



Aula Formativa Hematólogos Jóvenes

Febrero - Noviembre 2011

Horario para todas las ponencias de 17:00 h. a 20:00 h.

FEBRERO 2011

L	M	X	J	V	S	D
	1	2	3	4	5	6
7	8	9	10	11	12	13
14	15	16	17	18	19	20
21	22	23	24	25	26	27
28						

24 Jueves 24 de Febrero
Algunos problemas del paciente trasplantado / sometido a TPH.

MARZO 2011

L	M	X	J	V	S	D
	1	2	3	4	5	6
7	8	9	10	11	12	13
14	15	16	17	18	19	20
21	22	23	24	25	26	27
28	29	30	31			

24 Jueves 24 de Marzo
Citometría de flujo enfocado al diagnóstico clínico diario.

MAYO 2011

L	M	X	J	V	S	D
						1
2	3	4	5	6	7	8
9	10	11	12	13	14	15
16	17	18	19	20	21	22
23	24	25	26	27	28	29
30	31					

19 Jueves 26 de Mayo
Trombofilia en el siglo XXI.

SEPTIEMBRE 2011

L	M	X	J	V	S	D
			1	2	3	4
5	6	7	8	9	10	11
12	13	14	15	16	17	18
19	20	21	22	23	24	25
26	27	28	29	30		

29 Jueves 29 de Septiembre
El hematólogo y la anemia.

NOVIEMBRE 2011

L	M	X	J	V	S	D
	1	2	3	4	5	6
7	8	9	10	11	12	13
14	15	16	17	18	19	20
21	22	23	24	25	26	27
28	29	30				

29 Jueves 24 de Noviembre
Enfoque global del paciente hemofílico.

Daniel Jaimes Alborno
MIR 4 Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario A Coruña



Imagen de portada

Inhibidores en Hemofilia

Los inhibidores son aloanticuerpos Ig G que neutralizan la función del FVIII o FIX

Incidencia

```
graph TD; A[Incidencia] --> B[Hemofilia A]; A --> C[Hemofilia B]; B --- D["grave : 25 - 36%"]; B --- E["moderada y leve : 7 - 10%"]; C --- F["<5% (1 -6%)"];
```

Hemofilia A

grave : 25 – 36%

moderada y leve : 7 – 10%

Hemofilia B

: <5% (1 -6%)

**Problemas del
inhibidor**

Dificultad en el tratamiento

Aumento en el coste económico

**Complicación mas
importante del paciente
hemofílico**

GENETICOS

NO GENETICOS

**Tipo de mutación del
gen del FVIII**

**Edad de la primera
exposición**

**Genes de respuesta
inmune**

Días de exposición

**Factores
de riesgo**

**Traumas, cirugías
Infecciones, vacunas**

MHC II

Tipo de concentrado

Historia familiar

Régimen de administración

Etnia

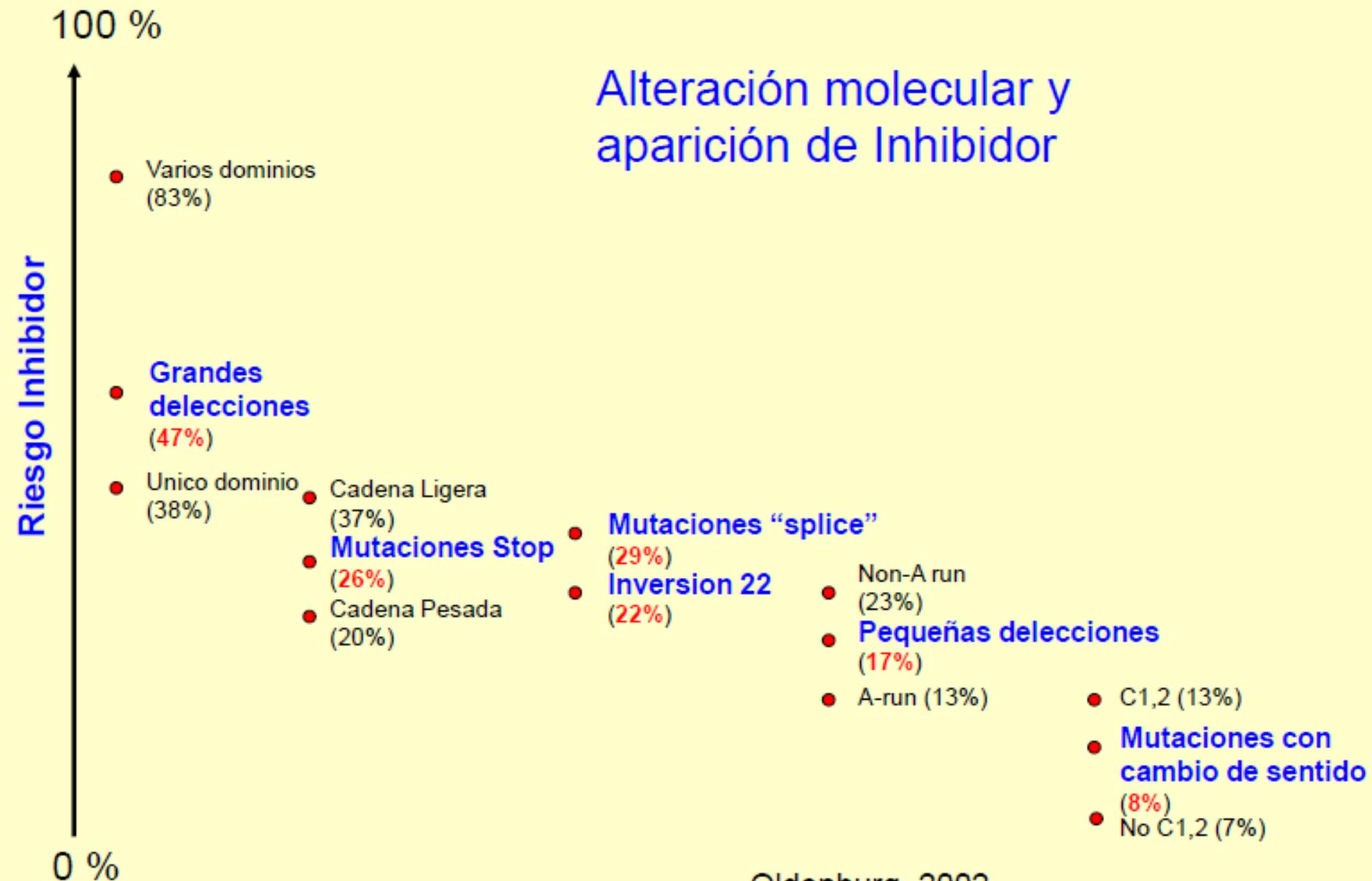
Modo de administración

Tipo de mutación del gen del FVIII

Table 2. FVIII mutations and inhibitor prevalence in all severities of hemophilia A^{69,70}

Mutation	Relative incidence, %	Inhibitor prevalence, %
Large deletions	3.0	41
Multidomain		88
Single domain		25
Nonsense mutations	9.3	31
Light chain		40
Heavy chain		17
Intron-22 inversion	35.7	21
Small deletions	10.2	16
Missense	38.2	5
C1/C2 domain		10
Non-C1/C2 domain		3
Splice site	2.4	17

Alteración molecular y aparición de Inhibidor



Genes de respuesta inmune

MHC II

Table 3. Non-fVIII genes associated with inhibitor formation

Gene	Reference	Severe hemophilia A OR (95% CI)	All hemophilia A OR (95% CI)
DQA0102	20	2.7 (1.2-5.9)	
IL10 allele 134	22	5.4 (2.1-9.5)	4.4 (2.1-13.7)
TNF- α -308 A/A genotype	21	19.2 (2.4-156.5)	4.0 (2.1-13.7)
CTLA4 -318 T allele	23	0.3 (0.1-0.8)	

Historia familiar

Mayor incidencia en familias con historia previa. Mayor incidencia entre hermanos que con otros parientes.

	<i>Disorders of Hemostasis • Research Paper</i>
	The Malmö International Brother Study (MIBS). Genetic defects and inhibitor development in siblings with severe hemophilia A
Jan Astermark Johannes Oldenburg Miguel Escobar Gilbert C White II Erik Berntorp and the MIBS study group	<p>Background and Objectives. The strongest risk factor identified for inhibitor development in people with severe hemophilia A is the type of factor VIII gene mutation. The objective of this study was to evaluate the mutation type dependent concordance rate of inhibitor formation in siblings.</p> <p>Design and Methods. The gene defect, treatment and inhibitor history were evaluated in 113 families in which two or more siblings had severe hemophilia A.</p>

Etnia

Afroamericanos /hispano mayor incidencia de desarrollo de inhibidores que caucásicos

Gill FM. Prog Clin Biol Res 1984; 150: 19-29

Aledort LM. Haemophilia 1998; 4: 68

Scharrer I. Hemophilia 1999; 5: 145-54

Raza negra/hispanos

Mutaciones de alto riesgo

Historia familiar

Il-10 alelo 134

Gen TNF α

Otros : il-1 α

Raza caucásica

Mutaciones de bajo riesgo

Ausencia de historia familiar

Polimorfismo del gen CTL-4

Otros: il-1

GENETICOS

NO GENETICOS

**Tipo de mutación del
gen del FVIII**

**Edad de la primera
exposición**

**Genes de respuesta
inmune**

Días de exposición

**Factores
de riesgo**

**Traumas, cirugías
Infecciones, vacunas**

MHC II

Tipo de concentrado

Historia familiar

Régimen de administración

Etnia

Modo de administración

Edad en la primera exposición al factor

blood

Prepublished online February 8, 2007;
doi:10.1182/blood-2006-11-056291

Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study

Samantha C. Gouw, Johanna G. van der Bom and H. Marijke van den Berg

	All inhibitors					High-titer inhibitors*				
	No. Inh (%)	Crude RR (CI)	<i>P for trend</i>	Adjusted RR (CI)	<i>P for trend</i>	No. Inh (%)	Crude RR (CI)	<i>P for trend</i>	Adjusted RR (CI)	<i>P for trend</i>
At first factor VIII exposure										
Age at first exposure, months										
More than 18	10/57 (18%)	1.0	.005	1.0 [§]	.21	9/57 (16%)	1.0	.02	1.0 [§]	.63
12 to 18	16/82 (20%)	1.1 (0.5-2.5)		1.2 (0.5-2.9)		13/82 (16%)	1.0 (0.4-2.4)		1.0 (0.4-2.6)	
Six to 12	30/130 (23%)	1.3 (0.7-2.7)		1.5 (0.6-3.4)		23/130 (18%)	1.1 (0.5-2.5)		1.1 (0.4-2.6)	
One to six	13/43 (30%)	1.9 (0.8-4.3)		1.8 (0.7-4.7)		10/43 (23%)	1.6 (0.6-3.9)		1.3 (0.5-3.8)	
Less than one	16/39 (41%)	2.7 (1.2-5.9)		1.6 (0.6-4.1)		13/39 (33%)	2.4 (1.0-5.6)		1.1 (0.4-3.2)	
Reason first factor VIII treatment										
Bleed	65/286 (23%)	1.0		1.0		50/286 (17%)	1.0		1.0	
Prophylaxis	8/37 (22%)	1.0 (0.5-2.0)	.92	1.0 (0.5-2.2)	.95	7/37 (19%)	1.1 (0.5-2.4)	.82	1.2 (0.5-2.8)	.63
Surgical procedure	11/17 (65%)	3.7 (2.0-7.1)	<.001	2.6 (1.3-5.1)	.007	10/17 (59%)	4.4 (2.2-8.7)	<.001	3.2 (1.6-6.7)	.002
Peak treatment moment at first treatment episode [†]										
No	44/229 (19%)	1.0		1.0 [¶]		31/229 (14%)	1.0		1.0 [¶]	
Three to four days	7/36 (19%)	1.0 (0.5-2.3)	.98	1.1 (0.5-2.4)	.87	6/36 (17%)	1.2 (0.5-2.9)	.66	1.3 (0.5-3.1)	.63
At least five days	32/57 (56%)	3.3 (2.1-5.3)	<.001	3.1 (1.9-5.0)	<.001	30/57 (53%)	4.3 (2.6-7.1)	<.001	4.1 (2.4-7.0)	<.001

No relación en edad de primera exposición y desarrollo de inhibidor

Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study

Samantha C. Gouw, Johanna G. van der Bom and H. Marijke van den Berg

	All inhibitors					High-titer inhibitors*				
	No. Inh (%)	Crude RR (CI)	<i>P for trend</i>	Adjusted RR (CI)	<i>P for trend</i>	No. Inh (%)	Crude RR (CI)	<i>P for trend</i>	Adjusted RR (CI)	<i>P for trend</i>
At first factor VIII exposure										
Age at first exposure, months										
More than 18	10/57 (18%)	1.0	.005	1.0 [§]	.21	9/57 (16%)	1.0	.02	1.0 [§]	.63
12 to 18	16/82 (20%)	1.1 (0.5-2.5)		1.2 (0.5-2.9)		13/82 (16%)	1.0 (0.4-2.4)		1.0 (0.4-2.6)	
Six to 12	30/130 (23%)	1.3 (0.7-2.7)		1.5 (0.6-3.4)		23/130 (18%)	1.1 (0.5-2.5)		1.1 (0.4-2.6)	
One to six	13/43 (30%)	1.9 (0.8-4.3)		1.8 (0.7-4.7)		10/43 (23%)	1.6 (0.6-3.9)		1.3 (0.5-3.8)	
Less than one	16/39 (41%)	2.7 (1.2-5.9)		1.6 (0.6-4.1)		13/39 (33%)	2.4 (1.0-5.6)		1.1 (0.4-3.2)	
Reason first factor VIII treatment										
Bleed	65/286 (23%)	1.0		1.0		50/286 (17%)	1.0		1.0	
Prophylaxis	8/37 (22%)	1.0 (0.5-2.0)	.92	1.0 (0.5-2.2)	.95	7/37 (19%)	1.1 (0.5-2.4)	.82	1.2 (0.5-2.8)	.63
Surgical procedure	11/17 (65%)	3.7 (2.0-7.1)	<.001	2.6 (1.3-5.1)	.007	10/17 (59%)	4.4 (2.2-8.7)	<.001	3.2 (1.6-6.7)	.002
Peak treatment moment at first treatment episode [†]										
No	44/229 (19%)	1.0		1.0 [¶]		31/229 (14%)	1.0		1.0 [¶]	
Three to four days	7/36 (19%)	1.0 (0.5-2.3)	.98	1.1 (0.5-2.4)	.87	6/36 (17%)	1.2 (0.5-2.9)	.66	1.3 (0.5-3.1)	.63
At least five days	32/57 (56%)	3.3 (2.1-5.3)	<.001	3.1 (1.9-5.0)	<.001	30/57 (53%)	4.3 (2.6-7.1)	<.001	4.1 (2.4-7.0)	<.001

Es un factor de riesgo la exposición > 5 días consecutivos al concentrado de factor

Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study

Samantha C. Gouw, Johanna G. van der Bom and H. Marijke van den Berg

	All inhibitors					High-titer inhibitors*				
	No. Inh (%)	Crude RR (CI)	<i>P</i> for trend	Adjusted RR (CI)	<i>P</i> for trend	No. Inh (%)	Crude RR (CI)	<i>P</i> for trend	Adjusted RR (CI)	<i>P</i> for trend
At first factor VIII exposure										
Age at first exposure, months										
More than 18	10/57 (18%)	1.0	.005	1.0 [§]	.21	9/57 (16%)	1.0	.02	1.0 [§]	.63
12 to 18	16/82 (20%)	1.1 (0.5-2.5)		1.2 (0.5-2.9)		13/82 (16%)	1.0 (0.4-2.4)		1.0 (0.4-2.6)	
Six to 12	30/130 (23%)	1.3 (0.7-2.7)		1.5 (0.6-3.4)		23/130 (18%)	1.1 (0.5-2.5)		1.1 (0.4-2.6)	
One to six	13/43 (30%)	1.9 (0.8-4.3)		1.8 (0.7-4.7)		10/43 (23%)	1.6 (0.6-3.9)		1.3 (0.5-3.8)	
Less than one	16/39 (41%)	2.7 (1.2-5.9)		1.6 (0.6-4.1)		13/39 (33%)	2.4 (1.0-5.6)		1.1 (0.4-3.2)	
Reason first factor VIII treatment										
Bleed	65/286 (23%)	1.0		1.0		50/286 (17%)	1.0		1.0	
Prophylaxis	8/37 (22%)	1.0 (0.5-2.0)	.92	1.0 (0.5-2.2)	.95	7/37 (19%)	1.1 (0.5-2.4)	.82	1.2 (0.5-2.8)	.63
Surgical procedure	11/17 (65%)	3.7 (2.0-7.1)	<.001	2.6 (1.3-5.1)	.007	10/17 (59%)	4.4 (2.2-8.7)	<.001	3.2 (1.6-6.7)	.002
Peak treatment moment at first treatment episode[†]										
No	44/229 (19%)	1.0		1.0 [¶]		31/229 (14%)	1.0		1.0 [¶]	
Three to four days	7/36 (19%)	1.0 (0.5-2.3)	.98	1.1 (0.5-2.4)	.87	6/36 (17%)	1.2 (0.5-2.9)	.66	1.3 (0.5-3.1)	.63
At least five days	32/57 (56%)	3.3 (2.1-5.3)	<.001	3.1 (1.9-5.0)	<.001	30/57 (53%)	4.3 (2.6-7.1)	<.001	4.1 (2.4-7.0)	<.001

La cirugía y los estados inflamatorios son factores de riesgo de desarrollo de inhibidores

Tipo de concentrado

Recombinant versus plasma-derived factor VIII products and the development of inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A: the CANAL cohort study

Samantha C. Gouw,^{1,2} Johanna G. van der Bom,³ Günter Auerswald,⁴ Carmen Escuriola Ettinghausen,⁵ Ulf Tedgård,⁶ and H. Marijke van den Berg,¹ for the CANAL Study group

Table 2. Risk of inhibitor development according to type of factor VIII product

	NED	All clinically relevant inhibitor development				High-titer inhibitor development*			
		Crude		Adjusted		Crude		Adjusted	
		RR (CI)	P	RR (CI)	P	RR (CI)	P	RR (CI)	P
Recombinant	8493	1.0		1.0		1.0		1.0	
Plasma-derived	4425	0.8 (0.5-1.3)	.34	0.7 (0.4-1.1)	.14	0.9 (0.5-1.5)	.72	0.8 (0.4-1.3)	.33
Recombinant	8493	1.0		1.0		1.0		1.0	
Plasma-derived									
Low VWF content†	1272	0.3 (0.1-1.1)	.07	0.4 (0.1-1.1)	.08	0.3 (0.1-1.2)	.09	0.3 (0.1-1.3)	.11
High VWF content‡	3153	1.0 (0.6-1.6)	.91	0.8 (0.5-1.4)	.45	1.1 (0.7-2.0)	.61	0.9 (0.5-1.6)	.79
Kogenate	4267	1.0		1.0		1.0		1.0	
Kogenate Bayer	378	1.1 (0.2-4.5)	.94	1.2 (0.3-5.4)	.79	1.5 (0.3-6.5)	.60	1.6 (0.3-7.3)	.55
Recombinate	1639	1.1 (0.5-2.3)	.75	1.0 (0.5-2.1)	.99	1.4 (0.6-3.1)	.39	1.2 (0.5-2.7)	.70
Refacto	2209	1.4 (0.8-2.6)	.24	1.6 (0.9-3.2)	.14	1.5 (0.7-3.0)	.30	1.4 (0.6-3.1)	.38

No hay asociación entre tipo de producto y desarrollo de inhibidor

blood

Prepublished online February 8, 2007;
doi:10.1182/blood-2006-11-056291

Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study

Samantha C. Gouw, Johanna G. van der Bom and H. Marijke van den Berg

	All inhibitors					High-titer inhibitors*				
	No. Inh (%)	Crude RR (CI)	<i>P for trend</i>	Adjusted RR (CI)	<i>P for trend</i>	No. Inh (%)	Crude RR (CI)	<i>P for trend</i>	Adjusted RR (CI)	<i>P for trend</i>
During first 50 exposure days										
After peak treatment moment compared to before		1.6 (1.0-2.7)	.06	1.5 (0.9-2.5) [‡]	.14		1.7 (1.0-2.9)	.07	1.5 (0.8-2.6) [‡]	.18
After major peak treatment moment compared to before		2.0 (1.3-3.1)	.002	1.6 (1.0-2.6) [‡]	.03		2.3 (1.4-3.7)	.001	1.9 (1.1-3.1) [‡]	.02
After major surgical procedure compared to before		1.4 (0.8-2.5)	.21	1.3 (0.8-2.3) [‡]	.32		1.3 (0.7-2.5)	.43	1.2 (0.6-2.3) [‡]	.61
Duration between exposure days, days [‡]										
More than 50		1.0	.03	1.0 [#]	.26		1.0	.06	1.0 [#]	.62
10 to 50		0.8 (0.4-1.6)		0.8 (0.4-1.6)			0.6 (0.3-1.4)		0.6 (0.3-1.4)	
Less than 10		1.9 (1.1-3.3)		1.5 (0.8-2.7)			1.9 (1.1-3.4)		1.3 (0.7-2.5)	
Dose of factor VIII product, IU/kg [‡]										
Less than 35		1.0	<.001	1.0**	.01		1.0	<.001	1.0**	.01
35-50		1.4 (0.7-3.0)		1.2 (0.6-2.6)			1.7 (0.7-4.0)		1.5 (0.6-3.6)	
More than 50		3.3 (1.7-6.5)		2.3 (1.2-4.7)			4.2 (1.9-9.3)		3.0 (1.3-6.9)	
Regular prophylaxis		0.4 (0.2-0.8)	.01	0.5 (0.2-0.9) ^{††}	.02		0.5 (0.2-0.9)	.03	0.5 (0.2-1.0) ^{††}	.05

Dosis altas y primeros días de tratamiento son factores de riesgo de desarrollo de inhibidor

ORIGINAL ARTICLE

Intensive exposure to factor VIII is a risk factor for inhibitor development in mild hemophilia A

A. SHARATHKUMAR, D. LILLICRAP,† V. S. BLANCHETTE, M. KERN, J. LEGGO,† A. M. STAIN,*
L. BROOKER and M. D. CARCAO

*Division of Haematology/Oncology, Department of Paediatrics and *Department of Nursing, The Hospital for Sick Children, University of Toronto, Toronto, Canada; and †Department of Pathology, Queen's University, Kingston, Ontario, Canada*

Infusión continua tiene más riesgo de desarrollo de inhibidor respecto a infusión en bolo

Tiempo de exposición al factor

Cirugía/trauma

Vacunas

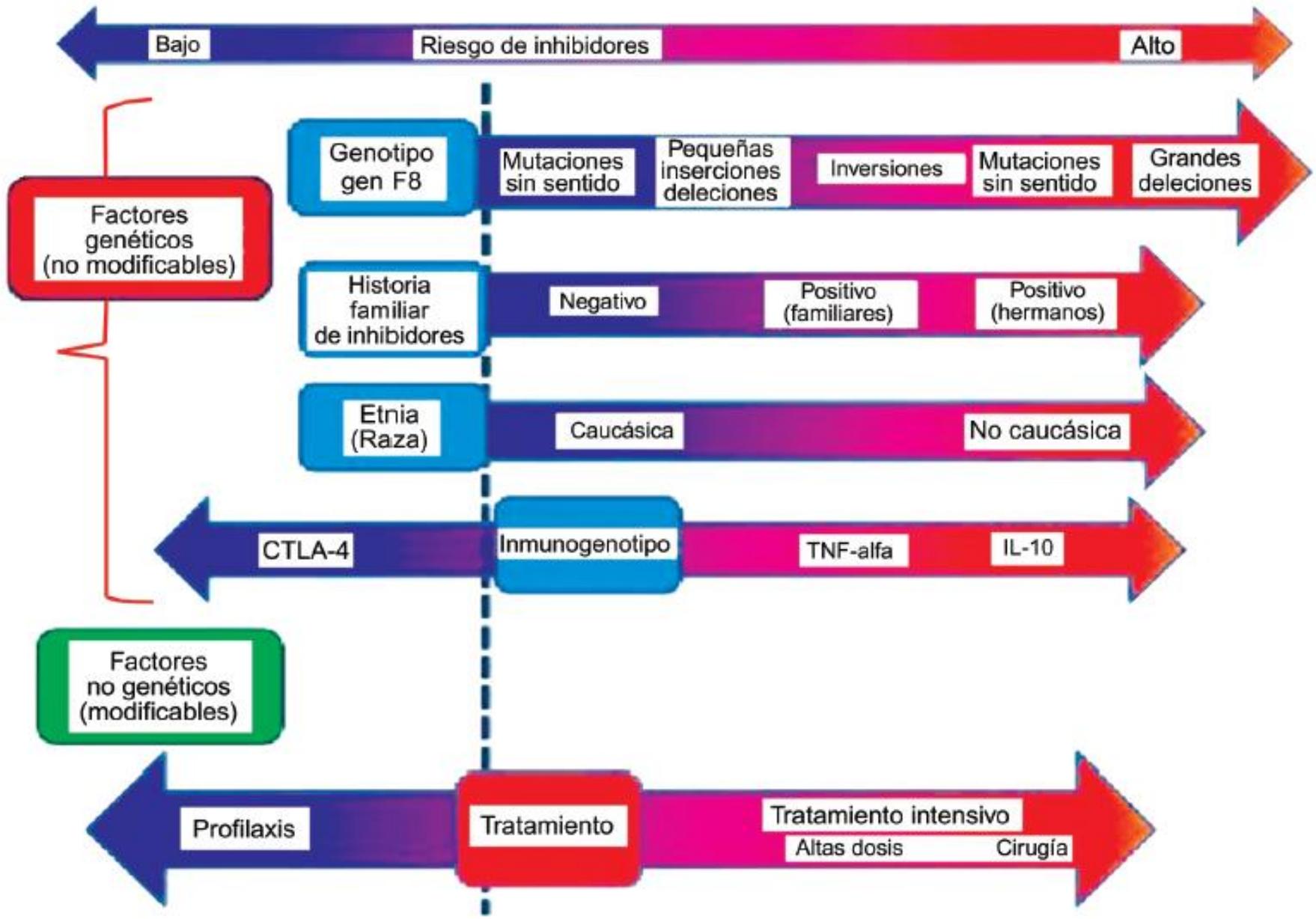
Infecciones

Intensidad del tratamiento

Modo de administración

Profilaxis

Tipo de concentrado



Bajo Riesgo de inhibidores Alto

Factores genéticos (no modificables)

Genotipo gen F8

Mutaciones sin sentido

Pequeñas inserciones delecciones

Inversiones

Mutaciones sin sentido

Grandes delecciones

Historia familiar de inhibidores

Negativo

Positivo (familiares)

Positivo (hermanos)

Etnia (Raza)

Caucásica

No caucásica

CTLA-4

Inmunogenotipo

TNF-alfa

IL-10

Factores no genéticos (modificables)

Profilaxis

Tratamiento

Tratamiento intensivo

Altas dosis

Cirugía

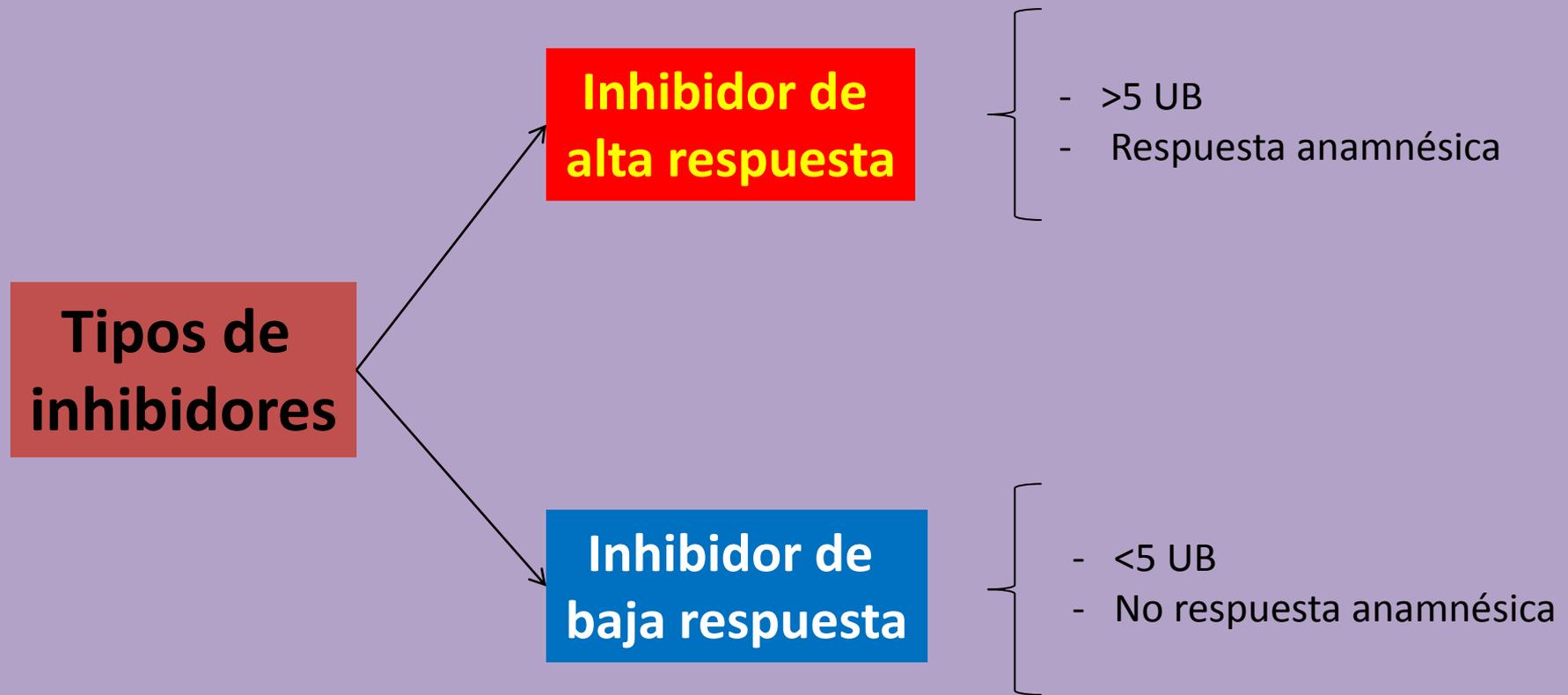
Hemos detectado un inhibidor.... Que hacemos?????

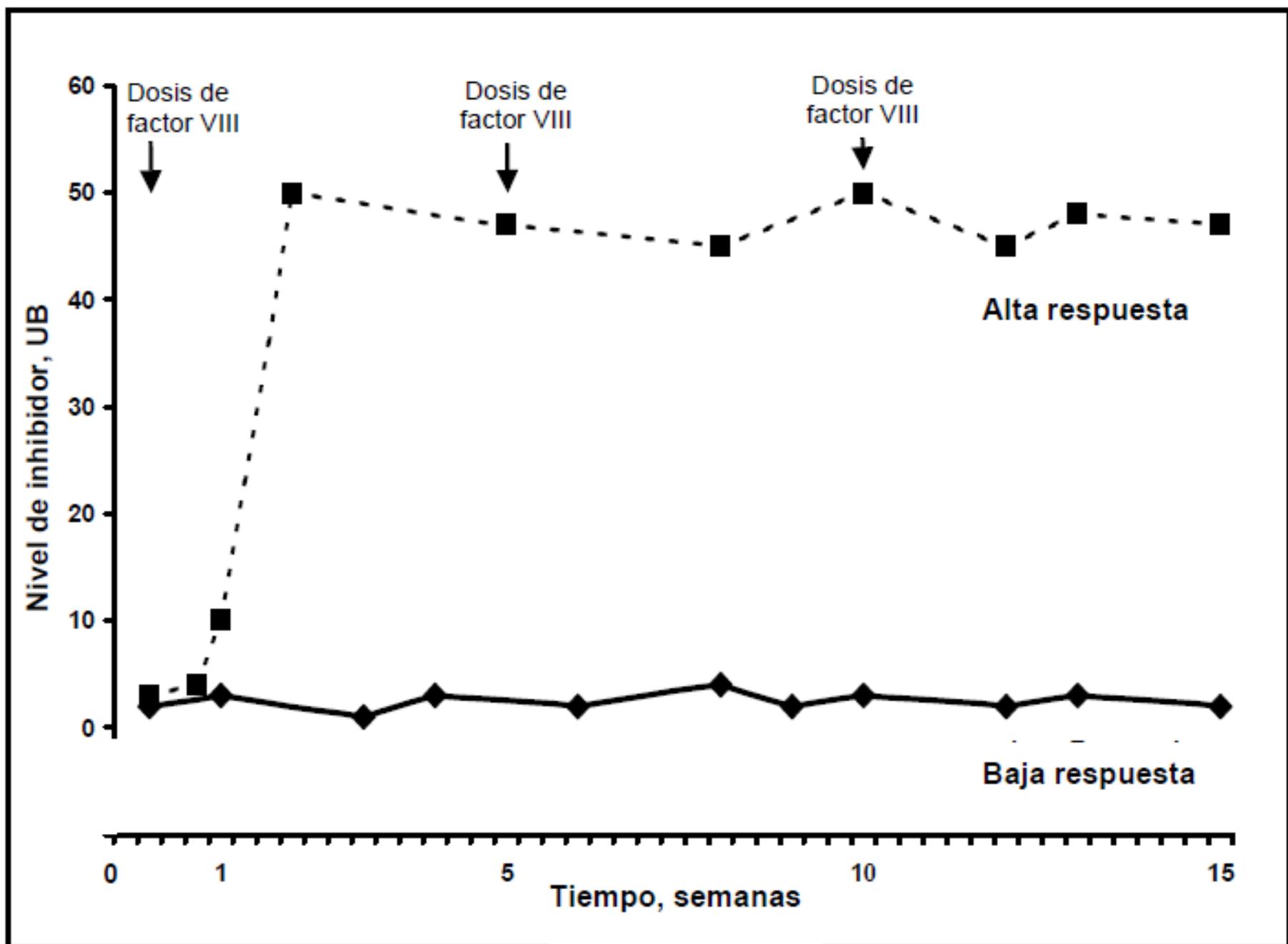
A corto plazo  tratar los episodios hemorrágicos agudos

A largo plazo  erradicar el inhibidor



Inducción de la tolerancia inmunologica (ITI)





Como fueron los primeros tratamientos para erradicar el inhibidor????

Inmunosupresión asociado a múltiples dosis de FVIII.

Ciclofosfamida+ FVIII: Varios regímenes, pobres resultados. Muchos fracasos.

Stein RS , Colman RW. Ann .Intern.Med. 1973 ;79:84-87.

Nilsson IM, et al. Acta Med.Scand. 1974;195:64-72.

Stein RS. Ann.Intern.Med. 1974;81:706-07.

Ruggeri ZM, et al. Ann.N.Y.Acad.Sci. 1975;240:412-18

Que es la inmunotolerancia???

Estrategia que persigue desensibilizar al sistema inmune de los pacientes frente a FVIII o FIX mediante exposición intensiva y repetida a estos factores

284

JNH-177/1 bit

EFFECT OF LEVAMISOLE ON VIABILITY OF LYMPHOCYTES IN CULTURE

Type	Levamisole conc. (µg/ml)	Viability (%)		
		Initial	5 h	24 h
Normal	0	99	100	94
	1	100	100	98
	30	100	98	96
	50	98	100	94
	100	99	96	88
C.L.L.	0	98	98	96
	1	99	96	84
	30	100	98	86
	50	98	98	94
	100	98	98	93

However, myeloid cells have usually been involved. Our studies indicate that levamisole has no direct action on C.L.L. lymphocytes in-vitro.

Department of Pathology, University of Saskatchewan, Saskatoon, Saskatchewan S7N 0W0, Canada

L. F. SKINNIDER
M. RIEDER

MASSIVE FACTOR-VIII INFUSION IN HÆMOPHILIAC WITH FACTOR-VIII INHIBITOR, HIGH RESPONDER

SIR,—Bleeding in hæmophiliacs with factor-viii inhibitors of low-responder type is generally overcome by massive factor-viii infusions.¹ The addition of immunosuppressive therapy may be successful in high responders, delaying and possibly weakening the anamnestic response.^{2,3} "Activated" factor-ix concentrates may also be useful.⁴ These regimens, however, are unsuitable when prolonged substitution therapy is necessary in a high responder.

Our patient is a 20-year-old hæmophiliac with factor-viii inhibitor. His elder brother, also a hæmophiliac with inhibitor, died aged 18 from a retroperitoneal hæmorrhage. Our patient has had bleeding episodes since birth and has been given many infusions of whole blood, plasma, cryoprecipitate, and factor-viii concentrates in more than thirty hospital admissions, without much success. Inhibitor was detected when he was 12 years old. Three times he has received concentrates in combination with immunosuppressive therapy, the last (1973) being with cyclophosphamide (15 mg/kg intravenously followed by 2 mg/kg body-weight orally for 10 days) when the inhibitor concentration increased after 4–5 days from 0.5 units/ml to a peak of 30–40 units/ml after 2 weeks. The preinfusion level was regained after 2 months. In 1976 at the age of 18 he passed his final school examination, brilliantly, but he was confined to a wheelchair or bed and he wanted to be more independent. This would need prolonged physiotherapy, which could be achieved only if covered by factor-viii after elimination of inhibitor. We decided to use the treatment given by the hæmophilic centre in Bonn⁵—a combination of daily massive infusions of factor vIII and activated factor ix until the increase in inhibitor, which follows infusions, has been eliminated, after which daily doses should keep the inhibitor level low and permit physiotherapy. Our patient was treated in Bonn. His factor-viii level was 1% and his inhibitor level was 0.5 Bethesda units/ml on admission. The dosages and inhibi-

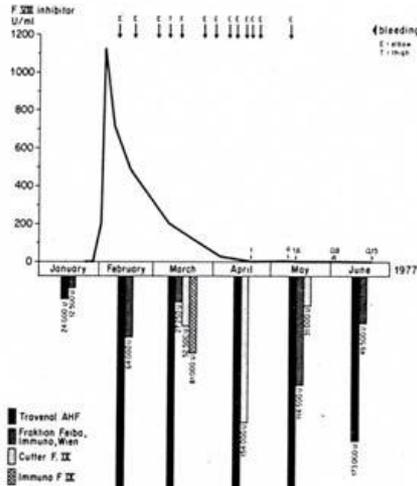


Fig.—Factor VIII inhibitor during treatment.

tor levels are shown in the figure. At first he received 3000 units of factor vIII and 2500 units of concentrated factor ix daily. His inhibitor level increased during the first week to about 1100 units/ml and did not fall significantly until he had received 12 000 units of factor vIII per day for 10 days. The dose could then be reduced, and after 3 months with daily injections an inhibitor level of 1 unit/ml was obtained. The inhibitor concentration rose 3 weeks later, the daily dosage of factor vIII having been reduced too far, but the inhibitor concentration fell again when the dose was increased. After 7 months he has no demonstrable inhibitor while on 3000 units of factor vIII and 1000 units of factor ix concentrate ('Feiba') daily. He received, due to shortage of feiba, other factor-ix concentrates in between.

There have been a few bleeding episodes, mostly in one bad elbow but sometimes more general. In more general bleeds we often found a positive ethanol test, increased amounts of fibrinogen-related antigens, shortened euglobulin-lysis time, a low platelet-count, and a defect in A.D.P., adrenaline, and collagen-induced platelet aggregation in vitro. He has biochemically no hepatic or renal damage. Platelet or leucocyte antibodies and hepatitis B antigen or antibody have not been found. He has been able to do progressively more active physiotherapy, and is making great progress. Furthermore he has passed another examination, and is able to use his typewriter again. Except for the first days in Bonn he has administered the injections himself.

A feature of this case is the very high level of inhibitor and the very large doses of factor vIII.

Institute of Experimental Hematology and Blood Transfusion, University of Bonn, Bonn, West Germany

H. H. BRACKMANN

Coagulation Laboratory, Municipal Hospital, 1399 Copenhagen K, Denmark

J. GORMSEN

100 – 150 UI /Kg c/12h
+/-
50 UI/Kg c/12 h FEIBA

Brackmann HH, Oldenburg J, Schwaab R
Vox Sang 1996 70 (1):30-35



1. Allain, I. P., Frommel, D. *Blood*, 1976, 47, 937.
2. Dormandy, K., Hawkes, C., Churchill, W. G. L., Cowley, J. *Thromb. Diath. Haemorrh.* 1971, 43, 355.
3. Nielson, I. M., Hedner, U. *Scand J Haemat.* 1976, 16, 364.
4. Mamucci, P. M., Bader, R., Ruggeri, Z. M. *Lancet*, 1976, i, 41.
5. Brackmann, H. H., Ezzel, F., Hofmann, P., Egli, P. *Thromb. Haemostas.* 1977, 38, 369 (abstr.).

Brackmann HH, Gormsen J. *Lancet* 1977;2:933.

Protocolo con dosis bajas

- Valencia: 50 UI/kg/24h + esteroides

Aznar JA, Jorquera JJ, Peiro. The importance of corticoids added to continued treatment with Factor VIII concentrates in the expression of inhibitors in Haemophilia A. Thrombosis and Haemostasis 1984; 51:217-221.

- Los Angeles: 50 UI/kg/24h

Ewing NP et al. Induction of immune tolerance to factor VIII in haemophiliacs with inhibitors. JAMA 1988; 259: 65-68.

- Holanda: 25 UI/kg días alternos

Mauser-Bunschoten EP et al. Low-dose immune tolerance induction in hemophilia A patients with inhibitor. Blood 1995;86:983-988

Protocolo con dosis altas

- Protocolo de Malmö: 200 UI/Kg/día + Ciclofosfamida+ Inmunoglobulinas

Nilsson IM. Immune tolerance. Seminars Hematology 1994;44-48.

Registro internacional
de Tolerancia inmune

IITR

Registro
Norteamericano

NAITR

GR

Registro
Alemán

SR

Registro
Español

Registro internacional de Tolerancia inmune

The logo for the International Immune Tolerance Registry (IITR) consists of the letters "IITR" in a bold, black, sans-serif font, centered within a solid red rectangular background.

- 1989
- 314 pacientes
- Predictor de éxito

Bajo título de inhibidor < 10 UB

Inicio en la infancia

Dosis altas > 100 UI/Kg/día

- Antes de ITI, deben recibir agentes by-pass que no contengan trazas de FVIII

*Mariani, G. & Kroner, B. International Immune Tolerance Registry 1997 update
Vox Sanguinis, 77, 25–27.*

- 1993 – 1999
- Canadá y EEUU
- 148 pacientes:
134 Hemofílicos A. Éxito 72%
14 Hemofílicos B. Éxito 36%
- Variables de impacto:
Título del inhibidor durante el ITI
Título de inicio del ITI (<10 UB)
- Menos dosis, mayores éxitos, mas tiempo en alcanzar el éxito
Mayores dosis, más rápidamente alcanza el éxito
- Uso de inmunosupresores no influye en el éxito

**Registro
Norteamericano**



*DiMichele, D.M., Kroner, B.L. and the North American Immune Tolerance Study Group (2002)
The North American immune tolerance registry. Practices outcomes, outcome predictors.
Thrombosis and Haemostasis, 87, 52–57*

**Registro
Aleman**

GR

- 1999
- 130 pacientes
- 126 pacientes Hemofilia A (éxito 79%)
4 pacientes Hemofilia B (éxito 25%)
- Variables predictoras:
Disminución del título máximo
Título bajo al inicio del ITI
- Tiempo para el éxito:
53 semanas con dosis 300 UI/Kg/día FVIII
109 semanas con dosis 200 UI/Kg/día FVIII

*Lenk, H. and the ITT Study Group. The German Registry of immune tolerance treatment in hemophilia
Haematologica. 1999;85:45-47.*

- 2001
38 pacientes con hemofilia A (éxito 68%)
- 2009
99 pacientes
95 con hemofilia A y 4 con hemofilia B (éxito 69%)
- Variables pronósticas :
Título de inhibidor < 10 UB antes de ITI
Dosis < 100 UI/Kg/día
Ausencia de infección de catéteres reservorios subcutáneos

SR

Haya, S., López, M.F., Aznar, J.A. & Battle, J. Immune tolerance treatment in haemophilia patients with inhibitors: the Spanish Registry. Haemophilia. 2001; 7: 154–159.

	Título pre ITI	Título máximo	Dosis
IITR	SI	SI	>100 UI/Kg/día
NAITR	SI	SI	DOSIS BAJAS
GR	SI	SI	NO VALOR
SR (2009)	SI	NO	NO

Quando iniciamos ITI? Al momento de la detección???

Que dosis utilizo? Altas? Bajas???

Que producto puede ser mejor? Recombinante, plasmático, rico en FvW???

Otras estrategias pueden ser útiles??? Inmunoadsorción, Ig?

¿ Cuando iniciamos la inmunotolerancia?

- + No iniciar inmunotolerancia hasta que el título sea < 10 UB
- + Monitorizar el título en periodos corto para saber cuando iniciar inmunotolerancia
- + El tiempo de espera debe ser corto. En niños se establece la inmunotolerancia en edades tempranas
- + Evitar exposición al factor

Si el título de inhibidor no disminuye por debajo de 10 UB?

- + Iniciar la inmunotolerancia antes de 1-2 años
- + Si sangrado de riesgo vital o con riesgo de secuela articular, iniciar inmunotolerancia independientemente del título del inhibidor



Recomendaciones sobre inmunotolerancia en hemofilia 2010
Comisión científica de la Real Fundación Victoria Eugenia

¿ Qué dosis debo utilizar ?

Table 5. Immune-tolerance induction protocols

Bonn protocol ⁷²	Malmo protocol ⁶³	Van Creveld ⁷³
fVIII 100 U/kg BID	Immunoabsorption using	Factor VIII 25-50 IU/kg
FEIBA 100 U/kg BID	protein A column if inhibitor titer >10 BU/mL	BID for 1-2 weeks, then 25 IU/kg every other day
	Cyclophosphamide 12-15 mg/kg IV daily × 2 days then 2-3 mg/kg PO daily × 8-10 days	
	FVIII is given to achieve a 40%-100% fVIII level followed by fVIII infusion every 8-12 hours to achieve 30%-80% level	
	IVIg 2.5-5 g IV immediately after the first fVIII infusion followed by 0.4 g/kg daily days 4-8	

PROTOCOLO	Dosis de FVIII	Profilaxis	Efecto sobre el paciente o la familia	Coste	Inmuno-adsorción	Inmuno-supresión
Bonn	100-150 UI/kg/12h	FEIBA 50 UI/24h	Duro	Alto	No	No
Holandés	25 UI/kg/24h	No	Menos duro	Bajo	No	No
Malmö	150 UI/kg/12h	No	Hospitalización (3-4 semanas)	Bajo	Sí	Sí (Cy e IgG iv)

Existe controversia entre el uso de dosis altas o dosis bajas

Variables importantes: título previo a ITI, máximo título histórico, tiempo de evolución

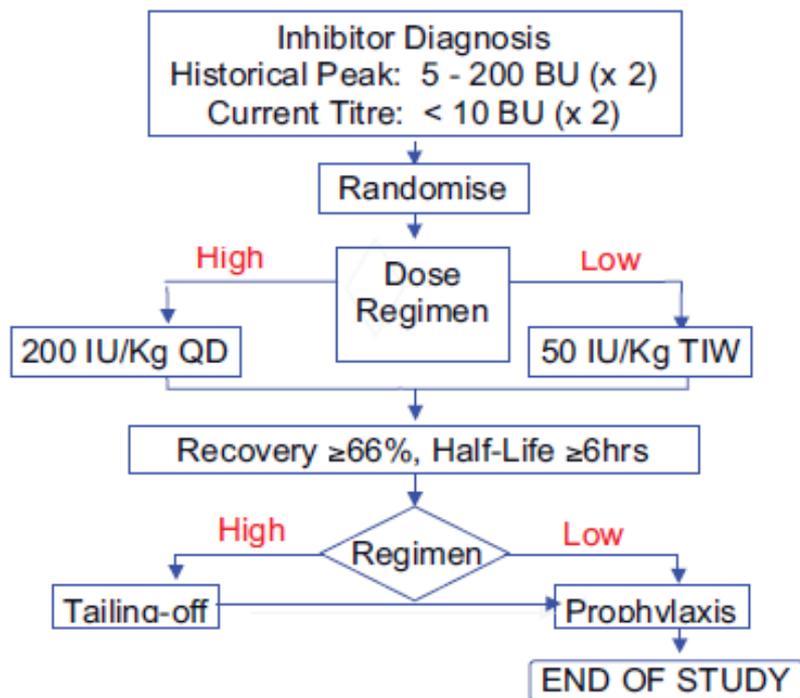


International Randomized Immune Tolerance (ITI) Study: Progress Report.



CRM Hay¹, A Yoshioka², G Rivard³, J Goldstone¹, J Keegan¹, I Goldberg⁴ and DM DiMichele⁴ for the International ITI Study Group.

¹Manchester Royal Infirmary, UK, ²Nara Medical University, Japan. ³Ste Justine Hospital, Canada. ⁴New York Presbyterian Hospital-Cornell Medical Centre, USA.

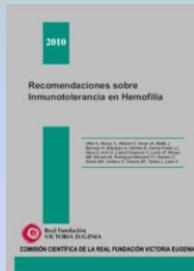


Conclusion:

- The start of ITI is not significantly delayed by waiting until the inhibitor titre declines below 10 BU/ml.
- Both treatment regimens appear effective (though the randomisation code has not been broken) and the success rate is comparable with published series.
- Many participants are still at an early stage of ITI.
- Patients who relapsed had similar diagnostic and peak titres, achieved ITI milestones at a similar rate and had similar starting titre, peak titre on ITI and PK at the end of ITI to non-relapsers.

¿¿¿¿Qué dosis debo utilizar????

- + Pacientes cuyo pico histórico es <200 UB, con título previo a ITI <10 UB y menos de 5 años de evolución no hay evidencia de la influencia de la dosis.
Se recomienda se incluya en protocolo IITR
- + Pacientes cuyo pico histórico es >200 UB, con título previo a ITI >10 UB y más de 5 años de evolución se recomienda usa dosis > 200 UI/Kg/día
Pueden ser incluidos en protocolo RESIST



Recomendaciones sobre inmunotolerancia en hemofilia 2010 Comisión científica de la Real Fundación Victoria Eugenia

Protocolo de rescate RESIST

200 UI/Kg/día FVIII sin FvW

VS

Concentrados derivados de plasma ricos en FvW

¿CUÁNDO INICIAR LA INMUNOTOLERANCIA?

Título de inhibidor <10 UB

- Tiempo corto
- En la mayoría de los niños la inmunotolerancia se establece pronto
- Vigilar este periodo, es esencial
- Evitar la exposición a FVIII
- 10 UB no es un dato absoluto para decidir

Título de inhibidor ≥ 10 UB

- Periodo de espera de 1 a 2 años
- Si se dan hemorragias vitales, iniciar la inmunotolerancia

DOSIS

Paciente con buen pronóstico (Nivel IIb)

- Pico histórico <200 UB
- Pico antes del tratamiento <10 UB
- Menos de 5 años de evolución

No hay evidencia con dosis altas respecto a dosis bajas. (El paciente puede ser seleccionado para el protocolo HTI)

Paciente con mal pronóstico (Nivel IIb)

- Pico histórico >200 UB
- Pico antes del tratamiento >10 UB
- Más de 5 años de evolución

Evidencia de utilizar régimen de dosis >200 UI/kg/día. (El paciente puede ser seleccionado para el protocolo RESIST)

TIPO DE PRODUCTO

- El éxito de la inmunotolerancia se obtiene con FVIII con o sin FvW (Nivel IIb)
- No hay datos suficientes que apoyen unos productos sobre otros
- La mayoría de los pacientes se hacen tolerantes al producto que desarrolló el inhibidor, aunque no hay suficientes datos a este respecto
- No hay evidencias que apoyen el cambio de producto

INMUNOADSORCIÓN

No juega un papel importante en la primera línea de inmunotolerancia (Nivel IIb)

Profilaxis durante la inmunotolerancia

Agentes by-pass

CCPa

rFVIIa



Profilaxis durante la inmunotolerancia

CCPa (FEIBA®)

**Protocolo de Bonn: FEIBA 50 UI/Kg/día. Si sangrado 100 UI /Kg/12h
Resultado: 1 hemartro/año. No artropatía.**

+ FEIBA® puede ser usado de forma segura en profilaxis en hemofilia en pacientes con Inhibidor. (Nivel de evidencia III)

Escuriola-Ettingshausen C, Kreuz YW. Early long-term FEIBA prophylaxis in haemophilia a patients with inhibitor after failing immune tolerance induction: A prospective clinical case series.

Haemophilia 2010; 16:90–100.

Perry D, y col. FEIBA prophylaxis in haemophilia patients: a clinical update and treatment recommendations.

Haemophilia 2010; 16:80–89.

+ FEIBA® está autorizado en ficha técnica desde 2007 para su uso en Reino Unido

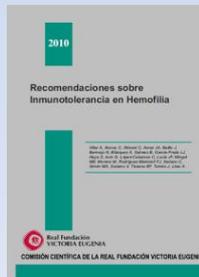
Profilaxis durante la inmunotolerancia

rFVIIa (Novoseven ®)

- + No se utilizaba por su vida media corta (3 horas) y su alto aclaramiento en niños.
- + Aprobada en ficha técnica para episodios hemorrágicos agudos y prevención de hemorragias en cirugía o procedimientos invasivos en pacientes hemofílicos con inhibidor > 5 UB, o en quienes se espera una alta respuesta anamnésica.
- + No tiene autorización para uso en profilaxis.
- + En Australia está aprobado su uso en profilaxis a corto plazo: 3 meses, 90 ug/Kg/día

Profilaxis durante la inmunotolerancia

- + La profilaxis se debe considerar en aquellos pacientes que presentan frecuentes sangrados durante el comienzo de la inmunotolerancia (Nivel III).
- + El FVII activado debe ser usado preferentemente en aquellos pacientes que aun no han iniciado la inmunotolerancia por no estar por debajo de las 10 UB. Dosis 90-270 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ (Nivel IV).
- + La profilaxis con FEIBA (50-200 UI/kg/día o tres veces por semana) o con Novoseven (90-270 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$) se debe aplicar en aquellos pacientes con hemartros frecuentes (articulación diana) o hemorragias del Sistema Nervioso Central (SNC) (Nivel III).
- + Monitorizar el titulo de inhibidor y cuando este sea <10 UB, suspender la profilaxis (Nivel IV).



Recomendaciones sobre inmunotolerancia en hemofilia 2010
Comisión científica de la Real Fundación Victoria Eugenia

PROFILAXIS DURANTE LA INMUNOTOLERANCIA

Antes de la inmunotolerancia

Factor VII recombinante activado (Novoseven®)
90-270 µg/kg/día (Nivel IV)

Durante la inmunotolerancia

(Para evitar sangrados articulares
o hemorragias del Sistema Nervioso Central)

- FEIBA 50-200 UI/kg/día (Nivel III)
- Factor VII recombinante activado (Novoseven®) 90-270 µg/kg/día (Nivel IV)

PROBLEMAS DE LOS ACCESOS VENOSOS CENTRALES (AVCs)

Recomendaciones (Nivel IV)

- Usar la vía periférica si es posible
- "Port-a-cath" preferente sobre catéter externo
- Seguir las guías de cuidados de catéter
- Instrucciones a los familiares

Complicaciones (Nivel IV)

- Infecciones
 - Seguir las guías de tratamiento
- Trombosis
 - Suspender agentes baipás
 - Revisar las técnicas de infusión domiciliaria
 - Considerar retirar el catéter o modificar el régimen de inmunotolerancia
 - Seguir la evolución del trombo: trombolisis del catéter

Objetivo: lograr inmunotolerancia. Como la definimos????

Éxito

Titulo indetectable del inhibidor: < 0.6 UB (< 0.3 UB método Nijmegen)
Normalización de la farmacocinética del FVIII: Recuperación $> 66\%$
Vida media $> 6h$

Consensus Proceedings from the Second International Conference on Immune Tolerance Therapy. Bonn, Germany: 1997 (unpublished).

Éxito parcial

Reducción del inhibidor $< 5UB$
Ausencia de normalización de farmacocinética de FVIII en un tiempo prolongado

Fracaso

Fracaso el obtener éxito en 33 meses de ITI ininterrumpido
No reducción de al menos 20% del título del inhibidor en 6 - 9 meses)

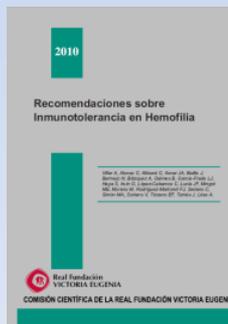
Seguimiento

La inmunotolerancia se consigue desde pocos meses hasta 2 años o más (33 meses)

Mariani G, Scheibel E, Nogao T, Kasper CK, Ewing NP, Mauser- Bunschoten E, Ghirardini A, Bellocco R, Brackmann HH. Immunetolerance as treatment of alloantibodies to factor VIII in hemophilia. The International Registry of Immunetolerance Protocols. Semin Hematol 1994; 31(Suppl 4): 62–64.

Fracaso de la inmunotolerancia

- + Continuar con el régimen inicial, sobre todo si este ha sido a bajas dosis (Nivel IV).
- + Maximizar la dosis de la inmunotolerancia, con adecuados accesos venosos centrales, si se lleva a cabo un régimen de dosis bajas (Nivel IV).
- + Considerar cambiar a un concentrado plasmático rico en FvW, cuando se ha utilizado ya un concentrado monoclonal plasmático o un concentrado recombinante (Nivel III).
- + Considerar el uso de rituximab u otro medicamento inmunosupresor (Nivel III).



*Recomendaciones sobre inmunotolerancia en hemofilia 2010
Comisión científica de la Real Fundación Victoria Eugenia*

+ Parámetros farmacocinéticos de éxito de la inmunotolerancia (Nivel III)

- Título indetectable de inhibidor
- Recuperación de FVIII >66%
- Vida media de FVIII ≥ 6 horas después de un periodo sin FVIII de 72 horas
- Ausencia de respuesta anamnésica en posteriores exposiciones a FVIII
- Mantener al paciente en régimen de profilaxis

+ Parámetros farmacocinéticos de éxito parcial de la inmunotolerancia (Nivel III)

- Título de inhibidor ≤ 5 UB
- Recuperación de FVIII <66%
- Vida media de FVIII <6 horas después de un periodo sin FVIII de 72 horas
- Respuesta clínica al tratamiento con FVIII
- Mantenimiento del título de inhibidor (<5 UB) durante un periodo de 6 meses en tratamiento a demanda o de 12 meses en tratamiento profiláctico

+ Parámetros farmacocinéticos de fracaso de la inmunotolerancia (Nivel III)

- Ausencia de tolerancia después de 33 meses de inmunotolerancia
- Una reducción menor del 20% en el título de inhibidor, después de 9 meses de inmunotolerancia



Recomendaciones sobre inmunotolerancia en hemofilia 2010
Comisión científica de la Real Fundación Victoria Eugenia

RESPUESTA INCOMPLETA O FRACASO DE LA 1ª LÍNEA DE INMUNOTOLERANCIA

- Continuar con el régimen inicial (Nivel IV)
- Aumentar dosis (Nivel IV)
- Cambiar a un producto rico en FvW (Nivel III)
- Considerar el uso de rituximab o de otro inmunosupresor (excepto en niños) (Nivel III)

SEGUIMIENTO

Éxito (Nivel III)

- Título indetectable de inhibidor
- Recuperación de FVIII >66%
- Vida media ≥ 6 horas
- Ausencia de respuesta anamnésica

Fracaso (Nivel III)

- Ausencia de tolerancia después de 33 meses de inmunotolerancia
- Una reducción menor del 20% en el título de inhibidor, después de 9 meses de inmunotolerancia

Éxito parcial (Nivel III)

- Título de inhibidor ≤ 5 UB
- Recuperación de FVIII <66%
- Vida media <6 horas
- Mantenimiento del título de inhibidor después de 6 meses de tratamiento a demanda o de 12 meses en profilaxis