

L'IMMUNOTOLLERANZA RESCUE NEL BAMBINO CON EMOFILIA

Padova 13/14 maggio

Chiara Biasoli Centro Emofilia
Cesena

Raccomandazioni AICE

- Obiettivo primario eradicazione
- Bambini principali candidati
- Intrapresa prima possibile non appena titolo < 10UB
- Quale regime (100 U /200U die)
- Quale prodotto : indicato lo stesso prodotto con il quale è stato sviluppato l'inibitore

Criteri di successo

- Continuare ITI ininterrottamente almeno per 9 mesi prima di dichiarare fallimento
- Continuare max 3aa nel caso si osservi riduzione del titolo
- In caso di fallimento o successo incompleto considerare seconda possibilità di ITI utilizzando concentrato plasmatico ricco in Willebrand specialmente quando fenotipo emorragico ,presenti articolazioni bersaglio ,scarsa risposta ai by-passanti

ITI OUTCOME

- **SUCCESSO:** -titolo negativo -recovery >66% -emivita >6 h (wa 72 h) –assenza di rispopta anamnesticca a una successiva esposizione di FVIII
- **SUCCESSO PARZIALE :** -titolo < 5 e/o –recovery <66% - emivita <6 h (wa72h)-non incremento titolo >5 dopo 6 a domanda /12 mesi profilassi
- **FALLIMENTO :**incapacità al successo o successo parziale entro 33 mesi di ITI continua - mancata riduzione di almeno o > 20% del titolo di inibitore
- **RECIDIVA :** -ricomparsa inibitore entyro 12 mesi successivi

IPOSTESI PROPOSTE PER SPIEGARE UNA MAGGIOR EFFICACIA DEI CONCENTRATI VWF rispetto FVIII

- Ritardata degradazione del FVIII e quindi prolungata esposizione dell'antigene che favorisce la tolleranza immunologica
- Maschera epitopo C2 spesso target dell'anticorpo inibitore
- VWF ruolo di immunomodulante

LA MIA ESPERIENZA

- estate 1999 diagnosi di Emofilia A grave all'età di 8 mesi per la comparsa di ematoma ginocchio sx alle prime esperienze di gattonamento
...anemizzazione fino a 5gr Hb con trasfusione di EC, trattamento intensivo con rFVIII, posizionamento CVC tipo Broviack per difficoltà agli accessi venosi e dimesso dall'ospedale in regime di profilassi

LA MIA ESPERIENZA

- Al 20° giorno di esposizione comparsa di inibitore ,interrotta terapia con FVIII .
- Titolo max 27 UB inizia trattamento a domanda con FVII attivato ricombinante
- Entrambi i genitori acquisiscono idoneità a praticare infusione a domicilio
- Dopo circa 30 gg dall'insorgenza dell'inibitore inizia ITI con concentrato r FVIII utilizzato al momento dell'insorgenza dell'inibitore alla dose di 100 U pro kg die con titolo 17UB

LA MIA ESPERIENZA

- dopo circa 3 mesi azzeramento del titolo di inibitore ma al 4° mese recovery circa 30% ,assenza di eventi emorragici .
- Recovery non > 30%/40% ,no eventi emorragici ma dopo circa 15/16 mesi dall'inizio dell'ITI.... Ricompaiono eventi emorragici e ripetuti emartri al ginocchio SX
- ..titolo inibitore 17UB ,trattamento a domanda con VII a e stop ITI

LA MIA ESPERIENZA

-dall'interruzione dell'ITI con ricombinante trascorrono circa 30 gg ..
- ... titolo inibitore 15 UB inizia ITI con FVIII ricco in Willebrand a 100 U pro kg die ... dopo neanche 3 mesi azzeramento titolo inibitore ,0 eventi emorragici .
-recovery mai > 40%
- trascorsi 6 mesi dall'inizio dell'ITI RESCUE e titolo inibitore 0 ,recovery 45% passo a dosaggio 200 U pro kg die

LA MIA ESPERIENZA

-a distanza di circa 10 mesi dall'inizio di questa seconda ITI decidiamo di confezionare una fistola AV per poter rimuovere CVC
- ...esegue intervento utilizzando FVIII/WILL
...senza complicanze emorragiche
- ... dopo circa 2 mesi ricompaiono sanguinamenti ,ricompare inibitore 7U B poi 11 UB
- ..trascorsi altri 2 mesi STOP ITI

La mia esperienza

- Viene trattato con FVII a a domanda e rimuove CVC
-utilizziamo FAV ,terapia con FVII a a domanda numerosi eventi emorragici tra cui molti a livello articolare

La mia esperienza

-alterna trattamento a domanda con FVII e con a PCC.
-titolo di inibitore non supera mai 11 UB
-intraprende nuovo protocollo di ITI con rFVIII 200 U pro kg basse dosi di ciclosporina e cortisone

La mia esperienza

- ... titolo di inibitore ,recovery ,clinica emorragica pressochè identica alle precedenti ITI.
- e adessoprofilassi con by-passante

LA MIA ESPERIENZA

- ... 2008 bimbo con Emofilia A grave ,sviluppo di inibitore alla 15 gg di esposizione
- ... titolo picco 180 UB... inizio ITI con 200 U pro kg die dopo aver atteso circa 5 mesi dalla diagnosi di inibitore e titolo sceso a 4 UB
- ...prima di iniziare ITI inserimento CVC

LA MIA ESPERIENZA ...

- ...dopo circa 33 mesi aa visto il persistere seppur a basso titolo dell'inibitore ...
- ...sospensione ITI ...e trattamento a
- domanda con FVII a
- ...confezionamento fistola AV
- ...rimozione CVC alla maturazione FAV

LA MIA ESPERIENZA

- titolo inibitore 5 UB (dal termine della ITI sono trascorsi 8 mesi)
-inizia ITI rescue con pFVIII ricco in Will alla dose di 200 U pro kg die
- ... passati 4 mesi inizio ITI titolo inibitore 0
- ...passati altri 2 mesi recovery > 66%

LA MIA ESPERIENZA

-dopo 8 mesi dall'inizio ITI rescue :
titolo 0 , recovery >80% ,emivita> 8 ore
- ...graduale riduzione infusione giornaliera
fino a 100 U pro kg die in 4 mesi
- ...graduale riduzione giornaliera a 80 U
pro kg die prima 6 gg su 7 poi 5 su 7 in 3
mesi

LA MIA ESPERIENZA ...

-attualmente infonde 80U pro kg a di alterni
- Inibitore 0 ,recovery> 83% .emivita > 8 h