

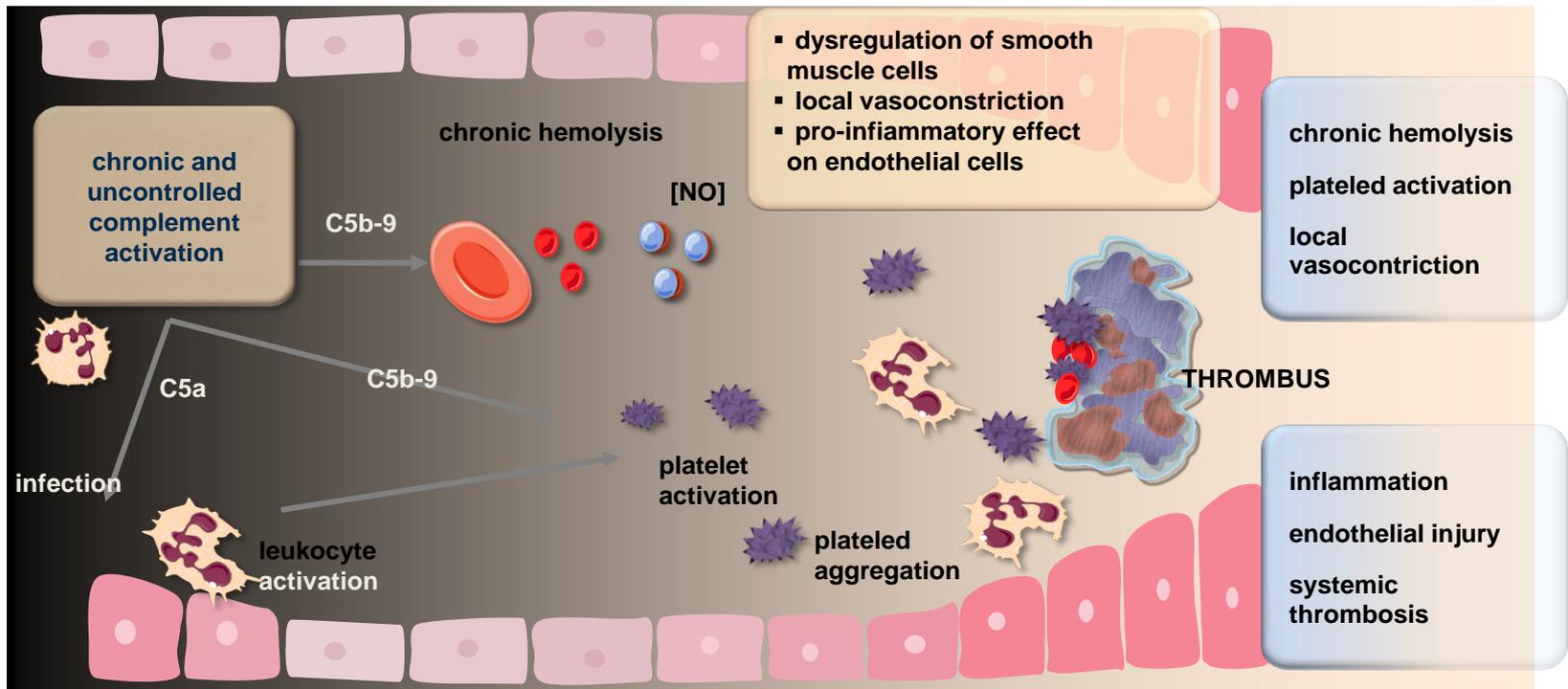
EPN nei pazienti ad alto rischio

Semra Aydin, MD, PhD

Department of Oncology and Hematology,

A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino

Chronic and uncontrolled complement activation leads to vasoconstriction and thrombosis



Setting 1

Interventi chirurgici



Interventi chirurgici

- Rilascio di
 - proteine della matrice extracellulare
 - proteine intracellulari
 - mitocondri
- attivazione del complemento e pertanto
- aumentano ulteriormente il rischio trombotico

TERAPIA:

- se possibile; programmare l'intervento chirurgico nella prima settimana dopo l'ultima somministrazione di Eculizumab
- intervento di emergenza: somministrare una ulteriore dose di Eculizumab, accorciando così l'intervallo oppure considerare un inizio trattamento

Setting 2

Emolisi residua



Emolisi residua

Se EPN già in trattamento con Eculizumab necessità successive trasfusioni di sangue, controllare:

- insufficienza midollare (MDS, AA) → rivalutazione midollare
- deficit di Eritropoietina relativa → valutare terapia con EPO
- livelli ematici di acido folico e vitamina B12 (midollo iperattivo) → supplemento cronico di VitB12/AF
- sovraccarico di ferro → valutare terapia chelante
- mutazione del complemento C5, non risposta ad Eculizumab
- „breakthrough hemolysis“

„Breakthrough hemolysis“

- occasionale:
 - infezioni
 - stress...
 - NON SOSPENDERE Eculizumab → valutare aumento del dosaggio oppure considerare l'accorciamento dell'intervallo di somministrazione
 - se una “emolisi breakthrough” si manifesta 2-3 volte all'anno, considerare un aumento del dosaggio di Eculizumab
- ricorrente
 - sovrappeso del paziente → concentrazione ematica di Eculizumab relativamente bassa
 - considerare aumento del dosaggio di Eculizumab in continuo

Setting 3

Gravidanza



Gravidanza nelle donne sane

= stato di ipercoagulabilità dovuto alla:

- stasi e turbolenze (compressione venosa dall'utero allargamento delle arterie iliache)
- aumentato il volume totale del plasma → concentrazioni dei farmaci potrebbero essere relativamente basse
- aumento dei fattori I, II, VII, VIII, IX and X
- aumento dei fattori del complemento (C3, C4, C1q)
- aumenta resistenza alle proteine C e S
- danno endotheliale (parto)

→ rischio di TVP venose: 4-5 più alto in confronto alle donne sane non in cinta

→ rischio di TVP e EP: 5-15 più alto dopo il parto

Gravidanza nelle pazienti EPN

- aumenta l'attività della malattia con aumento delle crisi emolitiche
- peggioramento dell'anemia: 75% (83% necessitano trasfusioni ECPL)
- piastrinopenia in 25% (80% necessitano trasfusione con pool piastrinici)
- neutropenia isolata ($<1500 \times 10^6/l$)
- aumenta l'attività della malattia con aumento delle crisi emolitiche → aumenta ulteriormente il rischio trombotico

Complicanze durante la gravidanza

- nei pazienti EPN NON trattate-

- TVP:
 - Budd-Chiari
 - intracraniale
 - epatica and splenica
 - mesenterica

} 28% post partum
(64% in terapia con LMWH)
- Ipertensione gestazionale gestational hypertension o eclampsia 12.3%
- Sindrome di HELLP 12%
- Infezioni (colite amobica, sepsi)

→ 8,8-20% mortalità materna

Mortalità fetale

- nei pazienti EPN NON trattate-

- Ritardio della crescita intrauterina
 - Complicanze respiratorie
- Parto pretermine (<37° settimana) in 29%
- Taglio cesareo nei 45%
- 53% dei bambini <3kg (0,4-3,6 kg)

→ mortalità fetale 4-8%

Product information Eculizumab

8.1 Pregnancy

„....there are **no adequate and well-controlled studies of Soliris in pregnant women.** Soliris, a recombinant IgG molecule (humanized anti-C5 antibody), **is expected to cross the placenta.** Animal studies using a mouse analogue of the Soliris molecule (murine anti-C5 antibody) showed increased rates of developmental abnormalities and an increased rate of dead and moribund offspring at doses 2-8 times the human dose. **Soliris should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.**“

Product information Eculizumab

8.3 Nursing Mothers

„....it is **not known whether Soliris is excreted into human milk.** IgG is excreted in human milk, so it is expected that Soliris will be present in human milk. However, published data suggest that antibodies in human milk do not enter the neonatal and infant circulation in substantial amounts. **Caution should be exercised when Soliris is administered to a nursing woman....“**

Eculizumab nelle donne EPN gravide

n=75 gravidanza di 61 donne in 31 centri (2006-2014):

- età mediana: 29 anni (18-40), 15% (9 donne) diagnosi concomitante gravidanza e EPN
- 61% già in terapia con Eculizumab
- 42% inizio terapia Eculizumab dal 2. trimestre
- 88% sotto terapia con LMWH dalla diagnosi di gravidanza fino il periodo post partum (in 27 gravidanze dosaggio terapeutico, in 7 dosaggio intermedio e in 32 dosaggio profilattico)
- co-medications: aspirina (n=4), acido folico (n=89%)
supplemento col ferro (n=35%), ciclosporina (n=4)

Complicanze durante la gravidanza - nei paz EPN sotto terapia con Eculizumab -

- in 36/67 pazienti (54%) che erano già in trattamento con Eculizumab è aumentata la attività emolitica con un aumento delle trasfusioni ematiche e (20%) piastriniche
 - nessun evento trombotico durante la gravidanza
 - 4 trombosi nella fase post-parto (6%):
 - TVP
 - Trombosi mesenterica
 - Sindrome Budd-Chiari
(2 pts hanno sospeso Eculizumab post parto)
 - 2 sepsi in periodo post parto (terapia antibiotica) → **0% mortalità materna**
- aumento del dosaggio a 1200 mg
- accorciamento dell'intervallo di somministrazione (9 o 12 giorni)
- 29% parti pretermine (<37° settimana), pre-eclampsia, ritardo della crescita intrauterina e riduzione del movimento fetale nell'utero
- un totale **di 9 aborti = corrisponde all'incidenza di aborti nel UK=7,3%**

Concentrazione del farmaco nel cordone umbilicale e nel latte materno

- Eculizumab è stato misurato in 7/20 campioni di cordone umbilicale: 11,8-21,2 μ g/ml → il farmaco passa la barriera placentare ma sembra NON avere un impatto clinico sull'attivazione della coagulazione fetale
- In 10 campioni di latte materno non è stato rintracciato il farmaco

CONCLUSIONI

- interventi chirurgici possono richiedere ulteriori concentrazioni di Eculizumab
- emolisi residua → escludere l'insufficienza midollare, il deficit di eritropoietina e/o vitamine, sovraccarico di ferro oppure una breakthrough hemolysis
- breakthrough hemolysis → escludere infezioni, stress, vaccinazioni oppure sovrappeso → può richiedere un aumento del dosaggio di Eculizumab
- tutta la gravidanza, il parto e il periodo post-partum aumenta l'attività della malattia → ulteriore aumento del rischio trombotico
- Eculizumab invece è sicuro durante la gravidanza e riduce in maniera significativa la mortalità materna e fetale.

RACCOMANDAZIONI DEGLI ESPERTI

- EPN in gravidanza deve essere seguita da un team interdisciplinare per gravidanze ad alto rischio fino al periodo post partum.
- gravidanza = indicazione per il trattamento con Eculizumab, se clinicamente possibile, l'inizio del trattamento è consigliato dal 2° trimestre.
- Non interrompere la terapia con Eculizumab
- Nei pazienti già in trattamento; non appena la gravidanza è confermata iniziare la terapia con eparina a basso peso molecolare e continuarla fino al periodo post partum

GIORNATA EPN

Torino

Sabato, 12 Gennaio 2019

10.00 Welcome coffee

10.30 Introduzione **Umberto Vitolo, Sergio Ferini Strambi**

PRIMA SESSIONE

Moderatori: **Lucio Luzzatto, Eros Di Bona, Stefano D'Ardia**

10.40 Diagnosi, fisiopatologia e clinica dell'EPN
Rosario Notaro

11.10 Nuovi sviluppi nel trattamento dell'EPN: cosa c'è all'orizzonte? **Antonio Risitano**

11.50 Il trattamento dell'EPN oggi: terapia anti-complemento. Gestione del rischio infettivo. Esperienze di embolizzazione splenica
Anna Paola Iori

12.10 EPN: l'esperienza tedesca.
Alexander Röth

12.50 Gestione del paziente EPN in situazioni cliniche particolari: gravidanza e interventi chirurgici **Semra Aydin**

13.10 Light lunch

SECONDA SESSIONE

Moderatori: **Lucio Luzzatto, Chiara Frairia, Semra Aydin**

14.00 Presentazione del Registro Italiano EPN
Claudio Frank

14.20 Presentazione dell'Associazione Pazienti EPN - AIEPN Onlus
Sergio Ferini Strambi

14.40 Tavola rotonda con medici, psicologo, ginecologo, pazienti e parenti. Discussione libera

16.10 50 anni di EPN **Lucio Luzzatto**

16.30 Chiusura dei lavori
Umberto Vitolo, Lucio Luzzatto

saydin@cittadellasalute.to.it