικής Λοιμωξιολογίας, Α' Παιδιατρικής Κλινικής Ιατρικής Σχολής, ΕΚΠΑ
- 3) Ολυμπία Παπακωνσταντίνου- Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ακτινολογίας, Β' Εργαστήριο Ακτινολογίας, Ιατρικής Σχολής , ΕΚΠΑ

Η αιμορροφιλία αποτελεί σπάνια φυλοσύνδετη διαταραχή της αιμόστασης, που οφείλεται στην ανεπάρκεια του παράγοντα VIII ή IX. Η νόσος χαρακτηρίζεται κυρίως από αιμορραγίες σε αρθρώσεις (αίμαρθρα) ή στους μυς (αιματώματα), η αντιμετώπιση των οποίων γίνεται με ενδοφλέβια χορήγηση συμπυκνώματος του ανεπαρκούντος παράγοντα, επί ανάγκης ή ως προφυλακτική θεραπεία.

Τις τελευταίες δύο δεκαετίες στις ανεπτυγμένες χώρες εφαρμόζεται πλέον πρωτογενής προφύλαξη στους ασθενείς με αιμορροφιλία, με χρήση ανασυνδυασμένων παραγόντων από πολύ μικρή ηλικία (< 2 ετών). Η η πιο σημαντική επιπλοκή της θεραπείας της αιμορροφιλίας είναι η ανάπτυξη εξουδετερωτικών αντισωμάτων (αναστολέων), έναντι του εγγεόμενου παράγοντα, που καθιστά την θεραπεία αναποτελεσματική.

Παράλληλα, την τελευταία πενταετία χρησιμοποιούνται νέα προϊόντα για τη θεραπεία και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών με αιμορροφιλία (ανασυνδυασμένοι παράγοντες VIII και IX με παρατεταμένο χρόνο ημισείας ζωής και το μονοκλωνικό (bispecific) αντίσωμα emicizumab, που γίνεται υποδορίως και μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς με αιμορροφιλία Α με ή χωρίς αναστολέα.

Σε κλινικό επίπεδο ο έλεγχος της κατάστασης των αρθρώσεων των ασθενών με αιμορροφιλία για την έγκαιρη ανίχνευση της αιμορροφιλικής αρθροπάθειας, γίνεται με την εφαρμογή του κλινικού σκορ [Haemophilia Joint Health Score 2.1 (HJHS)].

Για την απεικονιστική αξιολόγηση εκτός από τις απλές ακτινογραφίες, η χρήση των οποίων περιορίζεται κυρίως στις αρθρώσεις με προχωρημένη αρθροπάθεια, και τη μαγνητική τομογραφία (που πραγματοποιείται σε συγκεκριμένες περιπτώσεις), τα τελευταία έτη χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο το υπερηχογράφημα (Point-of-Care Ultrasound), που εκτελείται διεθνώς από επαγγελματίες υγείας οι οποίοι ασχολούνται με τη φροντίδα ασθενών με αιμορροφιλία.

Η αξιολόγηση της ποιότητας ζωής στους παιδιατρικούς ασθενείς με αιμορροφιλία μπορεί να πραγματοποιηθεί με τη χρήση ερωτηματολογίων, σταθμισμένων για την ηλικία τους.

Η βάση δεδομένων Pednet (Pednet Registry) συγκεντρώνει προοπτικά (unselected) δεδομένα για όλους τους ασθενείς με αιμορροφιλία A και B (επίπεδα παράγοντα VIII/IX<0.25IU/dl), με ημερομηνία γέννησης μετά την 1^η Ιανουαρίου 2000 που παρακολουθούνται σε 31 συμμετέχοντα κέντρα αιμορροφιλίας σε 18 χώρες της Ευρώπης.

Μέχρι σήμερα στη βάση δεδομένων έχουν καταγραφεί 2409 ασθενείς με αιμορροφιλία A και B γεννημένοι μεταξύ του 2000 και του 2020, ενώ 441 εξ' αυτών έχουν εμφανίσει αναστολέα έναντι του παράγοντα VIII ή IX. Όσον αφορά στη χώρα μας, αυτή τη στιγμή περιλαμβάνονται και συμμετέχουν στο Pednet 143 ασθενείς με αιμορροφιλία A ή B (29 από αυτούς με ιστορικό αναστολέα).

Στη παρούσα διδακτορική διατριβή, που θα βασιστεί στα στοιχεία του PedNet, θα συμπεριληφθούν ασθενείς με αιμορροφιλία A με ή χωρίς αναστολέα από τα 31 συμμετέχοντα κέντρα (σε 18 ευρωπαϊκές χώρες, συμπεριλαμβανομένου και του Κέντρου Αιμορροφιλίας για Παιδιά και Εφήβους του Νοσοκομείου Παίδων «Η Αγία Σοφία») με ηλικία ≥ 12 ετών.

Η μελέτη θα διενεργηθεί με τη συνεργασία του δικού μας κέντρου αιμορροφιλίας για παιδιά και εφήβους στο Νοσοκομείο Παίδων « Η Αγία Σοφία» και των υπολοίπων 30 συμμετεχόντων κέντρων αιμορροφιλίας από 18 χώρες της Ευρώπης που συμμετέχουν στο PedNet. Τα στοιχεία που αφορούν στη μακροχρόνια υγεία των αρθρώσεων και τη συνολική υγεία των παιδιών ηλικίας 12 ετών και άνω με αιμορροφιλία A, θα αναλυθούν στατιστικά με σκοπό να εξαχθούν συμπεράσματα. Η διάρκεια της μελέτης προβλέπεται να είναι 3 έτη.

Title of the doctoral thesis :

“Comparative multicentre study of the long term outcome of health and quality of life in children with severe Haemophilia A, aged ≥ 12 years with past or current high titre FVIII inhibitors versus non-FVIII-inhibitor-patients of the same age”

PhD Candidate : Aikaterini Michalopoulou, MD, MSc

Advisory committee of the doctoral thesis :

- 1) Christina Kanaka-Gantenbein (Supervisor), Professor of Paediatric and Paediatric Endocrinology and Head of First Department of Paediatrics, Medical School, NKUA
- 2) Vasiliki Spoulou , Professor of Paediatric Infectious Diseases, First Department of Paediatrics, Medical School, NKUA
- 3) Olympia Papakonstantinou, Associate Professor of Radiology, Second Department of Radiology, Medical School, NKUA

Haemophilia is a rare congenital X-linked bleeding disorder caused by deficiency of clotting factor FVIII or FIX. The hallmark clinical characteristic is bleedings (spontaneous or after trauma) into major joints or muscles, which are treated with intravenous replacement of the missing factor, on demand or as prophylactic therapy. Prophylaxis is the golden standard of treatment in children with severe and in many cases moderate haemophilia A or B, in order to prevent joint and muscle bleeds as well as joint alterations and arthropathy.

During the last two decades primary prophylaxis with recombinant concentrates is implemented in patients with haemophilia A from very young age (≤ 2 years), while the most severe complication of treatment is the development of neutralizing antibodies against FVIII, which turns prophylactic treatment with FVIII concentrates ineffective.

In addition, during the last 5 years new recombinant products are used, such as extended-half life factors FVIII in order to improve the quality of life of young patients, mainly by increasing the time period between factor infusions or aiming for higher through levels. Besides, a bispecific monoclonal antibody- emicizumab-which is administrated subcutaneously is now used as prophylactic treatment in children with severe haemophilia A with and without FVIII inhibitors.

Haemophilia Joint Health Score 2.1 (HJHS 2.1) is used in patients with haemophilia for the clinical early detection of haemophilic arthropathy.

Parallely, in recent years, imaging and follow-up of joints in patients with haemophilia, apart from the use of simple radiography and in selected cases MRI, is feasible with Point-of-Care ultrasound (POCUS), implemented by trained physicians as well as non-physician operators in Haemophilia Centres. This time-efficient and

easy applicable method for routine monitoring of joints, can be used systematically together with other parameters (HJHS 2.1 and in selected cases MRI) in order to evaluate joint health and often contribute to clinical decisions concerning the therapeutic approach.

The evaluation of quality of life in children and adolescents with haemophilia can be performed with the use of validated for their age questionnaires.

The Pednet Registry is collecting prospective unselected data on treatment, bleedings as well as joint status and quality of life in children and adolescents with severe, moderate and mild haemophilia (FVIII/IX < 0.25 IU/dl), born after 1st of January 2000 and treated in 31 participating haemophilia centres in 18 European countries. Until now 2409 patients with haemophilia A and B born between 2000 and 2020 are registered in the database, while 441 of them have developed inhibitor against factor VIII or IX. Concerning our country until now 143 patients with haemophilia A or B are included in the study (29 of them with history of inhibitor).

In the present thesis, which will be based in PedNet Registry, will be included children and adolescents over 12 years old with haemophilia A with or without inhibitor from the Haemophilia Centre of Aghia Sophia Children's Hospital, as well as from the rest of the 30 Haemophilia centers participating in Pednet Registry. The aim of the study is to provide an insight into the overall and joint health of paediatric patients with haemophilia A. Clinical and imaging data concerning children and adolescents over 12 years old with haemophilia A will be analyzed statistically and conclusions will be drawn. The duration of the doctoral thesis will be 3 years.