

# Immunotolleranza e accesso venoso

**Maria Elisa Mancuso**

*Centro Emofilia e Trombosi Angelo Bianchi Bonomi*

*Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico  
Milano*

“L'inibitore in emofilia: qualità della vita, aspetti sociali e clinici.”

Bari, 14 Novembre 2015

Aula Magna “G. De Benedictis”, Policlinico di Bari

# Accesso venoso

- ✓ Il **trattamento domiciliare** è un aspetto essenziale della terapia dell'emofilia
- ✓ La presenza di un **accesso venoso stabile e sicuro** è cruciale per la gestione del paziente emofilico specialmente in età pediatrica ed in particolare in presenza di inibitore
- ✓ Gli accessi periferici, laddove presenti, rimangono la prima scelta, tuttavia quando sono necessari regimi di trattamento con infusioni molto frequenti è necessario ricorrere ad un accesso alternativo

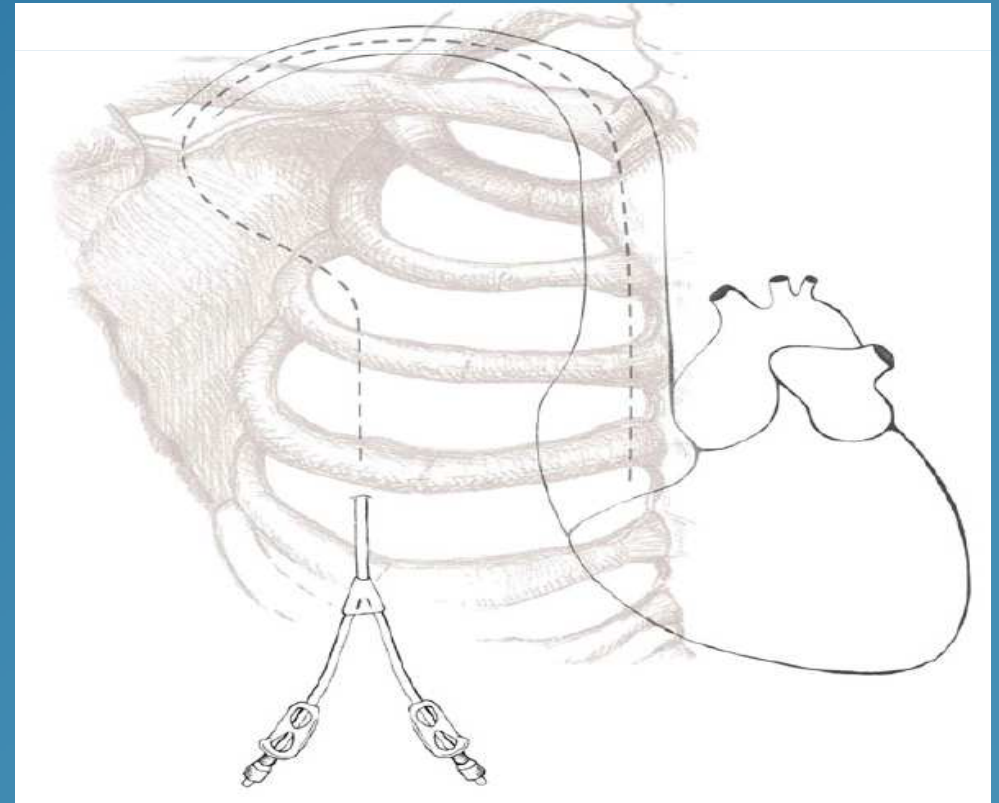
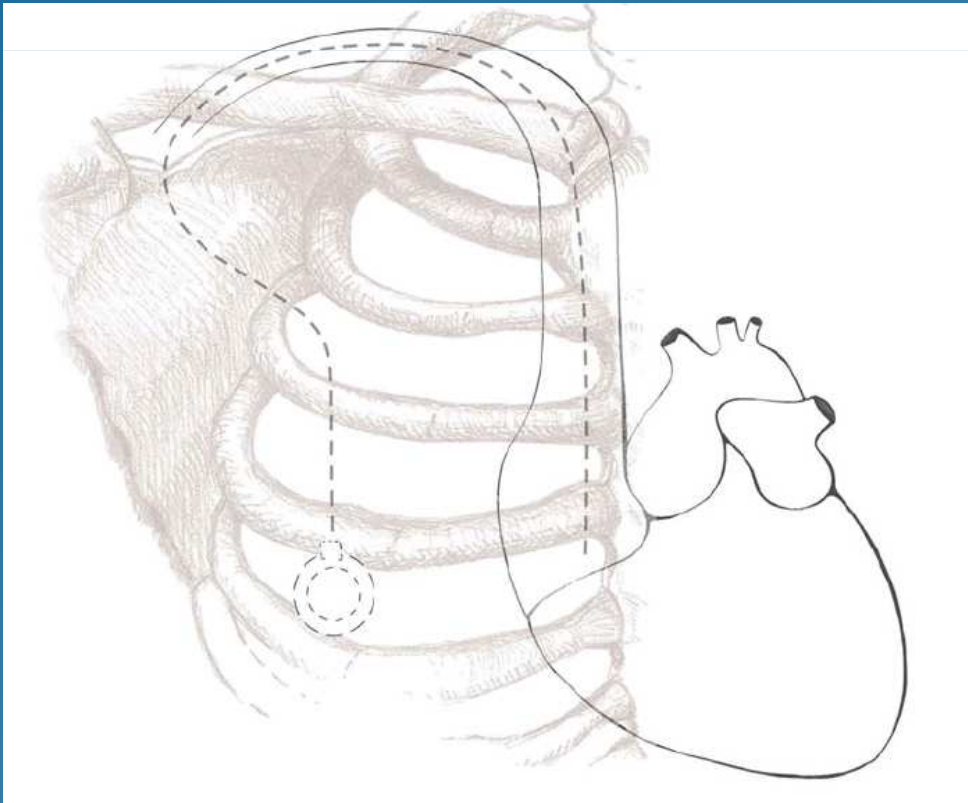
# Accessi venosi alternativi

- I **cateteri venosi centrali** rappresentano una valida alternativa ma il loro uso è gravato da complicanze infettive e trombotiche
- Dal 1999 la **fistola artero-venosa (FAV)** è considerata un accesso venoso stabile e sicuro per i bambini con emofilia
- La scelta dell'accesso venoso deve tener conto di molti fattori sia clinici che sociali

# Cateteri venosi centrali

✓ **Due categorie principali:**

1. tunnellizzati, totalmente impiantati, sottocute (Port)
2. tunnellizzati, cateteri esterni (es. Broviac, Groshong)



## Port-a-cath

- Minor rischio di infezione
- Lunga durata (anni)
- Non rimovibili accidentalmente
- Chirurgia per impianto
- Utilizzabili dopo guarigione ferita
- Ago di Huber
- Non restrizioni per bagno/nuoto

## Cateteri esterni

- Alto rischio di infezioni
- Durata limitata (mesi)
- Rimovibili/danneggiabili
- Chirurgia per impianto
- Uso immediato dopo impianto
- Nessun ago
- Restrizioni per bagno/nuoto

La gestione dei cateteri venosi centrali richiede un adeguato addestramento alle tecniche di asepsi che vanno ricordate periodicamente (*l'abitudine è nemica dell'attenzione*)

# FAV

## *Valutazione pre-operatoria*

- ✓ La sede ideale viene identificata mediante esame EcoDoppler
- ✓ La vena prescelta non deve essere più utilizzata fino alla chirurgia

## *Procedura*

- ✓ Comunicazione arterovenosa tra arteria brachiale e vena cefalica o basilica alla piega del gomito
- ✓ Diametro dell'anastomosi: 1-2 mm
- ✓ In media 5 giorni di ospedalizzazione

## *Follow-up post-operatorio*

- ✓ EcoDoppler della FAV a cadenza mensile fino a maturazione
- ✓ Ecocardiogramma ed EcoDoppler una volta l'anno dal primo accesso

# Gestione dalla FAV

- ✓ Utilizzata come vena periferica per trattamento a domanda, profilassi e **immunotolleranza**
- ✓ Di solito si sviluppano rami venosi collaterali che possono essere usati con facilità
- ✓ Programmare la chiusura chirurgica elettiva non appena le vene periferiche sono accessibili
- ✓ Dopo 4-5 anni d'uso è consigliabile programmare la chiusura chirurgica per evitare dilatazioni aneurismatiche, dismetria degli arti e sovraccarico cardiaco



# Possibili complicanze

## *Mancata maturazione (10%)*

- ✓ Se il diametro dell'arteria brachiale è inferiore a 2 mm la maturazione della FAV può non avvenire
- ✓ Ciò non comporta alcun danno, ma non si raggiunge l'obiettivo

## *Chiusura spontanea (10%)*

- ✓ Asintomatica (non segni di trombosi o tromboflebite); dopo 2-3 anni d'uso
- ✓ Al Doppler progressiva perdita del flusso attraverso l'anastomosi
- ✓ Spesso non ha impatto sul trattamento perché si sono già sviluppati collaterali utilizzabili

## *Dilatazione aneurismatica (11%)*

- ✓ E' possibile ridurre chirurgicamente la dilatazione senza chiudere la FAV
- ✓ Non necessariamente si associa ad iperafflusso



# Possibili complicanze

## *Dismetria arti superiori*

- ✓ In un singolo caso in cui la FAV è stata mantenuta per 10 anni un arto è cresciuto 0,5 cm più dell'altro
- ✓ Irreversibile

## *Iperafflusso e sovraccarico cardiaco*

- ✓ Solo in un caso dopo 5 anni d'uso si sono notati all'ecocardiogramma segni di iniziale sovraccarico che sono totalmente regrediti dopo chiusura della FAV
- ✓ Non si sono mai osservate complicanze cardiache per la presenza della FAV

## *Sindrome della "mano fredda"*

- ✓ Nel mese seguente alla chirurgia la mano può essere fredda per la presenza del furto vascolare (soprattutto se intervento in inverno)
- ✓ Reversibile spontaneamente in un paio di mesi

# Induzione dell'immunotolleranza

- ✓ Ad oggi rappresenta l'unica strategia terapeutica per eradicare l'inibitore
- ✓ Consiste in infusioni regolari (quotidiane) a lungo termine (almeno un anno)
- ✓ Tassi di successo: 60-80% per emofilia A; 30-40% (emofilia B)
- ✓ Razionale: indurre nuovamente la tolleranza immunologica verso FVIII o FIX abolendo la produzione di anticorpi
- ✓ L'esperienza è più ampia nell'emofilia A
- ✓ Predittori di successo:
  - *titolo inibitore pre-ITI*
  - *picco storico pre-ITI*
  - *picco durante ITI*
  - *tipo di mutazione genetica*

# Quando iniziare

```
graph TD; A[Quando iniziare] --> B[Aspettare fino a quando il titolo dell'inibitore è <5-10 UB/ml]; B --> C[Iniziare ITI a prescindere dal titolo dell'inibitore]; C --> D[Iniziare solo quando vi è un accesso venoso stabile e sicuro: l'ITI una volta iniziata non dovrebbe mai essere interrotta fino al suo completamento];
```

## Aspettare fino a quando il titolo dell'inibitore è <5-10 UB/ml

- In media ciò accade nell'arco di 6 mesi
- Stretto monitoraggio (una volta al mese)
- Evitare esposizione al FVIII (usare rFVIIa e non aPCC)
- 5-10 UB non è cut-off assoluto (valutare tendenza emorragica)

## Iniziare ITI a prescindere dal titolo dell'inibitore

- Se la riduzione del titolo è lenta (> 12 mesi)
- Vi è grave tendenza emorragica

*Iniziare solo quando vi è un accesso venoso stabile e sicuro: l'ITI una volta iniziata non dovrebbe mai essere interrotta fino al suo completamento*

# Dose

```
graph TD; Dose[Dose] --> Successo[Pazienti con buone possibilità di successo]; Dose --> Scarso[Pazienti con scarse possibilità di successo]; Successo --- SuccessoList[• Picco <200 UB/ml<br>• Titolo pre-ITI <10 UB/ml<br>• <5 anni tra sviluppo di inibitore e ITI]; Scarso --- ScarsoList[• Picco storico >200 UB/ml e/o<br>• Titolo pre-ITI >10 UB/ml e/o<br>• >5 anni tra sviluppo di inibitore e ITI]; Successo --- SuccessoInfo[• Non esiste un regime di ITI superiore ad un altro]; Scarso --- ScarsoInfo[• Alcune evidenze supportano l'uso di regimi ad alte dosi in questi casi (≥200 IU/kg/die)];
```

## Pazienti con buone possibilità di successo

- Picco <200 UB/ml
- Titolo pre-ITI <10 UB/ml
- <5 anni tra sviluppo di inibitore e ITI

- Non esiste un regime di ITI superiore ad un altro

## Pazienti con scarse possibilità di successo

- Picco storico >200 UB/ml e/o
- Titolo pre-ITI >10 UB/ml e/o
- >5 anni tra sviluppo di inibitore e ITI

- Alcune evidenze supportano l'uso di regimi ad alte dosi in questi casi (≥200 IU/kg/die)

## Tipo di prodotto

- L'ITI può avere successo sia con prodotti ricombinanti che plasmatici
- Non esistono dati solidi che supportino la superiorità di un prodotto sugli altri
- La maggior parte dei pazienti raggiunge la tolleranza usando lo stesso prodotto che aveva usato al momento dello sviluppo di inibitore
- Non esistono al momento evidenze che supportino il cambio di prodotto per la prima ITI

## Immunosoppressione

- Non come terapia di prima linea
- Da considerare in caso di fallimento dell'ITI ed in presenza di grave diatesi emorragica

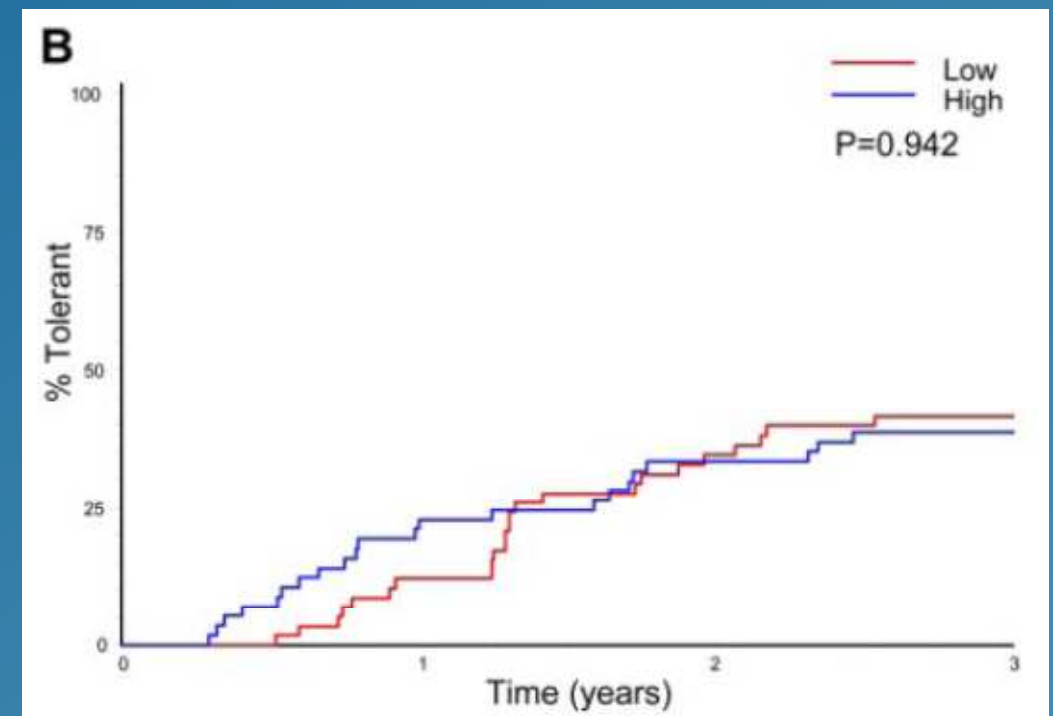
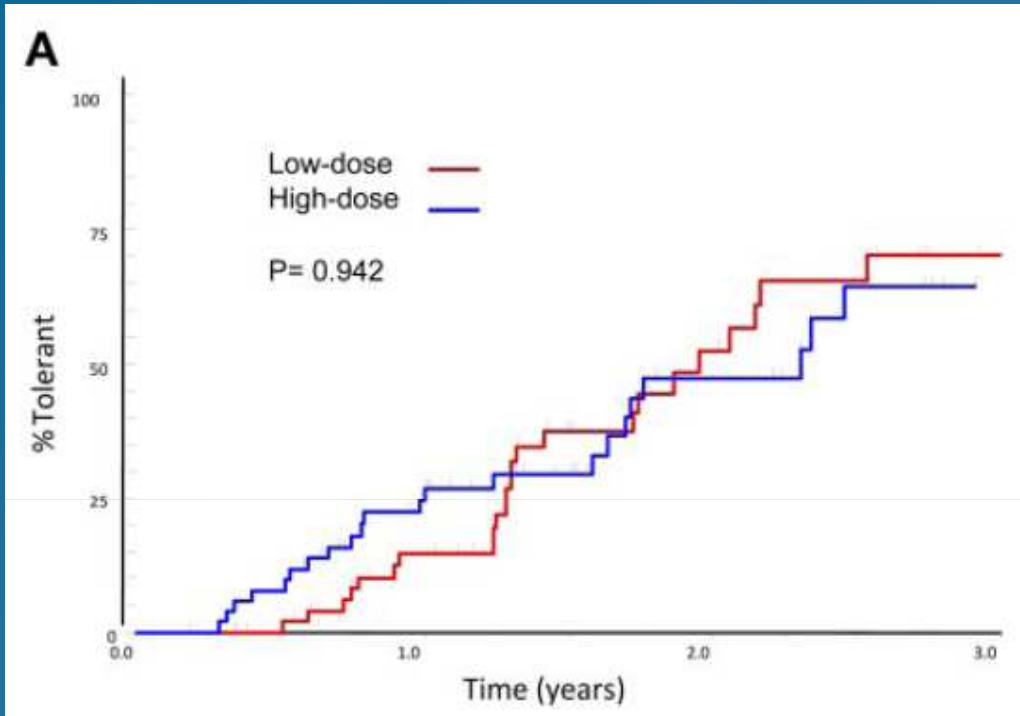
# Definizione della risposta

- ✓ **Successo**: titolo dell'inibitore negativo, [recupero del FVIII  $\geq$  66% dell'atteso] ed emivita  $\geq$  7 h
- ✓ **Risposta parziale**: titolo negativo ma farmacocinetica persistentemente anormale; risposta clinica al FVIII senza risposta anamnesticca
- ✓ **Fallimento**: persistenza di un titolo di inibitore dosabile
- ✓ **Recidiva**: ricomparsa dell'inibitore durante i 12 mesi successivi il completamento dell'ITI (= titolo positivo o riduzione dell'emivita del FVIII)

# Regimi di ITI

- ✓ Ad oggi non esiste un regime standard di ITI
- ✓ L'ITI è stata condotta con regimi molto diversi, da 25-50 IU/kg 3 volte alla settimana (protocollo Olandese) a 150 IU/kg due volte al giorno (protocollo di Bonn)
- ✓ La dose più usata nella comune pratica clinica è una dose intermedia (100 IU/kg)
- ✓ Non è noto se dose (alta o bassa) e regime (giornaliero o non giornaliero) hanno ruolo indipendente nell'influenzare il risultato
- ✓ In genere nella valutazione della risposta non dovrebbero essere considerati i primi 3 mesi in cui si assiste all'incremento del titolo dell'inibitore fino al picco

# Tempo al raggiungimento della tolleranza



Nei 66 pazienti che hanno raggiunto almeno uno degli end-point (successo, risposta parziale o fallimento).

Nei 115 pazienti randomizzati (intention-to-treat).

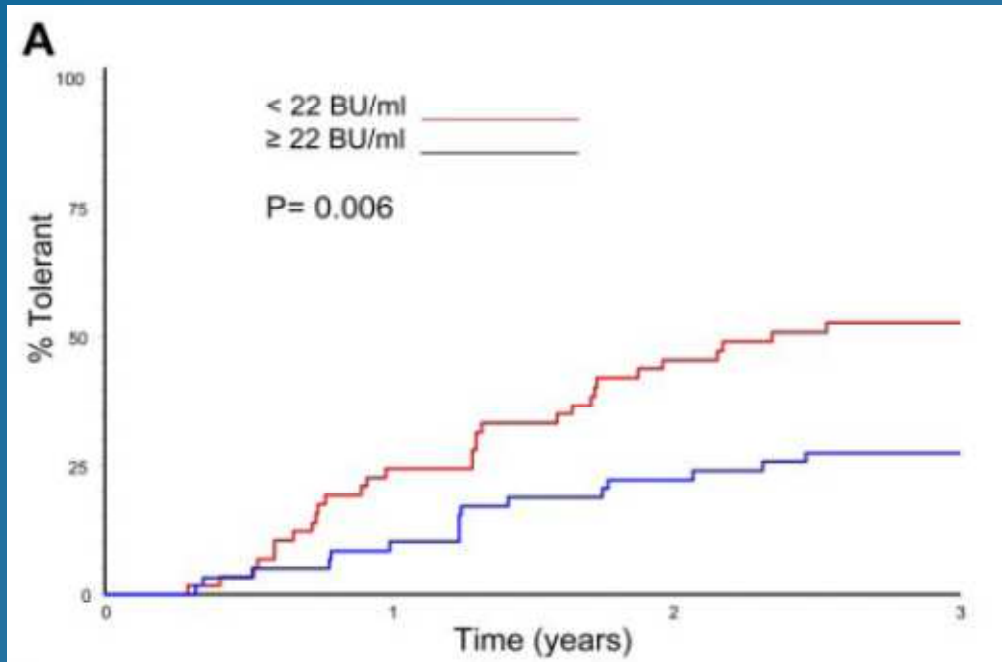


# Tempo al raggiungimento dei principali end-point (mesi)

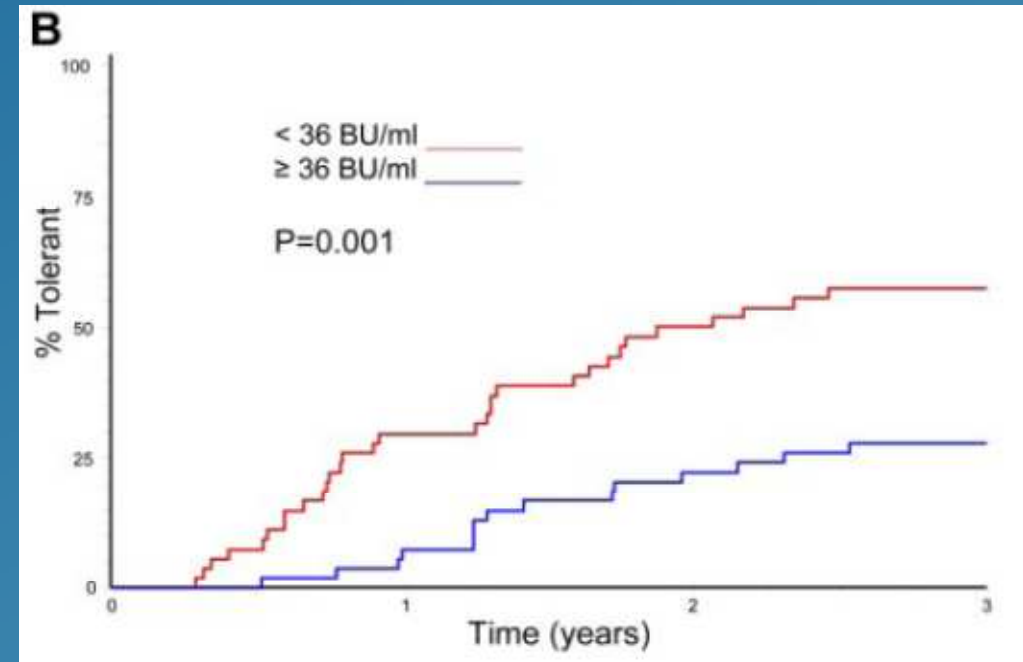
	n	<b>50 IU/kg 3x</b>	n	<b>200 IU/kg/die</b>	p
Fase 1	29	9.2 (4.9-17)	31	4.6 (2.8-14)	0.017
Fase 2	27	13.6 (8.7-19)	23	6.9 (3.5-12)	0.001
Fase 3	24	15.5 (10.8-22)	22	10.6 (6.3-20)	0.096

- ✓ Fase 1: dall'inizio dell'ITI al titolo negativo
- ✓ Fase 2: dal titolo negativo al normale IVR
- ✓ Fase 3: dal normale IVR alla completa tolleranza

# Variabili che influenzano la risposta all'ITI



*Picco storico*



*Picco durante ITI*

## Episodi emorragici

	Regime	Emorragie	HR	95%CI
N globale (n = 58 vs 57)	Bassa dose	<b>684</b>	2.2	(1.34-3.62)
	Alta dose	282		
Fase 1 (n = 58 vs 57)	Bassa dose	<b>573</b>	2.27	(1.29-4.01)
	Alta dose	241		
Fase 2 (n = 27 vs 23)	Bassa dose	47	3.4	(0.84-13.8)
	Alta dose	4		
Fase 3 (n = 24 vs 22)	Bassa dose	9	5.18	(0.71-38.0)
	Alta dose	3		
Fase 4* (n = 24 vs 22)	Bassa dose	54	1.7	(0.80-3.63)
	Alta dose	32		

\*Profilassi post-ITI

# Fallimenti

- ✓ Aumentare fino al massimo della dose/regime più intenso
- ✓ Passare ad un prodotto di classe diversa (di solito plasmatico)
- ✓ Valutare l'opportunità di usare farmaci immunosoppressori associati all'ITI

# Emofilia B e ITI

- ✓ Lo sviluppo di inibitore dell'emofilia B è molto raro
- ✓ La presenza di inibitore può scatenare reazioni anafilattiche gravi quando il paziente viene esposto nuovamente al FIX
- ✓ L'esposizione cronica a FIX (come nell'ITI) a lungo termine può causare sindrome nefrosica
- ✓ I tassi di successo dell'ITI nell'emofilia B sono influenzati dallo scarso numero di pazienti che riescono effettivamente a completare tale trattamento
- ✓ Proposti regimi di associazione con farmaci immunosoppressori

# Conclusioni

- ✓ L'ITI dovrebbe essere tentata almeno una volta in ogni bimbo emofilico che sviluppi un inibitore clinicamente rilevante
- ✓ Un regime giornaliero è preferibile per abbreviare i tempi di successo
- ✓ Il raggiungimento di un titolo negativo non è sufficiente per considerare conclusa l'ITI
- ✓ *Un accesso venoso stabile e sicuro è fondamentale per poter eseguire correttamente l'ITI che una volta iniziata non dovrebbe mai essere sospesa fino alla sua conclusione*