

XXIV CONGRESSO NAZIONALE SISET

Abano Terme 9-12 novembre 2016

Sfide nel percorso diagnostico-terapeutico del paziente con AHA: tra alert diagnostici, referral, network e gestione farmacologica



Ezio Zanon
Responsabile Centro HUB Regionale
Azienda Universitaria Ospedaliera di Padova

Emofilia acquisita



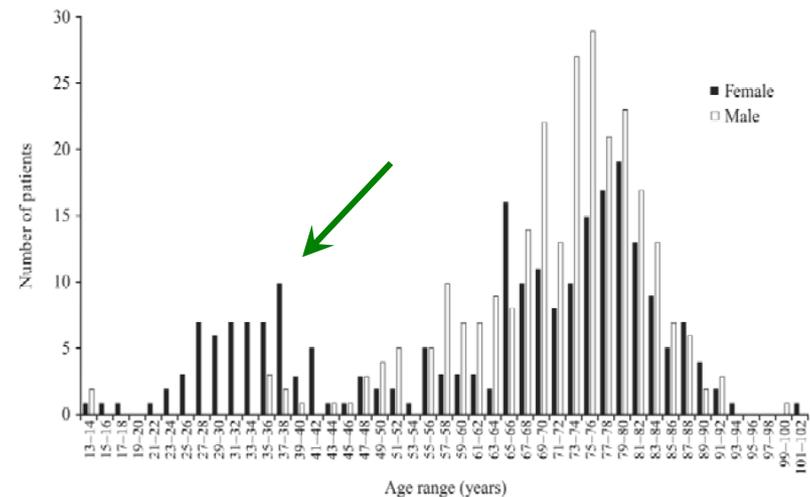
Emofilia acquisita

- ✓ **Gravi Sanguinamenti all'esordio**
- ✓ **Causa spesso non nota**
- ✓ **Alto tasso di mortalità**
- ✓ **Frequente Ritardo diagnostico**
- ✓ **Pazienti ospedalizzati in reparti non specialistici**
- ✓ **Nessuna correlazione tra livelli di FVIII, inibitore e gravità**

Emofilia Acquisita: Incidenza

- 1,5 casi per milione / anno
- Più frequente negli anziani (età media dell'insorgenza 74 anni)
- 8.4% giovani donne con età media 33.9
- Rapporto M/F 1: 0.88

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



Emofilia Acquisita: disordini associati

	Green & Lechner 1981 ³⁹ (n=215)	Morrison 1993 ³⁶ (n=68)	Delgado 2003 ³⁷ (n=234)	Collins 2007 ⁸ (UKHCDO; n=172)	Knoebl 2012 ²⁹ (EACH2; n=501)	Borg 2013 ²⁸ (SACHA; n=82)
Idiopathic	44%	55%	58%	53%	52%	55%
Solid or haematological tumours	6%	12%	18%	15%	12%	22%
Autoimmune diseases	17%	12%	9%	17%	13%	15%
Pregnancy	7%	11%	15%	2%	8%	7%
Drugs	5%	3%	nr	nr	3%	nr
Dermatological disorders	4%	2%	nr	3%	1%	nr
Other conditions	17%	nr	nr	nr	16%	1%

Manifestazioni cliniche

Manifestazioni cliniche sono gravi nella maggior parte dei pazienti

- Ematomi sottocutanei e dei tessuti molli
- Ematomi retroperiteali
- Epistassi, ematuria e sanguinamento gastrointestinale
- Emorragie post-partum
- Sanguinamento dopo chirurgia o traumi
- Rari gli emartri



Sedi di sanguinamento nell'emofilia acquisita

	All	Severe	Non severe	P*
Total no. of bleeding episodes [n (%)]	474	333 (70.3)	137 (28.9)	NA
Cause [n (%)]				
Spontaneous	367 (77.4)	250 (76.0)	113 (83.7)	NS
Trauma	40 (8.4)	33 (10.0)	7 (5.2)	NS
Surgery	39 (8.2)	30 (9.1)	9 (6.7)	NS
Peripartum	17 (3.6)	14 (4.3)	2 (1.5)	NS
Other	13 (2.7)	8 (2.4)	4 (3.0)	NS
Site/type [n (%)]				
Skin	252 (53.2)	152 (46.2)	97 (71.9)	<0.0001
Deep (musculoskeletal, retroperitoneal)	238 (50.2)	214 (65.0)	21 (15.6)	<0.0001
Mucosa	150 (31.6)	113 (34.4)	35 (25.9)	NS
Hemarthrosis	23 (4.9)	17 (5.2)	6 (4.4)	NS
Central nervous system	5 (1.1)	5 (1.5)	0 (0)	NS

Outcome

No. of patients [<i>n</i> (%)]	331 (66.1%)	501 (100%)
Observation time [median, IQR; (days)]	258 (74–685)	318 (111–759)
Survival		
Alive at final follow-up	191 (57.7%)	340 (67.9%)
Death reported	87 (26.3%)	100 (20%)
Unknown survival state	47 (14.2%)	34 (6.8%)
Remission		
Complete remission [<i>n</i> /total (%)]	237 (71.6%)	365 (72.6%)
Stable remission on IST [<i>n</i> /total (%)]	39 (11.8%)	63 (12.6%)
No remission and off IST	33 (10.0%)	47 (9.4%)
Unknown remission state	22 (6.7%)	26 (5.2%)
Cause of death [<i>n</i> (%)]		
Fatal bleeding	15 (17.2% of deaths) (4.5% of group)	16 (18% of deaths) (3.2% of group)
Hemostatic therapy	0 (0%)	0 (0%)
IST complications	14 (16.1% of deaths) (4.2% of group) (4.8% of patients receiving IST)	16 (16% of deaths) (3.2% of group) (3.3% of patients receiving IST)
Underlying disease	40 (46% of deaths) (12.1% of group) (25.2% of patients with underlying disease)	45 (45% of deaths) (9.0% of group) (18.8% of patients with underlying disease)
Unknown/other	33 (37.9% of deaths) (10.0% of group)	39 (39% of deaths) (7.8% of group)

“Confounders” nella presentazione clinica

Giugno 2013:

Comparsa di **ematoma spontaneo al fianco e spalla di dx** con importante anemia per cui veniva ricoverata c/o ospedale del Veneto

All'ingresso: **INR 2.20, Hb 7.5 g/L,**
PLT 279x109/L



La paziente veniva trasfusa con 4 UEC, si sospendeva TAO e si introduceva ASA; quindi veniva inviata a domicilio

“Confounders” nella presentazione clinica

TAO ed emorragie

- I pazienti in TAO hanno una prevalenza di sanguinamenti maggiori attorno al 3%/anno;
- I fattori che sembrano aumentare il rischio di sanguinamento sono: IPA, IR/insuff. epatica, ictus, storia di sanguinam., difficile gestione INR, **età avanzata**, uso di farmaci/alcol concomitante

Roldan V. *J Am Coll Cardiology*, 2013

In soggetti ≥ 75 anni la prevalenza di sanguinamenti maggiori o clinicamente rilevanti è riportata del: 6.3%

Sardar P, *J Am Geriatr Soc*, 2014

Confounding nella presentazione clinica

Luglio 2013:

Nuovo ricovero per **vasti ematomi** in vario stadio al **braccio sin, coscia e gamba dx** con **emartro ginocchio dx, ematoma scapolare bilaterale**;

All'ingresso: PT-INR 1.16, **aPTT 2.10** sec (v.n. 0.85-1.2),
Hb 7.9 g/L, PLT $320 \times 10^9/L$

La paziente veniva trasfusa con 2 UEC e somministrato plasma 2 pools.



Visita Ematologica

“Confounders” nella presentazione clinica

- **Test di mixing: 1.28 (0.8-1.2) → non correzione;**
- **FVIII: 2%**
- **Inibitore FVIII: 7.6 UI Bethesda/ml**
- **LAC: negativo**



**Emofilia A acquisita
con inibitore ad alto titolo**

“Confounders” nella presentazione clinica

Acquired hemophilia masked by warfarin therapy: report on two cases

Bertil Uggla^a, Olle Linder^a and Sam Schulman^b

Acquired Hemophilia Masked by Warfarin Therapy

RAMI KANTOR, MD; HAIM MAYAN, MD; LENA PURITZ, MD; DAVID VARON, MD;
ZVI FARFEL, MD

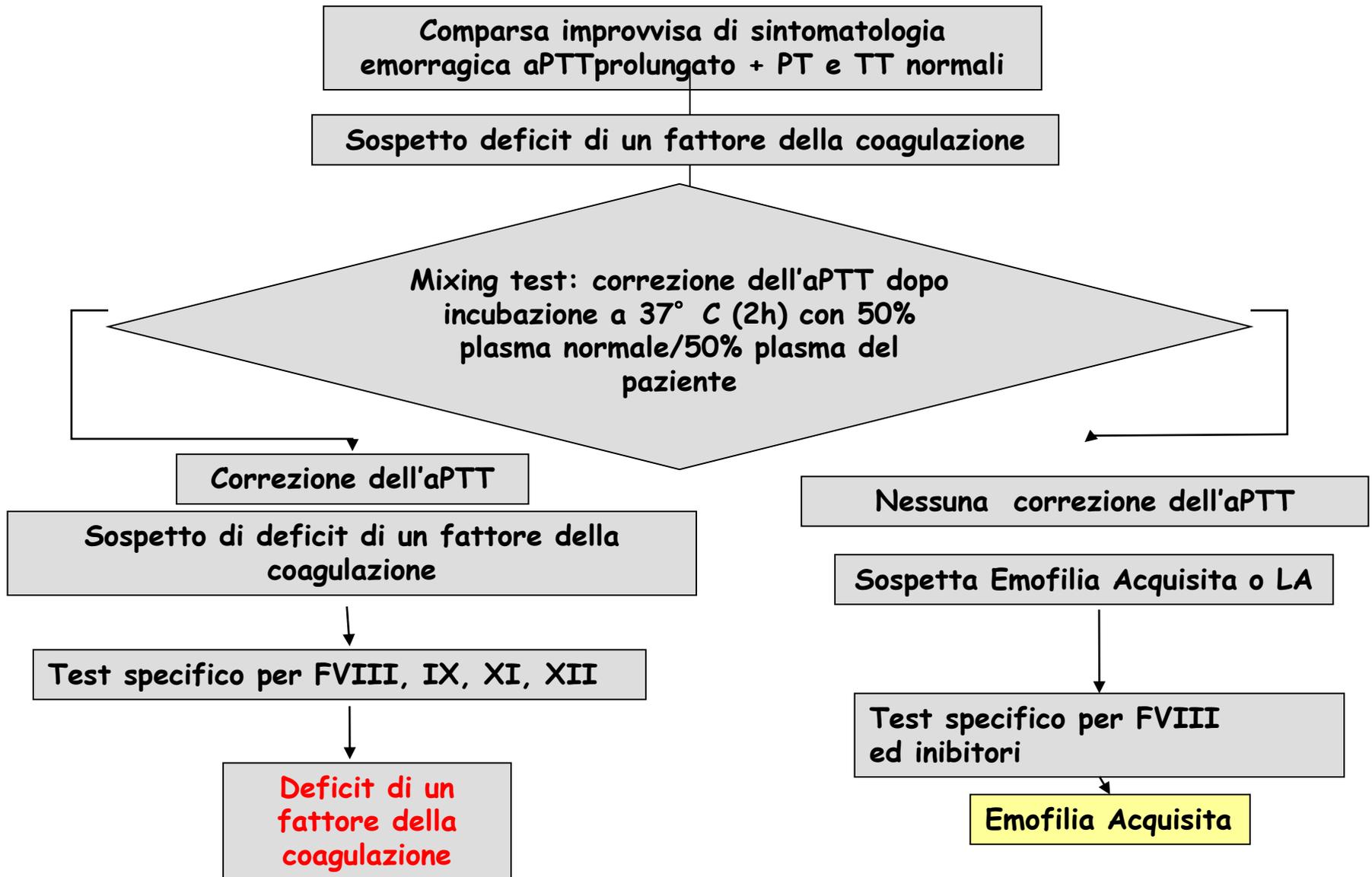
DRUG POINTS

Acquired haemophilia A may be associated with clopidogrel

Montaser Haj, H Dasani, S Kundu, U Mohite, P W Collins

CASE REPORT
*A 75-year-old woman with acquired haemophilia
disguised by warfarin treatment*
Sarah Lawless,¹ Gary Benson²

Flow-Chart Diagnostica



“Counfounders” nella diagnosi

Maschio di 79 anni si presenta per sanguinamento post estrazione dentaria

Riscontro di Pt nella norma, aPTT ratio di 1.75 , prove di mixing non correzione, FVIII 18%.

In anamnesi ipertensione arteriosa e gammopatia monoclonale (MGUS).

Non storia familiare e personale di sanguinamenti.

**Sospetto Emofilia A
acquisita**

“Counfounders” nella diagnosi

Correzione con Prove di mixing

Dosaggio inibitore negativo

VWF Ag = 7.2%
VWF: CBA 2.6%
VWF: FVIII BA 3.7%

**Diagnosi di Malattia di
Willebrand acquisita**

“Counfounders” nella diagnosi

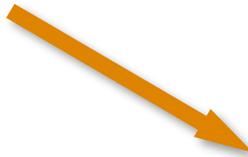
- ✓ **E' necessario seguire completamente la flow-chart diagnostica**
- ✓ **Necessità di una standardizzazione e maggiore conoscenza di mixing test**
- ✓ **Necessità di disporre di test sensibili a piccoli difetti FVIII, specie se diatesi emorragica**
- ✓ **Necessità di avere metodiche affidabili per inibitori acquisiti**

Trattamento

Trattamento



Controllare
l'emorragia



Eradicare
l'inibitore

Terapia immunosoppressiva

Regimen	n	CR, n (%)	Days from start of immunosuppression, median (IQR)			Relapse, n (%)	Stable CR, n (%)
			Inhibitor negative	FVIII > 70 IU/dL	IS stopped		
Steroids alone	142	83 (58)	34 (17-76)	32 (15-51)	108 (55-208)	15 (18)	68 (48)
Steroids + cyclophosphamide	80	66 (80)	32 (12-77)	40 (18-81)	74 (52-151)	8 (12)	58 (70)
Steroids + rituximab	28	18 (64)	46 (28-109)	35 (26-189)	62 (31-113)	0 (0)	18 (64)
Cytotoxic + rituximab	3	2 (67)	ND	ND	ND	0 (0)	2 (67)
Steroids + cytotoxic + rituximab	8	6 (75)	50 (20-122)	67 (45-113)	67 (29-129)	1 (17)	5 (63)
Rituximab alone	12	5 (42)	53, 145, 209, 334*	145, 209, 252, 334*	21, 21, 21, 21, 22*	0 (0)	5 (42)
Rituximab + any other agent	39	26 (67)	49 (28-93)	42 (28-138)	67 (31-109)	1 (3)	25 (64)
All rituximab-based regimens	51	31 (61)	65 (29-144)	64 (28-206)	43 (22-96)	1 (3)	30 (59)

Eventi avversi con agenti immunosoppressivi

Table 5. Adverse events associated with first-line treatment

Regimen	n	Any	Infection	Neutropenia	Diabetes	Psychiatric disorder
Steroids alone	142	36 (25)	23 (16)	2 (1)	11 (8)	6 (4)
Steroids + cyclophosphamide	83	34* (41)	22 (27)	12 (14)	5 (6)	3 (4)
Rituximab-based regimens	51	19 (37)	6 (12)	9 (18)	11 (22)	1 (2)

RITUXIMAB (and-CD20)

Reference	n	Age (years)	Sex (M/F)	Associated conditions	Previous immunosuppressive therapy	Number of rituximab dose (375 mg/m ² /week)	Concurrent therapy	Inhibitor titre (BU/ml)	FVIII:C (%)	CR/PR response (n)	Time to response (weeks)	Duration of response (months)	Adverse reactions
Karwal <i>et al</i> (2001)	3	73–79	1/2	NR	None	4	No	19–525	2	1 CR, 1 PR	8–56	3+ to 6+	None
Wiestner <i>et al</i> (2002)	4	38–79	3/1	1 CRF, 1 LA, 1 PM, 1 MHA	None	2–4	3 PDN; 1 PDN + CPM	5–60	<1–4	4 CR	1–12	7+ to 12+	None
Stasi <i>et al</i> (2004)	10	27–78	5/5	6 Idiopathic, 1 NHL, 1 RA, 1 Cancer, 1 PP	6 None; 3 PDN + CPM; 1 CVP + PE	4	7 None; 2 CPM; 1 PDN + CPM	4–250	<1	10 CR	3–12	12+ to 42+	3 Allergic reactions (fever, chills, nausea)
Aggarwal <i>et al</i> (2005)	4	60–81	2/2	4 Idiopathic	1 None; 1 PDN; 2 PDN + CPM	4–8	1 None; 3 PDN	7–525	<1–5	4 CR	2–35	5+ to 10+	None
Onitilo <i>et al</i> (2006)	6	24–76	2/4	2 Idiopathic, 3 Cancer, 1 PP	1 AZA + CVP; 1 PDN; 4 CPM + PDN	3–9	1 AZA + VCP; 1 PDN; 4 CPM + PDN	11–3075	NR	6 CR	1–52	4+ to 36+	2 Deaths for sepsis
Field <i>et al</i> (2007)	4	40–71	1/3	1 Diabetes, 1 PU, 1 CAD, 1 BP	3 CVP; 1 CVP + CPM	4	1 None; 3 CPM	249–725	<1	4 PR	6–5–11	5+ to 14+	NR
Dedeken <i>et al</i> (2009)	3	25–36	0/3	3 PP	None	1–4	2 PDN + IVIG; 1 PDN	3–10	3–8	3 CR	2–3	8+ to 24+	None
Boles <i>et al</i> (2011)	15	19–81	8/7	5 Idiopathic, 7 Cancer, 1 AD, 1 PP, 1 Infection	NR	4	8 None; 3 PDN; 1 PDN + CPM	1–1148	<1–25	14 CR, 1 PR	4–83	2+ to 60+	None
Singh <i>et al</i> (2011)	8	39–88	2/6	7 Idiopathic, 1 RA	2 None; 3 PDN; 1 CPM; 1 AZA + PDN; 1 CVP + IVIG + CS	4–6	2 None; 3 PDN; 1 CPM; 1 AZA + PDN; 1 CVP + IVIG + CS	4–770	<1–8	7 CR	4–40	6+ to 82+	2 Neutropenia
Collins <i>et al</i> (2012)	51	5–78	23/30	27 Idiopathic, 7 AD, 7 Cancers, 1 PP	NR	4	12 None; 3 CPM; 28 PDN; 8 PDN + CPM	6–62	<1–7	31 CR	4–21	NR	9 Neutropenia, 6 Infection, 11 Diabetes, 1 PD, 2 IS-related deaths

Trattamento anti-emorragico

Criteria 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

Trattamento: Linee Guida Internazionali

Decision Making and Problem Solving

International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A

Angela Huth-Kühne,¹ Francesco Baudo,² Peter Collins,³ Jørgen Ingerslev,⁴ Craig M. Kessler,⁵ Hervé Lévesque,⁶ Maria Eva Mingot Castellano,⁷ Midori Shima,⁸ and Jean St-Louis⁹

Table 1. International consensus recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A.

Diagnosis

We recommend that the diagnosis of AHA be considered whenever an acute or recent onset of bleeding symptoms is accompanied by an unexplained prolonged aPTT.

Trattamento: Linee Guida Internazionali

We recommend the use of rFVIIa or aPCCs for the treatment of severe bleeding in patients with AHA.

We suggest bolus injection of rFVIIa 90 µg/kg every 2-3 h until hemostasis is achieved.

We suggest a bolus injection of aPCCs between 50-100 IU/kg every 8-12 h to a maximum of 200 IU/kg/day.

We suggest the use of recombinant or plasma-derived human FVIII concentrates or desmopressin only if bypassing therapy is unavailable.

We suggest that alternative treatment strategies be considered after failure of appropriate first-line treatment.

We recommend the prophylactic use of bypassing agents prior to minor or major invasive procedures.

Trattamento: Linee Guida AICE 2014

Nei pazienti con emofilia A acquisita e emorragie clinicamente significative gli **agenti bypassanti (APCC e rFVIIa)** rappresentano il trattamento di prima linea.

(Raccomandazione di grado 1B)

L'uso di **concentrati di FVIII e della DDAVP** dovrebbe essere riservato ai pazienti con livelli di FVIII misurabili e bassi titoli anticorpali.

In questo caso sarà sempre opportuno valutare l'adeguatezza del trattamento e l'effettiva risposta misurando i livelli di FVIII dopo somministrazione del farmaco e, in seguito, almeno quotidianamente, anche per rilevare la possibile insorgenza di una risposta anamnestic.

(Raccomandazione di grado 2C)

Trattamento: Linee Guida AICE 2014

In caso di inefficacia dell'uno o dell'altro agente bypassante, lo switch al trattamento con l'agente alternativo dovrebbe essere effettuato precocemente. (Raccomandazione di grado 2C)

La plasmaferesi e l'immunoadsorbimento possono essere eccezionalmente considerati in pazienti con emofilia A acquisita che presentino gravi manifestazioni emorragiche e non rispondano al trattamento con l'uno e l'altro degli agenti bypassanti o che richiedano interventi chirurgici o procedure invasive urgenti.

(Raccomandazione di grado 2B).

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)

Controllo del sanguinamento: efficacia

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

THE FAIR STUDY: Scopo

Activated Prothrombin Complex Concentrate in
Acquired Haemophilia A: an Italian Registry
THE F.A.I.R. Study

Valutazione di dosaggio, efficacia e sicurezza del
FEIBA in una popolazione italiana di pazienti con
emofilia acquisita e sanguinamento acuto

Controllo del sanguinamento: efficacia

THE FAIR STUDY

	Total Bleedings n° 101 (100%)	Retrospective n° 66 (65.3%)	Prospective n° 35 (34.7%)
I line efficacy (%)			
Yes	80 (96.4)	52 (96.3)	28 (96.6)
No	3 (3.6)	2 (3.7)	1 (3.4)
II/III Line efficacy (%)			
Yes	8 (100.0)	6 (100.0)	2 (100.0)
No	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Controllo recidiva di sanguinamento: FEIBA



ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Thrombosis Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/thromres



Full Length Article

Activated prothrombin complex concentrate (FEIBA®) for the treatment and prevention of bleeding in patients with acquired haemophilia: A sequential study

Ezio Zanon^{a,*}, Marta Milan^a, Gabriella Gamba^b, Chiara Ambaglio^b, Graziella Saggiorato^c, Luca Spiezia^c, Nadia Montani^b, Paolo Prandoni^a

Controllo della ricorrenza di sanguinamento

Table 1

Clinical characteristics according to the two treatment strategies.

	Acute phase-only Group A n = 11	Acute phase plus short-term prophylaxis Group B n = 7	P
Male Sex (%)	7 (63.6)	4 (57.1)	0.8
Age (years)*	62 (46–78)	71 (60–82)	0.1
Type of AHA (%)			
Idiopathic	7 (63.6)	7 (100)	0.1
Post-partum	2 (18.1)	-	
Rheumatologic disorder	1 (9)	-	
Neoplastic	1 (9)	-	
Immunosuppressive treatment (%)			0.23
Steroids	4 (36.4)	-	
Steroids + cyclophosphamide	5 (45.5)	6 (85.7)	
First line + azathioprine	1 (9)	-	
First line + Rituximab	1 (9)	1 (14.3)	
PT (%)°	85 ± 7	79 ± 5	0.67
aPTT (sec.)°	65.2 ± 15.7	71.2 ± 14.9	0.78
Platelets Count (x10 ⁹ /L)°	325 ± 123	289 ± 92	0.82
FVIII:C (%)°	3.1 ± 6.2	11.8 ± 8.1	0.07
FVIII-inhibitor (BU/ml)°	7.8 ± 5.8	5.5 ± 5.6	0.3

Controllo del “ recurrent bleeding”: FEIBA

Bleeding management according to the two treatment strategies.

	Acute phase-only Group A n = 11	Acute phase plus short-term prophylaxis Group B n = 7	P
<i>Type of Bleeding</i>			
Major (%)	6 (54.5)	3 (42.9)	0.4
Minor (%)	5 (45.5)	4 (57.1)	0.6
<i>Cause of Bleeding</i>			
Idiopathic (%)	6 (54.5)	6 (85.7)	0.49
Post-traumatic	4 (36.4)	1 (14.3)	
Post-partum	1 (9)	-	
<i>aPCC loading dose* (U kg-1 day)</i>			
Major bleeding	205.0 ± 7.1	162.2 ± 33.3	0.137
Minor bleeding	64.0 ± 40.4	85.0 ± 10.0	0.380
<i>Treatment duration* (days)</i>			
Major bleeding	4.2 ± 1.9	8.5 ± 0.7	0.004
Minor bleeding	2.0 ± 1.2	11.8 ± 11.2	0.178
<i>aPCC prophylaxis dose* (U kg-1 day)</i>			
Major bleeding	-	77.3 ± 33.7	
Minor bleeding	-	28.5 ± 9.3	
<i>Prophylaxis duration* (days)</i>			
Major bleeding	-	12.7 ± 5.7	
Minor bleeding	-	12.25 ± 10.7	
<i>Total amount of aPCC* (U kg-1)</i>			
	479.4 ± 335.1	1246.8 ± 952.1	0.05
Number of relapses	6	0	0.02

* expressed as median ± IQR.

Controllo del “ recurrent bleeding”: FEIBA

THE FAIR STUDY

	Total Pts n° 56 (100%)	Retrospective n° 31(55.4%)	Prospective n° 25 (44.6%)
Prophylaxis with FEIBA			
• Yes	15 (26.8)	6 (19.4)	9 (36.0)
• No	41 (73.2)	29 (81.6)	15 (64.0)
Number of doses*	17.4 ± 11.5	15.3 ± 8.1	19.1 ± 13.8
Frequency of administration (h)[°]	24 (12-72)	24 (12-48)	24 (12-72)
Days of prophylaxis*	20.5 ± 17.6	18.1 ± 11.0	22.2 ± 21.6
Dose (IU/Kg)*	54.2 ± 23.0	44.3 ± 19.7	61.4 ± 23.4

- *Expressed as mean ± SD
- ° Expressed as median (range)

Controllo del “ recurrent bleeding”: FEIBA

THE FAIR STUDY

32 bleeding recurrences occurred in 12/56 patients

	Total nr. 32 (100%)	Prophylaxis nr. 3 (9.4%)	No prophylaxis Nr. 29 (90.6%)
Recurrence			
• Prospective	4 (12.5)	2 (66.7)	2 (6.9)
• Retrospective	28 (87.5)	1 (33.3)	27 (93,1)

$P^* < 0.034677$

Limiti trattamento agenti by-passanti

Il trattamento con agenti By-passanti presenta alcuni inconvenienti

-Non esistono metodi di laboratorio in grado di monitorare ed aggiustare la dose o l'intensità del trattamento.

-L'uso di questi agenti non è scevro di complicanze tromboemboliche in particolare in questi pazienti, anziani molto spesso con comorbidità di tipo trombotico presenti (TVP/embolia polmonare, stroke, cardiopatia ischemica)

	Tipo trattamento			
	Totale	rFVII	aPCC	FVIII
Pazienti	307	174	63	70
Eventi trombotici	11* (3,6%)	5 (2,9%)	3 (4,8%)	0 (0%)

Scelta agenti anti-emorragici

**Emostasi
efficace**



- Inibitori a basso titolo (<5 UI)

Normalizzazione/correzione dei livelli plasmatici di FVIII

- a) concentrati di FVIII

- b) DDAVP

- Inibitori ad alto titolo (>5 UI)

Agenti by-passanti

- a) rFVIIa

- b) aPCCs

Controllo del sanguinamento : FVIII

High dose of human plasma-derived FVIII-VWF as first-line therapy in patients affected by acquired haemophilia A and concomitant cardiovascular disease: four case reports and a literature review

E. ZANON,* M. MILAN,* B. BRANDOLIN,* S. BARBAR,* L. SPIEZIA,* G. SAGGIORATO,* P. SIMIONI* and F. BAUDO†

Haemophilia (2012), 1–4

Controllo del sanguinamento : FVIII

DUE PROTOCOLLI

1. 200-300 UI/kg in bolo
2. 20 UI/kg per ogni BU di inibitore



DOSE NEUTRALIZZANTE

seguito da I.C. 4-14 UI/kg/h
piu un bolo addizionale di 40 UI/kg/d



DOSE INCREMENTANTE

1. Blatt et al. Thromb Haemost. 1977; 38:514-23
2. Kasper et al. Prog Hemost Thromb. 1989;9:57-86

Controllo del sanguinamento : FVIII

Pts	Age	Site of bleeding	CV risk	FVIII (%)	Inhibitor (BU mL ⁻¹)	VWF/FVIII bolus (IU kg ⁻¹)/ Infusion (IU kg ⁻¹ h ⁻¹)	VWF/FVIII (IU, total dose)	Duration (days)	Inhibitor disappearance (days)
1	69	Rectus femur haematoma	IMA	0.3	4.36	263/10	164 000	13	6
2	65	Haematoma to upper limbs	Endarterectomy	10.4	1	0/4	84 000	14	14
3	75	Calf haematoma	Coronary heart disease	15.3	3.48	120/3.3	159 000	8	7
4	78	Retroperitoneal haematoma	Previous IMA, endarterectomy	2.4	10.5	300/13	162 000	7	8

OBIZUR (susoctocog alfa)

Haemophilia

The Official Journal of the World Federation of Hemophilia,
European Association for Haemophilia and Allied Disorders and
the Hemostasis & Thrombosis Research Society



Haemophilia (2015), 21, 149–151

DOI: 10.1111/hae.12612

COMMENTARY

Recombinant porcine factor VIII: a new instalment of a long story

P. M. MANNUCCI

REVIEW

Porcine recombinant factor VIII: an additional weapon to handle anti-factor VIII antibodies

Pier Mannuccio Mannucci¹, Massimo Franchini²

¹"Angelo Bianchi Bonomi" Hemophilia and Thrombosis Center, Fondazione IRCCS Ca' Granda-Ospedale Maggiore Policlinico and University of Milan, Milan; ²Department of Transfusion Medicine and Hematology, "Carlo Poma" Hospital, Mantua, Italy

Blood Transfusion 2016 25:1-4.

Hyate:C e OBIZUR: Similitudini e Differenze

	Hyate:C	OBIZUR
Origine	Prodotto da plasma porcino	Prodotto Ricombinante
Purezza	<ul style="list-style-type: none"> • ~1% puro (contenuto totale di proteine) • Contiene VWF porcino 	<ul style="list-style-type: none"> • >99% puro (contenuto totale di proteine) • Non contiene VWF porcino
Sicurezza	<ul style="list-style-type: none"> • Nessun evento tromboembolico osservato • Possibilità di sviluppare trombocitopenia e reazioni allergiche • Possibile trasmissione di agenti patogeni del sangue (parvovirus porcino) 	<ul style="list-style-type: none"> • Nessun evento tromboembolico osservato • Non è stata osservata trombocitopenia, nè eventuali reazioni allergiche • Nessun prodotto di derivazione animale è stato usato durante la produzione o la formulazione finale
Efficacia	78% di risposta nelle 24 ore (74 episodi di sanguinamento in 65 pazienti) [†]	100% di risposta nelle 24 ore (18 episodi di sanguinamento in 18 pazienti)*
Sicurezza	Possibile Reazione anafilattica che porta a interruzione di trattamento	Nessun evento avverso serio rilevato

* Rated as effective or partially effective. † Rated as excellent or good

Differenze tra OBIZUR e gli Agenti Bypassanti

	Agenti Bypassanti	OBIZUR
Meccanismo di Azione	<ul style="list-style-type: none">• Agenti Bypassanti<ul style="list-style-type: none">- FEIBA – via intrinseca, estrinseca, e via comune- NovoSeven – via estrinseca	<ul style="list-style-type: none">• FVIII terapia sostitutiva
Misurabilità	<ul style="list-style-type: none">• Nessun metodo di misurazione validato (TGA & TEG)	<ul style="list-style-type: none">• Possibilità di misurare l'attività di FVIII
Marker	<ul style="list-style-type: none">• Valutazione soggettiva del clinico	<ul style="list-style-type: none">• Valutazione oggettiva di efficacia e sicurezza grazie ai livelli di FVIII
Sicurezza	<ul style="list-style-type: none">• Entrambi hanno segnalazione in scheda tecnica di TEE in soggetti con fattori di rischio	<ul style="list-style-type: none">• Nessun TEE osservato con OBIZUR• Hyate:C generalmente privo di complicazioni TEE



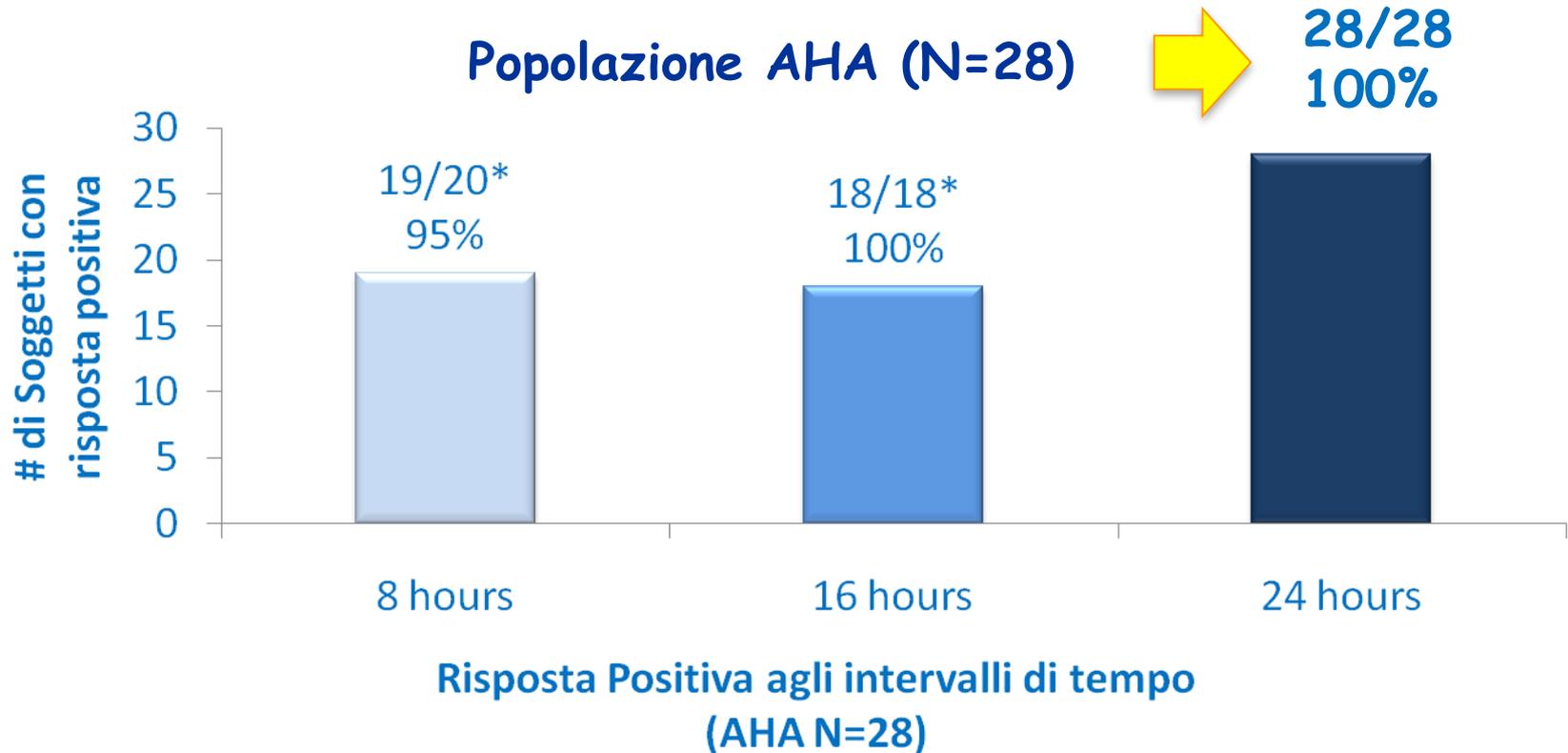
ORIGINAL ARTICLE

Efficacy and safety of OBI-1, an antihaemophilic factor VIII (recombinant), porcine sequence, in subjects with acquired haemophilia A

R. KRUSE-JARRES,* J. ST-LOUIS,† A. GREIST,‡ A. SHAPIRO,‡ H. SMITH,§ P. CHOWDARY,¶ A. DREBES,¶ E. GOMPERTS,** C. BOURGEOIS,†† M. MO,‡‡ A. NOVACK,‡‡ H. FARIN‡‡ and B. EWENSTEIN‡‡

*Section of Hematology/Oncology, Tulane University, New Orleans, LA, USA; †Division of Hematology, Hôpital Maisonneuve-Rosemont University of Montreal, Montreal, QC, Canada; ‡Indiana Hemophilia and Thrombosis Center, Indianapolis, IN, USA; §Division of Hematology/Oncology, Tufts New England Medical Center, Boston, MA, USA; ¶Katharine Dormandy Haemophilia Centre and Thrombosis Unit, Royal Free Hospital, London, UK; **Division of Hematology/Oncology, Children's Hospital of Los Angeles, Los Angeles, CA, USA; ††Baxter BioScience, Vienna, Austria; and ‡‡Baxter Healthcare, Westlake Village, CA, USA

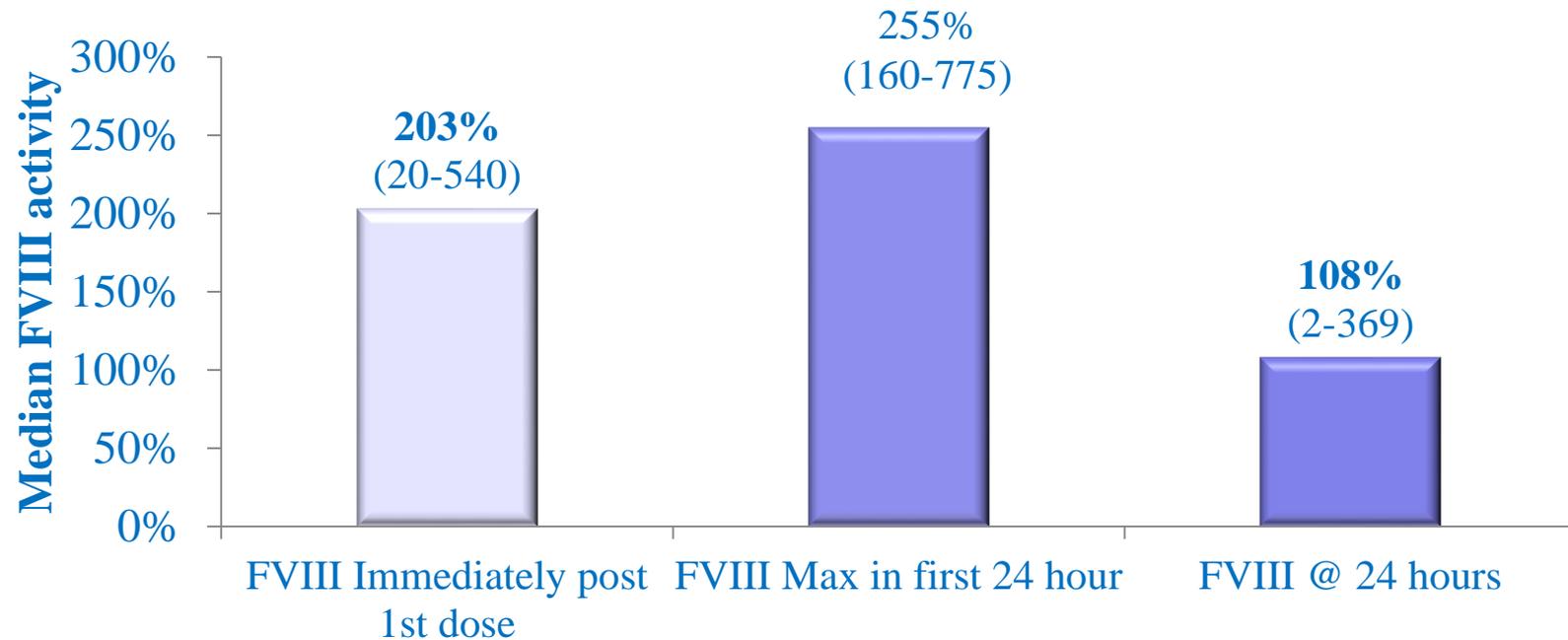
OBIZUR studio di Fase III: risultati



- 100% dei soggetti trattati mostrano una risposta positiva a 24 ore
 - efficacia clinica 24 / efficacia parziale 4

* Non tutti i soggetti sono stati valutati agli stessi intervalli di tempo

Livelli di Attività di FVIII nelle prime 24 ore



- Alta attività di FVIII raggiunta → nessun evento tromboembolico correlato riportato
- Dimostrata la possibilità di monitorare i livelli di FVIII e aggiustare la dose e il regime terapeutico per ottenere livelli di FVIII clinicamente misurabili

Overview sulla Sicurezza

- ✓ **Nessun evento avverso grave correlato**
- ✓ **Nessun evento tromboembolico correlato, trombocitopenia o reazioni di ipersensibilità**
- ✓ **Due AEs non gravi correlati :**
- ✓ **Cinque pazienti hanno sviluppato inibitori de novo ma solo 2 risultano dopo l'interruzione**
- ✓ **Non sono stati osservati anticorpi anti-BHK**



ORIGINAL ARTICLE

Recombinant porcine sequence factor VIII (rpFVIII) for acquired haemophilia A: practical clinical experience of its use in seven patients

M. D. TARANTINO,* A. CUKER,† B. HARDESTY,‡ J. C. ROBERTS* and M. SHOLZBERG§

**Bleeding & Clotting Disorders Institute, Peoria, IL; †Penn Comprehensive Hemophilia and Thrombosis Program, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA; ‡Indiana Hemophilia and Thrombosis Center, Indianapolis, IN, USA; and §Department of Medicine, Division of Hematology, Department of Laboratory Medicine and Pathobiology, St Michael's Hospital, University of Toronto, Toronto, ON, Canada*

OBIZUR

Table 1. Patient and disease characteristics.

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7
Sex	Male	Female	Male	Male	Female	Male	Male
Age, years	90	24	78	83	56	83	64
Initial presentation (location)	ED	Academic hospital	Community hospital	Nursing home	PCP	ED	ED
Time from presentation to haematology consultation	14 days	6 days	10 days*	6 weeks	17 days	15 days	5 days
Conditions potentially associated with AHA	None identified	Abdominal sepsis and ertapenem exposure	Carcinoid tumour	None identified	Osteomyelitis	Prostate cancer	None identified
Major comorbidities	HTN, renal insufficiency	N/A	HTN, prostate cancer	HTN, prostate cancer, CKD stage III	Alcoholism, Charcot feet, morbid obesity, history of DVT	Dementia, prostate cancer	Diabetes, COPD, HTN, renal insufficiency
Bleed location	Prostate	IP and GI mucosal	GI	Retropharyngeal	Left forearm	Mallory-Weiss tear, prostate/bladder	Left upper extremity
Bleed severity [†]	Major	Major	Major	Major	Non-major	Major	Major
Baseline FVIII activity	<1%	7%	<1%	<1%	1%	2%	<1%
Baseline anti-human FVIII antibody levels, BU	32 [‡]	N/A	205	374	8	13	N/A

AHA, acquired haemophilia A; BU, Bethesda units; CKD, chronic kidney disease; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; DVT, deep vein thrombosis; ED, emergency department; FVIII, factor VIII; GI, gastrointestinal; HTN, hypertension; IP, intraperitoneal; N/A, not available; PCP, primary care practice.

*Patient had a 3–4 months history of recurrent GI bleed.

[†]Ref. [9].

[‡]Day 2 of AHA diagnosis.

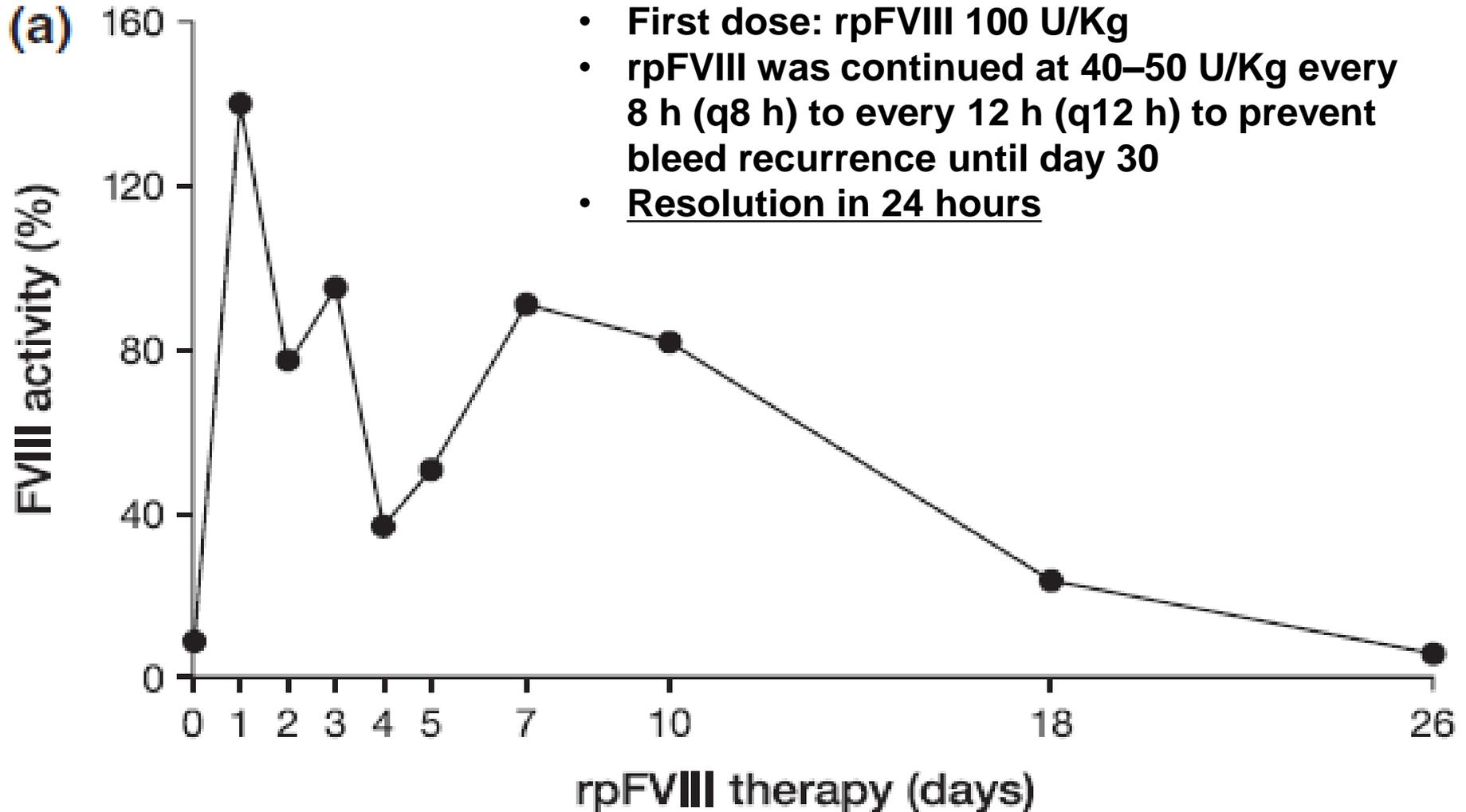
OBIZUR

Table 3. Detailed summary of rpFVIII exposure.

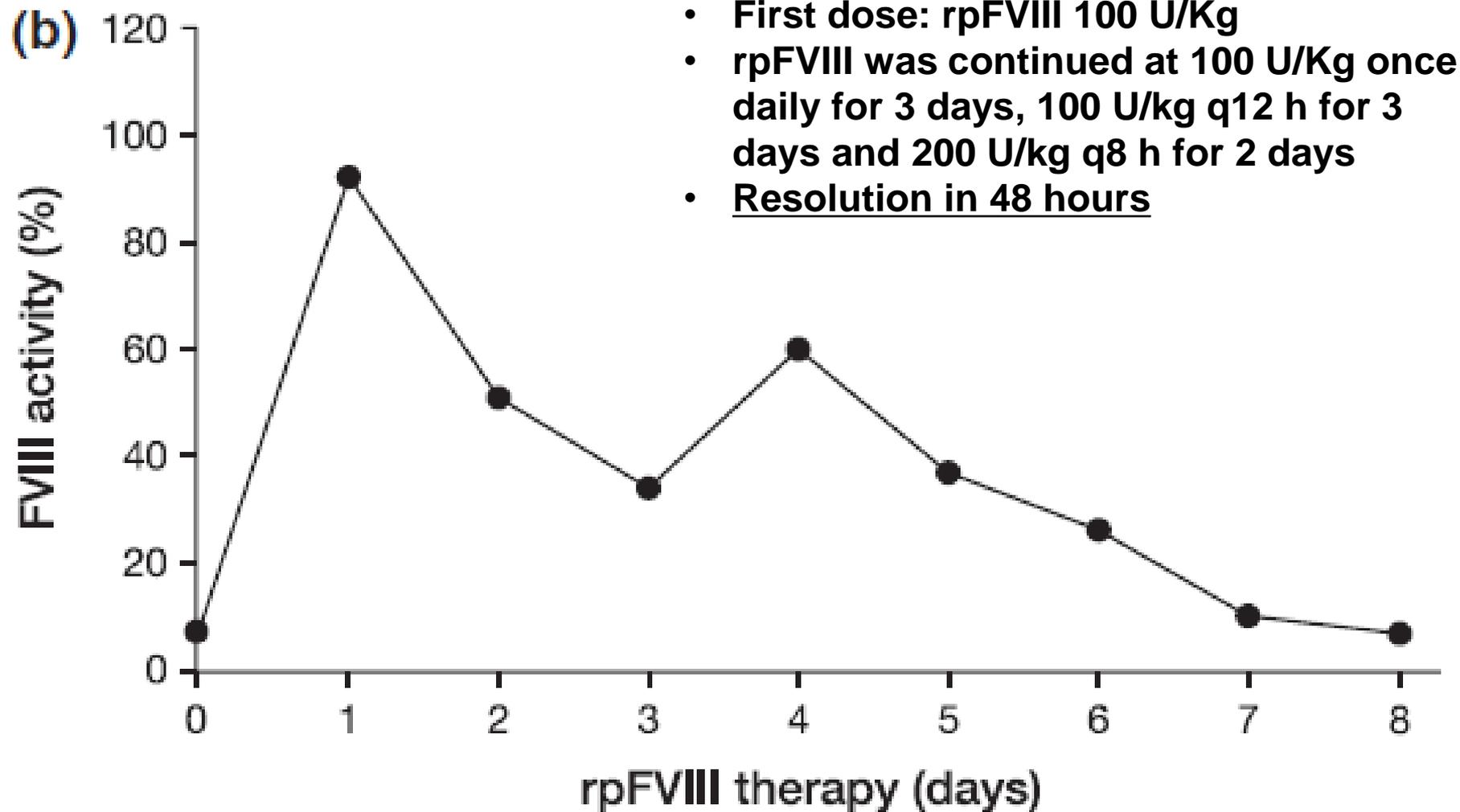
Patient	Dose to stop bleeding U kg ⁻¹ (U)	Dose to prevent re-bleed U kg ⁻¹ (U)	Total dose U kg ⁻¹ (U)	Median dose U kg ⁻¹ (range)	Median infusions/day (range)	Total infusions	Total exposure days
1	290 (20 880)	1790 (128 880)	2080 (149 760)	50 (40–100)	2 (0.5–3)	43	26
2	100 (4500)	2000 (90 000)	2100 (94 500)	100 (100–200)	2 (1–3)	15	8
3*			1500 (162 000)	30 (30–100)	2 (1–4)	42	17
4*			427 (35 526)	71 (47–96)	3 (1–3)	6	3
5	250 (31 500)	1200 (151 200)	1450 (182 700)	50 (50–100)	1 (1–2)	28	24
6	200 (17 628)	200 (17 628)	400 (35 256)	50 (50–200)	1 (1–2)	5	4
7	100 (9702)	550 (53 362)	650 (63 064)	100 (50–100)	1 (1)	7	14
Mean			1230 (103 258)			21	14
Median			1450 (94 500)			15	14

*Bleeding did not completely stop.

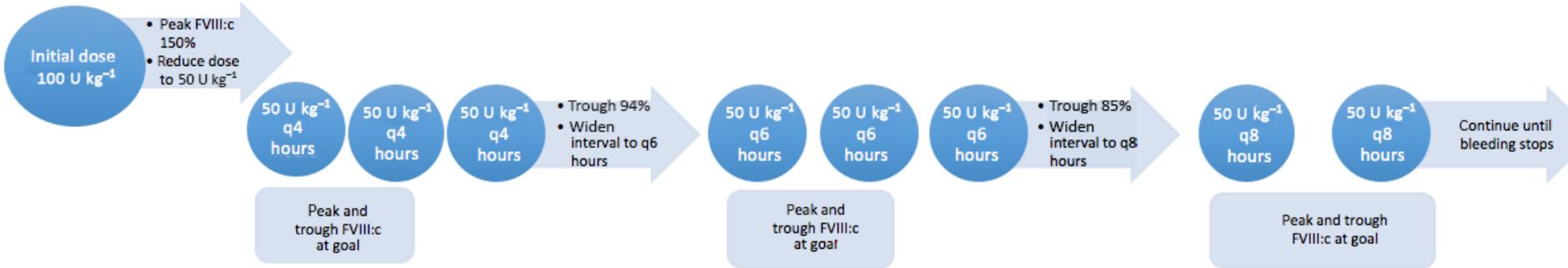
Patient 1: man, 90 yrs., hematuria, FVIII<1%, INH 32 BU



Patient 2: woman, 24 yrs., Intra-addominal bleed, FVIII 7%, INH non noto



OBIZUR



Martin K. et al., Haemophilia 2016

OBIZUR

Table 1. Demographic and baseline characteristics, peak anti-pFVIII titres, and exposure to rpFVIII for individual patients.

Patient	Age/ gender	Baseline FVIII activity (%)	Baseline anti- hFVIII (BU mL ⁻¹)	Baseline anti-pFVIII (BU mL ⁻¹)	# of bleeding episodes	Primary bleed site for each bleeding episode	Total doses	# Days to control bleed (per episode)	# Doses to control bleed (per episode)	Peak anti-pFVIII (BU mL ⁻¹)
1	68F	<1	54	8	3	1. Upper and lower extremity hematomas, haematuria 2. Thigh hematoma 3. Calf and thigh hematomas, scapular bleed	45	7 4 1	32 11 2	72*
2	54M	1	225	<0.4	3	1,2. Soft tissue hematomas 3. Posterior shoulder bleed	31	5 4 1	16 13 2	34
3	67F	<1	140	1	6	1. Gluteal and arm hematoma 2. Retroperitoneal bleed 3. Posterior thigh bleed 4. Thigh bleed 5. Forearm hematoma 6. Knee haemarthrosis	90 [†]	3 7 1 3 4 6	7 34 1 12 16 19	18
4	78M	<1	71	0.6	1	Soft tissue hematoma	7	5	7	–

*Anti-pFVIII titre of 72 BU mL⁻¹ rendered rpFVIII ineffective. [†]One dose given prior to peripherally inserted central catheter (PICC).

FVIII PORCINO: PRIMA LINEA NEL TRATTAMENTO EMOFILIA ACQUISITA ?

- Some recommendations and guidelines supporting the use of porcine FVIII
- **Morrison/Kessler** ^{1a-b}
 - in pts with AH the anti-porcine inhibitor should be measured when the pt first presents and, if low, **porcine FVIII concentrate should be considered as possible *first-line* therapy**
- **Hay – UKHCDO Guidelines**² (in acquired hemophilia) - 2000
 - Severe bleeding should be treated without delay, using the product most suitable for achieving haemostasis. **Both porcine factor VIII and rVIIa are useful as *first-line* haemostatic therapy**, although aPCCs may also be considered, particularly for minor bleeding

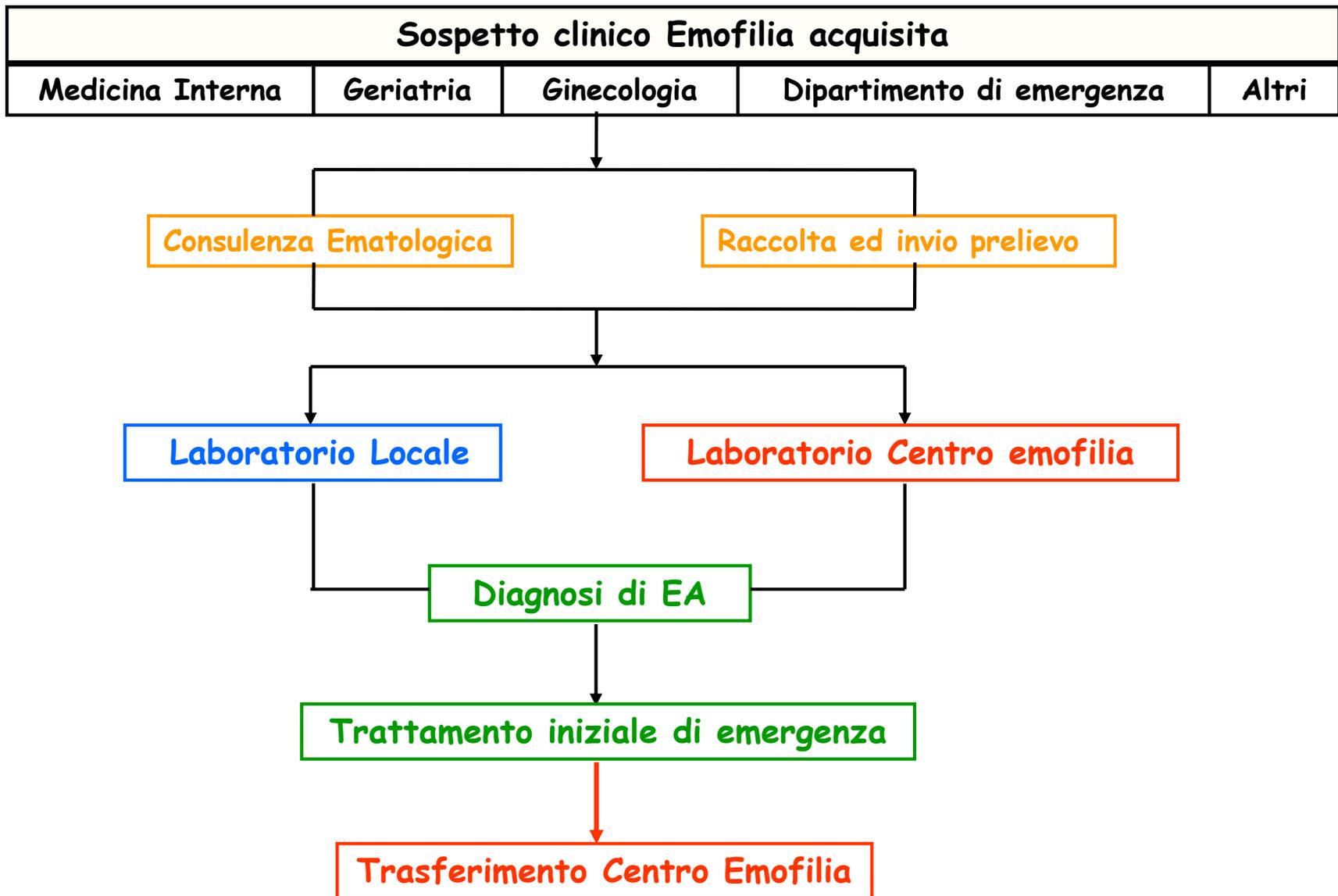
Aledort (2002)³

- The ideal treatment is replacement that can give a haemostatically measureable level of FVIII, which is **why porcine FVIII is often chosen as the *first-line* defense for acquired inhibitors**

1a. Morrison et al. *Blood*. 1993; 81:1513. 1b. Kessler C. *Semin Hematol* 1993; 30: 22-27.

2. Hay C et al. *Br J Haematol* 2000; 111: 78-90. 3. Aledort LM. *Haemophilia* 2002; 8 (suppl. 1): 17-19.

PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO



Grazie per l'attenzione.....



Canaletto The Porta Portello, Padua c. 1741/1742

Centro Emofilia

Dr Ezio Zanon

Dr.ssa Marta Milan

Dr.ssa Lucia Sarolo

Dr.ssa Samantha Pasca

Infermiera professionale

Maria Luisa Loteni