

Firenze, 27 gennaio 2017

## **III Meeting di Ematologia non Oncologica Firenze**

### **Tavola Rotonda**

**La gravidanza, le patologie rare ematologiche e la profilassi primaria/secondaria**

# **Emoglobinuria Parossistica Notturna**

**Rosario Notaro**

Genetica e Trasferimento Genico  
Firenze



# Conflitti d'Interesse

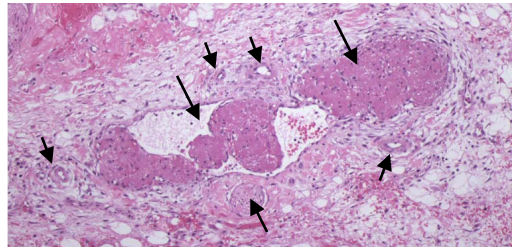
- Nessun conflitto d'interesse da palesare

# Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria

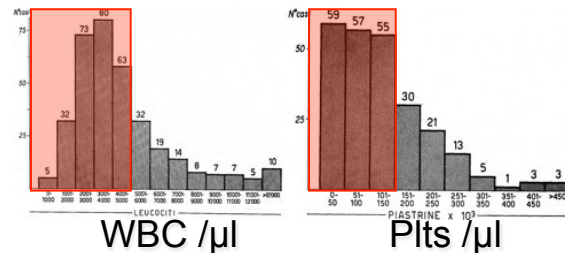
PNH is a rare clonal acquired blood disorder characterized by the clinical triad:



**Chronic intravascular hemolysis:  
with crisis**

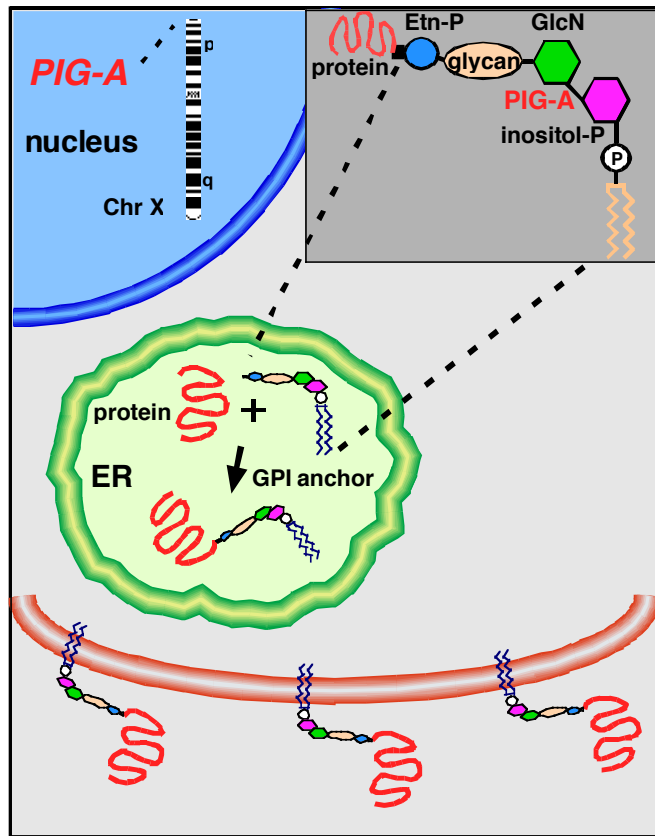


**Thrombosis:  
Often Multiple, Venous, Abdominal**

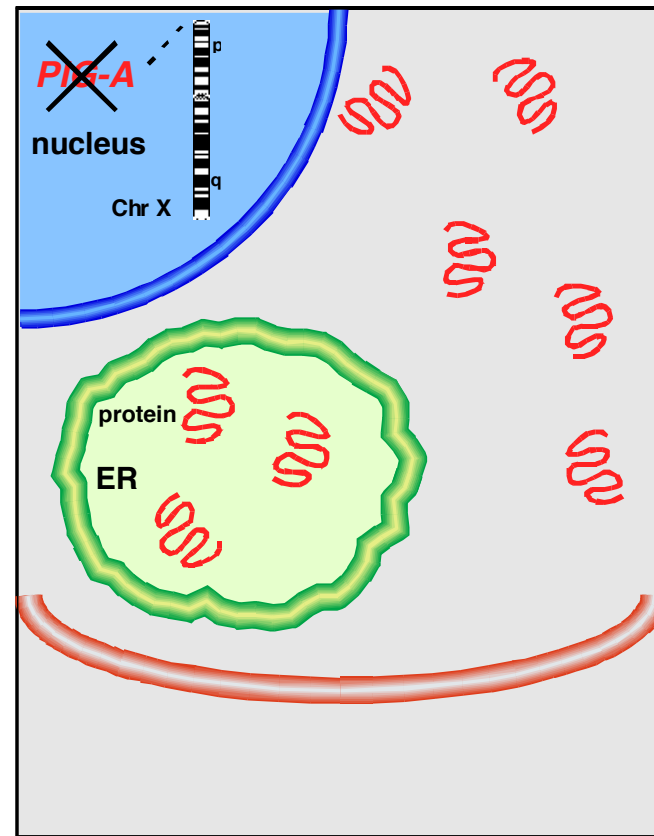


**Cytopenias (*Bone marrow failure*):  
Common, sometimes severe**

# Patogenesi Molecolare dell'EPN



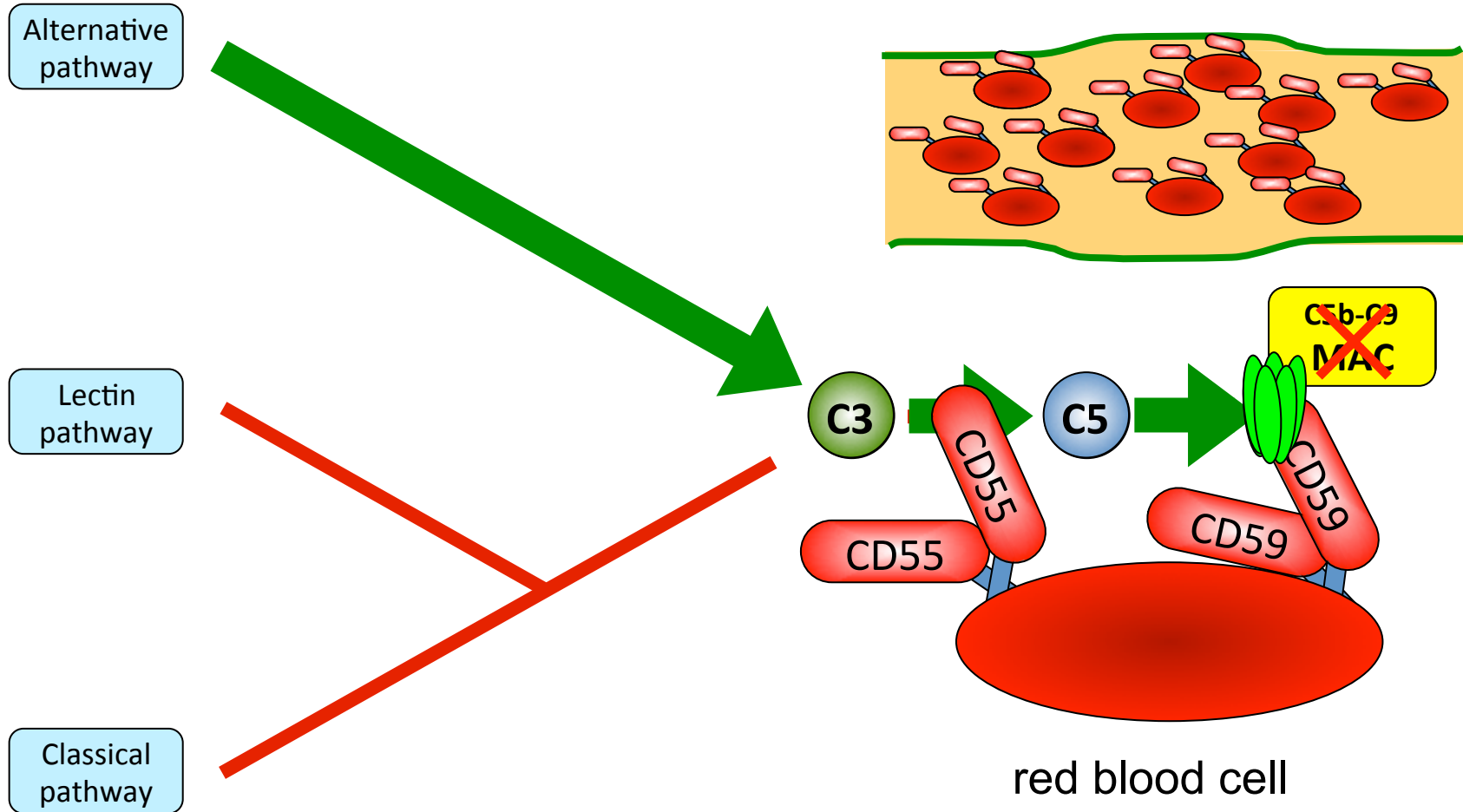
**Normale**



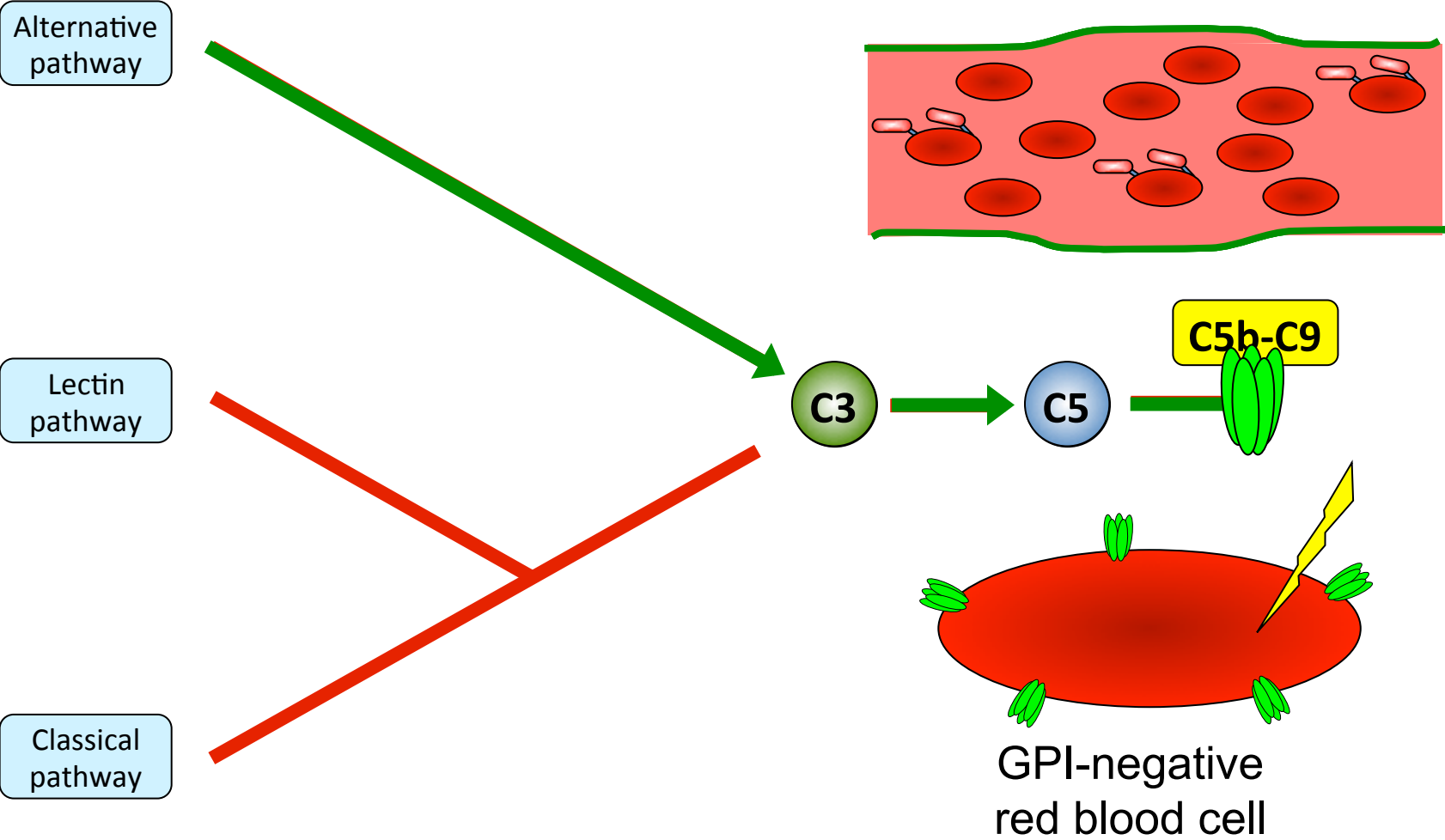
**EPN**

Cellula Stamminale Ematopoietica

# Complement System



# Complement System in PNH



# Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria

## therapeutic options in pre-eculizumab era

### Support treatments

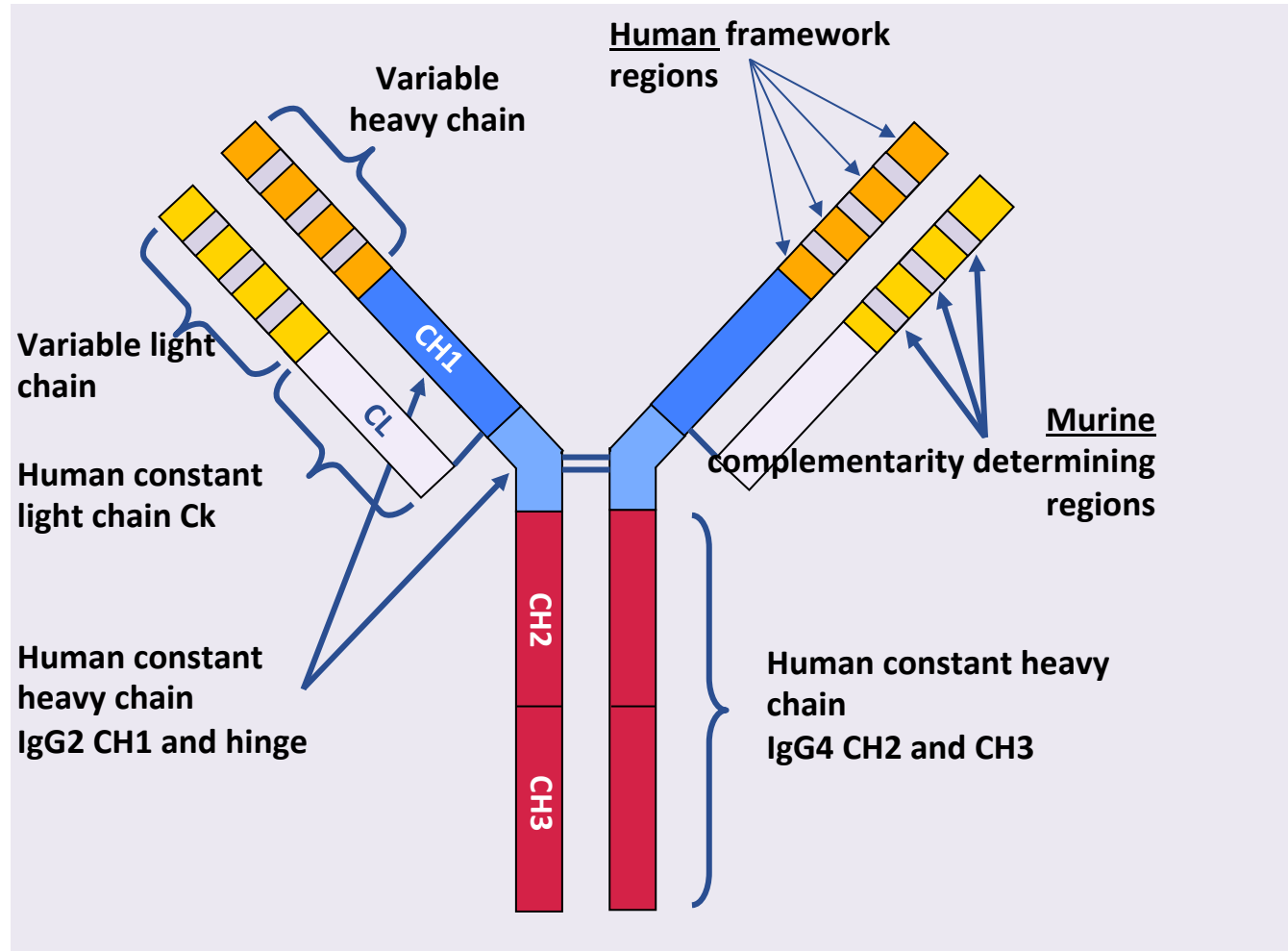
- Folic Acid
- Iron supply
- Red blood cell transfusions
- Anti-coagulant Prophylaxis
- (Thrombolysis)
- (Platelets transfusions)
- (Antibiotics)

### Phatogenetic treatments

- Allogeneic HSC Transplantation
- Immuno-suppression (ALG/CSA)
- (Androgens)
- Complement inhibition

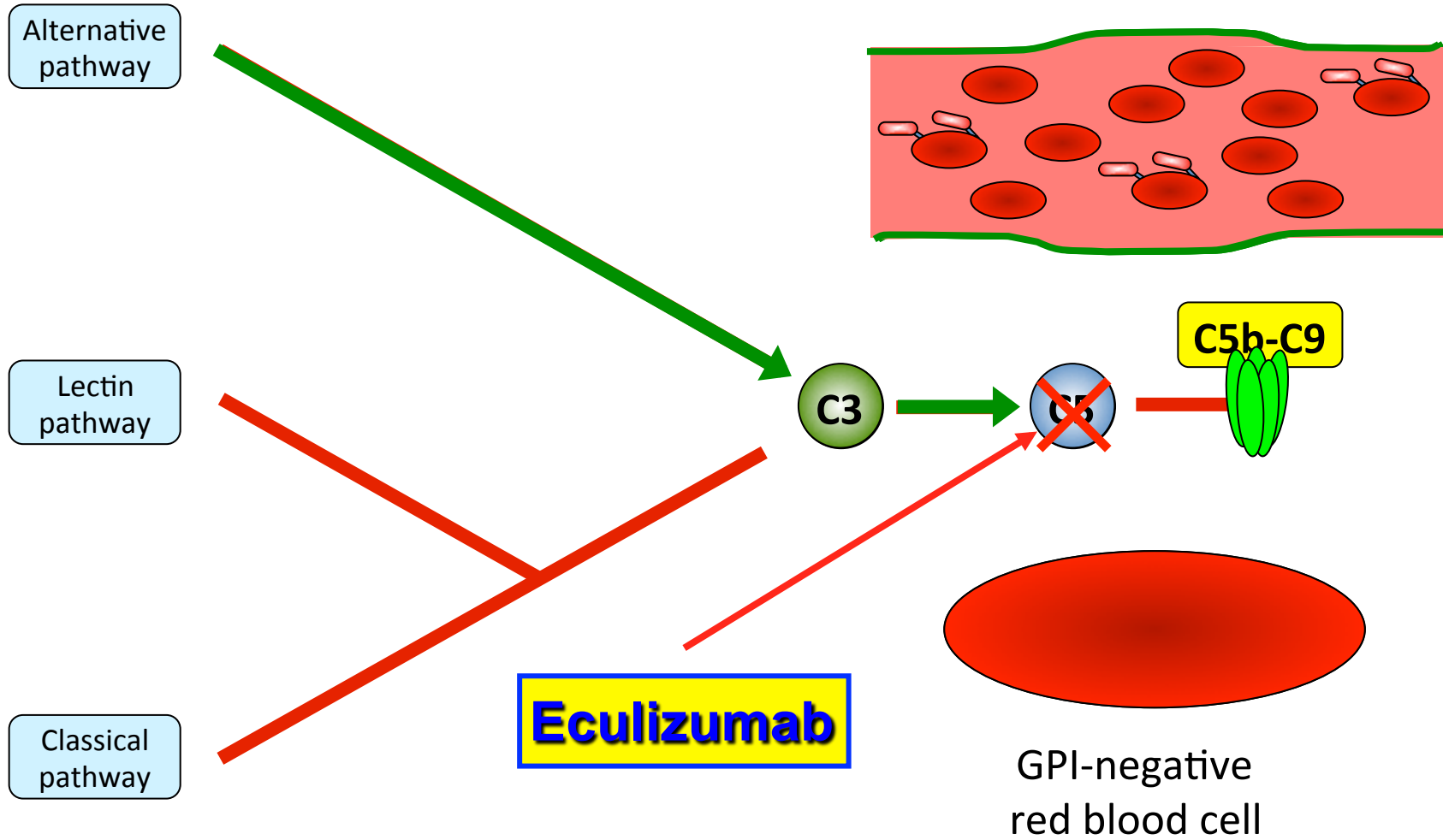
# Eculizumab

## *Anti-C5 humanized monoclonal antibody*





# Complement System in PNH on C5 blockade



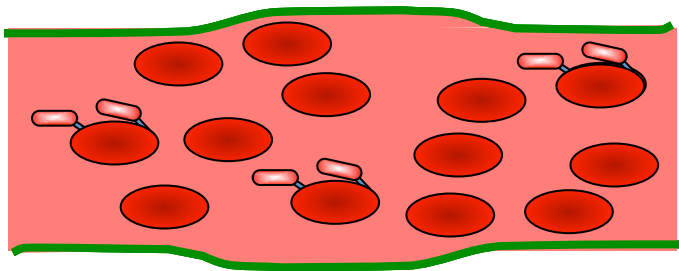
# Eculizumab treatment in PNH patients

stops intravascular hemolysis and related symptoms

abrogates or reduce transfusion need

reduces thrombotic risk

is safe



~~Hemoglobinuria~~



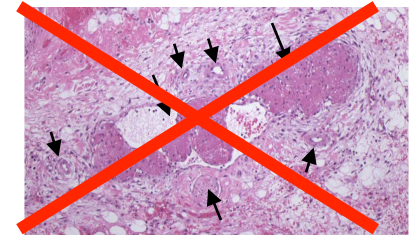
~~Hemoglobinemia~~

~~Abdominal Pain~~

- ~~• Fatigue~~
- ~~• Dyspnea~~
- ~~Erectil Dysfunction~~

~~Anemia~~

~~Blood Transfusions~~



~~Thrombosis~~

# La Gravidanza nell'EPN

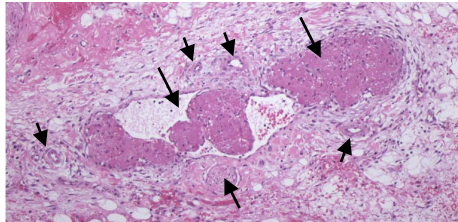
# EPN

&

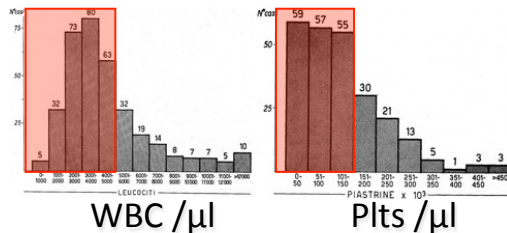
# Gravidanza



**Emolisi intravascolare**  
*(cronica ed acuta)*



**Trombosi**



**Citopenie**  
*(insufficienza midollare)*

**Anemia**

**Attivazione del Complemento**

**Trombosi**

**Citopenie**

*Piastrinopenia*

*Infezioni*

*insufficienza midollare*

## **Maria, nata nel 1971**

- 1997 Anemia aplastica non severa, ATG (cavallo) e CyA
- 2000 Ricaduta AA, ATG (coniglio) e CyA
- 2001 Emoglobinuria Parossistica Notturna:  
Neutrofili EPN 60%, Eritrociti EPN 24%  
LDH *ca.* 2,5 volte VN;  
Hb *ca.* 10,5 g/dl, reticolociti 80.000/ $\mu$ L;  
No segni e storia di trombosi
- Ott 2003 Consulenza per una possibile gravidanza.  
Suggerita cautela e necessità di pianificazione  
Richiesto screening trombofilico e MRV addome
- Gen 2004: Il mese di gravidanza, nadroparina 2850 UI/die
- Mar 2004: IV mese, Budd Chiari, non effettuata trombolisi  
exitus

# Rischi della Gravidanza nell'EPN

## pre-eculizumab era (1978-2008)

**64 gravidanze;** 36% profilassi anti-trombotica

### **Madre:**

Aumento dell'emolisi e del fabbisogno trasfusionale

Complicanze gravi: gravidanza (17-18%); post-partum (30-32%)

**Trombosi durante la gravidanza e nel post-partum (20-28%)**

*Anemia Aplastica (~5%)*

**Morte (9-12%)**

### **Bambino:**

Nascita pretermine (30-40%)

Morte del feto precoce o tardiva (4-7%)

# Gestione della Gravidanza nell'EPN

Ogni donna con EPN in età fertile deve essere informata sui rischi della gravidanza.

L'eventuale gravidanza deve essere discussa e pianificata in anticipo con un team di specialisti

## Team per Discussione – Pianificazione - Gestione

- Paziente (e la famiglia)
- Ematologo esperto di EPN
- Internista/ematologo esperto di trombosi
- Ginecologo familiare con gravidanze ad alto rischio
- Neonatologo

# Gestione della Gravidanza nell'EPN

## Prima

- **Screening trombofilico**
- **Eco-doppler addome e/o MRV**

## Durante

- **Monitoraggio e trattamento precoce delle complicanze infettive, emorragiche e ginecologiche**
- **Mantenimento di livelli adeguati di emoglobina (> 9 g/dL)**  
acido folico, ferro, trasfusioni
- **Profilassi anti-trombotica primaria:**  
eparina a basso peso molecolare (o fundaparinux)  
(tutta la gravidanza e fino ad almeno 12 settimane dopo il parto)



## **Valentina, nata nel 1974**

1995 anemia aplastica non severa, ATG + CyA

2004 Emoglobinuria Parossistica Notturna:  
Neutrofili EPN 83%, Eritrociti EPN 37%.  
LDH ca. 3-4 volte VN;  
Hb ca. 7 g/dl, reticolociti 300.000/ $\mu$ L;  
10 unità di eritrociti/anno

No segni di trombosi, no trombofilia.

2005 Eculizumab (*trial clinico*)  
LDH rientra nella norma.  
Hb 10 e 11 g/dl, reticolociti 200.000  $\mu$ L;  
Indipendenza dalle trasfusioni.

2008 La Paziente manifesta il desiderio di avere una gravidanza.

# Eculizumab in Gravidanza

- stato dell' arte nel 2008 -

1. la gravidanza era un criterio di esclusione nei Trials registrativi.
2. In due pazienti, nei trials registrativi, il farmaco era stato sospeso alla V settimana. Nati due bambini sani.
3. L' eculizumab riduce emolisi e trombosi:  
potrebbe ridurre il rischio delle gravidanze EPN?
4. L' eculizumab è sicuro per la mamma ed il bambino?
5. La struttura del FC dell' eculizumab  
non dovrebbe favorire il passaggio della placenta.
6. Una paziente, trattata con eculizumab fuori dai trial, stava portando a termine una gravidanza.

## **Valentina, nata nel 1974**

Dopo discussione, pianificazione ed organizzazione del “team” locale si decide per una gravidanza senza sospendere l’ eculizumab.

Ott 2008 inizio gravidanza

Enoxparina 4000 UI/die dalla XII settimana

Emoglobina tra 8,9 e 10,3 durante tutta la gravidanza

Giu 2009 parto vaginale a termine, maschio sano di 3,5 Kg.

Nessuna complicanza durante il puerperio

stop enoxparina a 3 mesi dal parto

2011 Nuova gravidanza, stessa gestione: maschio sano di 3,3 Kg

Entrambi i bambini (7,5 e 5 anni) hanno avuto un normale sviluppo psico-fisico

# Gravidanze con eculizumab

- studio dell'International PNH Interest Group -

**75 gravidanze in 61 donne (età mediana 29 anni)**

46 gravidanze: eculizumab già in corso

29 gravidanze: eculizumab iniziato nel II o III trimestre

anticoagulazione nel 89% delle gravidanze

Nel 54% delle gravidanze aumento dose/frequenza eculizumab  
lieve aumento del fabbisogno trasfusionale

**2 trombosi gravi (post partuum)**

**10 emorragie**

**Nessuna morte materna**

**6 aborti spontanei 1° trimestre (8%)**

**3 nati morti (4%)**

**22 nascite premature (29%)**

**Normale sviluppo psico-fisico**

# Gravidanze con eculizumab

- studio dell'International Interest Group -

**7 di 20 campioni di sangue cordonale con bassi livelli di eculizumab**

**25 bambini hanno ricevuto allattamento materno**

nessuno di 10 campioni di latte conteneva eculizumab

# Gravidanze con eculizumab

- studio dell'International Interest Group -

**L'eculizumab è stato iniziato durante la gravidanza in 29 casi.**

**In 10 casi l'eculizumab è stato sospeso dopo 3 mesi dal parto**  
(no indicazione clinica al trattamento prima della gravidanza)

Dopo la sospensione dell'eculizumab 2 pazienti, a 4 e a 8 settimane, sviluppano una trombosi severa

# Gravidanze nell'EPN

nell'Era della Terapia Anticomplementare

**L'eculizumab è sicuro  
per la madre e per il bambino**

**Le complicanze sembrano ridotte**

# Gestione delle Gravidanze nell'EPN nell'Era della Terapia Anticomplementare

**L'eculizumab va continuato nelle pazienti in caso di gravidanza**

**L'anticoagulazione va continuata se già in atto.**

**Andrebbe introdotta nelle pazienti che non la effettuano.**

**L'eculizumab andrebbe effettuato durante gravidanza e puerperio in tutte le pazienti con cloni EPN non in terapia per mancanza di indicazione clinica o per scelta personale.**

**La sospensione dell'eculizumab va monitorata con estrema attenzione.**



**CRL- ITT, Florence**  
**Genetics and Gene Transfer**

Rosario Notaro

Michela Sica, Luciana Gargiulo,

Tommaso Rondelli, Margherita Berardi, Giulia Talini, Annamaria  
Pellecchia, Emanuele Di Lorenzo, Benedetta Peruzzi, Chiara Pescucci,  
Maria De Angioletti



**Lucio Luzzatto**  
Muhimbili University  
Dar es Salaam (Tanzania)



AIEPN - ONLUS  
ASSOCIAZIONE  
ITALIANA  
EMOGLOBINURIA  
PAROSSISTICA  
NOTTURNA



**Imperial College - London**

Anastassios Karadimitris, Luciana Gargiulo

**Federico II University - Naples**

Antonio M. Risitano,  
Giuseppina Ruggiero, Fiorella Alfinito,

**New York University - New York**

David Araten

**Hopital Saint-Louis, Paris**

Gerard Sociè, Regis Peffault de Latour

**Sapienza University - Rome**

Anna Paola Iori

**Ospedale Maggiore - Milan**

Carla Boschetti, Wilma Barcellini

**AOU Careggi - Florence**

Roberto Caporale, Luigi Rigacci, Renato Alterini,  
Valentina Carrai, Giacomo Gianfaldoni,  
Barbara Scappini, Giovanni Longo, Grazia Gelli,  
Francesco Attanasio,

**University of Florence**

Alberto Bosi, Valeria Santini, Francesco Mannelli,  
Ilaria Cutini, Cristina Nativi, Barbara Richichi

**Staff infermieristico Ematologia Careggi**