

**CENTRI EMOSTASI E TROMBOSI, SPECIALISTI OSPEDALIERI
E MEDICINA DEL TERRITORIO NELLA GESTIONE DELLE MALATTIE
EMORRAGICHE E TROMBOEMBOLICHE**

Cremona, 10 Marzo 2017

LA TERAPIA DELLE COAGULOPATIE CONGENITE

Giancarlo Castaman

**SODc Malattie Emorragiche e della Coagulazione,
Dipartimento Oncologico, AOU Careggi
Firenze**



The objective



The goals of treatment of haemophilia are to minimise disability and prolong life, to facilitate general social and physical well-being and to help each patient achieve full potential, whilst causing no harm.

Kasper CK et al. Vox Sanguinis 1989; 56: 141-144

Muscular dystrophy, cystic fibrosis, thalassaemia and sickle cell anaemia are the most frequent and clinically demanding monogenic disorders. None of these diseases are currently treated as efficaciously and safely as haemophilia.

Mannucci PM. Haemophilia 2008; 14 (Suppl 3): 10-18

RAZIONALE DELLA TERAPIA SOSTITUTIVA

Diagnosi specifica di MEC

Emofilia A o B, VWD, difetto raro



Terapia mirata

**somministrare solo ed esclusivamente il fattore carente
(high purity concentrates)**



Obiettivo

**Ripristinare livelli plasmatici efficaci del fattore carente
per ottenere l'emostasi**

VARIABILI DA CONSIDERARE NELLA TERAPIA SOSTITUTIVA DELLE COAGULOPATIE CONGENITE

- ★ **Caratteristiche dei concentrati**
 - purezza
 - attività specifica (attività/concentrazione proteica)
 - sicurezza virale
 - farmacocinetica
 - immunogenicità
 - trombogenicità
- ★ **Disponibilità e rifornimento adeguato secondo le esigenze cliniche**
- ★ **Costo (orphan drugs?)**

STRATEGIA DELLA TERAPIA NELLE COAGULOPATIE CONGENITE

- **ON DEMAND**
- **PROFILASSI**
 - Emofilia A e B
 - VWD
 - Deficit di fibrinogeno
 - Deficit FXIII
 - Deficit FX
 - Deficit FVII

DEFINITIONS OF FACTOR REPLACEMENT THERAPY PROTOCOLS

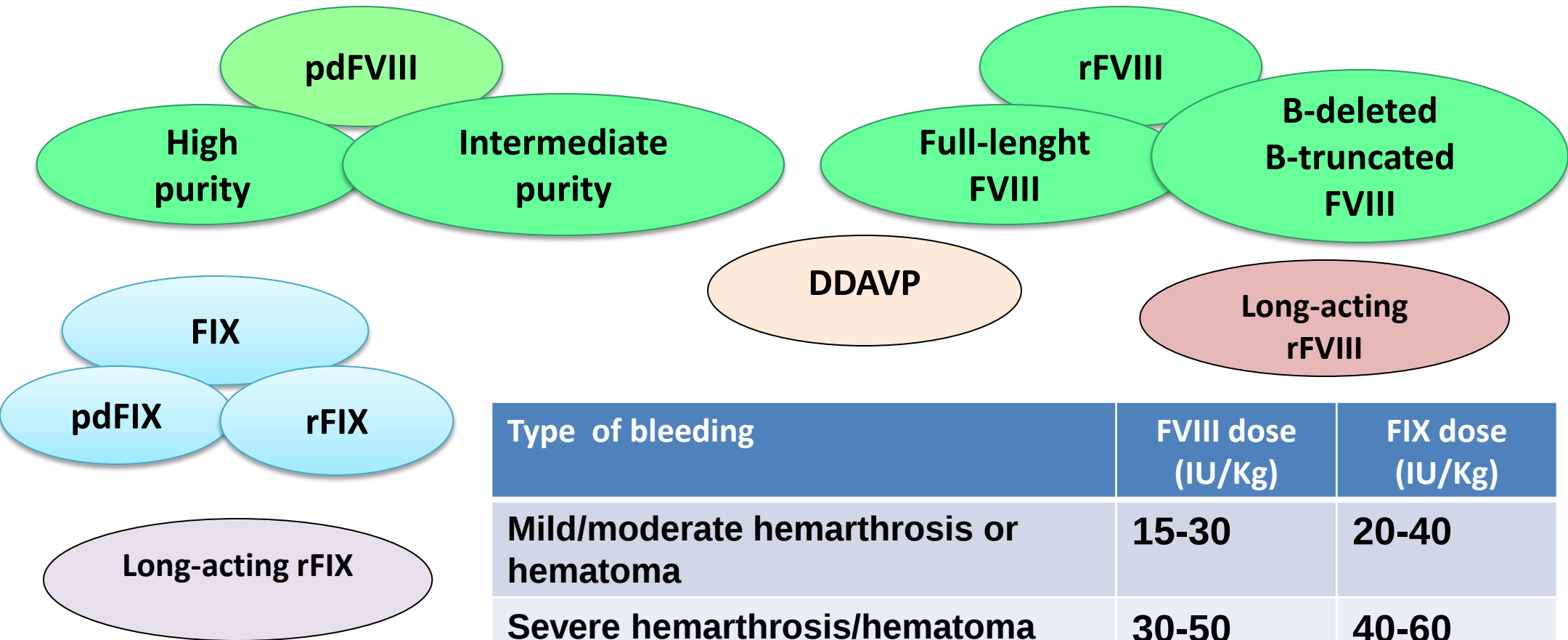
[GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF HEMOPHILIA 2nd edition, 2013]

PROTOCOL	DEFINITION
Episodic (“on demand”) treatment	Treatment given at the time of clinically evident bleeding
Continuous prophylaxis	
Primary prophylaxis	Regular continuous* treatment initiated in the absence of documented osteochondral joint disease, determined by physical examination and/or imaging studies, and started before the second clinically evident large joint bleed and age 3 years**
Secondary prophylaxis	Regular continuous* treatment started after 2 or more bleeds into large joints** and before the onset of joint disease documented by physical examination and imaging studies
Tertiary prophylaxis	Regular continuous* treatment started after the onset of joint disease documented by physical examination and plain radiographs of the affected joints
Intermittent (“periodic”) prophylaxis	Treatment given to prevent bleeding for periods not exceeding 45 weeks in a year

* continuous is defined as the intent of treating for 52 weeks/year and receiving a minimum of an a priori defined frequency of infusions for at least 45 weeks (85%) of the year under consideration.

**large joints = ankles, knees, hips, elbows and shoulders

TERAPIA DELL'EMOFILIA A & B



Type of bleeding	FVIII dose (IU/Kg)	FIX dose (IU/Kg)
Mild/moderate hemarthrosis or hematoma	15-30	20-40
Severe hemarthrosis/hematoma External bleeding with anemia Moderate trauma	30-50	40-60
Cranial trauma Cranial hemorrhage Surgery	50-100	50-100

TERAPIA DELL'EMOFILIA

“Principles of treatment and update of recommendations for the management of haemophilia and congenital bleeding disorders in Italy”. Blood Transfus 2014;12:575

SCELTA DEL PRODOTTO :

- **rFVIII e rFIX** prodotti di scelta per PUPs, pazienti minimamente trattati e PTPs esposti solo a concentrati ricombinanti
- rFVIII e rFIX prodotti di scelta per pazienti HIV positivi con segni di immunodeficienza, per il potenziale rischio di infezione da Parvovirus o altri patogeni ancora non noti
- rFVIII e rFIX prodotti di scelta per PTPs esposti a concentrati plasmaderivati, HCV negativi o che abbiano clearato il virus spontaneamente o con trattamento antivirale; questi pazienti possono comunque continuare il trattamento con plasmaderivati
- PTPs esposti a plasmaderivati con infezione cronica da HCV o HIV senza segni di immunodeficienza possono continuare il trattamento con plasmaderivati

EMOFILIA CON INIBITORI: controllo del sanguinamento

Inibitori a basso titolo (<5 UI)

Normalizzazione/correzione dei livelli plasmatici di FVIII

- a) concentrati di FVIII
- b) DDAVP

Dose neutralizzante:

$$\frac{\text{titolo inibitore} \times \text{volume plasmatico}}{2} + \text{dose emostatica}$$

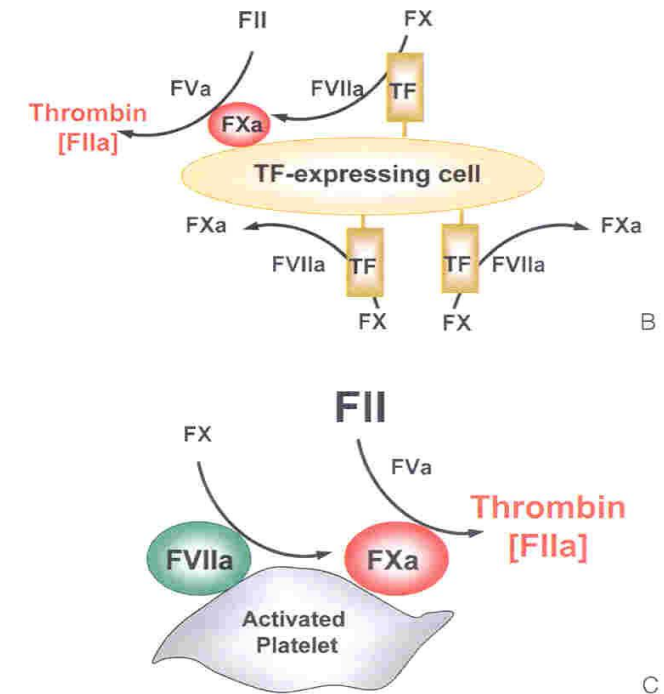
Inibitori ad alto titolo (>5 UI)

Agenti by-passanti

- a) rFVIIa
- b) aPCCs

Agenti by-passanti rFVIIa (NOVOSEVEN)

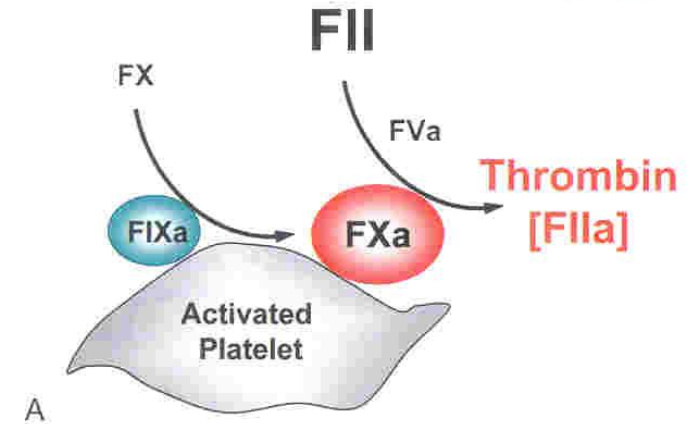
- Concentrato ricombinante di FVIIa, prodotto da colture di cellule renali di baby hamster
- Potenzia l'attivazione delle piastrine
 - Incrementando la formazione di trombina sulla superficie di membrana piastrinica mediante l'attivazione diretta del FX
 - Reclutando altre piastrine
 - Iniziando la deposizione di fibrina
- Emivita: 2-3 ore , clearance aumentata nei bambini (1.5 ore)
- Dosaggio:
 - ➡ 90 mg/kg ogni 2-4 ore (3 boli iniziali)
 - ➡ 270 mg/kg (megabolo)



Non monitorabile con test di laboratorio, monitoraggio clinico

Agenti by-passanti aPCC (FEIBA)

- Concentrato plasmatico di FII, FVII, FIX, FX
- Induce la generazione di trombina sulla superficie piastrinica
- Emivita: 4-7 ore
- Dosaggio: 75 U/kg (60-100 U/kg)
ogni 8-12 ore

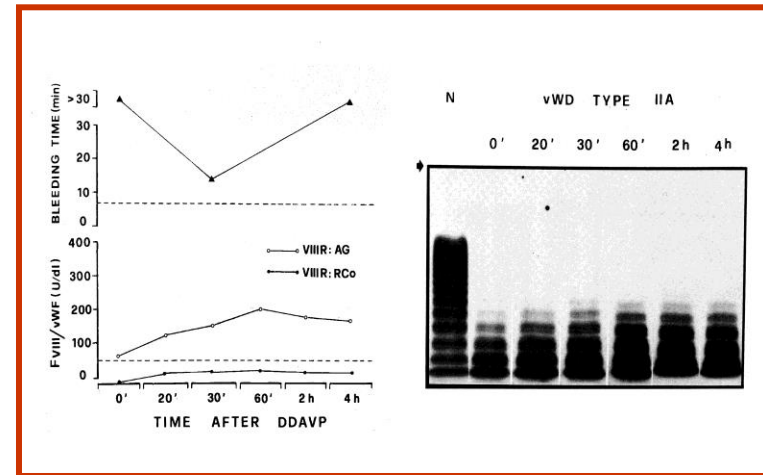
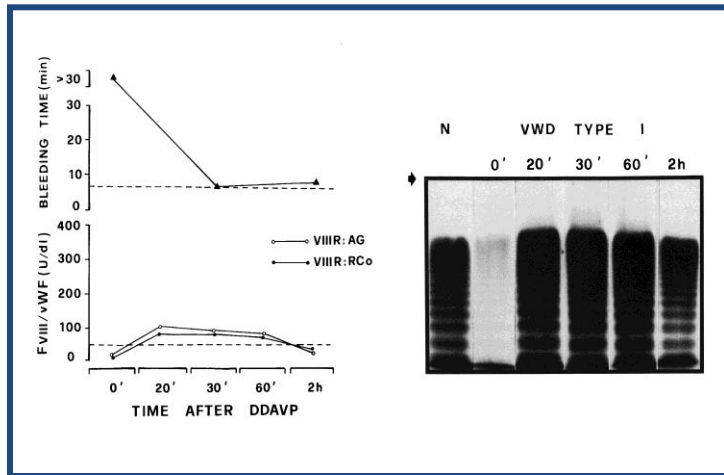


Non monitorabile con test di laboratorio, monitoraggio clinico

Malattia di von Willebrand

Desmopressin (DDAVP): in type 1 & some 2 (not in type 2B)

DDAVP releases endogenous VWF from vascular endothelial cells



VWF Concentrates: exogenous VWF in VWD unresponsive to DDAVP (VWD 2 & 3, severe VWD1)

Concentrati FVIII/vWF disponibili in Italia

Prodotto (distributore)	Purificazione	Virus- inattivazione	F VIII (U/mg prot.)	VWFRCo/ FVIII	VWFRCo/ VWF Ag	Racc.
Alphanate (Alpha Ther.)	cromatografia affinità eparina	Solv/Det+ 80°C 72h	≥ 100	~1	0.9	B
Emoclot D.I. (Kedrion)	cromatografia scambio ionico	Solv/Det+ 100°C 30'	≥ 80	~ 1	0.6	C
Fanhdi (Grifols)	cromatografia affinità eparina	Solv/Det+ 80°C 72h	>100	1.4	0.9	B
Haemate P (CSL Behring)	precipitazione multipla	Pasteurizz. 60°C 10 h	40 ± 6	2.4	0.9	B
Immunate (Baxter)	cromatografia scambio ionico	Det.+Vapore 60°C 10 h, 80°C 1 h	100 ± 50	~ 1	0.5	C
Wilfactin (LFB)	cromatografia scambio ionico	Nanofiltrazione+ S/D+80°C 72 h	Tracce	60	0.7	B

Gradi di evidenza delle opzioni terapeutiche in generale

- Grado A: forte evidenza dimostrata in studi randomizzati
- Grado B evidenza meno consistente dimostrata in studi con numerosità opportuna vs controllo
- Grado C casistica riportata, consenso di esperti
- ? Esperienza clinica personale

VWD: EU Guidelines (Castaman et al, Haematologica 2013)

- **Spontaneous bleeding episodes**: single or daily doses of 20-60 IU/kg of VWF to maintain FVIII:C levels > 30 U/dL until bleeding stops (usually 2-4 days)¹
- **Major surgery**: daily doses of 50-60 IU/kg of VWF to maintain preoperative FVIII:C and VWF:RCo 80-100 U/dL until 36 h postoperatively and then > 50 U/dL until healing is complete (usually 5-10 days)¹
 - Measure plasma levels of FVIII:C (and VWF:RCo) every 12 h on the day of surgery, then every 24 h
 - Usual thrombo-prophylactic treatment with LMWH should be implemented in patients at high risk of venous thrombosis
- **Minor surgery**: daily or every other day doses of 30-60 IU/kg of VWF to maintain FVIII:C level > 30 U/dL until healing is complete (usually 2-4 days)¹
- **Dental extractions or invasive procedures**: single dose of 30 IU/kg of VWF to maintain FVIII:C level > 50 U/dL for 12 h¹
- **Delivery and puerperium**: daily doses of 50 IU/kg VWF to maintain FVIII:C level > 50 U/dL for 3-4 days

Dosing should be based on VWF:RCo content where this is available

¹ These doses are indicated for VWD patients with severely reduced FVIII:C/VWF:RCo levels (< 10 U/dL)

VWD: EU Guidelines (Castaman et al, Haematologica 2013)

- Long-term secondary prophylaxis with VWF/FVIII concentrates may be considered **for patients with severe VWD and recurrent bleeding in dangerous sites (i.e., gastrointestinal bleeding, hemarthroses, epistaxis in children)**
- Possible indications for VWF concentrates devoid of FVIII include major elective surgery, particularly when repeated infusions are foreseen in patients at high risk for thrombosis (old age, cancer surgery, orthopedic surgery) and long-term prophylaxis (i.e., for target joints, recurrent gastrointestinal bleeding, recurrent epistaxis in children)
- All plasma **concentrates containing VWF must be avoided in type 3 VWD patients with alloantibodies** because of the risk of anaphylactic reactions. Recombinant FVIII, administered at very high doses by continuous intravenous infusion, or recombinant activated factor VII can be used instead

RBDs TREATMENT

Factor	Hemostatic Level	Plasma t $\frac{1}{2}$ (hours)	Treatment	Dose
Fibrinogen	>50 mg/dl	36-48	pd-Fibrinogen FFP	20-40 mg/kg 15-20 mL/kg
II	20-30%	24-36	Prothrombin complex concentrates	30 U/kg
V	15-20%	8-12	FFP	15-20 mL/kg
VII	15-20%	2-3	pd-FVII rFVIIa	40U/kg 15-20 mcg/kg
X	15-20%	10-12	Prothrombin complex concentrates	30 U/kg
XI	15-20%	10-12	FFP pd-FXI DDAVP/FVIIa	15-20 mL/kg
XIII	2-5%	72-96	pd-FXIII r- FXIII	20 U/kg

Tabella 1. Principali sintomi emorragici e caratteristiche cliniche peculiari nelle MEER

Fattore	Principali sintomi e caratteristiche cliniche	Livelli emostatici	Concentrato disponibile*	Profilassi secondaria	Emivita plasmatica
Fibrinogeno	Emorragie dal cordone ombelicale, articolari e dal tratto mucoso; aborti ricorrenti; talora tromboembolismo venoso/arterioso, anche spontaneo	>50 mg/dl	Sì	In casi selezionati	2-4 giorni
Protrombina	Emorragie dal cordone ombelicale, articolari e dal tratto mucoso	20-30%	Concentrati del complesso protrombinico	No dati	3-4 giorni
V *	Emorragie dal tratto mucoso	15-20%	No	No dati	36 h
VII	Emorragie dal tratto mucoso, articolari e muscolari; talora emorragie cerebrali neonatali; casi aneddotici di trombosi	15-20%	Sì	In casi selezionati	~ 3-4 h
X	Emorragie dal cordone ombelicale, articolari e muscolari; emorragie cerebrali	15-20%	Concentrati del complesso protrombinico	In casi selezionati	40-60 h
XI	Emorragie post-traumatiche e post-chirurgiche; possibile insorgenza di inibitori dopo uso di plasma	15-20%	Sì	No dati	40-70 h
XIII	Emorragie dal cordone ombelicale, emorragie cerebrali spontanee, aborti ricorrenti, anomala cicatrizzazione delle ferite	2-5%	Sì	Profilassi raccomandata in tutti i pazienti con difetto severo	11-14 giorni
V + VIII	Emorragie dal tratto mucoso	15-20%	No per FV, Sì per FVIII; desmopressina utile	No dati	36 h per il FV e 10-14 h per FVIII
Carenza multipla dei fattori vitamina K-dipendenti	Emorragie dal cordone ombelicale, emorragie cerebrali	15-20%	Concentrati del complesso protrombinico	No dati	Vedi i fattori coinvolti (II, VII, IX, X)

* La carenza di FV è l'unica MEER per la quale non esista un concentrato plasmaderivato

* Il plasma fresco congelato, oggi anche virus-inattivato, è utilizzabile in tutte le MEER, tipicamente ad un dosaggio di 15-20 ml/kg

Donne con afibrinogenemia e gravidanza

British Journal of Haematology, 2000, 109, 364–366

SHORT REPORT

Prenatal and peripartum management of congenital afibrinogenaemia

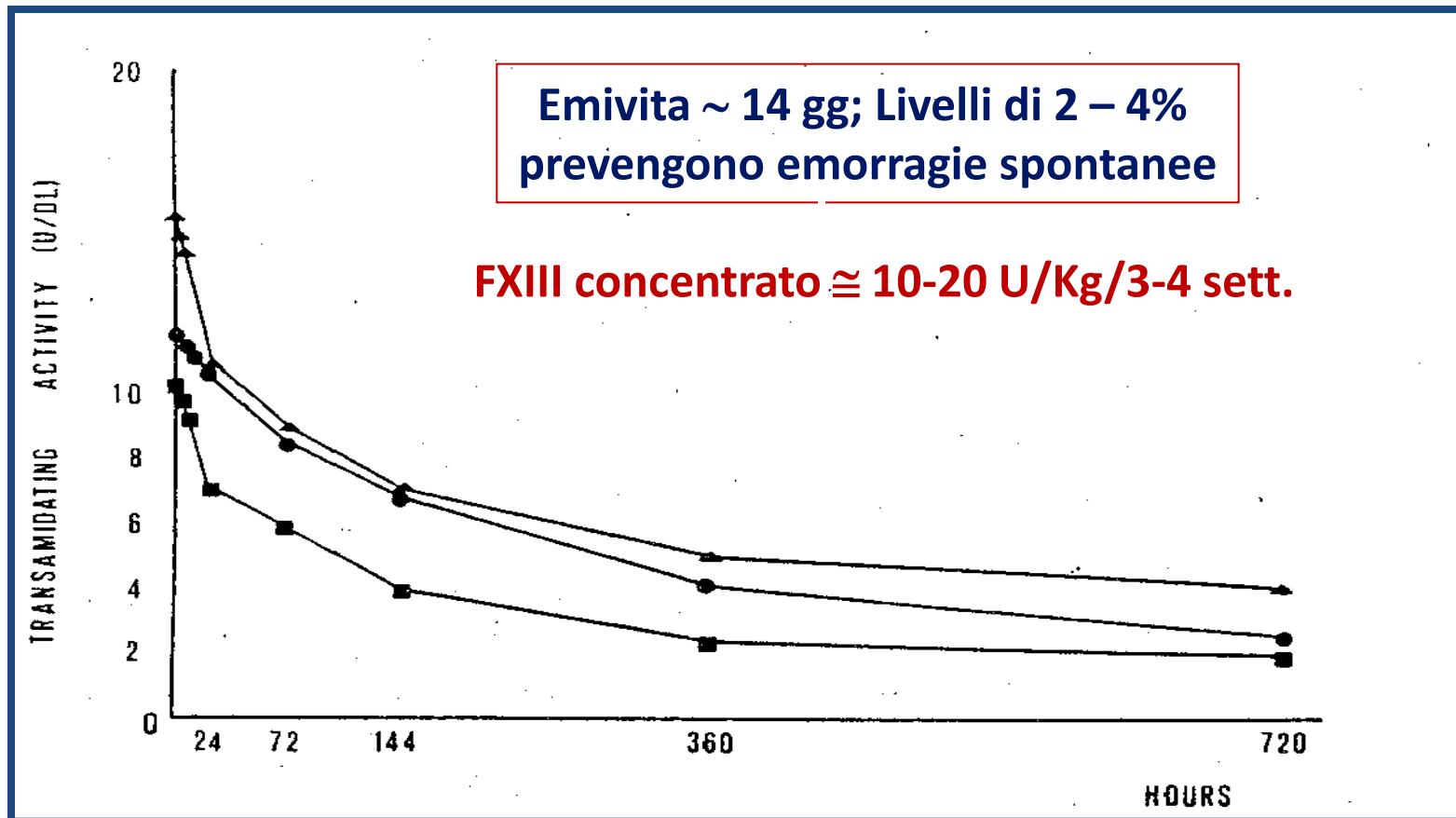
TAKAO KOBAYASHI, NAOHIRO KANAYAMA, NAOKI TOKUNAGA, TOSHIHIKO ASAHINA AND TOSHIHIKO TERAOKA
*Department of Obstetrics and Gynaecology, Hamamatsu University School of Medicine, 3600 Handa-cho,
Hamamatsu City, Shizuoka 431-3192 Japan*

Aborto precoce (5[^]-6[^] settimana) se non adottata profilassi immediata
mantenendo il fibrinogeno attorno ai 100 mg/dL

Clinical Pharmacokinetics of a Placenta-Derived Factor XIII Concentrate in Type I and Type II Factor XIII Deficiency

Francesco Rodeghiero, Alberto Tosi, Eros Di Bona, and Giancarlo Castaman

Department of Hematology and Hemophilia and Thrombosis Center, San Bortolo Hospital, Vicenza, Italy



La profilassi nel difetto di FVII

(Cohen et al, 2005; Tcheng et al, 2004; Mathijssen et al, 2004; Castaman et al, 2007; STER, 2013)

- Emivita FVII 2 – 3 ore
- Prevenzione di ematridi recidivanti o emorragie SNC con infusioni 2-3 volte/sett di rFVIIa (1.2 – 4.8 mg) o pd-FVII (10-50 U/kg)



“Although illogical when one considers the short half-life of FVII, in practice it appears successful” – UK HCDO, Haemophilia 2006

La profilassi nel difetto di FX: Il Registro Greifswald

(Auerswald, Thromb Res 2006)

- Emorragie severe o profilassi chirurgica
- 7 pazienti (6 bambini) in profilassi con FX P (10-20 U/kg 2-3 volte la settimana) per ematomi/ematridi recidivanti (>20 episodi/anno)
- Drastica riduzione frequenza e gravità

CONCLUSIONI

- **Le MEC sono un gruppo estremamente eterogeneo di patologie, con rischio emorragico diverso**
- **La terapia sostitutiva ha portato ad un significativo miglioramento della qualità di vita dei pazienti con MEC, permettendo il pronto trattamento degli episodi emorragici, l'efficace prevenzione dei sanguinamenti in chirurgia e l'adozione della profilassi a medio e lungo termine**
- **La rarità delle diverse MEC richiede che i pazienti affetti vengano seguiti presso Centri specializzati, in grado di garantire un'assistenza multidisciplinare per il deficit coagulativo e le sue complicanze, con un approccio terapeutico globale ed un accesso facilitato a terapie non sempre immediatamente e largamente disponibili**

LE COAGULOPATIE RARE:

LE INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Table 6. Recommended schedules of treatment of different clinical situations in patients with recessively inherited coagulation disorders

Factor deficient	Major surgery	Minor surgery	Spontaneous bleeding	Comments
Fibrinogen	A. Concentrate (20-30 mg/kg) B. FFP (15-20 mL/kg) C. Cryoprecipitate (1 bag per 10 kg) Target: > 50 mg/dL until healing is complete	FFP (15-20 mL/kg) Target: > 50 mg/dL for 2-3 d	FFP (15-20 mL/kg) Target: > 50 mg/dL until bleeding stops	Prophylaxis with weekly concentrate doses (20-30 mg/kg) if spontaneous bleeding is frequent and severe
Prothrombin	A. PCC (20-30 U/kg) B. FFP (15-20 mL/kg) Target: > 30% until healing is complete	FFP (15-20 mL/kg) Target: > 30% for 2-3 d	FFP (15-20 mL/kg) Target: > 30% until bleeding stops	After PCC, FVII, FIX, and FX should not exceed 150%
V	FFP (15-20 mL/kg) Target: > 20% until healing is complete	As for major surgery Target: > 20% for 2-3 d	As for major surgery Target: > 20% until bleeding stops	No available concentrate
VII	A. rFVIIa (15-30 µg/kg at 12-h intervals) B. Concentrate (30-40 U/kg at 12-h intervals) Target: > 20% until healing is complete	As for major surgery Target: > 20% for 2-3 d	As for major surgery Target: > 20% until bleeding stops	Monitor with factor VII activity assays
X	A. PCC (20-30 U/kg) B. FFP (15-20 mL/kg) Target: > 20% until healing is complete	FFP (15-20 mL/kg) Target: > 20% for 2-3 d	As for major surgery Target: > 20% until bleeding stops	After PCC, FII, FVII, and FIX should not exceed 150%
XI	FFP (15-20 mL/kg) Target: > 20% until healing is complete	As for major surgery Target: > 20% for 2-3 d	As for major surgery Target: > 20% until bleeding stops	Target levels of FXI can usually be achieved also with infusions at alternate days
XIII	A. Concentrate (10-20 U/kg) B. FFP (15-20 mL/kg) C. Cryoprecipitate (1 bag per 10 kg) Target: > 5% until healing is complete	As for major surgery Target: > 5% for 2-3 d	As for major surgery Target: > 5% until bleeding stops	Prophylaxis in all patients. The replacement material can be infused every 20-30 d

Clinical situations and treatment options in order of priority. FFP denotes fresh-frozen plasma, preferably virus-inactivated; PCC, prothrombin complex concentrate; and rFVIIa, recombinant FVIIa.