

**Evidenze nel trattamento delle
Patologie tromboemboliche e delle Patologie Emorragiche
Varese 10-11 Marzo 2016**

**La gestione del paziente con
Emofilia acquisita**

Giancarlo Castaman

***Centro Malattie Emorragiche e CRRCC,
ADO Ematologia, Dipartimento di Oncologia,
AOU Careggi, Firenze***

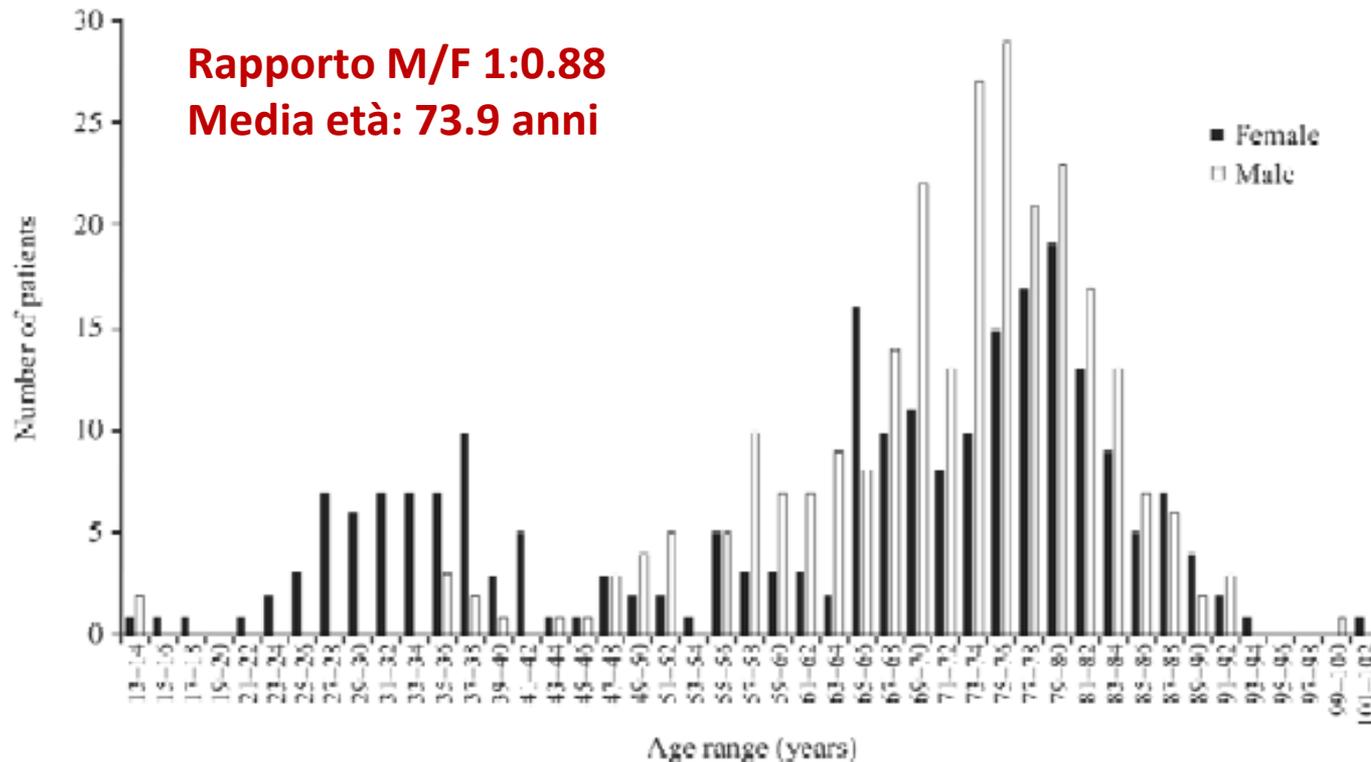


Emofilia Acquisita

- Diatesi emorragica dovuta alla comparsa di autoanticorpi diretti contro un fattore della coagulazione (>95% dei casi: anticorpi anti –FVIII)
- Incidenza da 1 a 4 casi/milione anno
- Mortalità per emorragia ~10-15%

EACH-2: distribuzione per sesso e età

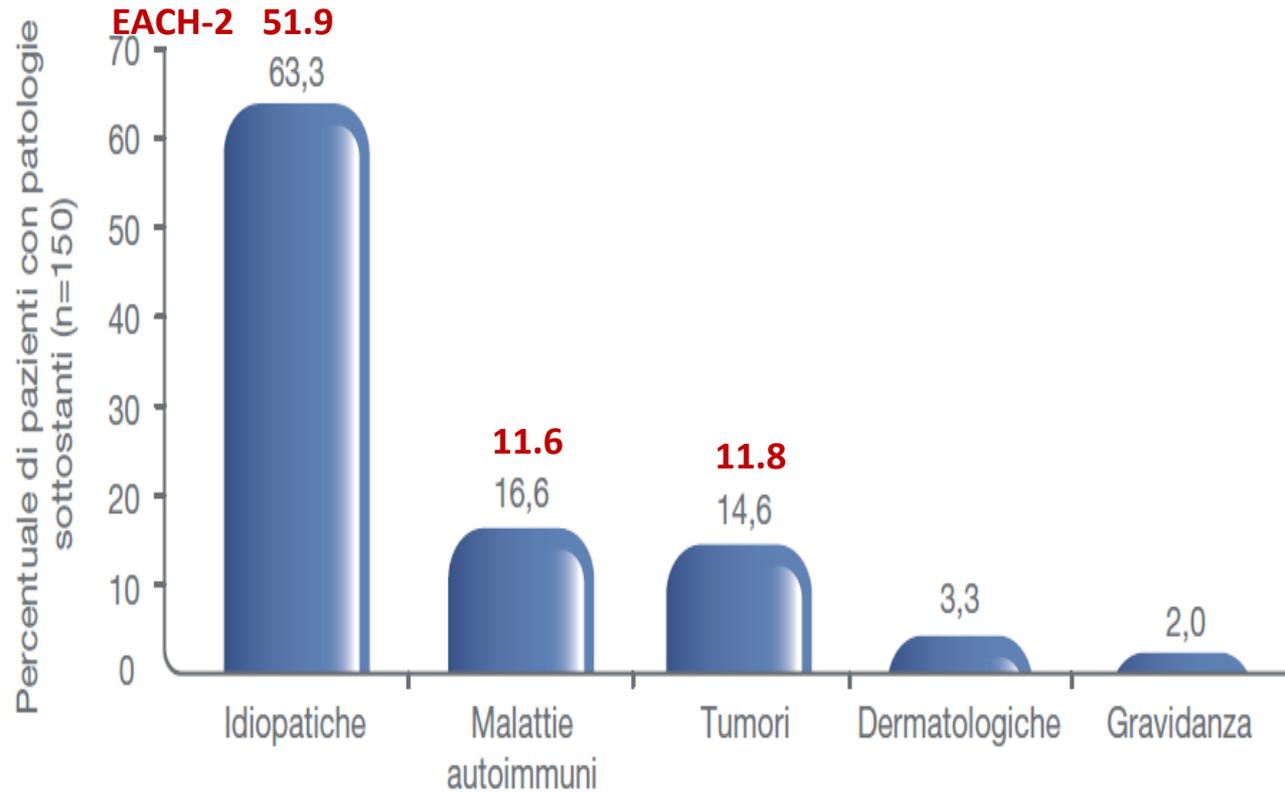
Figure 1. Histogram of age at diagnosis according to gender.



- Più frequente nell'anziano (14,7/milione/anno età>85 anni)
- Tra 20 e 40 anni picco di incidenza nelle donne nel peri e post-partum

Emofilia Acquisita

Principali patologie associate all'emofilia A acquisita



- Adattato da Collins et al. 2007

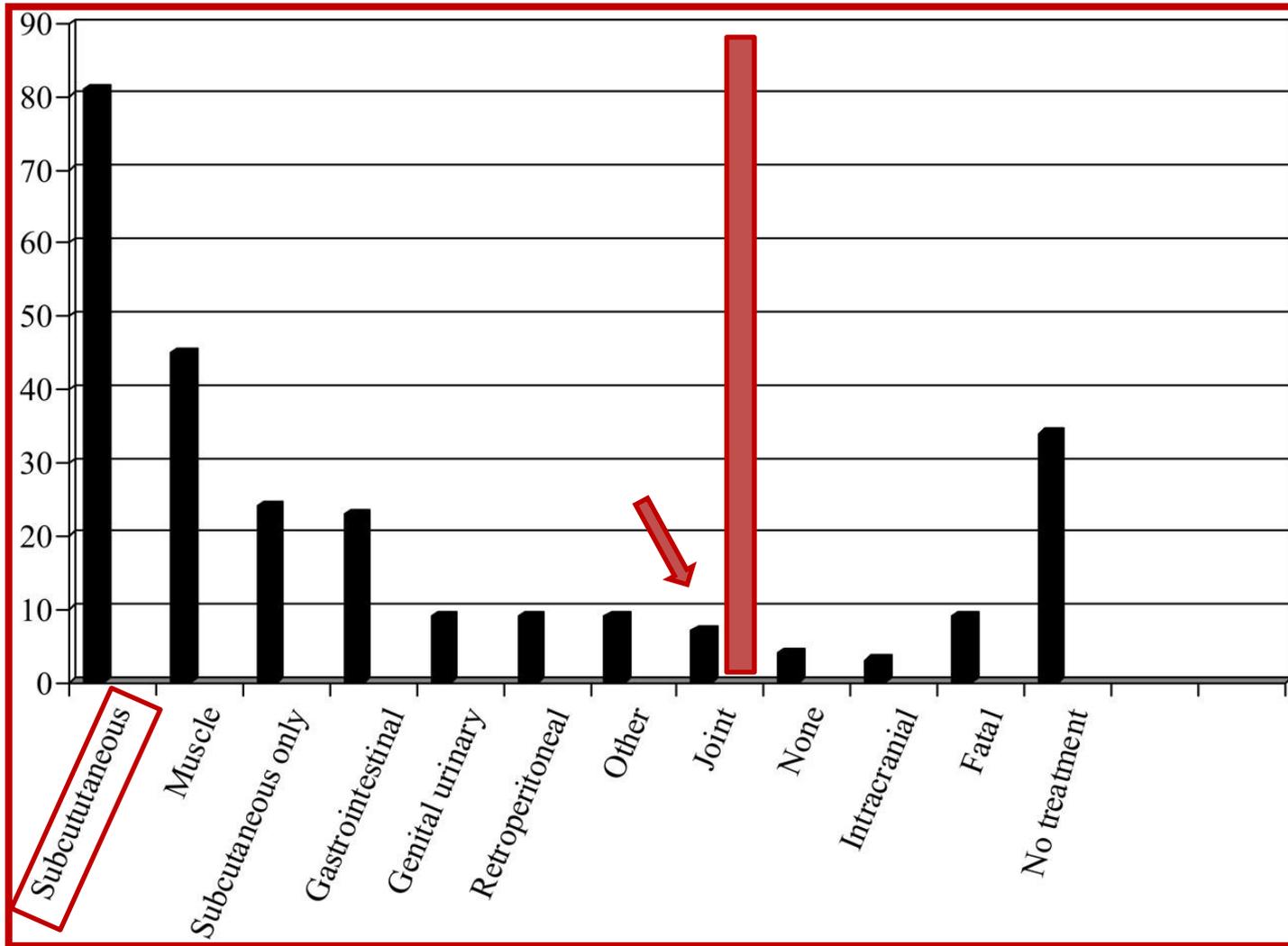
- Adattato da Collins et al. 2007



Rischio emorragico nell'emofilia acquisita

- Diagnosi in seguito a emorragia 467/501 (93.2 %)
(Knoebl et al EACH-2, 2012)
- Vaste ecchimosi, spontanee
- Ematomi muscolari (ileo-psoas)
- Emorragie retroperitoneali
- Melena, epistassi, gengivorragia, ematuria, menorragia
- Spesso associati ad anemia acuta
- Alta mortalità
- *Emartri rari*

Sedi di sanguinamento



Collins P. Blood, 2007;109:1870

Manifestazioni cliniche all'esordio



Manifestazioni cliniche all'esordio

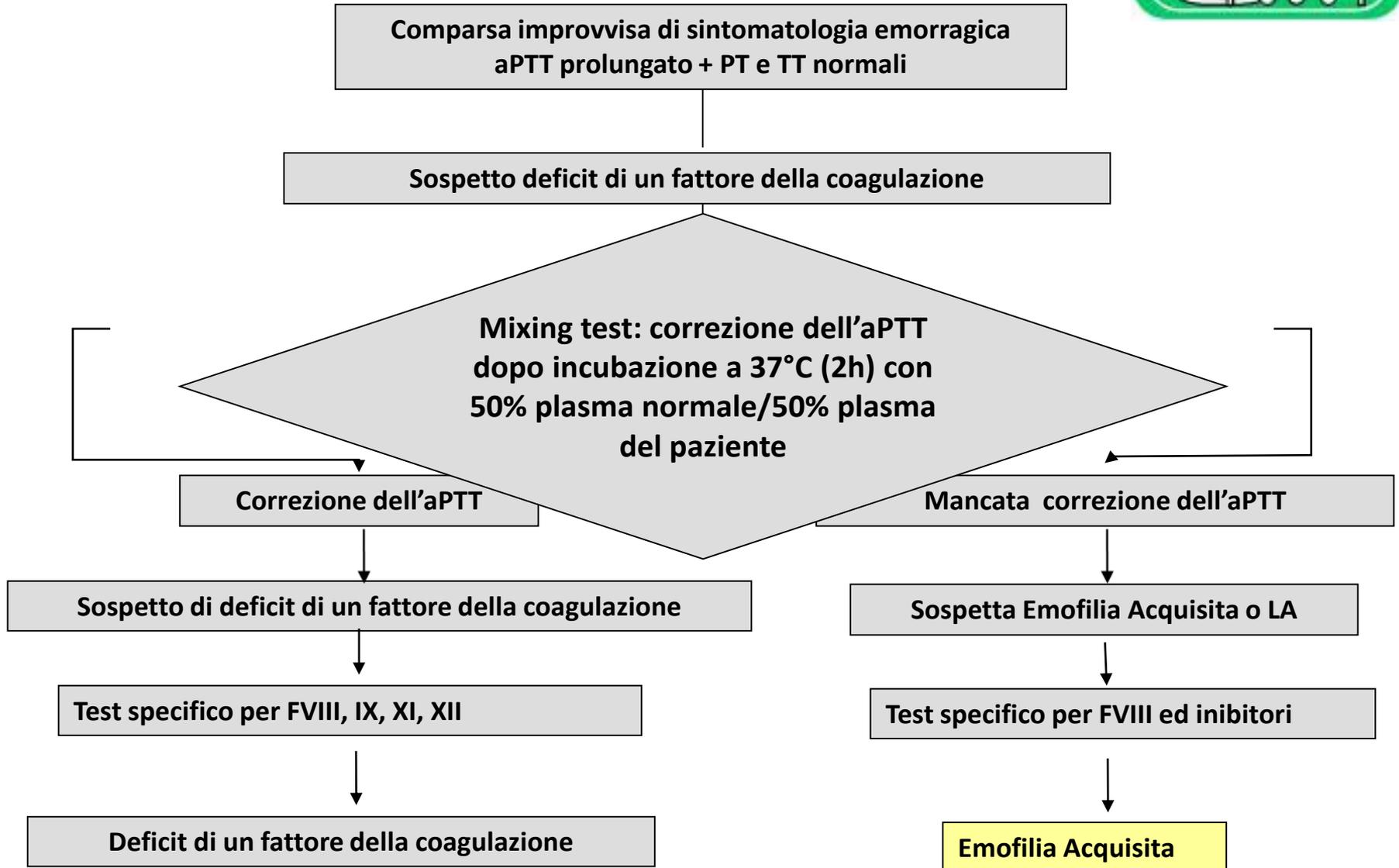
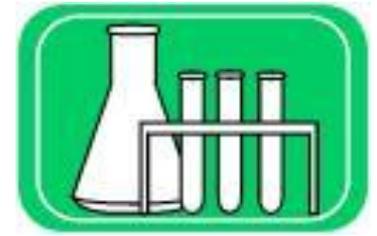


Emofilia Acquisita: EMERGENZA CLINICA

Elevata mortalità da emorragia

- Variabile da 7.9% a 22%
- Più frequente entro le prime settimane dall'esordio
 - 9.1% (in meno di 9 giorni¹)
 - 16.9%²
- Correlata a:
 - procedure invasive per controllare l'emorragia
 - ritardo nella diagnosi
 - inadeguata terapia sostitutiva

Diagnosi di laboratorio



Quando l'ipotesi diagnostica più plausibile oscura la visione d'insieme

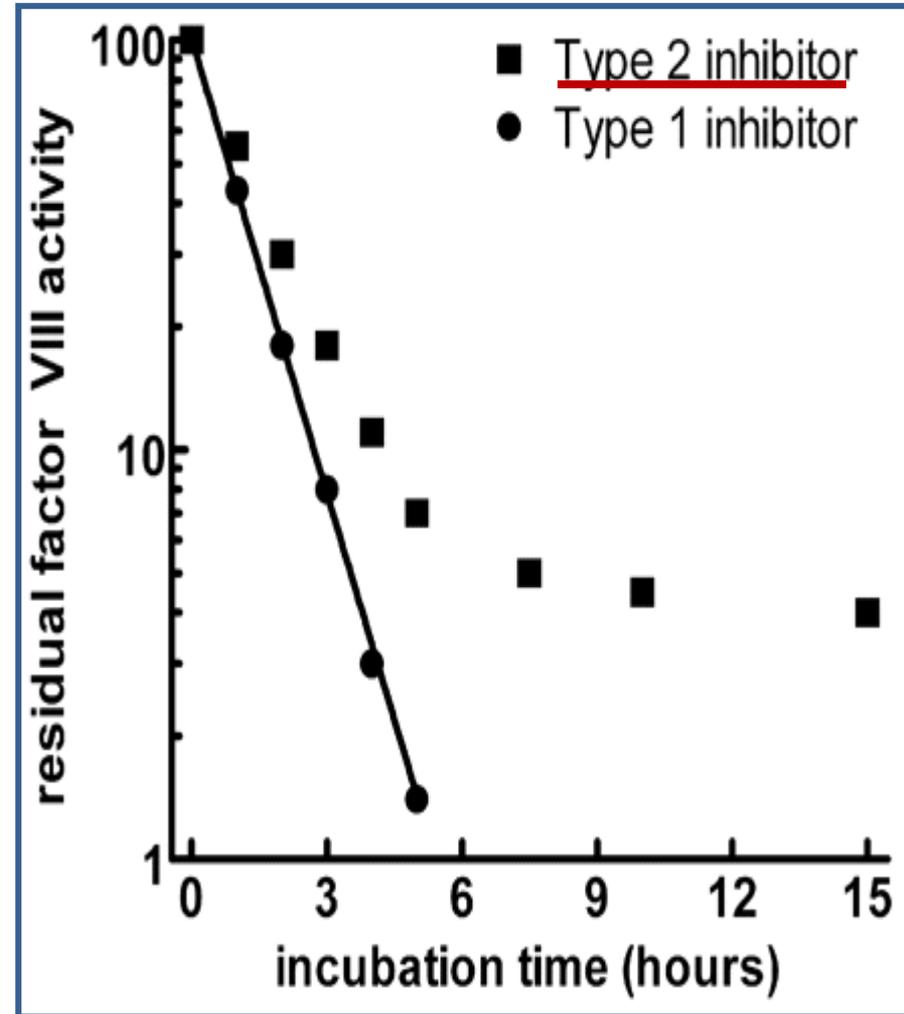
- Maschio 77 aa, affetto da polimialgia reumatica, in trattamento con basse dosi di cortisone
- Da maggio 2013 in TAO per fibrillazione atriale
- Da luglio comparsa di ecchimosi significative, nonostante INR sempre ~ 2, PTT mai monitorato
- Ricovero a settembre per vasto ematoma alla spalla e braccio sn, con ecchimosi al dorso circa 35 x 55 cm
- PT (INR) 1.9; PTT ratio 3.2; Hb 6.9 gr/dL
- FVIII 0.6 U/dL; Inibitore 18 UB

LAC e inibitore FVIII possono coesistere...

- Donna di 74 aa, ricoverata per urosepsi
- PTT 2.6, Mix 1.89, LA test e ACA positiva
- Ecchimosi in sede di venipuntura
- Dopo 48 ore ematuria e dolore in fossa iliaca sinistra: ematoma ileo-psoas
- PTT 2.8; PT 1.2; Mix dopo 1 e 2 ore rimane allungato
- FXII 34 U/dL, FXI 56 U/dL, FIX 78 U/dL, FVIII 1.2 U/dL
- Inibitore FVIII 1.9 UB

Caratteristiche degli inibitori anti-VIII nell'EA

- Miscela di Ab policlonali IgG1/G4
- Interazione con il FVIII con cinetica di inattivazione di tipo II
- Persistenza di FVIII residuo anche in presenza di inibitore ad alto titolo
- **Scarsa correlazione clinica tra titolo e severità manifestazioni cliniche**



Obiettivi del trattamento dell'EA

- Terapia dell'emorragia in atto
- Profilassi emostatica manovre invasive o interventi chirurgici
- Trattamento della malattia di base (se presente) associata a comparsa del difetto di FVIII
- Eradicazione dell'inibitore (immunosoppressione)

Trattamento anti-emorragico

Criteri di scelta

- sede
- entità del sanguinamento
- ipovolemia
- co-morbidità (frequenti nell'anziano)
- potenziali effetti secondari degli agenti emostatici
- benefici e costi del trattamento

Il titolo dell'inibitore non è direttamente correlato alla gravità delle manifestazioni ma è fondamentale per decidere l'approccio terapeutico

Raccomandazioni internazionali per il trattamento dell'emorragia nell'EA

Trattamento o profilassi (manovre invasive, chirurgia)

- **rFVII** 90 µg/Kg ogni 2-3 ore fino ad arresto dell'emorragia o a presenza di rischio emorragico. Risposta completa o parziale 75-100%.

Complicanze trombotiche <1:10.000

- **aPCC** 50-100 UI/Kg ogni 8-12 ore per un max di 200 UI/kg al dì. Risposta completa o parziale 85-100%.

Complicanze trombotiche 4-8 per 100.000 infusioni

Durata del trattamento in base alla risposta clinica, non monitorabile con usuali test di laboratorio

Controllo del sanguinamento

Hemostatic agent	First-line bleeding control	
	n	%
Unmatched samples		
Bypassing agent	219	91.8
FVIIa	159	91.2
aPCC	60	93.3
Replacement therapy	69	69.6
FVIII	55	70.1
DDAVP	14	64.3
PS-matched samples		
Bypassing agent	60	93.3
Replacement therapy	60	68.3
rFVIIa	57	93.0
aPCC	57	93.0

Baudo et al, Blood 2012. EACH2

Controllo del sanguinamento



Therapy	n	Baseline FVIII level, IU/dL	Baseline inhibitor titer, BU/mL	Initial dose, $\mu\text{g}/\text{kg}$ or U/kg	Initial dosing interval, hours	Total doses per patient, n	Total dose per patient
rFVIIa	174	2.0 (0.0-32.0)	15.5 (1.0-2765)	90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (84.71-102.86)	3 (2-6)	12 (3-35)	84 mg (24-216 mg)
aPCC	63	1.0 (0.0-40.0)	18.0 (0.1-1700)	66.67 U/kg (52.63-82.19)	12 (12-12)	8 (3-15)	30 000 U (12 000-56 000 U)
FVIII	56	3.0 (0.0-34.0)	7.5 (0.8-180)	52.91 U/kg (40.00-81.97)	12 (8-12)	5 (2-10)	20 000 U (9000-49 500 U)
DDAVP	14	3.5 (0.0-17.0)	8.0 (0.3-200)	0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (0.3-0.3)	12 (8-24)	2.5 (1-3)	40 μg (21-64 μg)

Baudo et al, Blood 2012 . EACH2

Trattamento alternativo dell'emorragia nell'Emofilia acquisita

**Solo in caso di emergenza se non disponibilità immediata di
agenti by-passanti:**

- Concentrati di FVIII (possibile con < 5 BU, 100 U/kg);
valutazione del recupero del FVIII almeno 30 min dopo
- DDAVP (in genere, emivita breve)
- Immunoglobuline ev (efficacia non provata)

Huth-Kuhne A et al Haematologica 2009;
Ma et al, Hematology 2006

Problemi terapeutici nell'EA

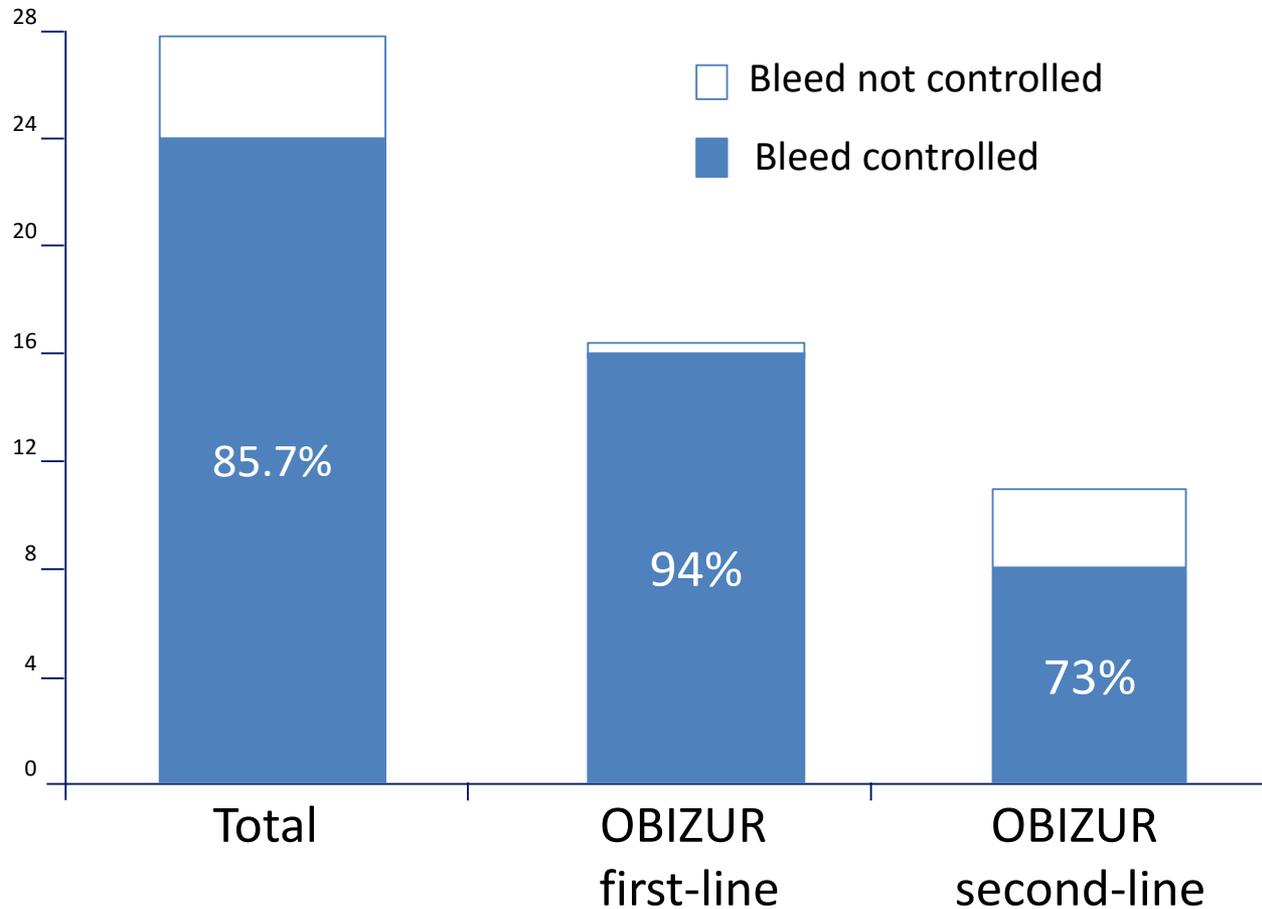
Limiti nel trattamento dell'emorragia

- Risposta valutabile solo in base a parametri clinici e all'emocromo
- Non disponibilità di parametri di laboratorio validati predittivi dell'efficacia del trattamento
- Rischio trombotico incrementato dalla somministrazione di agenti by-passanti in pazienti già a rischio per età e/o patologia di base

BAX 801 (OBI-1): FVIII porcino ricombinante

- **FVIII porcino ricombinante** (rpFVIII), privo del dominio B, prodotto in cellule renali di criceto (BHK) e sottoposto a due inattivazioni virali (solvente/detergente e nanofiltrazione)
- Rispetto all'Hyate:C (purezza di ~1%), OBI-1 è **puro >99%** il che consente di ridurre il rischio degli eventi avversi (**trombocitopenia e reazioni allergiche**) osservati durante trattamento con Hyate:C
-
- Il FVIII porcino è sufficientemente differente da essere significativamente meno cross-reattivo con gli anticorpi anti FVIII umano
- La possibilità di **dosare i livelli di FVIII** fornisce una misura surrogata obiettiva di efficacia e sicurezza emostatica

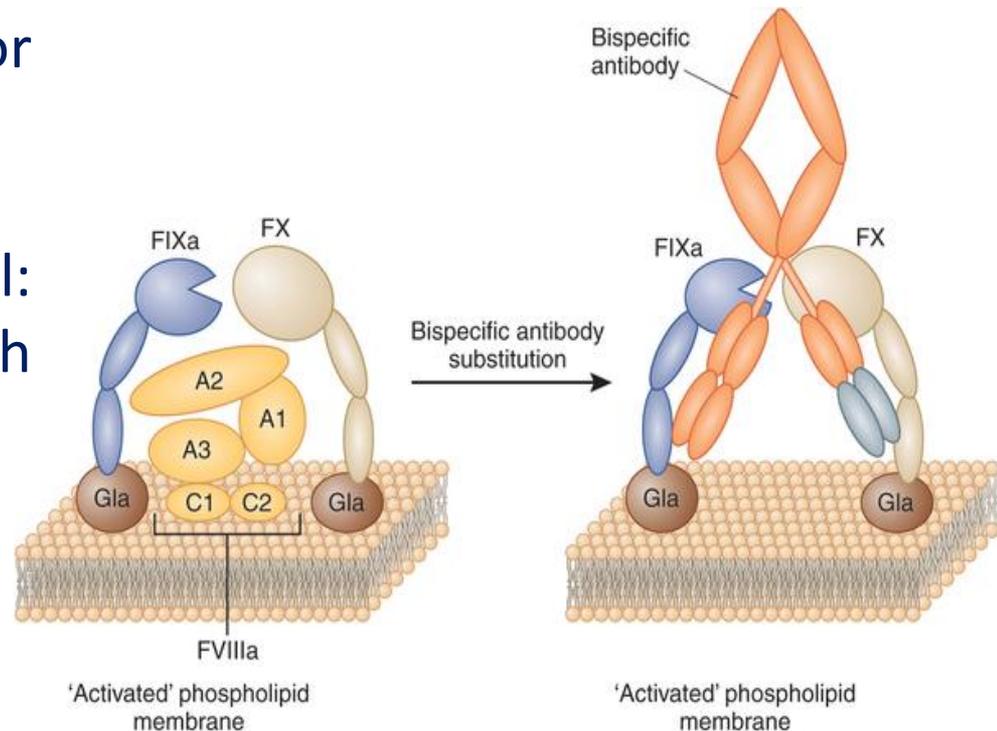
BAX 801 (OBI-1): studio di fase 2/3, risposta a 24 h



Anti-factor IXa/X bispecific antibody (ACE910): hemostatic potency against ongoing bleeds in a hemophilia A model and the possibility of routine supplementation *J Thromb Haemost* 2014; 12: 206–13

A. MUTO,* K. YOSHIHASHI,* M. TAKEDA,* T. KITAZAWA,* T. SOEDA,* T. IGAWA,*
Y. SAKAMOTO,* K. HARAYA,* Y. KAWABE,* M. SHIMA,† A. YOSHIOKA‡ and K. HATTORI*

- ACE910 is a bispecific Ab to FIXa and FX that mimics the cofactor function of FVIII
- In non-human primate model: prolonged half-life and high subcutaneous bioavailability



Raccomandazioni internazionali per il trattamento eradicante dell'inibitore nell'EA

Iniziare terapia subito alla diagnosi :

- Prima linea: Prednisone 1 mg/Kg per 4-6 settimane poi a scalare (risposta 58-76%)
- Seconda linea: Prednisone 1,5 mg/Kg + ciclofosfamide 2 mg/Kg per 6 settimane (risposta 69-75%)
- Terza linea: Rituximab 375 mg/kg a settimana per 4 settimane (risposta 80%); da considerare come prima linea se immunosoppressione controindicata

Prognostic factors for remission of and survival in acquired hemophilia A (AHA): results from the GTH-AH 01/2010 study

- Studio prospettico, 102 pz trattati con
 - PDN 1 mg/kg/3 sett;
 - + Ciclofosfamide 100 mg/4-7 sett;
 - PDN + Rituximab 4 dosi/7 -11 sett
- Pazienti con livello basale FVIII < 1 U/dL rispondono meno e più tardi (77 %, 43 giorni vs 89 %; 24 giorni; P < 0.001)
- Risposta a PDN da solo ottimale entro 21 giorni in pz con livello basale FVIII \geq 1 U/dL e titolo inibitore < 20 UB/mL

Rischio di recidiva nell'emofilia acquisita

- Relapse in circa 20 % dopo una mediana di 7.5 mesi (Collins, 2007)
- EACH-2 : 18 % con steroidi,
12 % steroidi + ciclofosfamide,
1 % con rituximab
dopo una mediana di 4 mesi (Collins, 2012)
- 70 % ottengono una nuova remissione
- Rituximab: probabilmente non accelera la risposta, ma potrebbe influire su risposte più durature

Post-partum acquired hemophilia: a 2-years national surveillance in UK (Collins et al, Blood 2007)

- 172 pazienti (maggio 2001 – aprile 2003)
- 3 post-partum (2%); 1/350.000 parti
- 90 % remissione, spesso spontanea, entro 6 mesi
- Corticosteroidi possono abbreviare il periodo a rischio di sanguinamento

Effetti collaterali della terapia eradicante

- Facilità alle infezioni in soggetti talora già immunodepressi per la patologia di base
- Effetti della terapia steroidea a dosi elevate a medio termine (pazienti spesso anziani e/o con comorbidità): diabete, grave osteopenia...
- Possibili effetti tardivi Rituximab (EMF...)

Conclusioni

- EA patologia rara, spesso coesistente con patologie oncoematologiche e autoimmuni
- Comparsa di sanguinamenti inaspettati, in soggetti precedentemente asintomatici, con PTT allungato
- Elevato rischio di mortalità precoce se non diagnosticata e trattata tempestivamente
- Presidi terapeutici molto efficaci, anche in assenza di test di monitoraggio correlabili all'andamento clinico
- Necessità di affidare i pazienti a Centri specializzati