

**L'inibitore in Emofilia:  
qualità della vita, aspetti sociali e clinici  
Bari 14 Novembre 2015**

---

# **IL TRATTAMENTO DELL'INIBITORE NELL' EMOFILIA B**

Giancarlo Castaman

Centro di Riferimento Regionale Coagulopatie  
Congenite, Dipartimento Cuore e Vasi,  
AOU Careggi, Firenze



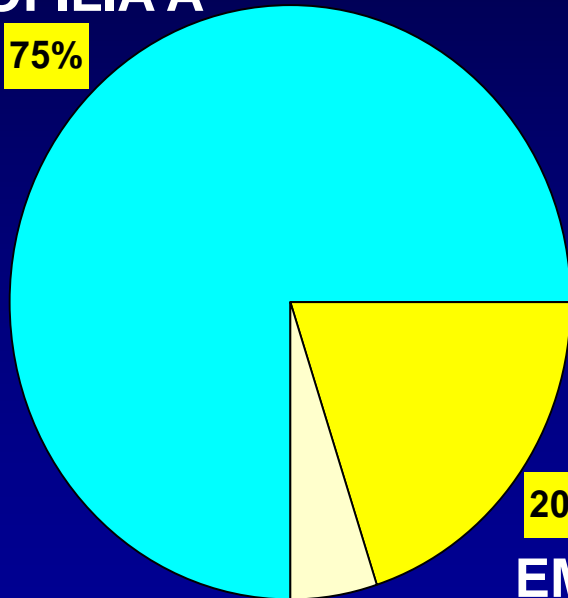
# EMOFILIE

## PREVALENZA

Numero pazienti in  
relazione alla  
popolazione maschile

EMOFILIA A

75%



EMOFILIA A 1: 10.000 MASCHI

EMOFILIA B 1: 50.000 MASCHI

EMOFILIA B

ALTRE  
COAGULOPATIE  
CONGENITE

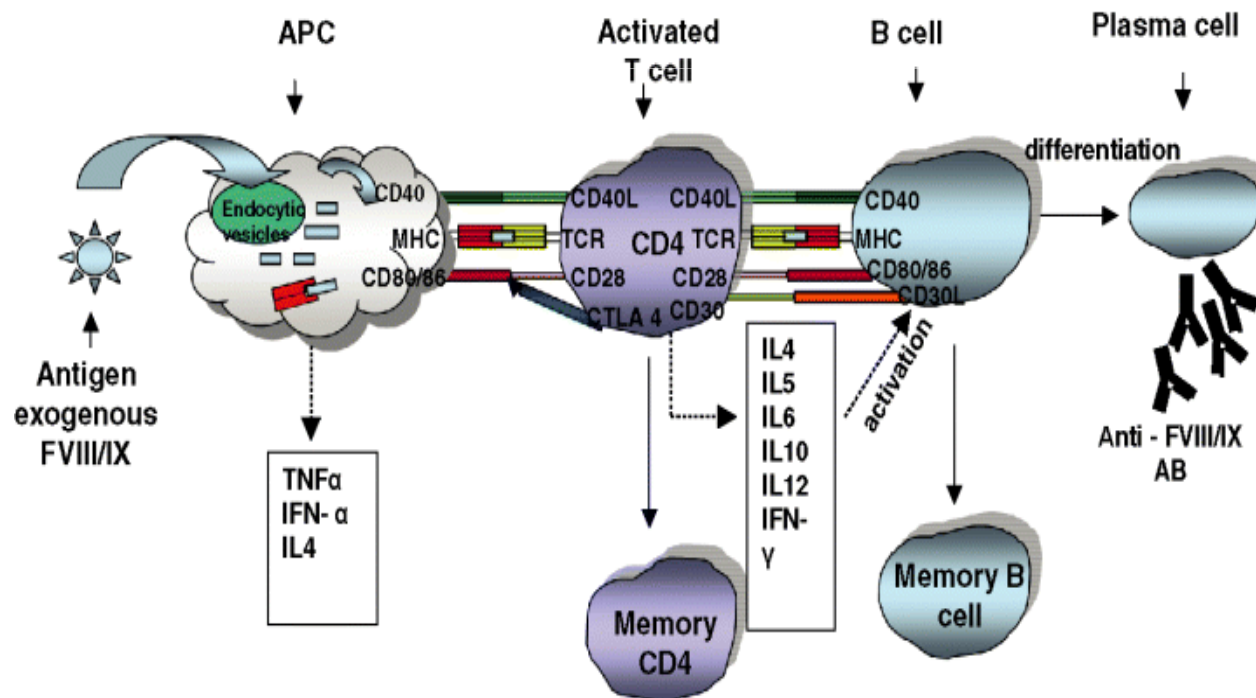
# Emofilia in Italia

	Emofilia A	Emofilia B
Grave	1790	301
Moderata	524	183
Lieve	1589	347

Registro Nazionale Coagulopatie  
Ottobre 2015

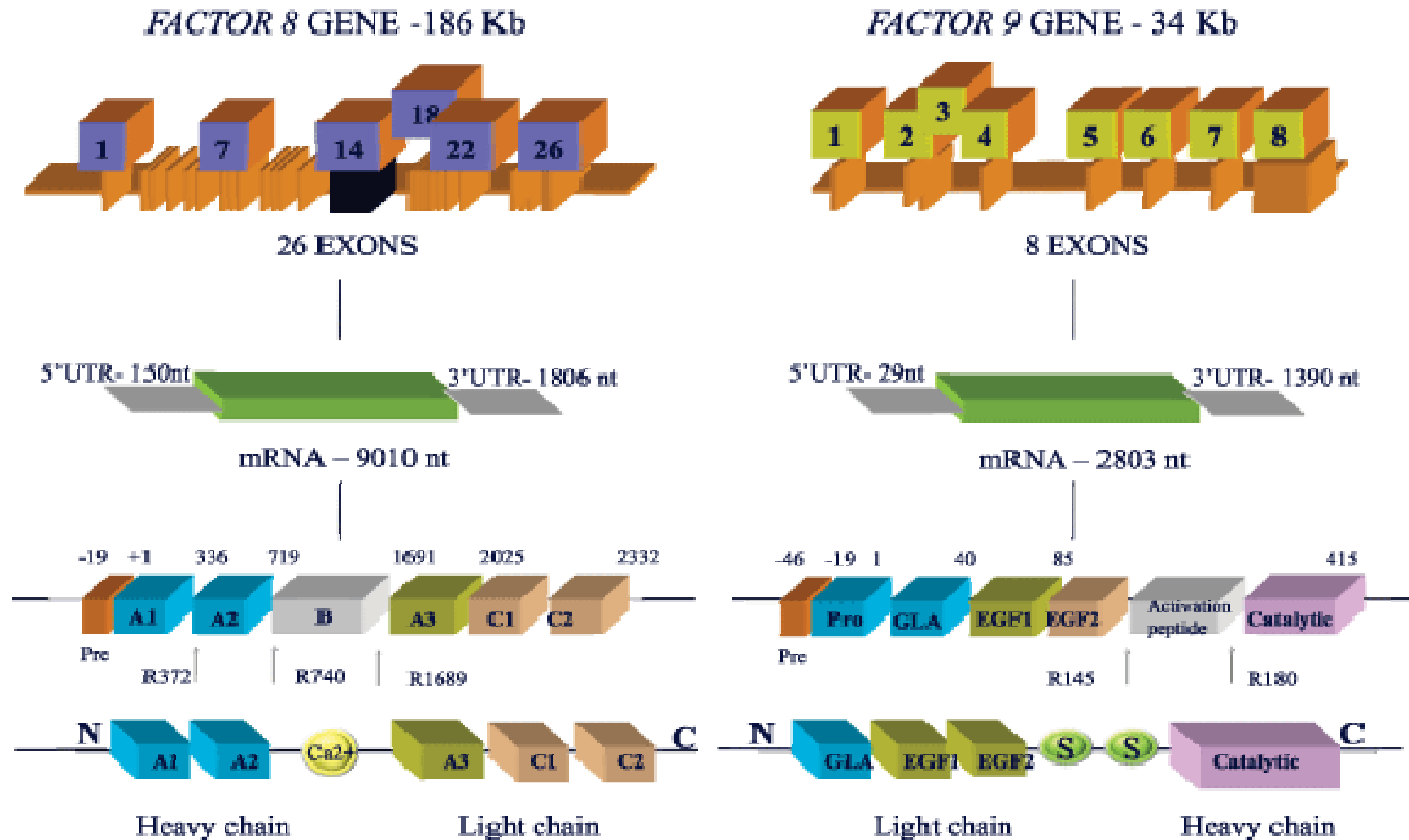
# INIBITORI

- Anticorpi che neutralizzano il FVIII o il FIX infuso
- IgG policlonali che compaiono tipicamente all'inizio del trattamento
- Frequenza: **~30% in emofilia A / ~ 3% in emofilia B**



**Perché l'incidenza di inibitori  
è così bassa nell'emofilia B  
rispetto alla emofilia A ?**

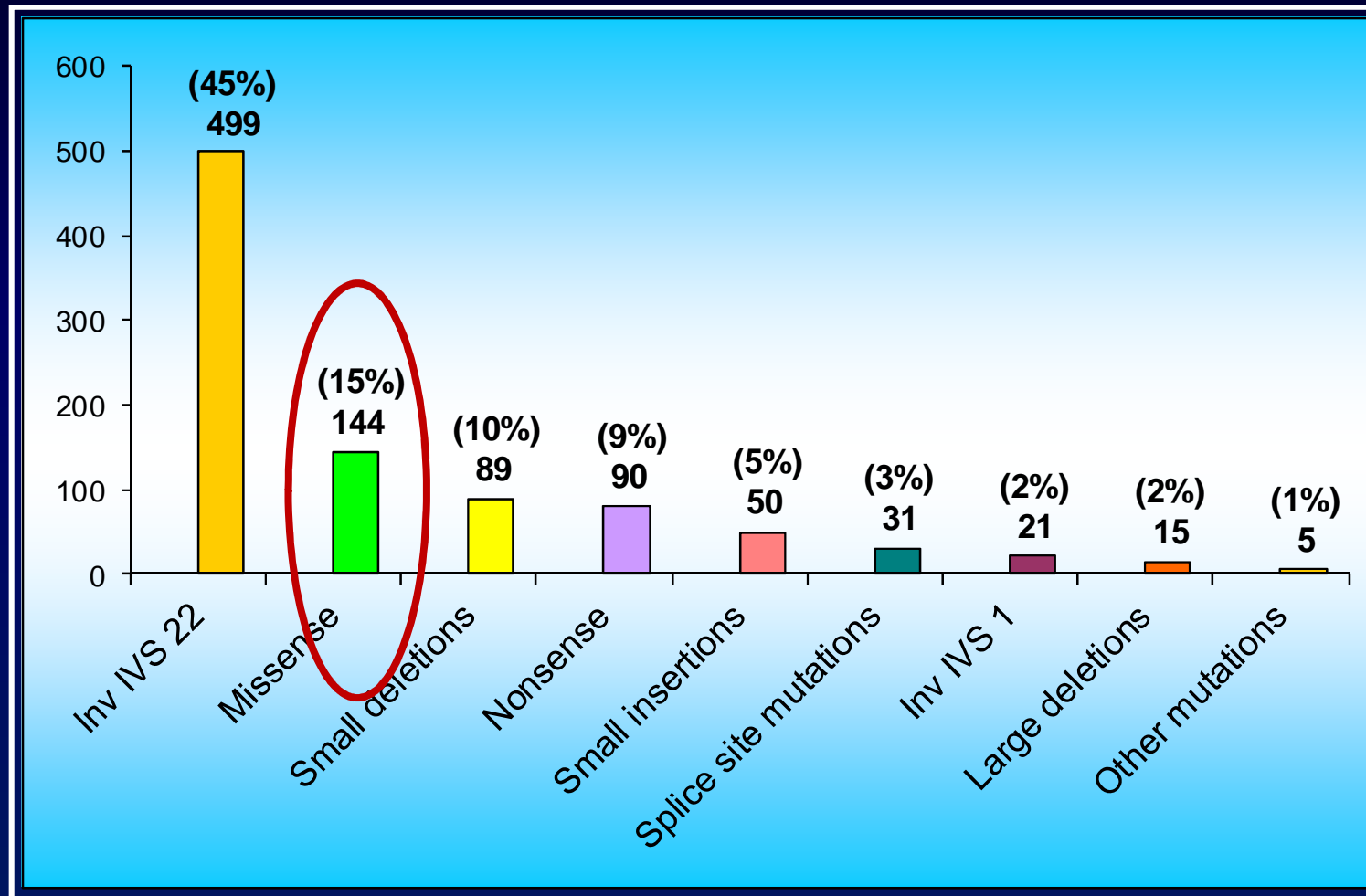
# I geni del FVIII e FIX (Cromosoma X)



# Rischio inibitore nei PUPs e Tipo di mutazione del gene F8

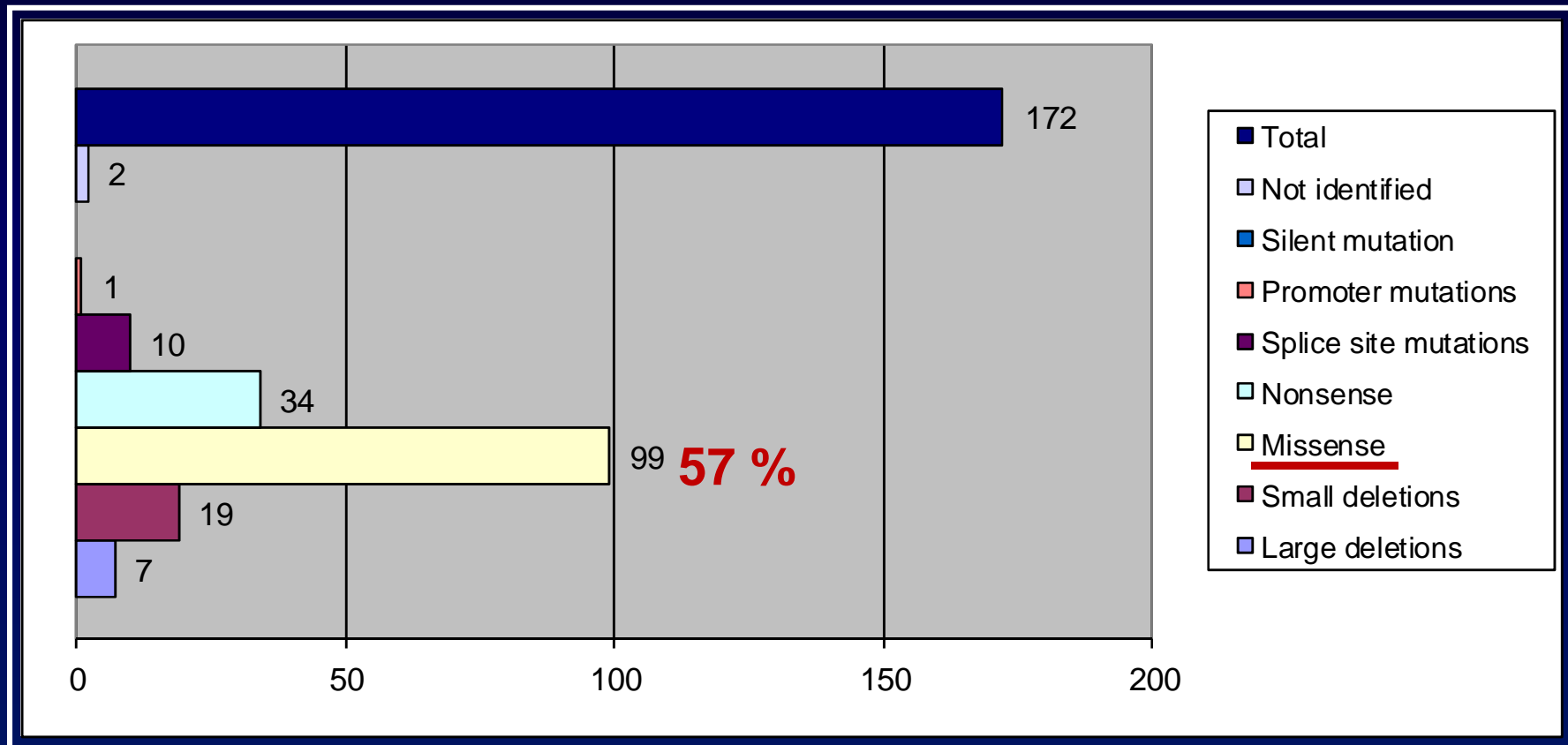


# Mutazioni identificate nei pazienti Italiani con emofilia A grave





# Mutazioni identificate nei pazienti Italiani con emofilia B grave



## Tipo di mutazione e prevalenza di inibitore nell'emofilia B

Mutazione	N e % in Emofilia B severa (n = 663)
Larghe delezioni	24/40 (60 %)
Nonsense	10/184 (6 %)
Piccole delezioni/inserzioni	5/77 (6.5 %)
Missenso	2/362 (0.5 %)
Splice site	ND

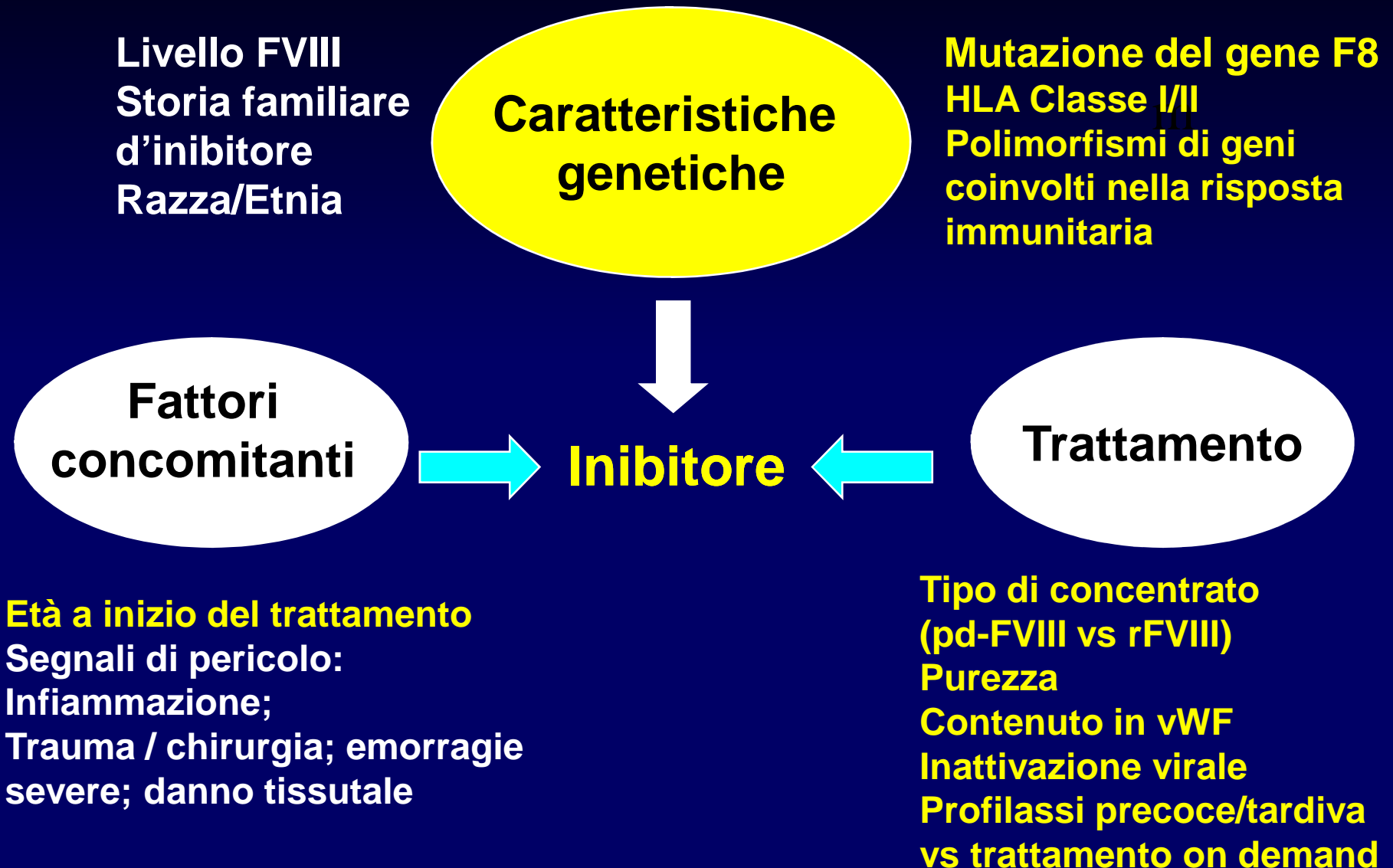
## Incidenza cumulativa di inibitore in 1112 emofilici moderati-lievi



- L'inibitore compare in ~10 % dei pazienti con emofilia A moderata-lieve, spesso dopo un periodo di trattamento sostitutivo intensivo
- Il rischio continua ad aumentare con l'aumentare dei giorni di esposizione
- A tutt'oggi non vi sono descrizioni sicure di inibitori nell'emofilia B moderata-lieve

No. of exposure days	0	25	50	75	100	125	150	175	200
Patients under observation	1112	487	348	297	33	18	11	6	0
Inhibitor development	0	26	41	49	58	59	59	59	59

# Fattori di rischio per lo sviluppo di inibitore nell'emofilia A



# Fattori di rischio per lo sviluppo di inibitore nell'emofilia A

- Correlazione con delezioni del gene o mutazioni nonsense
- Storia familiare
- ???????

# Inibitori nell'emofilia B

- più rari vs emofilia A (< 5 % vs ~ 30 %)
- solo nei gravi
- correlazione con delezioni del gene o mutazioni nonsense
- rischio di reazioni allergiche/anafilattiche
- rischio di sindrome nefrosica in ITI

# Eziologia delle reazioni allergiche

- Non chiare
- Dimensione FIX (55 Kda) con diffusione allo spazio extravascolare che può contribuire alla ipersensibilità
- Eccessiva formazione di immunocomplessi
- Larghe delezioni

## Paziente Delezione esoni A-H

- Bambino di 6 anni; Storia familiare positiva per sviluppo di inibitore e reazione allergica dopo infusione con pd-FIX
- Nessun trattamento sostitutivo prima dei 5 anni e mezzo; mai emartri
- Aprile 2010 - VASTO EMATOMA COSCIA SIN: Benefix 1.000 U/die per tre giorni; Fine maggio controllo: UB 0 – 4.41 PTT-Ratio
- 18 Giugno Emartro ginocchio sin: Benefix 1.000 UI
  - controllo 29 Giugno: UB 1.7
  - ricontrollato subito dopo: B.U.1.40
  - Trattamento con rFIX in ambiente protetto, Assistenza rianimatoria
  - dopo infusione di soli 200 UI di rFIX concentrato, l'infusione viene sospesa per la comparsa di reazione allergica caratterizzata da:
- Tosse stizzosa
- Tachicardia
- Moderata insufficienza respiratoria
- Edema linguale e labiale
- Cianosi perilabiale
- Agitazione psico-motoria



## Paziente Arg248Stop (I)

- EMATOMA SPINALE a 10 mesi in emofilia B lieve (FIX 5.9%)
- RMN riscontro di ematoma epidurale spinale (D9-L2) → rFIX e desametasone ed intervento neurochirurgico di laminectomia D8-L3 e asportazione ematoma
- Prosegue fattore IX (90 UI/Kg) ogni 12 ore per 6 giorni poi ogni 24 ore per altri 10 giorni poi due volte alla settimana
- 19<sup>a</sup> ED: comparsa di tosse, dispnea e cianosi importante. Non broncospasmo, PA nella norma. Eseguo bolo di fisiologica e idrocortisone ev
- FIX 0.03 U/dL, inibitore 0.7 UB (max 1.6 UB)

## Paziente Arg248Stop (II)

- Dopo 7 anni di trattamento con rFVIIa ed inibitore costantemente negativo, viene decisa riesposizione con rFIX per frequenza emartri
- Prime due infusioni a giorni alterni senza problemi (in ambiente con Rianimatore)
- Terza infusione: stop dopo pochi secondi inizio per arresto respiratorio, con ipotensione severa
- Trattamento con adrenalina e idrocortisone
- Dopo 2 giorni inibitore anti-FIX 0.8 BU

## Paziente Arg248Stop (III)

- Riprende terapia con by-passanti, tra cui FEIBA che contiene FIX, senza reazioni
- Viene riesposto al pd-FIX senza reazioni (in ambiente con Rianimatore)
- Continua la profilassi bi-settimanale con pd-FIX con netto miglioramento articolare e QoL, inibitore sempre negativo
- Dopo 146 infusioni nuovo shock allergico
- Trattamento con adrenalina e idrocortisone
- Dopo 3 giorni inibitore anti-FIX 1.8 BU

## Paziente con delezione del gene FIX

- Inizia terapia ad 2 anni di vita per ematoma muscolare
- Viene trattato a domicilio, con infermiere dedicato
- Alla 3<sup>^</sup> infusione reazione allergica (prurito, edema al viso), risolta con cortisone orale
- Alla 4<sup>^</sup> infusione reazione più marcata con tosse e sibili respiratori, risolta con cortisone ad alte dosi
- Inibitore 2.7 UB

E' possibile la desensibilizzazione nel paziente con emofilia B e reazioni allergiche associate a inibitore ?

- Esperienze sporadiche con protocolli di infusione molto lenta (6 – 8 ore) di poche unità di FIX (50-60 U) e progressivo incremento nei giorni successivi
- Protocolli da gestire in accordo con anestesista, in ambiente di terapia intensiva

# Emofilici B Italiani ed Inibitore

Mutazione	ED alla comparsa dell'inibitore	Picco (BU)	ANA	Immunotolleranza
Trp194Stop*	15	140	NO	NO
Trp194Stop	8	90	NO	SI, eradicazione dopo 1,598 ED con rFIX
Arg248Stop	30	2.6	NO	SI, eradicazione dopo 26 ED con pdFIX
Arg248Stop	8	1.6	SI	NO, agenti by-passanti
Arg252Stop	14	117	NO	SI, eradicazione dopo 153 ED con rFIX
Arg252Stop	>20	11	NO	SI, risposta parziale con rFIX, ancora in corso
Delezione esoni A-H*	>30	25	SI	NO
Delezione esoni A-H*	4	1.7	SI	NO, agenti by-passanti
Delezione completa	50	18	NO	Trattamento On demand

# ***Le emorragie nell' emofilico con inibitore***

- Non sono più frequenti ma certamente più gravi e difficili da trattare
- Ogni episodio emorragico rappresenta un'emergenza clinica
- Il trattamento deve essere il più precoce possibile
- E' necessario un monitoraggio clinico e di laboratorio assiduo ed attento.

# Inibitori High Responding / Low Responding

---

- High responding: Livello  $>5$  Unita' Bethesda (UB)

Solo raramente sono trattabili con FIX

ogni trattamento sostitutivo induce risposta anamnesticca.

- Low Responding:

Veri:  $< 5$  UB anche dopo stimolazione

Transitori:  $< 5$  UB scompaiono continuando il trattamento sostitutivo a domanda entro 6 - 12 mesi.

Possono essere trattati con FIX anche se a dosaggio più elevato (dose neutralizzante)

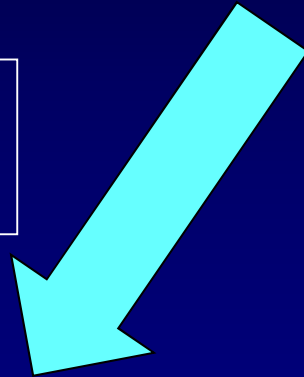


**Pazienti con emofilia B e  
reazioni allergiche hanno  
spesso un basso titolo di  
inibitore**

# Trattamento degli episodi emorragici nel paziente con inibitori

Agenti bypassanti : mirano a bypassare il FVIII e il FIX nel processo emocoagulativo

50-100 U/kg  
bis in die



**FEIBA (aPCC)**

90 µg/kg ogni  
3-4 ore;  
Possibile  
megadose  
singola





**rFVIIa**

*Entrambi sono efficaci ma non sempre equivalenti.  
FEIBA contiene FIX, da evitare nei pazienti con  
anamnesi allergica*

# IMMUNOTOLLERANZA: Perché ?

- Il trattamento degli episodi emorragici con agenti by-passanti (aPCC, rFVIIa) è utile ed efficace
- Ha grandemente contribuito a migliorare la QoL dei pazienti con inibitore
- **In genere l'uso di agenti by-passanti non consente di prevenire le manifestazioni cliniche dell'artropatia emofilica severa (invalidità e disabilità)**
- Eradicare l'inibitore consente di re-istituire la terapia sostitutiva usuale con FIX e di intraprendere regimi di profilassi.

# ITI: quando cominciare ?

- Al più presto possibile ma quando il titolo d'inibitore si è ridotto a  $< 10$  UB (Livello IIb), storia emorragica
- **Vi sono alcune evidenze che suggeriscono di attendere fino a  $< 5$  UB (non conclusive)**
- **Generalmente, ciò richiede 3 - 6 mesi**  
**Frequente monitoraggio del livello d'inibitore** 
- **Evitare la riesposizione a FIX**   
Uso di rFVIIa

# ISTH-SSC Haemophilia B International Registry

(Chitlur M et al Haemophilia 2009; 15: 1027-31)

- 56/94 (60%) pazienti con inibitore hanno manifestato reazioni allergiche
- mediana comparsa inibitore: 19.5 mesi (range 9-156)
- numero ED mediano 11 (range 2 - 180)
- mediana del picco di inibitore: 30 UB (range 1-1156)
- **Immunotolleranza raggiunta in 5/39 (13%)**
- **13/39 (33%)** pazienti sottoposti ad ITI svilupparono una sindrome nefrosica

MEETING REPORT

The North American Immune Tolerance Registry:  
contributions to the thirty-year experience with immune  
tolerance therapy

D. DIMICHELE

*Weill Cornell Medical College, New York, NY, USA*

- Immunotolleranza raggiunta in **30 %** emofilia B vs **74 %** emofilia A
- Maggior complicanze accessi venosi e reazioni allergiche associate a fallimento dell'ITI

## MEETING REPORT

## The North American Immune Tolerance Registry: contributions to the thirty-year experience with immune tolerance therapy

D. DIMICHELE  
*Weill Cornell Medical College, New York, NY, USA*

**Table 5. NAITR: comparison of adverse events between haemophilia A and B cohorts.**

	Haemophilia A	Haemophilia B
Adverse event (AE) rate (% courses)	10/171 (6%)	11/16 (65%)
Allergic reaction (% AEs)	6/14 (4.3%)	11/14 (79%)
Reason for ITI failure (% of all failures)	0/49 (0%)	3/11 (27%)
ITI-related nephrotic syndrome	0/164 (0%)	3/16 (20%)
Adverse event/dose relationship ( <i>P</i> )	<i>P</i> = 0.14	<i>P</i> = 0.09

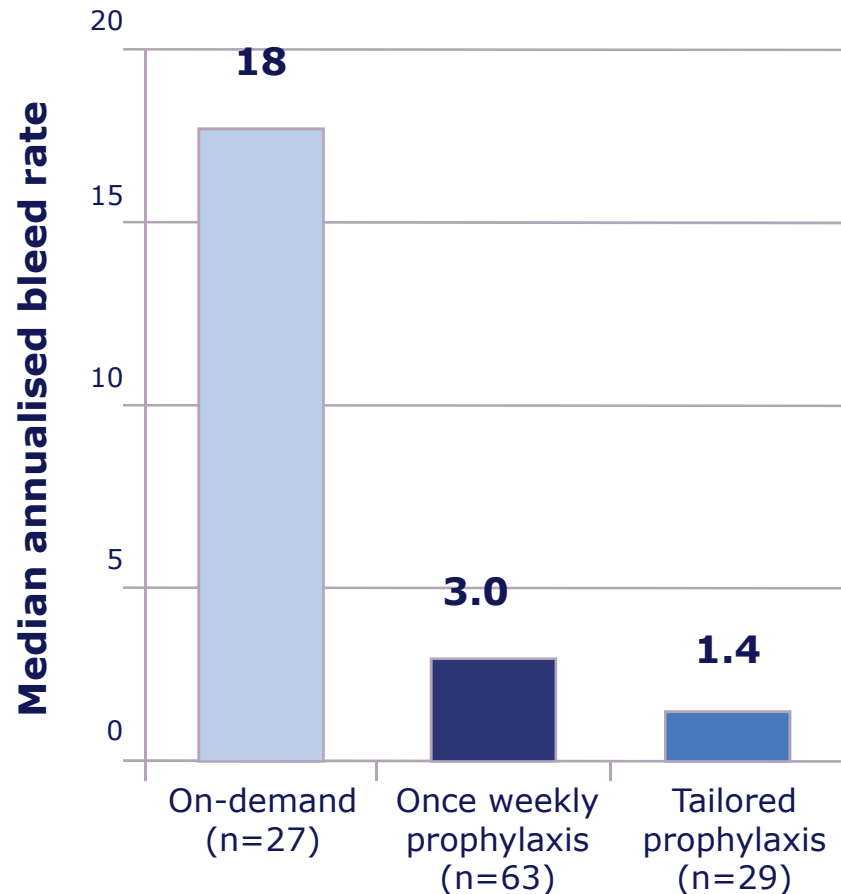
ITI, immune tolerance induction.

# CONCLUSIONI

- Gli inibitori contro il FIX insorgono in pazienti con mutazioni null o delezione parziale/completa del gene
- Importante conoscere status genetico
- Prime infusioni in ambito ospedaliero
- Agenti by-passanti di provata efficacia, attenzione uso FEIBA nei soggetti con inibitore precoce
- L'immunotolleranza può essere ottenuta anche nei pazienti con emofilia B ed inibitori, senza reazioni allergiche



# B-LONG: Pivotal trial results of rFIXFc



- In the PK-based prophylaxis arm, the median dosing interval was 14 days
- No rFIXFc inhibitors were detected
- No cases of anaphylaxis were reported

*Powell et al. NEJM 2013; 369: 2313-23*

# L'emofilia B è meno grave dell'emofilia A?

- Minor consumo medio di concentrato
- Profilassi meno frequente
- Pattern mutazionale meno critico
- Sintomi emorragici gravi meno frequenti
- Chirurgia ortopedica meno frequente

Comparison of the rates of joint arthroplasty in patients with severe factor VIII and IX deficiency: an index of different clinical severity of the 2 coagulation disorders

.... patients with HA had a 3-fold higher risk of undergoing joint arthroplasty (odds ratio [OR], 3.38; 95% confidence interval [CI], 1.97-5.77;  $P < .001$ ). These results were confirmed after adjustment for age, HIV, hepatitis C virus (HCV), and inhibitor in a Cox regression model (HR, 2.65; 95% CI, 1.62-4.33;  $P < .001$ ).

## **Fenotipo clinico lieve nell'emofilia (circa 10 % dei difetti severi)**

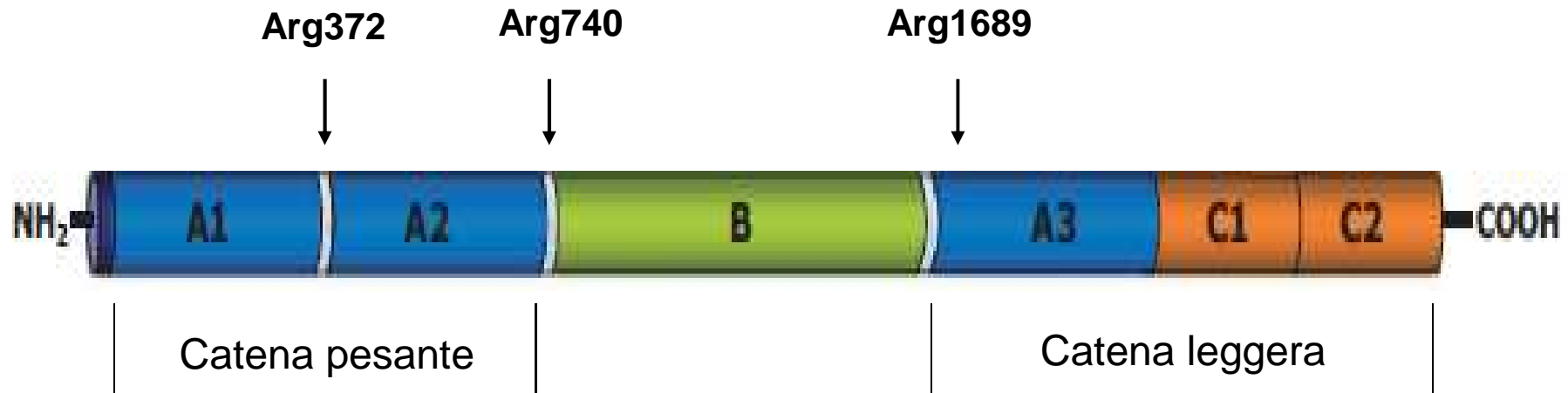
- Età tardiva al primo episodio emorragico spontaneo
- Sanguinamenti spontanei rari ( $\leq 2$ /anno)
- Ridotto consumo concentrato ( $\leq 500$  U/kg/anno)
- **Emofilia B più probabile dell'emofilia A**

# Severe hemophilia with mild bleeding phenotype: molecular characterization and global coagulation profile

E. SANTAGOSTINO, M. E. MANCUSO, A. TRIPODI, V. CHANTARANGKUL, M. CLERICI, I. GARAGIOLA and P. M. MANNUCCI

- Emofilia B più frequente
- Minor incidenza di mutazioni “null”
- Livelli più alti di FVIII e FIX antigene
- Più alto ETP nel plasma ricco di piastrine
- Mutazioni missenso predittore indipendente di fenotipo lieve

# Domini strutturali del FVIII



**Spesso Ab anti A2 domain (aa 454-509) con inibizione del binding con il FX tramite FIXa**

**Ab anti C2 domain con inibizione binding fosfolipidi, binding VWF e clivaggio da parte del FXa**