

”Emofilia A Acquisita (AHA): dal management clinico attuale all’innovazione terapeutica verso una medicina di precisione”

*Il primo caso Italiano di AHA trattato con rFVIII di origine porcina: una nuova opportunità terapeutica misurabile*

C. Lodigiani, MD, PhD

Centro Trombosi e Malattie Emorragiche

IRCCS Humanitas Research Hospital and Humanitas University

Rozzano-Milano

# Anamnesi

- SG, uomo di 68 aa
- FR cv: ipertensione arteriosa, diabete mellito tipo II, dislipidemia mista, tabagismo
- APR:IRC stadio III, IPB, adenoma surrenalico, BPCO, gastrite cronica HP+, pregressa proctorragia in polipi sessili colon discendente, ipotiroidismo iatrogeno, pregressa exeresi polipi corde vocali
- Vasculopatia polidistrettuale:
  - 1996 IMA antero-settale e recidiva nel 2001 ,
  - 2006 CABG
  - 2011 SCA-> PTCA +stent, 2014 ICD per CMD ;
  - AAA 42 mm
  - arteriopatia TSA > 50% bilat non emodinamicamente significativa
  - PAD con claudicatio a 50 m e fistola arterovenosa arteria fem com e vena fem com dx

# Antefatti

- **Aprile 2016** riscontro occasionale di neoformazione polmonare del lobo superiore destro. PET neg per M+.
- 28/04 esegue Biopsia polmonare TAC guidata risultata positiva per **adenocarcinoma polmonare: preop stop plavix: non complicanze**  
EE pre procedura: **PT 1,19 aPTT 0,91**
- **21/05 accesso in PS** per dispnea ingravescente-> versamento pleurico dx-> ric in pneumologia-> TAC addome: ispessimento concentrico delle pareti del fondo e del corpo gastrico da indagare-> autodimesso dopo tp antibiotica e diuretica. Alla dimissione **PT 1,2 aPTT 0,97**
- **30/05 nuovo accesso in PS** per dispnea-> ric in pneumologia-> tp diuretica ad alto -> ep di tachicardia ventricolare parossistica in marcata ipoCA<sup>++</sup> iniziata tp sostitutiva e amiodarone.
- Valutazione oncologica-> indicazione soltanto a radioterapia + ev tp molecolare a bersaglio se EGFR e ALK+.
- **06/06 dimissione: PT 1,18 aPTT 1,44; HB 10,7 g/dl**

# Terapia

- ALLOPURINOLO CPR 300mg
- OMEPRAZOLO 20mg x2
- **CARDIOASPIRINA 100mg**
- **CLOPIDOGREL 75mg**
- SPIRONOLATTONE 100mg
- IVABRADINA 5mgx2
- FUROSEMIDE 25mg 2x3
- AMIODARONE 200mg
- REPAGLINIDE 1mgx2
- METOCLOPRAMIDE 1x3
- CALCIO CARBONATO 1 gx3
- CALCITRIOLO 0,5mg x2
- ZOLPIDEM 10mg

# Esordio

- **04/07** accesso PS per **caduta accidentale con trauma temporale dx e spalla sx**
- **Hb 6,3 g/dl**, PT 0,96, **aPTT 2,94**, creat 3,85, CPK 59 U/L
- **EO**: pz vigile, orientato S/T, eupnoico, fasico senza deficit di lato, ematoma regione temporale dx e spalla sx
- RX spalla non fratture dei segmenti ossei compresi. Conservati rapporti articolari.
- TC encefalo : non alterazioni focali cerebro-cerebellari di significato attuale. Esteso ematoma sottogaleale sinistro.

**Trasfuso con GRC e dimesso !!!!**

# Diagnosi

- **11/07** (7 gg dopo primo accesso) nuovo accesso in PS per vasto ematoma spalla sx esteso a tutta parete posteriore emitorace sx + ematoma regione periorbitaria ed emivolto dx fino a regione sottomentoniera
- EE: PT 0,94, **aPTT 3,01**, **HB 7 g/dl**, PLTS 273,000/mmc , creat 3,65 mg/dl, CPK 78 U/L
- 1° Vis ematologica: sospetto inibitore acquisito della coagulazione con diatesi emorragica in pz oncologico ad alto rischio tromboembolico senza precedenti emorragici

- EE urgenti:

**aPTT 2,98**

**aPTT miscela 50/50: immediata 2,69 dopo incub 2 ore 3,01**

**tempo di trombina 1.16**

FIX 147% FXI 119% **FVIII 2%** von WF Ag 503 % Ricof 397%

LAC: negativo (DDRVTtest screen/confirm ratio 1,07)

**Inibitore anti FVIII : 55UB**

**Inibitore anti pFVIII: 1UB**



# Trattamento iniziale

- sospeso ASA e plavix
- somministrato ac tranexamico 10 mg/kg ev, PLTs e GRC
- aPCC 80U/Kg ev ogni 12 ore
- prednisone 1 mg/kg/die
  
- EE 12/07: Hb 8,6 g/dl aPTT 2,81 PT 0,93 PLT 293,000 , creat 2,96
  
- **EE 14/07: Hb 7.9 g/dl, aPTT 2,62 PT 0,90 PLT 255,000 , creat 2,55**
  
- 14/07 EO: **ulteriore estensione dell'ematoma parete toracica sx fino alla regione lombare**

# Trattamento con rpFVIII



**OBIZUR**▼

[fattore VIII antiemofilico (ricombinante), con sequenza porcina]

500 U polvere e solvente per soluzione iniettabile

INN: susoctocog alfa

## Indicazioni terapeutiche

Trattamento degli episodi di sanguinamento in pazienti con emofilia acquisita causata da anticorpi nei confronti del fattore VIII.

OBIZUR è indicato negli adulti.

La dose iniziale raccomandata è di 200 U per chilogrammo (kg) di peso corporeo, somministrata per iniezione endovenosa. Seguire le fasi descritte di seguito per determinare il numero richiesto di flaconcini necessario per la dose iniziale raccomandata di OBIZUR:

# Trattamento con rpFVIII

14-8-2015

GAZZETTA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA

Serie generale - n. 188

## DECRETI E DELIBERE DI ALTRE AUTORITÀ

### AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINA 6 agosto 2015.

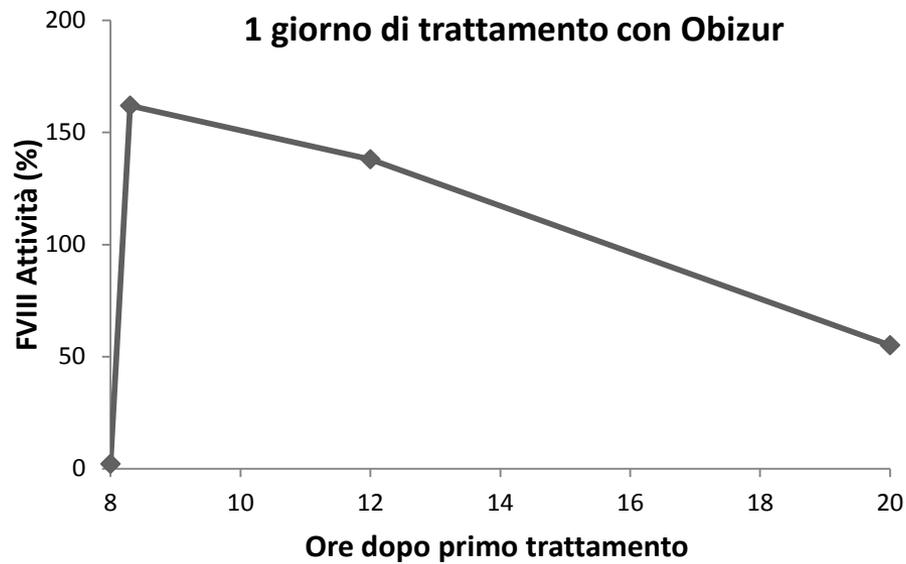
**Inserimento del medicinale «Fattore VIII porcino ricombinante depleto del dominio B (Obizur)» nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, per il trattamento degli episodi di sanguinamento nei pazienti con emofilia A acquisita non responsivi alla terapia con agenti bypassanti. (Determina n. 1078/2015).**

Visto ancora il provvedimento CUF datato 31 gennaio 2001 concernente il monitoraggio clinico dei medicinali inseriti nel succitato elenco, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 70 del 24 marzo 2001;

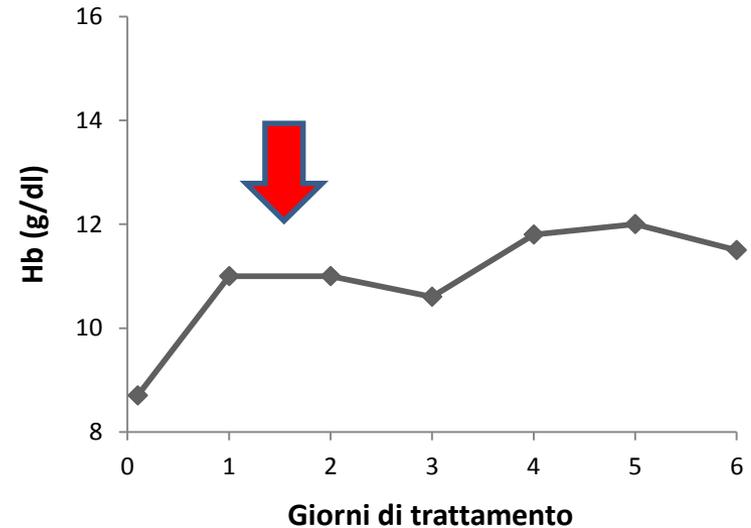
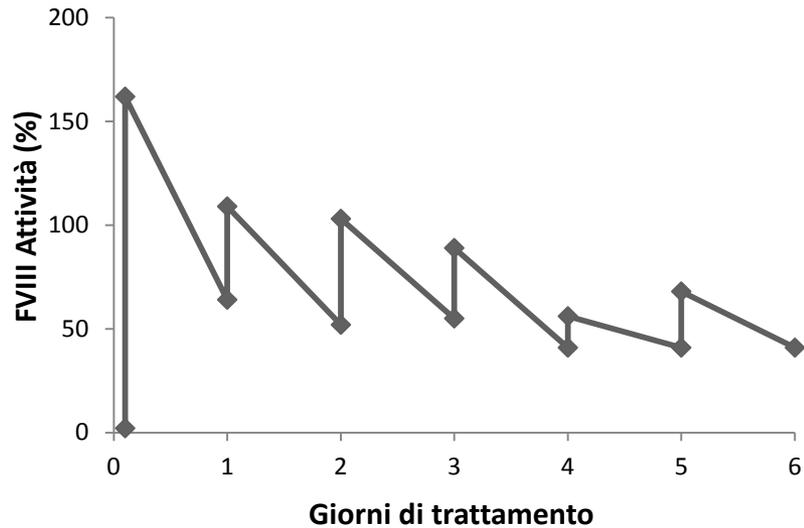
Considerato che i dati presenti in letteratura scientifica indicano il «fattore VIII porcino ricombinante depleto del dominio B (Obizur)» come valida alternativa terapeutica per il trattamento degli episodi di sanguinamento nei pazienti con emofilia A acquisita non responsivi alla terapia con agenti bypassanti;

**Piano terapeutico: 100 UI/kg di Obizur come prima dose; la posologia e la tempistica di somministrazione di dosi successive dovrà essere valutata di volta in volta alla luce delle condizioni cliniche del paziente e dei risultati di laboratorio del dosaggio dei livelli plasmatici di FVIII.**

# Risposta al trattamento con rpFVIII 100/kg



# Risposta al trattamento con rpFVIII nei gg successivi



## Inibitore anti FVIII

11/07: 55 BU  
21/07: 40 BU

## Inibitore anti pFVIII

11/07: 1 BU  
21/07: 1 BU

# Sintesi del trattamento

## Fase acuta

- TXA 500 mg x2 per 4 gg
- aPCC 160 U/Kg/die per 4 gg-> 32000 U
- rpFVIII per 6 gg
  - 100 U/kg dose iniziale
  - dose complessiva 30000U

16 jul	5000+2500U
17 jul	2500+2500U
18 jul	2500+2500U
19 jul	1500+1000U
20 jul	2000+2000+2000U
21 jul	2000+2000U

## Profilassi

aPCC 50U 2 volte alla settimana per 2 settimane

# Conclusioni

- rpFVIII vs terapia sostitutiva standard è meno suscettibile all'inattivazione da inibitore anti hFVIII
- è una alternativa efficace e sicura agli agenti bypassanti
- è più maneggevole in quanto consente una più efficace monitoraggio della risposta mediante dosaggio FVIII
- è una nuova opzione terapeutica per il trattamento dei pazienti con AHA

# Ringraziamenti

Centro Trombosi e Malattie  
Emorragiche

dr.ssa Paola Ferrazzi  
dr Luca Librè  
dr.ssa Veronica Pacetti  
dr.ssa M Chiara Beltrametti

Lab Emostasi e Trombosi

dr.ssa Ilaria Quaglia  
dr.ssa Anna Colombo  
dr.ssa Monica Bacci