



AGENZIA ULSS N. 6 - VICENZA
DIVISIONE DI EMATOLOGIA



FONDAZIONE
PROGETTO
EMATOLOGIA

GIORNATE
EMATOLOGICHE
VICENTINE

VII edizione

10-11-12 Ottobre 2016

Le Coagulopatie Emorragiche Autoimmuni

Giancarlo Castaman

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



Le Coagulopatie Emorragiche Autoimmuni

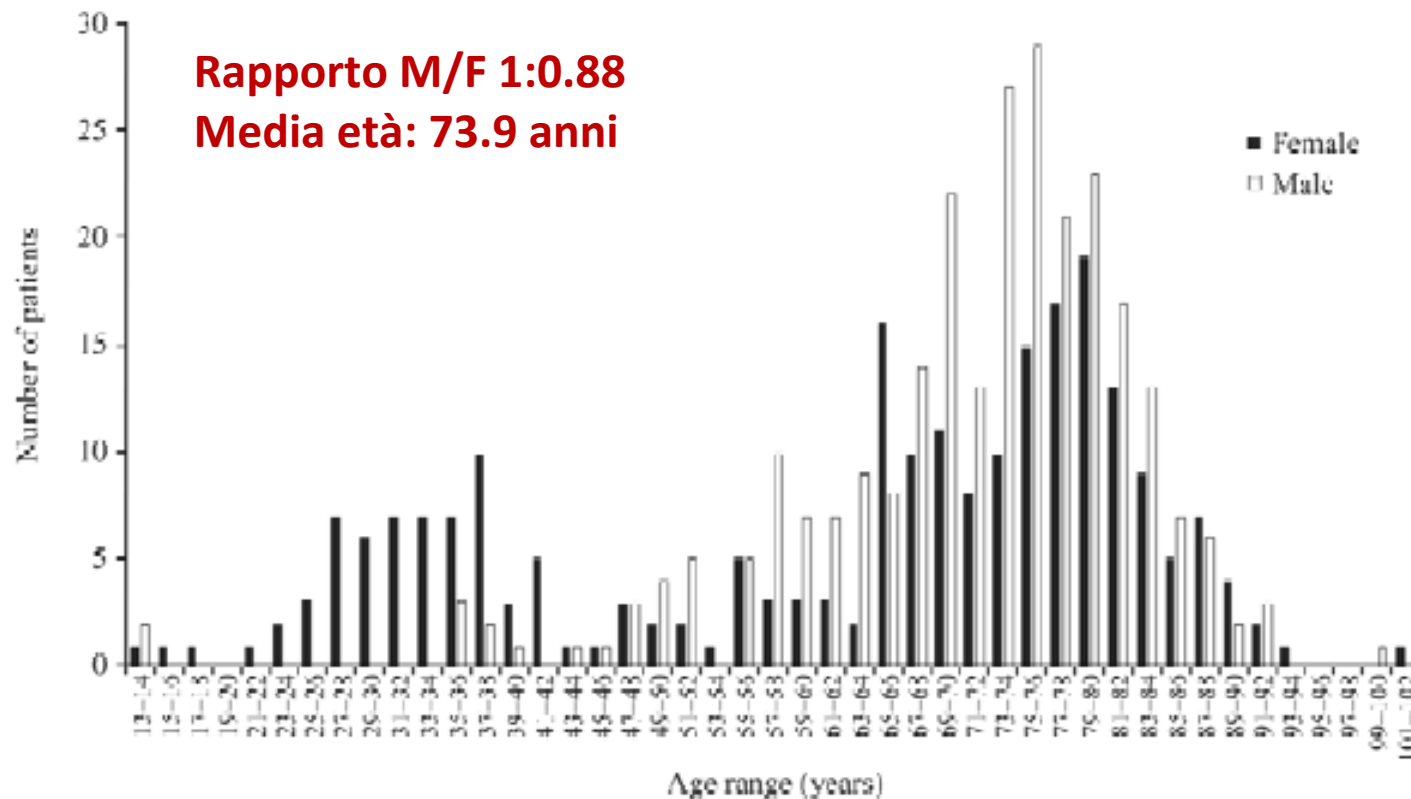
- Autoanticorpi specifici che neutralizzano l'attività biologica di un fattore (e.g. emofilia acquisita)
- Autoanticorpi specifici o aspecifici che formano un complesso immune col fattore aumentando la sua clearance dal circolo (e.g. VWD acquisita)

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

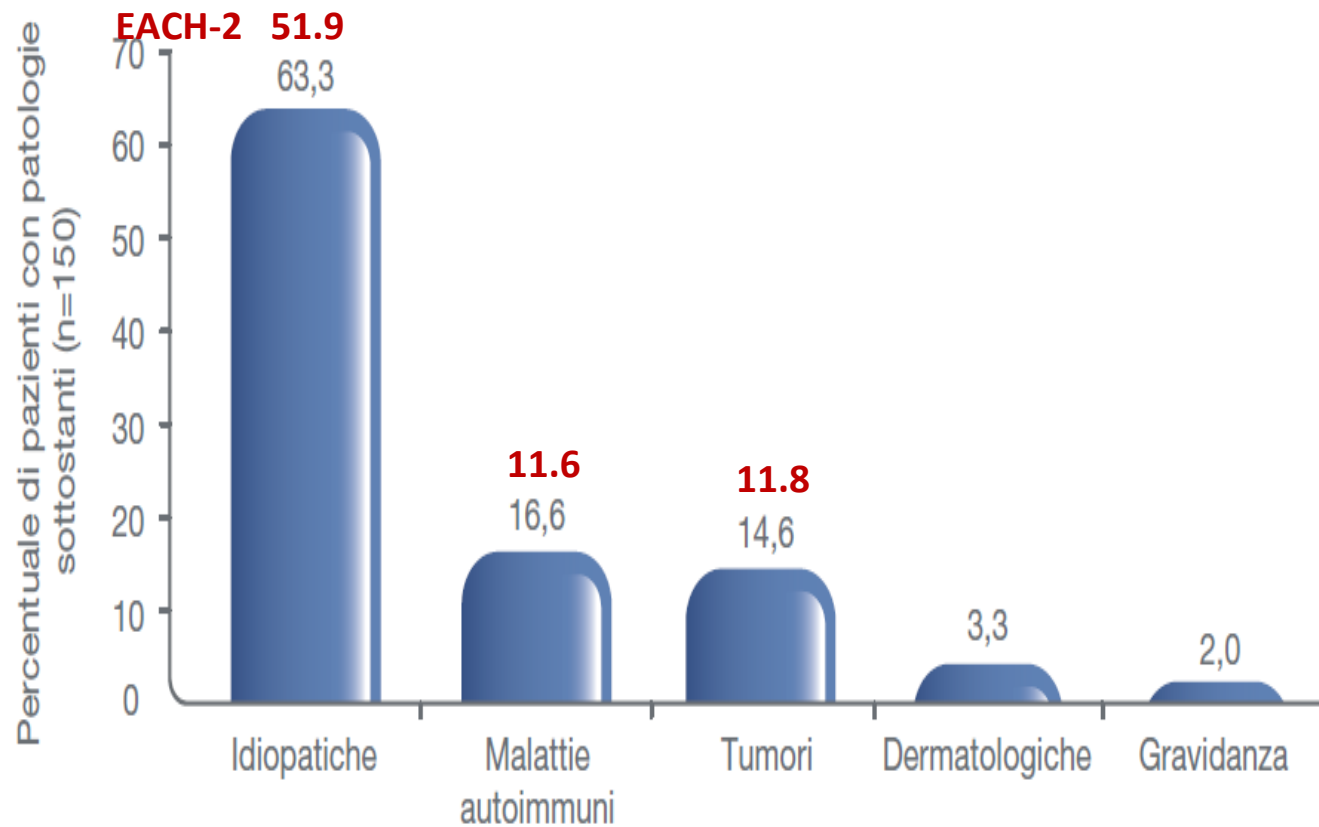
Figure 1. Histogram of age at diagnosis according to gender.



- 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

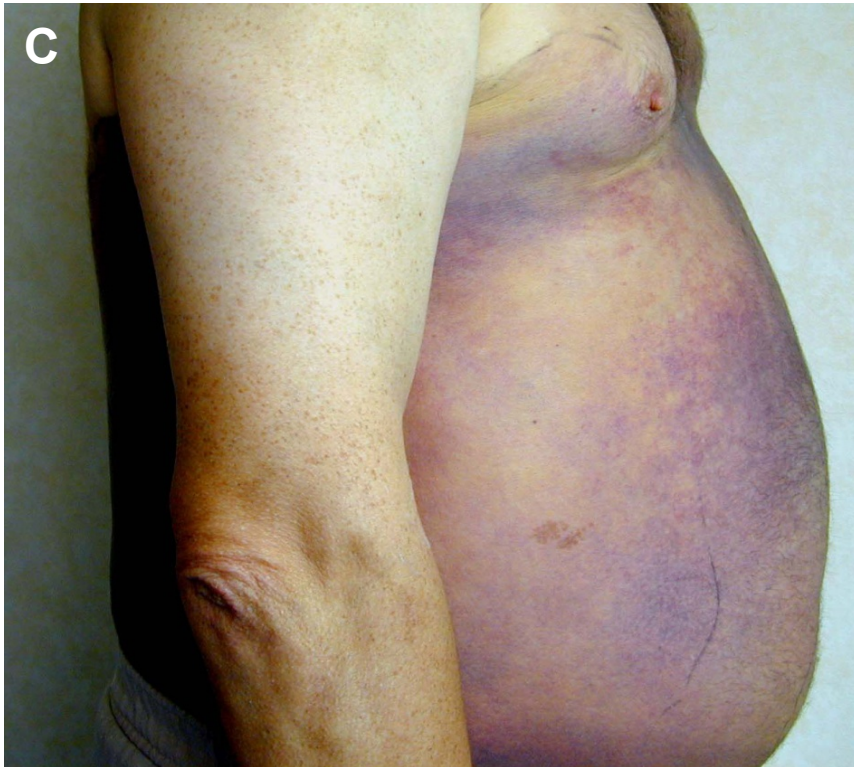
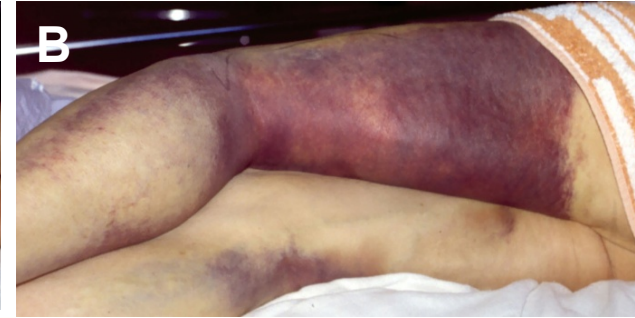
- Adattato da Collins et al. 2007

Idiopatiche Malattie autoimmuni Tumori Dermatologiche Gravidanza

Rischio emorragico nell'emofilia acquisita

- Diagnosi in seguito a emorragia 467/501 (93.2 %)
(Knoebl et al EACH-2, 2012)
- Vaste ecchimosi, spontanee (>80 % casi)
- Ematomi muscolari (ileo-psoas)
- Emorragie retroperitoneali
- Melena, epistassi, gengivorragia, ematuria, menorragia
- Spesso associati ad anemia acuta
- **Emartri rari**

Manifestazioni cliniche all'esordio

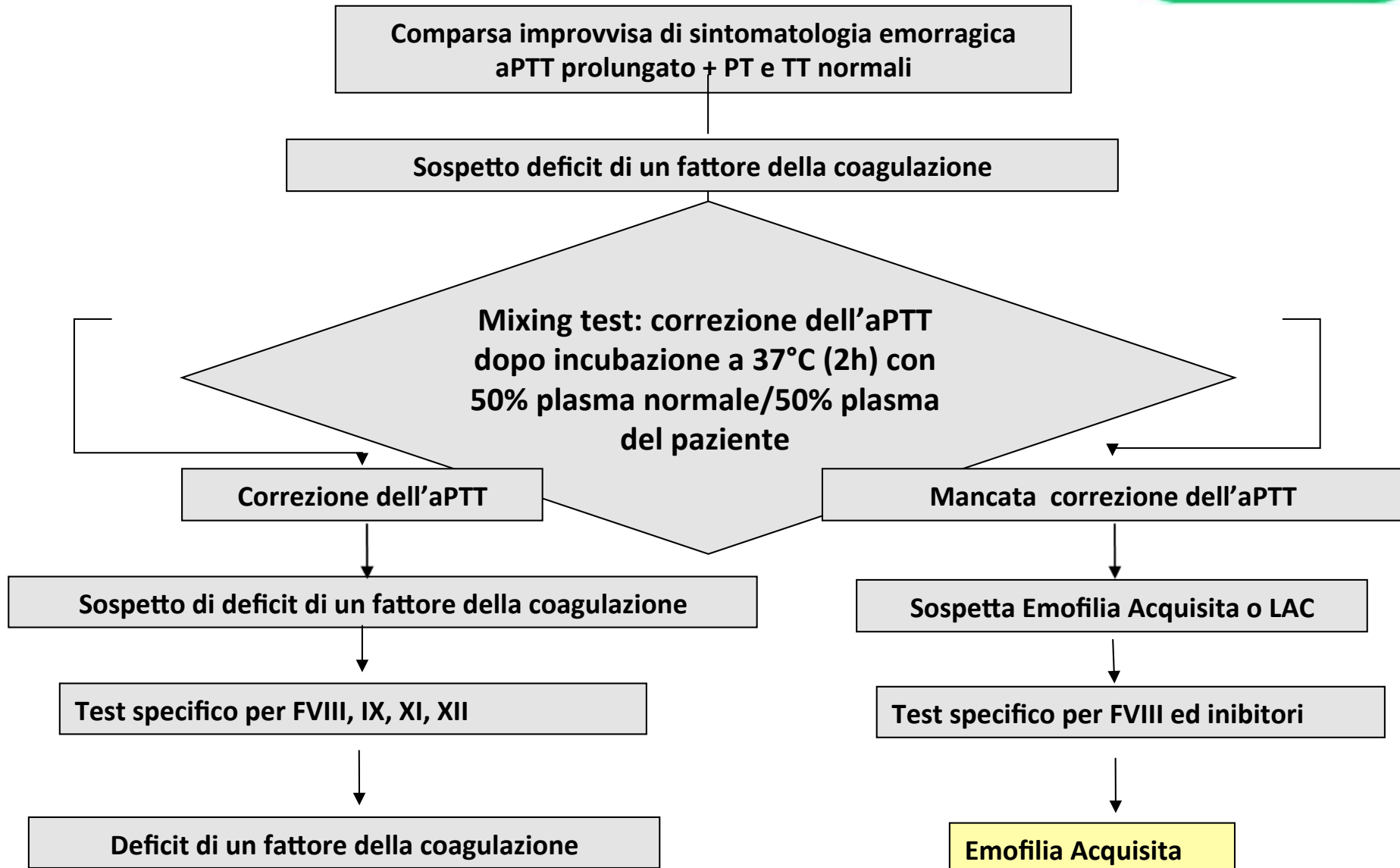


Emofilia Acquisita: EMERGENZA CLINICA

Elevata mortalità da emorragia

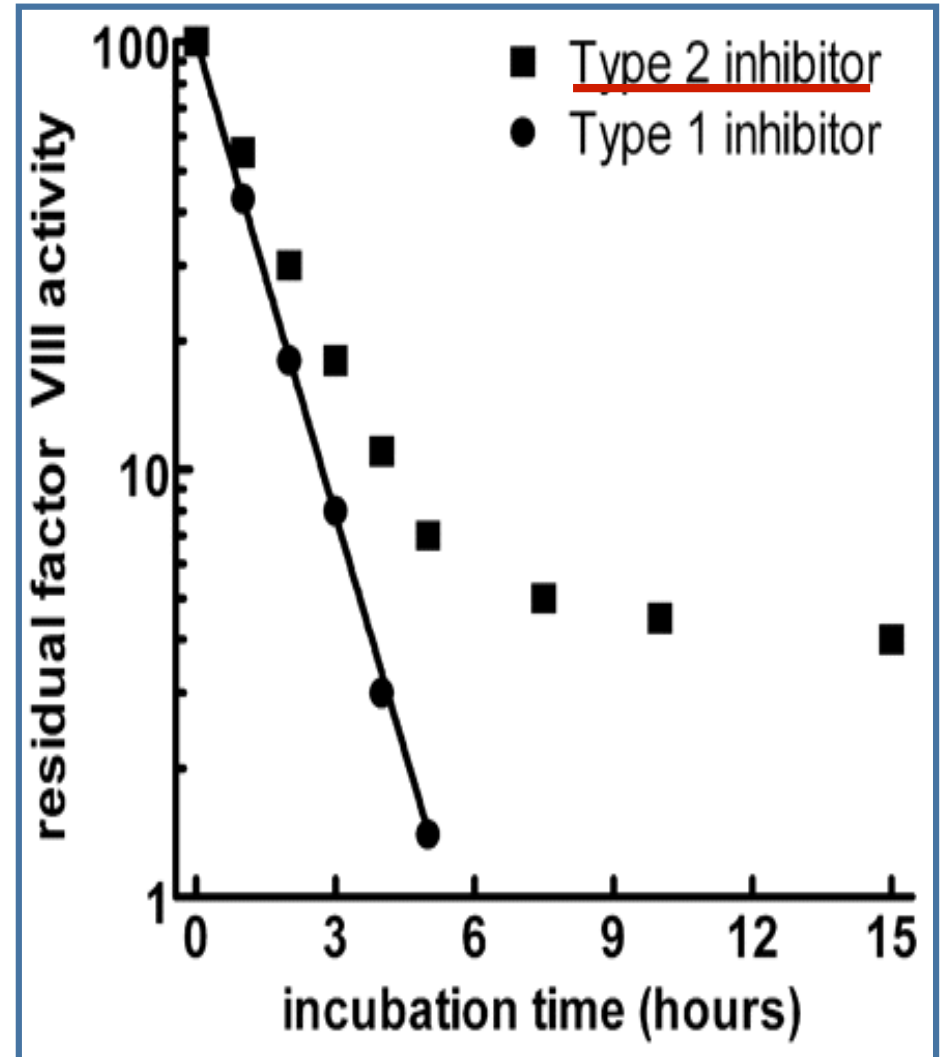
- Variabile da 7.9% a 22%
- Più frequente entro le prime settimane dall'esordio
 - 9.1% (in meno di 9 giorni¹)
 - 16.9%²
- Correlata a:
 - procedure invasive per controllare l'emorragia
 - ritardo nella diagnosi
 - inadeguata terapia sostitutiva

Diagnosi di laboratorio



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

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)

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

Problemi terapeutici nell'EA

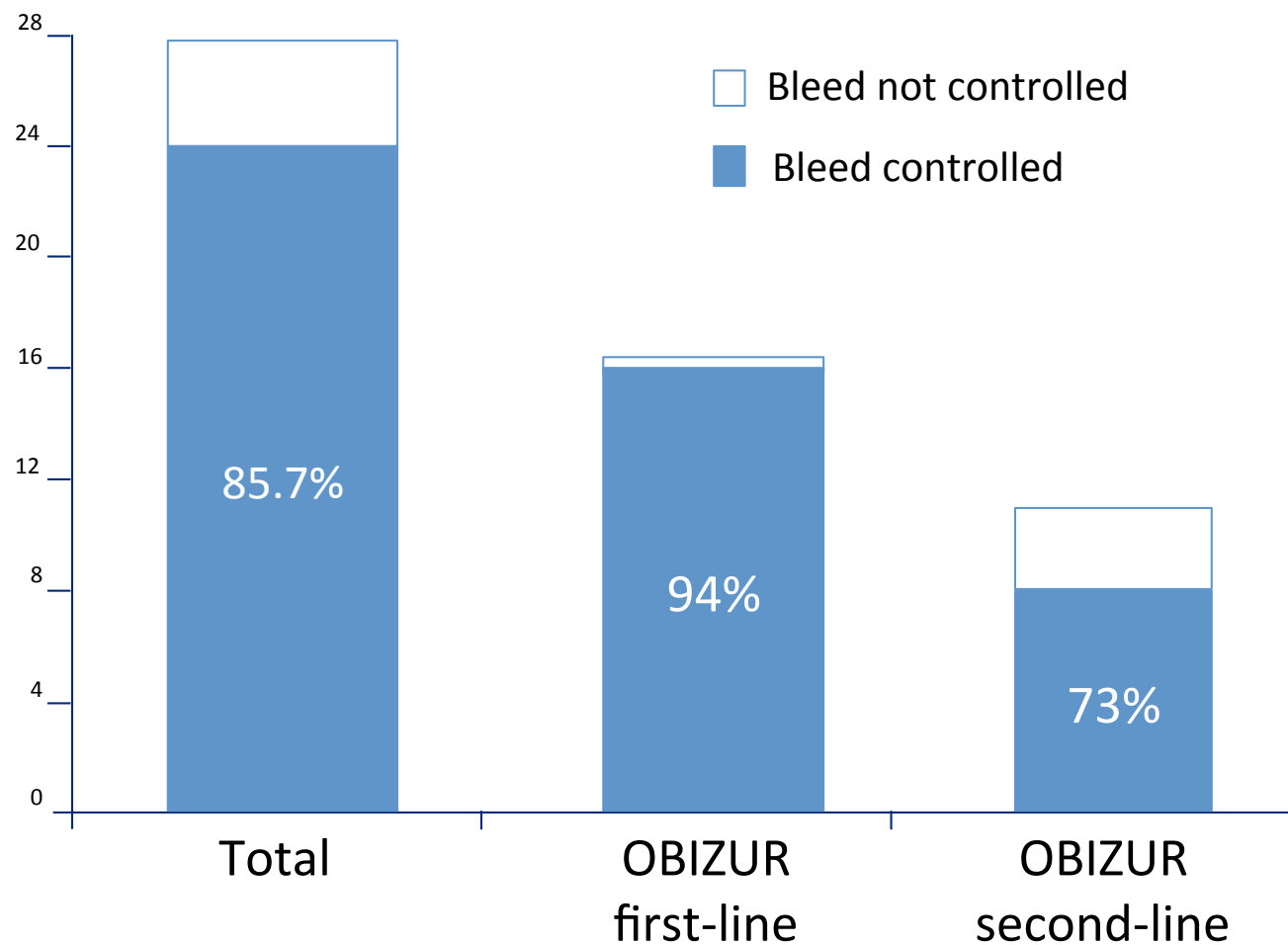
Limiti nel trattamento dell'emorragia

- 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%** riducendo rischio degli eventi avversi (**trombocitopenia e reazioni allergiche**) associati all'uso del 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

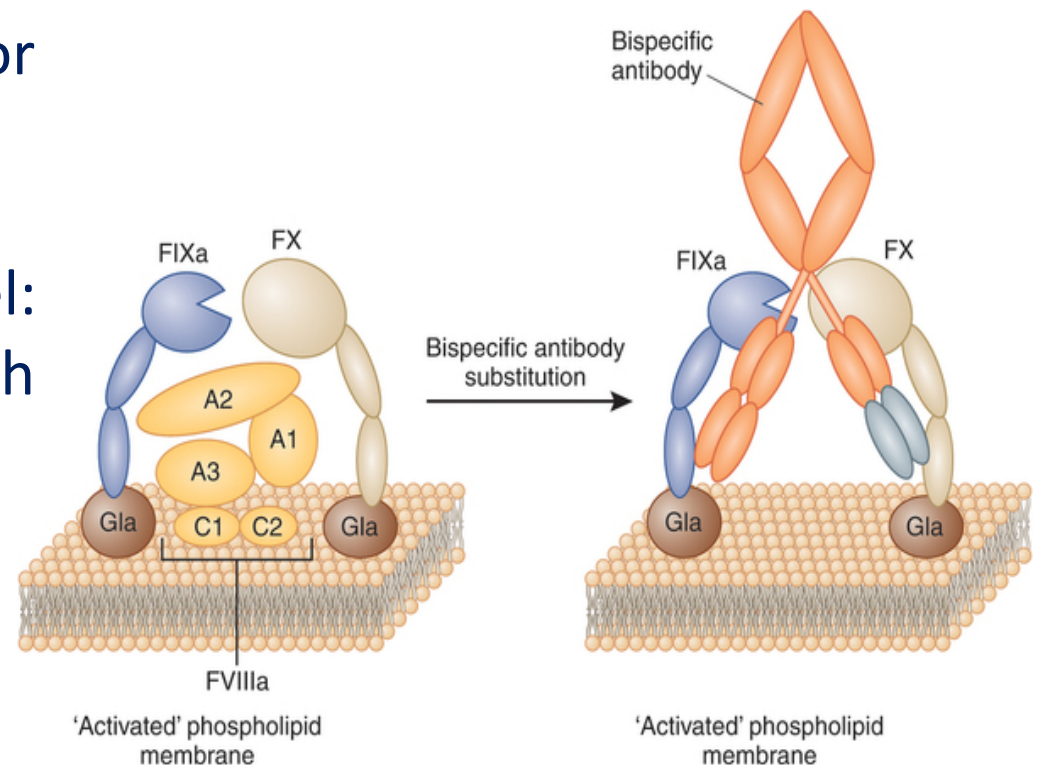


Kruse-Jarres, R et al. Haemophilia (2015), 21, 162–170

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*

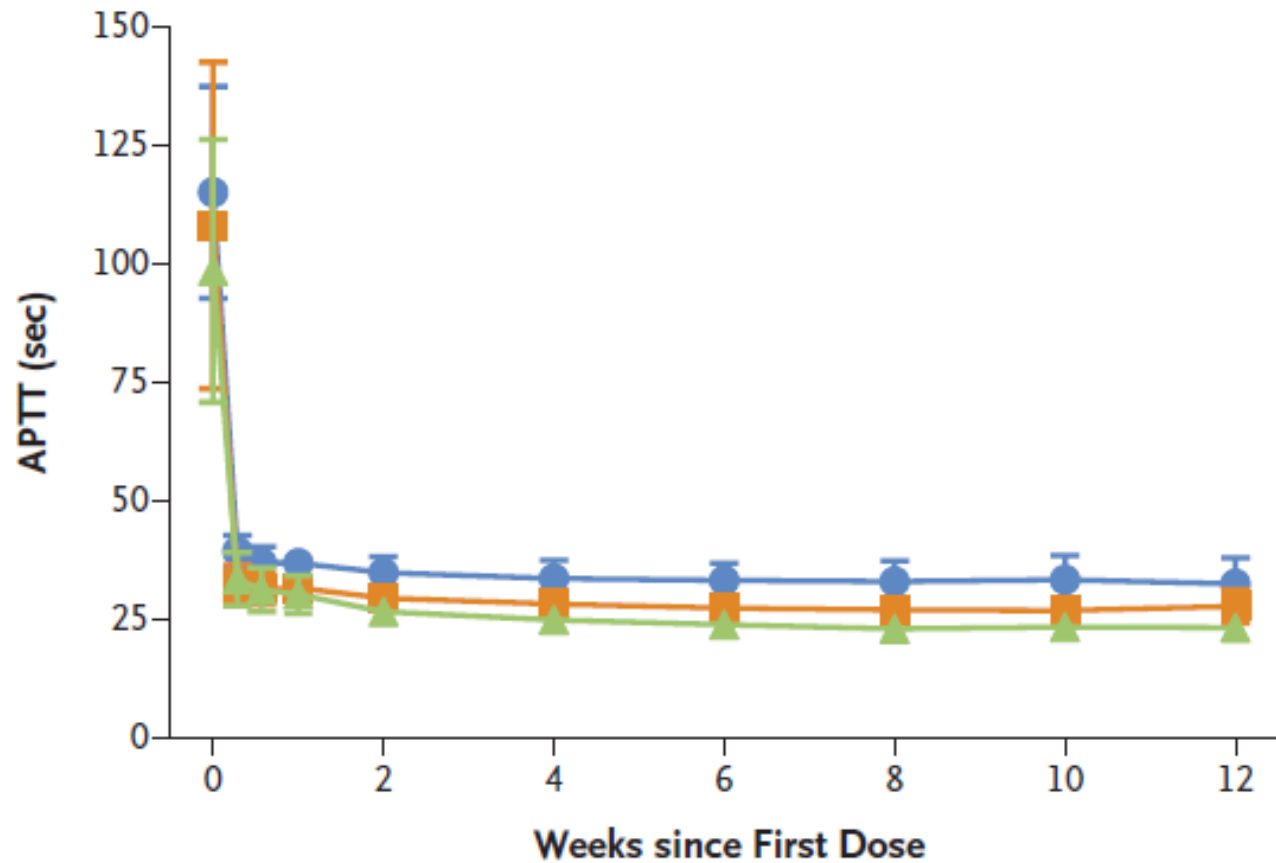
- ACE910 is a bispecific Ab to FIXa and FX that mimics the cofactor function of FVIII
- In non-human primate model: prolonged half-life and high subcutaneous bioavailability



ORIGINAL ARTICLE

Factor VIII–Mimetic Function of Humanized Bispecific Antibody in Hemophilia A

Midori Shima, M.D., Ph.D., Hideji Hanabusa, M.D., Ph.D.,
Masashi Taki, M.D., Ph.D., Tadashi Matsushita, M.D., Ph.D., Tetsuji Sato, M.D.,
Katsuyuki Fukutake, M.D., Ph.D., Naoki Fukazawa, B.Sc.,
Koichiro Yoneyama, M.Sc., Hiroki Yoshida, M.Sc., and Keiji Nogami, M.D., Ph.D.



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

Tiede et al, Blood 2015

- 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 ≥ 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); maggior rischio se IgA (Tiede et al, 2016)
- 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

M. di von Willebrand acquisita

- Malattia acquisita dell'emostasi caratterizzata da difetto funzionale o strutturale del VWF
- Probabilmente sottodiagnosticata
- Manifestazioni emorragiche spesso solo dopo traumi, interventi chirurgici o manovre invasive maggiori effettuate in pazienti con patologie associate a VWD acquisito

Principali meccanismi patogenetici nella m. di von Willebrand acquisita

- Aumentata clearance VWF:

- Autoanticorpi specifici neutralizzanti le funzioni del VWF
- Autoanticorpi non neutralizzanti il VWF formanti complessi immuni
- Assorbimento del VWF su cellule neoplastiche
- Aumentata degradazione proteolitica del VWF
- Perdita dei multimeri ad alto pm in condizioni di alto shear stress (stenosi aortica, LVAD)

- Ridotta sintesi o rilascio di VWF: Ipotiroidismo

Dati dal Registro Internazionale aVWS

(266 casi letteratura e 186 casi riportati nel registro)

(Thromb Haemostas 2000,84,245-9)

- M. linfoproliferative/gammopatie monoclonali 48%
- M. Mieloproliferative 15%
- Neoplasie 5%
- M. Autoimmuni 2%
- M. Cardiovascolari 21%
- Miscellanea 9% (da farmaci, ipotiroidismo, diabete, uremia, sarcoidosi, teleangectasia, rettocolite ulcerosa, m di Crohn)

Diagnostica di laboratorio aVWS

- Allungamento aPTT*
- Ridotti valori **VWF:RCo**, VWF:Ag*, VIII:C*, VWF:CBA, RIPA*
- PFA-100 allungato*
- Alterazione multimeri VWF a pattern variabile

* Possono essere normali

Approfondimento diagnostico nel aVWS

- Ricerca di anticorpi neutralizzanti il VWF:RCo o il VWF:CBA su miscela 1:1 con plasma normale dopo incubazione 1-2 ore a 37°C (+ solo 10-15% dei casi)
- Ricerca di anticorpi non neutralizzanti, ma in grado di accelerare la clearance del VWF, con test ELISA utilizzando come antigene VWF ricombinante (falsi positivi con il VWF plasma derivato per presenza di antigeni dei gruppi sanguigni)
- Risposta alla DDAVP di breve durata
- Ridotto recupero dopo infusione di concentrato di FVIII/VWF

Obiettivi del trattamento nella aVWS

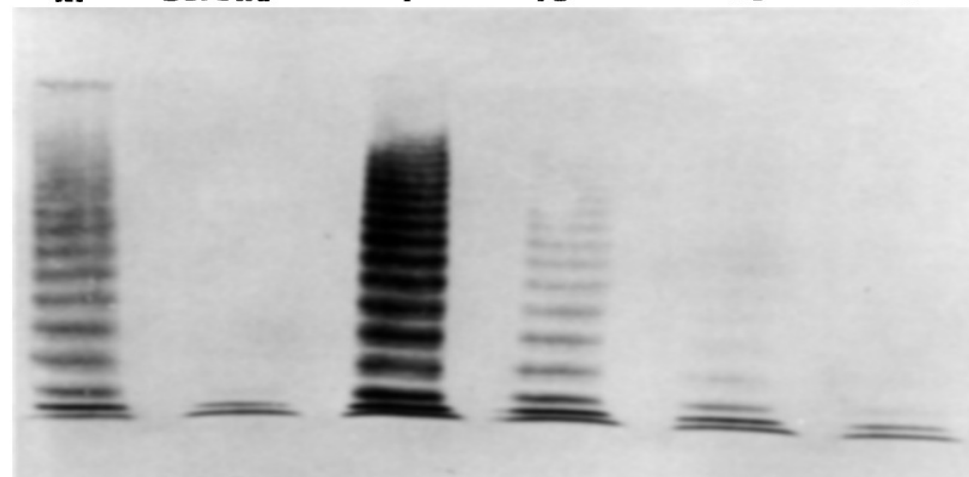
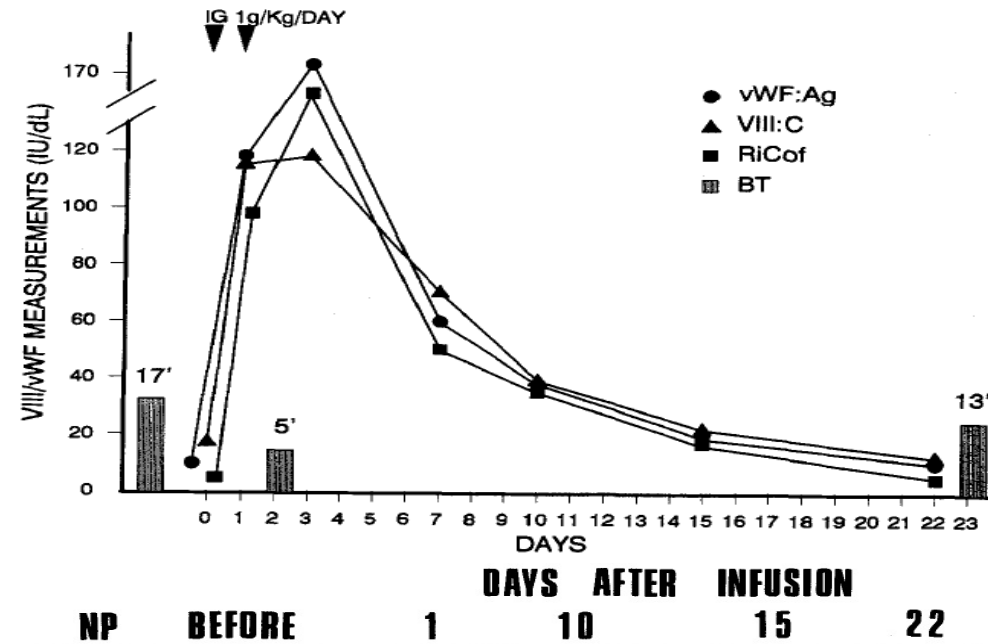
- Terapia dell'emorragia in atto
- Trattamento della malattia di base (se presente) associata a comparsa del difetto di VWF
- Profilassi emostatica per manovre invasive o per interventi chirurgici

Proposte terapeutiche nella aVWS

- Trattamento della condizione di base che ha condotto alla sindrome
- Trattamento o profilassi del sanguinamento:
 - **DDAVP** quando non controindicazioni all'uso e nei casi responsivi
 - **Concentrati di FVIII ricchi in VWF** alla dose calcolata in relazione al recupero e alla farmacocinetica in vivo
- IgG ev nelle MG (più sensibili le IgG) per blocco dei Recettori Fc reticoloendoteliali nella milza e incremento del catabolismo degli autoanticorpi

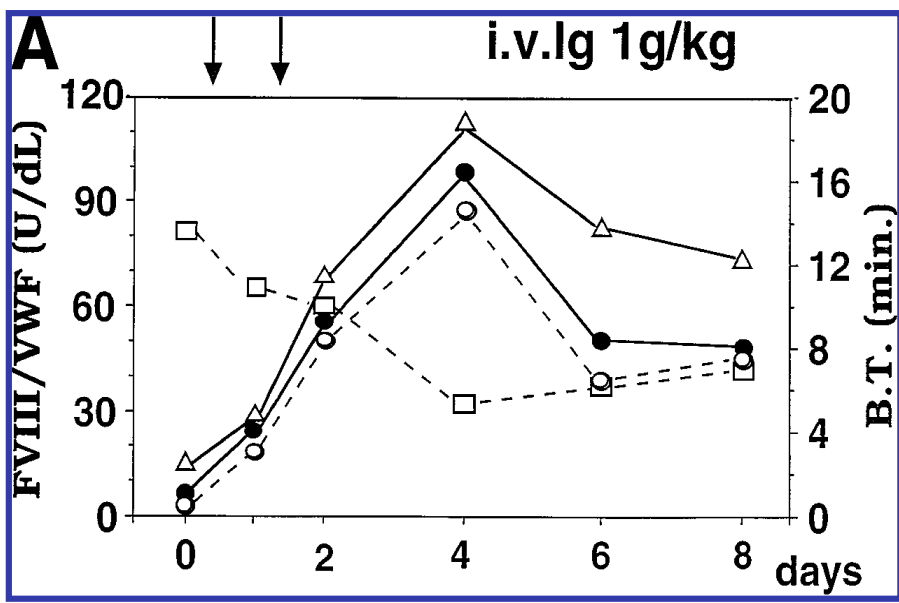
Effectiveness of High-Dose Intravenous Immunoglobulin in a Case of Acquired von Willebrand Syndrome With Chronic Melena Not Responsive to Desmopressin and Factor VIII Concentrate

Giancarlo Castaman, Alberto Toso, and Francesco Rodeghiero
Department of Hematology and Hemophilia and Thrombosis Center, San Bortolo Hospital, Vicenza, Italy

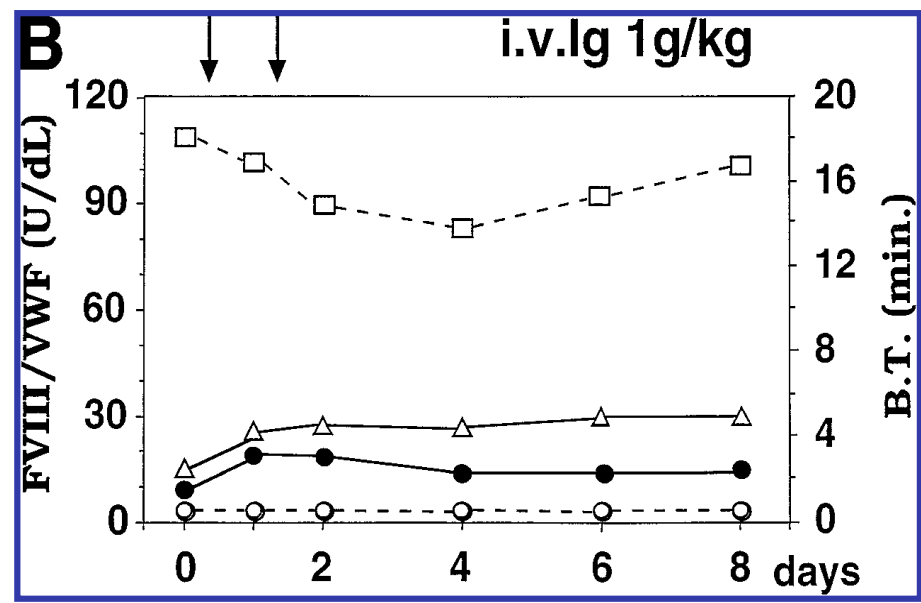


Differente risposta alle Ig nella aVWS associata a gammopatie monoclonali

IgG-MGUS



IgM-MGUS



Altre opzioni terapeutiche nella aVWS

- rFVIIa (90 μ mcg/kg): almeno 3 dosi a distanza di 3 ore (*possibili complicanze trombotiche nei soggetti a rischio*)
- Antifibrinolitici: ac tranexamico (20-25 mg/kg ogni 8-12 ore) *indicati nelle emorragie in sedi ad alto potenziale fibrinolitico locale (mucose)*
- Plasmaferesi: utilizzata in soggetti con gammopatia monoclonale IgM

Conclusioni

- Inibitori acquisiti patologia rara, spesso coesistente con patologie onco-ematologiche e autoimmuni
- Comparsa di sanguinamenti inaspettati, in soggetti precedentemente asintomatici, spesso con caratteri di emergenza emorragica
- Elevato rischio di mortalità precoce se non diagnosticati e trattati tempestivamente
- Presidi terapeutici molto efficaci, anche in assenza di test di monitoraggio correlabili all'andamento clinico
- Necessità di affidare i pazienti a Centri specializzati

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...)

Controllo del sanguinamento



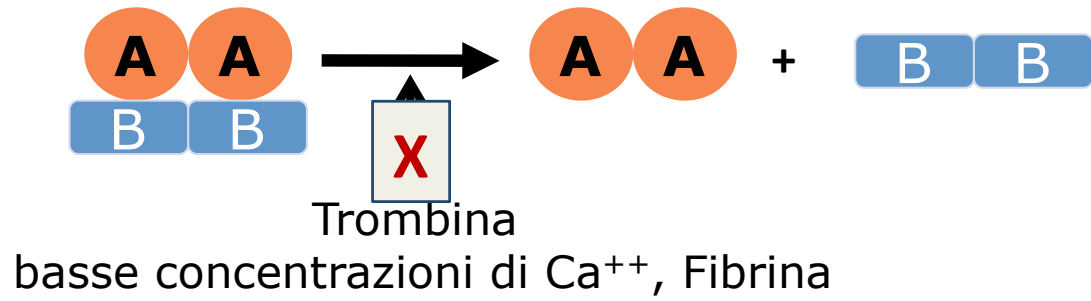
Therapy	n	Baseline FVIII level, IU/dL	Baseline inhibitor titer, BU/mL	Initial dose, $\mu\text{g}/\text{kg}$ or U/kg	Initial dosing interval, hours	Total doses per patient, n	Total dose per patient
rFVIIa	174	2.0 (0.0-32.0)	15.5 (1.0-2765)	90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (84.71-102.86)	3 (2-6)	12 (3-35)	84 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

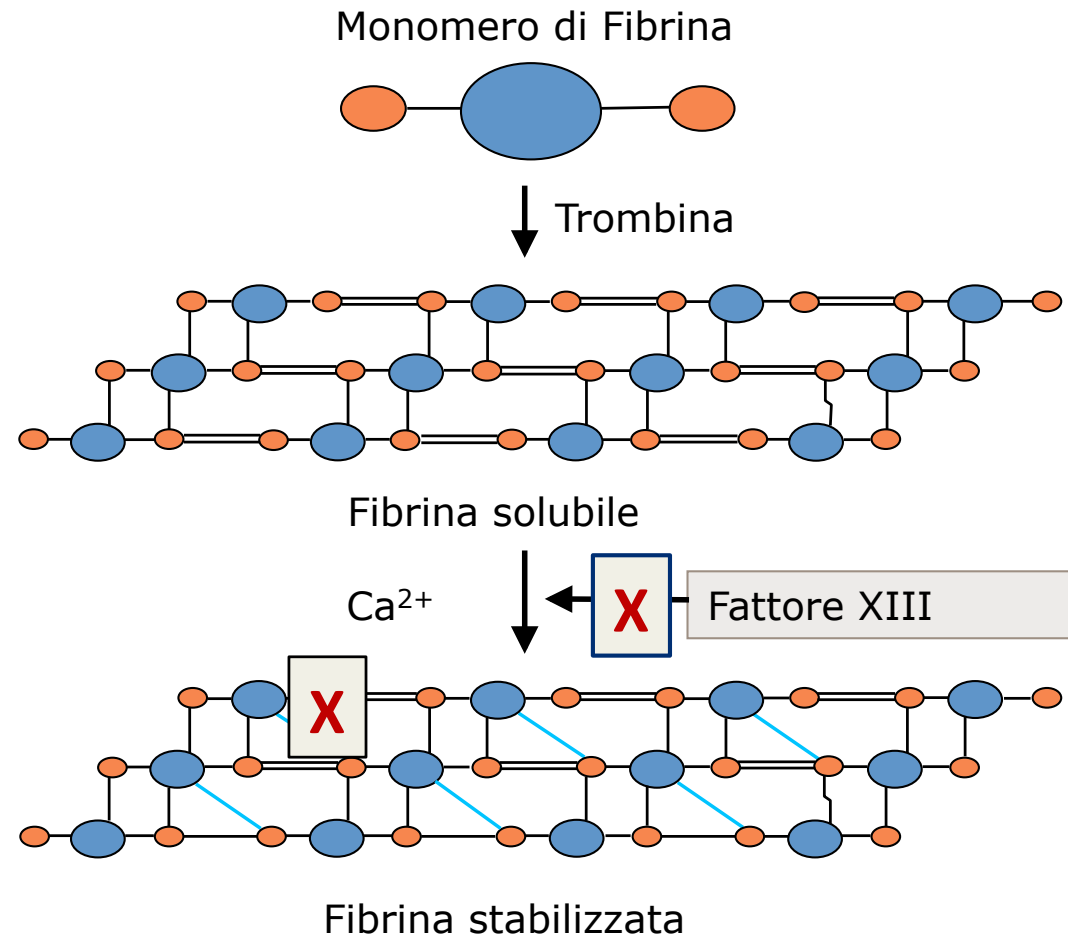
BAX 801 (OBI-1): studio di fase 2/3

- Nelle prime 24 ore post-infusione:
 - Mediana dose cumulativa = 458.7 IU/kg
 - Mediana 3.5 infusioni a intervalli di 7.4 h
- Dose mediana dopo le prime 24 ore di trattamento fino a controllo sanguinamento = 100 IU/kg
- Globalmente:
 - Dose totale infusa = 1580 IU/kg
 - Dose per infusione = 116.5 IU/kg
 - Durata trattamento = 6.5 giorni
- 5 pazienti svilupparono inibitore anti-FVIII porcino (range 0.6-108 BU)
- In 10/24 già presenti alla diagnosi

A



B



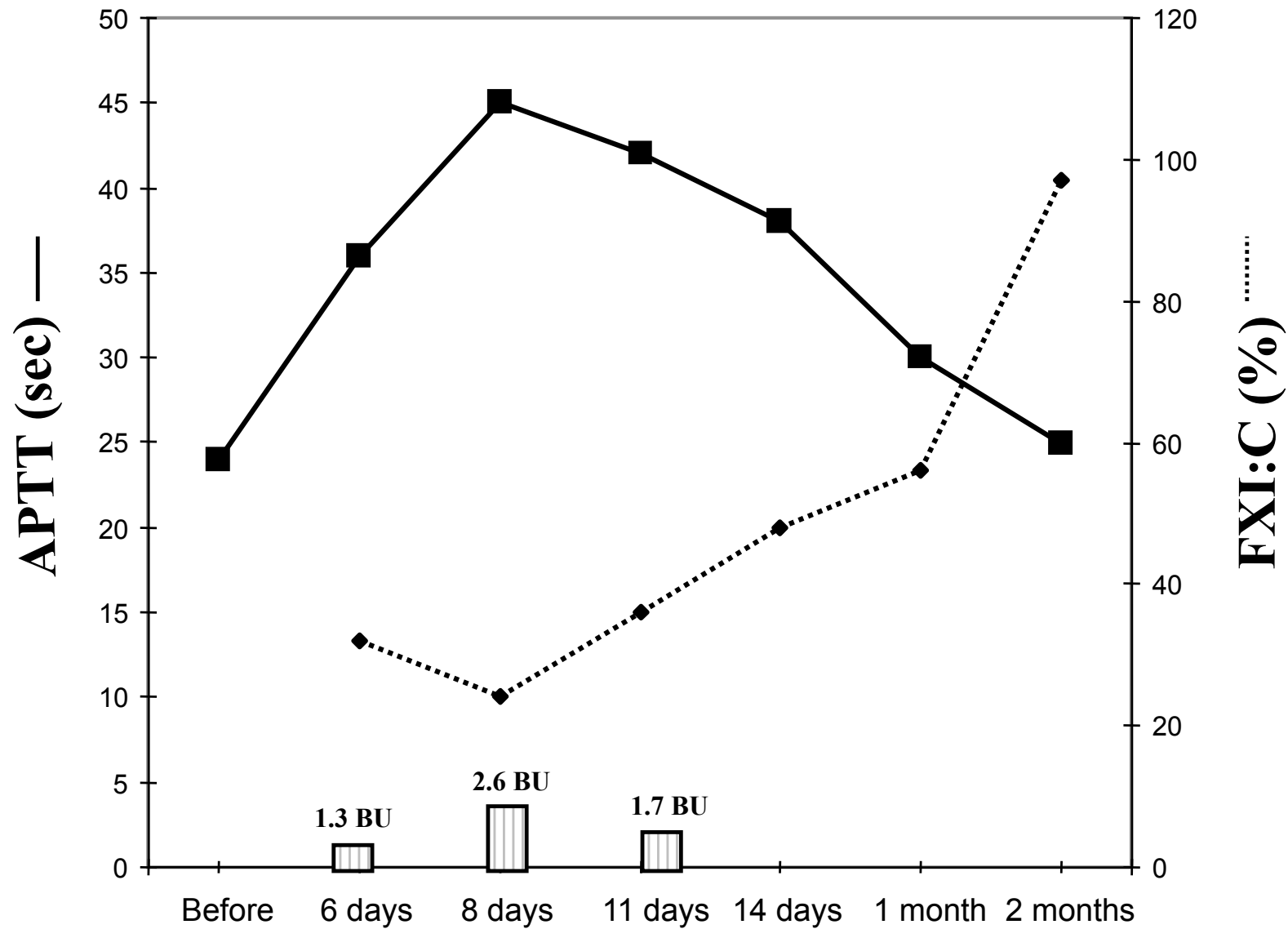
M. di von Willebrand acquisita

Manifestazioni cliniche

(Registro Internazionale Thromb Haemostas 2000)

- Sintomi emorragici modesti nel 72% dei casi, prevalentemente cutaneo-mucosi
- Emorragie maggiori: post-chirurgiche, post-manovre invasive, gastroenteriche, epistassi profuse ricorrenti

Acquired transitory factor XI inhibitor after gynaecological surgery



Inibitori acquisiti contro FXIII

- Patologia rara, ma ad elevata mortalità
- Anziani, spesso associazione con antibiotici (Isoniazide, Streptomina...)
- Possibile trattamento con FXIII concentrato ed eradicazione con ciclofosfamide (Tosetto et al, Am J Hematol 1995)