

ALLEGATO B

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

selezione pubblica per n. __1__ posto/i di Ricercatore a tempo determinato ai sensi dell'art.24, comma 3, lettera a) della Legge 240/2010 per il settore concorsuale 06/D3 - Malattie del Sangue, Oncologia e Reumatologia _____ , settore scientifico-disciplinare MED/15 - Malattie del Sangue _____ presso il Dipartimento di Oncologia ed Emato-Oncologia _____ , (avviso bando pubblicato sulla G.U. n. 14 del 19/2/2019 Codice concorso 4026

[Bruno Fattizzo] CURRICULUM VITAE

INFORMAZIONI PERSONALI (NON INSERIRE INDIRIZZO PRIVATO E TELEFONO FISSO O CELLULARE)

COGNOME	FATTIZZO
NOME	BRUNO
DATA DI NASCITA	18.11.1987

INSERIRE IL PROPRIO CURRICULUM (non eccedente le 30 pagine)

FORMAZIONE SCOLASTICA E ACCADEMICA

2006 Diploma di **licenza superiore c/o Liceo Linguistico** Q. Ennio, Gallipoli, LE 100/100 con tesina dal titolo "L'uomo contro corrente".

2012 Diploma di **laurea in Medicina e Chirurgia** c/o Università degli Studi di Milano, Milano, MI 110/110 e lode con tesi dal titolo "Low dose Rituximab in Autoimmune hemolytic anemia: clinical efficacy and biologic studies".

2013 **abilitazione all'esercizio della professione medica** e iscrizione all'albo dei Medici e Odontoiatri (7/2/2013).

2018 Diploma di **Specializzazione in Ematologia** c/o Università degli Studi di Milano, Milano, MI 70/70 e lode con tesi dal titolo "Prevalence and clinical significance of small paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in patients with myelodysplastic syndromes, aplastic anemia, and autoimmune hemolytic anemia".

FORMAZIONE PRATICA, ATTIVITA' DI RICERCA e POSIZIONI PROFESSIONALI

Marzo 2010-Luglio 2012

Studente interno presso l'UOC di Ematologia della Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, con tutor Prof. A. Cortelezzi e D.ssa Wilma Barcellini

Attività: frequenza ambulatorio leucemia linfatica cronica e citopenie immuni; raccolta dati, analisi e redazione di pubblicazioni scientifiche; frequenza laboratorio UOS Fisiopatologia delle anemie.

Novembre 2012- Febbraio 2013	Tirocinio formativo per l'esame di stato presso ambulatorio di Medicina Generale, via Padova 41, Milano; UOC Chirurgia Generale H. San Paolo di Milano; UOC Malattie infettive, H. San Paolo di Milano.
Agosto 2012-Luglio 2013	Medico titolare di contratto presso l'UOC di Ematologia della Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, con tutor Prof. A. Cortelezzi e D.ssa Wilma Barcellini Ruolo principale: produzione di un database multicentrico relativo a pazienti con anemia emolitica autoimmune primitiva o secondaria a sindromi linfoproliferative. Ulteriori attività: frequenza ambulatorio leucemia linfatica cronica e citopenie immuni; raccolta dati, analisi e redazione di pubblicazioni scientifiche.
Agosto 2013-Agosto 2018	Medico specializzando presso l'Università degli Studi di Milano, con frequenza presso l'UOC di Ematologia della Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, con frequenza dei seguenti servizi: medicina interna (tronco comune 6 mesi), leucemia linfatica cronica e citopenie immuni (12 mesi), leucemie acute e mielodisplasie (12 mesi), linfomi e mielomi (6 mesi), reparto di degenza di Ematologia (6 mesi) , servizio di emostasi e trombosi (6 mesi); H L. Sacco Centro Trasfusionale (6 mesi). Altre attività: pubblicazioni scientifiche su citopenie immuni, leucemie acute e leucemia linfatica cronica, partecipazione come subinvestigator a studi di fase II e III.
Giugno 2017-Gennaio 2018	Visiting scientist presso il Dipartimento di Ematologia e Centro Trapianti del King's College Hospital di Londra . Tutors: Prof. G. Mufti, Prof. J. Marsh, Dr A. Kulasekararaj. Ruolo principale: allestimento di database relativi a pazienti con aplasia midollare, sindromi mielodisplastiche, emoglobinuria parossistica notturna, analisi dei dati, preparazione di comunicazioni scientifiche. Altre attività: frequenza Trial Unit e partecipazione a studi di fase II e III, frequenza ambulatorio e reparto trapianti, partecipazione a meeting multidisciplinari interni anche in qualità di relatore (titolo relazione: "Myeloid neoplasms with germline predisposition: emerging familiarity").
Novembre 2018 –2019	Medico Specialista Ematologo titolare di contratto dal titolo "Assistenza ai pazienti affetti da citopenie immuni in corso di leucemia linfatica cronica; gestione di database e attività di monitoraggio di trial clinici, con particolare riferimento ai pazienti in terapia con le nuove molecole" presso l'UOC di Ematologia della Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano. Attività di assistenza ambulatoriale, guardie divisionali, ricerca indipendente e partecipazione a trial clinici.
Novembre 2018-2019	Medico Specialista Ematologo titolare di contratto dal titolo "Guardie interdivisionali nei reparti di Ematologia e Medicina interna" presso l'UOC di Ematologia della Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano.

ALTRE ATTIVITA' INERENTI LA RICERCA SCIENTIFICA

Relatore a congressi
internazionali

Red cell biology 30 years after, Milan 24-26 Sept 2015, **Invited speaker: "Cases on hemolytic anemia"**.

Second Annual Symposium on Complement Immunotherapy, Miami 26-28 Jan 2018, **Invited Speaker: "Role of complement inhibition in warm autoimmune hemolytic anemia"**

Annual meeting of the British Society of Haematology, Liverpool 16-18 Apr 2018, **Selected Speaker: "Prevalence of PNH clones and their clinical and prognostic significance in 3085 patients with cytopenia: a twenty-year single center experience"**.

Annual meeting of the British Society of Haematology, Liverpool 16-18 Apr 2018, **Selected Speaker: "Eltrombopag in a real world cohort of aplastic anemia patients: large retrospective analysis of two UK centers"**.

Third Annual Symposium on Complement Immunotherapy, Miami 25-27 Jan 2019, **Invited Speaker: "APL-2 in autoimmune hemolytic anemia: interim analysis from the phase 2 study and beyond"**

Relatore a congressi
nazionali

Burning topics nell'anemia emolitica, Milano 8 Nov 2013, **Invited Speaker: "Un caso clinico di AEA grave e refrattaria con associata ITP in terapia con TPO mimetico"**.

Under 40 in Hematology, Roma 13-14 Nov 2014, **Selected Speaker: "25-OH Vitamin D and immunomodulatory cytokines in autoimmune cytopenias"**

Under 40 in Hematology, Verona 17-18 Nov 2016, **Selected Speaker: "Impact of Bone Marrow Fibrosis and Early Response on Outcome after Azacitidine Therapy in 94 Patients with Myelodysplastic Syndromes, Chronic Myelomonocytic Leukemia and Acute Myeloid Leukemia"**.

Società italiana di Ematologia, Roma 7-9 Oct 2017, **Selected Speaker: "Clinical follow-up of 378 patients with autoimmune hemolytic anemia: prognostic impact of hemoglobin levels, autoantibody class, and reticulocytopenia at onset on the relapse risk and outcome"**.

Under 40 in Hematology, Roma 15-16 Nov 2018, **Selected Speaker: "Valore predittivo e prognostico dei piccoli cloni di emoglobinuria parossistica notturna (PNH) in un'ampia coorte di pazienti con sindrome mielodisplastica (MDS) e anemia aplastica (AA): l'esperienza di un singolo centro"**.

Revisore per riviste
accreditate

British Journal of Haematology, Blood Transfusion, British Medical Journal
Case Reports, AJLM.

PREMI E GRANTS

Premio del **concorso letterario europeo ed. 2004-2005** organizzato dal Movimento per la vita nel 2005, con elaborato dal titolo **"L'uomo e la scienza"**, e partecipazione a viaggio premio al parlamento europeo di Strasburgo.

Research travel grant della European Hematology Association mirato alla presentazione di un abstract e alla partecipazione al meeting annuale **EHA 2017**, Madrid, 22-25 Jun 2017.

Research travel grant della British Society of Haematology mirato alla presentazione orale di due abstract e alla partecipazione al meeting annuale **BSH 2018**, Liverpool, 16-18 Apr 2018.

Research travel grant della European Hematology Association mirato alla presentazione di un abstract e alla partecipazione al meeting annuale **EHA 2018**, Stoccolma, 14-17 Jun 2018.

Premio della associazione EPN alla miglior tesi a tema emoglobinuria parossistica notturna, Milano, Ottobre 2018.

Research travel grant e Premio Ass. Giuseppe Bigi in collaborazione con la American Society of Hematology mirato alla presentazione di un abstract e alla partecipazione al meeting annuale **ASH 2018**, San Diego, 1-4 Dec 2018.

CONTRIBUTI PER ATTIVITA' DI RICERCA

2012- Contributo da parte dell'associazione STEM ONLUS per la produzione di database sulle piastrinopenie immuni primitive e secondarie.

2017- Contributo da parte dell'associazione AIL per lo svolgimento di stage al King's College Hospital a Londra con progetto dal titolo "molecular profiling of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones: clinical significance and risk of evolution to bone marrow failure syndromes or myeloid malignancies".

2018- Contributo da parte dell'associazione STEM ONLUS per l'aggiornamento della casistica di pazienti con anemia emolitica autoimmune trattati con rituximab a bassa dose, **esitato nella pubblicazione dell'articolo "Low dose rituximab in autoimmune hemolytic anemia: ten years after", Letter to Blood 2019.**

COMPETENZE LINGUISTICHE

INGLESE

reading	VERY GOOD
writing	VERY GOOD
speaking	VERY GOOD

FRANCESE

reading	VERY GOOD
writing	VERY GOOD
speaking	GOOD

TEDESCO

reading	SUFFICIENT
writing	SUFFICIENT
speaking	SUFFICIENT

ABILITA' INFORMATICHE

European computer driving licence ECDL
Pacchetto software di Microsoft Office
SPSS software per l'analisi statistica

ALTRI CORSI DI FORMAZIONE

2004 Corso di giornalismo e scrittura narrativa della rivista letteraria "Storie"

2005 Corso di ecologia organizzato dall'assessorato all'ambiente del comune di Lecce.

2006 Corso regionale per l'impegno politico e sociale organizzato dal Seminario Diocesano di Nardò, Lecce.

2017 Corso di Grantsmanship organizzato dalla Direzione scientifica del Policlinico di Milano.

2018 Corso pratico e teorico di ultrasonologia ed ecografia applicata dell'associazione italiana SIUMB, con abilitazione finale.

CAPACITA' E COMPETENZE RELAZIONALI

Ottime capacità relazionali con personale sanitario e di laboratorio, con docenti, studenti e pazienti maturate negli anni di studio e di pratica clinica.
Spiccata attitudine alle relazioni e collaborazioni scientifiche e cliniche internazionali, maturata anche grazie allo stage svolto a Londra e alla partecipazione a numerosi meeting internazionali.
Ottime capacità comunicative in lingua straniera (particolarmente in inglese) con pazienti e colleghi.

CAPACITA' E COMPETENZE ORGANIZZATIVE

Capacità organizzative, logistiche e di supporto alla didattica di studenti e specializzandi (svolgimento del ruolo di rappresentante durante la formazione specialistica).
Attitudine al lavoro in team e al problem solving sia in ambito clinico che di ricerca scientifica.

CAPACITA' E COMPETENZE TECNICHE

Ottima conoscenza delle norme di GCP (good clinical practice) derivata dalla partecipazione a numerosi trial clinici.
Consolidata attività di partecipazione a studi clinici e di collaborazione con il laboratorio per la raccolta, l'analisi e l'interpretazione dei dati. Attitudine

all'esposizione dei risultati e dei progetti scientifici in
forma orale e scritta (stesura di lavori di ricerca).
Ecografista certificato SIUMB.

CAPACITA' E COMPETENZE ARTISTICHE

Violino.
Scrittura narrativa e poesia.

PATENTE

B

PUBBLICAZIONI**Peer reviewed publications** (abstract esclusi) **HI Scopus 8; HI Google Scholar: 10**

- 1) **Fattizzo B**, Kulasekararaj A, Hill A, et al. Clinical and morphologic predictors of outcome in older aplastic anemia patients treated with eltrombopag. *Haematologica* 2019 [In press].
- 2) **Fattizzo B** e Corradini P. Cap. 7 - Aplasie Midollari. Manuale di EMATOLOGIA III edizione 2019. Edizione Minerva Medica. Paolo Corradini e Robin Foà [In press]
- 3) **Fattizzo B**, Pasquale R, Carpenedo M, et al. Bone marrow characteristics predict outcome in a multicenter cohort of primary immune thrombocytopenia patients treated with thrombopoietin analogues. *Haematologica*. 2019 Mar 7. pii: haematol.2019.216804. doi: 10.3324/haematol.2019.216804. [Epub ahead of print]
- 4) Barcellini W, Zaninoni A, Gregorini AI, Soverini G, Duca L, **Fattizzo B**, et al. Iron overload in congenital haemolytic anaemias: role of hepcidin and cytokines and predictive value of ferritin and transferrin saturation. *Br J Haematol*. 2019 Mar 3. doi: 10.1111/bjh.15811. [Epub ahead of print]
- 5) **Fattizzo B**, Zaninoni A, Pettine L, et al. Low-dose rituximab in autoimmune hemolytic anemia: 10 years after. *Blood*. 2019 Feb 28;133(9):996-998.
- 6) Reda G, Cassin R, Gentile M, Mauro FR, Giannarelli D, **Fattizzo B**, et al. IgA hypogammaglobulinemia predicts outcome in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2019 Jan 11. doi: 10.1038/s41375-018-0344-1. [Epub ahead of print]
- 7) Barcellini W, **Fattizzo B**, Cortelezzi A. Autoimmune hemolytic anemia, autoimmune neutropenia and aplastic anemia in the elderly. *Eur J Intern Med*. 2018 Dec;58:77-83.
- 8) Reda G, Riva M, **Fattizzo B**, et al. Bone Marrow Fibrosis and Early Hematological Response as Predictors of Poor Outcome in Azacitidine Treated High Risk-Patients With Myelodysplastic Syndromes or Acute Myeloid Leukemia. *Semin Hematol*. 2018 Oct;55(4):202-208.
- 9) Barcellini W, **Fattizzo B**, Zaninoni A. Current and emerging treatment options for autoimmune hemolytic anemia. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018 Oct;14:857-872.
- 10) Barcellini W and **Fattizzo B**. Autoimmune hemolytic anemia - progress in emerging treatment options. *Expert Opinion on Orphan Drugs*. 2018; 6:4, 273-282.
- 11) Barcellini W, Pezzetti G, **Fattizzo B**, Cavallaro F, De Cobelli F. Utility of dynamic contrast-enhanced MRI to assess small bowel perfusion in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria before and after eculizumab. *Eur J Intern Med*. 2018 Aug 17. pii: S0953-6205(18)30322-4.
- 12) Barcellini W, Zaninoni A, **Fattizzo B**, Giannotta JA, Lunghi M, Ferrari A, Leporace AP, Maschio N, Scaramucci L, Cantoni S, Chiurazzi F, Consonni D, Rossi G, De Fabritiis P, Gaidano G, Zanella A, Cortelezzi A. Predictors of refractoriness to therapy and healthcare resource utilization in 378 patients with primary autoimmune hemolytic

anemia from 8 Italian Reference Centers. *Am J Hematol*. 2018 Sep;93(9):E243-E246.

- 13) Rossi G, Gramegna D, Paoloni F, **Fattizzo B**, Binda F, D'Adda M, Farina M, Lucchini E, Mauro FR, Salvi F, Marchetti M, Fazi P, Zaja F, Barcellini W. Short course of bortezomib in anemic patients with relapsed cold agglutinin disease: a phase 2 prospective GIMEMA study. *Blood*. 2018 Aug 2;132(5):547-550.
- 14) Reda G, **Fattizzo B**, Cassin R, Mattiello V, Tonella T, Giannarelli D, Massari F, Cortelezzi A. Predictors of atrial fibrillation in ibrutinib-treated CLL patients: a prospective study. *J Hematol Oncol*. 2018 Jun 11;11(1):79.
- 15) Barcellini W, Scola E, Lanfranconi S, Grottaroli M, Binda F, **Fattizzo B**, Zaninoni A, Valcamonica G, Cinnante CM, Boschetti C, Buoli M, Altamura CA, Bresolin N, Triulzi F, Zanella A, Cortelezzi A. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (Pnh): Brain Mri Ischemic Lesions In Neurologically Asymptomatic Patients. *Sci Rep*. 2018 Jan 11;8(1):476.
- 16) Reda G, Cassin R, Artoni A, **Fattizzo B**, Lecchi A, La Marca S, Bucciarelli P, Levati GV, Peyvandi F, Cortelezzi A. Idelalisib rapidly improves platelet function tests in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2018 Dec;183(5):825-828.
- 17) **Fattizzo B**, Zaninoni A, Gianelli U, Zanella A, Cortelezzi A, Kulasekararaj AG, Barcellini W. Prognostic impact of bone marrow fibrosis and dyserythropoiesis in autoimmune hemolytic anemia. *Am J Hematol*. 2018 Aug;93(4):E88-E91.
- 18) Fracchiolla NS, **Fattizzo B**, Cortelezzi A. Mesenchymal Stem Cells in Myeloid Malignancies: A Focus on Immune Escaping and Therapeutic Implications. *Stem Cells Int*. 2017;2017:6720594.
- 19) Fracchiolla NS, Iurlo A, Ferla V, **Fattizzo B**, Freyrie A, Reda G, Cortelezzi A. Concomitant Occurrence of Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm and Acute Myeloid Leukaemia after Lenalidomide Treatment for 5q- syndrome. *Clin Lab*. 2017 Sep 1;63(9):1513-1517.
- 20) Ferla V, Zaninoni A, **Fattizzo B**, Fermo E, Gianelli U, Barcellini W. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with spontaneous clinical remission. *Eur J Intern Med*. 2017 Sep;43:e11-e14.
- 21) Reda G, **Fattizzo B**, Cassin R, Flosspergher E, Orofino N, Gianelli U, Barcellini W, Cortelezzi A. Multifactorial neutropenia in a patient with acute promyelocytic leukemia and associated large granular lymphocyte expansion: A case report. *Oncol Lett*. 2017 Mar;13(3):1307-1310.
- 22) Reda G, Cassin R, **Fattizzo B**, Giannarelli D, Mattiello V, Barcellini W, Cortelezzi A. Chronic lymphocytic leukemia and prognostic models: A bridge between clinical and biological markers. *Am J Hematol*. 2017 Jul;92(7):E135-E137.
- 23) Barcellini W, **Fattizzo B**, Zaninoni A, Valli V, Ferri V, Gianelli U, Cortelezzi A. Clinical evolution of autoimmune cytopenias to

idiopathic cytopenias/dysplasias of uncertain significance (ICUS/IDUS) and bone marrow failure syndromes. *Am J Hematol*. 2017 Mar;92(3):E26-E29.

- 24) Marangon M, Vianelli N, Palandri F, Mazzucconi MG, Santoro C, Barcellini W, **Fattizzo B**, Volpetti S, Lucchini E, Polverelli N, Carpenedo M, Isola M, Fanin R, Zaja F. Rituximab in immune thrombocytopenia: gender, age, and response as predictors of long-term response. *Eur J Haematol*. 2017 Apr;98(4):371-377.
- 25) Fracchiolla NS, Annaloro C, Guidotti F, **Fattizzo B**, Cortelezzi A. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-pdioxin (TCDD) role in hematopoiesis and in hematologic diseases: A critical review. *Toxicology*. 2016 Dec 30;374:60-68.
- 26) Reda G, Cassin R, Fabris S, Ciceri G, **Fattizzo B**, Sciumè M, Orofino N, Gianelli U, Neri A, Cortelezzi A. Biological and molecular characterization of a rare case of cutaneous Richter syndrome. *Hematol Oncol*. 2017 Dec;35(4):869-874.
- 27) **Fattizzo B**, Zaninoni A, Giannotta JA, Binda F, Cortelezzi A, Barcellini W. Reduced 25-OH vitamin D in patients with autoimmune cytopenias, clinical correlations and literature review. *Autoimmun Rev*. 2016 Jul;15(7):770-5.
- 28) Reda G, Orofino N, Cassin R, Sciumè M, **Fattizzo B**, Cortelezzi A. Treating chronic lymphocytic leukemia with obinutuzumab: safety and efficacy considerations. *Expert Opin Drug Saf*. 2016 Jun;15(6):865-73.
- 29) Barcellini W, **Fattizzo B**. Clinical Applications of Hemolytic Markers in the Differential Diagnosis and Management of Hemolytic Anemia. *Dis Markers*. 2015;2015:635670.
- 30) Zaninoni A, Vercellati C, Imperiali FG, Marcello AP, **Fattizzo B**, Fermo E, Bianchi P, Grossi C, Cattaneo A, Cortelezzi A, Zanella A, Barcellini W. Detection of red blood cell antibodies in mitogen-stimulated cultures from patients with hereditary spherocytosis. *Transfusion*. 2015 Dec;55(12):2930-8.
- 31) **Fattizzo B**, Zaninoni A, Consonni D, Zanella A, Gianelli U, Cortelezzi A, Barcellini W. Is chronic neutropenia always a benign disease? Evidences from a 5-year prospective study. *Eur J Intern Med*. 2015 Oct;26(8):611-5.
- 32) Migone De Amicis M, **Fattizzo B**, Poggiali E, Minonzio F, Gianelli U, Cappellini MD. Anemia and splenomegaly: what lies behind? *Intern Emerg Med*. 2015 Sep;10(6):711-4.
- 33) **Fattizzo B**, Zaninoni A, Nesa F, Sciumbata VM, Zanella A, Cortelezzi A, Barcellini W. Lessons from very severe, refractory, and fatal primary autoimmune hemolytic anemias. *Am J Hematol*. 2015 Aug;90(8):E149-51.
- 34) **Fattizzo B**, Radice T, Cattaneo D, Pomati M, Barcellini W, Iurlo A. Three hematologic malignancies in the same patient: chronic lymphocytic leukemia, followed by chronic myeloid leukemia and acute myeloid leukemia. *Clin Lab*. 2014;60(11):1929-32.

- 35) Barcellini W, **Fattizzo B**, Zaninoni A, Radice T, Nichele I, Di Bona E, Lunghi M, Tassinari C, Alfinito F, Ferrari A, Leporace AP, Niscola P, Carpenedo M, Boschetti C, Revelli N, Villa MA, Consonni D, Scaramucci L, De Fabritiis P, Tagariello G, Gaidano G, Rodeghiero F, Cortelezzi A, Zanella A. Clinical heterogeneity and predictors of outcome in primary autoimmune hemolytic anemia: a GIMEMA study of 308 patients. *Blood*. 2014 Nov 6;124(19):2930-6.
- 36) Barcellini W, Imperiali FG, Zaninoni A, Reda G, Consonni D, **Fattizzo B**, Lonati S, Nobili L, Zanella A, Cortelezzi A. Toll-like receptor 4 and 9 expression in B-chronic lymphocytic leukemia: relationship with infections, autoimmunity and disease progression. *Leuk Lymphoma*. 2014 Aug;55(8):1768-73.
- 37) Barcellini W, Iurlo A, Radice T, Imperiali FG, Zaninoni A, **Fattizzo B**, Guidotti F, Bianchi P, Fermo E, Consonni D, Cortelezzi A. Increased prevalence of autoimmune phenomena in myelofibrosis: relationship with clinical and morphological characteristics, and with immunoregulatory cytokine patterns. *Leuk Res*. 2013 Nov;37(11):1509-15
- 38) Barcellini W, Zaja F, Zaninoni A, Imperiali FG, Di Bona E, **Fattizzo B**, Consonni D, Cortelezzi A, Zanella A. Sustained response to low-dose rituximab in idiopathic autoimmune hemolytic anemia. *Eur J Haematol*. 2013 Dec;91(6):546-51.
- 39) Barcellini W, Zaja F, Zaninoni A, Imperiali FG, Battista ML, Di Bona E, **Fattizzo B**, Consonni D, Cortelezzi A, Fanin R, Zanella A. Low-dose rituximab in adult patients with idiopathic autoimmune hemolytic anemia: clinical efficacy and biologic studies. *Blood*. 2012 Apr 19;119(16):3691-7.

Abstract pubblicati su riviste:

1. **Fattizzo B**, Dunlop A, Ireland R, et al. Prognostic and predictive impact of small PNH clones in a large cohort of patients with myelodysplastic syndromes and aplastic anemia: a single center experience. ASH annual meeting San Diego 2018, *Blood* 2018;132:3870.
2. **Fattizzo B**, Pasquale R, Carpenedo M, et al. Clinical and morphologic predictors of outcome in a multicenter cohort of ITP patients treated with thrombopoietin analogues. ASH annual meeting San Diego 2018, *Blood* 2018, 132:3764.
3. **Fattizzo B**, Dunlop A, Ireland R, et al. Clinical significance of PNH clones in 3085 patients with cytopenia: a large single center experience. EHA annual meeting Stoccolma 2018.
4. **Fattizzo B**, Zaninoni A, Pasquale R, et al Prevalence and clinical significance of small PNH clones in patients with primary autoimmune hemolytic anemia. EHA annual meeting Stoccolma 2018.
5. **Fattizzo B**, Benson-Quarm N, Hilla A, et al. Clinical and morphologic predictors of outcome in aplastic anemia patients treated with eltrombopag. EHA annual meeting Stoccolma 2018.

6. **Fattizzo B**, Benson-Quarm N, Hill A, et al. Eltrombopag in a real world cohort of aplastic anemia patients: large retrospective analysis of two UK centers. BSH annual meeting Liverpool 2018, BJH,181,(Suppl. 1), 5-211.
7. **Fattizzo B**, Dunlop A, Ireland R, et al. Prevalence of PNH clones and their clinical and prognostic significance in 3085 patients with cytopenia: a twenty-year single center experience. BSH annual meeting Liverpool 2018, BJH,181,(Suppl. 1), 5-211.
8. Barcellini W, **Fattizzo B**, Zaninoni A, et al. Healthcare resource utilization in autoimmune hemolytic anemia patients: analysis of 190 cases from a single center. ASH annual meeting Atlanta 2017, Blood 2017;130:3370.
9. Rossi G, Paoloni F, **Fattizzo B**, et al. Short course of bortezomib in anemic patients with refractory or relapsed cold agglutinin disease. A phase II prospective study by the GIMEMA group. ASH annual meeting Atlanta 2017, Blood 2017;130:2199.
10. Reda G, Cassin R, Levati G, **Fattizzo B**, et al. Hypogammaglobulinemia in chronic lymphocytic leukemia: a predictor of outcome? ASH annual meeting Atlanta 2017, Blood 2017;130:2997.
11. **Fattizzo B**, Zaninoni A, Gianelli U, et al. Prevalence of bone marrow fibrosis in 47 cases of autoimmune hemolytic anemia patients: clinical and biological relationships. ASH annual meeting Atlanta 2017, Blood 2017; 130:3491.
12. Reda G, Cassin R, Mattiello V, et al. Atrial fibrillation and ibrutinib, a monocentric experience: should cardiological evaluation be a guide in clinical practice? ASH annual meeting Atlanta 2017, Blood 2017; 130:1747.
13. Reda G, **Fattizzo B**, Cassin R, et al. Heminsight to assess patient reported outcomes of patients affected by CLL in daily clinical practice. EHA international meeting Madrid 2017.
14. **Fattizzo B**, Zaninoni A, Giannotta J, et al. Clinical follow-up of 378 patients with autoimmune hemolytic anemia: prognostic impact of hemoglobin levels, autoantibody class, and reticulocytopenia at onset on the relapse risk and outcome. EHA annual meeting Madrid 2017.
15. Reda G, Cassin R, Artoni A, Lecchi A, **Fattizzo B**, et al. Idelalisib Rapidly Improves Platelets Function in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. ASH annual meeting San Diego 2016, Blood 2016; 128:5566.
16. Reda G, Riva M, Cassin R, **Fattizzo B**, et al. Impact of bone marrow fibrosis and early response on outcome after azacitidine therapy in 94 patients with myelodysplastic syndromes, chronic myelomonocytic leukemia, and acute myeloid leukemia. ASH annual meeting San Diego 2016, Blood 2016;128:3187.
17. Barcellini W, Scola E, Lanfranconi S, Grottaroli M, Binda F, **Fattizzo B**, et al. Neuro-psychiatric involvement in paroxysmal nocturnal

hemoglobinuria (PNH). EHA annual meeting Copenhagen 2016.

18. Reda G, Riva M, Cassin R, **Fattizzo B**, et al. Impact of bone marrow fibrosis in response to azacitidine in 94 patients with myelodysplastic syndromes (MDS), chronic myelomonocytic leukemia (CMML), and acute myeloid leukemia (AML). EHA annual meeting Copenhagen 2016.
19. Cassin R, Reda G, Fabris, Orofino N, **Fattizzo B**, et al. Comprehensive Biological and Molecular Characterization of a rare Case of Cutaneous Richter Syndrome. ASH annual meeting Orlando 2015, Blood 2015.126:5281.
20. Reda G, **Fattizzo B**, Cassin R, et al. Secondary malignancies in CLL: a single centre retrospective analysis of 514 cases. ASH annual meeting Orlando 2015, Blood 2015.126:5279
21. **Fattizzo B**, Zaninoni A, Giannotta J, et al. 25-OH vitamin D down-regulates in vitro production of anti-erythrocyte antibodies in autoimmune hemolytic anemia. EHA annual meeting Vienna 2015.
22. **Fattizzo B**, Zaninoni A, Bianchi P, et al. 25-OH vitamin D, vitamin D receptor and immunomodulatory cytokines in patients with autoimmune cytopenias. ASH annual meeting San Francisco 2014, Blood 2014. 124:1346.
23. Barcellini W, **Fattizzo B**, Zaninoni A, et al. Predictors of outcome and response to therapy in primary autoimmune hemolytic anemia: a GIMEMA study of 307 patients. ASH annual meeting San Francisco 2014, Blood 2014.124:1346 .
24. **Fattizzo B**, Zaninoni A, Nesa F, et al. Reduced 25-OH vitamin D levels in patients with autoimmune cytopenias: correlation with haematological parameters and clinical severity. EHA annual meeting Milano 2014.
25. Zaninoni A, Vercellati C, Imperiali FG, Marcello AP, Fermo E, Bianchi P, **Fattizzo B**, et al. Mitogen stimulated direct antiglobulin test in patients with hereditary spherocytosis. EHA annual meeting Milano 2014.
26. Barcellini W, **Fattizzo B**, Radice T, et al. Clinical heterogeneity of autoimmune hemolytic anemia: a 35 years retrospective study of 157 patients. ASH annual meeting New Orleans 2013, Blood 2013. 122:3428.
27. **Fattizzo B**, Radice T, Guidotti F, et al. Chronic idiopathic neutropenia in adults: clinical features in a 4 year prospective study. ASH annual meeting New Orleans 2013. Blood 2013.122:1026.
28. Barcellini W, **Fattizzo B**, Imperiali FG, et al. Reduced expression of TOLL-Like receptor 4 in B-chronic lymphocytic leukemia patients with autoimmune complications. EHA annual meeting Stockholm 2013.
29. Guidotti F, Radice T, Imperiali FG, Zaninoni A, **Fattizzo B**, et al. Increased prevalence of autoimmune phenomena in myelofibrosis: relationship with clinical and morphological characteristics, and with immunoregulatory cytokine patterns. EHA annual meeting Stockholm

2013.

30. **Fattizzo B**, Radice T, Guidotti F, et al. Chronic benign neutropenia in adults: laboratory and clinical parameters of a 6 year follow up. EHA annual meeting Stockholm 2013.
31. Barcellini W, Imperiali FG, Zaninoni A, Reda G, **Fattizzo B**, et al; Expression of TLRs in B-CLL: relationship with disease activity. ASH Annual Meeting Abstracts, Blood 2011.118:4597

Altri Abstract

1. Iurlo A, Radice T, **Fattizzo B**, et al. Thrombotic events in myelofibrosis: relationship with clinical and morphological characteristics, JAK2V617F mutational status and autoimmune phenomena. SIE annual meeting Verona 2013.
2. Radice T, **Fattizzo B**, Pomati M, et al. A case of chronic lymphocytic leukemia developing chronic myeloid leukemia with high platelets and followed by acute myeloid leukemia. SIE annual meeting Verona 2013.
3. Iurlo A, Rapezzi D, Binda F, Cattaneo D, Zaninoni A, **Fattizzo B**, et al. Myelofibrosis and following chronic myeloid leukemia: imatinib and ruxolitinib treatment in two cases. SIE annual meeting Verona 2013.
4. **Fattizzo B**, Radice T, Guidotti F, et al. Chronic idiopathic neutropenia in adults: clinical features in a 4 year prospective study. SIE annual meeting Verona 2013.
5. Barcellini W, Imperiali FG, Zaninoni A, Reda G, **Fattizzo B**, et al. Expression of TLRs in B-CLL: Relationship with disease activity; International Workshop on CLL 2011, Cologne, Germany.
6. Barcellini W, Zaja F, Zaninoni A, Imperiali FG, Battista M, Di Bona E, **Fattizzo B**, et al. Low dose rituximab in idiopathic autoimmune hemolytic anemia. SIE annual meeting Napoli 2011.

Altre pubblicazioni

- 1) **Fattizzo B**. La neutropenia nell'adulto e nel bambino. Inserto cultura. <http://www.invenadisapere.it/insertocultura>
- 2) **Fattizzo B**. Anemia emolitica autoimmune dall'approccio classico ai nuovi farmaci. Editoriale. <http://www.invenadisapere.it/editoriale/nopage/AEA>

Allegati di seguito riportati:

- 1) Frontespizio tesi di laurea
- 2) Frontespizio tesi di Specialità
- 3) Lettera di fine stage c/o King's College Hospital, London, Dec 2017.

Data

19/03/2019

Luogo

MILANO



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

Facoltà di Medicina e Chirurgia

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

RITUXIMAB A BASSA DOSE NELL'ANEMIA
EMOLITICA AUTOIMMUNE: EFFICACIA CLINICA
E STUDI BIOLOGICI

Tesi di Laurea di:

Bruno Fattizzo

Matr. n. 708812

Relatore: Chiar.mo Prof. Agostino Cortelezzi

Correlatore: Dott.ssa Wilma Barcellini

Anno Accademico 2011-2012

1 RIASSUNTO

INTRODUZIONE

L'Anemia emolitica autoimmune (AEA) è una patologia dovuta alla distruzione immunomediata degli eritrociti, caratterizzata da una marcata eterogeneità dal punto di vista clinico, laboratoristico e biologico. La sua classificazione è basata sulle caratteristiche termiche degli autoanticorpi (caldi, freddi e misti) e sulla classe anticorpale (IgG IgA o IgM), mentre la gravità clinica è correlata soprattutto alla rapidità di instaurazione oltre che all'entità dell'anemia. La definizione del tipo di AEA e dell'eventuale associazione con altre patologie è di fondamentale importanza per instaurare il trattamento più idoneo. La terapia standard della AEA da anticorpi caldi prevede l'impiego dei corticosteroidi per via orale o, in casi gravi, parenterale, mentre terapie di seconda linea sono rappresentate dalla splenectomia, dai farmaci citotossici immunosoppressori, e dalle immunoglobuline endovena. Nella AEA da autoanticorpi freddi esistono limitate opzioni terapeutiche e i presidi utilizzati per le forme calde sono solitamente meno efficaci. Recentemente risultati promettenti sono stati ottenuti con i nuovi farmaci biologici, fra cui rituximab, un anticorpo monoclonale diretto contro la molecola CD20 espressa dai linfociti B, responsabili della produzione degli autoanticorpi. Il farmaco, alla dose standard di 375 mg/m² si è dimostrato efficace nel 70-80% delle AEA da autoanticorpi caldi e nel 50-60% delle forme da autoanticorpi freddi. Tuttavia, esiste una grande variabilità nel tempo necessario al raggiungimento della risposta e soprattutto esistono dati limitati sulla durata nel tempo della stessa.

SCOPO DELLA TESI

Partendo dal presupposto che nella AEA la massa di linfociti B da eliminare è minore rispetto alle sindromi linfoproliferative, in questa tesi di laurea si sono valutate l'efficacia e la sicurezza della terapia con rituximab a bassa dose (100 mg endovena a settimana per 4 settimane), circa un settimo della dose convenzionale, in associazione a terapia orale con prednisone (1 mg/Kg/die seguito da rapido scalo della dose). Tale studio è stato condotto distinguendo le AEA da anticorpi caldi e le sindromi da crioagglutinine, nonché le forme di recente diagnosi o recidivate dopo terapia di prima linea.

PAZIENTI E METODI

Sono stati studiati prospetticamente 23 pazienti con AEA primitiva, da autoanticorpi caldi (14 pazienti) o freddi (9 pazienti). Di questi pazienti, 8 rappresentavano casi di recente diagnosi e 15 erano recidivati dopo precedente terapia steroidea. I pazienti sono stati seguiti mensilmente per i primi sei mesi, quindi a cadenza bimestrale fino al completamento di un anno di follow-up. In tutti i tempi sono stati valutati emocromo, indici di emolisi e obiettività clinica. La risposta è stata valutata a 2 mesi (risposta iniziale) e a 6 e 12 mesi (risposta sostenuta) dall'arruolamento ed è stata considerata completa se $Hb \geq 12g/dl$ e parziale se $Hb \geq 10g/dl$ o aumento di almeno $2g/dl$. Le valutazioni immunobiologiche, ovvero il test di Coombs diretto e l'analisi della produzione di autoanticorpi in vitro dopo stimolazione mitogenica (MS-DAT), sono state eseguite al termine delle quattro infusioni di rituximab e a 3, 6 e 12 mesi dall'arruolamento; sui sopranatanti delle colture di MS-DAT sono state dosate citochine Th1 (IFN- γ , TNF- α e IL-12), Th2 (IL-4) e IL-17.

RISULTATI

I risultati di questa tesi di laurea hanno evidenziato come la terapia con rituximab a bassa dose si sia dimostrata efficace nel favorire un aumento significativo dei valori di Hb ($P < 0.0001$ al mese +2 rispetto all'arruolamento) che veniva mantenuto a 6 e 12 mesi dall'infusione. La terapia ha inoltre indotto la progressiva normalizzazione degli indici emolitici (LDH, reticolocitosi assoluta e bilirubina indiretta), con un miglioramento già a 2 mesi dall'arruolamento, sebbene i valori fossero ancora al di sopra dei limiti di riferimento. I parametri ematologici hanno avuto un comportamento differente nelle due classi termiche di AEA: i pazienti con AEA da autoanticorpi caldi hanno mostrato una normalizzazione precoce dei parametri ematologici (100% già al mese +2), che si è confermata anche a 6 e 12 mesi; al contrario i pazienti con sindrome da crioagglutinine hanno avuto una risposta ematologica più lenta: i livelli mediani di Hb hanno raggiunto un massimo di $11,7 g/dl$ a 6 mesi, in presenza di marcatori di emolisi ancora mossi; a 12 mesi dalla terapia i livelli di Hb erano stabili e LDH e bilirubina indiretta avevano raggiunto il range di normalità.

Complessivamente la percentuale di risposta (completa e/o parziale) è stata dell'82,6% al mese +2, del 91,3% al mese +6 e dell'84,2% a un anno. La

sopravvivenza libera da recidive, valutata con il metodo di Kaplan-Meier, è stata 96% a 6 mesi e 86% a 12 mesi dall'arruolamento. Considerando separatamente le forme calde e fredde, si osservavano risposte diverse: nelle prime si è ottenuta una risposta completa in tutti i casi e nell'intero follow-up; nelle forme fredde, invece, le percentuali di risposta sono state inferiori, con una risposta (completa e/o parziale) nel 55,6 % dei casi a due mesi, nel 77,7 % a 6 mesi e nel 66,7 % a un anno di follow-up, con una frequenza di recidiva del 30% a 12 mesi). Analogamente, la sopravvivenza libera da recidive, valutata con il metodo di Kaplan-Meier, è risultata 81% per le AEA calde e 40% per le sindromi da crioagglutinine a 12 mesi dall'arruolamento. L'analisi univariata ha confermato come la risposta correla significativamente con la presenza di una AEA da autoanticorpi caldi; inoltre essa ha dimostrato che la giovane età e un intervallo di tempo minore tra diagnosi e somministrazione di rituximab correlano favorevolmente con la risposta. Infine, non abbiamo evidenziato una correlazione positiva tra risposta e peso corporeo minore, negando l'ipotesi di una somministrazione inadeguata del farmaco a confronto con le dosi convenzionali (calcolata sulla base del peso e dell'altezza dell'individuo).

Al fine di evidenziare quale dei precedenti fattori risultasse maggiormente associato alla risposta abbiamo quindi eseguito un'analisi multivariata, che ha mostrato che le caratteristiche termiche dell'autoanticorpo rappresentano la sola variabile significativamente associata all'ottenimento della risposta.

Un interessante risultato di questa tesi è stato il riscontro di un effetto di "*steroid sparing*" della terapia con rituximab a bassa dose: nei pazienti recidivati dopo sola terapia steroidea, l'analisi statistica ha mostrato dosi medie cumulative di prednisone ridotte del 50% circa dopo terapia con rituximab rispetto al periodo precedente all'arruolamento; la dose media giornaliera di prednisone è risultata anch'essa ridotta (11.7 mg/die versus 17.2 mg/die, $P=0.01$). Inoltre si è riscontrata una diminuzione significativa anche nella durata della terapia steroidea, che passava da valori mediani di 548 giorni (range 30-1459 giorni, 87% del follow-up) prima dell'arruolamento, a 150 giorni (range 58-548 giorni, 56% del follow-up) dopo la terapia con rituximab a bassa dose.

La terapia con rituximab a bassa dose è stata ben tollerata e nessuno dei pazienti arruolati ha manifestato le reazioni legate all'infusione più frequentemente descritte, né complicanze ematologiche o extra-ematologiche; in particolare, non si sono osservati episodi infettivi.

All'arruolamento tutti i pazienti presentavano positività al test di Coombs diretto: 14 per IgG (anemie emolitiche da autoanticorpi caldi) e 9 per frazioni del complemento (anemie emolitiche da autoanticorpi freddi); a un anno dall'infusione di rituximab a bassa dose 2 pazienti su 18 rimasti nello studio (12,5%) sono diventati negativi al test di Coombs diretto. La produzione di anticorpi anti-globuli rossi, valutata con la tecnica del test MS-DAT, è risultata significativamente maggiore nei pazienti rispetto ai controlli all'arruolamento, sia nelle colture stimulate che in quelle non stimulate ($P<0.001$). Al termine delle quattro infusioni di rituximab si è osservata una diminuzione significativa della produzione di autoanticorpi nelle colture sottoposte a stimolazione mitogenica ($P=0.043$), con ulteriore calo al mese +3, +6 e +12. Tale dato trova riscontro nella valutazione dell'effetto di deplezione B-linfocitaria della terapia con rituximab a bassa dose che è stato confermato dall'analisi di 3 pazienti, 2 responsivi e 1 non responsivo alla terapia.

Per quanto riguarda la produzione di citochine Th1, i livelli di TNF- α e IL-12 erano minori nei pazienti rispetto ai controlli all'arruolamento, come osservato in letteratura; successivamente tali citochine hanno mostrato un graduale aumento a 3 e 6 mesi dalla terapia, raggiungendo il range di normalità; tale aumento si è documentato anche per i livelli di IFN- γ che, tuttavia sono rimasti inferiori all'intervallo di normalità. Tra le citochine Th2, i livelli di IL-4, significativamente più alti nei pazienti rispetto ai controlli prima del trattamento, risultavano diminuiti fino a valori normali al mese +3, per poi aumentare nuovamente fino ai valori di partenza al mese +6. In maniera analoga, IL-17 era significativamente maggiore nei pazienti rispetto ai controlli all'arruolamento, come già descritto in altre malattie autoimmuni, e ha mostrato una lieve riduzione a 6 mesi, pur mantenendosi largamente al di sopra del range di normalità.

CONCLUSIONI

L'utilizzo di rituximab alla dose di 100 mg per 4 somministrazioni settimanali, associato ad una terapia steroidea di breve durata, si è dimostrato essere un trattamento sicuro ed efficace. La risposta complessiva ottenuta è stata infatti $>80\%$ in tutti i tempi valutati, in presenza di un miglioramento significativo dei parametri ematologici dei pazienti arruolati (aumento dell'emoglobina e riduzione dei marcatori di emolisi con normalizzazione nella maggioranza dei casi). Tale efficacia si è evidenziata in particolar modo nei casi di anemia emolitica da autoanticorpi caldi

e in quelli di recente diagnosi, rispetto alla sindrome da crioagglutinine o alle forme di lunga durata. La terapia con rituximab a bassa dose ha permesso ai pazienti già recidivati prima dell'arruolamento di ridurre l'assunzione di terapia steroidea sia in termini di dose che di durata. Infine, è emerso l'effetto immunomodulante di rituximab sulla produzione in vitro di autoanticorpi anti-eritrocitari e di citochine Th1, Th2 e Th17, confermando che tale terapia avrebbe ulteriori meccanismi d'azione al di là della deplezione B linfocitaria.

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI MILANO
Facoltà di Medicina e Chirurgia
Scuola di Specializzazione in Ematologia
anno accademico 2016-2017



Clinical and prognostic significance of small paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) clones in patients with myelodysplastic syndromes, aplastic anemia, and autoimmune hemolytic anemia

Relatore:

Chiar.mo Prof. Luca Baldini

Correlatrice:

Dott.ssa Wilma Barcellini

Candidato:

Dott.Bruno Fattizzo, matr. S59355

1. SUMMARY

The presence of PNH clones in bone marrow failure syndromes, including aplastic anemia (AA) and myelodysplastic syndromes (MDS), has been demonstrated by various Authors in retrospective heterogeneous series, and the significance of large PNH clones is well established. Since the last 10 years, a novel cytofluorimetric technique (fluorescent aerolysin, FLAER-based assay) has been developed to detect PNH clones, with a sensitivity of $\geq 0.01\%$ clone size. In this study of 3085 unselected patients, referred during a 20 years period mostly because of cytopenia, macrocytosis, or thrombotic tendency, we found a prevalence of up to 25% of PNH clones, of whom 43% displayed a size smaller than 10% (generally considered the threshold for clinical significance), and 30% smaller than 1%. The occurrence of small and very small clones is therefore not rare and they can be detected even in the context of unusual hematologic and non hematologic conditions. In this view, we also focused on a selected population of 190 autoimmune hemolytic anemia (AIHA) cases and found a prevalence of small PNH clones greater than 30%. MDS and AIHA cases displayed smaller clones than AA and classic hemolytic PNH. These findings enquire about the possible presence of PNH clones in the general population, which has been reported to be as rare as 22 per million individuals. Beyond overt hemolysis typical of classic PNH, a clinical and prognostic significance of these small and very small clones emerged in our study. PNH + cases were younger, more frequently cytopenic, with higher LDH, and with a greater risk of thrombosis. These findings were confirmed in the sub-analysis of MDS, particularly hypoplastic ones, AA, and AIHA cases. More specifically, PNH+MDS mostly displayed small (83%) or very small clones (58%), and in AIHA, median clone size was $<1\%$. In AIHA as well as in PNH, LDH is a known marker of intravascular hemolysis and correlates with increased thrombotic risk [10], although the association with clone size seems to weaken as recent evidences show high thrombotic risk even in non-hemolytic PNH patients (i.e. those with low LDH levels and moderate anemia). Since thrombosis thought to be due to PNH regardless of LDH level, is an indication to commence treatment with eculizumab and a clone size of 10% is usually required to authorize the use of the drug, the demonstration that even small and very small clones may trigger thrombosis, a known determinant of morbidity and mortality, could give some clues to start therapy with complement inhibition or anticoagulation in difficult cases (i.e. in the presence of small clone and other risk factors or mild symptoms). From a therapeutic point of view, we confirm that PNH positivity is a good predictor of response to

immunosuppressive therapy (IST), but also to hematopoietic stem cell transplant (HSCT) in AA cases. Moreover, we report for the first time the association of PNH positivity and better response to IST and to HSCT in MDS cases. Furthermore, we observed a lower relapse rate after the 2nd line of therapy in PNH+AIHA cases compared to PNH- ones, with an association with better response to immune-suppression with rituximab. These findings further stress the link among the presence of a PNH clone and of a prominent autoimmune habitus in these conditions. In our study, similarly to MDS, PNH positivity and IST response was associated with overtly autoimmune AIHA with hypo/normocellular marrow, whereas chronic/refractory dysplastic-like AIHA, with predominant inflammatory hyperplastic fibrotic marrow, less frequently showed a PNH clone and were less keen to respond to immunosuppression with either steroids or rituximab; these cases might in turn benefit from erythropoiesis stimulating agents (e.g. erythropoietin) and androgens. In this setting, the detection and monitoring of a PNH clone in highly hemolyzing AIHA patients might give new hints to advocate for complement inhibition with emerging new drugs.

Finally, we firstly report the impact of PNH positivity on overall survival (OS) of a large unselected population. The pooled analysis showed that the presence of at least 0.01% PNH clone (very small) correlated with 2-fold better survival. Although this was partly due to the higher prevalence of PNH clones in diseases with better prognosis (i.e. AA rather than MDS and AML), PNH positivity retained a significant impact on OS also in multivariable analysis, and the separate analysis for AA and MDS, also confirmed the favorable prognostic role. This impact on survival might again be explained by the prominent autoimmune habitus of MDS and AA patients with PNH clones, showing better response to IST and HSCT. This higher selective pressure of the immune system might at same time favor PNH clone selection/expansion, and exert stronger immune-surveillance on MDS evolution and leukemic progression, that were significantly lower in PNH+ cases in our study.

DEPARTMENT OF
HAEMATOLOGICAL MEDICINE

Tel: 020 3299 5765
Fax: 020 3299 3514
Email: u.otuokon@nhs.net

King's College Hospital
Denmark Hill
London
SE5 9RS

Tel: 020 3299 9000
Fax: 020 3299 3445
www.kch.nhs.uk

21 December 2017

To Whom It May Concern

Clinical Observer Programme Completed
Dr Bruno Fattizzo

This is to confirm that Dr Bruno Fattizzo undertook an observer programme with the Department of Haematological Medicine in King's College Hospital from 15 July 2017 - 22 December 2017.

During this time he attended ward rounds, research meetings, Medical Decision Meetings (MDMs), Multi-Disciplinary Team Meetings (MDTs), outpatient clinics and the weekly academic case reviews/lectures. He also presented in the departmental case of the week. He also attended the National CQUIN meeting in Leeds for the National PNH service.

Dr Fattizzo has also in a wide range of clinical and laboratory projects. One of the retrospective series is currently under review and another will be submitted. He also undertook a large project on the incidence of PNH clones over a 20 year period and this data is currently being analysed.

Bruno had a very good attendance record and has been a helpful, complimentary and enthusiastic colleague is also keen to get the most out of this experience. He has forged good relations with other members of staff. Consequently, it has been a pleasure to have him in the department and we wish him all good success with his continuing future medical endeavours.

Kind Regards

Yours Sincerely



Dr Austin Kulasekararaj
Consultant Haematologist
National PNH Lead

Consultants

Professor G J Mufti
Professor A Pagliuca
Professor R Arya
Professor S Devereux
Professor J Marsh
Professor S Schey
Professor D Rees

Dr S Kassam
Dr M Awogbade
Dr A Kulasekararaj
Dr H de Lavallade
Dr S Height
Dr R M Ireland
Dr R Patel

Dr V Potter
Dr A Mijovic
Dr K Raj
Dr D McLornan
Dr M Kazmi
Dr D Yallopp
Dr P Patten

Dr L Roberts
Dr J Czuprynska
Dr R Benjamin
Dr K Cuthill
Dr A Kuhn