



Defis therapeutiques : Hydroxyuree et transfusions sanguines

Dr. Veronique Naessens, MD, FRCPC
Hematologue, Centre Universitaire de Sante McGill

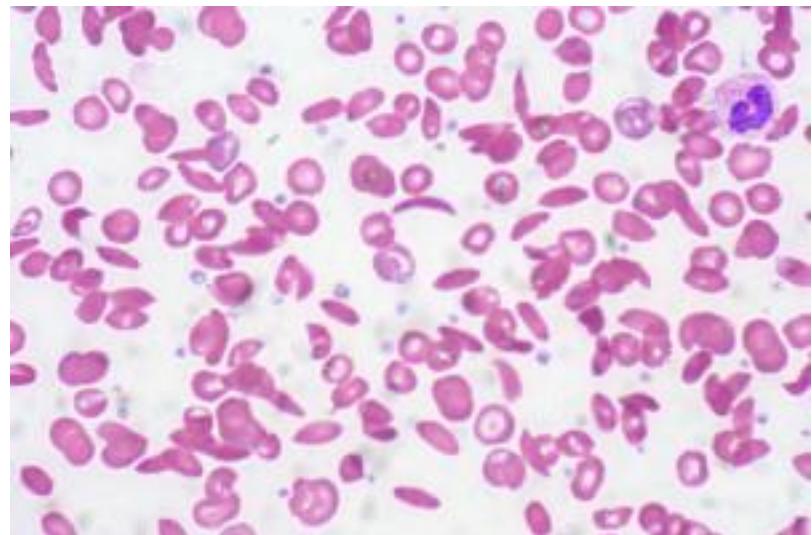
Symposium sur l'anemie falciforme
Montreal, 5 Novembre 2016

Objectifs

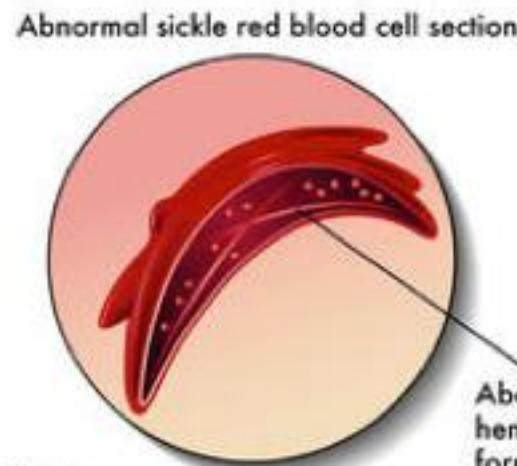
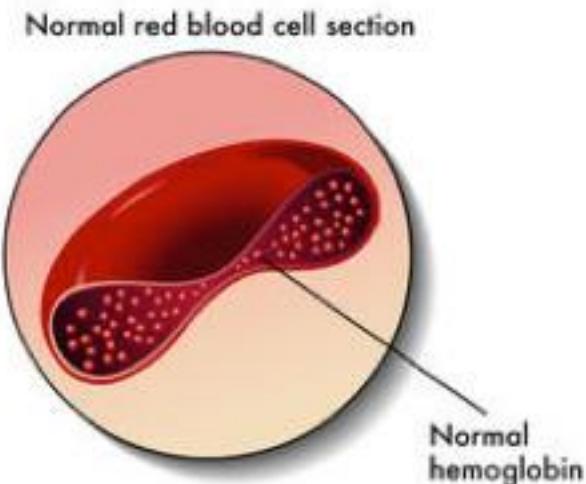
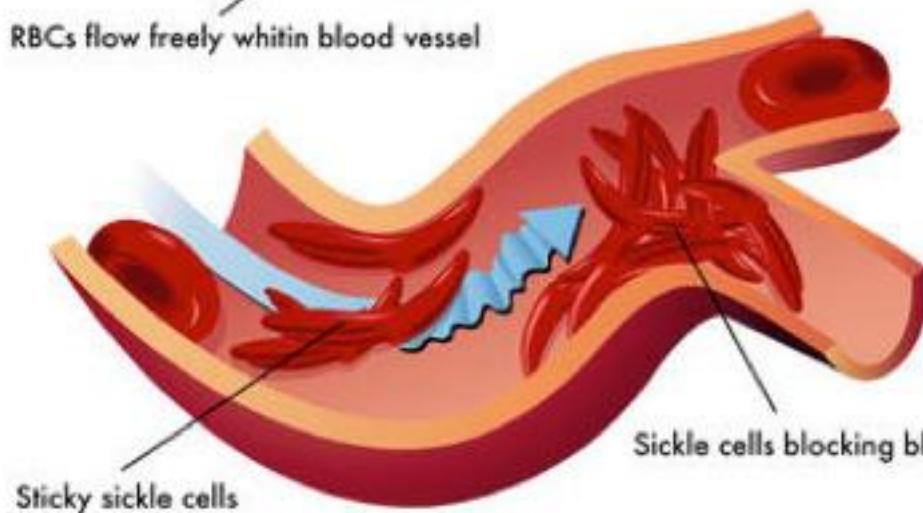
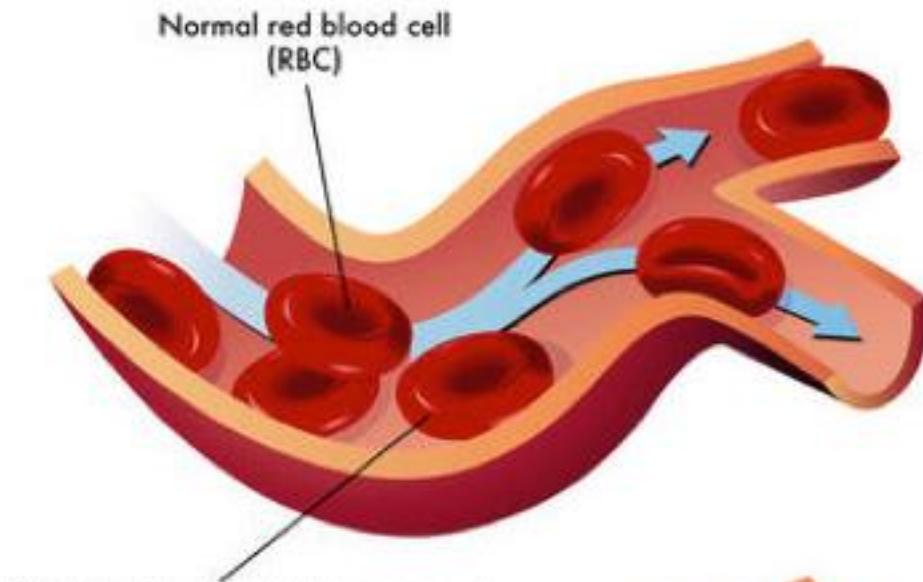
- Comprendre la pathophysiologie de l'anémie falciforme
- Reconnaître les indications pour les transfusions sanguines et l'Hydroxyuree
- Comprendre les complications liées à ces traitements

Introduction

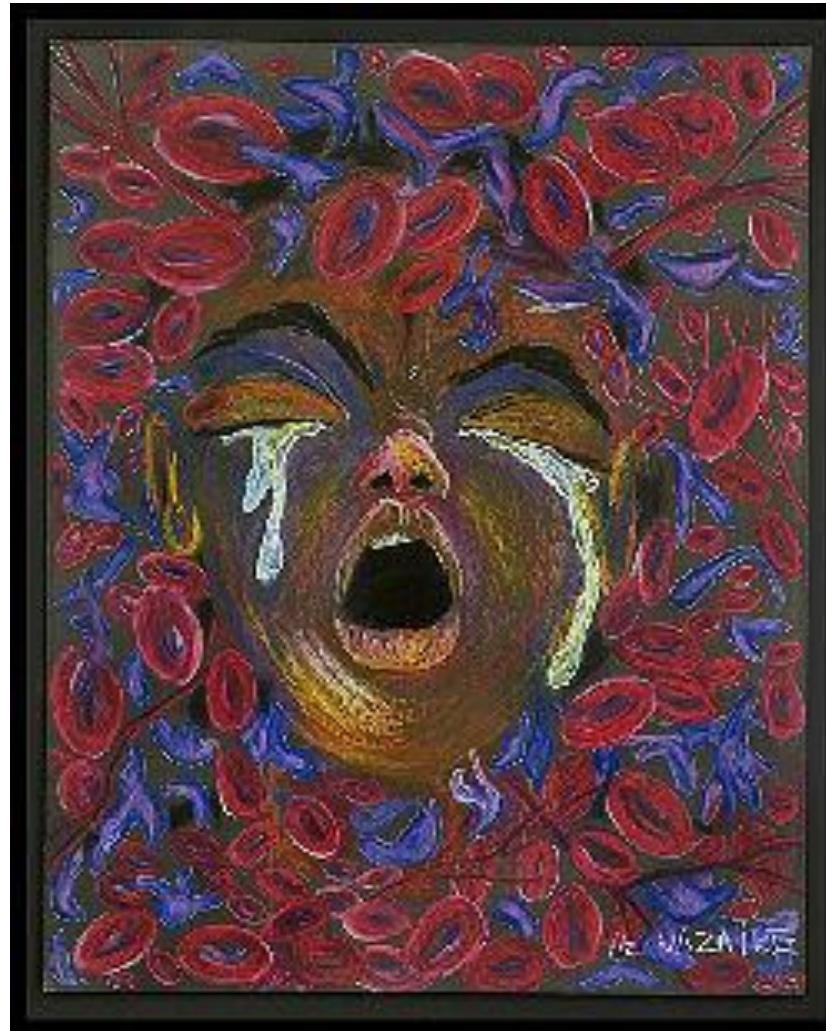
- L'anémie falciforme, ou drépanocytose, est la maladie génétique la plus répandue au monde
- On estime que 300 000 naissances/année sont affectées dont 200 000 en Afrique



Sickle-Cell Anemia

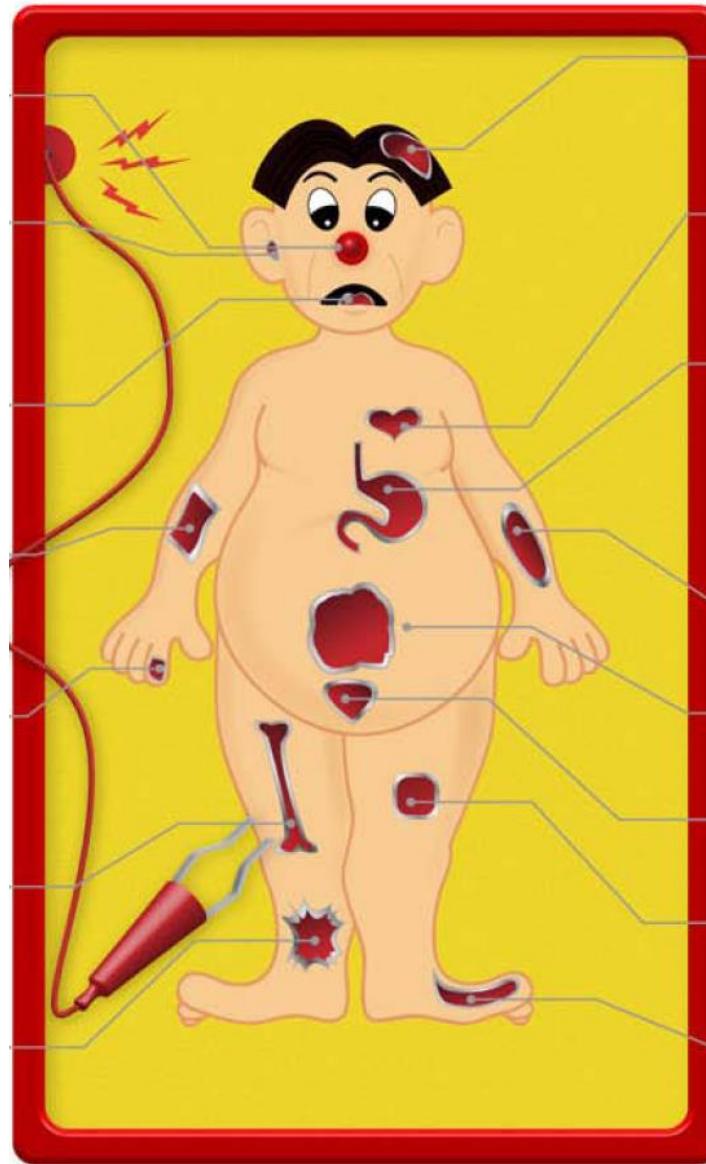


Anémie falciforme: Crises vaso-occlusives...



...mais aussi une maladie multi-système

Cerveau
Yeux
Poumons
Reins
Foie
Rate
Os



Traitements de support

- Vaccination
- Antibiotiques chez les jeunes enfants
- Analgésie
- Acide folique

Prévention des crises de douleurs et autres complications de la maladie

Hydroxyurée



Transfusions



Benefices de la therapie transfusionnelle en anemie falciforme

- Corrige l'anemie
- Diminue la proportion d'hemoglobine S
- Diminue l'hemolyse et l'erythropoiese
 - Lorsqu'en transfusion “top-up”
- Peut diminuer la viscosite chez certains patients avec elevation de l'hemoglobine lorsqu'un echange est fait

Pourquoi ne pas offrir un programme transfusionnel à tous nos patients?

- Grande variabilité phénotypique chez nos patients
 - Quelque-uns sont rarement malades/hospitalisés
- Il existe une autre alternative thérapeutique avec plusieurs bénéfices
 - Hydroxyuree
- Les transfusions sont associées avec plusieurs risques, surtout lorsque utilisées fréquemment:
 - Réactions transfusionnelles, dont l'hyperhématolyse
 - Alloimmunisation
 - **Surcharge en fer**

Methodes de therapie transfusionnelle

- “Top-up”:
 - En general, 2 unites par mois
- Echange
 - Manuel
 - En apherese



Echange manuel vs automatise

MANUAL	AUTOMATED
Peripheral Access <i>(or PICC if bad veins)</i>	Port-a-Cath <i>(insertion, thrombosis/infectious risk)</i>
2U PRBC every 3-4 weeks	8-10U PRBC every 3-4 weeks <i>More blood: more risks of transfusion reactions/antibodies</i>
Add time for phlebotomy 1-2u	Rapid (2-3h)
Avoid iron overload	Avoid iron overload

Recherche et transfusions sanguines?

Clinical trial	Outcome
Penicillin Prophylaxis in Sickle Cell Disease	Oral PCN greatly reduces the incidence of invasive pneumococcal infections
Prophylactic Penicillin Study II	Discontinuation of PCN can be considered at age 5
Stroke Prevention Trials in Sickle Cell Anemia (STOP I and STOP II)	Children at risk for stroke on the basis of an abnormally elevated TCD benefit from prophylactic blood transfusions
Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia	Hydroxyurea reduces the frequency of painful episodes, acute chest syndrome, transfusions and hospitalizations
Hydroxycarbamide in very young children with sickle-cell anaemia (BABY HUG)	Hydroxyurea is safe in very young children and improves clinical and laboratory endpoints
Preoperative Transfusion in Sickle Cell Anemia	Conservative tx to increase the Hb level to 100 g/L is as effective as aggressive transfusion to reduce Hb S<30%
Prophylactic Transfusion in Pregnancy	Prophylactic tx to Hb level of 100 g/L compared to tx at 60 g/L did not improve outcomes

Indications de programme transfusionnel

- Strong evidence exist for:
 - Primary stroke prophylaxis
 - Secondary stroke prophylaxis
 - MAINTAIN ON CHRONIC TRANSFUSION FOR HbS<30-50%*
- Acute, life-threatening complications:
 - Multiorgan failure
 - Severe ACS requiring ICU
 - Acute stroke
 - FAVOUR RAPID RED CELL EXCHANGE (to <<30% HbS)
 - Severe, symptomatic anemia
 - Severe aplastic crisis
 - Caution if acute anemia due to splenic/hepatic sequestration (risk of autotransfusion)

Indications de programme transfusionnel

- Prepare for surgery:
 - If high risk (open heart, neurosurgery)
 - REFER FOR RED CELL EXCHANGE TO HbS<30%
 - If moderate risk:
 - Simple top-up transfusion to Hb 100
 - If pre-op Hb>90: consider partial exchange (TAPS study: mean HbS 47.5% preop)
 - If low risk:
 - Consider, as per TAPS study

Caveat for Pre Op transfusion and Stroke Trials:

- No Hb SC/ Hb SB+ patients were included...
- All pediatric!
- Seek expert opinion
- Observational data suggested a high rate of VOC/ACS in SC patients undergoing moderate risk abdominal surgery, favouring consideration of transfusion/ RBCX pre-op*

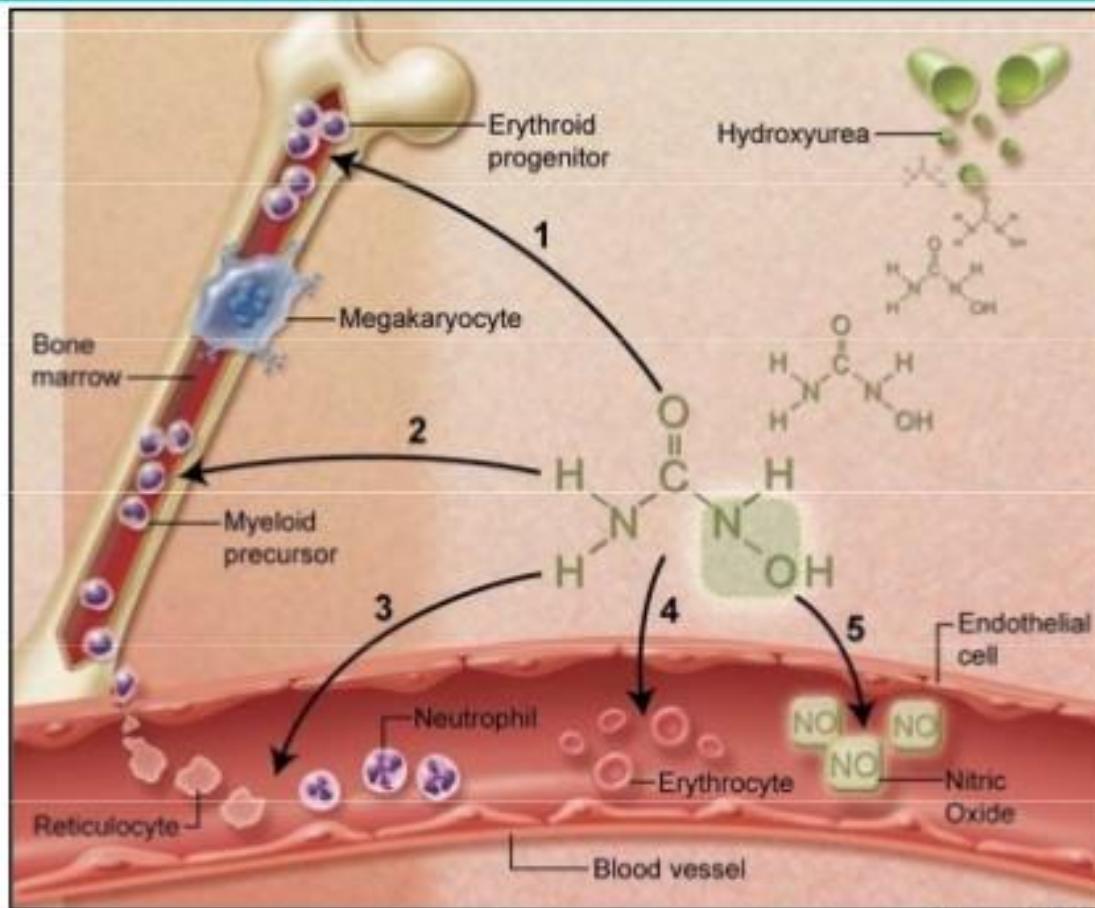
Transfusions sanguines: autres indications?

- No data exists to support routine transfusion for prevention and treatment of AVN, malleolar ulcer, pulmonary hypertension, priapism, and for prophylaxis in pregnancy
 - Does not mean it has no impact
 - Case-by-case decision
- No role for routine transfusion for uncomplicated pain crisis (VOC)
 - Do NOT treat a number!

Hydroxyurée



Hydroxyurea in SCD: multiple mechanisms of action

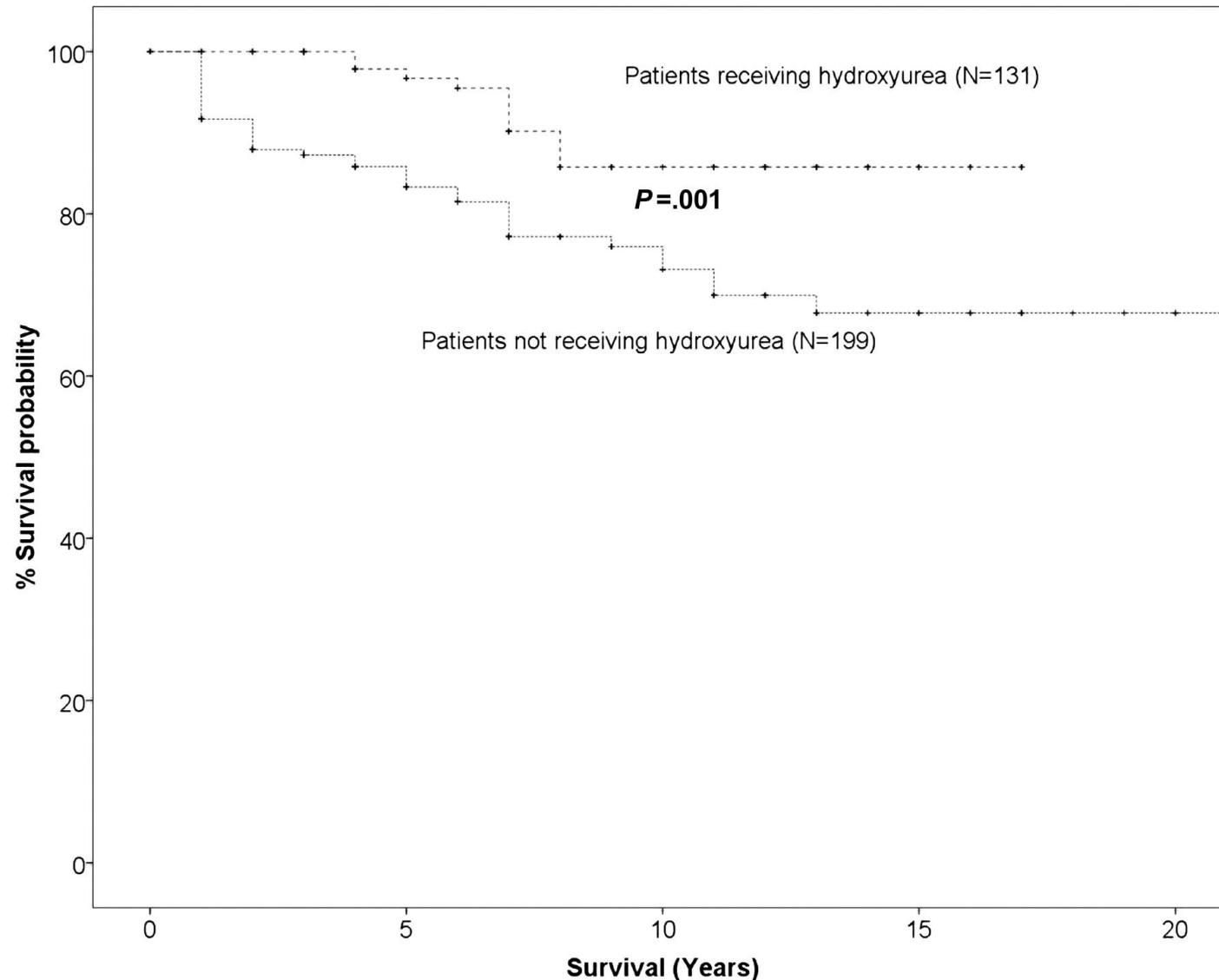


Ware RE. Blood. 2010;115: 5300-11.

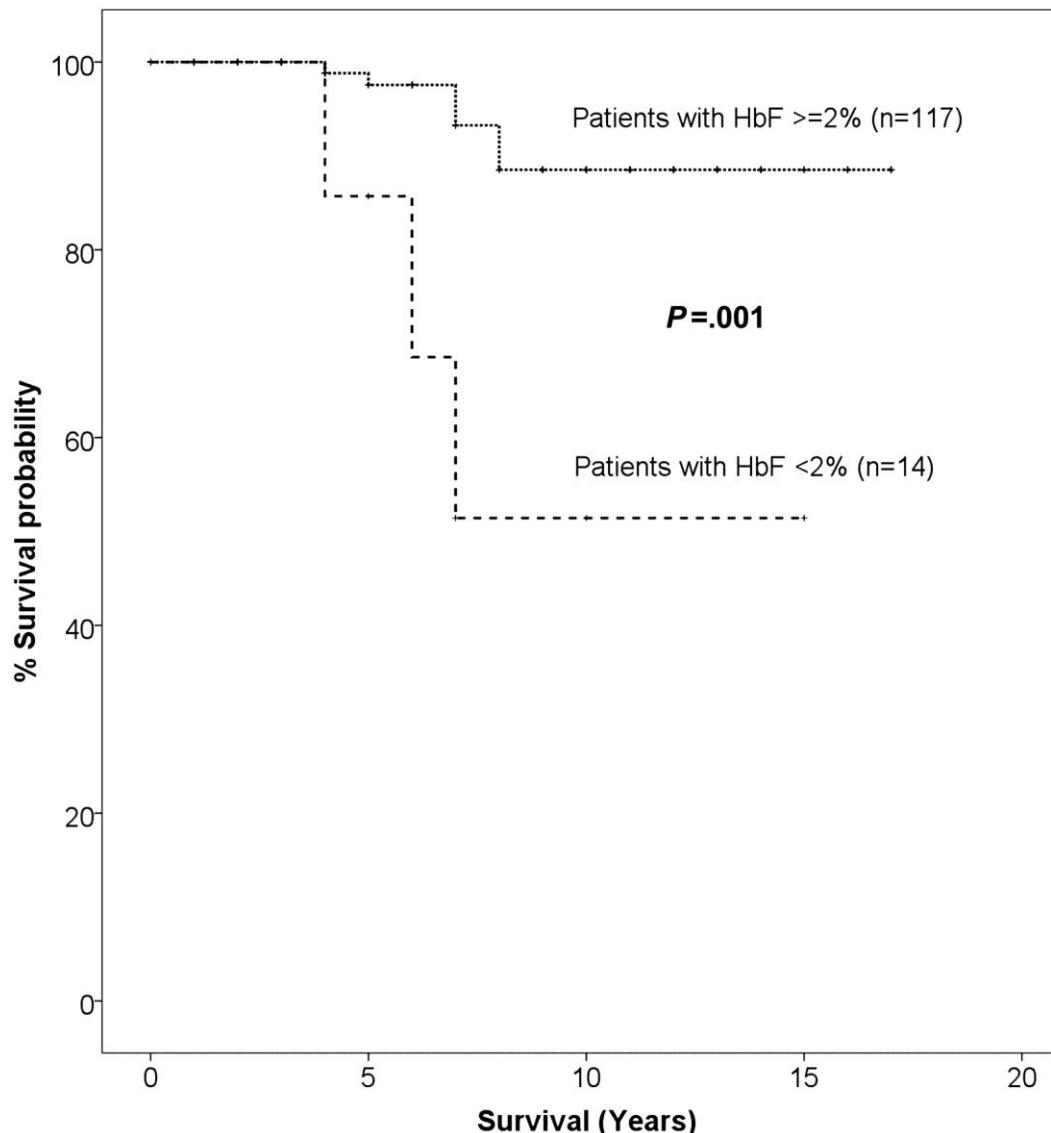
Hydroxyuree: des années de recherche

- Prospective Study: LaSHS (Greece, 1991-2008)
 - Enrolled 131 adults with « severe » SCD, started on HU, and 199 with « mild » disease burden receiving supportive care
 - Patients on Hydroxyurea:
 - Dramatic decrease in painful crises (7.34 vs 0.025 per year, p<0.001)
 - Decreased transfusion requirements (1.5 vs <0.1 per year, p<0.001)
 - A reduction in hospital admissions (2.11 vs 0.041 per year, p<0.001)
 - A reduction in the incidence of chest syndrome (6.1% vs 0.8%, p<0.02)
 - No clinically significant toxicity of HU was observed.

Plusieurs années d'exposition à l'Hydroxyuree augmente la survie des patients



L'Augmentation de l'Hemoglobine F est liee a un benefice sur la survie a long-terme



Voskaridou E et al. Blood 2010;115:2354-2363

Effets secondaires lies a l'Hydroxyuree en Anemie Falciforme

- Utilisation pour cette indication >15-20 ans, aucune augmentation de cancer n'a ete rapportee.
- Diminution des globules blancs (toxicite hematologique)
 - Necessite de faire une FSC 4 semaines apres le debut ou un changement de dose
 - Suivi de la formule sanguine, une fois sur une dose stable, aux 3 mois

Effets secondaires lies a l'Hydroxyuree en Anemie Falciforme

- Fragilisation et changement de couleur des ongles
- Cheveux plus fins
 - Reversible si le traitement est arrete
- Rapport de causalite avec le developement des ulcères de jambe questionne
- Inconfort intestinal (nausees, crampes) devrait disparaître apres 1-2 semaines d'utilisation
- Doit etre arrete en prevision de grossesse.

Conclusions

- L'anémie falciforme est une maladie chronique multi-système et nécessite un suivi régulier;
- La prévention des complications est nécessaire afin d'augmenter la qualité de vie et la survie des patients;
- L'Hydroxyuree est liée à un bénéfice sur la survie et devrait être offerte à tous les patients atteints d'anémie falciforme de type SS /Sb⁰ même s'ils sont "peu symptomatiques";
- La thérapie transfusionnelle est bénéfique pour plusieurs indications mais nécessite un suivi pour le risque de surcharge ferrique et d'alloimmunisation.

Vers le futur...

- Meilleure compréhension de la maladie et ses effets
- Importance du suivi médical spécialisé pour la prévention des complications
- L'engagement de plusieurs professionnels de la santé, ici et ailleurs, va nous permettre d'améliorer les soins aux patients dans le futur (proche)..

