

## COLLECTIONS

Emofilia

Casi clinici

# Esperienze cliniche sull'impiego di aPCC

COLLECTIONS

## Esperienze cliniche sull'impiego di aPCC

Anno XVI, N. 4, novembre 2015

ISBN 978 88 6756 182 7

ISSN 2035-3812

### Redazione

Elena Bernacchi

Massimo Chiesa

Claudio Oliveri

### Produzione

Annalisa Pietrasanta



Springer Healthcare

Communications

Via Decembrio, 28

20137 Milano

[www.springerhealthcare.it](http://www.springerhealthcare.it)

© 2015 Springer Healthcare Italia S.r.l.

Collections. Registrazione del Tribunale di Milano n. 371 del 21 maggio 1999

Direttore responsabile: Giuliana Gerardo

Finito di stampare nel mese di novembre 2015 da Litografia Bruni S.r.l. (Pomezia - Roma)

Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte di Springer Healthcare Italia. Springer Healthcare Italia è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata della quale non si sia riusciti a ottenere l'autorizzazione alla riproduzione. Nota di Springer Healthcare Italia: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, Springer Healthcare Italia non sarà ritenuta responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

La presente pubblicazione non è una pubblicazione peer reviewed.

Tutte le opinioni espresse nella presente pubblicazione rispecchiano quelle degli Autori e non necessariamente quelle di Springer Healthcare Italia S.r.l.

L'eventuale uso dei nomi commerciali ha soltanto lo scopo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo.

Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto fornito dalle Case Produttrici.

Questa pubblicazione è stata realizzata grazie al contributo educativo non condizionato di *Baxalta Italy S.r.l.*

# Esperienze cliniche sull'impiego di aPCC

## INDICE

<b>Profilassi con aPCC in emofilico A con inibitore non responsivo a immunotolleranza</b>	<b>2</b>
Angiola Rocino, Lucia Liguori, Maria Maddalena Spiezia <i>Centro Emofilia e Trombosi, Ospedale "San Giovanni Bosco", Napoli</i>	
<b>...si può fare!</b>	<b>6</b>
Chiara Biasoli <i>Centro Emofilia Cesena - Medicina Trasfusionale, Ospedale "M. Bufalini" Cesena, Azienda AUSL Romagna</i>	
<b>Efficacia della profilassi con aPCC nella prevenzione dei sanguinamenti in un bambino con emofilia A grave e inibitore ad alto titolo</b>	<b>8</b>
Ezio Zanon <i>Centro Emofilia, Unità Coagulopatie, Azienda Ospedaliera di Padova</i>	
<b>Gestione di un paziente emofilico A grave con inibitore attraverso il complesso protrombinico attivato</b>	<b>11</b>
Fabio Gagliano <i>Centro Regionale di riferimento "Emostasi e Trombosi in età Pediatrica", Ospedale dei Bambini "G. di Cristina", Palermo</i>	
<b>Profilassi con concentrato di complesso protrombinico attivato in un paziente con emofilia A e inibitore ad alto titolo</b>	<b>14</b>
Elisa Bonetti <i>UOC di Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona</i>	
<b>Il concentrato di complesso protrombinico attivato nella gestione di un paziente con emofilia A lieve e inibitore ad alto titolo</b>	<b>17</b>
Laura Banov, Angelo Claudio Molinari <i>Centro Regionale di Riferimento per le Malattie Emorragiche, Istituto "Giannina Gaslini", Genova</i>	

# Profilassi con aPCC in emofilico A con inibitore non responsivo a immunotolleranza

Angiola Rocino, Lucia Liguori, Maria Maddalena Spiezia  
*Centro Emofilia e Trombosi, Ospedale "San Giovanni Bosco", Napoli*

## DATI DEL PAZIENTE

Maschio di 21 anni, affetto da emofilia A grave di tipo familiare dovuta ad ampia delezione degli esoni 21 e 22 del gene *F8*.

## ANAMNESI PATOLOGICA

- La diagnosi di emofilia viene posta all'età di 14 mesi per il riscontro di frequenti ecchimosi ed ematomi sottocutanei.

## TERAPIA SOSTITUTIVA, DECORSO CLINICO, SVILUPPO D'INIBITORE

- Il paziente riceve il primo trattamento sostitutivo con un concentrato di Fattore VIII ricombinante (rFVIII) di prima generazione all'età di 2 anni e sviluppa un inibitore high responding (HR) dopo 10 giorni di esposizione al FVIII. L'andamento dei livelli di inibitore nel corso dell'intera storia clinica del paziente è riportato nella Tabella 1.

	Titolo inibitore (UB/ml)
A esordio	60
Picco storico massimo	60
A inizio del primo tentativo di ITI	3,6
Picco massimo nel corso del primo tentativo di ITI	16.384
A inizio del secondo tentativo di ITI	2,8
Picco massimo nel corso del secondo tentativo di ITI	3.783
Al termine del secondo tentativo di ITI	256
A inizio della profilassi con aPCC	1,7
Attuale	5,6

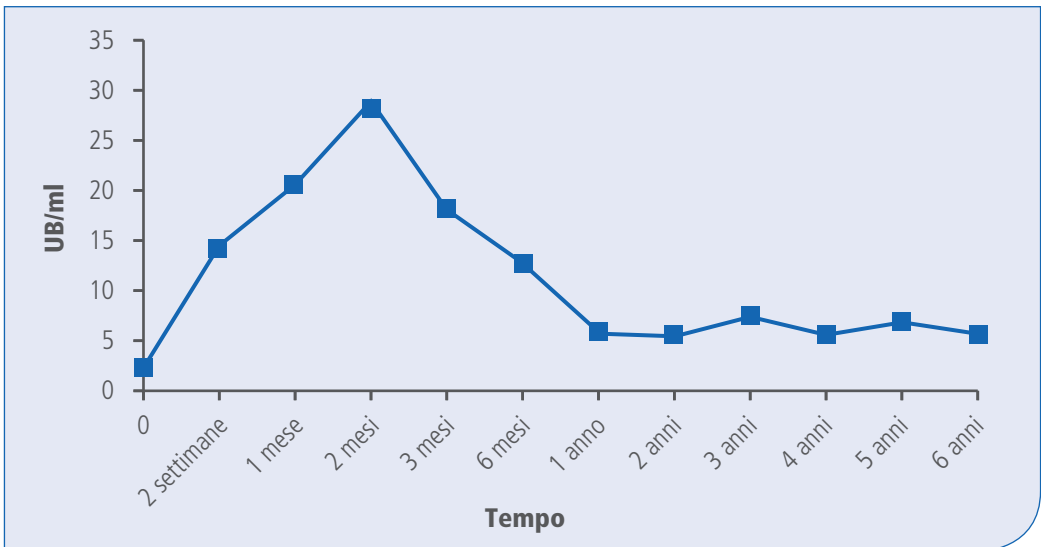
**Tabella 1.** Titolo dell'inibitore nel corso della storia clinica del paziente

## GESTIONE TERAPEUTICA SUCCESSIVA ALLA COMPARSA D'INIBITORE

- All'età di 4,5 anni viene intrapreso un primo tentativo di induzione di immunotolleranza (ITI) utilizzando lo stesso rFVIII a una dose giornaliera di 100 UI/kg. Tale tentativo viene sospeso per mancata eradicazione dell'inibitore dopo 18 mesi di trattamento ininterrotto.
- I successivi episodi emorragici vengono gestiti utilizzando FVII attivato ricombinante (rFVIIa) secondo un classico schema di trattamento con boli di 90 µg/kg ogni 2-4 ore fino a completa scomparsa della sintomatologia clinica.
- All'età di 9 anni viene intrapreso un secondo tentativo di ITI impiegando il rFVIII già precedentemente utilizzato, ma di seconda generazione, alla dose giornaliera iniziale di 100 UI/kg, che viene tuttavia incrementata a 180 UI/kg per il riscontro di un notevole aumento del livello di inibitore.

- Anche tale tentativo dà esito negativo e viene concluso dopo 20 mesi di trattamento ininterrotto (7 mesi dall'introduzione dello schema a dose più elevata).
- In questo periodo il paziente presenta diverse articolazioni bersaglio e gli episodi emorragici acuti vengono gestiti mediante l'uso di rFVIIa secondo lo schema ad alta dose, con un primo bolo di 270 µg/kg seguito, in caso di mancata o parziale risposta al trattamento, da boli di 90 µg/kg ogni 3-4 ore dopo 6 ore dalla prima infusione.
- Tale strategia non risulta sempre sufficientemente efficace e all'età di 15 anni il paziente manifesta una nuova articolazione bersaglio (ginocchio destro), a carico della quale si verificano 6 ematridi nell'arco di 2 mesi. Il paziente non è in grado di deambulare, nonostante trattamento fisioterapico intensivo.
- Viene, quindi, intrapresa profilassi con concentrato di complesso protrombinico attivato (aPCC) alla dose di 70 U/kg 3 volte alla settimana.

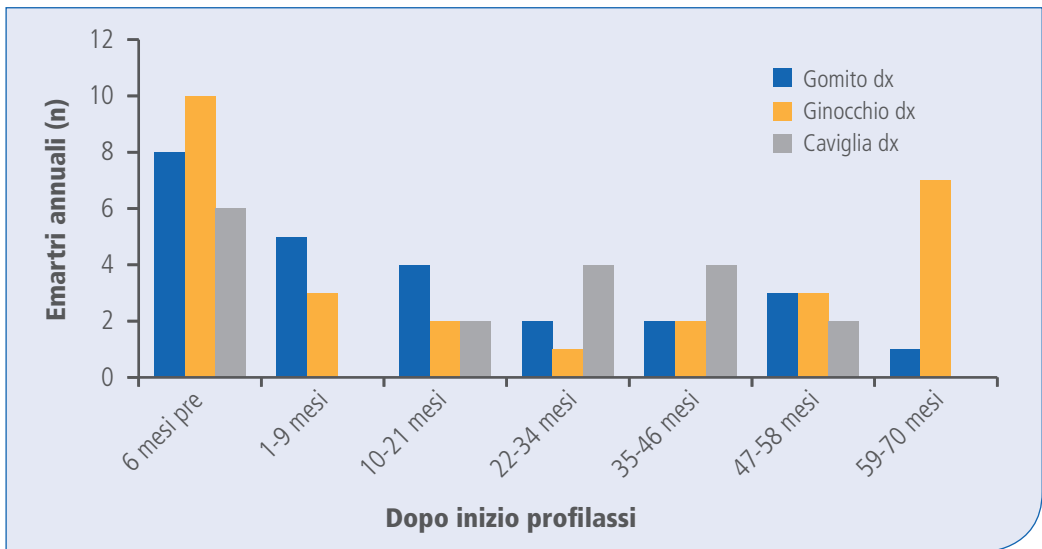
**Figura 1.** Titolo dell'inibitore nel corso della profilassi con aPCC



- Il numero degli episodi emorragici acuti a carico del ginocchio e della caviglia destri si riduce drasticamente e, dopo 2 ulteriori mesi di fisioterapia, il paziente è nuovamente in grado di deambulare e di riprendere la normale frequenza scolastica. La Figura 1 riporta il titolo dell'inibitore osservato nel corso del trattamento di profilassi con aPCC. Un iniziale aumento del livello di inibitore è stato seguito da una sostanziale stabilizzazione a livelli lievemente >5 UB/ml.

La Figura 2 riporta il numero e la sede degli ematridi manifestatisi nel corso dei successivi anni di profilassi con aPCC a dose variabile da 70 a 85 U/kg con frequenza a giorni alterni o trisettimanale. In particolare, la frequenza degli ematridi del ginocchio destro, principale articolazione bersaglio prima di intraprendere il regime di profilassi, si è ridotta del 70% nel corso dei primi 9 mesi di trattamento, quella degli ematridi del gomito destro del 38% e, nello stesso periodo, non si sono verificati episodi a carico della caviglia destra.

- Nei 4 anni seguenti i primi 9 mesi di trattamento l'annual bleeding rate (ABR) complessivo degli ematridi in queste articolazioni è stato rispettivamente pari a 8, 7, 8 e 8.
- La gestione degli episodi emorragici acuti ha richiesto infusioni a domanda di aPCC con una mediana di 2 (range 1-4). Un solo episodio di ematrito post-traumatico del ginocchio destro ha richiesto 7 infusioni aggiuntive al dosaggio di 85 U/kg ogni 12 ore. Tale episodio ha indotto una successiva maggiore frequenza di episodi emorragici acuti a carico di questa articolazione che, attualmente, si configura nuovamente come la principale articolazione bersaglio.
- Nel complesso, le condizioni ortopediche del paziente sono nettamente migliorate, con un sostanziale miglioramento anche della qualità della vita. La profilassi con aPCC è tuttora in corso al dosaggio di 85 U/kg 3 volte alla settimana.

**Figura 2.** Numero e sede degli ematriti verificatisi in corso di profilassi con aPCC

## DISCUSSIONE

La presenza di alloanticorpi inibitori del FVIII di tipo HR rende del tutto inefficace il trattamento sostitutivo a domanda e in regime di profilassi. Ciò comporta una difficile gestione degli episodi emorragici<sup>[1]</sup> e determina un più elevato rischio di morbilità, mortalità, disabilità e complicanze ortopediche, oltre a una notevole compromissione della qualità della vita<sup>[2-4]</sup>. Nella gestione di tali pazienti il principale obiettivo è quindi rappresentato dall'ITI, volta a eradicare l'inibitore, reintrodurre il trattamento sostitutivo con FVIII, intraprendere regimi di profilassi e prevenire l'insorgenza di gravi complicanze da artropatia cronica<sup>[5-8]</sup>. Tuttavia, solo 1/3 circa dei pazienti HR risponde efficacemente al trattamento<sup>[9]</sup> e un consistente numero di pazienti con inibitore HR persistente richiede l'uso a lungo termine di agenti bypassanti. Entrambi gli agenti bypassanti attualmente disponibili, l'aPCC a derivazione plasmatica (Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity, FEIBA<sup>®</sup>, Baxalta, Deerfield, IL, USA) e il rFVIIa (eptacog alfa attivato, NovoSeven<sup>®</sup>, Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Danimarca), pur non consentendo lo svolgersi del normale processo emostatico, inducono la generazione di trombina sulla superficie delle piastrine<sup>[10,11]</sup> e assicurano un'efficace gestione degli episodi emorragici acuti, specie se utilizzati precocemente al primo insorgere dei segni clinici di emorragia<sup>[12,13]</sup>. Tuttavia, non sono altrettanto efficaci quanto il trattamento sostitutivo con FVIII e, pertanto, vengono sempre più utilizzati in regimi di profilassi, il cui scopo principale è limitare la comparsa di articolazioni bersaglio e prevenire la rapida progressione dell'artropatia cronica. L'esperienza d'uso di aPCC in profilassi è stata riportata per la prima volta nel 2003 da Hilgartner e coll.<sup>[14]</sup>. Successivamente sono stati descritti altri casi<sup>[15,16]</sup> e due studi randomizzati hanno confermato l'efficacia di tale trattamento nel ridurre la frequenza emorragica e migliorare la qualità della vita<sup>[17-20]</sup>. Uno studio crossover, randomizzato, ha dimostrato l'efficacia di FEIBA<sup>®</sup> a dosi di 85 U/kg 3 volte alla settimana nel ridurre del 61% gli episodi di emartro e del 72% gli ematriti in articolazioni bersaglio nel corso di 6 mesi di trattamento<sup>[17]</sup>, con un significativo miglioramento della qualità della vita<sup>[18]</sup>. Un secondo studio randomizzato, a gruppi paralleli, ha confermato una significativa riduzione del numero di episodi emorragici (72,5%) tra pazienti trattati per un anno a domanda o con un regime di profilassi alla dose di 85±15 U/kg a giorni alterni<sup>[19]</sup>, determinando un significativo miglioramento dell'entità del dolore cronico e di parametri di qualità della vita<sup>[20]</sup>.

I risultati ottenuti nella gestione di questo paziente confermano quanto osservato negli studi osservazionali e randomizzati. In particolare, confermano che la profilassi con aPCC può indurre una riduzione della frequenza di episodi di emartro in articolazioni bersaglio del 70% circa, pur non consentendo, almeno in questo caso, di ridurre a 0 l'ABR e di impedire la progressione dell'artropatia cronica. Il netto miglioramento delle condizioni ortopediche e della qualità della vita suggerisce, tuttavia, di proseguire il trattamento almeno fino a quando persista un ABR >2-3. Dimostrano, inoltre, come l'utilizzo a lungo termine di aPCC non comporti un rischio significativo di risposta anamnestica al FVIII contenuto in tracce nel concentrato.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Teitel J, Bertorp E, Collins P et al. A systematic approach to controlling problem bleeds in patients with severe congenital haemophilia A and high-titre inhibitors. *Haemophilia* 2007;13:256-63
2. Darby SC, Keeling DM, Spooner RJ et al. The incidence of factor VIII and factor IX inhibitors in the hemophilia population of the UK and their effect on subsequent mortality, 1977-99. *J Thromb Haemost* 2004;2:1047-54
3. Gringeri A, Mantovani LG, Scalone L et al. Cost of care and quality of life for patients with hemophilia complicated by inhibitors: the COCIS Study Group. *Blood* 2003;102:2358-63
4. Morfini M, Haya S, Tagariello G et al. European study on orthopaedic status of haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia* 2007;13:606-12
5. DiMichele DM, Hoots WK, Pipe SW et al. International workshop on immune tolerance induction: consensus recommendations. *Haemophilia* 2007;13(Suppl.1):1-22
6. Astermark J, Morado M, Rocino A et al. Current European practice in immune tolerance induction therapy in patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia* 2006;12:363-71
7. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* 2013;19:e1-47
8. Rocino A, Coppola A, Franchini M et al. Principles of treatment and update of recommendations for the management of haemophilia and congenital bleeding disorders in Italy. *Blood Transfus* 2014;12:575-98
9. Coppola A, Di Minno MN, Santagostino E. Optimizing management of immune tolerance induction in patients with severe haemophilia A and inhibitors: towards evidence-based approaches. *Br J Haematol* 2010;150:515-28
10. Hoffman M, Dargaud Y. Mechanisms and monitoring of bypassing agent therapy. *J Thromb Haemost* 2012;10:1478-85
11. Mehta R, Parameswaran R, Shapiro AD. An overview of the history, clinical practice concerns, comparative studies and strategies to optimize therapy of bypassing agents. *Haemophilia* 2006;12(Suppl.6):54-61
12. Franchini M, Coppola A, Tagliaferri A, Lippi G. FEIBA versus NovoSeven in hemophilia patients with inhibitors. *Semin Thromb Hemost* 2013;39:772-8
13. Bertorp E. Importance of rapid bleeding control in haemophilia complicated by inhibitors. *Haemophilia* 2011;17:11-6
14. Hilgartner MW, Makipernaa A, Dimichele DM. Long-term FEIBA prophylaxis does not prevent progression of existing joint disease. *Haemophilia* 2003;9:261-8
15. Valentino LA. Assessing the benefits of FEIBA prophylaxis in haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia* 2010;16:263-71
16. Escuriola-Ettingshausen CE, Kreuz W. Early long-term FEIBA prophylaxis in haemophilia A patients with inhibitor after failing immune tolerance induction: A prospective clinical case series. *Haemophilia* 2010;16:90-100
17. Leissinger C, Gringeri A, Antmen B et al. Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors. *N Engl J Med* 2011;365:1684-92
18. Gringeri A, Leissinger C, Cortesi PA et al. Health-related quality of life in patients with haemophilia and inhibitors on prophylaxis with anti-inhibitor complex concentrate: results from the Pro-FEIBA study. *Haemophilia* 2013;19:736-43
19. Antunes SV, Tangada S, Stasyshyn O et al. Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors. *Haemophilia* 2014;20:65-72
20. Stasyshyn O, Antunes S, Mamonov V et al. Prophylaxis with anti-inhibitor coagulant complex improves health-related quality of life in haemophilia patients with inhibitors: results from FEIBA NF Prophylaxis Study. *Haemophilia* 2014;20:644-50

# ...si può fare!

Chiara Biasoli

Centro Emofilia Cesena - Medicina Trasfusionale, Ospedale "M. Bufalini" Cesena, Azienda AUSL Romagna

## DATI DEL PAZIENTE

Maschio di 17 anni.

## ANAMNESI PATOLOGICA REMOTA, PROSSIMA ED ESAME OBIETTIVO

- Anamnesi famigliare: nessuna patologia importante.
- Il paziente, primo figlio, gode di ottima salute fino all'età di 8 mesi.
- Quando ha iniziato a gattonare comparsa di una strana tumefazione al ginocchio sinistro.
- Poiché, oltre al gonfiore e all'impotenza funzionale, il pianto del bimbo era ininterrotto, i genitori si recano immediatamente al Pronto Soccorso: da qui il bambino viene ricoverato in Pediatria.

## ESAMI DI LABORATORIO E INDAGINI STRUMENTALI

- Dopo circa 3 giorni sorge il dubbio di possibile emofilia, si effettuano pertanto diversi controlli: l'ecografia del ginocchio sinistro descrive marcato versamento a ecostruttura anecogena recesso sottoquadrilaterale; INR 1,25; aPTT ratio 3. Si contatta il Centro Emostasi di un altro ospedale e si inviano campioni per eseguire indagini di coagulazione.

## CONCLUSIONI DIAGNOSTICHE, TERAPIA E DECORSO CLINICO

- Viene posta diagnosi di emofilia A grave, dosaggio di Fattore VIII (FVIII) <1%.
- In concomitanza a grave anemia (Hb 5,4 g/dl) il bambino viene trasfuso con emazie concentrate e trasferito presso altro ospedale sede di Centro Emofilia.
- Presso il Centro viene iniziato trattamento con concentrato di FVIII ricombinante di prima generazione (octocog alfa), si esegue intervento di posizionamento di catetere venoso centrale tipo Broviac e il piccolo paziente viene dimesso in regime di profilassi.
- Dopo circa 24 giorni di esposizione si assiste a sviluppo di inibitore ad alto titolo (titolo max 24 UB). Da questo momento il paziente è seguito dal Centro di Cesena.
- Alla diagnosi di inibitore viene sospesa immediatamente la terapia con concentrato di FVIII e avviato trattamento per recidiva di ematoma al ginocchio sinistro con eptacog alfa attivato "on demand" 90 µg/kg ogni 2-3 ore.
- Dopo circa 50 giorni il dosaggio di inibitore è <5 UB pertanto si avvia octocog alfa 100 UI/die.
- Nel frattempo diagnosi genetica: inversione 22, madre carrier, nonna materna no.
- Dopo pochi mesi, nonostante una rapida negativizzazione del titolo di inibitore, la recovery è <50% e, a distanza di un anno circa, si assiste a una risalita del titolo a circa 10 UB.
- In corrispondenza della risalita del titolo mediamente 1 ematoma ogni 15 giorni (solito ginocchio, ormai target joint) e vari ematomi muscolari più o meno importanti.
- A distanza di circa 15 mesi dall'inizio di questa induzione di immunotolleranza (ITI), partendo da un titolo di inibitore di 8 UB, si inizia ITI con concentrato VIII plasmatico ricco in Willebrand 100 UI/die.
- Si assiste pressoché alla medesima storia clinica precedente: negativizzazione titolo inibitore e no recovery con clinica emorragica assente, risalita titolo associata a manifestazioni cliniche senza nessun motivo apparente (infezioni intercorrenti, vaccinazioni, interventi ecc.). La famiglia è provata e il catetere è utilizzabile ancora per poco tempo.
- Dopo circa un anno dall'inizio di questa ITI di salvataggio si decide di sospendere, confezionare fistola artero-venosa (FAV) e utilizzare eptacog alfa attivato "on demand".
- Nonostante il buon esito dell'intervento di confezionamento della FAV, per cui l'accesso venoso non è particolarmente difficoltoso, e la risposta clinica positiva alla somministrazione di FVII attivato in occasione di eventi emorragici, dopo circa 2 anni di ematomi,



eventi muscolari, lesioni mucose con necessità di ricovero ospedaliero e terapie riabilitative la famiglia e il bimbo sono veramente “in crisi”.

- Data l'elevata compliance dei genitori e il fatto che la terapia “on demand” con concentrato di complesso protrombinico attivato (aPCC, FEIBA<sup>®</sup>, Baxalta, Deerfield, IL, USA) dava buonissimi risultati di efficacia alla prima infusione – almeno nel 30-40% dei casi era sufficiente una sola infusione per trattare un episodio e si poteva pensare di arruolare il bimbo nello studio internazionale PROFIT – propongo di iniziare un trattamento “on demand” con aPCC per assicurarmi dell'efficacia nel caso specifico. Sicuramente l'aver già utilizzato concentrato plasmaderivato e la disponibilità da parte dei genitori di somministrare volumi d'infusione diversi da quelli soliti e ridotti dei ricombinanti ha giocato un ruolo favorevole nella scelta di tale opzione.
- Il bimbo viene arruolato nello studio Pro-FEIBA. Nei 3 mesi precedenti l'arruolamento il piccolo paziente aveva avuto almeno 10 eventi, di cui 6 emartri.
- All'arruolamento il bimbo rientra nel gruppo in profilassi, con infusione per 3 volte alla settimana di circa 90 U/kg. Lo studio Pro-FEIBA è infatti stato condotto secondo un disegno crossover, dove sono stati randomizzati pazienti con inibitori ad alto titolo a ricevere terapia profilattica aPCC  $85 \pm 15$  U/kg per 3 giorni non consecutivi alla settimana oppure “on demand” per 6 mesi.
- Nei 26 pazienti che hanno completato entrambi i trattamenti vi è stata una riduzione di tutti i sanguinamenti pari al 62% e degli emartri nel gruppo in profilassi rispetto al braccio “on demand” del 61%.
- Il ginocchio del nostro paziente non è certamente dei più sani e purtroppo l'artropatia dopo tanti eventi si era già instaurata, ma sicuramente visite, ricoveri in ospedale, assenza da scuola e dal lavoro per i genitori e qualità della vita sono migliorati.
- Da anni il paziente viene trattato in profilassi con aPCC alla dose di 90 U/kg 3 volte a settimana (in determinati periodi a di alterni). A volte, nonostante questo trattamento, soprattutto nel ginocchio sinistro (in cui sicuramente l'ipertrofia della sinovia gioca un ruolo di cronicità non sempre aggredibile con concentrati della coagulazione), si verificano tumefazioni più o meno dolorose ma certamente invalidanti dovute a emartri, versamenti sierosi o emartri acuti localizzati in altre articolazioni oramai sollecitate (gomito destro e ginocchio destro). Per impegnative sedute riabilitative o ematuria si ricorre all'utilizzo di aPCC “on demand” anche per più giorni consecutivi con i massimi dosaggi giornalieri consentiti. In alcuni momenti si è impiegato il FVII attivato.

## DISCUSSIONE

I pazienti con emofilia e inibitori persistenti hanno alte probabilità di andare incontro ad artropatia invalidante o ad altre emorragie gravi. Anche se l'uso di agenti bypassanti, FVII attivato o aPCC ha migliorato il trattamento dei pazienti con inibitori, purtroppo sappiamo che non sempre questi prodotti sono così efficaci come la terapia sostitutiva con il fattore carente, ma se la terapia profilattica con questi agenti può prevenire anche un solo sanguinamento, allora ben venga.

## BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* 2013;19:e1-47
- Antunes SV, Tangada S, Stasyshyn O et al. Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors. *Haemophilia* 2014;20:65-72
- Hilgartner MW, Knatterud GL. The use of factor eight inhibitor by-passing activity (FEIBA Immuno) product for treatment of bleeding episodes in hemophiliacs with inhibitors. *Blood* 1983;61:36-40
- Leissing C, Gringeri A, Antmen B et al. Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors. *N Engl J Med* 2011;365:1684-92

# Efficacia della profilassi con aPCC nella prevenzione dei sanguinamenti in un bambino con emofilia A grave e inibitore ad alto titolo

Ezio Zanon

*Centro Emofilia, Unità Coagulopatie, Azienda Ospedaliera di Padova*

## DATI DEL PAZIENTE

Bambino di 4 anni.

## ANAMNESI PATOLOGICA REMOTA, PROSSIMA ED ESAME OBIETTIVO

- Anamnesi familiare: negativa per patologie emorragiche di natura congenita.
- Un bambino di 3 mesi viene inviato alla nostra osservazione per shock emorragico, per il quale viene ricoverato in Terapia Intensiva Pediatrica (Hb all'ingresso 3,9 g/dl). Agli esami ematochimici si riscontra un quadro compatibile con emofilia A grave (PT-INR 1,02; PTT ratio 3,3; Fattore VIII [FVIII] <1%).

## ESAMI DI LABORATORIO E INDAGINI STRUMENTALI

- Si effettuano indagini genetiche, che evidenziano la presenza di un'inversione dell'introne 22 del gene del FVIII.

## CONCLUSIONI DIAGNOSTICHE, TERAPIA E DECORSO CLINICO

- Si conferma il sospetto diagnostico di emofilia A grave.
- Si avvia trattamento con FVIII plasmatico "on demand".
- Nei mesi successivi il bambino presenta alcuni ematomi muscolari, trattati con infusione di FVIII. Dopo la nona infusione del fattore, all'età di 8 mesi, agli esami ematochimici si riscontra la presenza di inibitore ad alto titolo, pari a 18,8 UB.
- Il piccolo paziente viene quindi posto in terapia con complesso protrombinico attivato (aPCC, FEIBA<sup>®</sup>, Baxalta, Deerfield, IL, USA) "on demand".
- Nei sei mesi successivi il bambino presenta 10 episodi di sanguinamento: 6 ematomi muscolo-cutanei, 2 ematomi al polso sinistro e 2 al gomito sinistro, per i quali è trattato complessivamente con 21 infusioni di aPCC da 1000 UI.
- Si decide quindi di iniziare terapia profilattica con aPCC, per la quale è necessario posizionare un catetere venoso centrale (CVC): dopo approfondite valutazioni e in accordo con i genitori, si opta per un CVC tipo Port-a-cath.
- Per il posizionamento dello stesso è stata necessaria la somministrazione preventiva di 100 UI di aPCC, ripetuta ogni 12 ore dopo l'intervento e nei tre giorni successivi. Al 4° e 5° giorno si sono somministrate 100 UI nelle 24 ore. Il decorso operatorio e post-operatorio risultava regolare.
- Per il piccolo paziente viene quindi avviata terapia di profilassi con aPCC (85-100 UI/kg 3 volte a settimana).
- Il bambino vive in comunità ma, grazie alle infermiere del Servizio "Home Clinical Assistance", è stato possibile addestrare la madre e alcune operatrici della comunità a effettuare l'infusione correttamente.
- Nei due anni successivi di terapia con aPCC in profilassi il bambino accusa 11 episodi emorragici: 9 ematomi muscolo-cutanei (braccio sinistro, anca destra, avambraccio destro, mano sinistra, coscia sinistra) e 2 ematomi (ginocchio destro, gomito destro). La qualità di vita risulta elevata durante tutto il periodo di osservazione in profilassi.
- Recentemente il bambino è stato sottoposto a un regime di immunotolleranza con successo.

## DISCUSSIONE

Oggi giorno la complicità più temibile nei pazienti con emofilia A in corso di trattamento con FVIII, sia plasmatico sia ricombinante, è rappresentata dalla comparsa dell'inibitore (anticorpi-antiFVIII), distinto in "a basso titolo" se <5 UB e "ad alto titolo" quando >5 UB.

Approssimativamente l'inibitore si sviluppa nel 25-30% dei bambini esposti per la prima volta al trattamento sostitutivo (PUP) e solitamente entro le prime 20-50 infusioni.

Il paziente con inibitore presenta morbilità e mortalità maggiori, una superiore disabilità cronica da artropatia e una ridotta qualità di vita.

Inoltre nei pazienti con inibitori ad alto titolo non è più possibile utilizzare il FVIII come terapia sostitutiva, ma devono essere impiegati agenti bypassanti: in commercio sono disponibili il FVII ricombinante e il complesso protrombinico attivato.

Gli agenti bypassanti presentano una diversa emivita e un differente meccanismo di azione, inoltre non sono parimenti efficaci nel trattamento degli episodi emorragici, pertanto è necessario individuare correttamente l'agente più consono al paziente.

Da ricordare inoltre come nel paziente con inibitore il trattamento "on demand" con agenti bypassanti per la risoluzione degli episodi emorragici risulti problematico stante la non concordanza di risposta in una percentuale significativa di pazienti.

Il trattamento in profilassi è risultato invece efficace nella riduzione degli episodi emorragici totali e del numero di emartri.

Recentemente negli studi Pro-FEIBA e PROOF l'aPCC (FEIBA®) è stato utilizzato in profilassi alla posologia di 85 U/kg 3 volte a settimana in giorni non consecutivi, determinando una riduzione del numero di sanguinamenti totali rispettivamente del 62% e del 72% e del 72-73% nelle articolazioni bersaglio.

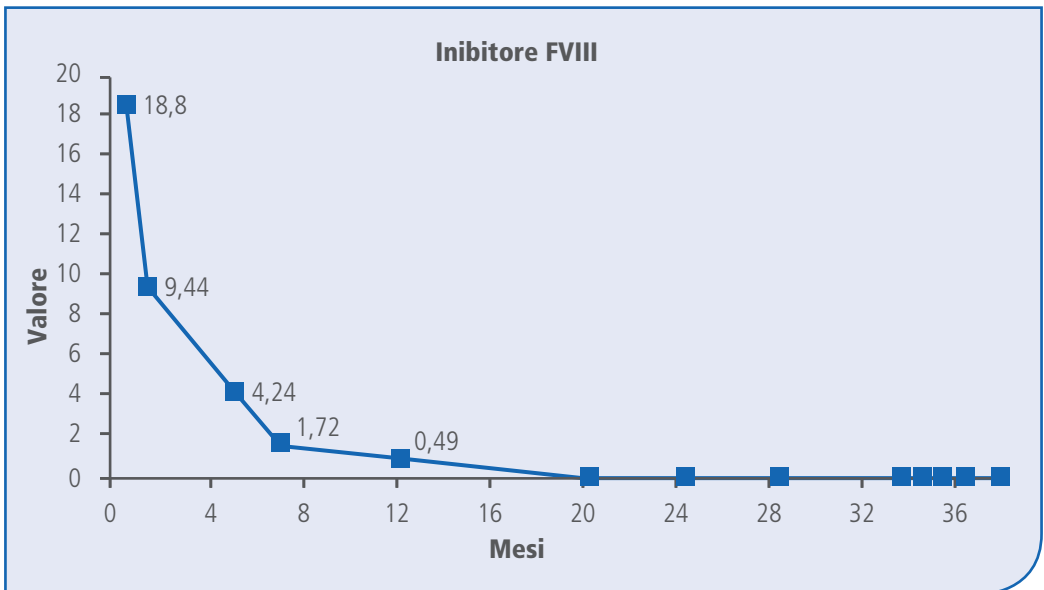
In Italia le linee guida sul trattamento dell'emofilia consigliano, nei bambini con inibitore sviluppato in seguito all'uso di un concentrato ricombinante, di utilizzare in prima battuta il rFVIIa. Quest'ultimo sarebbe inoltre da preferirsi (a meno che tale farmaco risulti clinicamente inefficace) allo scopo di evitare il rischio di risposta anamnesticca (descritto per l'aPCC a causa della presenza di tracce di FVIII) e favorire, così, l'inizio dell'induzione di immunotolleranza in presenza di bassi titoli di inibitore.

Nel caso in esame l'inibitore era stato sviluppato con l'utilizzo di un concentrato plasmatico, da cui la scelta di ricorrere in prima battuta ad aPCC.

Come dimostrato nella Figura 1, nella quale è riportato l'andamento del titolo dell'inibitore durante il trattamento con aPCC nel caso clinico descritto, non abbiamo rilevato alcuna risposta anamnesticca. Il titolo dell'inibitore si è negativizzato in 12 mesi.

Non vi sono studi significativi in letteratura che diano informazioni esaustive sulla risposta anamnesticca quando si usa aPCC; tale tipo di risposta andrebbe realmente indagata ai fini di determinare in quali e in quanti pazienti si verifichi realmente.

**Figura 1.** Andamento del titolo dell'inibitore durante il trattamento con aPCC



Relativamente all'efficacia del trattamento in profilassi, non vi sono dubbi che tale procedura abbia determinato una riduzione del numero dei sanguinamenti totali e articolari (Tabella 1).

	Totale episodi di sanguinamento/anno	Numero ematriti/anno
Durante terapia "on demand"	18,8	3,7
Durante terapia profilattica	5,4	1,0

**Tabella 1.** Numero di episodi rapportati all'anno durante il trattamento con aPCC "on demand" e in profilassi

Anche la qualità di vita è migliorata non essendo state riportate limitazioni alle attività quotidiane e di gioco durante il trattamento. In conclusione, l'esperienza qui descritta dimostra l'efficacia di utilizzo di aPCC in profilassi anche in un bambino (popolazione pediatrica) con emofilia e inibitore ad alto titolo.

### BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- Antunes SV, Tangada S, Stasyshyn O et al. Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors. *Haemophilia* 2014;20:65-72
- Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM et al. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) Study. *Blood* 2007;109:546-51
- Collins PW, Chalmers E, Hart DP et al. Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in 56 congenital haemophilia: (4th edition). UK Haemophilia Centre Doctors Organization. *Br J Haematol* 2013;160:153-70
- Franchini M, Coppola A, Rocino A et al. Systematic review of the role of FVIII concentrates in inhibitor development in previously untreated patients with severe hemophilia A: a 2013 update. *Semin Thromb Hemost* 2013;39:752-66
- Gringeri A, Leissinger C, Cortesi PA et al. Health-related quality of life in patients with haemophilia and inhibitors on prophylaxis with anti-inhibitor complex concentrate: results from the Pro-FEIBA study. *Haemophilia* 2013;19:736-43
- Iorio A, Halimeh S, Holzhauser S et al. Rate of inhibitor development in previously untreated hemophilia A patients treated with plasma-derived or recombinant factor VIII concentrates: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2010;8:1256-65
- Leissinger C, Gringeri A, Antmen B et al. Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors. *N Engl J Med* 2011;365:1684-92
- Negrier C, Gomperts ED, Oldenburg J. The history of FEIBA: a lifetime of success in the treatment of hemophilia complicated by an inhibitor. *Haemophilia* 2006;12(Suppl.5):4-13
- Rocino A, Coppola A, Franchini M et al. Principles of treatment and update of recommendations for the management of haemophilia and congenital bleeding disorders in Italy. *Blood Transfus* 2014;12:575-98
- Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* 2013;19:e1-47
- Wight J, Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. *Haemophilia* 2003;9:418-35

# Gestione di un paziente emofilico A grave con inibitore attraverso il complesso protrombinico attivato

Fabio Gagliano

Centro Regionale di riferimento "Emostasi e Trombosi in età Pediatrica", Ospedale dei Bambini "G. di Cristina", Palermo

## DATI DEL PAZIENTE

Maschio di 10 anni.

## ANAMNESI PATOLOGICA REMOTA, PROSSIMA ED ESAME OBIETTIVO

- Anamnesi familiare: gentilizio positivo nella famiglia materna per malattie emorragiche congenite.
- Luglio 2005: un neonato di 3 giorni di vita viene ricoverato presso la nostra U.O. per ematoma alla coscia sinistra.

## ESAMI DI LABORATORIO E INDAGINI STRUMENTALI:

- Il piccolo viene sottoposto a ecotomografia (ETG) muscolare e si effettuano gli esami di routine compreso lo screening coagulativo di primo livello, che evidenzia un notevole allungamento del PTT. Di seguito si esegue il dosaggio dei fattori della coagulazione relativi al PTT.

## CONCLUSIONI DIAGNOSTICHE, TERAPIA E DECORSO CLINICO

- Viene posta diagnosi di emofilia A grave con i seguenti parametri: Fattore VIII (FVIII) <0,9%, inversione introne 22.
- Si avvia terapia "on demand" con rFVIII.
- Nel novembre 2006 dosaggio di inibitore FVIII 18 UB (High Responder), pertanto si prescrive rFVIIa "on demand".
- Tra febbraio 2007 e aprile 2008 tre episodi di sanguinamento intracranico traumatico, tutti trattati con successo con rFVIIa.
- La terapia "on demand" con rFVIIa viene mantenuta nel tentativo di ridurre il titolo di inibitore nell'ottica di una induzione di immunotolleranza (ITI), che viene avviata a ottobre 2008 con rFVIII (33 UI/kg ogni 24 ore), quando il titolo di inibitore era pari a 10 UB.
- Questo primo ciclo di ITI fallisce, ma viene seguito da altri due cicli, nei quali il regime di ITI è portato a 100 UI/kg sempre con rFVIII. Purtroppo il paziente sviluppa una grave dermatite allergica a vari allergeni estranei alla terapia e va incontro a diversi episodi emorragici spontanei di natura traumatica.
- Il completamento dei cicli viene compromesso da notevoli difficoltà nel reperire l'accesso venoso e da complicazioni legate al posizionamento del catetere venoso centrale (CVC), precisamente infezioni e ostruzioni ricorrenti.
- Viene anche tentato un ciclo di immunomodulazione, senza successo. Per tale motivo, nel corso del 2012, in previsione di intraprendere una nuova ITI con FVIII plasmaderivato, in accordo con i genitori, si effettua il posizionamento di un PICC (catetere venoso centrale a inserzione periferica) con inserzione nel braccio destro.
- Il paziente inizia quindi un ciclo di terapia con rFVIIa per ridurre l'inibitore, che al momento del posizionamento del PICC era >70 UB. Tale dispositivo è stato ben tollerato dal paziente, fino al momento in cui il titolo di inibitore ha raggiunto un valore di 5 UB, andando però incontro dopo breve tempo a ostruzione e infezione.
- La facilità di gestione di questo tipo di catetere periferico, che anche in caso di comparsa di complicanze può essere immediatamente rimosso, ha suggerito di posizionarne uno nuovo per avviare l'ITI. Malauguratamente, nell'ultimo tentativo di posizionamento del PICC (gennaio 2013), nonostante la somministrazione in profilassi chirurgica di FVIIa, si è determinata una grave emorragia: il paziente è stato ricoverato e sottoposto a trasfusione di emazie concentrate e a terapia con complesso protrombinico attivato. In seguito a tale evento il dosaggio dell'inibitore ha avuto un'impennata, raggiungendo un picco di 180 UB.
- Riscontro di deficit motorio delle ultime tre dita della mano destra: un esame ETG ha evidenziato un ematoma a livello del braccio destro comprimente il nervo mediano. La sofferenza neurologica è stata confermata anche dall'esame elettromiografico. Il

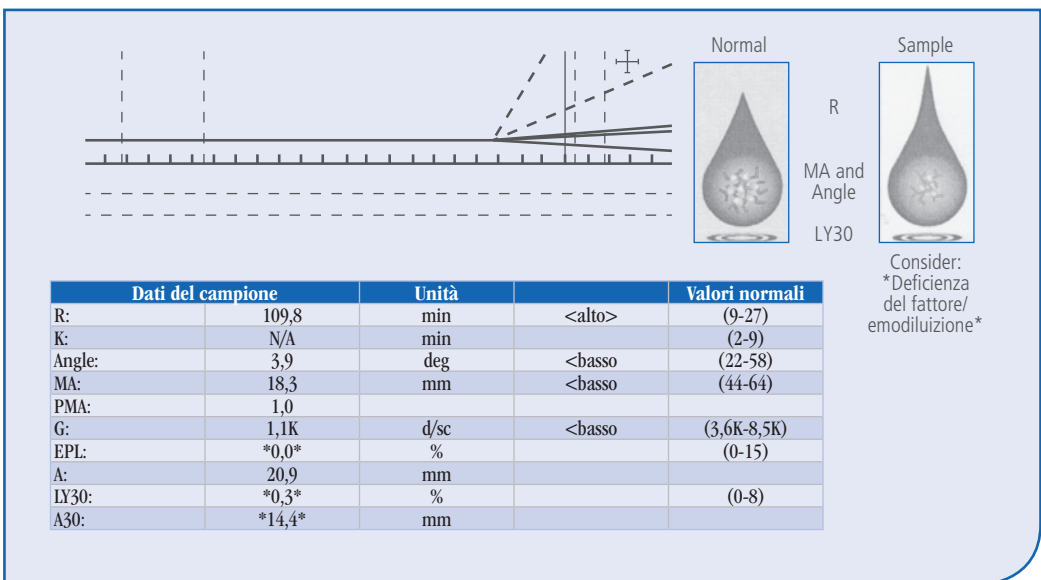
paziente è stato quindi sottoposto a decompressione del nervo tramite svuotamento dell'ematoma. Tale intervento ha migliorato la motilità delle dita della mano destra, sebbene la motilità del secondo dito appaia ancora parzialmente compromessa.

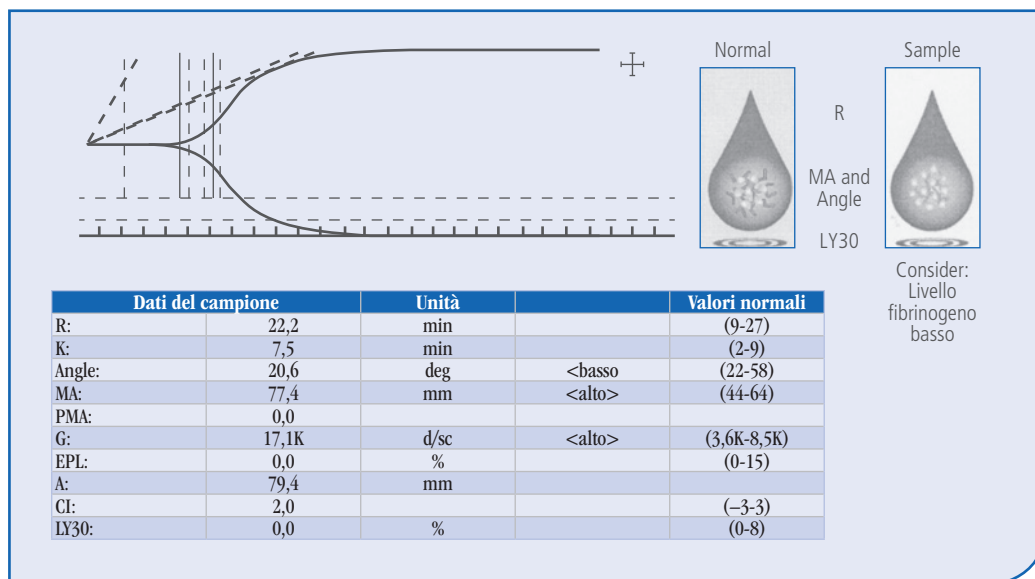
- In relazione a questi incidenti, i genitori si sono rifiutati di continuare l'ITI e il paziente ha iniziato una profilassi con complesso protrombinico attivato, utilizzando solo vene periferiche, con posologia di 35 UI/kg 3 volte a settimana.
- Tale regime non si è tuttavia dimostrato sufficiente a contenere gli episodi emorragici, per cui dopo due mesi la posologia viene aumentata a 77 UI/kg 3 volte a settimana, con scomparsa degli episodi emorragici spontanei.
- Si effettua una valutazione dello stato delle vene interessate dall'inserimento del PICC tramite ecocolor Doppler. Mentre la vena brachiale era indenne, la succlavia appariva trombizzata. Dopo vari controlli ecografici e un'angiografia, si conclude per la presenza di reperti riferiti a eventi trombotici progressi a livello delle vene succlavie destra e sinistra, della cava superiore e parzialmente delle giugulari. Sebbene il PICC fosse stato posizionato a destra, i precedenti CVC avevano interessato anche i vasi di sinistra.
- Il paziente è sottoposto a screening trombofilico: FII, FV Leiden, MTHFR, PAI-1, AT III, proteina S, proteina C, LAC e autoanticorpi nella norma.
- Si effettua poi la valutazione di un possibile stato di ipercoagulabilità.
- Tromboelastografia (TEG) post-infusione di complesso protrombinico attivato 35 UI/kg (Figura 1): permane uno stato di ipocoagulabilità che si accorda con il riscontro clinico di frequenti emorragie.
- TEG post-infusione di complesso protrombinico attivato 77 UI/kg (Figura 2): si evidenzia uno stato normocoagulante in accordo con il rilevamento clinico di notevole riduzione del numero e della gravità delle emorragie.
- Con questo trattamento il paziente compie regolarmente riabilitazione fisioterapica, gli eventi emorragici sono inferiori a 1/mese e non vi sono segni di malattia tromboembolica a un anno di distanza dall'ultimo riscontro strumentale.

## DISCUSSIONE

Il caso clinico presentato ha permesso di fare cenno alle problematiche relative alla gestione della profilassi primaria e secondaria, in merito alle quali è doveroso ricordare che, benché condizioni genetiche o acquisite siano state associate a uno sviluppo più facile di inibitori, è ancora oggetto di discussione come identificare i soggetti ad alto rischio di sviluppo di inibitori. Inoltre non è noto se sia possibile individuare preventivamente i pazienti che beneficeranno della ITI e strumenti che permettano di ottimizzare la profilassi su ogni singolo paziente raggiungendo l'esatto schema posologico, così da limitare al minimo gli eventi emorragici e contemporaneamente ridurre la spesa sanitaria relativa all'acquisto di farmaci antiemorragici.

**Figura 1.** TEG post-infusione di complesso protrombinico attivato 35 UI/kg



**Figura 2.** TEG post-infusione di complesso protrombinico attivato 77 UI/kg

Il caso clinico ha permesso inoltre di fare luce su un aspetto forse meno comune nel trattamento dei pazienti: prendendo atto che la trombosi di un CVC sia da considerarsi una complicanza possibile e frequente, l'infusione di FVIII o bypassanti può determinare un aumento dello stato di ipercoagulabilità?

Per rispondere a tale quesito e riuscire a evidenziare un eventuale stato di ipercoagulabilità, nel nostro Centro è stato effettuato un piccolo studio, che ha previsto un primo prelievo per la valutazione a tempo 0 (T0) della concentrazione di FVIII, FIX o, nel caso di un paziente in terapia con bypassante, di FVII, e della coagulazione mediante TEG. Immediatamente dopo è stato somministrato il farmaco alle dosi indicate per ciascun paziente secondo il regime di profilassi, che prevede una somministrazione di 50-100 UI/kg di Fattore VIII o IX. Dopo mezz'ora (T1) è stato eseguito un nuovo prelievo per un'ulteriore valutazione della concentrazione del fattore e della coagulazione mediante TEG (quest'ultima effettuata su campione di sangue nativo citrato).

Dai dati ottenuti con la TEG e il dosaggio del fattore pre- e post-infusione del farmaco è emerso che la dose necessaria per ogni singolo paziente spesso non è pari a quella somministrata. La valutazione della coagulazione ha infatti evidenziato che nel 73% dei casi la terapia si è dimostrata adeguata a garantire un profilo della coagulazione efficiente tra una somministrazione e l'altra, quindi a T0 i pazienti avevano valori di fattore e TEG entro il range, mentre nel 27% dei casi è stata rilevata una deficienza di fattore, che ha quindi necessitato di una riformulazione della terapia somministrata, non tanto in termini di dose per singola somministrazione, quanto piuttosto di modifica della frequenza delle somministrazioni.

A mezz'ora dalla somministrazione il 36% dei soggetti presentava una coagulazione entro il range, mentre il 64% mostrava un'ipercoagulabilità, a sostegno della tesi che non tutti i pazienti hanno un fabbisogno di fattore ricavabile con metodiche standardizzate.

In conclusione l'uso della TEG può aiutare per la modulazione della terapia più appropriata nell'emofilia grave in associazione alla clinica e all'ecografia articolare periodica?

Noi riteniamo di sì, in particolare se ci si pongono questi obiettivi:

- ottimizzazione dello schema posologico della profilassi nei pazienti emofilici;
- razionalizzazione del trattamento con farmaci antiemorragici e nell'utilizzo degli emoderivati in corso di emorragia;
- integrazione con il laboratorio nella diagnosi precoce di coagulopatia;
- razionalizzazione nell'utilizzo degli emoderivati;
- identificazione del timing adeguato della terapia di prevenzione tromboembolica;
- avere un supporto decisionale nell'esecuzione di anestesia loco-regionale in particolari contesti clinici per i pazienti emofilici.

# Profilassi con concentrato di complesso protrombinico attivato in un paziente con emofilia A e inibitore ad alto titolo

Elisa Bonetti

*UOC di Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona*

## DATI DEL PAZIENTE

Sesso maschile, 22 anni, quintogenito di origine magrebina.

## ANAMNESI PATOLOGICA REMOTA, PROSSIMA ED ESAME OBIETTIVO

- Anamnesi familiare: fratello maggiore affetto da emofilia A grave e due sorelle maggiori portatrici di deficit del Fattore VIII (FVIII).
- Diagnosi di emofilia A grave all'età di 6 mesi effettuata in Marocco.
- Nel Paese d'origine ha eseguito plasma fresco in caso di sanguinamento (segnalati due precedenti ematriti al ginocchio destro e un ematoma muscolare al gastrocnemio destro).
- Dall'età di 8 anni il bambino si trasferisce con la famiglia in Italia e da gennaio 2001 è seguito presso il nostro Centro.
- Da quando in Italia, il paziente è sottoposto a terapia sostitutiva al bisogno con FVIII ricombinante di II generazione.
- Ad aprile 2001 il bambino presenta un ematoma epidurale spinale D1-D2 per cui viene sottoposto a intervento di laminectomia toracica D1-D2 e parziale D3 e assume dosi importanti di FVIII.

## ESAMI DI LABORATORIO E INDAGINI STRUMENTALI

- La ricerca di inibitore anti-FVIII dopo la nona infusione risulta positiva per inibitore ad alto titolo.

## CONCLUSIONI DIAGNOSTICHE, TERAPIA E DECORSO CLINICO

- Si pone diagnosi di presenza di inibitore ad alto titolo (picco storico 73 UB in data 10/7/2002).
- Da giugno 2001 a febbraio 2003 il paziente esegue trattamento di induzione di immunotolleranza (ITI) con FVIII plasmaderivato 90 UI/kg 3 volte alla settimana, previo posizionamento di catetere venoso centrale, senza successo.
- Da febbraio 2003 a febbraio 2010 il paziente segue un trattamento "on demand" con FVII attivato o, in caso di scarsa risposta clinica, con complesso protrombinico attivato. Durante questi 7 anni si segnalano frequenti episodi di emartro, soprattutto a livello di caviglia e ginocchio destri (target joint), oltre ad alcuni episodi di emartro a gomito, spalla e caviglia sinistri, due episodi di rettorragia con shock emorragico nel 2003 e nel 2009 e due episodi di macroematuria (2003 e 2006).
- Dati l'episodio di shock emorragico a dicembre 2009 e due ricoveri ravvicinati a gennaio 2010 per emartro al ginocchio destro, a febbraio 2010 si avvia profilassi con complesso protrombinico attivato (aPCC, FEIBA<sup>®</sup>, Baxalta, Deerfield, IL, USA) 70 UI/kg 3 volte alla settimana, con conseguente innalzamento del titolo dell'inibitore (508 UB in data 11/2/2010).
- Da maggio 2010 le infusioni sono rese più frequenti (a giorni alterni) per il mancato miglioramento clinico, per essere poi riportate nuovamente a 3 volte alla settimana da ottobre 2010.
- Da giugno a luglio 2010 si tenta terapia con 4 dosi settimanali di anticorpo monoclonale anti-CD20 per cercare di eliminare selettivamente i linfociti B responsabili della produzione dell'inibitore, senza purtroppo ottenere modificazioni significative del titolo dell'inibitore stesso (271 UB in data 15/6/2010, 231 UB il 6/7/2010, 191 UB il 7/8/2010 e 215 UB in data 23/9/2010).
- Dal 2011 a oggi la profilassi con aPCC ha permesso di ottenere una riduzione significativa degli eventi emorragici, con miglioramento della qualità di vita e riduzione dei ricoveri e degli accessi urgenti in ospedale. Il paziente presenta tuttavia un'artropatia importante di ginocchio e caviglia destri, con marcia in flessione per impossibilità di estendere completamente la gamba e conseguente ipotrofia dell'arto inferiore destro (per le quali esegue ciclici trattamenti riabilitativi).
- Nonostante la profilassi si segnalano un ricovero per shock emorragico a novembre 2013 per importante rettorragia, uno a gennaio



2015 per un secondo sanguinamento gastroenterico da ulcera duodenale e, recentemente, un nuovo ricovero a giugno 2015 per importante emartro alla spalla sinistra.

## DISCUSSIONE

Il trattamento del paziente emofilo si fonda essenzialmente sull'infusione, per via endovenosa, del fattore della coagulazione carente sia per trattare i sanguinamenti in atto (trattamento "on demand") sia per prevenire l'artropatia emofilica e i sanguinamenti importanti (trattamento di profilassi). La complicanza più temibile del trattamento è lo sviluppo di inibitori, ovvero di alloanticorpi contro il FVIII, riconosciuto come estraneo, che inibiscono, totalmente o in parte, l'attività coagulante. In base al valore, si distinguono inibitori ad alto titolo (>5 BU) e a basso titolo (<5 UB).

Lo sviluppo di inibitore si osserva entro le prime 10-15 infusioni in circa il 25-30% dei bambini esposti per la prima volta al trattamento sostitutivo (PUP). Il rischio di comparsa dell'inibitore cala drasticamente, ma non è mai nullo, anche nei pazienti già trattati precedentemente (PTP). I meccanismi responsabili dell'insorgenza di questa complicanza non sono ancora totalmente conosciuti. Tuttavia, studi condotti nei PUP hanno consentito di identificare diversi fattori di rischio, sia genetici (etnia, mutazioni null nel gene F8, genotipo MHC, polimorfismi nei geni coinvolti nella risposta immunitaria) sia legati alle modalità di trattamento (dosi elevate di FVIII alle prime esposizioni, regime di trattamento, tipo di FVIII utilizzato) che, nell'insieme, indicano un'origine complessa e multifattoriale<sup>[1]</sup>. Se il titolo dell'inibitore è basso il paziente può essere trattato con FVIII a dosi aumentate in modo da neutralizzare l'effetto dell'anticorpo. Se invece il titolo è alto non è più possibile utilizzare il FVIII come terapia sostitutiva, ma devono essere impiegati agenti bypassanti come il FVII ricombinante attivato o l'aPCC, che agiscono a valle del FVIII nella cascata coagulativa e sono in grado di controllare l'80% degli episodi di sanguinamento<sup>[2]</sup>.

Tuttavia l'efficacia degli agenti bypassanti è difficile da predire, non può essere monitorata con esami di laboratorio e non è completamente sovrapponibile a quella della terapia sostitutiva con FVIII. Di conseguenza gli individui con inibitore ad alto titolo presentano un rischio maggiore di sviluppare emorragie gravi e disabilità; in particolare si assiste a una precoce insorgenza di malattia articolare cronica derivante da ripetuti ematriti, che inevitabilmente riduce la qualità di vita.

La profilassi con FVIII in pazienti affetti da emofilia A grave senza inibitore si è ampiamente dimostrata efficace nel prevenire l'artropatia emofilica, migliorando notevolmente la qualità di vita<sup>[3]</sup>. Durante gli ultimi anni diversi studi hanno dimostrato che anche la profilassi con agenti bypassanti nei pazienti con inibitori riduce la morbilità e migliora la qualità di vita<sup>[4-9]</sup>. In particolare, sulla base di trial randomizzati<sup>[5,6]</sup> FEIBA® ha ricevuto l'indicazione per l'impiego in regime di profilassi in pazienti con inibitori. Infatti la somministrazione profilattica di aPCC si è dimostrata più efficace del trattamento "on demand" in termini di riduzione degli episodi di sanguinamento (sanguinamento annuale medio inferiore del 72,5%, con una riduzione di tutti gli episodi di sanguinamento del 62%, dei sanguinamenti articolari del 61% e delle articolazioni target del 72%)<sup>[5]</sup>.

Anche nel nostro paziente il trattamento di profilassi ha permesso di interrompere il circolo vizioso degli ematriti a ginocchio e caviglia destri, rallentando la progressione dell'artropatia (che però è già in fase avanzata) e migliorando notevolmente la qualità di vita (riduzione del dolore, ripresa della normale attività scolastica, ripresa della quotidianità).

Tale periodo di benessere ha però, col tempo, fatto "dimenticare" il vissuto precedente al nostro paziente, il quale, abituatosi a "stare meglio", ha diminuito la compliance alla terapia riducendo le infusioni di aPCC a 1-2 volte alla settimana. Questo potrebbe giustificare i tre recenti ricoveri. Sicuramente il nostro paziente è candidato a tentare una seconda ITI con pdFVII-vWF. Nonostante il ragazzo sia convinto che questa sia la strada migliore, anche in vista di un probabile intervento al ginocchio destro, da tempo rimanda l'inizio di tale trattamento.

## BIBLIOGRAFIA

1. Commissione AICE. Principi di trattamento ed aggiornamento delle raccomandazioni per la terapia sostitutiva delle malattie emorragiche congenite. 2013
2. Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM et al. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA Novoseven Comparative (FENOC) Study. *Blood* 2007;109:546-51
3. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med* 2007;357:535-44
4. Ewing N, Escuriola-Ettingshausen C, Kreuz W. Prophylaxis with FEIBA in paediatric patients with haemophilia A and inhibitors. *Haemophilia* 2015;21:358-64

5. Leissinger C, Gringeri A, Antmen B et al. Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors. *N Engl J Med* 2011;365:1684-92
6. Antunes SV, Tangada S, Stasyshyn O et al. Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimes with FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors. *Haemophilia* 2014;20:65-72
7. Villarrubia R, Oyagüez I, Álvarez-Román MT et al. Cost analysis of prophylaxis with activated prothrombin complex concentrate vs. on-demand therapy with activated factor VII in severe haemophilia A patients with inhibitors, in Spain. *Haemophilia* 2015;21:320-9
8. Valentino LA. Assessing the benefits of FEIBA prophylaxis in haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia* 2010;16:263-71
9. Konkle BA, Ebbesen LS, Erhardtsen E et al. Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors. *J Thromb Haemost* 2007;5:1904-13

# Il concentrato di complesso protrombinico attivato nella gestione di un paziente con emofilia A lieve e inibitore ad alto titolo

Laura Banov, Angelo Claudio Molinari

Centro Regionale di Riferimento per le Malattie Emorragiche, Istituto "Giannina Gaslini", Genova

## DATI DEL PAZIENTE

Sesso maschile, età 63 anni.

## ANAMNESI PATOLOGICA REMOTA, PROSSIMA ED ESAME OBIETTIVO

- Anamnesi familiare positiva per emofilia A lieve (EAL) nel fratello maggiore.
- Diagnosi di EAL con attività residua del Fattore VIII (FVIII) = 6% a 17 anni.
- A 20 anni riceve trattamento "on demand" con crioprecipitato per chirurgia minore (asportazione nodulo tiroideo). Successivi trattamenti con FVIII plasmaderivato all'età di 30 e 32 anni per estrazioni dentarie.
- Nel 2008 (a 56 anni) inizia follow-up presso il nostro Centro: la diagnosi è confermata, viene eseguita ricerca del genotipo, ma senza successo, il paziente risulta non responsivo alla DDAVP e vi è il riscontro di epatite cronica da HCV con genotipo 1a, per la quale si instaura terapia antivirale con interferone e ribavirina, sospesa dopo quattro mesi per mancata clearance del virus. Trattamento sostitutivo con 4000 UI di concentrato ricombinante di FVIII (rFVIII, octocog alfa) per estrazione dentaria.
- Nel settembre 2010 intervento di chirurgia urologica (asportazione calcolo in vescica): trattamento sostitutivo intensivo con 20mila unità di octocog alfa in cinque giorni: esposizione totale al FVIII pari a 22 "exposure days".
- Dopo quattro mesi comparsa di un imponente ematoma dell'avambraccio destro senza anamnesi di trauma per cui riceve trattamento con rFVIII per una settimana.
- Dopo due settimane il paziente, senza anamnesi di trauma o eccessi di attività fisica, presenta dolore intenso ai quadranti inferiori dell'addome e inguine sinistri, con flessione antalgica della coscia sull'addome; un esame TC urgente evidenzia ematoma (50 x 70 x 80 mm) del muscolo ileo psoas sinistro, il quale è aumentato di volume di circa tre volte rispetto al controlaterale: si estende lateralmente sino al margine inferiore del rene e caudalmente fino alla radice della coscia. Il peggioramento del fenotipo emorragico induce il sospetto di anticorpo anti-FVIII.

## ESAMI DI LABORATORIO E INDAGINI STRUMENTALI

- Eseguita miscela aPTT con plasma normale con mancata correzione.
- Il FVIII misurato con metodica a un tempo risulta inferiore allo 0,5%.
- La ricerca dell'inibitore anti-FVIII è stata eseguita secondo il metodo Bethesda/Njimegen<sup>[1]</sup> ed è risultata positiva per inibitore ad alto titolo: 50 UB.

## CONCLUSIONI DIAGNOSTICHE, TERAPIA E DECORSO CLINICO

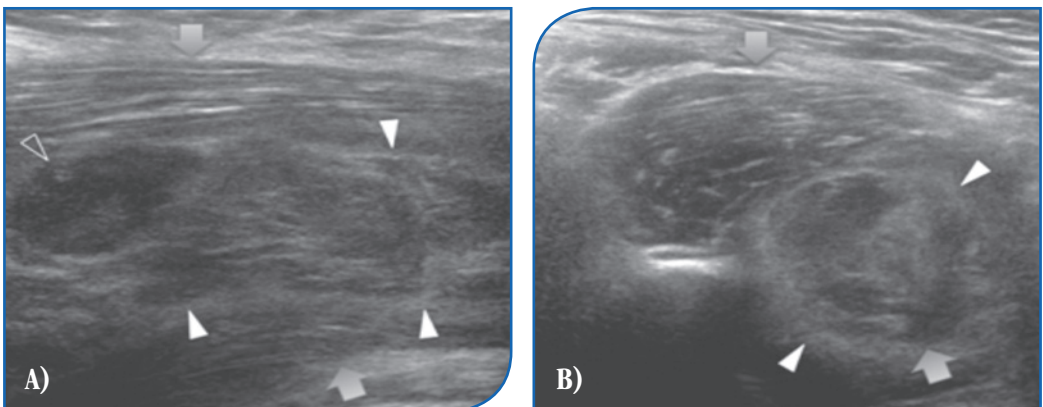
- Si pone diagnosi di presenza di inibitore anti-FVIII ad alto titolo dopo un evidente aggravamento del fenotipo emorragico.
- Per l'ematoma del muscolo ileo psoas sinistro il paziente riceve trattamento in acuto con concentrato di complesso protrombinico attivato (aPCC, FEIBA<sup>®</sup>, Baxalta, Deerfield, IL, USA) iniziando con una dose di attacco di 100 UI/kg/12 ore, gradualmente ridotta nelle settimane successive (Tabella 1). Dopo due settimane si riscontra il picco del titolo dell'inibitore (156 UB), che scenderà poi gradualmente.
- Dopo quattro mesi, dopo riduzione della dose dell'aPCC (Tabella 1), con ematoma dell'ileo psoas sinistro non più evidente e senza reliquati funzionali, il paziente presenta dolore inguinale destro e limitazione della flessione della coscia sul bacino. Un esame ecografico dimostra piccolo ematoma del muscolo ileo psoas (52 x 15 x 20 mm, Figura 1) per cui si riprende trattamento intensivo con aPCC (Tabella 1).

Settimane	Dose aPCC	Note
0-4	100 UI/kg/12 h	Ematoma del muscolo ileo psoas sinistro
5-8	100 UI/kg/die	
9-14	100 UI/kg/gg alterni	
15	100 UI/kg/gg alterni	Ematoma del muscolo ileo psoas sinistro non più evidente
16	100 UI/kg/12 h	Ematoma del muscolo ileo psoas destro
17-18	100 UI/kg/die	
19	100 UI/kg/die	Ematoma del muscolo ileo psoas destro non più evidente
20-38	100 UI/kg/gg alterni	
39-41	100 UI/kg ogni 3 gg	

**Tabella 1.** Terapia con aPCC

- Nello stesso periodo secondo tentativo di trattamento antivirale con Peg-interferone alfa-2b e ribavirina, sospesi dopo sei mesi per mancata risposta. Durante tale trattamento il paziente non presenta riduzione significativa della conta piastrinica.
- Dopo due settimane di terapia con aPCC l'ematoma dell'ileo psoas destro non è più evidente.
- Dopo dieci mesi la ricerca dell'inibitore, eseguita periodicamente con cadenza mensile, risulta negativa ( $<0,6$  UB) e il FVIII endogeno è nuovamente dosabile (FVIII:C = 5%). Pertanto si sospende la profilassi con aPCC e il paziente ritorna a ricevere trattamento "on demand" con FVIII. Non presenta nessuna conseguenza dei due ematomi dei muscoli ileo psoas.
- Un mese dopo il paziente subisce un grave trauma accidentale alla gamba destra che rende necessari diversi interventi di chirurgia ortopedica e plastica. Per tale situazione il paziente riceve trattamento quotidiano con concentrato plasmaderivato di FVIII alla dose di 3000 unità per cinque settimane.
- A tre anni dalla riesposizione al FVIII, nonostante saltuari trattamenti con FVIII per piccoli interventi necessari per le complicanze dell'incidente, non si è finora riscontrata ricomparsa dell'inibitore.

**Figura 1.** Scansione longitudinale (A) e trasversale (B) a 12,5 MHz della regione inguinale destra che mostrano un ematoma parzialmente organizzato (punte di freccia) nel muscolo ileo psoas (freccie). L'ematoma presenta una ecostruttura eterogenea composta da zone liquide (punte di freccia vuote) e altre più strutturate con organizzazione di fibrina (freccie bianche)



## DISCUSSIONE

Lo sviluppo di un alloanticorpo diretto contro il FVIII (inibitore) rappresenta la complicanza più grave e invalidante anche nelle forme lievi di emofilia A, gravata dal rischio di importanti complicanze emorragiche con conseguente aumento di disabilità, mortalità e costi<sup>[2,3]</sup>.

Nelle forme lievi tale complicanza è riportata nel 5-10% dei pazienti<sup>[4]</sup> e, contrariamente alla forma grave, il rischio aumenta all'aumentare dei giorni di esposizione al concentrato<sup>[2]</sup>.

Nel nostro caso, il cambiamento del fenotipo emorragico, che ha reso il paziente simile a un "grave", ha indotto il sospetto di inibitore, in seguito confermato dai test specifici.

Come nella maggior parte dei pazienti affetti da EAL complicata da inibitore, i livelli di FVIII risultavano <1% poiché l'inibitore cross-reagisce con il FVIII endogeno con una cinetica di I tipo<sup>[5]</sup>.

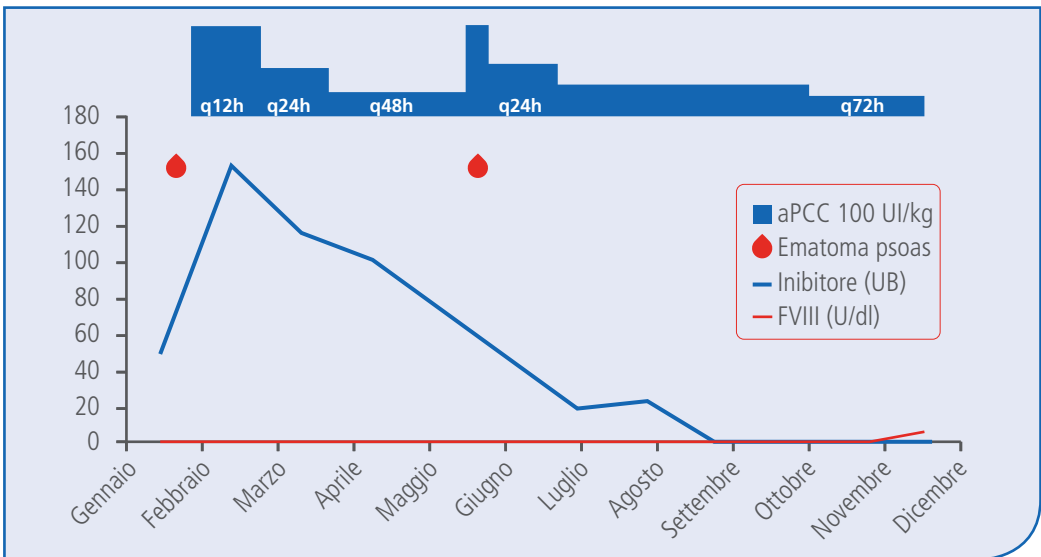
In merito alle cause, nell'EAL non vi è ancora chiarezza sui fattori di rischio che contribuiscono allo sviluppo di inibitore. Così come riportato nei soggetti con emofilia A grave (EAG), anche nei soggetti con EAL il tipo di mutazione costituisce il fattore di rischio più importante<sup>[6,7]</sup>; tra i fattori ambientali l'esposizione a un trattamento intensivo con FVIII può aumentare il rischio di inibitore<sup>[2]</sup>. Negli emofilici lievi sembra che il rischio di sviluppo di inibitore aumenti con l'età<sup>[5,8]</sup>. Nel caso clinico descritto non vi è storia familiare di inibitore e non è stato possibile individuare la mutazione che sottintende il difetto genetico. Il paziente ha sviluppato l'inibitore dopo ventidue esposizioni al farmaco; prima della chirurgia la ricerca dell'inibitore era risultata negativa e la resa del FVIII infuso era stata ottimale (recupero del FVIII >66%). Il trattamento intensivo con FVIII nel contesto di una chirurgia minore è stato probabilmente l'elemento più importante nel determinare la complicanza, come già riportato in letteratura in merito ai fattori di rischio ambientali<sup>[2,9,10]</sup>.

L'ematoma del muscolo ileo psoas è una grave manifestazione dell'emofilia che può comportare conseguenze estremamente gravi "quod vitam" e "quod valitudinem"; pertanto è considerato una vera emergenza e richiede un trattamento urgente e intensivo, oltre ad adeguati provvedimenti di supporto<sup>[11]</sup>.

Il trattamento con aPCC, somministrato con uno schema aggressivo, è stato efficace nel controllare entrambe tali gravi complicanze emorragiche impedendo lo sviluppo di complicanze a lungo termine. Inoltre, la profilassi secondaria con aPCC (100 UI/kg a giorni alterni) ha limitato l'estensione del secondo ematoma, notevolmente più piccolo del primo.

L'andamento dell'inibitore in questo periodo, come illustrato dal grafico (Figura 2), ha mostrato un picco iniziale, con una graduale discesa del titolo fino alla sua scomparsa dopo dieci mesi di trattamento con aPCC.

**Figura 2.** Andamento del titolo di inibitore e del FVIII e concomitante trattamento con aPCC nel periodo gennaio 2011-dicembre 2011



Le informazioni sull'eradicazione dell'inibitore nella EAL sono piuttosto sporadiche e non univoche; i pazienti sono trattati sia con immunosoppressori sia con protocolli di induzione dell'immunotolleranza (ITI)<sup>[8]</sup>; nel nostro caso si era considerata l'immunosoppressione prevedendo l'uso di prednisone e ciclofosfamide, ma si era rimandata temendo una riacutizzazione dell'epatite C.

I pazienti con EAL che sviluppano inibitore, per quanto gravati da un'importante quota di complicanze emorragiche gravi, sembrano presentare una maggior frequenza di estinzione dell'anticorpo rispetto ai soggetti con EAG; inoltre i soggetti con EAL complicata da inibitore esposti a trattamento di ITI sembrano giovare di dosi di FVIII piuttosto basse<sup>[8]</sup>. Su queste basi si può ipotizzare che l'esposizione per così lungo tempo alle minime quantità di FVIII contenute nell'aPCC possano avere indotto l'immunotolleranza nel paziente. Questa ipotesi potrebbe essere supportata dall'aumento del titolo dell'inibitore durante il trattamento con aPCC (Figura 2), comportamento simile a quello osservato nel corso dell'ITI nell'EAG. La concomitante terapia con interferone potrebbe aver favorito l'estinzione dell'anticorpo.

## BIBLIOGRAFIA

1. Verbruggen B, Novakova I, Wessels H et al. The Nijmegen modification of the Bethesda assay for factor VIII:C inhibitors: improved specificity and reliability. *Thromb Haemost* 1995;73:247-51
2. Eckhardt CL, Loomans JI, van Velzen AS et al. Inhibitor development and mortality in non-severe hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2015;13:1217-25
3. Di Minno MN, Di Minno G, Di Capua M et al. Cost of care of haemophilia with inhibitors. *Haemophilia* 2010;16:e190-e201
4. d'Oiron R, Pipe SW, Jacquemin M. Mild/moderate haemophilia A: new insights into molecular mechanisms and inhibitor development. *Haemophilia* 2008;14(Suppl.3):138-46
5. Hay CR, Ludlam CA, Colvin BT et al. Factor VIII inhibitors in mild and moderate-severity haemophilia A. UK Haemophilia Centre Directors Organisation. *Thromb Haemost* 1998;79:762-6
6. Oldenburg J, El-Maarri O, Schwaab R. Inhibitor development in correlation to factor VIII genotypes. *Haemophilia* 2002;8(Suppl.2):23-9
7. Eckhardt CL, van Velzen AS, Peters M et al. Factor VIII gene (F8) mutation and risk of inhibitor development in non-severe hemophilia A. *Blood* 2013;122:1954-62
8. van Velzen AS, Eckhardt CL, Hart DP et al. Inhibitors in non-severe haemophilia A: outcome and eradication strategies. *Thromb Haemost* 2015;114:46-55
9. Sharathkumar A, Lillicrap D, Blanchette VS et al. Intensive exposure to factor VIII is a risk factor for inhibitor development in mild hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2003;1:1228-36
10. Mauser-Bunschoten EP, Den Uijl IE, Schutgens RE et al. Risk of inhibitor development in mild haemophilia A increases with age. *Haemophilia* 2012;18:263-7
11. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* 2013;19:31-47



