

"Встреча семей Немецкой Родительской Организации для детей с ХМЛ"

С 31.05. по 02.06.2019 члены Родительской организации детей с ХМЛ в Дортмунде (Германия) по приглашению первого председателя Ульриха Дакштайна и его супруги, собрались в количестве 20 семей для обсуждения проблем терапии и поддержки детей и подростков с ХМЛ.

Некоторые интересные моменты этой встречи:

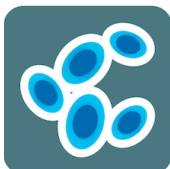
Отмена терапии ИТК: от начала до конца

Если ХМЛ больше не выявляется при терапии ИТК, это называется функциональным лечением. Пациенты, которые прекращают терапию, находятся в безрецептурной ремиссии. Из-за сильных побочных эффектов лекарств и отсутствия многолетнего опыта после десятилетий использования, целью молодых пациентов является прекращение терапии через определенный промежуток времени. Это основано на опыте отмены терапии ИТК у взрослых пациентов.

Опыт отмены терапии у взрослых доказывает возможность безопасного прекращения после достижения глубокой молекулярной ремиссии. Минимальная рекомендуемая продолжительность терапии различна для разных ИТК, следовательно, консервативно сформулированные критерии отмены рекомендуются вне клинических исследований. Наличие точной, чувствительной и стандартизированной на международном уровне количественной ПЦР, быстрая доступность и немедленная оценка результатов ПЦР, выполнение ПЦР каждые 4-6 недель и структурированные планы вмешательства, и возобновление терапии из-за увеличения значений BCR-ABL являются основными предпосылками для прекращения терапии.

Проф. Метцлер упомянул дополнительные критерии для принятия решения о прекращении терапии:

-Основные требования выполнены;



-пациент не был отнесен к группе высокого риска при постановке диагноза;

-типичные b2a2 или b3a2 транскрипты BCR-ABL или нетипичные транскрипты, которые можно количественно определить (log более MR4,5);

-хроническая фаза ХМЛ;

-оптимальный ответ на терапию первой линии;

-длительность терапии ИТК более 5 лет;

- ответ log 4.5 (MR 4.5) достигнут;

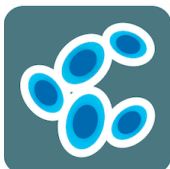
-устойчивая глубокая молекулярная ремиссия (MR4 или MR4,5) в течение более 2 лет, определенная в сертифицированной стандартизированной лаборатории.

Он также упомянул аспекты, которые следует учитывать на практике, например, поддерживающая терапия интерфероном после отмены ИТК может быть способом улучшения стабильности ремиссии после отмены.

Необходимо упомянуть о том, что примерно у 30% пациентов может развиваться абстинентный синдром, то есть острый воспалительный синдром, при котором боль в мышцах и суставах является основным симптомом. В большинстве случаев выраженность синдрома уменьшается в течение нескольких недель. Противовоспалительные препараты и /или кортикостероиды могут быть назначены для лечения этих симптомов.

Прекращение лечения несет в себе как преимущества, так и недостатки. Наиболее важным аспектом является перспектива устойчивой ремиссии без лекарственной терапии, другим является предотвращение побочных эффектов. Недостатками являются неопределенность в отношении ожидаемого успеха. Если гематологическая ремиссия потеряна, терапия возобновится с самого начала. И синдром отмены, и жесткий контроль могут быть очень стрессовыми для пациента и членов его семьи.

Каждая остановка терапии - это индивидуальное решение, при котором все «за» и «против» необходимо тщательно взвешивать.



Хотя остановка терапии в настоящее время является целью, которую ищут врачи и пациенты, профессор Метцлер подчеркнул, что из 100 пациентов только 50% достигают глубокой молекулярной ремиссии, которую можно считать остановкой. Только 10 из 100 пациентов фактически прекращают принимать ИТК.

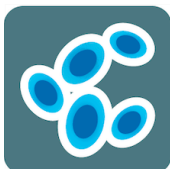
Это число еще ниже для детей и подростков. В исследовании Paed-II 7 из 140 пациентов были в состоянии остановиться, 5 из них вынуждены были начать терапию снова. Время наблюдения двух пациентов, которые могли успешно прекратить лечение, составляет 6 и 4,5 года. Пока только 28% молодых пациентов смогли успешно прекратить терапию, в то время как 45% взрослых остаются без терапии (исследование EURO-SKI).

Рецидивы обычно происходят в течение первых 6 месяцев, но они также наблюдаются через более чем два года. Пока неясно, играет ли определённый тип ИТК (иматиниб, нилотиниб или дазатиниб) определённую роль в успешном прекращении терапии. Прямые сравнения с остановкой после различных предварительных терапий все еще продолжаются. До сих пор нет доказательств того, что это важно, благодаря чему достигается глубокая молекулярная ремиссия ИТК

После возобновления терапии все пациенты снова ответили на лечение. Остановка лечения, даже более одного раза, безопасна, но вышеупомянутые критерии должны быть соблюдены, а также должно иметь место более тщательное наблюдение. Нет абсолютной уверенности в безопасности прекращения в течение десятилетий. То же самое относится к потенциальным долгосрочным побочным эффектам пожизненной терапии.

Если рассматривается остановка терапии, важно до остановки определить, какую стратегию следует проводить, если терапию необходимо возобновить.

УСТАЛОСТЬ - и не только после обеда



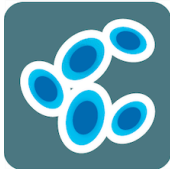
У детей и подростков, больных раком, усталость все больше и больше снижает силы пациента, и они чувствуют себя все более истощенными. Эти изменения могут быть различными в зависимости от характера ребенка, типа заболевания и лечения, местной и социальной среды и семейной культуры. Усталость может возникать в течение короткого периода (острая), в фазах или стать устойчивым (хроническая).

Иногда пациенты могут также показать изменения личности в течение усталости. Хроническая усталость является симптомом и не должна смешиваться с синдромом хронической усталости или миалгическим энцефаломиелитом. Существуют прогностические факторы развития утомления у детей и подростков, больных раком:

1. Факторы окружающей среды, такие как проблемы в повседневной жизни, семейные волнения, время ожидания медицинских консультаций, изнурительные разговоры и принятие сложных решений.
2. Особые ситуации (например, во время госпитализации, незнакомая обстановка, беспокойство, депрессия, скука).
3. Семейная обстановка, уровень культуры семьи (в отношении борьбы с болезнью, болью, слабостью и т. д.)
4. Стрессовые факторы, связанные с лечением (интенсивная, изнурительная терапия и ее побочные эффекты, нарушения питания / потеря веса, анемия, метаболические изменения).

Усталость может появиться при терапии всеми ИТК. Усталость обычно улучшается, но может сохраняться. В любом случае, медицинские причины, такие как анемия или дисфункция щитовидной железы, должны быть исключены и соответственно обработаны.

Тип и интенсивность лечения усталости следует выбирать индивидуально. Личная консультация, управление стрессом, медитация и йога могут быть полезны. Медикаментозное лечение может применяться только в случае соответствующих причин (беспокойство, депрессия, нарушения питания, осложнения кровотечением).

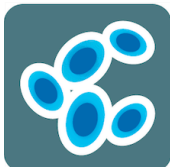


Хотя психостимуляторы будут оказывать стимулирующее действие, они также будут иметь сильные побочные эффекты, такие как нервозность, бессонница, головные боли и тошнота. Кратковременное использование стероидов будет иметь противовоспалительный эффект и может снизить утомляемость, но пока не было продемонстрировано никакой реальной пользы от них. Проф. Метцлер весьма критичен в отношении пищевых добавок. Немедикаментозная терапия включает в себя регулярные ежедневные занятия (с фиксированным временем отдыха и сна, регулярным приемом пищи, регулярными фазами активности, адаптированными к сильным сторонам и способностям ребенка, регулярным контактом с братьями и сестрами, родственниками, друзьями и другими лицами, обеспечивающими уход), психосоциальной поддержкой и физической активностью.

На качество жизни могут также влиять другие неблагоприятные события, которые могут быть связаны с тем или иным видом препарата ИТК. Пациенты должны быть проинформированы о преимуществах и недостатках различных препаратов. Выбор индивидуально предпочтительного ИТК будет основываться на эффективности и диапазоне побочных эффектов с учетом индивидуальных факторов риска. В частности, пожилые пациенты с сердечно-сосудистыми факторами риска могут иметь преимущества перед дазатинибом или нилотинибом, пациенты с хроническими респираторными заболеваниями могут иметь преимущества перед дазатинибом, а пациенты с хроническим воспалительным заболеванием кишечника могут иметь преимущества перед бозутинибом.

ИМАТИНИБ:

Терапия связана с легкими или умеренными долгосрочными побочными эффектами, которые могут значительно ухудшить качество жизни. К ним относятся мышечные спазмы, диарея, увеличение веса, усталость, периферические и периорбитальные отеки, боль в костях и суставах, тошнота и другие.



ДАЗАТИНИБ:

- Терапия связана с риском возникновения плеврального выпота, поэтому следует избегать его при сердечной недостаточности, заболеваниях легких, нелегочной артериальной гипертонии.

- У него есть риск развития осложнения легочной артериальной гипертонии, поэтому пациентам должна быть назначена альтернативная терапия ИТК.

- Дазатиниб также подавляет функцию тромбоцитов, поэтому у пациентов, находящихся под пероральной антикоагуляцией, повышен риск кровотечений.

НИЛОТИНИБ:

- Может влиять на гипергликемию, следовательно, у пациентов с высоким риском рекомендуется соблюдать осторожность в случаях существования плохо контролируемого сахарного диабета.

- Следует принимать натошак из-за более быстрого усвоения пищи с высоким содержанием жиров.

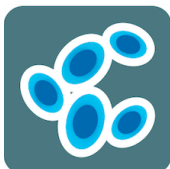
- Его связывают с сосудосуживающими и сосудистыми обструктивными побочными эффектами, такими как ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания и артериальная обструктивная болезнь, и должен использоваться после значительного снижения факторов риска (курение, гиперлипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет).

БОЗУТИНИБ:

- Терапия связана с повышенной токсичностью для печени и более высоким уровнем диареи, особенно на начальном этапе терапии.

- Пациентов с ранее существовавшими нарушениями системы органов следует лечить с осторожностью.

- Пациенты должны быть хорошо информированы о серьезности и кинетики этих побочных эффектов, и должны соблюдаться установленные режимы коррекции дозы.



ЗАДЕРЖКА РОСТА ПРИ ТЕРАПИИ ИТК- СЛОЖНАЯ ТЕМА

Каждые 7 лет весь человеческий скелет полностью обновляется. При терапии ИТК у детей отмечалась задержка роста, вызванная влиянием препарата на метаболизм кости. Почему у некоторых детей эти задержки роста гораздо более выражены, чем у других, еще не выяснено.

Четверть детей имеют особенно серьезные нарушения роста. Особенно в семьях с одинаковыми близнецами различия в росте очень заметны и часто становятся психологической проблемой для детей. Костный возраст часто ниже биологического возраста, что дает надежду на рост во время полового созревания.

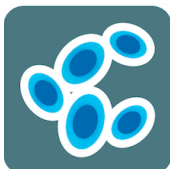
На модели мышей в лаборатории было показано, что плотность кости также зависит от вида препарата ИТК. Поэтому профессор Сутторп рекомендует детям много заниматься спортом, чтобы увеличить костную массу и нарастить резервы на более позднем этапе.

В модели мышей в лаборатории было показано, что бозутиниб оказывает меньшее влияние на рост кости и, по-видимому, оказывает меньшее влияние на метаболизм кости.

ДЖЕНЕРИКИ

Дженерики - это аналоговые препараты, которые поступают в продажу после завершения патентной защиты на оригинальный препарат. Оба, как дженерик, так и оригинал, основаны на одном и том же активном веществе в одинаковом количестве и дозированной форме, но могут различаться с точки зрения наполнителей и их внешнего вида.

Дженерики предлагаются по гораздо более низкой цене, потому что огромные усилия, связанные с разработкой лекарств, устранены. Профессор Сутторп отмечает, однако, что европейские правила допускают колебания



содержания активного ингредиента на 10%, что может привести к проблемам, особенно у детей, когда дозировка рассчитывается в соответствии с массой тела. Для 400 мг иматиниба отклонение 10% означает допустимый диапазон от 360 мг (90% активного вещества) до 440 мг (110%). Возможно, что менее активный ингредиент приведет к ухудшению реакции. Если количество активного ингредиента увеличивается, это может привести к более сильным побочным эффектам.

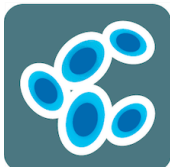
Дальнейшие различия между оригинальным препаратом и дженериком могут быть обнаружены в активном веществе (кристаллические изоформы, аморфные гранулы, микрокапсулирование), в примесях, различных наполнителях, давлении прессования во время производства, оболочке таблетки, материале капсулы и делимости.

Однако дженерики, произведенные в Германии, не отличаются от оригинального препарата. Тем не менее, профессор Сутторп рекомендует не менять общий вид более одного раза в год.

ФИБРОЗ КОСТНОГО МОЗГА ПРИ ХМЛ - КАК ЧАСТО ВСТРЕЧАЕТСЯ И КАК ОБСЛЕДОВАТЬ?

Фиброз костного мозга - это патологическая пролиферация соединительной ткани (фиброз) в костном мозге. Диагноз ставится с помощью прокола костного мозга. Это обследование должно проводиться с подтвержденным диагнозом. Если фиброз был диагностирован, обследование следует повторить через 6 месяцев, возможно, в третий раз через 12 месяцев. Во время терапии препаратами ИТК его следует подавлять.

СТЕПЕНЬ ТЯЖЕСТИ ИНВАЛИДНОСТИ



Неоднократно утверждалось, что степень тяжести инвалидности при ХМЛ определяется очень произвольно. Профессор Сутторп и Ассоциация родителей не согласны с этим действием властей.

Они хотят разработать позиционное письмо, которое будет написано педиатрическими экспертами по ХМЛ, поскольку в настоящее время классификация молодых пациентов с ХМЛ основана на совершенно неправильных критериях. Это постановление содержит в качестве приложения «Принципы медицинского обслуживания», на основании которых определяются степень инвалидности (GdB) и степень последствий ущерба (GdS). Следует надеяться, что это письмо приведет к более справедливой и более унифицированной классификации детей и подростков.

СТРУКТУРА И ВОЗМОЖНОСТИ ИССЛЕДОВАНИЯ ХМЛ У ДЕТЕЙ

Верена Хильдебранд подробно рассказала о работе с реестром PAED II, в который входят около 230 немецких пациентов. Для обеспечения оптимальной диагностики и лечения очень важно собрать клинические данные всех случаев, происходящих в Германии, в регистр, оценить их и сделать доступными для детских гематологов. Например, учебный центр может дать рекомендации по терапии, дозировке лекарства, необходимой смене лекарства или подходящему времени для прекращения терапии.

Участие в реестре является добровольным и может быть прекращено в любое время. Данные также должны быть переданы в учебный центр после 18-летия.

РЕЗЮМЕ



CML Advocates Network

В этом году родительское собрание снова стало успешным событием, после чего все участники смогли вернуться к обычной семейной жизни и укрепиться в своих знаниях о ХМЛ.

В то же время у них была возможность обменяться идеями с другими затронутыми молодыми людьми и экспертами. На лекциях родители были проинформированы о последних результатах в отношении ХМЛ и текущей терапии. В течение двух вечеров и перерывов обмен опытом происходил. Разговоры вселяют смелость и надежду.

В этом году воссоединение семьи стало возможным благодаря финансовой поддержке ассоциации "Löwenkinder" и компании Novartis.



*Перевод на русский язык - региональный представитель ВООГ "Содействие"
Куликов Станислав Петрович; ссылка на оригинал статьи:
<https://www.cmladvocates.net/junior-cml/news-on-pediatric-cml/921-family-meeting-of-the-german-parents-organisation-for-children-with-cml>*