

# INHIBIDORES EN HEMOFILIA



**Claudia Lucia Sossa Melo M.D.**

Internista – Hematóloga

Profesor Asociado Universidad Autónoma Bucaramanga

Fundación Oftalmológica de Santander-Clínica Carlos Ardila Lulle



# Agenda Inhibidores en Hemofilia

- 1- Introducción.
- 2- Cuando se deben sospechar los inhibidores y cómo se detectan?
- 3- Por qué se desarrollan los Inhibidores?  
Factores de Riesgo para desarrollar inhibidores
- 4- Tratamiento de los pacientes con Inhibidores
  - Manejo del sangrado
  - Inducción de inmunotolerancia
- 5- Prevención del sangrado en Hemofílicos con Inhibidores
- 6- Experiencia Grupo Colombiano con la Profilaxis en Pacientes hemofílicos con Inhibidores

# Epidemiología de los Inhibidores

Inhibidor	Incidencia
Hemofilia A	Severa 25-40%
	Leve a moderada 5-10%
Hemofilia B	4%
Auto anticuerpo	1-2 / millón / año

# **Toward optimal therapy for inhibitors in hemophilia**

Christine L. Kempton<sup>1,2</sup> and Shannon L. Meeks<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Aflac Cancer and Blood Disorders Center, Children's Healthcare of Atlanta, and <sup>2</sup>Department of Hematology and Medical Oncology, Emory University, Atlanta, GA

*Blood, volume 124, (23) 2014*

## Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition)

Peter W. Collins,<sup>1</sup> Elizabeth Chalmers,<sup>2</sup> Daniel P. Hart,<sup>3</sup> Ri Liesner,<sup>4</sup> Savita Rangarajan,<sup>5</sup> Kate Talks,<sup>6</sup> Mike Williams<sup>7</sup> and Charles R. Hay<sup>8</sup>

<sup>1</sup>School of Medicine, Cardiff University, University Hospital of Wales, Wales, <sup>2</sup>Royal Hospital for Sick Children, Glasgow, <sup>3</sup>The London School of Medicine and Dentistry, Royal London Hospital, Barts, Queen Mary University, London, <sup>4</sup>Great Ormond Street NHS Trust, London, <sup>5</sup>Hampshire Hospital NHS Foundation Trust, Basingstoke & North Hampshire Hospital, Basingstoke, <sup>6</sup>Royal Victoria Infirmary, Newcastle upon Tyne, <sup>7</sup>Birmingham Childrens' Hospital NHS Foundation Trust, Birmingham and <sup>8</sup>Central Manchester University Hospitals, Manchester, UK

**British Journal of Haematology, 2013, 160, 153-170**

# Diagnostico de los Inhibidores



- **Realizar Búsqueda de inhibidores**
- **Siempre que el paciente tenga una respuesta clínica pobre.**
- **Cuando los niveles de factor VIII sean inferiores a lo esperado.**

# Recomendaciones para estudio del Inhibidor

1. Antes de cirugías y procedimientos invasivos.
2. Medir a Intervalos regulares durante las primeras 50 exposiciones, Después de 150 DE realizar 1-2 veces/año
3. Antes de cambiar el concentrado de FVIII y al menos 2 veces en los primeros 6 meses.
4. En Hemofilia B siempre después de una reacción alérgica
5. Historia familiar de inhibidores/mutación de alto riesgo: después de todas las exposiciones.

# Métodos de Laboratorio para Diagnóstico de Inhibidores

1. Test Inhibidor
2. Cuantificación del Inhibidor
3. Recuperación del Factor
4. Estudios de vida media del Factor



# Métodos de Laboratorio para Diagnóstico de Inhibidores

## 1. Test Inhibidor:

- Método de tamizaje que determina la actividad inhibitoria contra el Factor
- Mas sensibles que la Prueba de Bethesda pero menos específicos (falsos positivos)
- Mayor sensibilidad posterior a un período de lavado de FVIII de 24 horas.
- En Pacientes recibiendo profilaxis con FVIII (20-50 UI/kg) días alternos: un *nivel FVIII  $\geq 1$  UI/dl a las 48 horas* puede considerarse como una *prueba de tamizaje negativa, este resultado esta muy probable asociado a una vida media de FVIII  $> 7$  horas.*

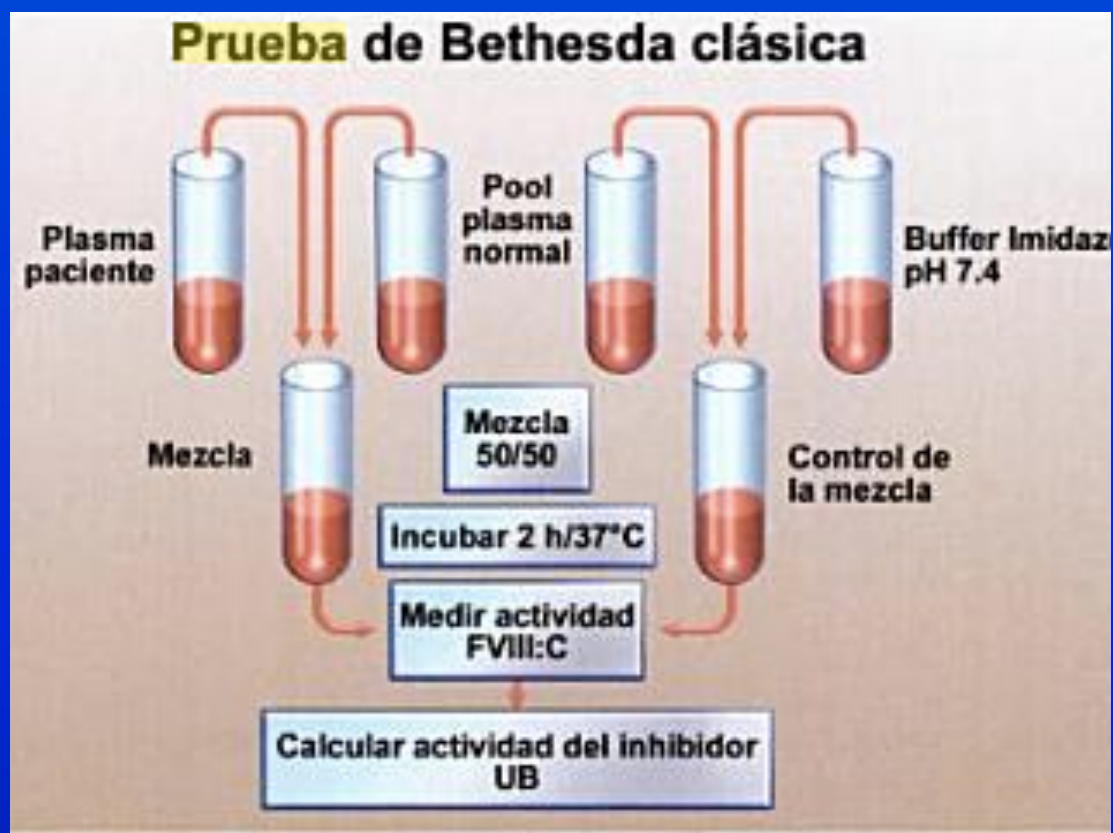
# Métodos de Laboratorio para Diagnóstico de Inhibidores

## 2. Cuantificación del Inhibidor

- Prueba Bethesda
- Prueba Nijmegen
- Pruebas de Elisa

# Detección y Titulación del Inhibidor

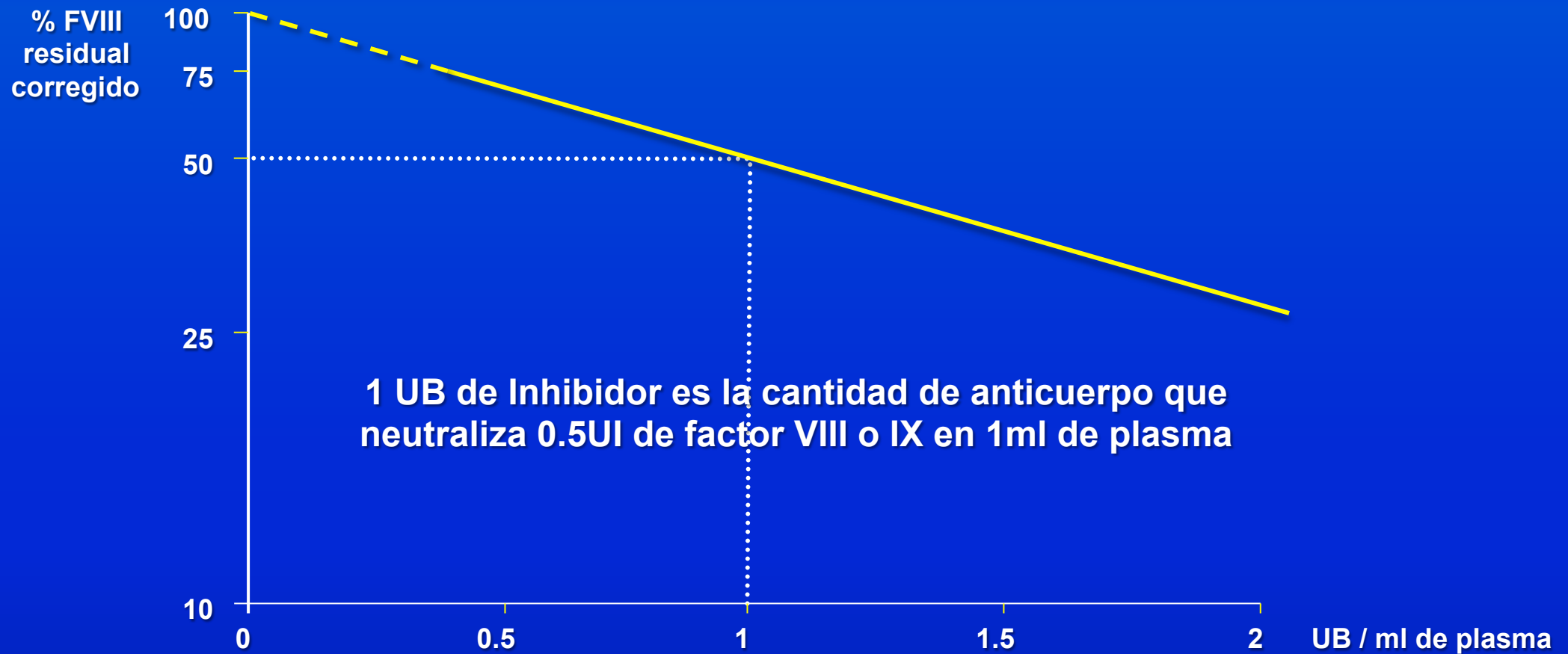
## Prueba Bethesda



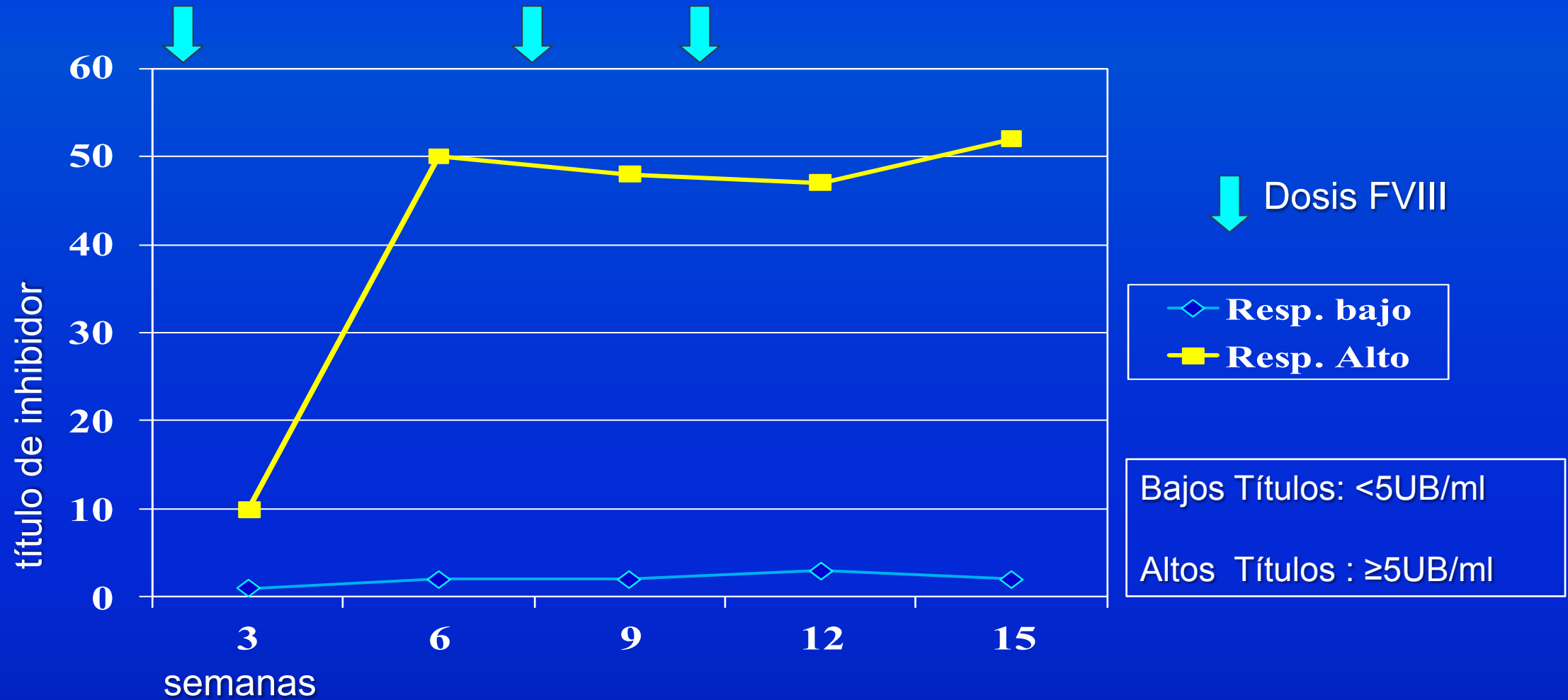
## Prueba Nijmegen



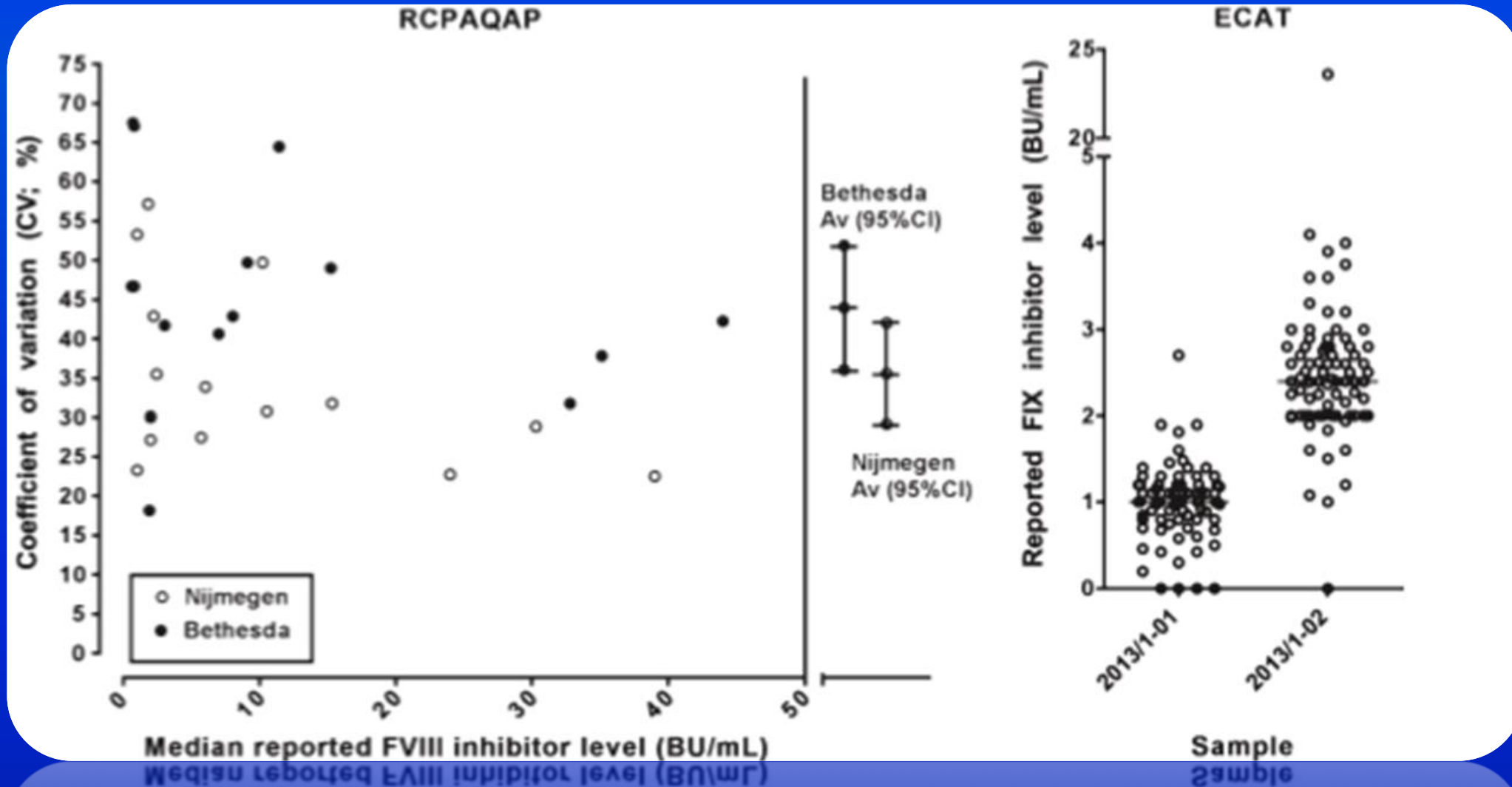
# Títulos del Inhibidor



# Inhibidores Respuesta Inmune



# Test de laboratorio para Inhibidores



Favaloro, Haemophilia (2014), 20 (Suppl. 4), 94–98

# Métodos de Laboratorio para Diagnóstico de Inhibidores

## 3. Recuperación del Factor

- Medir FVIII antes de aplicación y a los 15 minutos de la aplicación.
- Recuperación de  $<66\%$  a favor de presencia de Inhibidores

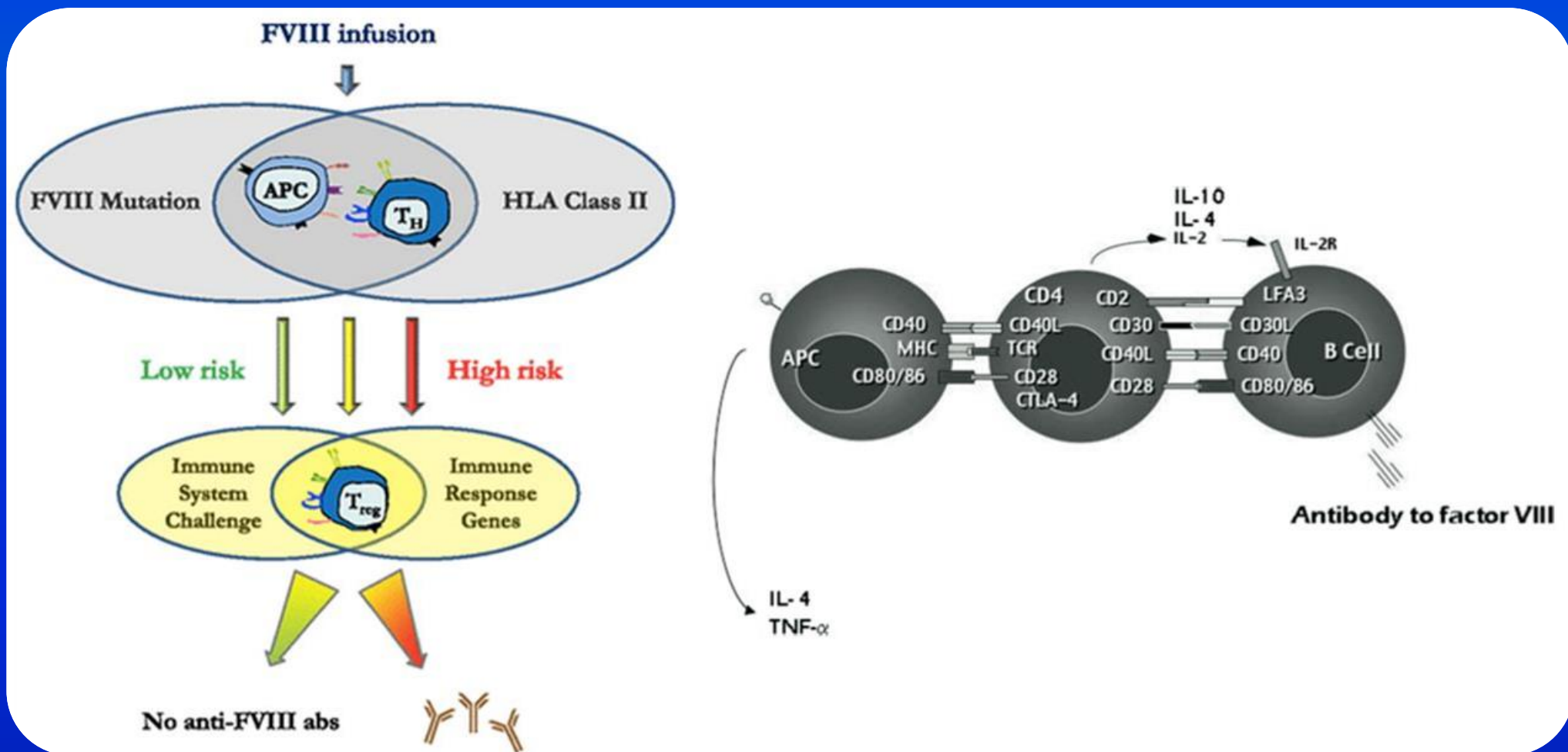
# Métodos de Laboratorio para Diagnóstico de Inhibidores

## 4. Estudios de vida media del Factor

- Es la prueba más sensible para detectar y cuantificar el inhibidor.
- ISTH recomienda las siguientes muestras: predosis, 15 minutos, 30 minutos, 1, 3, 6, 9, 24, 28, 32 y 48 horas.
- Inhibidores contra Factor VIII presentes: Vida media FVIII menor de 6 a 7 horas.



# Fisiopatología del desarrollo del Inhibidor



No anti-FVIII abs

No anti-FVIII abs

Astermark J. Blood:125 (13)

# Características del Inhibidor

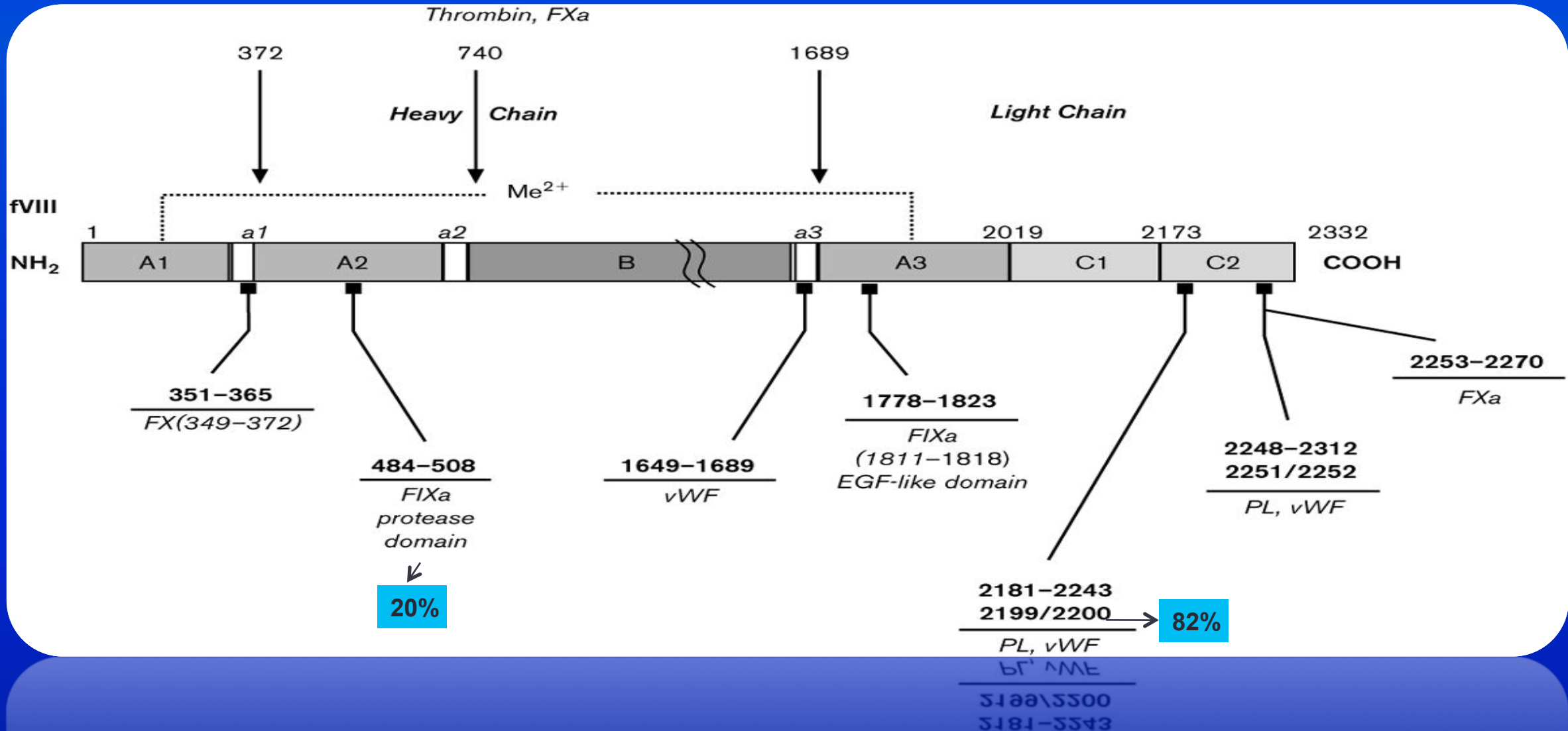
## Factor VIII

- Son Inmunoglobulina G
- No fijan el complemento
- No causan reacción alérgica
- Titulo alto mayor inactivación del Factor

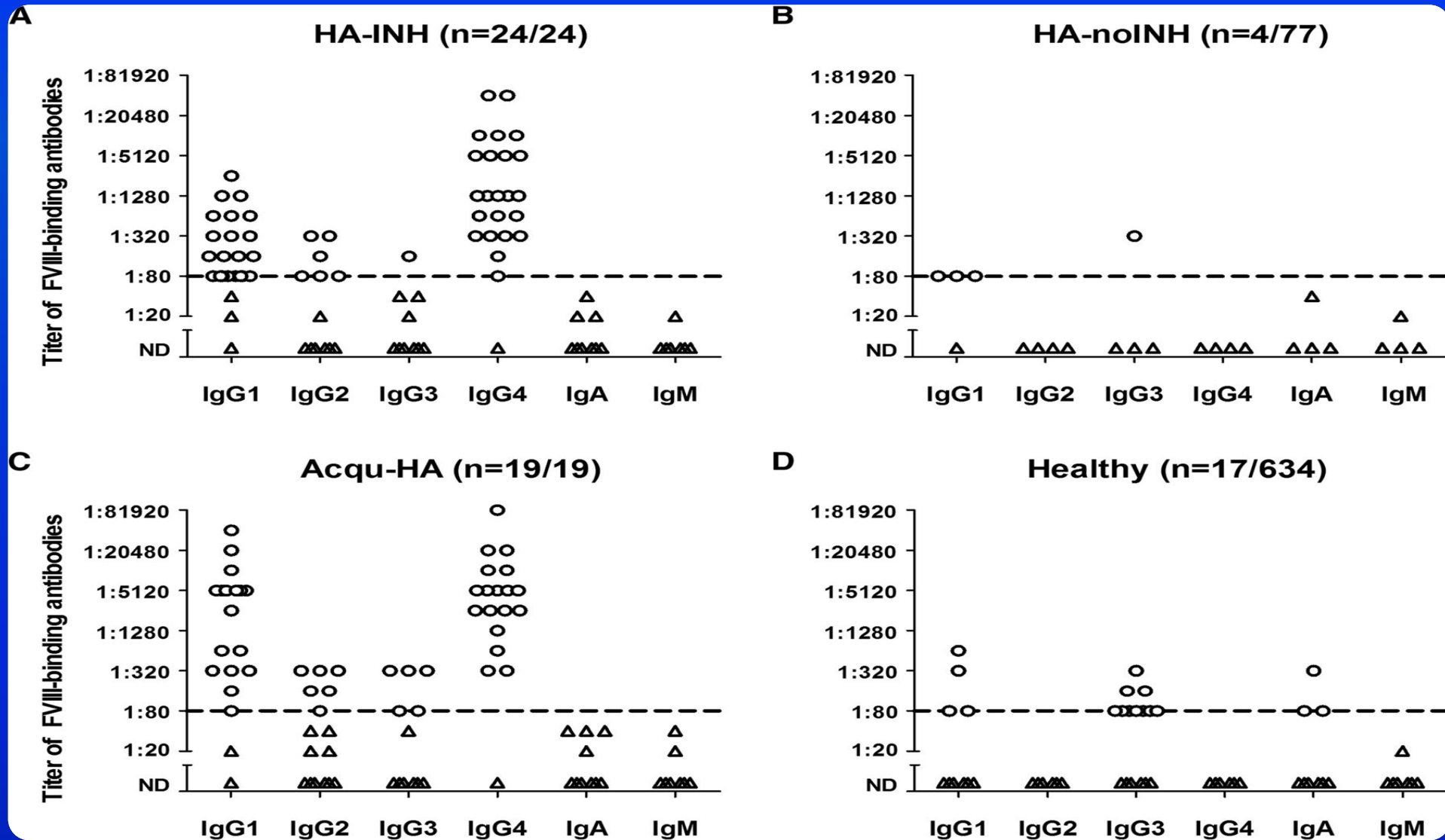
## Factor IX

- Inhibidor FIX: alergias , anafilaxia,
- Síndrome Nefrótico por precipitación de complejos

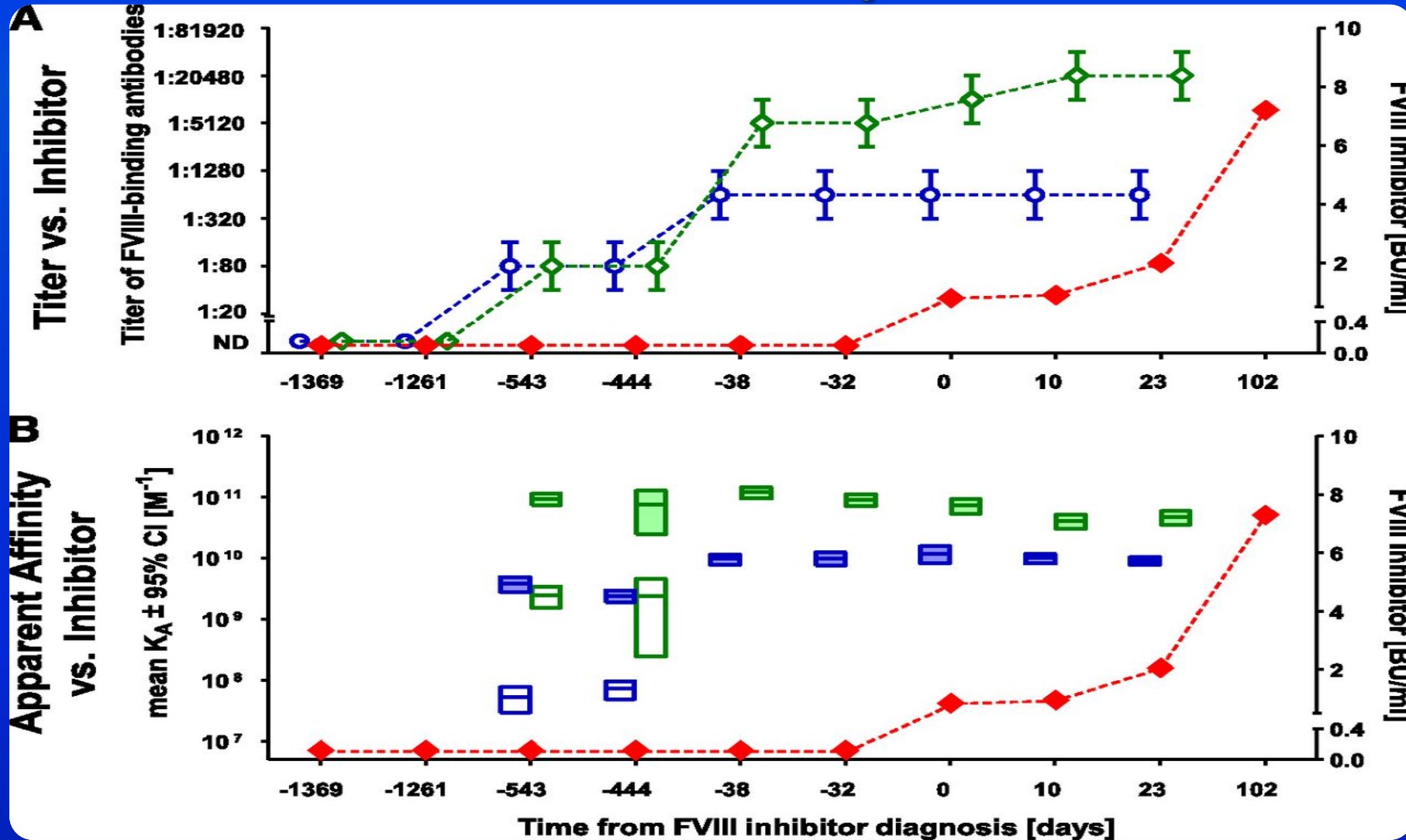
# Características de los Inhibidores



# Titers of FVIII-specific antibodies assessed for individual immunoglobulin isotypes and IgG subclasses.



Longitudinal monitoring of antibodies against FVIII in a patient with congenital hemophilia A. Presented are the results of a longitudinal monitoring of antibodies against FVIII, including titers of binding antibodies, differentiated for individual immunogl...



# Factores de Riesgo para Desarrollar Inhibidores

✓ Huésped

Factor de Riesgo	Efecto	Referencia
Mutaciones	> Riesgo: Mutaciones Nulas y Grandes delécciones	Gouw et al 2012
Etnicidad	> 2 a 5 veces en Hispanos y Africanos	Macleon et al 2011 Astermark et al 2001
Historia Familiar	> Riesgo si hay historia familiar en Primer grado de Inhibidores 48% Vs 15%	Astermark et al 2001
Edad	> En menores de 5 años y mayores a 60 años	Hay et al 2011 Auerswald G,EPIC Abstract No. 576. New Orleans 2013.
Estado de HIV	< Riesgo en HIV +	Hay et al (2011)

# Factores de Riesgo para Desarrollar Inhibidores

- Tratamiento o Factores no Genéticos

Factor de Riesgo	Efecto	Referencia
Días de Exposición Previo (DE)	Hemofilia A severa: > riesgo: posterior a 10-15 DE < riesgo: posterior a 150 DE Hemofilia B Severa: > Riesgo ; post a 1rs 11 DE y hasta 180 días Inhibidores de inicio más tardío NO	Shapiro et al 2005 Hay et al 2011
Intensidad de la exposición	Hemofilia A severa > Riesgo si la 1ra exposición es mayor a 5 DE Hemofilia B severa No hay datos	Gow et al 2007 Gow. Blood. 20013; 121(20): 4046-4055 Study RODIN

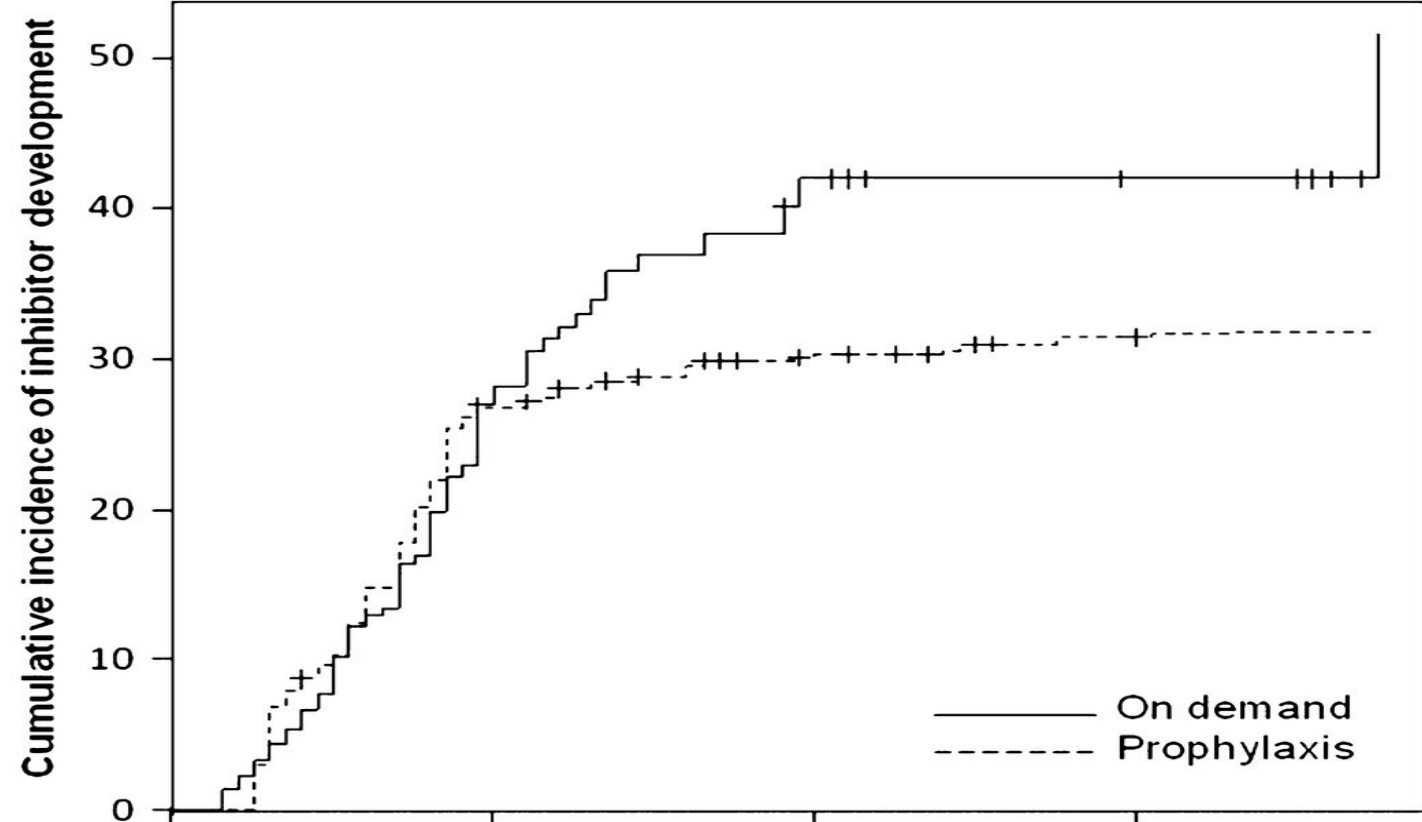
# **Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: the RODIN study**

*by Samantha C. Gouw, H. Marijke van den Berg, Kathelijn Fischer, Günter Auerswald, Manuel Carcao, Elizabeth Chalmers, Hervé Chambost, Karin Kurnik, Ri Liesner, Pia Petrini, Helen Platokouki, Carmen Altisent, Johannes Oldenburg, Beatrice Nolan, Rosario Pérez Garrido, M. Elisa Mancuso, Anne Rafowicz, Mike Williams, Niels Clausen, Rutger A. Middelburg, Rolf Ljung, and Johanna G. van der Bom*

*Blood*  
*Volume 121(20):4046-4055*  
*May 16, 2013*



# Profilaxis Regular y la Incidencia de desarrollo de Inhibidor



Patients at risk:	0	10	20	30	40	50	60	70	75
On demand	513	254	109	56	28	18	10	10	6
Prophylaxis	0	123	218	274	298	311	320	327	329

Samantha C. Gouw et al. Blood 2013;121:4046-4055

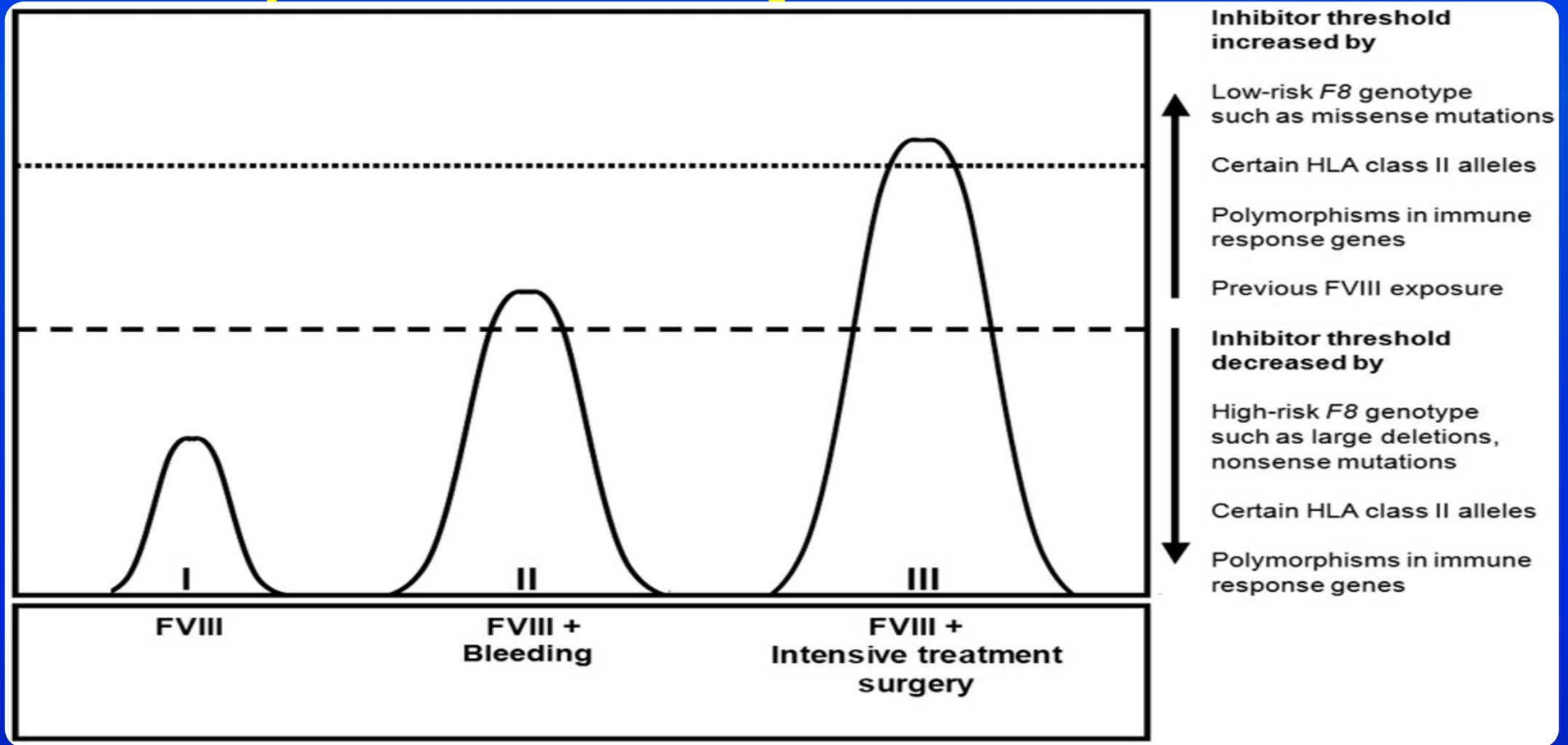
Prophylaxis	0	123	218	274	298	311	320	327	329
On demand	513	254	109	56	28	18	10	10	6
Patients at risk:	0	10	20	30	40	50	60	70	75

# Factores de Riesgo para Desarrollar Inhibidores

- Tratamiento

Factor de Riesgo	Efecto	Referencia
Profilaxis	< riesgo con inicio temprano de profilaxis	Estudio CANAL
Tipo Concentrado	No diferencia entre recombinante y Derivados de Plasma No hay evidencia convincente de diferencia en el riesgo entre los diferentes recombinantes	Astermark J. Blood 125(13): 2045-2051.2015
Cirugía	> Cirugía + primera exposición intensiva > 4 DE	

## Acción Combinada de los Determinantes Genéticos y Ambientales sobre el riesgo de desarrollar inhibidores



Samantha C. Gouw, and Karin Fijnvandraat Blood 2013;121:1250-1251



ORIGINAL ARTICLE *Clinical haemophilia*

## Improved prediction of inhibitor development in previously untreated patients with severe haemophilia A

S. M. HASHEMI,\* K. FISCHER,\*† K. G. M. MOONS\* and H. M. VAN DEN BERG\* ON BEHALF OF THE PEDNET STUDY GROUP

\**Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center, Utrecht, The Netherlands; and*

†*Van Creveldkliniek, University Medical Center, Utrecht, The Netherlands*

†Van Creveldkliniek, University Medical Center, Utrecht, The Netherlands

\*Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center, Utrecht, The Netherlands; and  
ON BEHALF OF THE PEDNET STUDY GROUP

S. M. HASHEMI\*, K. FISCHER\*, †K. G. M. MOONS\*, and H. M. VAN DEN BERG\*, ON BEHALF

# Nomograma para la predicción del desarrollo de inhibidores en Pacientes no tratados previamente durante las primeras 50 exposiciones

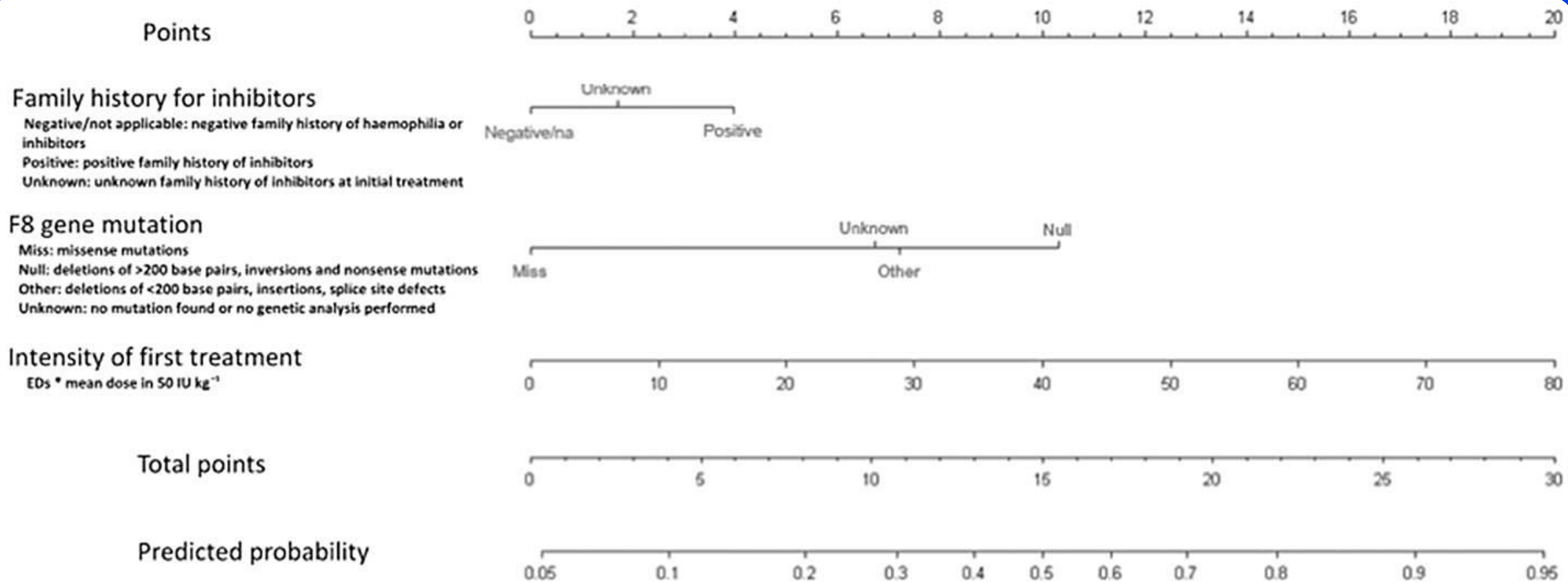


Fig. 2. Nomogram of the final prediction model for inhibitor development during the first 50 exposure days in previously untreated patients (PUPs) with severe haemophilia A. Example for use: A PUP presents with a positive family history of inhibitors (4 points as determined by the 'Points' scale on the upper bar), an intron 22 inversion (10 points) and has had a peak treatment of 10 consecutive exposure days with an average of 25 IU/kg FVIII as first treatment ( $10 \times (25 \text{ IU/kg}/50 \text{ IU/kg}) = 5 = 1$  point). The total score is  $4 + 10 + 1 = 15$  points (second to lowest bar) corresponding with a predicted probability of inhibitor development of 0.5 (lowest bar).

# Tratamiento de los pacientes con Inhibidores

- **Control y Prevención del Sangrado**
- **Erradicación del Inhibidor**

# Manejo del Sangrado Agudo

- **Medidas generales**

- **Acceso 24 horas a tratamiento especializado**
- **Educación en detección temprana de sangrado**
- **Tratamiento disponible en casa??**

# Manejo del Sangrado Agudo

- La selección del tipo de tratamiento se debe basar en (Grado 2 C):
  - Historia de la respuesta en episodios previos
  - Los Títulos recientes del inhibidor y Tipo de Respondedor
  - El sitio y severidad del Sangrado
  - Eficacia y seguridad del Producto
  - La edad del paciente
  - Exposiciones previas a productos derivados del plasma y el costo
  - La Disponibilidad del producto

Haemophilia (2007), 13, 256-263

Haemophilia (2006), 12 (suppl.6), 1-7

BJH (2013) 160, 153-170



# Tratamiento del Sangrado Agudo

*Bajo títulos < 5 UB  
Bajo Respondedor*

```
graph TD; A["Bajo títulos < 5 UB<br/>Bajo Respondedor"] --> B["Tratamiento del Sangrado"]; B --> C["FVIII Humano Altas dosis<br/>Alcanzar FVIII > 30%<br/>Dosificación diaria de FVIII"];
```

*Tratamiento del Sangrado*

*FVIII Humano Altas dosis*

*Alcanzar FVIII > 30%  
Dosificación diaria de FVIII*

# Tratamiento del Sangrado Agudo

*Hemofilia A leve con Inhibidores*

*Tratamiento del Sangrado*

*Desmopresina (previo Test 0.5 -1-4 horas)*  
*Acido Tranexámico*  
*Factor Vllr*

# Tratamiento del Sangrado Agudo

*Hemofilia A Severa  
Altos Títulos UB  $\geq 5$ UB/ml  
Alto Respondedor*



*Tratamiento del Sangrado*



*Agentes Puente  
Concentrado Complejo Protrombínico activo  
Factor VII Recombiante*

*Astermark. Blood, 109 (15). 2007*

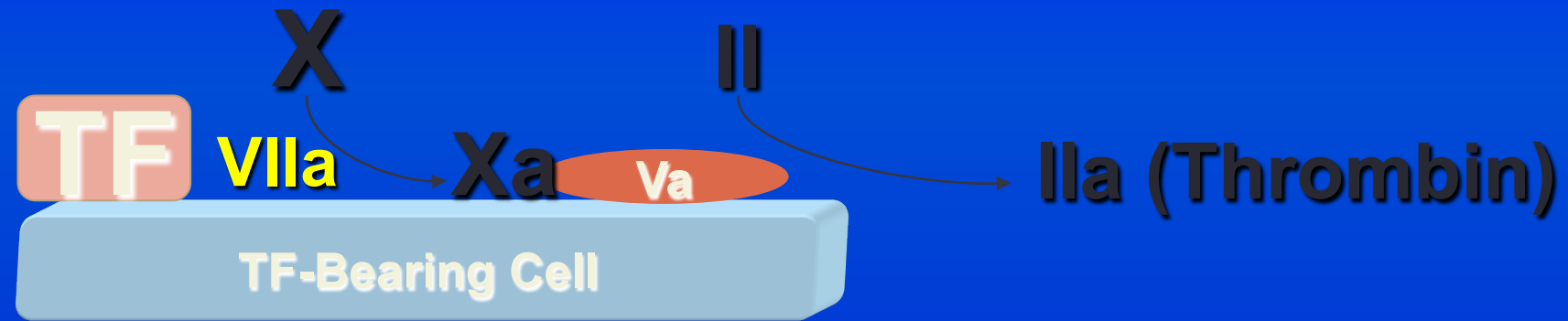
*Lorio. Cochrane Database of Systematic Reviews, 9, pub3.*

*Iran Red Crescent Med J. 2014 Dec; 16(12):*

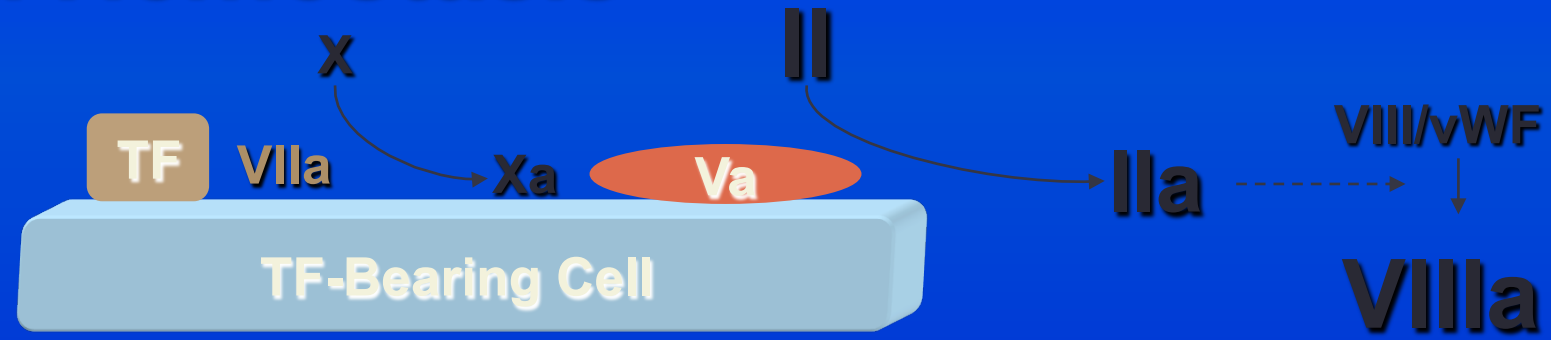
# Agentes Puente para el Tratamiento y Prevención del Sangrado

	<b>Concentrado Complejo Protrombínico Activado CPPa</b>	<b>Factor VII recombinante</b>
<b>Contenido</b>	<b>Factores II,IX,X, VIIa y Xa,</b>	<b>Factor VIIa</b>
<b>Mecanismo de Acción</b>	<b>Multifactorial Acción del Factor Xa y II</b>	<b>Activación del Factor X directamente sobre las plaquetas</b>
<b>Vida Media</b>	<b>8-12 horas</b>	<b>2-3 horas</b>
<b>Volumen de Infusión</b>	<b>20 ml</b>	<b>2ml</b>
<b><i>Tratamiento del sangrado</i></b>		
<b>Dosis/frecuencia</b>	<b>50-100 U/kg c/8-12 horas Dosis máxima día 200 U/Kg</b>	<b>90-120 mcg/kg c/2-3 h 270mcg/kg</b>

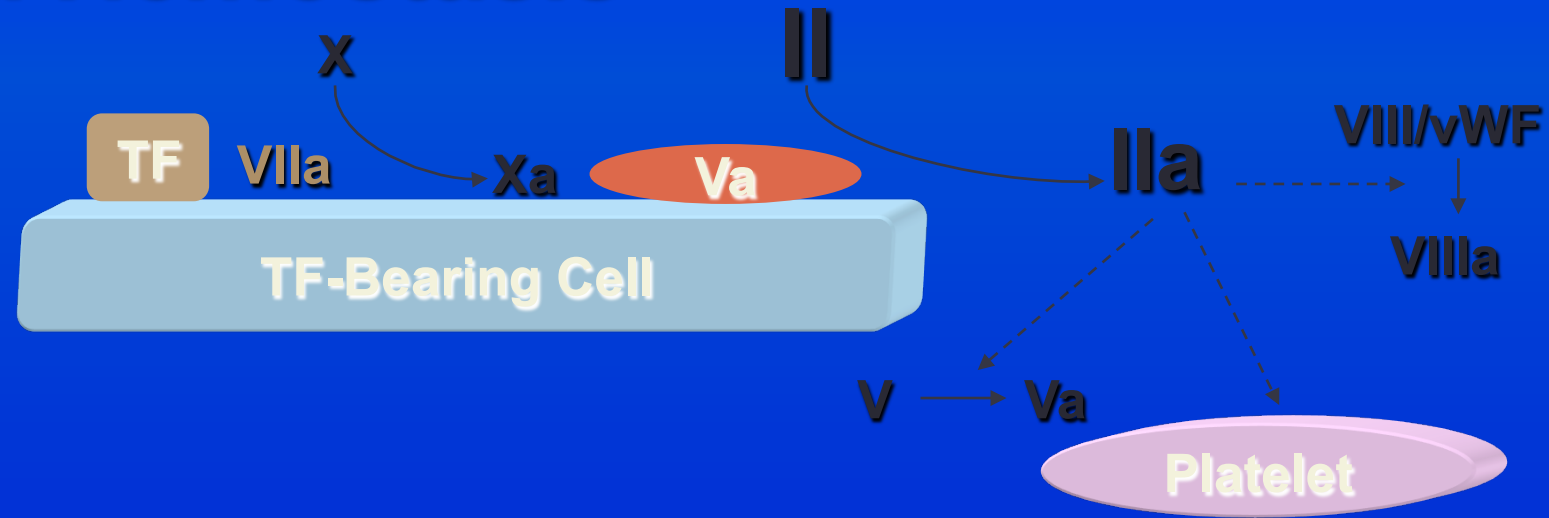
# Normal Hemostasis



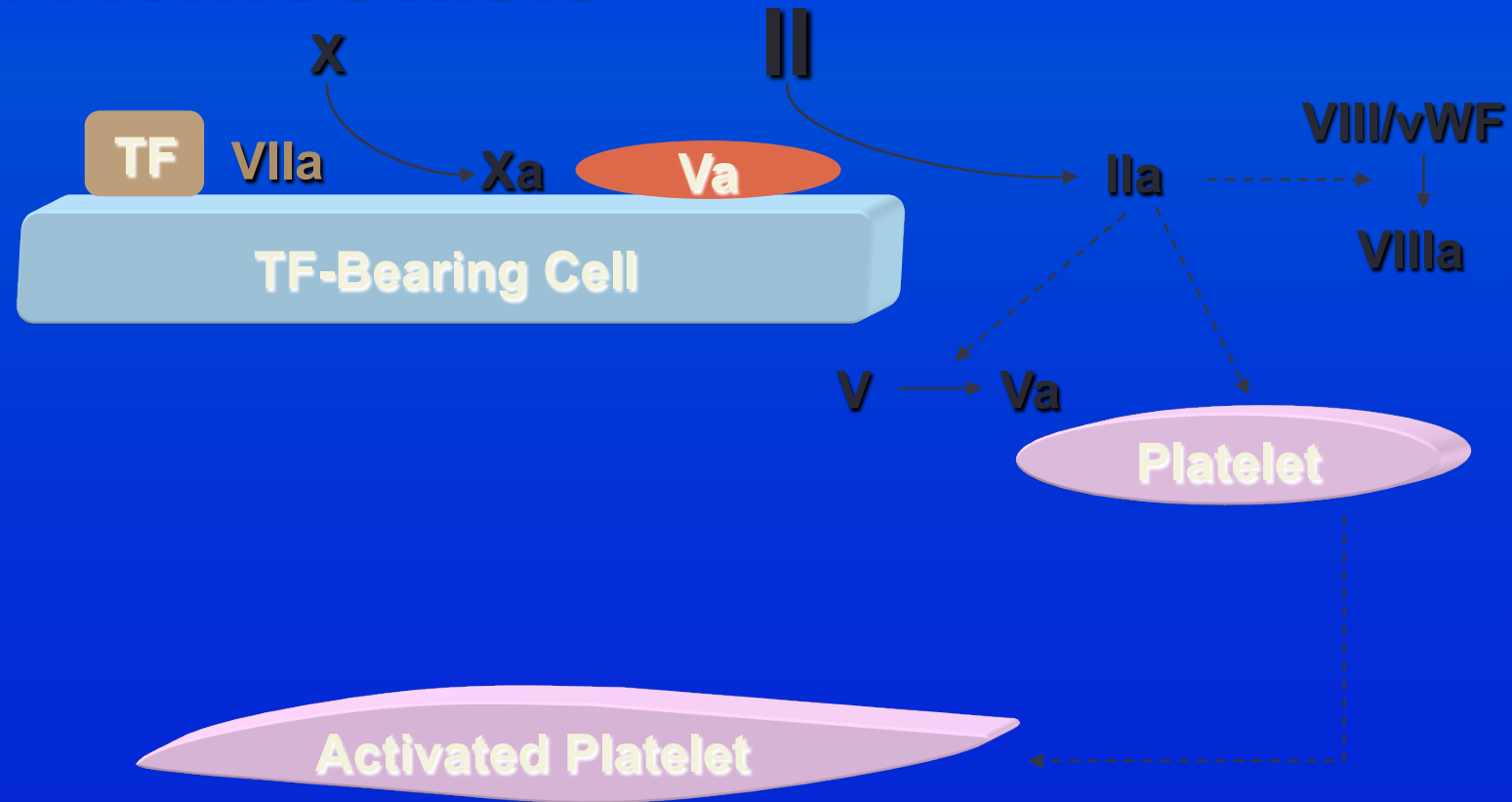
# Normal Hemostasis



# Normal Hemostasis

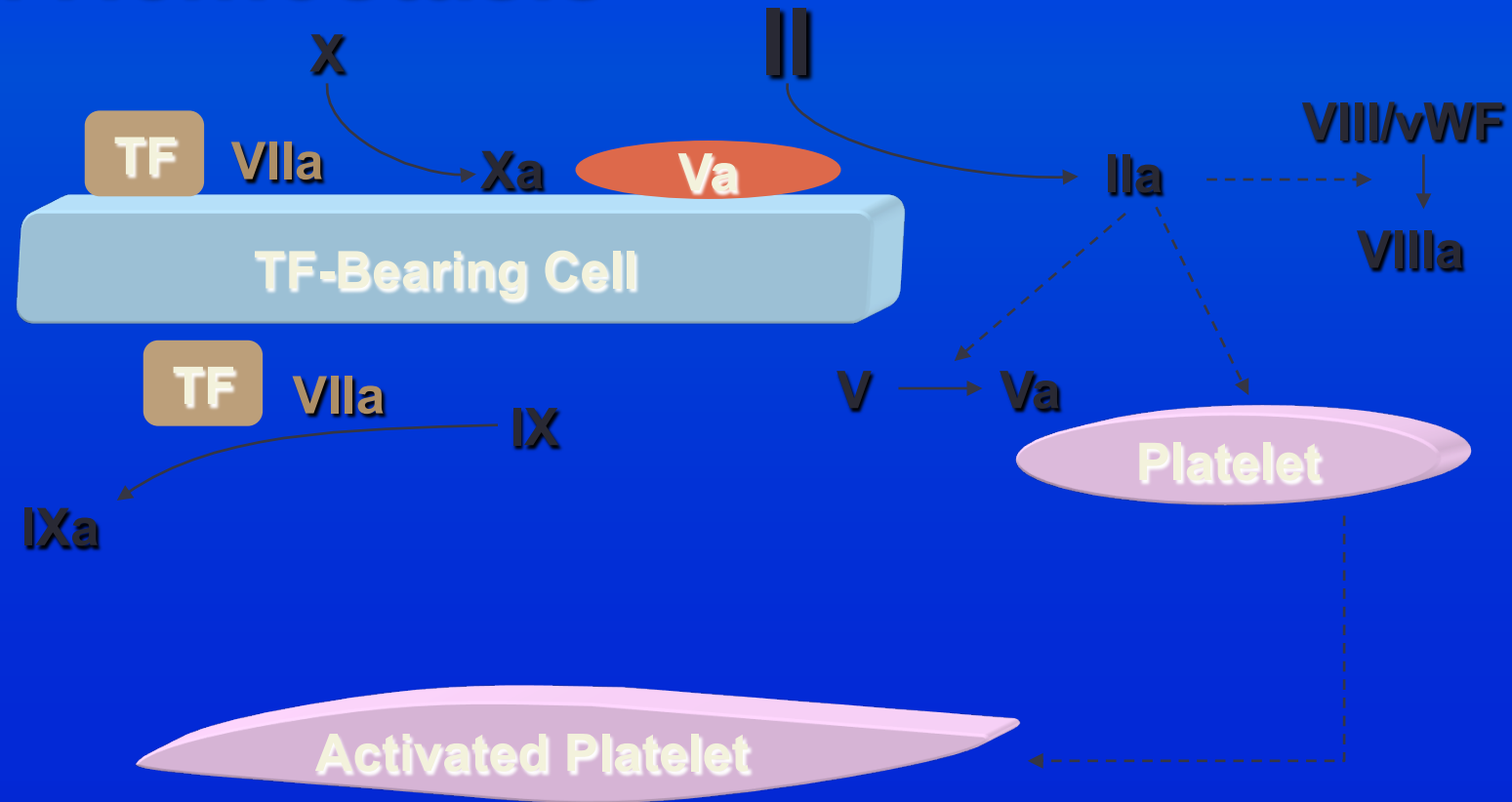


# Normal Hemostasis

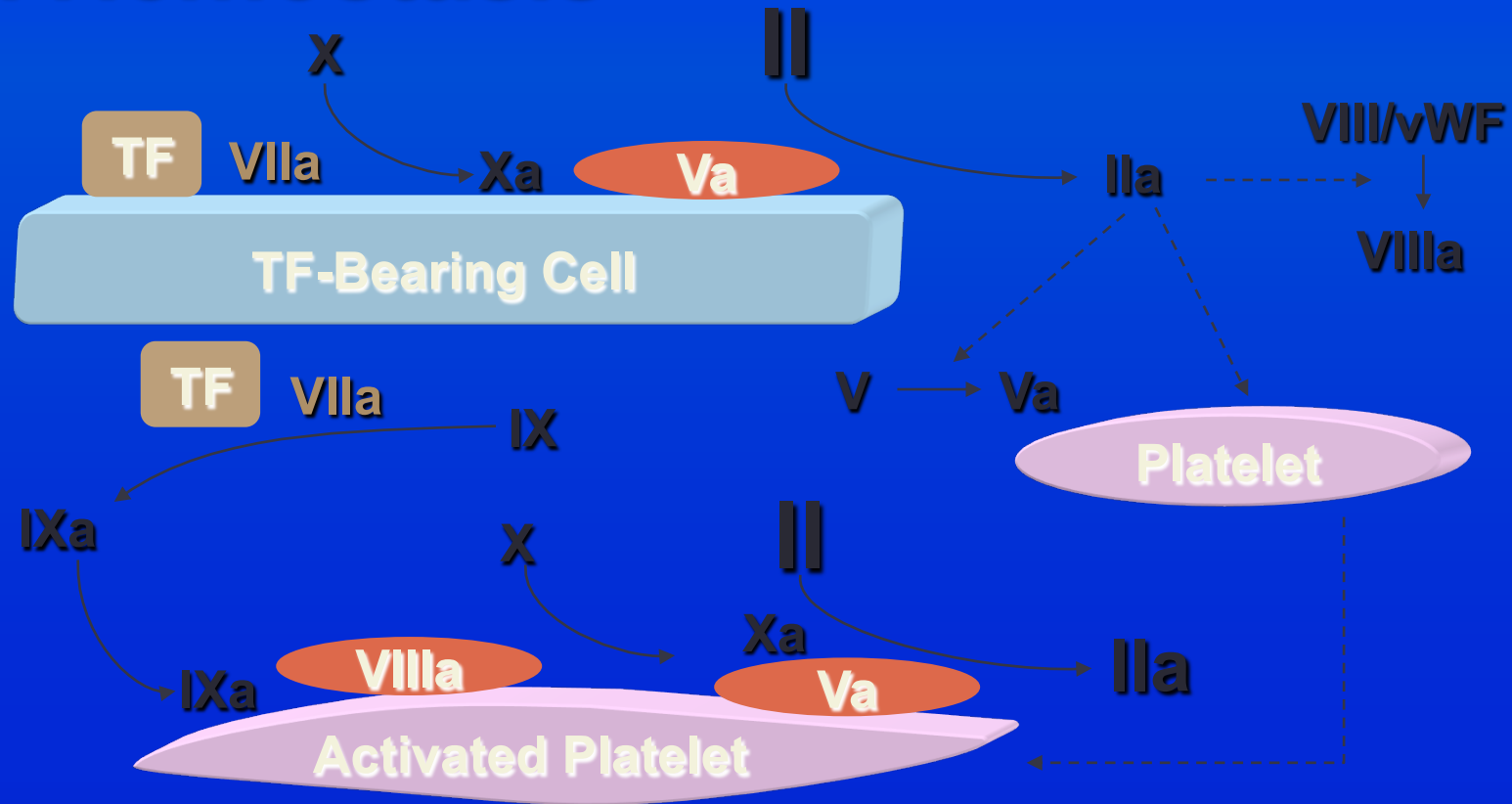




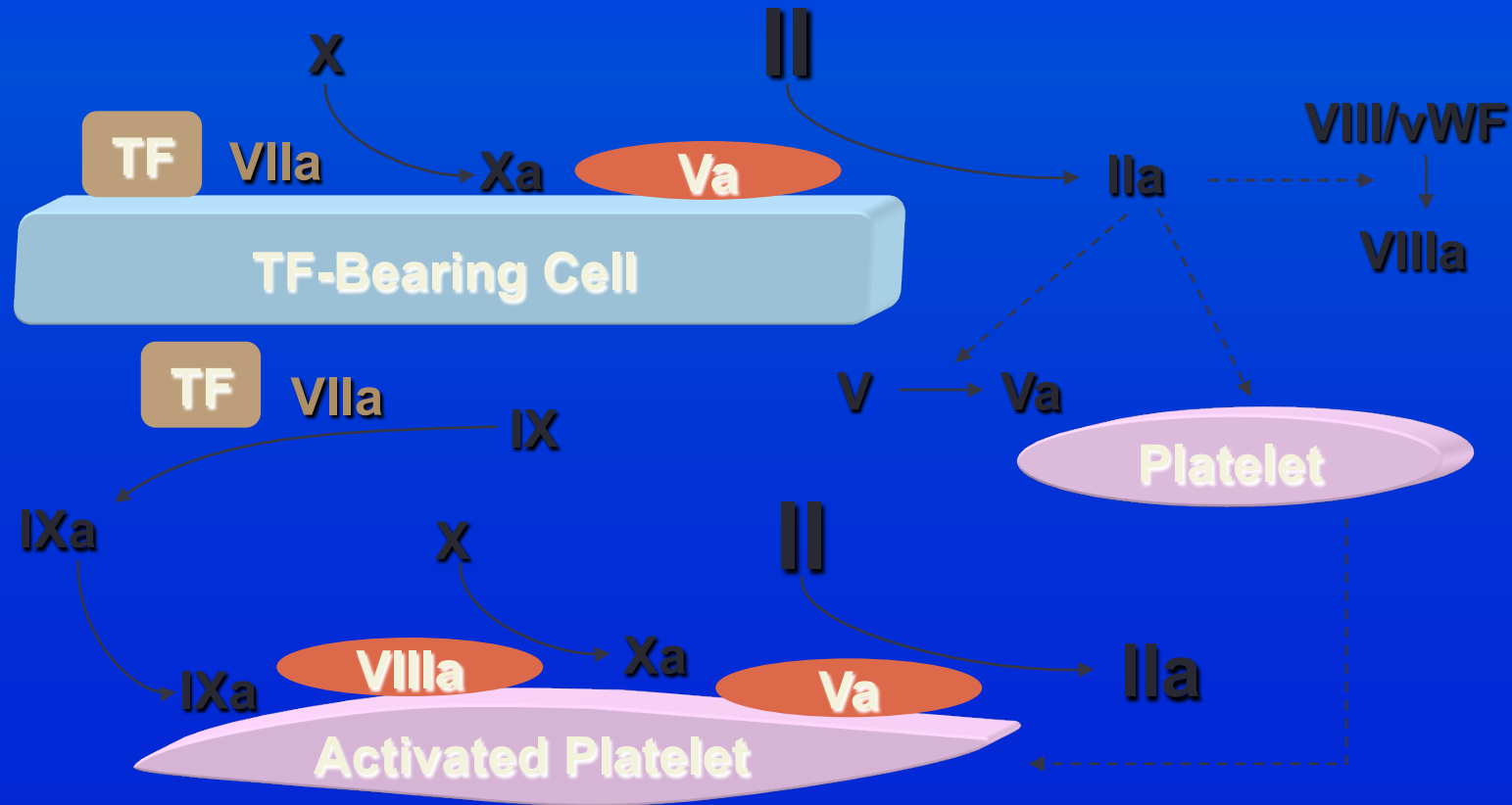
# Normal Hemostasis



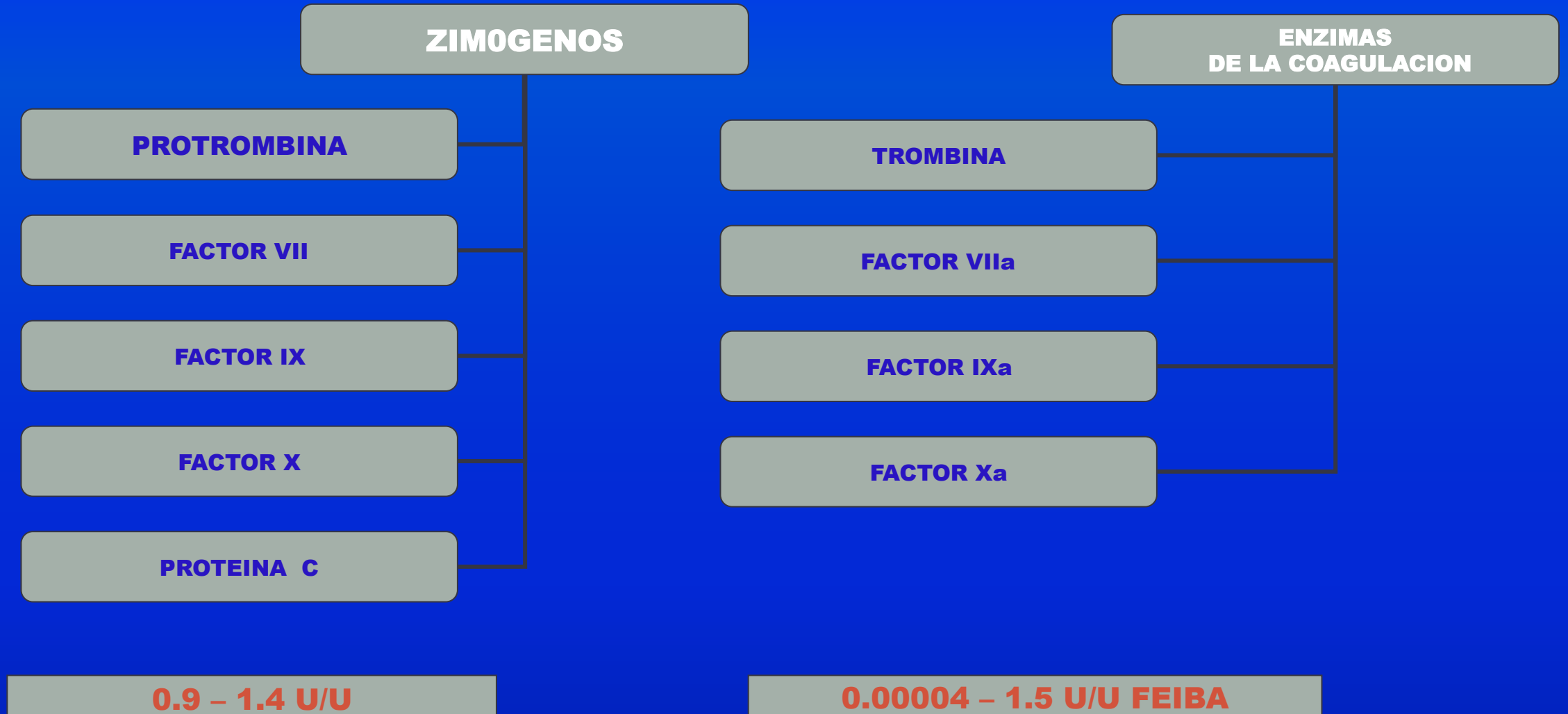
# Normal Hemostasis



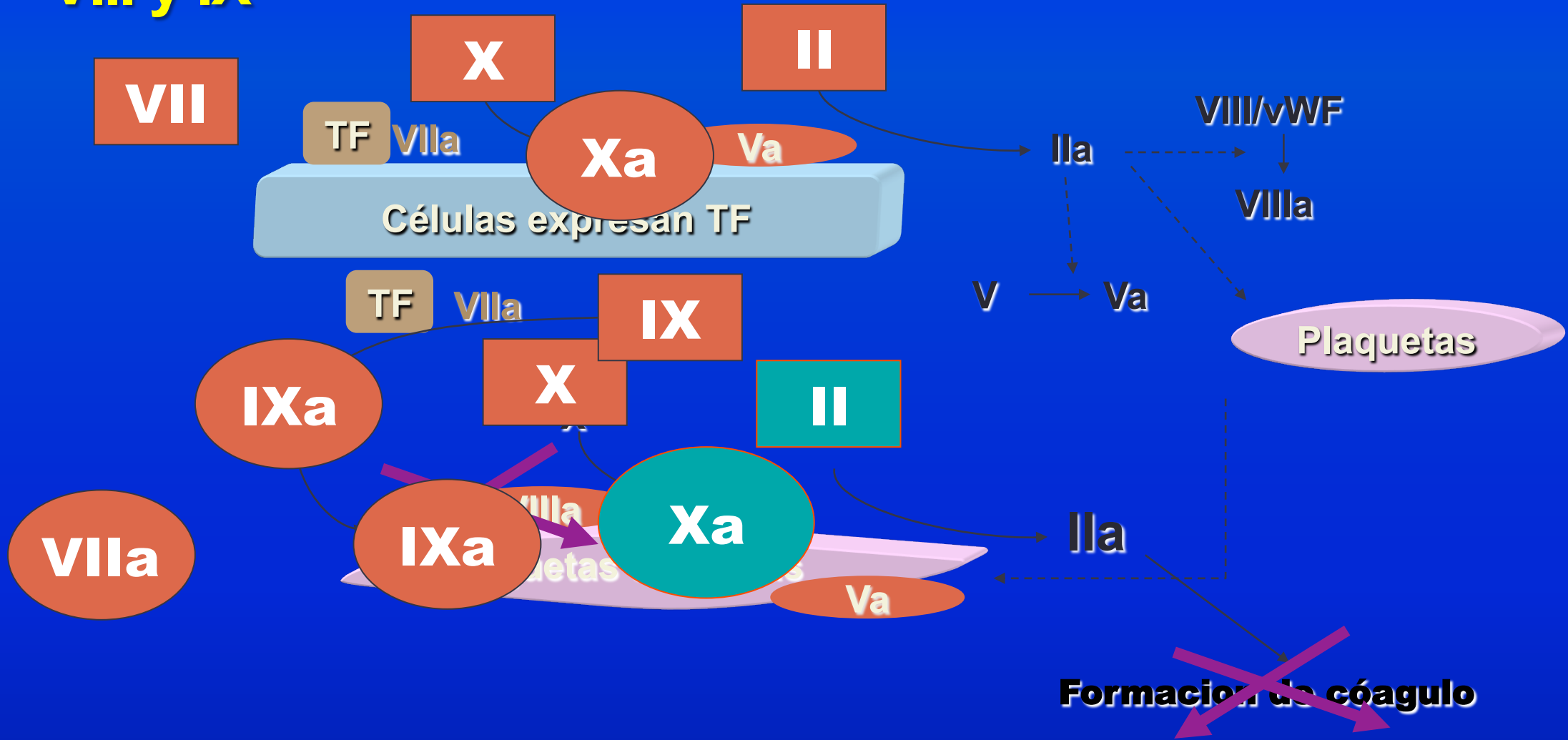
# Normal Hemostasis



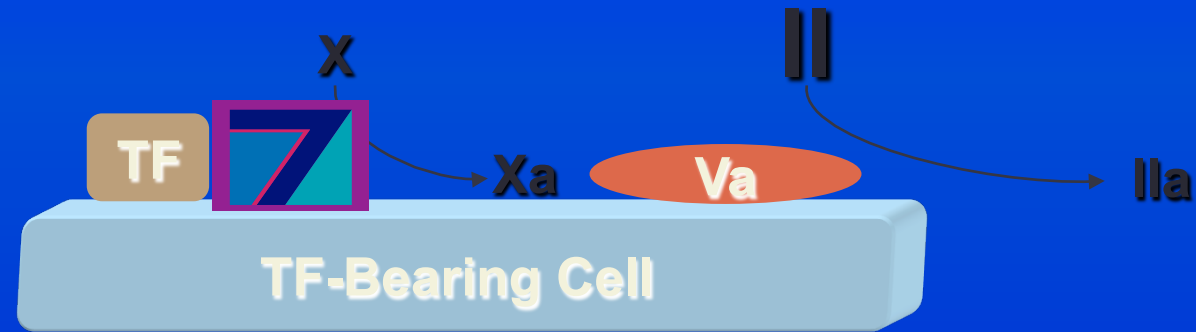
# Componentes del FEIBA



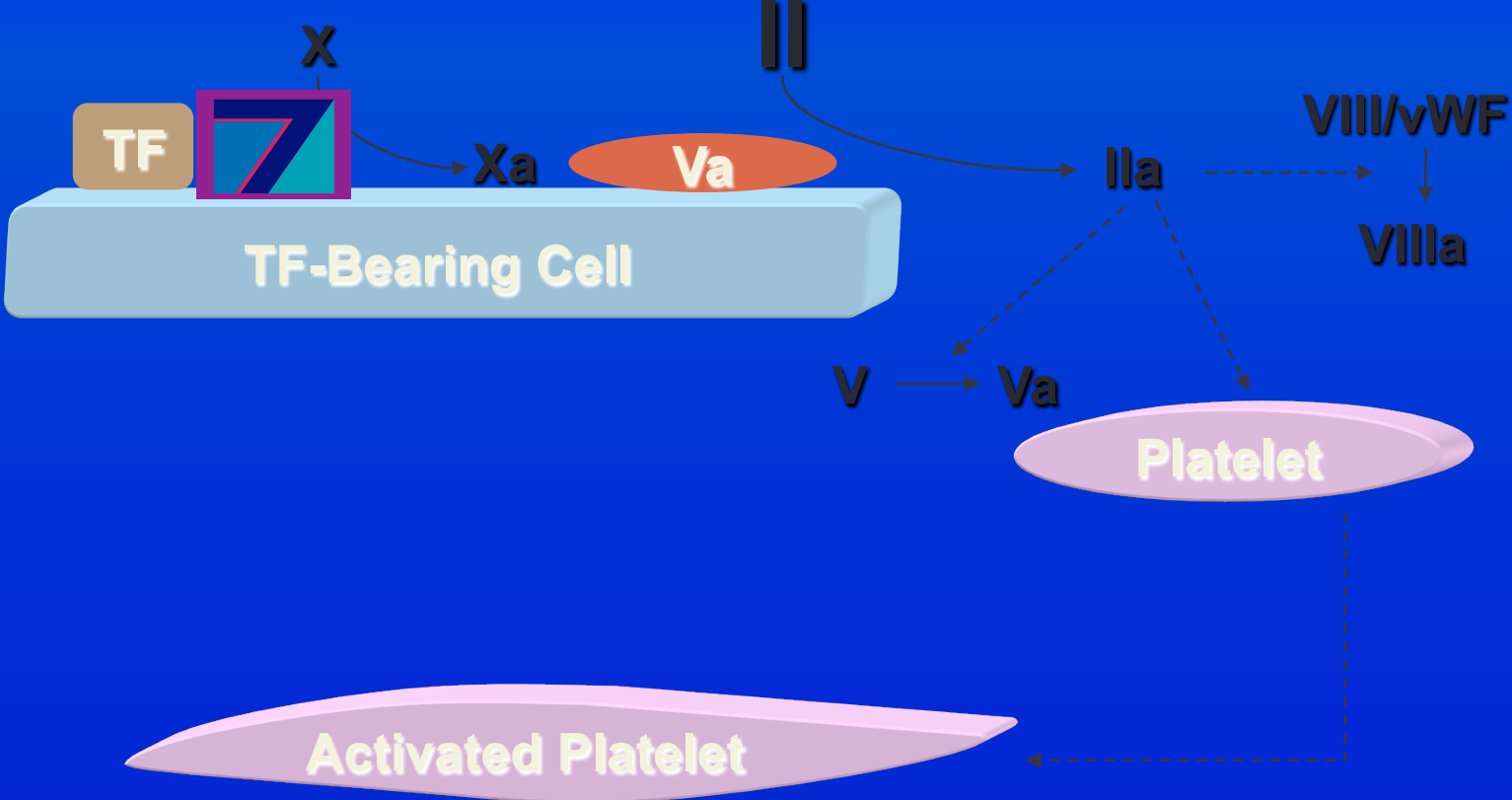
# Bloqueo de la Hemostasia por Inhibidores contra factor VIII y IX



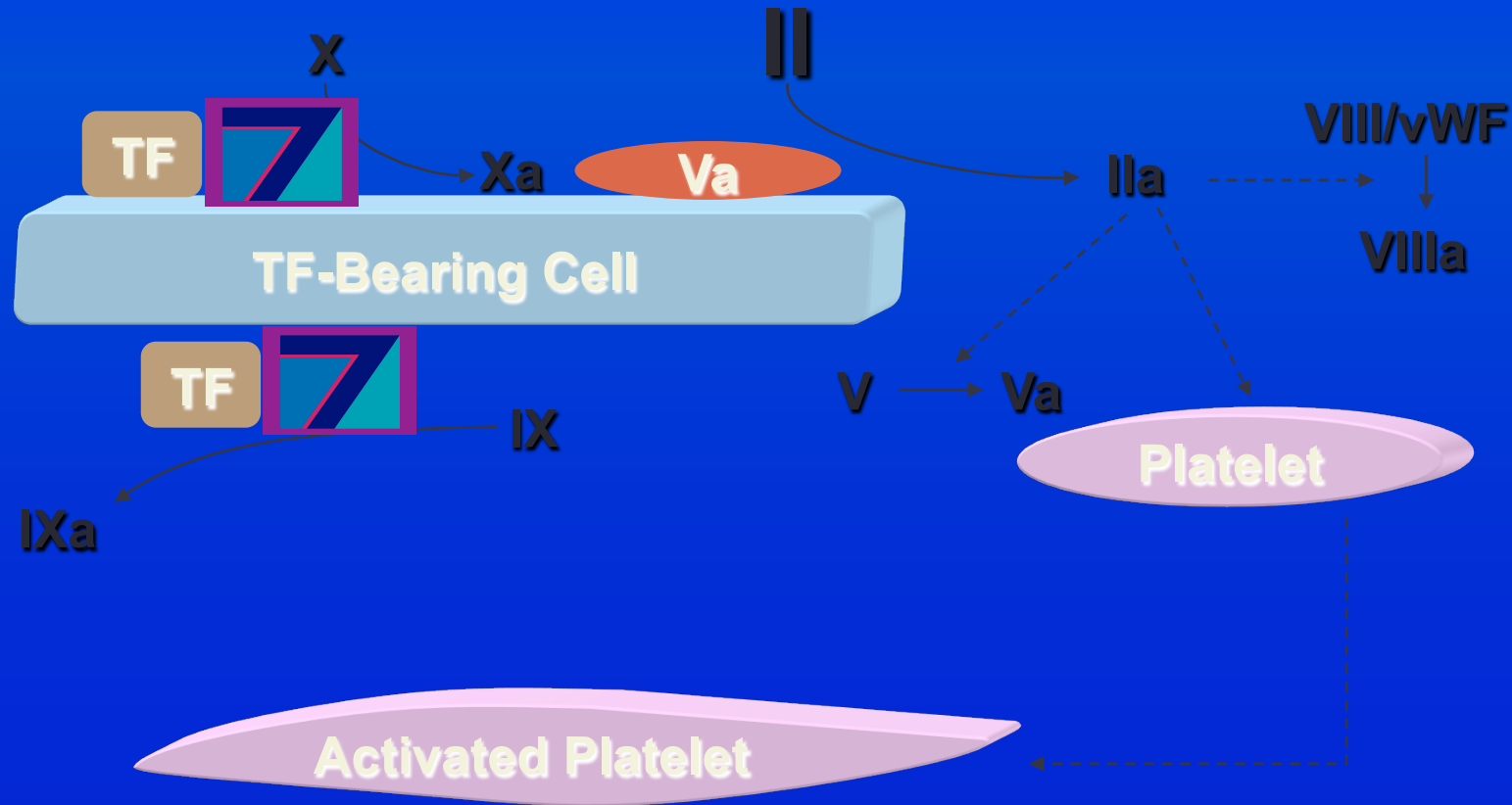
# Mecanismo de Acción Recombinant Factor VIIa (7)



# Mecanismo de Acción Recombinant Factor VIIa (7)

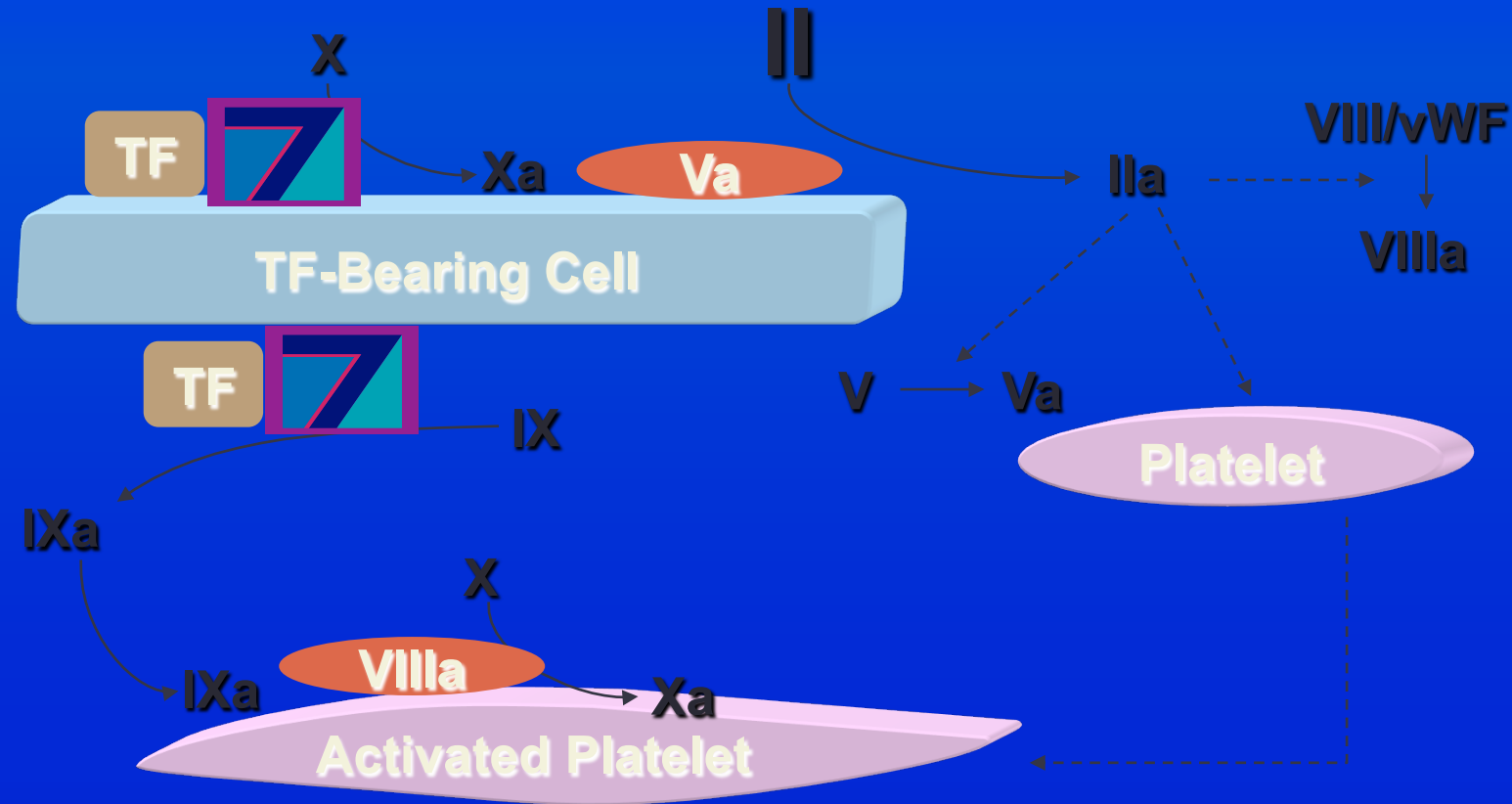


# Mecanismo de Acción Recombinant Factor VIIa (7)





# Mecanismo de Acción Recombinant Factor VIIa (7)



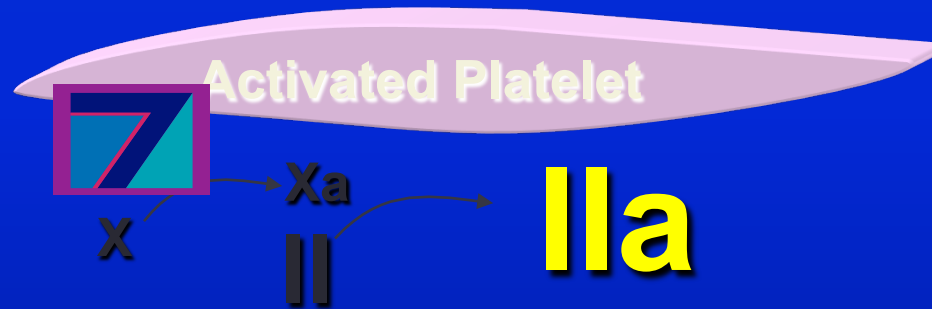
# Mecanismo de Acción Recombinant Factor VIIa (7)

Recombinant Factor VIIa  
binding to activated platelets



# Recombinant Factor VIIa (7) Mechanism of Action

Recombinant Factor VIIa  
binding to activated platelets



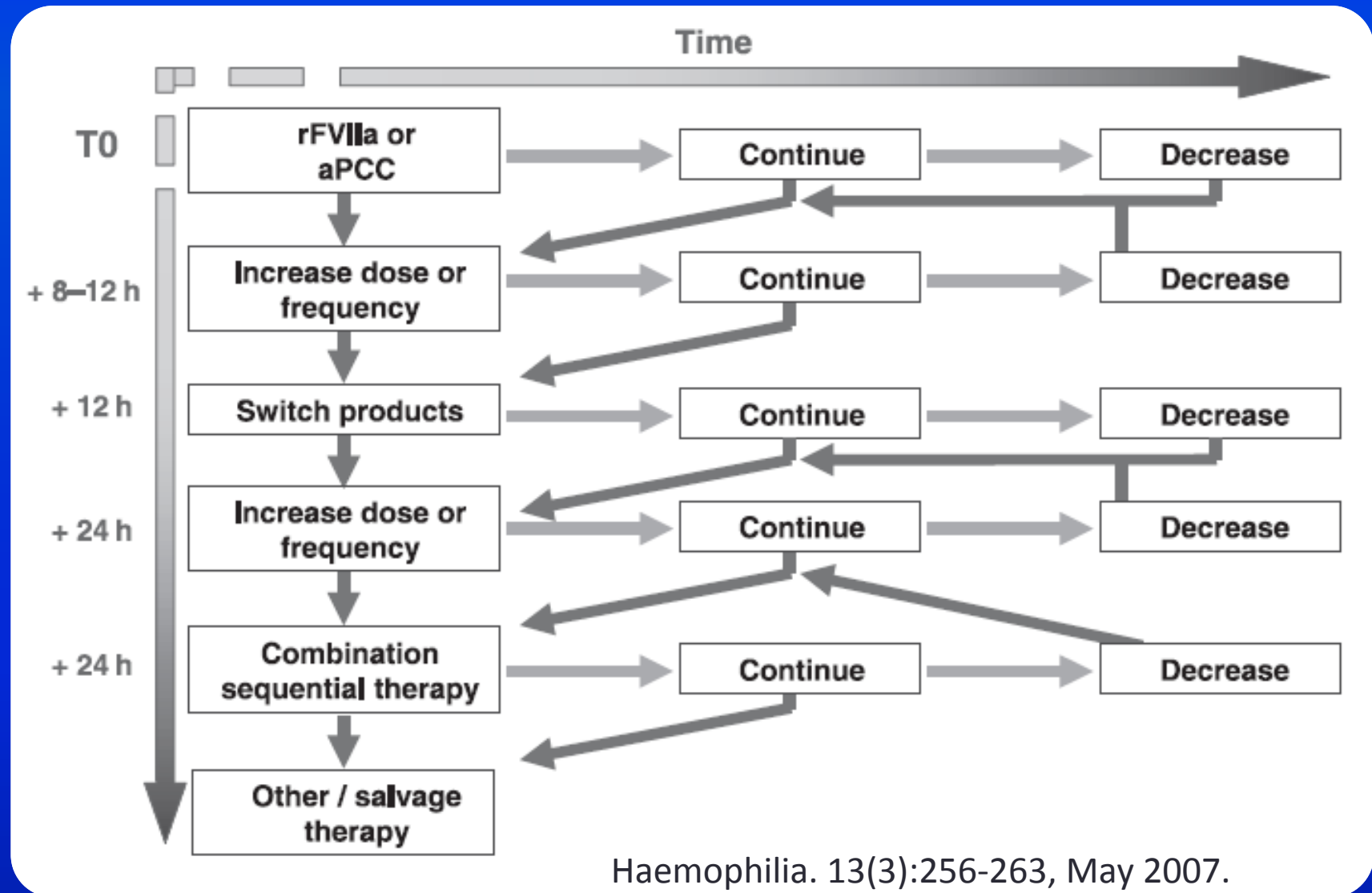
## A systematic approach to controlling problem bleeds in patients with severe congenital haemophilia A and high-titre inhibitors

J. TEITEL,\* E. BERNTORP,† P. COLLINS,‡ R. D'OIRON,§ B. EWENSTEIN,¶ E. GOMPERTS,\*\* J. GOUEMAND,†† A. GRINGERI,‡‡ N. KEY,§§ C. LEISSINGER,¶¶ P. MONAHAN§§ and G. YOUNG\*\*\*

\**St Michael's Hospital, Toronto, ON, Canada; †Malmö University, Malmö, Sweden; ‡Cardiff Haemophilia Centre, University Hospital of Wales, Cardiff, Wales, UK; §Centre de Traitement pour Hémophiles AP-HP Hopital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, France; ¶Clinical Research and Development, Baxter BioScience, Westlake Village, CA, USA; \*\*Childrens Hospital Los Angeles, Los Angeles, CA, USA; ††Laboratoire D'Hématologie, Hopital C. Huriez, Lille Cedex, France; ‡‡A. Bianchi Bonomi Haemophilia and Thrombosis Center, IRCCS Maggiore Policlinico, Mangiagalli and Regina Elena Foundation and University of Milan, Milan, Italy; §§UNC School of Medicine, Chapel Hill, NC, USA; ¶¶Tulane School of Medicine, New Orleans, LA, USA; and \*\*\*Children's Hospital of Orange County, Orange, CA, USA*

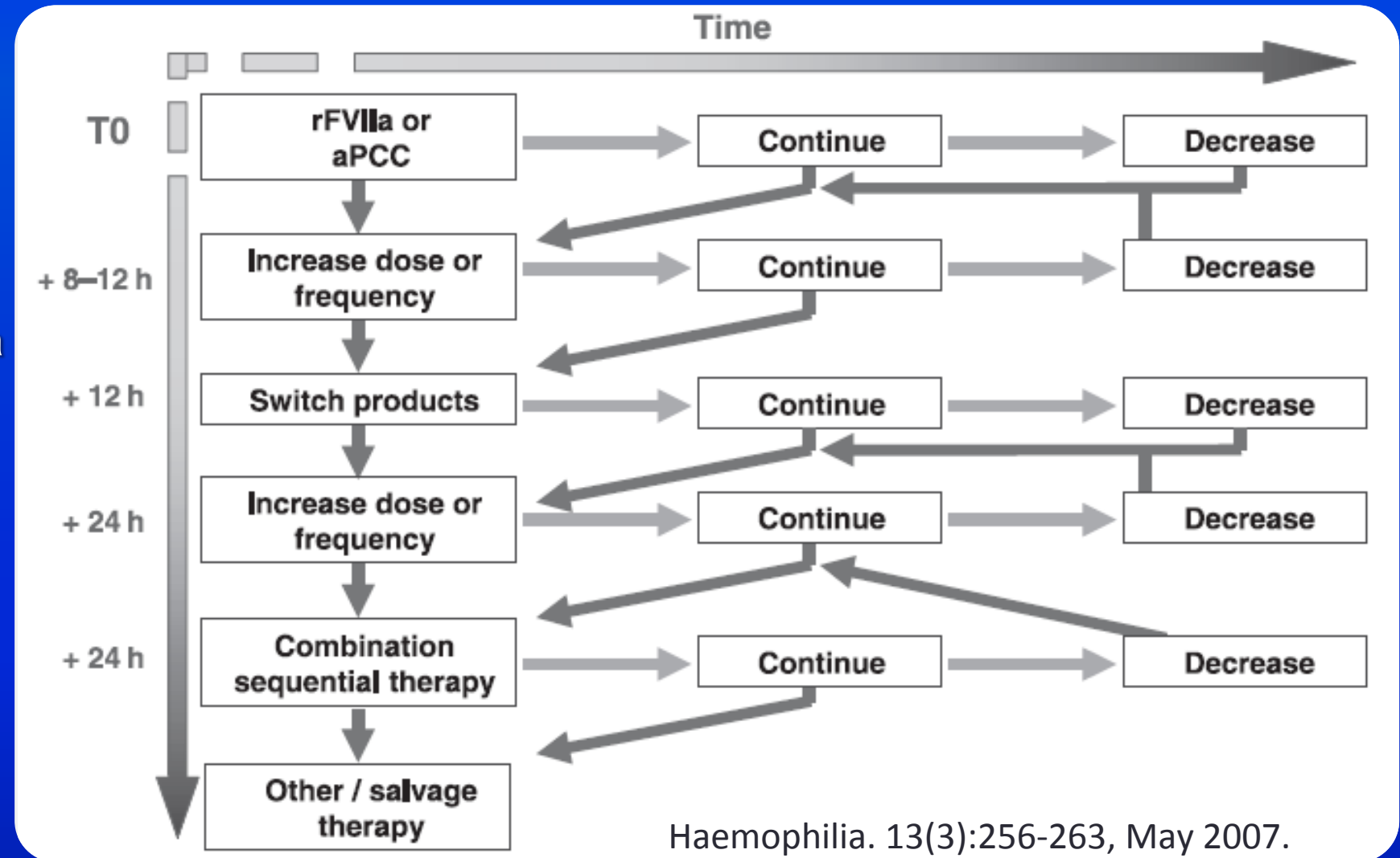
# A systematic approach to controlling problem bleeds in patients with severe congenital haemophilia A and high-titre inhibitors.

Hemorrhagia ilio  
psoas



# A systematic approach to controlling problem bleeds in patients with severe congenital haemophilia A and high-titre inhibitors.

Hemorragia Sistema Nervioso Central



Haemophilia. 13(3):256-263, May 2007.



# Recomendaciones para Cirugía

<b>Clasificación del Procedimiento</b>	<b>Procedimiento</b>
<b>Menor</b>	<b>Sinoviortesis Artrocentesis</b>
<b>Intermedio</b>	<b>Artroscopia, Liberación de nervios</b>
<b>Mayor</b>	<b>Fijación ósea por fracturas, artroplastia, sinovectomias abiertas, osteotomías, resección de pseudotumor</b>



# Recomendaciones para Cirugía

Table 2. Recommended dosage of FEIBA® for surgery.

FEIBA® (Max 250 U/kg daily)	Pre-op	Day 1–Day 5	Day 6–Day 14
Minor procedure	50–75 U kg <sup>-1</sup>	50–75 U kg <sup>-1</sup> q12–24h 1–2 doses	
Intermediate procedure	75–100 U kg <sup>-1</sup>	75–100 U kg <sup>-1</sup> q8–12h	75–100 U kg <sup>-1</sup> q12h
Major procedure	75/100 U kg <sup>-1</sup>	75–100 U kg <sup>-1</sup> q8–12h	75–100 U kg <sup>-1</sup> q12h

Table 3. Recommended dosage of rFVIIa for surgery.

rFVIIa Bolus injections	Pre-Op	Day 1–Day 5	Day 6–Day 14
Minor procedure	90–120 mcg <sup>-1</sup> kg <sup>-1</sup> (Ped. 120–150 mcg <sup>-1</sup> kg <sup>-1</sup> ),	90–120 mcg <sup>-1</sup> kg q2 up to 4 doses q3–6h for 24h	
Intermediate procedure	120 (Ped 150) mcg <sup>-1</sup> kg <sup>-1</sup> q2h	90–120 mcg <sup>-1</sup> kg q2h day1 Q3h day 2 Q4h day 3–5	90–120 mcg <sup>-1</sup> kg q6h
Major procedure	As above	As above	As above
Continuous infusion	15–50 mcg <sup>-1</sup> kg <sup>-1</sup> h	15–50 mcg <sup>-1</sup> kg <sup>-1</sup> h	15–50 mcg <sup>-1</sup> kg <sup>-1</sup> h

Haemophilia (2004), 10, (suppl.2), 50-52,  
Haemophilia. 2011 Jan; 17(1):28-34,

Haemophilia (2010), 16, 84–88

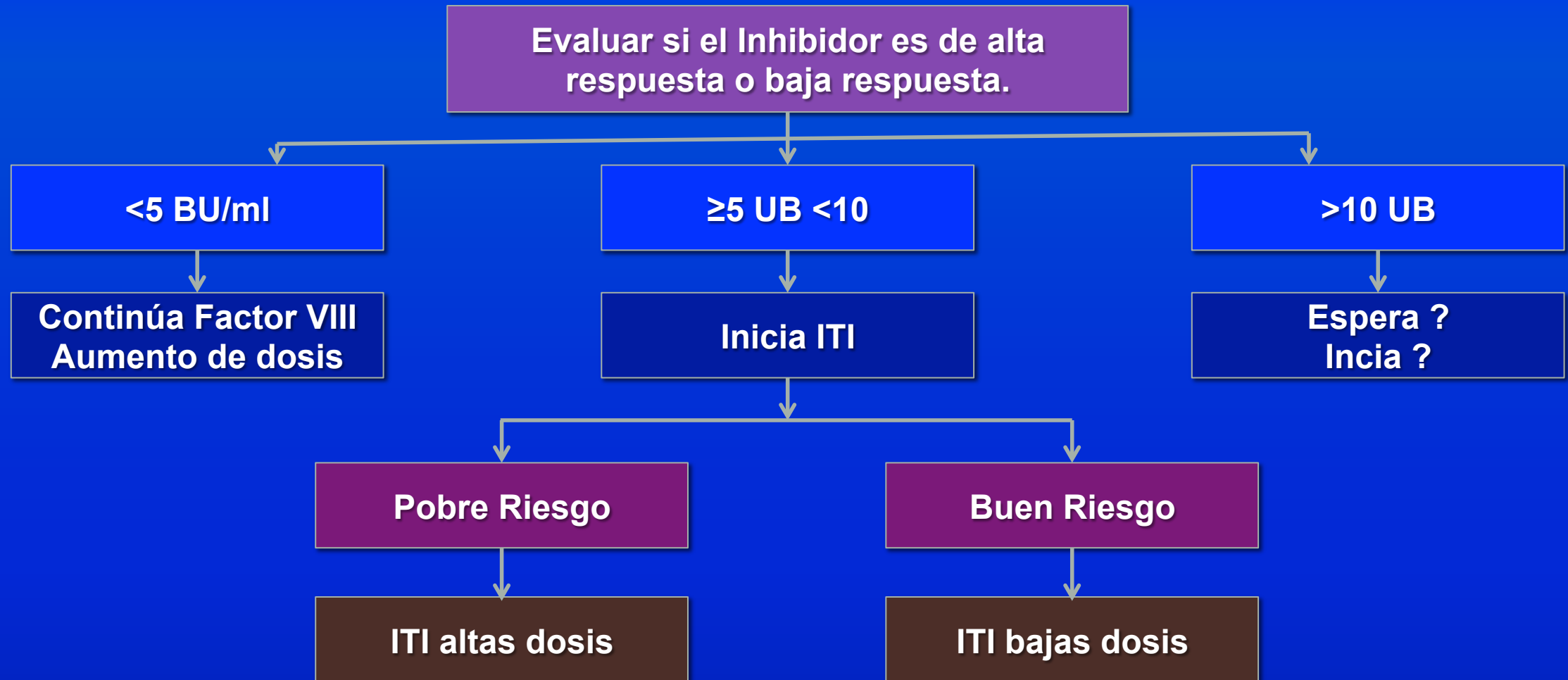
Haemophilia. 2013 Mar; 19(2):294-303

# Inducción de Tolerancia Inmune (ITI)

## ▪ Definición:

- Exposición regular, frecuente y prolongada a Factor de la coagulación con el objetivo de inducir tolerancia periférica.
- ITI es la herramienta principal para erradicar el Inhibidor en Hemofilia A severa y permitir el uso de Factor VIII.
- Mecanismos posibles de Inducción de la tolerancia Inmune: Inhibición de la las células B de memoria, Inducción de anergia de las células T, o inducción de células T supresoras.
- La ITI tiene éxito en el 70% de los Hemofílicos A y 30% de los Hemofílicos B.

# ¿Que hacer con un inhibidor de reciente comienzo?



# Inmunotolerancia en Hemofilia A severa

## Predictores de Éxito en ITI

Características Clínicas
Niños menores
Título de Inhibidor <10 UB/ml antes del inicio del ITI
Pico Histórico <200 UB/ml
Título pico después del inicio de ITI <100 UB/ml
<5 años entre Dx del inhibidor y el inicio de ITI
Genotipo F8 de bajo riesgo

## Clasificación de Riesgo

	Buen Riesgo	Pobre Riesgo
Edad al inicio ITI	< 8 años	≥ 8 años
Título Pico Histórico	<200 UB/ml	≥ 200 UB/ml
Título del Inhibidor antes de ITI	<10 UB/ml	≥ 10UB/ml
Tiempo a disminuir el título <10UB/ml pre ITI	<24 meses	≥ 24 meses

# Dosis de Factor en ITI



Grado 2B

# Evaluación del resultado de ITI

Tolerancia Completa	Tolerancia Parcial	Falla
Títulos UB negativos	Títulos < 5 UB	Títulos > 5UB después de 3 a 5 años
Recuperación del 66% de FVIII		No disminución de 20% en 6 meses
Vida media > 6 horas		No reducción en los episodios de sangrado

# Hemofilia B

- Dada la mas baja prevalencia los datos en la literatura son escasos.
- Igual que en la hemofilia A los títulos bajos pueden manejarse con el Factor IX siempre que no exista adecuada respuesta clínica y no se asocie con síntomas alérgicos.
- La ITI en hemofilia B menos efectiva, 31% de éxito.
- Dosis Utilizadas variables: 20-200 U/kg/día y debe realizarse seguimiento de síndrome nefrótico.
- Regímenes de Inmunosupresión: Inmunoglobulinas, Rituximab, dexametasona, micofenolato.

# PROFILAXIS EN PACIENTES CON INHIBIDOR

---

AGENTES PUENTE



# Profilaxis con Agentes Puente

## ■ Indicaciones:

- Puede ser considerada en niños menores después de la primera hemartrosis para reducir el riesgo de artropatía (Grado 2C)
- La selección del producto para la profilaxis debe individualizarse, teniendo en cuenta la respuesta previa, logística de administración y costo (Grado 2C).
- Si la profilaxis es requerida y se está esperando iniciar ITI, FVIIr puede ser utilizado (grado 2C)
- Puede ser considerada en pacientes mayores con sangrados graves recurrentes o artropatía progresiva (Grado 2C)

# Profilaxis con Agente Bypass

**Factor VII recombinante**

**90 mcg/Kg /día**

**Concentrado de  
complejo Protrombínico  
Activado**

**50 – 85 UI/Kg /  
días alternos  
Tres veces/sem**

# CCPa en Hemofilia con Inhibidores

Primer autor	n	Dosis (U/Kg)	Frecuencia	Respuesta en profilaxis	Evento adverso
Kreuz <i>Blood. 2000; 96(266a):</i>	22	50-100	Diario	Promedio 1 sangrado/año	No
Dimichele y Negrier <i>Haemophilia. 2006;12(4):</i>	14	15-100	Diario-Semanal	Promedio de sangrado disminuyo 53%	No
Leissinger <i>Haemophilia. 2007;13(3)</i>	5	50-100	Diario-Semanal	Promedio de sangrado disminuyo 73-83%	No
Escuriola-Ettingshausen <i>J Thromb Haemost. 2003;1</i>	7	50-100	12h-3 sem	Promedio 2.5 sangrados (0-8)	
Jimenez-Yuste <i>Haemophilia. 2009;15</i>	5	50	Tres semana-semana-cada 48 h	14 sangrados previos y durante 5	No
Valentino <i>Haemophilia 2009;15(3):</i>	6	50-100	Diario-tres semana	Promedio reducción sangrado 83%	No

# Profilaxis con FEIBA

- Dos estudios clínicos prospectivos randomizados demuestran la eficacia de la Profilaxis con FEIBA
  - El Estudio Pro-FEIBA
  - El Estudio PROOF

*Gringeri A,, et al. Haemophilia. 2013;19:736-743.*

*Leissinger C, et al. N Engl J Med. 2011;365:1684-169*

# Estudio Pro - FEIBA

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Anti-Inhibitor Coagulant Complex Prophylaxis in Hemophilia with Inhibitors

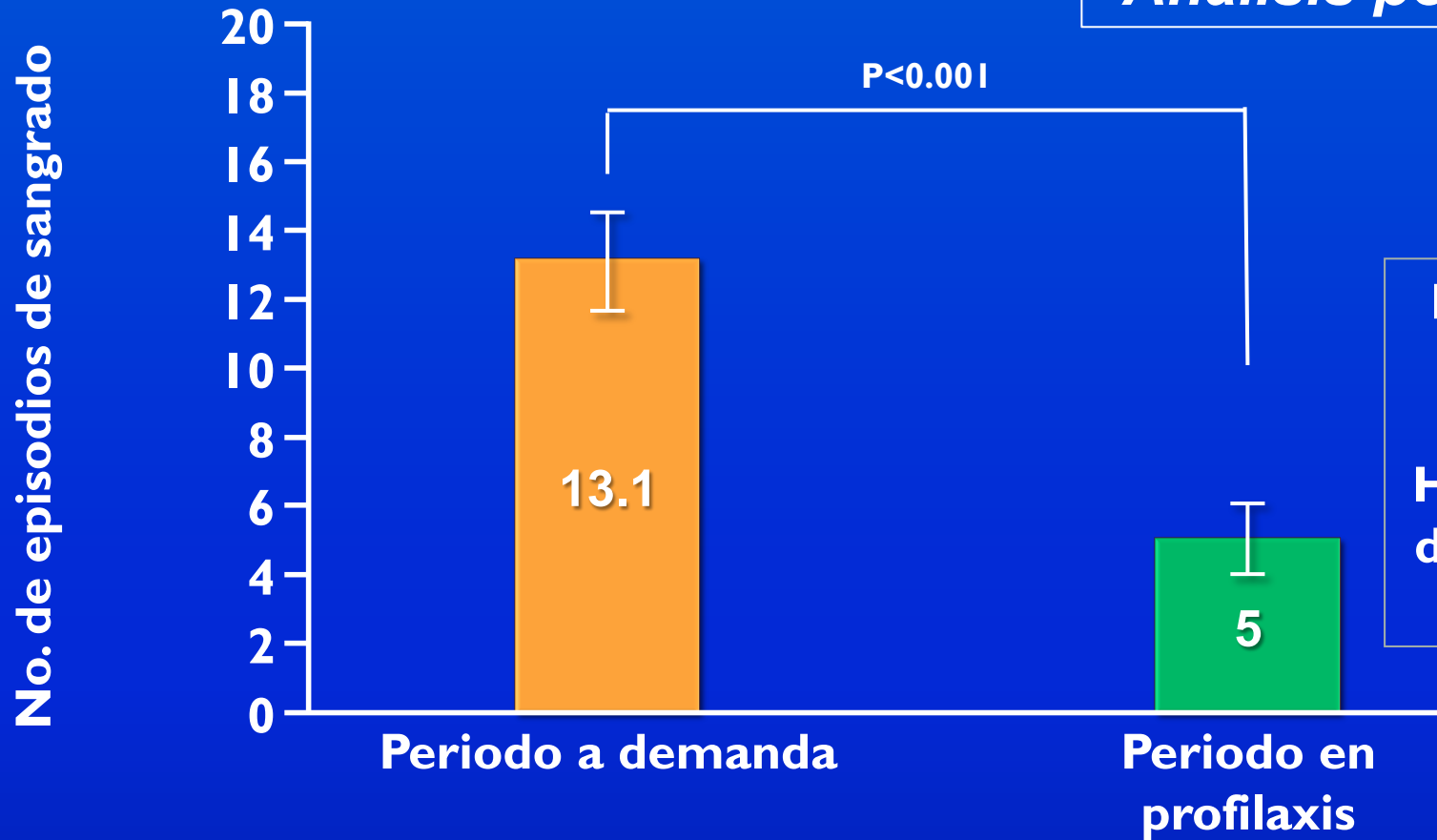
Cindy Leissinger, M.D., Alessandro Gringeri, M.D., Bülent Antmen, M.D.,  
Erik Berntorp, M.D., Chiara Biasoli, M.D., Shannon Carpenter, M.D.,  
Paolo Cortesi, M.Sc., Hyejin Jo, M.S., Kaan Kavakli, M.D., Riitta Lassila, M.D.,  
Massimo Morfini, M.D., Claude Négrier, M.D., Angiola Rocino, M.D.,  
Wolfgang Schramm, M.D., Margit Serban, M.D., Marusia Valentina Uscatescu, M.D.,  
Jerzy Windyga, M.D., Bülent Zülfikar, M.D., and Lorenzo Mantovani, D.Sc.

*N Engl J Med* 2011; 365: 1684-92

# Estudio Pro – FEIBA

## Desenlace primario: Reducción en episodios de sangrado

*Análisis por protocolo*



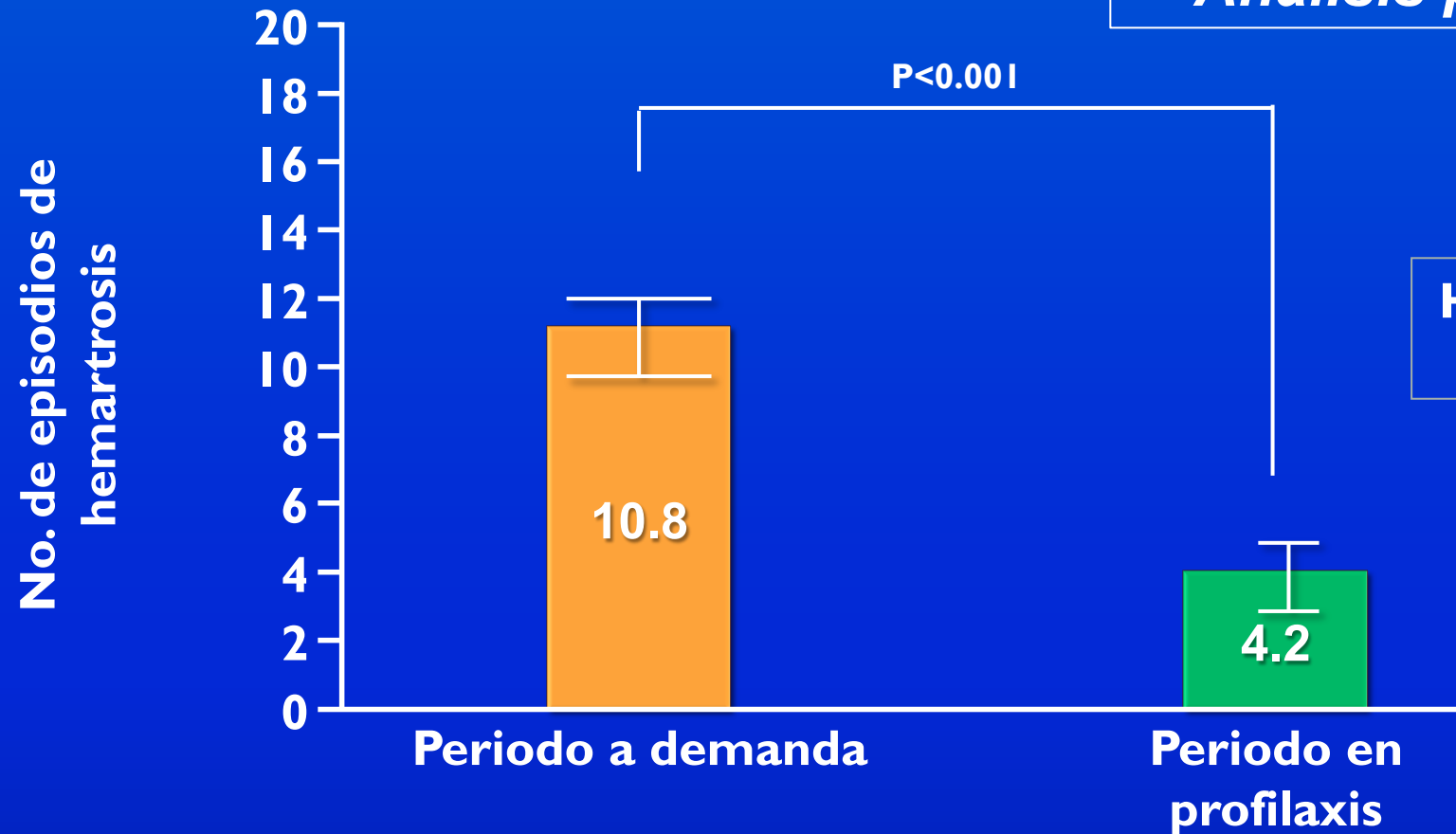
**FEIBA 85UI/kg 3d/semana**  
**Período 6 meses**  
**Hubo una reducción de 62%**  
**del total de los episodios de**  
**sangrado.**

**N = 26**

# Estudio Pro – FEIBA

## Desenlace secundario: Reducción en episodios hemartrosis

*Análisis por protocolo*



**Hubo una reducción de 61%  
de las hemartrosis**

**N = 26**

## Pro – FEIBA: Desenlace secundario: Prevención de Sangrado en articulación blanco

Periodo	Todos los Pacientes	Pacientes con Articulación Diana	Sangrado en Articulación Diana	Valor de p.
	no.	no.(%)	No. de episodios	
A Demanda	26	18 (69)	226	
Profilaxis	26	11 (42)	64	<0.001

**Reducción del sangrado en articulaciones diana del 72%**

N Engl J Med 2011; 365: 1684-92



# Estudio Proof

# Haemophilia

The Official Journal of the World Federation of Hemophilia,  
European Association for Haemophilia and Allied Disorders and  
the Hemostasis & Thrombosis Research Society



*Haemophilia* (2013), 1–8

DOI: 10.1111/hae.12246

ORIGINAL ARTICLE

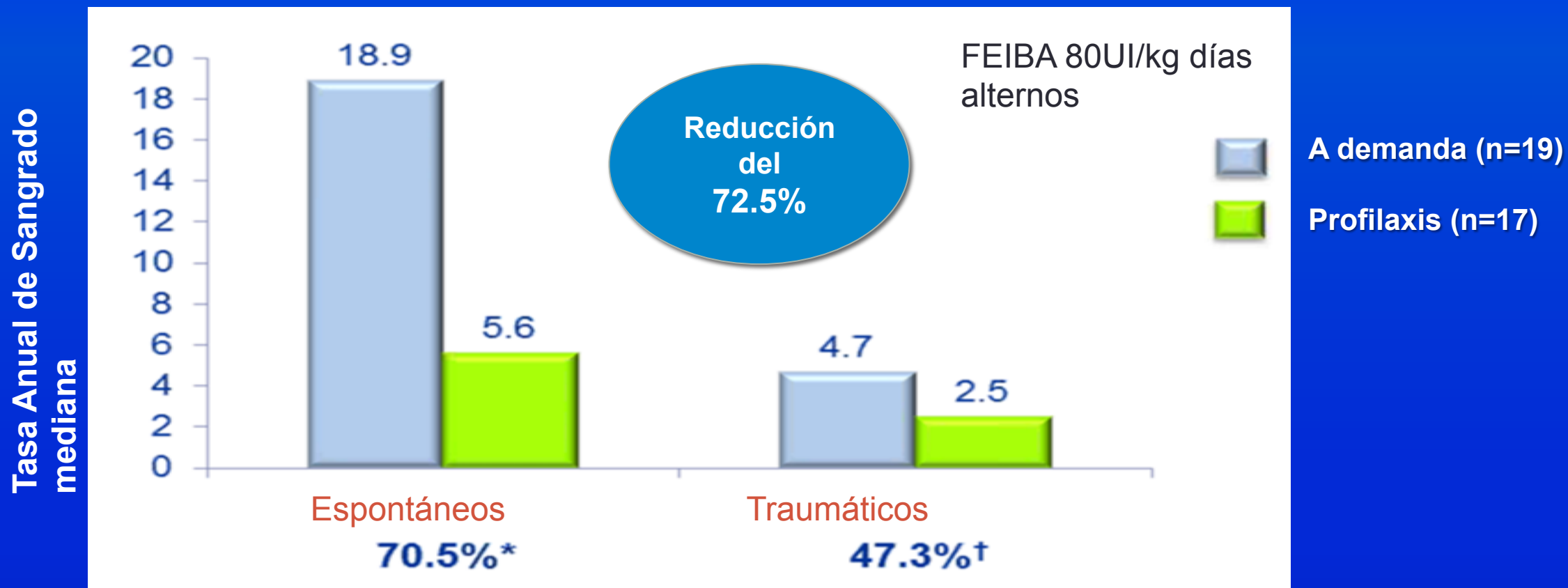
## Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors

S. V. ANTUNES,\* S. TANGADA,† O. STASYSHYN,‡ V. MAMONOV,§ J. PHILLIPS,¶  
N. GUZMAN-BECERRA,† A. GRIGORIAN,† B. EWENSTEIN† and W.-Y. WONG†

*\*UNIFESP, São Paulo, Brazil; †Baxter Healthcare Corporation, Westlake Village, CA, USA; ‡Institute of Blood Pathology and Transfusion Medicine under the Ukrainian National Academy of Medical Sciences, Lviv, Ukraine; §Department of Reconstructive Orthopedic Surgery for Hemophilia Patients, Moscow, Russia; and ¶Wellington Hospital, Wellington South, New Zealand*

# Estudio Proof

## Desenlace primario

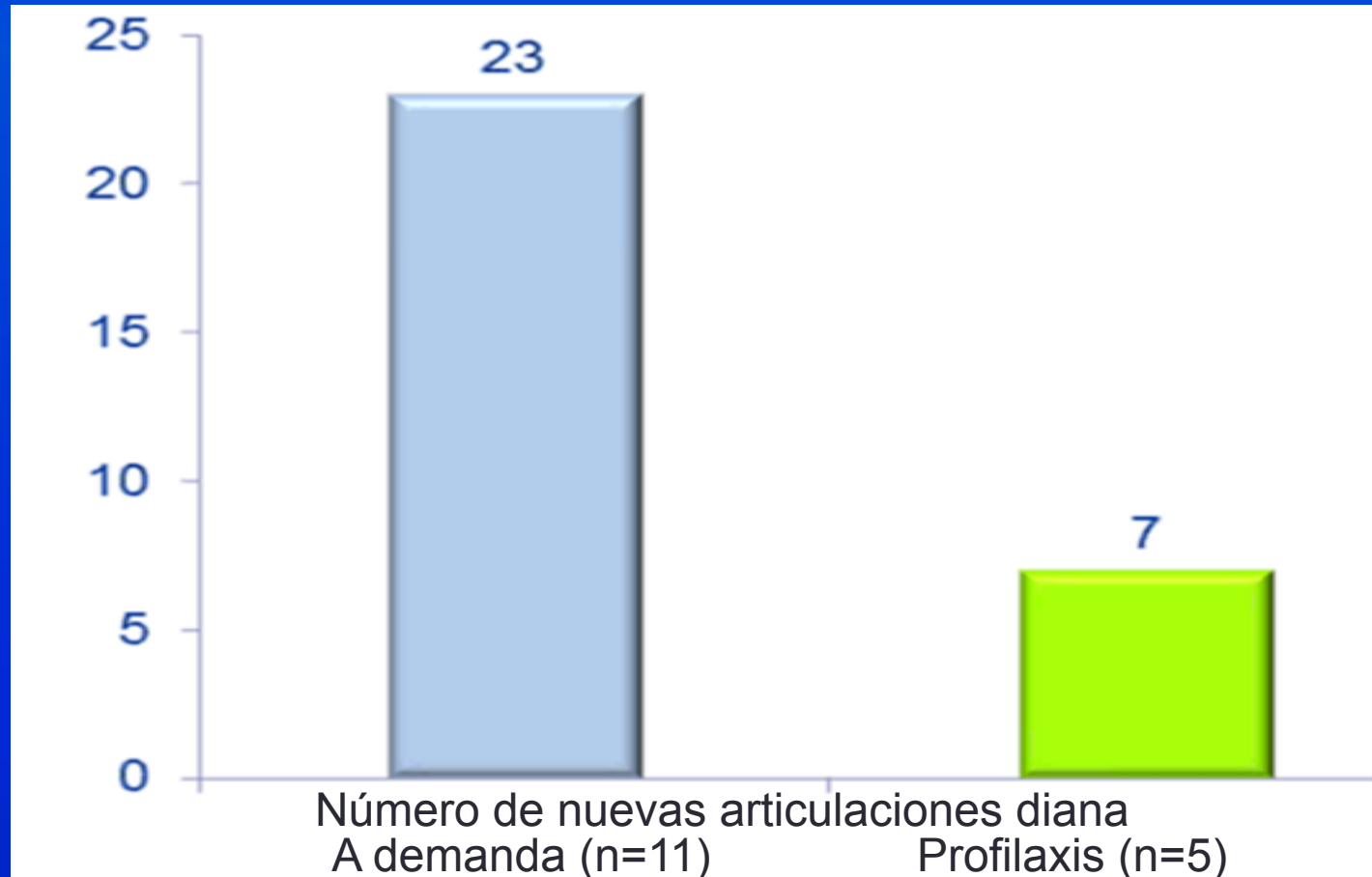


Reducción significativa del 72.5% de la TAS para todos los sangrados en el brazo de profilaxis comparado con el brazo a demanda.

\* P= 0.0003;

## Estudio Proof

### Desenlace secundario: Reducción en nuevas articulaciones Diana



*Antunes. et al. Haemophilia (2013), 1--8*

# Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors

B. A. KONKLE,\* L. S. EBBESEN,† E. ERHARDTSEN,† R. P. BIANCO,‡ T. LISSITCHKOV,§ L. RUSEN¶ and M. A. SERBAN\*\*

*\*Penn Comprehensive Hemophilia Program, University of Pennsylvania, PA, USA; †Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Denmark; ‡Instituto de Investigaciones Hematológicas, Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina; §National Centre of Hematology and Transfusiology, Sofia, Bulgaria; ¶National Institute of Hematology 'C.T. Nicolau', Bucharest, Romania; and \*\*Clinical Pediatric Emergency Hospital 'Louis Turcanu', Timisoara, Romania*

*Timisoara, Romania*

*Sofia, Bulgaria; ¶National Institute of Hematology 'C.T. Nicolau', Bucharest, Romania; and \*\*Clinical Pediatric Emergency Hospital 'Louis Turcanu', Timisoara, Romania*

# Profilaxis con Factor VIIr

## ■ Diseño:

- Estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego
- Objetivo: Eficacia y seguridad de la profilaxis secundaria con FVIIr en Hemofílicos A y B con títulos < 2UB y altos requerimientos de tratamiento
- Tres fases de 3 meses: Pre-profilaxis - Profilaxis - Pos-profilaxis
- 22 pacientes
- Factor VIIr 90mcg/kg vs 270mcg/kg una vez /día por 3 meses.

## ■ Resultados:

- La frecuencia del sangrado se redujo en 45% y 59% ( $p < 0.0001$ )
- El efecto fue mas pronunciado en el sangrado articular espontáneo.
- No hubo eventos trombóticos.

# Profilaxis Agentes Puente durante ITI

- Complejo Protrombínico Activado y Factor VIIr pueden utilizarse durante el ITI en pacientes con sangrado a pesar de régimen de altas dosis de Factor VIII con >10UB.
- Dosis CCPa de 50-200U/Kg/d o dos veces semana y Factor VIIr 90-270mcg/kg/d
- Suspender cuando UB<10 o tenga algún nivel de recuperación del Factor VIII para disminuir riesgo de trombosis principalmente asociada a catéter

# Colombia



**Población: 32 Departamentos**

**Habitantes 2012 : 47.704.427**

**Hombres : 23.461.219**

**Mujeres : 24.243.208**



# Hemofilia en Colombia: Estadísticas 2013

Hemofílicos	2013
Hemofilia A	1595
Hemofilia B	325
Inhibidores de Alta Respuesta	
Hemofilia A	75
Hemofilia B	5



# Tratamiento de Profilaxis con CCPa en pacientes con hemofilia A con inhibidores

PO-TU-197

Secondary prophylaxis with anti-inhibitor coagulant complex (AICC):  
From anecdote to reality

M. SOLANO,\* A. LINARES,<sup>†</sup> C. SOSSA,<sup>‡</sup> S. CASTAÑO,<sup>§</sup> C. CASAS,\*  
M. CORTÉS,<sup>¶</sup> I. SARMIENTO<sup>¶</sup> and A. PEÑA<sup>‡</sup>

*\*Hospital San Jose-Fundacion Universitaria Ciencias de la Salud, Bogota, Colombia; <sup>†</sup>Universidad Nacional de Colombia - Clínica Colsubsidio, Bogota, Colombia; <sup>‡</sup>FOSCAL-UNAB, Bucaramanga, Colombia; <sup>§</sup>Fundación Hospital La Misericordia - Universidad Nacional de Colombia, Bogota, Colombia; and <sup>¶</sup>Fundacion Hospital La Misericordia, Bogota, Colombia*

*Hemophilia (2012), 18 (suppl.3), 1-208*

# Profilaxis Secundaria con Complejo coagulante Anti inhibidor: Experiencia Colombiana

- **Solano MH<sup>1</sup>, Linares A<sup>2, 3</sup>, Sossa C<sup>4</sup>, Casas C<sup>1</sup>, Sarmiento I<sup>5</sup>, Peña A<sup>4</sup>**

1. Servicio Hematología Hospital San José - Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud
2. Universidad Nacional de Colombia
3. Hematología Pediátrica - Clínica Colsubsidio
4. Hematología FOSCAL – UNAB
5. Oncohematología Pediátrica - Fundación Hospital La Misericordia

# Profilaxis Secundaria con Complejo coagulante Anti inhibidor: Experiencia Colombiana

## ■ Diseño:

- Estudio de Serie de casos. Multicentrico, Colombiano, realizado en 4 centros de atención integral de hemofilia,
- en dos ciudades de nuestro país.

## ■ Criterios de Inclusión:

- Pacientes con hemofilia A
- Título de inhibidor alto ( $> 5\text{UB}$ )
- Antecedentes de sangrados graves, hemartrosis frecuentes, articulación diana.
- Profilaxis con CCPA por tiempo mínimo de 6 meses

# Profilaxis Secundaria con Complejo coagulante Anti inhibidor: Experiencia Colombiana

## ■ Objetivo Principal:

- Evaluar la eficacia del uso profiláctico de FEIBA® en pacientes colombianos con hemofilia A con inhibidor de alta respuesta, en la reducción de los episodios de sangrados

# Profilaxis Secundaria con Complejo coagulante Anti inhibidor: Experiencia Colombiana Resultados

		Todos (8)
Edad	mediana	18 años
	≥ 7 y < 12 años	1
	≥ 12 y < 16 años	2
	≥16 años	5 (62.5%)
Tipo de Hemofilia	A	8
Severidad de la Hemofilia	Severa	6
	Moderada	2
Numero de articulaciones diana	0	1
	1	4
	2-3	2
	≥ 4	1

# Profilaxis Secundaria con Complejo Coagulante Anti inhibidor: Experiencia Colombiana

## Resultados

	Todos (8 pacientes)
Título de inhibidor pico máximo	Mediana 119 UB Rango 25 – 3200 UB
Título de inhibidor al momento del diagnóstico	Mediana 14 UB Rango 3,2 - 104
Edad al Dx del Inhibidor	Mediana 10 años Rango 3 – 35 años
Tiempo con Inhibidor	Mediana 57 meses Rango 1,5 – 206 meses

# Profilaxis Secundaria con Complejo Coagulante Anti inhibidor: Experiencia Colombiana

## Resultados

	Todos (8 pacientes)
Dosis CCPA dosis/Kg Tres / semana N =7 Dos/ semana N = 1	Promedio 58 u/kg Rango 40 - 75 u/kg
Tiempo en Profilaxis	Promedio 2.8 años
Tiempo seguimiento	Mediana
Pre - intervención	12 meses (3-12 meses)
Post - Intervención	12 meses (9-12 meses)

# Profilaxis Secundaria con Complejo coagulante Anti inhibidor: Experiencia Colombiana

## Resultados

Eventos de sangrado antes de inicio y después de un período de administración de Profilaxis con CCPa .



Mediana 6  
eventos  
Pre  
intervención  
(1-14)

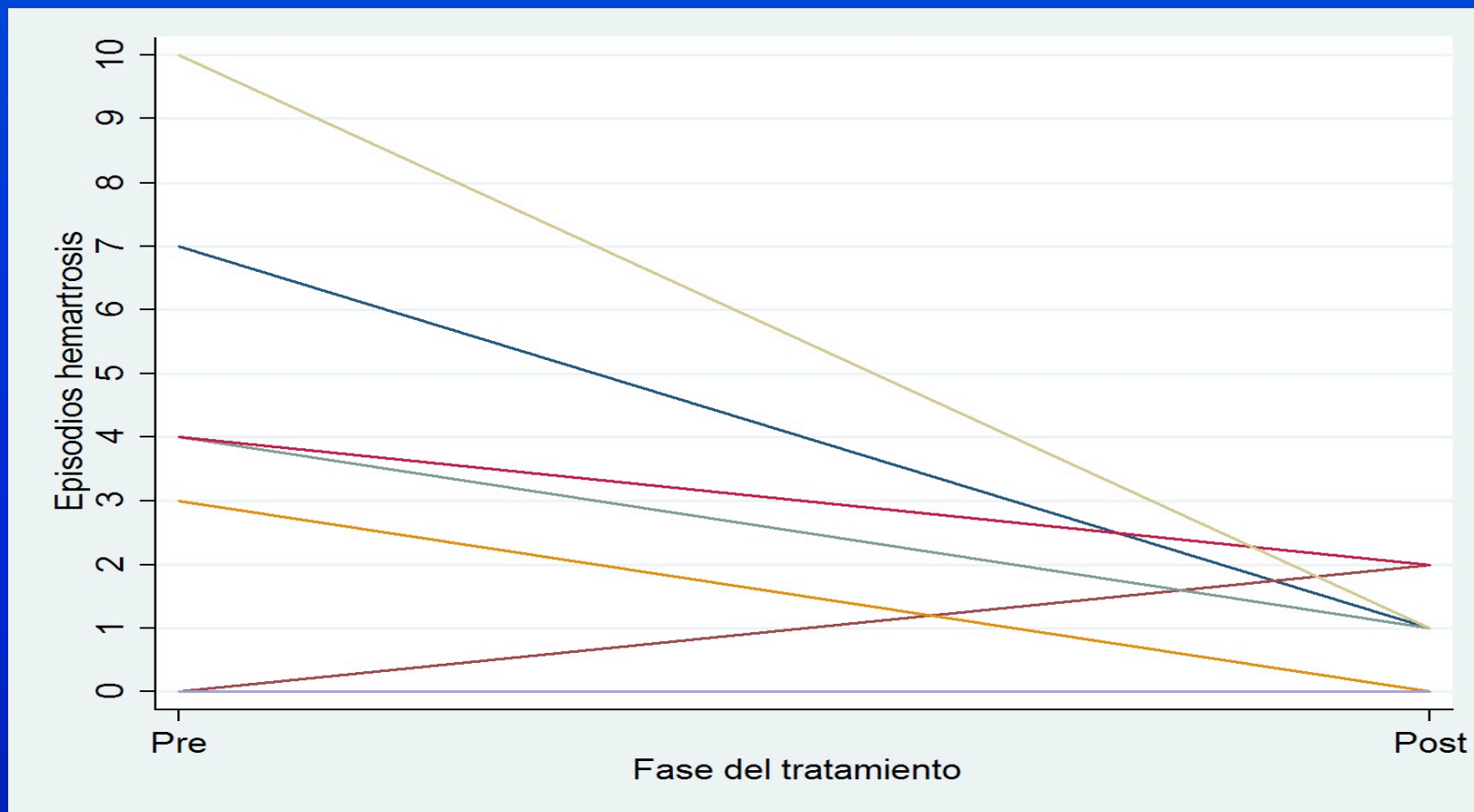
Mediana 1  
evento post  
(0-2)



# Profilaxis Secundaria con Complejo coagulante Anti inhibidor: Experiencia Colombiana

## Resultados

Eventos de hemartrosis antes de inicio y después de un período de administración de Profilaxis con CCPa .



Mediana 4  
hemartrosis  
Pre  
intervención  
(0-10)

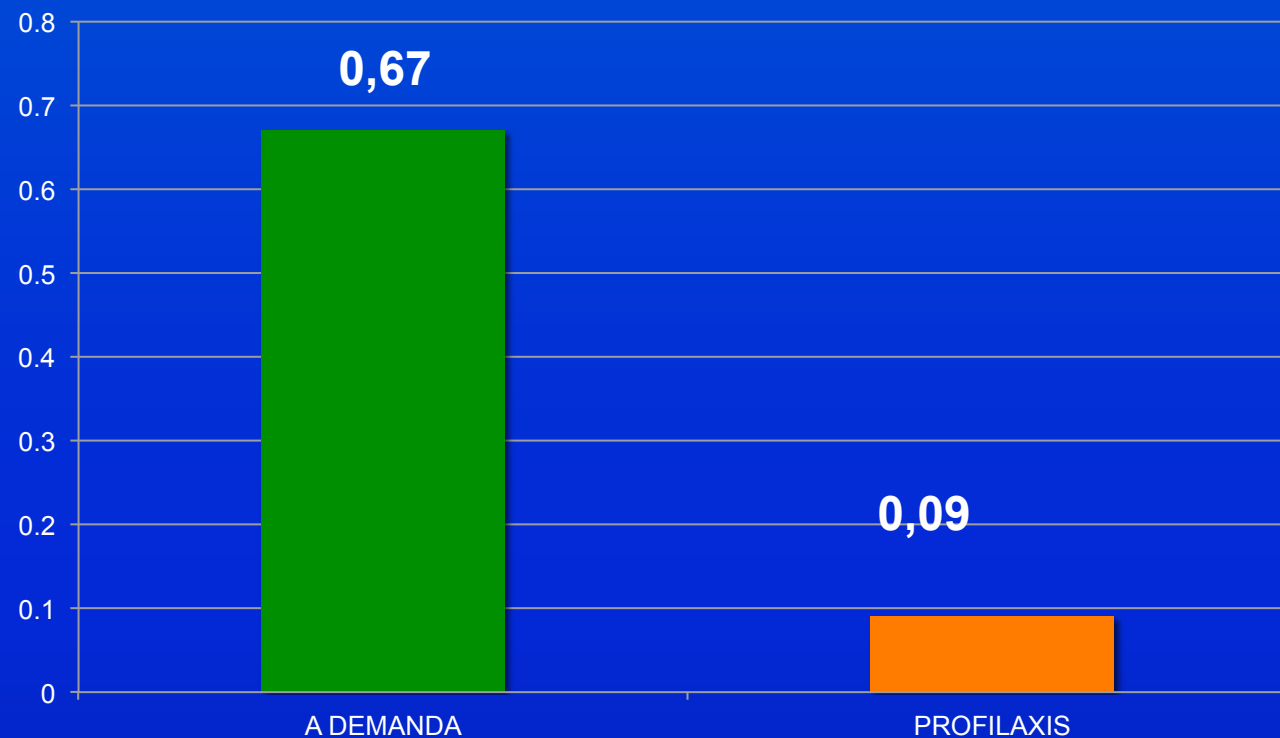
Mediana 1  
Hemartrosis  
post  
(0-2)

# Profilaxis Secundaria con Complejo coagulante Anti inhibidor: Experiencia Colombiana

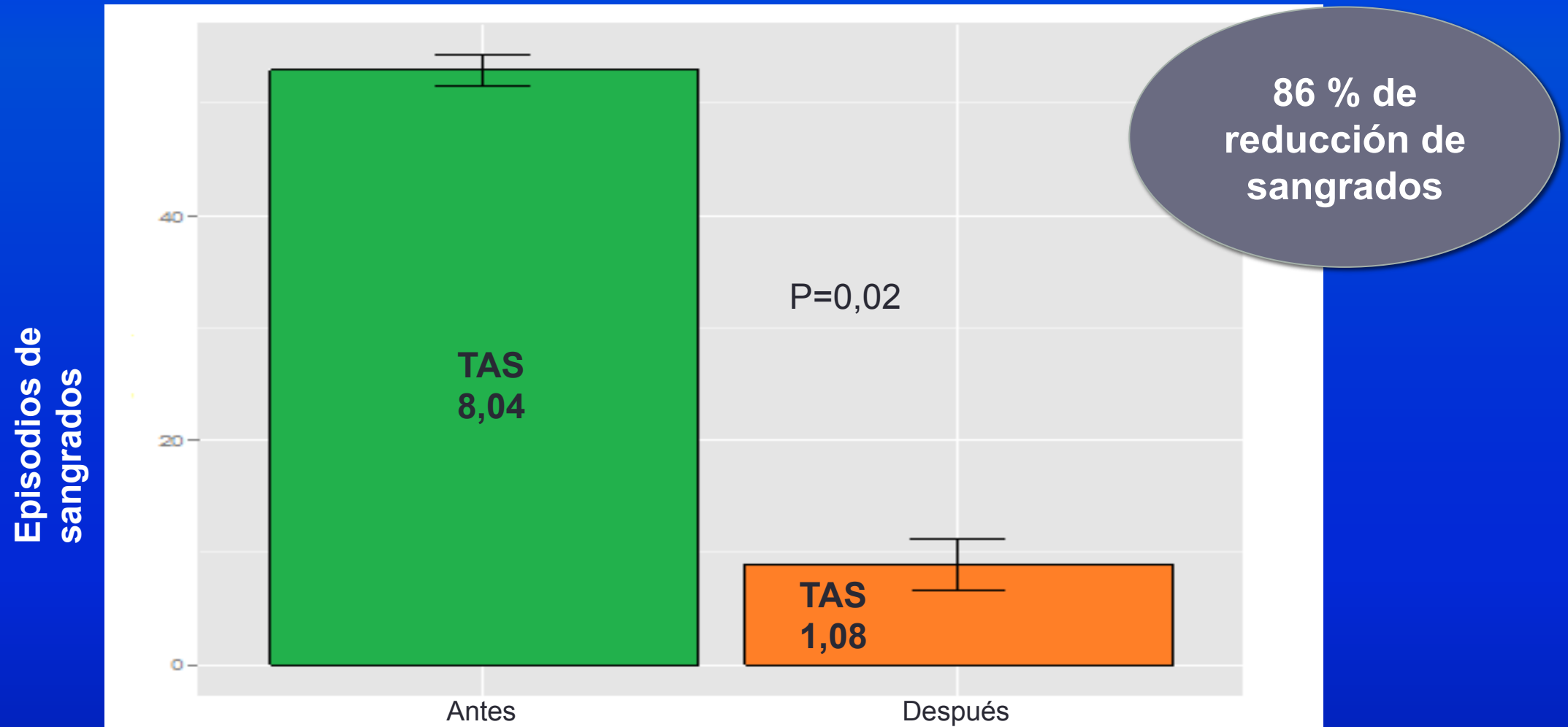
## Resultados

### Sangrado mensual durante los periodos de estudio

Promedio de No. de episodios de sangrado/mensual

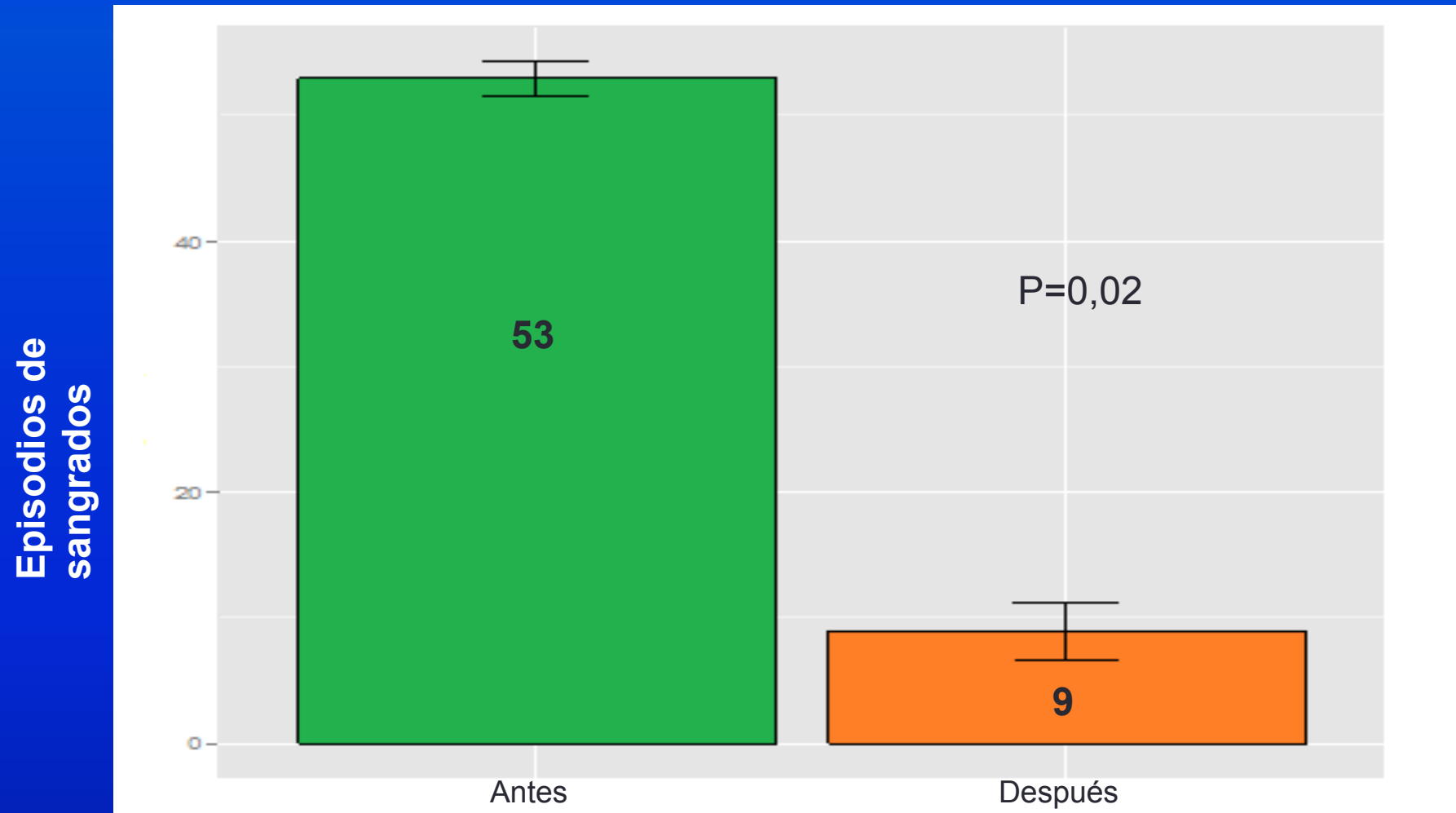


# Episodios de sangrado antes y después de profilaxis

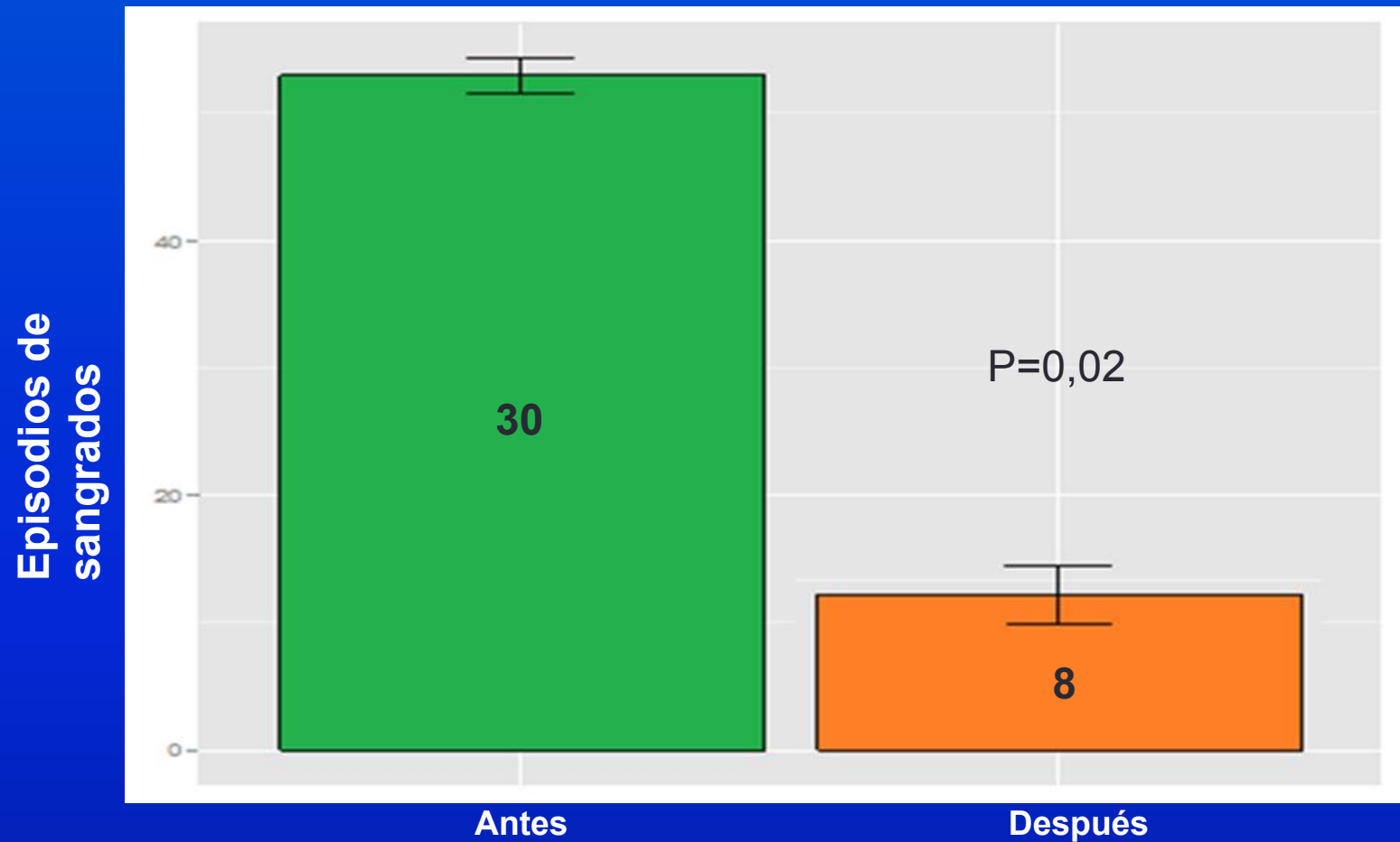


Número acumulado de eventos de todo el grupo previo y después de iniciar CCPa profilaxis

# Número acumulado de sangrados de todo el grupo previo y después de iniciar FEIBA® profilaxis.



# Número acumulado de hemartrosis antes y después de profilaxis con FEIBA®



# **Profilaxis Secundaria con Complejo coagulante Anti inhibidor:**

## **Experiencia Colombiana**

### **Resultados**

- **No hubo ningún reporte de trombosis**
- **La adherencia al esquema de Tratamiento con CCPa fue mayor del 80%**

# Caso Paciente

- Edad 19 años
- Hemofilia A severa
- 2 primos fallecidos por hemofilia (15 y 21 años)
- Fecha del Dx del Inhibidor en el 2002 (7 años de edad )
- Título de inhibidores al Dx : 104
- Título Máximo del Inhibidor: 158
- No recibió profilaxis con Factor VIII
- Tratamientos previos: (crioprecipitados, FVIII múltiples casas comerciales)

# Caso Paciente

## ■ Pre Profilaxis

- **Número de episodios de sangrado pre profilaxis :**
  - ✓ **Sangrados más allá de 1 año previo a la profilaxis:  
Múltiples y graves**
  - ✓ **1 año antes: 2 eventos (hemartrosis hombro izquierdo y cadera izquierda).**
- **Número de articulaciones blanco: 2 ( rodilla izquierda y tobillo derecho)**



# Sangrados Previos

EDAD	COMPLICACION	TRATAMIENTO
18 meses-5 años	Hemartrosis	Crioprecipitados
5 meses – 8 años	Hemartrosis múltiples > 3 eventos/mes	FVIII
9 años	Hematoma epidural	FEIBA 100UI/KG C/12horas POR 14 DIAS
11 años	Hematoma retroperitoneal masivo	FEIBA 100UI/KG C/12 horas
12 años	Pseudotumor pierna derecha	Resección pseudotumor FEIBA FVIIr
13 años	Hematuria/litiasis Vesical	Extracción calculo Catastrofe urologico hematologica

**Table 2. Perioperative Treatment With Bypassing Agents**

Period	Hour	Treatment	Outcome
Preoperative	0	FEIBA (100 U kg <sup>-1</sup> )	Good
Intraoperative	2	rFVIIa (90 µg kg <sup>-1</sup> )	Excellent
Intraoperative	4	rFVIIa (90 µg kg <sup>-1</sup> )	Excellent
Postoperative	8+	FEIBA (75 U kg <sup>-1</sup> every 8 h during Days 1-5)	Excellent

**Figure 2. Surgical Removal of the Pseudotumor**



(A) Initial incision; (B) separation of the pseudotumor from surrounding tissue; (C) surgical wound with pseudotumor removed; (D) suture with drainage; (E) leg stabilized with a cast. Surgery was performed in April 2006.

**Table 3. Postsurgical Follow-up Treatment With Bypassing Agents**

Day	Hemostasis Treatment	Outcome
6-7	FEIBA (75 U kg <sup>-1</sup> every 12 h)	Good
8 (00:40)	FEIBA (75 U kg <sup>-1</sup> every 12 h) Tranexamic acid added because of wound dehiscence and bleeding in the surgical site	Good
8 (15:00)	FEIBA (75 U kg <sup>-1</sup> every 8 h) rFVIIa (100 µg kg <sup>-1</sup> every 8 h for 3 doses, administered 3 hours before each FEIBA dose); treatment escalated because of continued bleeding in surgical site	Excellent
9-11	FEIBA (75 U kg <sup>-1</sup> every 8 h)	Excellent
12-16	FEIBA (75 U kg <sup>-1</sup> every 12 h)	Excellent
17-24	FEIBA (75 U kg <sup>-1</sup> every 24 h on Days 17-21, then every 48 h on Days 22-24)	Excellent
25	FEIBA (75 U kg <sup>-1</sup> every 8 h for 3 doses); FEIBA dose increased to cover debridement and drainage of the wound	Excellent
26-30	FEIBA (75 U kg <sup>-1</sup> every 12 h, then decreased to 1 dose on Day 30)	Excellent
31-41	FEIBA (75 U kg <sup>-1</sup> every 48 h)	Excellent
42-70	FEIBA (75 U kg <sup>-1</sup> 3 times per week for Days 42-60; 50 U kg <sup>-1</sup> 3 times per week for Days 61-70)	Excellent
71-73	FEIBA (75 U kg <sup>-1</sup> every 8 h for 4 doses); dose increased to treat hemarthrosis in the left ankle	Excellent
74-80	FEIBA (50 U kg <sup>-1</sup> 3 times per week)	Excellent

## Surgical Removal of a Pseudotumor in a Patient With Hemophilia A and Inhibitors: A Colombian Case Study

Claudia Sossa, MD, and Sara Jiménez, MD  
UNAB (Autonomous University of Bucaramanga) and Carlos Ardila Lulle Medical Center for Cancer and Hematological Diseases

(E) leg stabilized with a cast; surgery was performed in April 2006.  
(C) surgical wound with pseudotumor removed; (D) suture with drainage;

# Caso Paciente

- **Profilaxis con CCPa (FEIBA)**
  - **Fecha Inicio: Octubre 1 /2009**
  - **Dosis: 50 UI/kg tres veces semana**

# Caso Paciente

- **Posterior a la Profilaxis:**

- **1 episodio de sangrado en Noviembre del 2009**
- **Reducción de la frecuencia y severidad de los sangrados.**

# Caso Paciente

- **Inmunotolerancia (ITI)**

- **Fecha de Inicio: junio del 2010**

- **Después de 4 años de ITI en conjunto con 2 años con FEIBA profilactico (mayo 2012) el paciente llega a tener títulos de inhibidor en 0 y actualmente recibe Factor VIII dosis profilácticas de 50UI/kg tres veces semana**

- **Fecha de última hospitalización: Agosto del 2011**

# Conclusiones

- ✓ El desarrollo de Inhibidores es una de las complicaciones más graves de la hemofilia
- ✓ El manejo de los pacientes con inhibidores debe ser bajo la supervisión y dirección de un centro de hemofilia
- ✓ El algoritmo de manejo del sangrado agudo depende de la severidad de la hemorragia, y el tipo de inhibidor
- ✓ La Inducción de la Tolerancia Inmune debe realizarse bajo guías nacionales
- ✓ La profilaxis en Pacientes con Inhibidores es una alternativa aunque aún hay varias preguntas por resolver

# Grupo Hematología Clínica Carlos Ardila Lulle Bucaramanga, Santander, Colombia

