



***ANEMIE EMOLITICHE RARE E DI
DIFFICILE DIAGNOSI
1° PATIENT'S DAY***

Wilma Barcellini
Terapia

Milano, 13 Novembre 2010

Terapia delle AEA da anticorpi caldi

prednisone (1-1.5 mg/kg/die o 40-60mg/m² p.o.) per 3-4 settimane, poi scalo di 5-10 mg/settimana in 6-12 mesi

Risposta inadeguata o assente agli steroidi (10-15 mg/kg/die)

Splenectomia

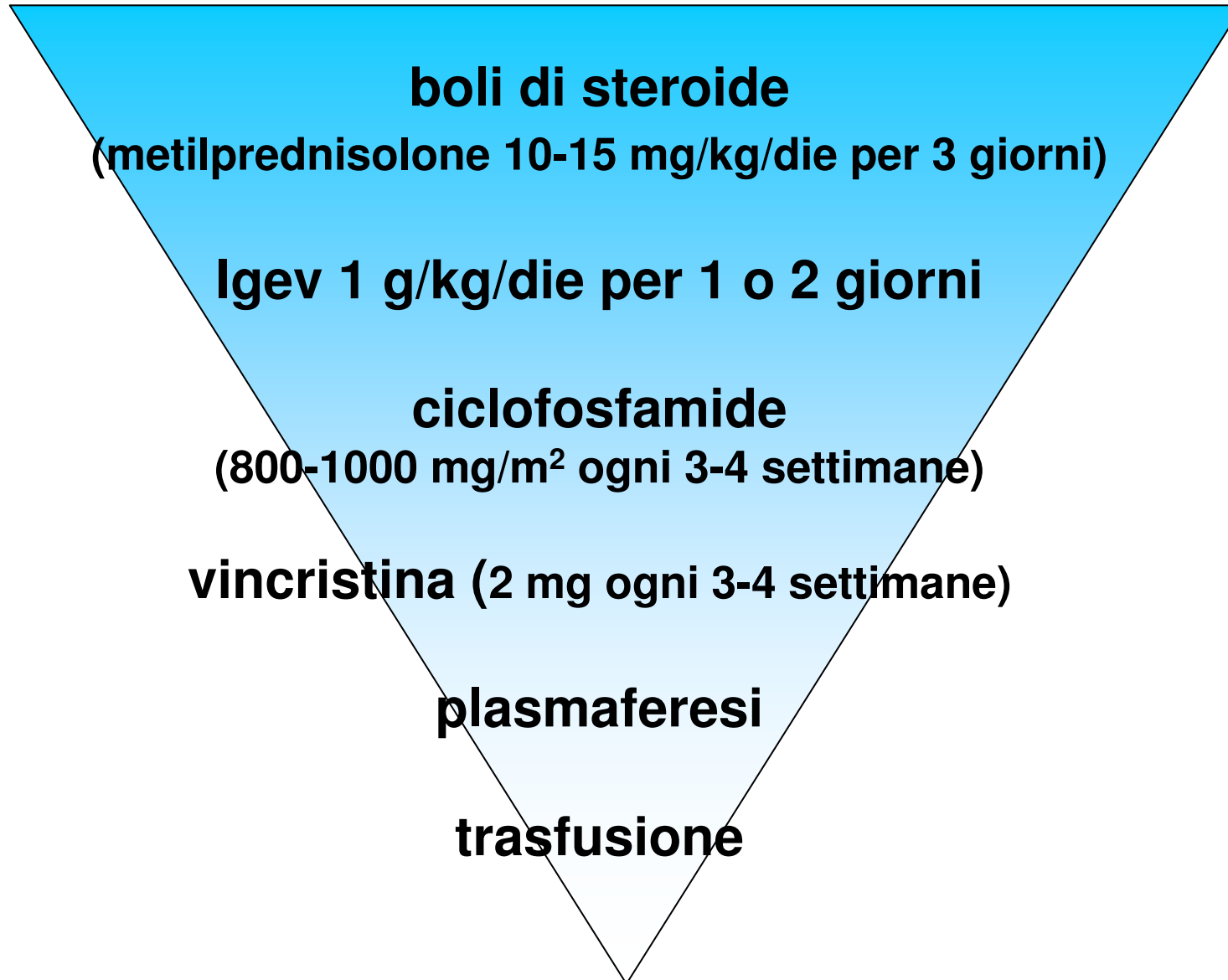
- Risposta immediata
 - Completa 50-60%
 - Parziale 25-30%
- Non predittori di efficacia
- Rischio operatorio
- Rischio infettivo

Citotossici-immunosoppressori

Azatioprina 80 mg/m²
Ciclofosfamide 60 mg/m²
Altri (Vincristina, 6-MP, 6-TG)
Ciclosporina 5 mg/kg/die

- Risposta ritardata
- Effetti indesiderati

Terapia delle forme resistenti di AEA



La trasfusione nelle anemie emolitiche autoimmuni

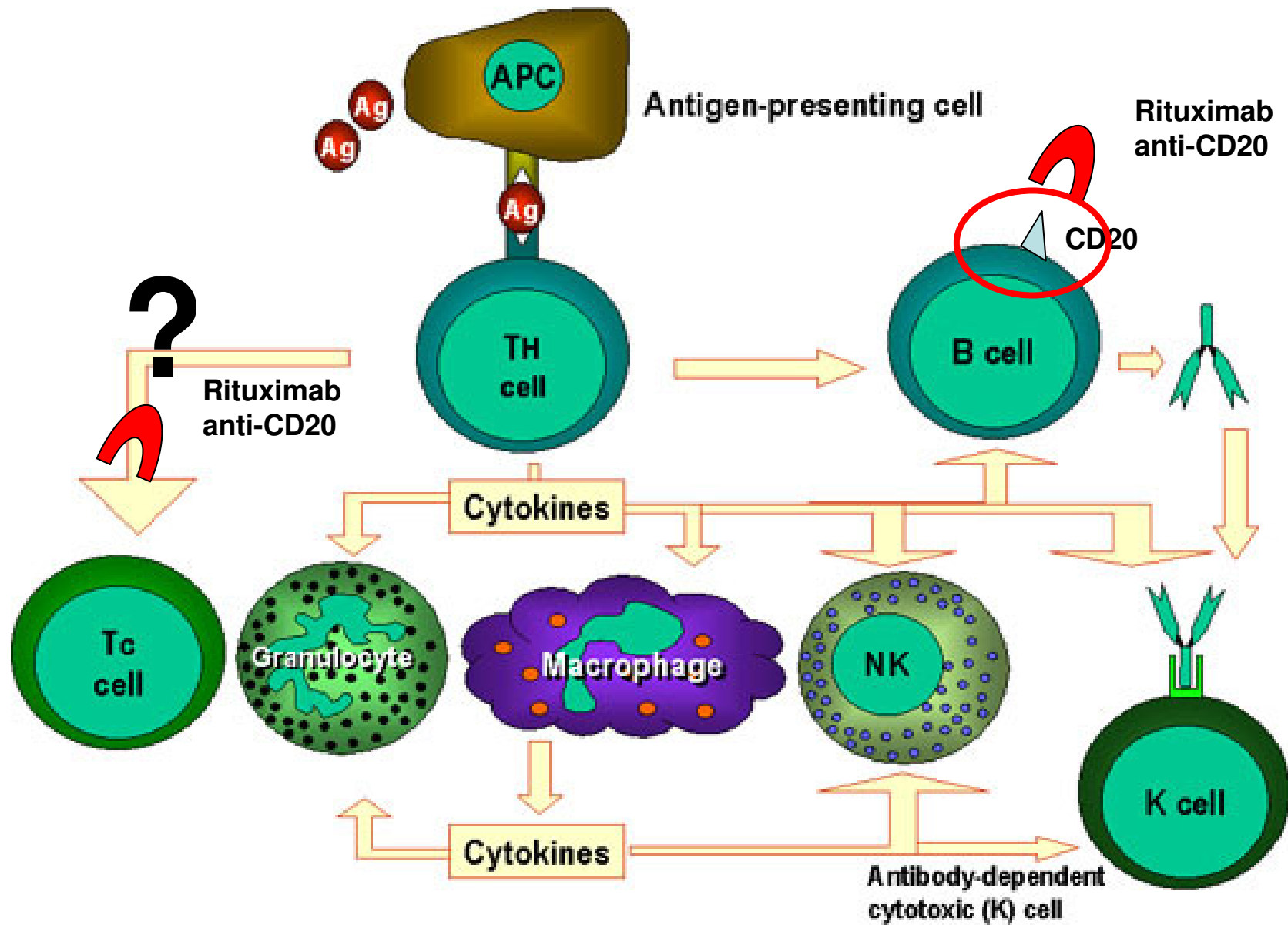
- **rimandata quanto più possibile**
- **indicazione: anemia severa e clinicamente non sopportata dal paziente**
- **i test di compatibilità positivi, dovuti all'autoanticorpo, possono mascherare alloanticorpi**
- **è importante individuare possibili coesistenti alloanticorpi eritrocitari, responsabili di severe reazioni trasfusionali emolitiche**
- **in caso di impossibilità a reperire sangue compatibile è meglio trasfondere emazie con la specificità antigenica dell'autoanticorpo che rischiare una alloimmunizzazione**

Rituximab in the treatment of autoimmune haematological disorders

Bernadette Garvey *British Journal of Haematology*, 141, 149–169 2008

Table II. Studies employing rituximab to treat AIHA.*

Reference	Study type	n	Adult/ paediatric	Type of AIHA (n)	Age (years)	Hb levels (g/l)	Doses of rituximab (n)	Response (%)	CR/PR duration (months)
Quartier <i>et al</i> (2001)	Prospective	6	Paediatric	Warm (6)	0·6–2·9	NA	4 (4); 12 (2)	CR (100)	15+–22+
Gupta <i>et al</i> (2002)	Prospective	8 5†	Adult	Warm (8)	46–70 NA	50–99 52–81	2 (3); 3 (2); 4 (1); 5 (2) 1 (1); 2 (2); 3 (2)	CR (87·5); PR (12·5) CR (100)	7–23+ 3–9+
Trapè <i>et al</i> (2003)	Prospective	5	Adult	Warm (5)	44–66	47–98	4	CR (60); PR (40)	3–20+
Shanafelt <i>et al</i> (2003)	Retrospective	5	Adult	Warm (5)	21–79	51–83	3–8	CR (40)	4+, 13+
Narat <i>et al</i> (2005)	Retrospective	11	Adult	Warm (11)	18–81	40–90	4	CR (27); PR (36)	2·5–20+
D'Arena <i>et al</i> (2006)	Retrospective	14	Adult	Warm (14)	48–87	42–117	3 (3); 4 (11)	CR [‡] (21); PR (50) [§]	NA
D'Arena <i>et al</i> (2007)	Retrospective	11	Adult	Warm (11)	23–81	43–110	4	CR (73); PR (27)	1+–95+
Zecca <i>et al</i> (2003)	Prospective	15 5¶	Paediatric	Warm (13); CAD (1); unclear (1)	0·3–14	35–100	2 (3); 3 (10); 4 (2)	CR (67); PR (20)	7–28+
Zaja <i>et al</i> (2003b)	Prospective	5	Paediatric	NA	NA	NA	NA	Response (100)	NA
Berentsen <i>et al</i> (2004)**	Prospective	27 10††	Adult	Warm (4); CAD (1) CAD (27)	42–84 51–91 NA	73–115 62–123 NA	4 4 (25); 8 (2) 4 (10)	CR (40) CR [‡] (4); PR (52) PR (70)	8+, 38+ 2–42 NA
Schöllkopf <i>et al</i> (2006)	Prospective	20	Adult	CAD (20)	54–86	73–153	4	CR [‡] (5); PR (40)	2–18+
Berentsen <i>et al</i> (2006)††	Retrospective	52	Adult	CAD (52)	30–92 ^{§§}	45–156 ^{§§}	NA	CR [‡] (10); PR (50)	NA
Rao <i>et al</i> (2007)	Prospective	6 1	Paediatric	NA	5–17	NA	4 (5); 6 (1)	CR ^{¶¶} (67); PR ^{¶¶} (17) Response	NA



Rituximab in the treatment of autoimmune haematological disorders

Bernadette Garvey *British Journal of Haematology*, 141, 149–169 2008

- **Risposta mediana nel 60% dei casi (range 40-100)**
- **Tempo alla risposta variabile (settimane/mesi)**
- **Risposta anche nei casi già pluri-trattati, inclusa splenectomia**
- **Possibile associazione con altri farmaci**
- **Possibile il ri-trattamento**
- **Durata della risposta molto variabile (da 2 a 165 settimane)**
- **Risposta nelle forme primitive o secondarie ad altre patologie**
- **Ben tollerata, non importanti effetti collaterali**

- **L'unico farmaco di efficacia provata nelle forme da anticorpi "freddi"**

STUDIO PILOTA A SINGOLO-BRACCIO CON RITUXIMAB A BASSA DOSE ASSOCIATO A TERAPIA STANDARD CON PREDNISONE NELLE ANEMIE EMOLITICHE AUTOIMMUNI

POPOLAZIONE: anemie emolitiche autoimmuni da anticorpi caldi o freddi di neo-diagnosi o in prima recidiva dopo terapia standard con prednisone.

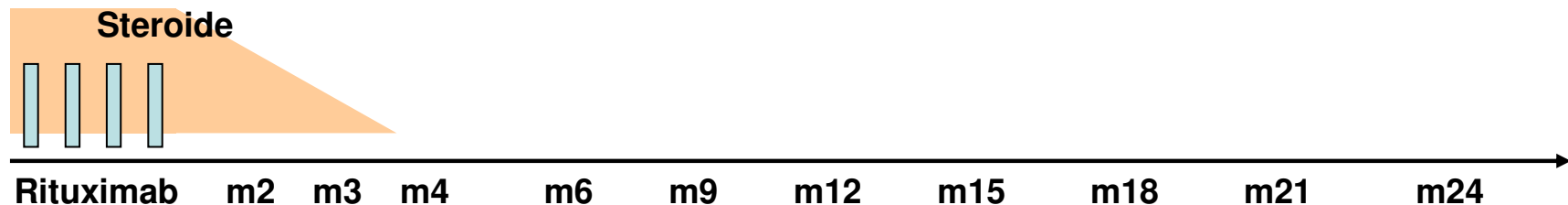
Età >18 years, ECOG performance status grado 0, 1

TRATTAMENTO

Rituximab 100 mg ev dose totale, giorni + 7, +14, +21, +28,

più prednisone 1 mg/kg/die per os dal giorno +1 al giorno +30, seguito da rapido scalo (10 mg/settimana fino 0.5 mg/kg/die, indi 5 mg/settimana fino a stop)

Pazienti con anemia emolitica da anticorpi freddi possono ricevere solo Rituximab



STUDIO PILOTA A SINGOLO-BRACCIO CON RITUXIMAB A BASSA DOSE ASSOCIATO A TERAPIA STANDARD CON PREDNISONE NELLE ANEMIE EMOLITICHE AUTOIMMUNI

Definizione di risposta:

Al mese +2: completa Hb > 12 g/dL, parziale Hb > 10 g/dL

Al mese +6 e +12: risposta sostenuta Hb > 10 g/dL

Risultati

- 21 pazienti (14 femmine, 7 maschi; età mediana 52 anni, range 28-77)**
- Follow-up mediano 11 mesi (range 2-25)**

- Valutazione della risposta a 2 mesi:**
 - Totale 18 pazienti (86%), di cui completa 14 (67%), parziale 4 (19%)**
 - Aumento medio dell'emoglobina da 9.1 g/dL (range 4.4-12.3) a 12.5 g/dL (range 9.1-15.3)**

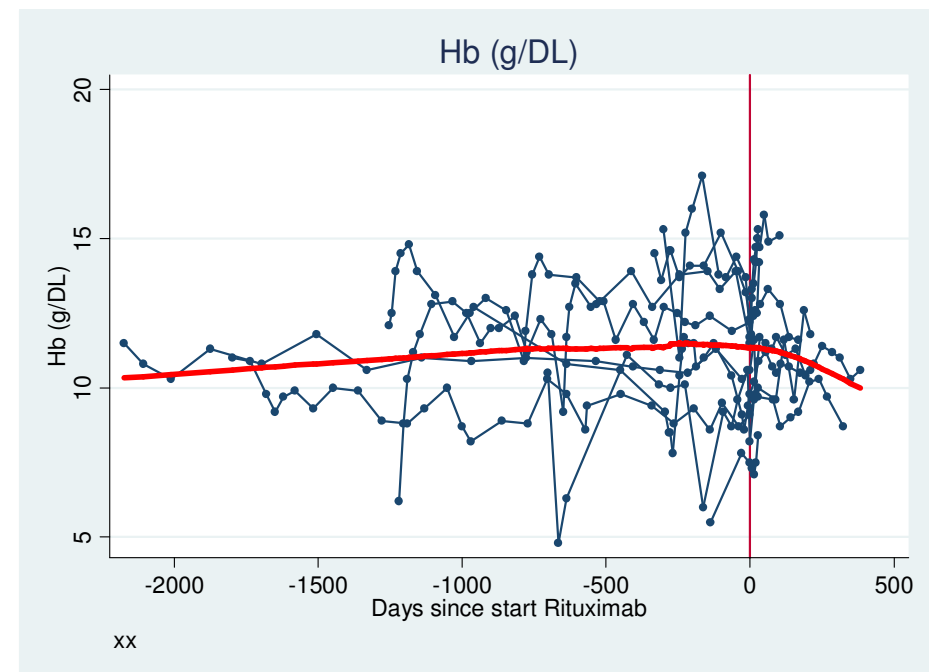
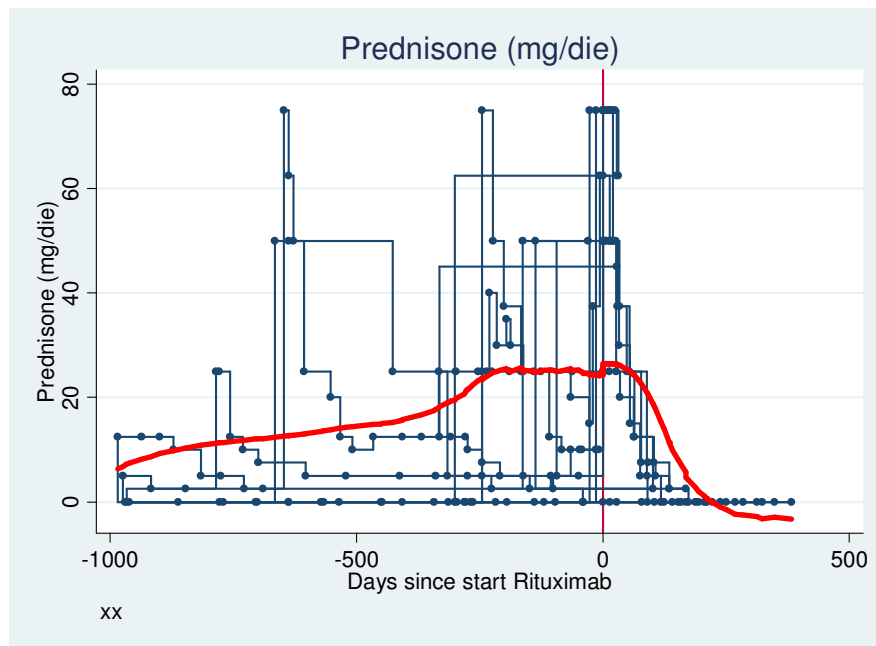
- Valutazione della risposta a 6 e 12 mesi: 13/14 e 11/11**

- Recidive in 3 pazienti: 1 al mese +16 , ritrattato con risposta parziale a +18)**
- un secondo a +7 (ritrattato con risposta sostenuta a +13),**
- l'ultimo al mese +5 (programmata splenectomia)**

- NO effetti collaterali**

STUDIO PILOTA A SINGOLO-BRACCIO CON RITUXIMAB A BASSA DOSE ASSOCIATO A TERAPIA STANDARD CON PREDNISONE NELLE ANEMIE EMOLITICHE AUTOIMMUNI

- In 9 pazienti recidivati dopo terapia steroidea standard sono stati confrontati i dati di laboratorio storici pre-rituximab e post-rituximab
- Vi è stata una riduzione cumulativa di circa il 50% della dose di steroide somministrata in associazione con rituximab rispetto al dato storico, senza una significativa variazione del trend di Hb e indici di emolisi



Alemtuzumab to Treat Refractory Autoimmune Hemolytic Anemia or Thrombocytopenia in Chronic Lymphocytic Leukemia

Anders Österborg, MD, PhD, Claes Karlsson, MD, and Jeanette Lundin, MD, PhD

Curr Hematol Malig Rep. 2009 Jan;4(1):47-53.

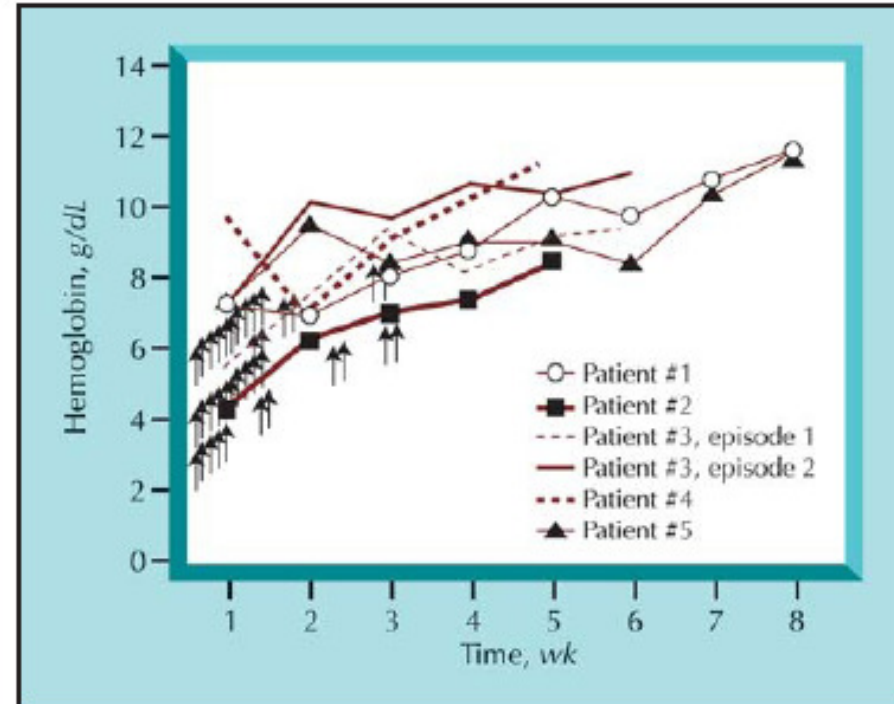


Figure 1. Hemoglobin concentration and red blood cell transfusions (arrows) during alemtuzumab therapy in five patients with chronic lymphocytic leukemia and autoimmune hemolytic anemia. (Adapted from Karlsson et al. [32••].)

Long-term efficacy of the complement inhibitor eculizumab in cold agglutinin disease

Alexander Röth, Andreas Hüttmann, Russell P. Rother, Ulrich Dührsen, and Thomas Philipp

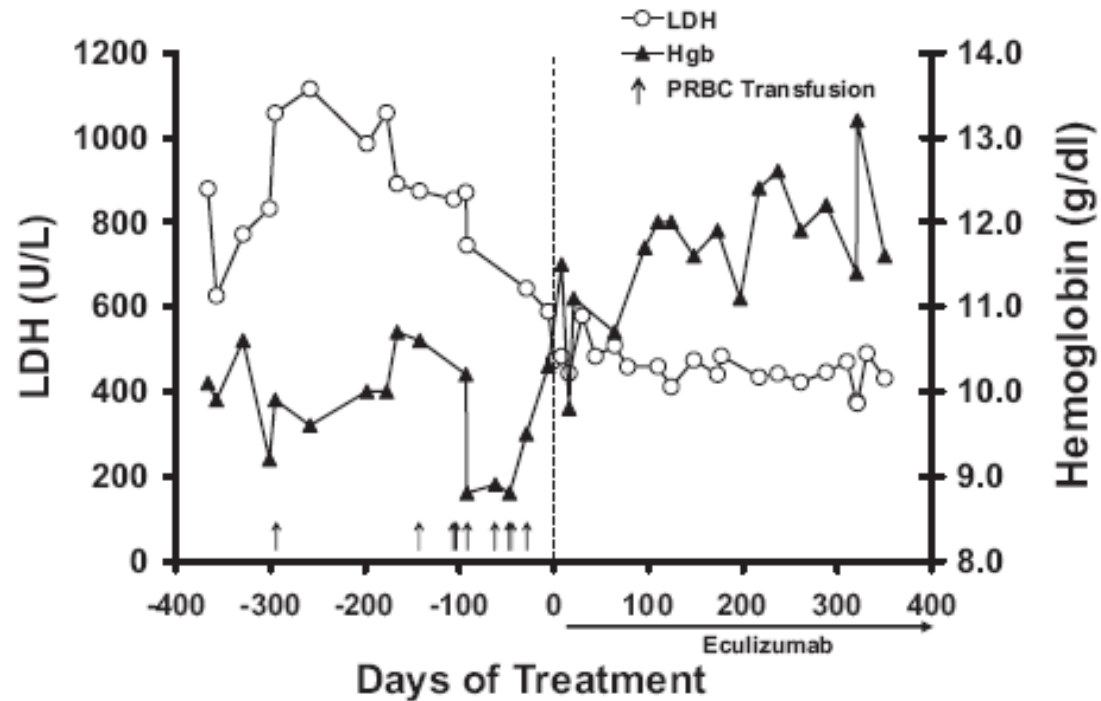


Figure 1. Effect of eculizumab in a patient with cold agglutinin disease. Levels of hemolysis (as measured by LDH, ○) and anemia (hemoglobin, ▲) were documented in the year before and after initiation of eculizumab treatment. Transfusion episodes (↑) are also shown.

Terapia con Micofenolato nell'anemia emolitica autoimmune

4 pazienti con AEA e 6 con ITP mostrano una RC o una buona RP
Howard, Br J Haematol. 2002;117:712-5

1 paziente con AEA secondario a mostra una RC
Lin JT, Ann Hematol. 2002; 81:723-6

2 pazienti con AEA secondaria mostrano una buona RP
Alba P, Lupus. 2003;12:633-5

**4 pazienti con AEA (1 Evans S.) + 9 ITP mostrano una RC
rispettivamente nel 100% e 78% dei casi,**
Koth R, Eur J Hematol 2005; 75: 60-4

Trapianto di midollo nelle anemie emolitiche autoimmuni

Authors	Diagnosi	età/sex		Risultato
AUTOLOGO Tx				
Martino et al (1997)	Evans S.	25/F	PBSC	decesso
Musso et al (1998)	Evans S. + LES	17/F	PBSC	RC
Jindra et al (1999)	AEA+ LLC	48/M	PBSC	RC
De Stefano et al (1999)	AEA + Thal. Int.	12/M	PBSC	recidiva
Paillard et al (2000)	AEA	8/M	PBSC	RC
Seeliger S et al (2001)	AEA	6/M	PBSC	RP
Huhn et al (2003)	Evans S. (5 pz)	35-52/3M,2F	PBSC	3RC, 2 NR
ALLOGENICO Tx				
Raetz et al (1997)	Evans S.	5/M	HLA-id	RC
De Stefano et al (1999)	AEA + Thal. Int.	12/M	unrel	RC
Oyama et al (2001)	Evans S.			RC
Marmont (2003)	Evans S.		M/HLA-id	RC
Passweg et al (2004)	Evans S. (5 pts)		PBSC	1RC, 2 dec.
Urban (2006)	Evans S.	7/M	Unrel Cord	RC

Risposta alla terapia di un caso di AEA severa e refrattaria

