

APLASIA MIDOLLARE SEVERA CARATTERIZZATA DA GRAVI COMPLICANZE INFETTIVE, TRATTATA CON TERAPIA IMMUNOSOPPRESSIVA DI PRIMA LINEA (ATGAM) E TERAPIA SEQUENZIALE CON ELTROMPOBAG

Emopatie non maligne e trapianto: standard attuali e prospettive future.

Napoli 2017

Marotta S, Cardano F, Pagliuca S, Grimaldi F, Risitano AM.

Dipartimento di Medicina clinica e chirurgia; Università Federico II Napoli

- Uomo di 24 aa
- Trasferito da altro nosocomio per la diagnosi di Aplasia Midollare con necessità di trattamento
- APP
 - ✧ Aumento degli indici epatici di citolisi
 - ✧ Markers virali negativi
 - ✧ Pancitopenia
 - ✧ Sepsi da E.Coli ancora in terapia antibiotica ad ampio spettro (piperacillina/tazobactam e amikacina)
 - ✧ Terapia steroidea in corso (0,5 mg/kg)
 - ✧ “Strappo muscolare al polpaccio dx”

Al momento del ricovero

- Revisione esami clinici e della storia clinica:
**APLASIA MIDOLLARE IDIOPATICA severa
con epatite acuta siero negativa**
- Discrete condizioni generali
- No segni di infezione (terapia steroidea in corso)
- Tumefazione del muscolo gastrocnemio dx

- PROGRAMMA:

1. **Scelta della strategia terapeutica**

2. Sospensione della terapia steroidea

3. Rivalutazione infettivologica: esame TAC torace e addome, eco polpaccio, emocolture e tamponi di superficie, ves, pcr, procalcitonina

1. Scelta della strategia terapeutica

❖ Trapianto allogenico

Assenza di un donatore
sibling HLA-identico

❖ Siero antilinfocitario di coniglio

33% di RC a 3 mesi
e
37% di RC a 6 mesi

❖ Siero antilinfocitario di cavallo

Approvato dall' AIFA ma deve esser importato dagli USA

62% di RC a 3 mesi
E
68% di RC a 6 mesi

❖ Protocollo sperimentale RACE

Studio ancora non in
vigore

Immunosuppressive therapies in the management of
acquired immune-mediated marrow failures.

Curr Opin Hematol. 2012 Jan

Risitano



Horse versus Rabbit Antithymocyte Globulin
in Acquired Aplastic Anemia

Phillip Scheinberg, M.D., Olga Nunez, R.N., B.S.N., Barbara Weinstein, R.N.,
Priscila Scheinberg, M.S., Angélique Biancotto, Ph.D., Colin O. Wu, Ph.D.,
and Neal S. Young, M.D.

1. Scelta della strategia terapeutica

❖ Trapianto allogenico

Assenza di un donatore
sibling HLA-identico

❖ Siero antilinfocitario di coniglio

33% di RC a 3 mesi
e
37% di RC a 6 mesi

❖ **Siero antilinfocitario di cavallo**

Approvato dall' AIFA ma deve esser importato dagli USA

62% di RC a 3 mesi
E
68% di RC a 6 mesi

❖ Protocollo sperimentale RACE

Studio ancora non in
vigore

Immunosuppressive therapies in the management of
acquired immune-mediated marrow failures.

Curr Opin Hematol. 2012 Jan

Risitano



Horse versus Rabbit Antithymocyte Globulin
in Acquired Aplastic Anemia

Phillip Scheinberg, M.D., Olga Nunez, R.N., B.S.N., Barbara Weinstein, R.N.,
Priscila Scheinberg, M.S., Angélique Biancotto, Ph.D., Colin O. Wu, Ph.D.,
and Neal S. Young, M.D.

- PROGRAMMA:

1. Scelta della strategia terapeutica
2. **Sospensione della terapia steroidea**
3. **Rivalutazione infettivologica:** esame TAC torace e addome, eco polpaccio, emocolture e tamponi di superficie, ves, pcr, procalcitonina

2. Sospensione della terapia steroidea

3. Rivalutazione infettivologica: esame TAC torace e addome, eco polpaccio, emocolture e tamponi di superficie, ves, pcr, procalcitonina

1 EPISODIO FEBBRILE

- ◆ Sepsi da E.Coli (resistente a Piperacillina/tazobactam e amikacina) isolato sia da emocolture da sangue periferico che da Picc
- ◆ Peggioramento clinica polpaccio con perdita di funzione
 - comparsa di fascite (dd con fascite eosinofila)

Medicine (Baltimore). 2013 Mar;92(2):69-81. doi: 10.1097/MD.0b013e3182899e78.

Severe aplastic anemia associated with eosinophilic fasciitis: report of 4 cases and review of the literature.

de Masson A¹, Bouaziz JD, Peffault de Latour R, Benhamou Y, Moluçon-Chabrot C, Bay JO, Laquerrière A, Picquenot JM, Michonneau D, Leguy-Seguin V, Rybojad M, Bonnotte B, Jardin F, Lévesque H, Bagot M, Socié G.

- edema linfatico
- eco: area di colliquazione di 18x7,5 cm



Agoaspirato della lesione al polpaccio → Al colturale: E.Coli

Inizia terapia antibiotica aggressiva con Merrem e Colistina, dopo 8 giorni

2 EPISODIO FEBBRILE

- ◆ Breaktruogh infection
- ◆ Ulteriore peggioramento clinica polpaccio



Inizia terapia antibiotica aggressiva con Merrem e Colistina, dopo 8 giorni

**2 EPISODIO
FEBBRILE**

- ◆ Breaktruogh infection
- ◆ Ulteriore peggioramento clinica polpaccio
- ◆ Inizia terapia antibiotica empirica con Linezolid, con l'idea di iniziare consensualmente IST con ATGAM

Inizia terapia antibiotica aggressiva con Merrem e Colistina, dopo 8 giorni

2 EPISODIO FEBBRILE

- ◆ Breaktruogh infection
- ◆ Ulteriore peggioramento clinica polpaccio
- ◆ Inizia terapia antibiotica empirica con Linezolid, con l'idea di iniziare consensualmente IST con ATGAM
- ◆ Paziente sfebbrato in 48 h
- ◆ Isolato Staphilococcus Epidermidis sia da emocolture da vp e Picc
- ◆ Colturale da polpaccio: Staphilococcus Epidermidis

1. strategia terapeutica

- ✓ ATGAM 40 mg/kg x 4gg
- ✓ CsA 5 mg/kg fino ad 1 anno poi a scalare
- ✓ Steroide a 1 mg/kg come profilassi della malattia da siero
(ridotto del 25% ogni tre giorni)

MALATTIA DA SIERO

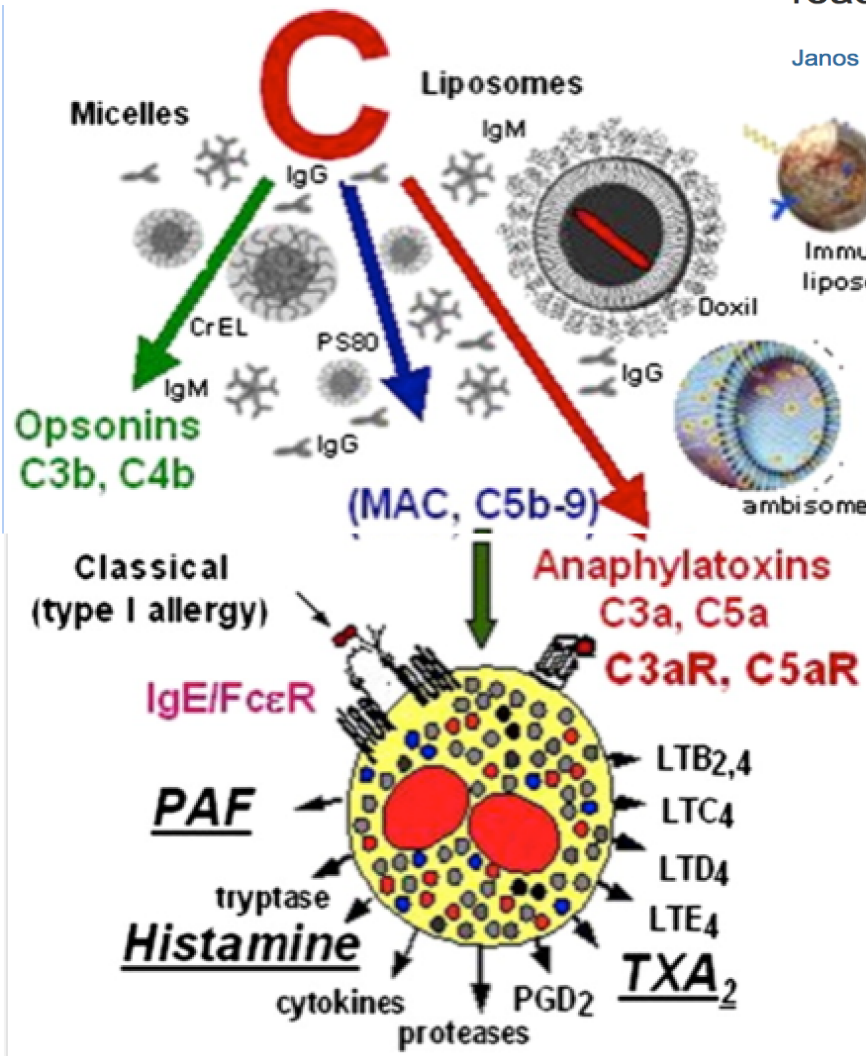
- Clinicamente moderata
- Aumento degli indici epatici
- Aumento della creatinina
- Porpora arti inferiore
- Aumento ves e pcr con procalcitonina nella norma
- Aumento di C3 e C4
- Responsiva a terapia steroidea



Review

Complement activation-related pseudoallergy: A stress reaction in blood triggered by nanomedicines and biologicals ☆

Janos Szebeni



The clinical relevance of C activation-related HSRs, a non-IgE-mediated pseudoallergy (CARPA)

ATGAM 1 MESE

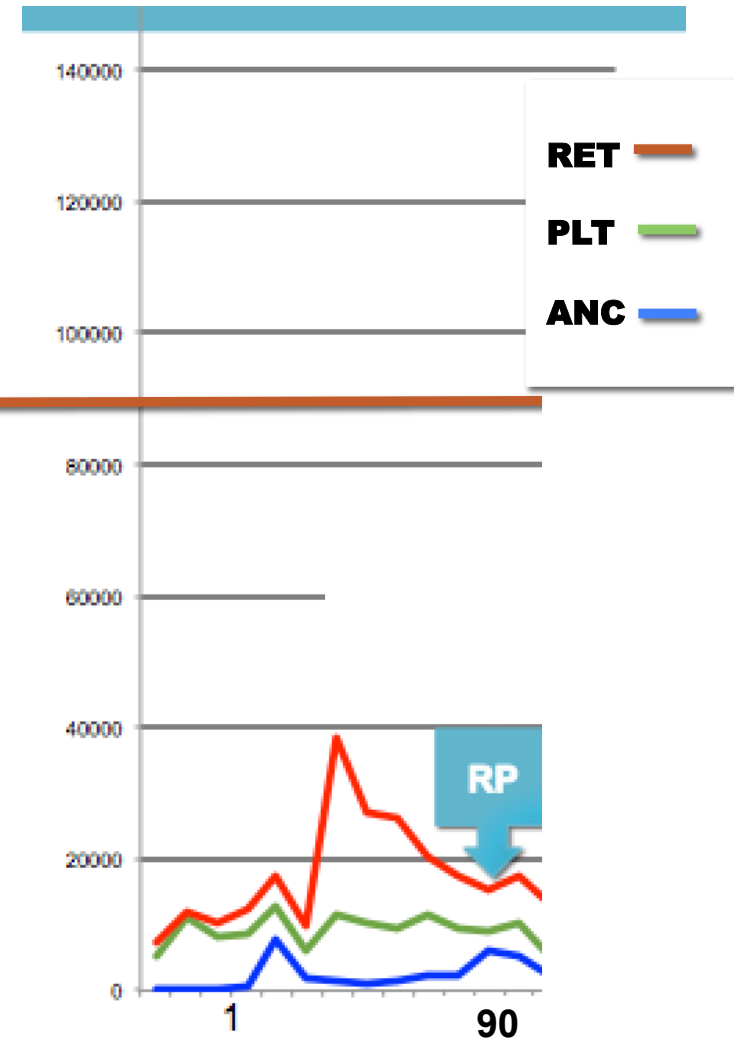


- ◆ Paziente stabile: no sepsi, ma peggioramento polpaccio
- ◆ ANC >1000 (+ G-CSF)
- ◆ Piastrinopenia
- ◆ Trasfusione dipendenza
- ◆ RMN: grave infezione tessuti molli, con possibile coinvolgimento osseo
 - ➔ approccio chirurgico con drenaggio dell' ascesso

ATGAM

3 MESI

- ◆ Parziale miglioramento dell'infezione
- ◆ **Risposta parziale:** anc >1000
- ◆ Trasfusione dipendenza
- ◆ Piastrinopenia severa
- ◆ T. antibiotica: linezolid
- ◆ Valutazione col chirurgo:
watch and wait



ATGAM



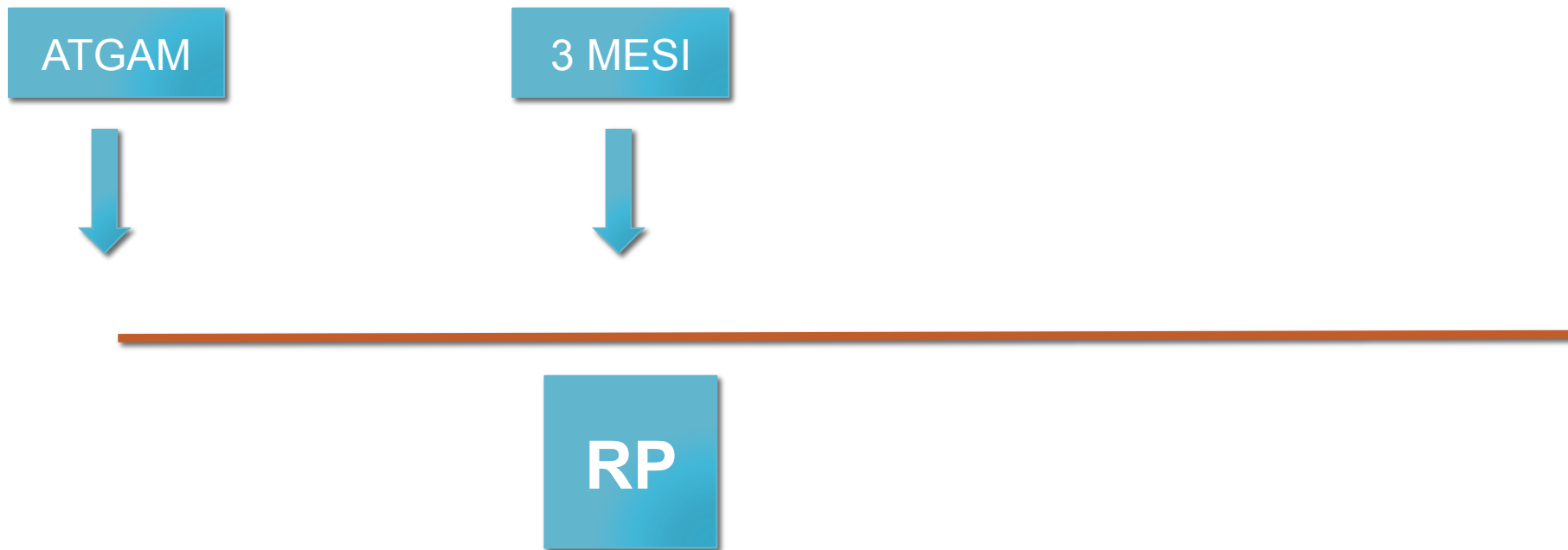
3 MESI



RP

Opzioni terapeutiche

- ◆ Osservazione
- ◆ Trapianto allogenico da donatore MUD
- ◆ Eltrompobag
- ◆ Terapia di supporto



Opzioni terapeutiche

- ◆ Osservazione
- ◆ Trapianto allogenico da donatore MUD
- ◆ **Eltrompobag 150mg/die**
- ◆ **Terapia di supporto:** terapia antibiotica con linezolid nonostante la mielotossicità del farmaco

ATGAM



3 MESI



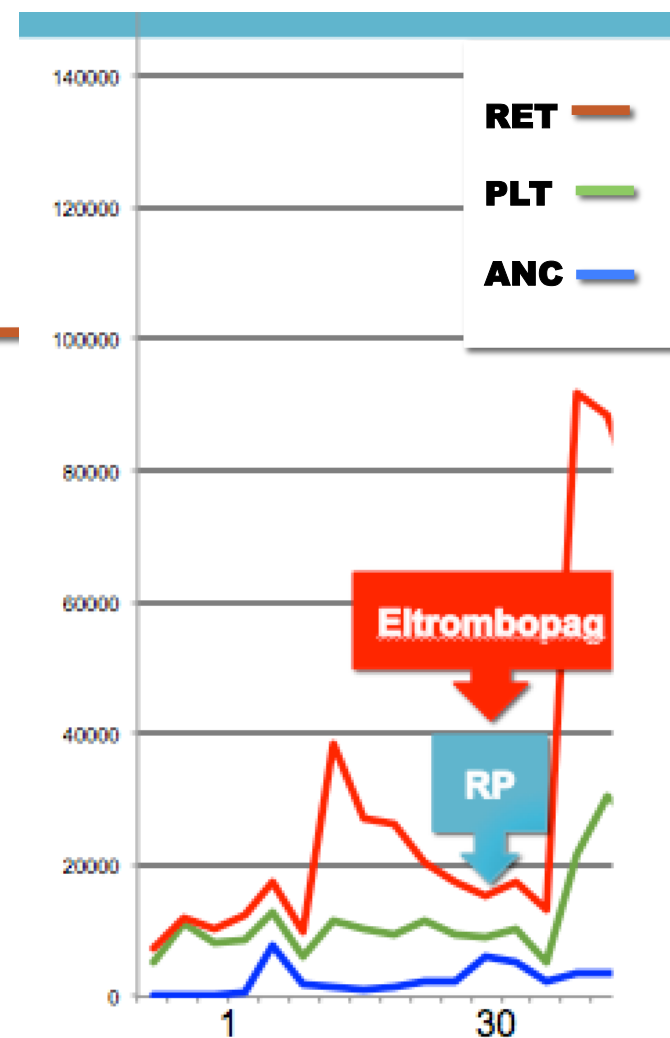
4 MESI

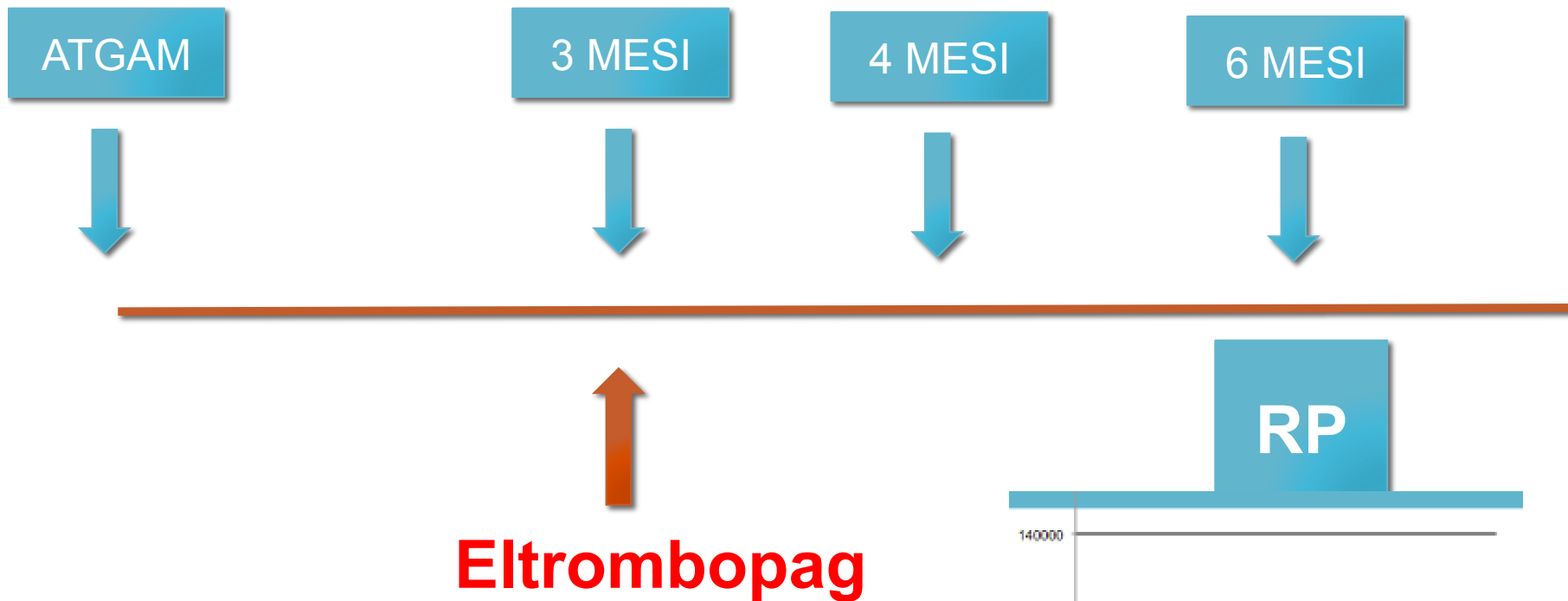


Eltrombopag

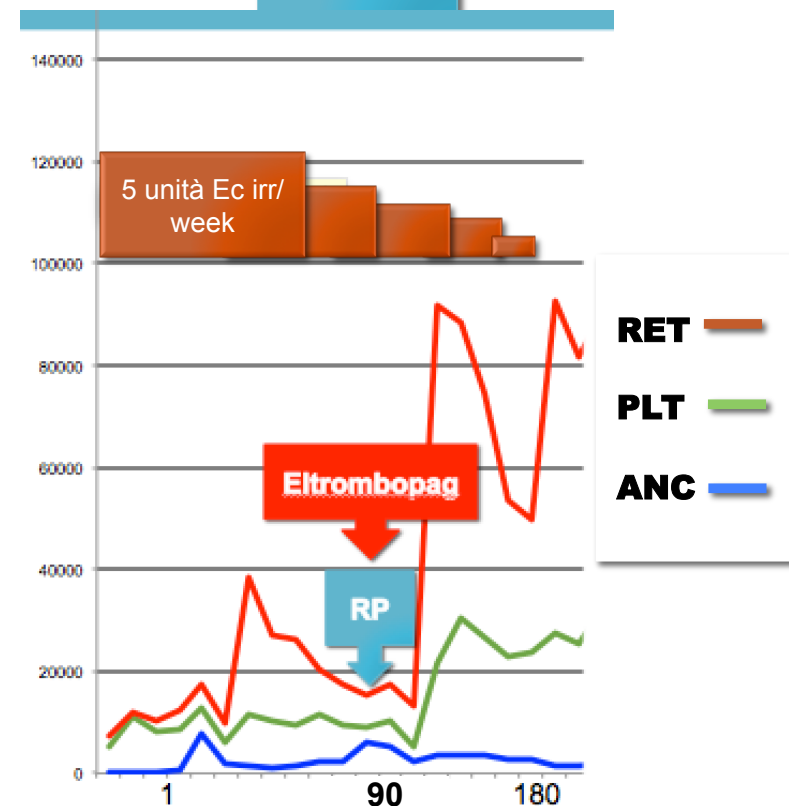
RP

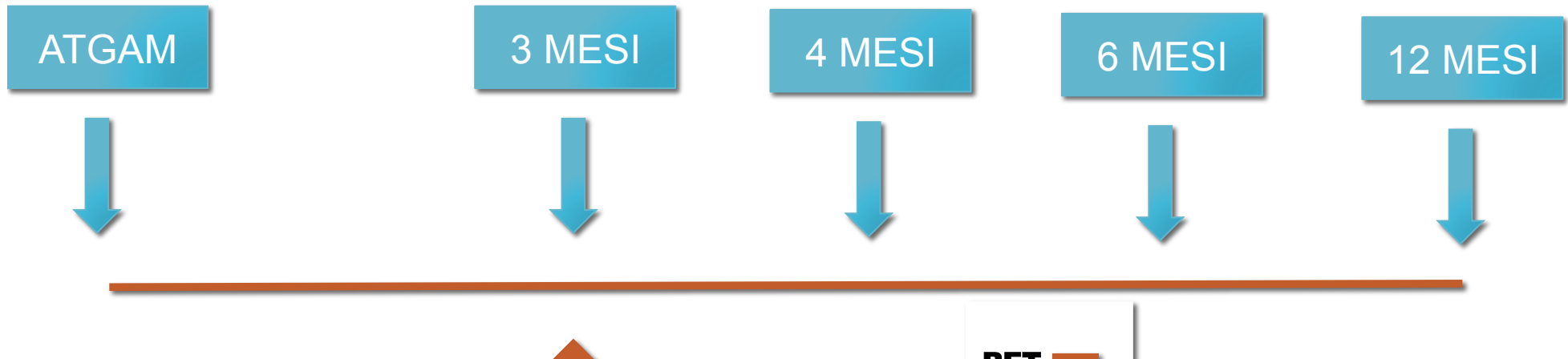
Infezione al polpaccio risolta
Stop linezolid





- ◆ ANC >1000
- ◆ **Trasfusione indipendenza**
- ◆ Piastrinopenia





- A 12 mesi quadro di “very good partial remission” (piastrinopenia moderata stabilmente $>50.000/\mu\text{L}$)

IL PROGRAMMA

estendere il trattamento con eltrombopag

1 30 180 365

CONCLUSIONI

- Complessità della gestione dei pazienti con AA legata a possibili complicanze infettive, talvolta presenti sin dall'esordio
- Modifiche individuali alla tempistica della terapia eziologica.
- L'utilizzo sequenziale di **IST** e terapia "stimolante le cellule staminali" con **eltrombopag** ha permesso di ottenere un'ottima risposta clinica permettendo di risolvere l'infezione severa
- Il futuro ruolo dell'eltrombopag:
 - sarà chiarito e definito grazie al trial clinico al momento in corso (RACE)
 - utilizzo nell'ambito delle indicazioni per le quali è già stato approvato in Italia rappresenta una fondamentale opzione terapeutica per i pazienti per i quali il trapianto è una strategia non praticabile o gravata (anche temporaneamente) da rischi clinici elevati.



Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia

Judith C. W. Marsh,¹ Sarah E. Ball,² Jamie Cavenagh,³ Phil Darbyshire,⁴ Inderjeet Dokal,⁵ Edward C. Gordon-Smith,⁶ Jane Keidan,⁷ Andrew Laurie,⁸ Anna Martin,⁹ Jane Mercieca,¹⁰ Sally B. Killick,¹¹ Rhona Stewart,¹² John A. L. Yin¹³ Writing group: British Committee for Standards in Haematology

¹King's College Hospital, ²St Mary's Hospital, ³Barts and The London Hospital, London, ⁴Birmingham Children's Hospital, Birmingham, ⁵Barts and The London School of Medicine and Dentistry, ⁶St George's Hospital, London, ⁷Queen Elizabeth Hospital, King's Lynn, Norfolk, ⁸Ashford Hospital, Middlesex, London, ⁹Patient representative, ¹⁰St Helier Hospital, Carshalton, Surrey, ¹¹Royal Bournemouth Hospital, Dorset, ¹²Chesterfield Royal Hospital, Derbyshire, and ¹³Manchester Royal Infirmary, Manchester, UK.

(ii) There is no evidence to support the practice of giving irradiated blood components except for patients who are undergoing bone marrow transplantation (BMT). We would recommend empirically that this practice is extended to patients receiving immunosuppressive therapy.

(iii) Transfusion of irradiated granulocyte transfusions may be considered in patients with life-threatening neutropenic sepsis.

- **Definitive treatment**

(1) Infection or uncontrolled bleeding should be treated first before giving immunosuppressive therapy. This also applies to patients scheduled for BMT, although it may sometimes be necessary to proceed straight to BMT in the presence of severe infection as a BMT may offer the best chance of early neutrophil recovery.

Phillip Scheinberg,¹ Colin O. Wu,²
Olga Nunez¹ and Neal S. Young¹

¹Hematology Branch, National Heart, Lung and
Blood Institute, National Institutes of Health, and

²Office of Biostatistics Research, National Heart,
Lung and Blood Institute, National Institutes of
Health, Bethesda, MD, USA

Predicting response to immunosuppressive therapy and survival in severe aplastic anaemia

Table III. Univariate analysis of response rate at 6 months.

		Number of patients (%)	Responds at 6 months			P-value
			Number	Percent	95%CI	
H-ATG*	316 (100)	194	61.4	(56.0, 66.8)	–	
Univariate baseline risk						
ARC (×10 ⁹ /l)						
≥25	96 (30)	77	80.2	(72.1, 88.3)	<0.0001	
<25	220 (70)	117	53.2	(46.5, 59.8)		
ALC (×10 ⁹ /l)						
≥1	200 (63)	139	69.5	(63.1, 75.9)	0.0001	
<1	116 (37)	55	47.4	(38.2, 56.6)		
ANC (×10 ⁹ /l)						
≥0.2	188 (59)	128	68.1	(61.4, 74.8)	0.0030	
<0.2	128 (41)	66	51.6	(42.8, 60.3)		
Platelet (×10 ⁹ /l)						
≥10	130 (41)	85	65.4	(57.1, 73.7)	0.2243	
<10	186 (59)	109	58.6	(51.5, 65.7)		
PNH (%)						
≥1	65	39	60.6	(47.8, 72.2)	0.8895	
<1	112	66	58.9	(49.7, 68.2)		
Age (years)						
<18	78 (25)	58	74.4	(64.5, 84.3)	0.0199	
18–60	187 (59)	109	58.3	(51.2, 65.4)		
>60	51 (16)	27	52.9	(38.8, 67.1)		

	Number of patients (%)	Responds at 6 months			P-value
		Number	Percent	95%CI	
H-ATG*	316 (100)	194	61.4	(56.0, 66.8)	–
Multivariate baseline risk ($\times 10^9/l$)					
ARC ≥ 25 & ALC ≥ 1	71 (22)	59	83.1	(74.2, 92.0)	
ARC ≥ 25 & ALC < 1	25 (8)	18	72.0	(53.1, 90.9)	0.2354†
ARC < 25 & ALC ≥ 1	129 (41)	80	62.0	(53.5, 70.5)	0.0018†
ARC < 25 & ALC < 1	91 (29)	37	40.7	(30.4, 50.9)	<0.0001†

*Includes all regimens which are based on horse anti-thymocyte globulin (H-ATG).

†P-value for testing equal 6-month response rate with patients in the ARC ≥ 25 $\times 10^9/l$ and ALC ≥ 1 $\times 10^9/l$ group.

ARC, absolute reticulocyte count; ALC, absolute lymphocyte count; ANC, absolute neutrophil count; PNH, paroxysmal nocturnal haemoglobinuria.

Carlo Dufour,¹ Paul Veys,² Elisa Carraro,³ Neha Bhatnagar,² Marta Pillon,³ Rob Wynn,⁴ Brenda Gibson,⁵ Ajay J. Vora,⁶ Colin G. Steward,⁷ Anna M. Ewins,⁵ Rachael E. Hough,⁸ Josu de la Fuente,⁹ Mark Velangi,¹⁰ Persis J. Amrolia,² Roderick Skinner,¹¹ Andrea Bacigalupo,¹² Antonio M. Risitano,¹³ Gerard Socie,¹⁴ Regis Peffault de Latour,¹⁴ Jakob Passweg,¹⁵ Alicia Rojo,¹⁶ André Tichelli,¹⁶ Hubert Schrezenmeier,¹⁷ Britta Hochsmann,¹⁷ Peter Bader,¹⁸ Anja van Biezen,¹⁹ Mahmoud D. Aljurf,²⁰ Austin Kulasekararaj,²¹ Judith C. Marsh²¹ and Sujith Samarasinghe²

Table II. Comparison of upfront MUD/MMUD HSCT cohort and MSD HSCT controls in childhood idiopathic severe aplastic anaemia. Matching was done on the basis of gender, age, stem cell source and time from diagnosis to HSCT.

	Upfront MUD/MMUD HSCT <i>n</i>	MSD HSCT Controls <i>n</i>	<i>P</i> -value
Total	29	87	
Gender			
Male	12	36	1.0
Female	17	51	
Source of stem cell			
Bone marrow	21	63	1.0
Peripheral blood	8	24	
Mean age at HSCT (years $\pm$ SE)	8.9 $\pm$ 0.9	8.9 $\pm$ 0.5	0.95
Mean interval from diagnosis to HSCT (years $\pm$ SE)	0.41 $\pm$ 0.05	0.38 $\pm$ 0.04	0.69

HSCT, haematopoietic stem cell transplantation; MUD, matched unrelated donor; MMUD, mismatched unrelated donor; MSD, matched sibling/family donor.

Similar outcome of upfront-unrelated and matched sibling stem cell transplantation in idiopathic paediatric aplastic anaemia. A study on behalf of the UK Paediatric BMT Working Party, Paediatric Diseases Working Party and Severe Aplastic Anaemia Working Party of EBMT

