

Azienda Universitaria Ospedaliera "Federico II"
**PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA 2021) PER LA GESTIONE DI PAZIENTI CON
MALATTIE EMORRAGICHE CONGENITE (MEC) SIA IN ROUTINE CHE IN EMERGENZA-URGENZA.**

Matteo Di Minno, Ernesto Cimino, Paolo Conca, Alessandro Di Minno, Giuseppe Castaldo

MODELLO ORGANIZZATIVO DELLA RETE MEC IN CAMPANIA

L'assistenza alle emocoagulopatie emorragiche e trombotiche richiede Centri Specialistici nei quali siano disponibili le competenze mediche specialistiche, le adeguate procedure diagnostiche di laboratorio e strumentali per la gestione clinica delle emocoagulopatie ed il monitoraggio del loro trattamento, nonché un approvvigionamento dei prodotti specifici per la terapia, in particolare per l'emofilia e le altre coagulopatie rare. I Centri specialistici, in accordo alle normative vigenti, hanno anche il compito esclusivo della prescrizione di tali farmaci ad alto costo, secondo modalità precisate, sia per la tipologia del prodotto che la posologia, da un piano terapeutico, specifico per ogni singolo paziente.

In particolare per quanto riguarda le malattie emorragiche congenite (MEC), patologie con codice di esenzione RDG020/RDG030, con la delibera nr. 5102 del 06.08.99 la Giunta Regionale ed il Consiglio regionale della Campania con la legge regionale nr. 18/2000, hanno individuato quattro Centri di riferimento per l'Assistenza ai pazienti Emocoagulopatici così distribuiti:

- Dipartimento Assistenziale di Clinica Medica, Area Funzionale di Medicina Interna, Malattie Emorragiche e Trombotiche, Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II, Napoli, che svolge anche funzioni di Centro di Coordinamento;
- Struttura Complessa di Ematologia, Ospedale S. Giovanni Bosco, ASL Napoli 1, Napoli;
- Dipartimento di Oncoematologia. A.O.R.N. SantobonoPausillipon, Napoli;
- Servizio Immunotrasfusionale, Ospedale di Vallo della Lucania, ASL SA 3.

Nel 2018 è stato istituito un piano di organizzazione dei Presidi di Rete campani (DD n. 198/2018) presso i quali si certificano e si curano delle MEC. Tale Rete è così distribuita:

- AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA "FEDERICO II" Indirizzo: VIA S. PANSINI, 5 - 80131 NAPOLI Med. Certificatore: DI MINNO G. (Tel: 081-7462060 - Fax: 081-7462317 – e-mail: diminno@unina.it)
- AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE "SANTOBONO - PAUSILIPON - ANNUNZIATA" Indirizzo: VIA DELLA CROCE ROSSA, 8 - 80122 NAPOLI Med. Certificatore: SCHIAVULLI (Tel: 081 2205515_081 2205414_fax 081 2205381 e_mail: mischivulli@gmail.com, m.schiavulli@santobonopausilipon.it, mischivulli@pec.it)
- AZIENDA OSPEDALIERA "S. ANNA E S. SEBASTIANO" Indirizzo: VIA F. PALASCIANO - 81100 CASERTA Med. Certificatore: FEMIANO C. (Tel: 0823 232412 0823 232415 0823 232418 0823 232377 - Fax: 0823 232414 – e-mail: medicinainterna@ospedale.caserta.it)
- AZIENDA OSPEDALIERA "S. GIUSEPPE MOSCATI" Indirizzo: CONTRADA AMORETTA - 83100 AVELLINO Med. Certificatore: CANTORE N. (Tel: 0825 203237 - Fax: 0825 203235 e-mail: n.cantore@virgilio.it)
- AZIENDA OSPEDALIERA "G. RUMMO" Indirizzo: VIA PACEVECCHIA, 53 - 82100 BENEVENTO Med. Certificatore: VALLONE R. (Tel: 0824 57254 0824 57252 - Fax: - e_mail: roberto.vallone@ao-rummo.it)

Il Centro presso l'A.O.U. "Federico II" è identificato quale Centro Hub della Rete per la diagnosi e la cura di pazienti con disordini ereditari con codice di esenzione RDG020/RDG030.

Dei Centri di Riferimento Regionale per le Emocoagulopatie identificati dalla Regione Campania nel 1999, i Centri localizzati presso l'ASL NA 1 e presso l'ASL SA di Vallo della Lucania, non essendo riconosciuti per la certificazione di malattie rare, non sono presenti nell'attuale Rete per la cura di pazienti con codice di esenzione RDG020/RDG030. In fase di prima applicazione del presente decreto, allo scopo di andare incontro alle necessità dei pazienti con difetti ereditari della coagulazione (emofilia e MEC) afferenti presso queste due

Sedi, esse vengono inquadrare quali SEDI OPERATIVE A DISTANZA DEL Centro Hub operante presso l'A.O.U. "Federico II. È stato anche stabilito nel DD che le funzioni diagnostico-assistenziali di elevata complessità siano garantite da:

- AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA "FEDERICO II" VIA S. PANSINI, 5 - 80131 NAPOLI (HUB)
- AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE "SANTOBONO - PAUSILIPON - ANNUNZIATA"
Indirizzo: VIA DELLA CROCE ROSSA, 8 - 80122 NAPOLI (SPOKE)
- Servizio Trasfusionale P.O. "San Luca", Vallo della Lucania, ASL Salerno (SEDE OPERATIVA ALLA DISTANZA)
- UOC di Ematologia Ospedale del Mare, ASL NA 1 Centro, Napoli (SEDE OPERATIVA ALLA DISTANZA).

Mentre la prescrizione della profilassi a lungo termine e la terapia di pazienti con MEC nonché l'eventuale "validazione" di piani terapeutici per pazienti campani formulati da Centri localizzati fuori della Regione resta appannaggio dei Centri della Rete operanti presso: l'A.O.U. "Federico II" e presso l'Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale "Santobono-Pausilipon-Annunziata", il CENTRO Hub ha identificato - con i responsabili delle due SEDI OPERATIVE A DISTANZA, le modalità più opportune per garantire la certificazione di malattia e un'omogenea assistenza di pazienti con MEC sull'intero territorio regionale.

Il percorso diagnostico delle MEC parte dal sospetto di malattia emorragica che solitamente è del Medico di Medicina Generale (MMG) o del Pediatra di famiglia. Pertanto, il MMG o il Pediatra debbono sapere dove inviare il paziente per iniziare il percorso diagnostico, ma debbono anche poter ricevere un'informazione adeguata ed attuale su tali malattie, che spesso sono percepite come di competenza soltanto degli esperti nel campo. Invece, la divulgazione delle conoscenze deve coinvolgere i medici di base che svolgono la loro attività in periferia: in pratica, i Centri dove operano gli esperti dovrebbero aprirsi verso la periferia e i sanitari di base richiedere ed accogliere le loro informazioni. Questo diventa possibile se programmi educazionali vengono implementati periodicamente e se si realizza di fatto una "rete" di reciproca collaborazione. Non soltanto i MMG ed i Pediatri di famiglia devono essere coinvolti nell'informazione, ma anche i Medici di Medicina di urgenza, i chirurghi, gli anestesisti ed in generale anche medici di varie branche specialistiche che, per le loro specifiche competenze, possono trovarsi di fronte ad un caso di MEC, magari non ancora diagnosticato. Da quanto detto, risulta la necessità del collegamento sul territorio tra Centri specializzati nella diagnosi, strutture sanitarie non specializzate e servizi territoriali in genere. Tutto ciò prevede la realizzazione di un sistema di "Hub and Spoke" in cui Centro HB interagisca e collabori strettamente con i Centri Spoke mentre offre al territorio assistenza e consulenza per la diagnosi.

La diagnostica delle MEC non può essere effettuata da laboratori generalisti, ma è necessario disporre di laboratori specializzati, in grado di eseguire non solo indagini di livello basale, ma anche test specifici, che siano in grado di condurre alla diagnosi della singola coagulopatia, nonché il dosaggio ed il monitoraggio degli inibitori ed i test genetici essenziali. Ovviamente, ciò presuppone la disponibilità di mezzi tecnici adeguati e di personale tecnico, biologo e medico con alta specializzazione e competenza. Un paziente che ha ricevuto la diagnosi di MEC, deve essere preso in carico dal Centro Emofilia (Hub o Spoke) che identificherà il programma terapeutico per la coagulopatia, assicurandogli, al tempo stesso, una "cura" globale. Ovviamente, il Centro Hub è tenuto a mettere a disposizione di tutti le proprie competenze, in modo che nell'ambito regionale ogni paziente con MEC possa ricevere il trattamento migliore. Quindi, non solo programmi educazionali sul territorio, ma anche collaborazione tra esperti. Inoltre, i medici coinvolti direttamente nell'assistenza dei pazienti con MEC debbono essi stessi fare una continua formazione nel campo specifico, partecipando non solo a convegni ad hoc, ma anche a programmi di ricerca e studi collaborativi con Centri di altre regioni (e nazioni), per uno scambio continuo di idee e di conoscenze.

I Centri Italiani che si dedicano alle MEC sono inseriti in un'associazione scientifica (AICE cioè Associazione Italiana dei Centri Emofilia). L'AICE promuove riunioni, convegni, congressi, nonché, per iniziativa dei medici associati, ricerche cliniche e di laboratorio volte al miglioramento delle conoscenze e dell'approccio terapeutico. Se deve essere assicurata un'assistenza globale al paziente con MEC, è necessario che i Centri Emofilia dedicati si possano giovare della consulenza di altri specialisti che, tuttavia, debbono essere divenuti

esperti anch'essi della gestione dei pazienti con MEC, in modo da costituire una sorta di rete ad hoc. Le consulenze richieste da un Centro Emofilia possono essere individuate in parte nello stesso Centro o nella Struttura ospedaliera o universitaria di cui il Centro fa parte, ovvero anche in altre strutture, dove si possano reperire professionalità adeguate. La rete delle consulenze deve comprendere essenzialmente le seguenti discipline: ortopedia, chirurgia generale e chirurgie specialistiche (ad es. urologia), odontoiatria, otorinolaringoiatria, ginecologia ed ostetricia, cardiologia, infettivologia, radiologia, dermatologia, psicologia. Inoltre, il Centro deve essere in grado di offrire il counseling genetico, nonché un supporto di assistenza sociale, ove necessario. Importante e anche il rapporto dei Centri con l'associazione dei pazienti affetti da MEC. Tutto questo è disponibile presso il Centro di Riferimento e di Coordinamento dell'AOU "Federico II". Tutte queste competenze sono presenti e disponibili presso il CCentro Hub per le MEC.

La collaborazione dei Medici con l'Associazione pazienti è indispensabile per conoscere le esigenze della comunità dei pazienti che altrimenti potrebbero non emergere. In conclusione, dalla diagnosi di MEC, che va eseguita in un Centro Emofilia dove possano essere effettuate tutte le indagini che portino all'accertamento completo della malattia, si passa al programma terapeutico ed alla presa in carico del paziente, che deve essere seguito nel *follow-up* con monitoraggio clinico e di laboratorio della malattia, delle complicanze, degli eventi avversi, delle patologie concomitanti.

CONTATTI COL CENTRO HUB DELLA RETE CAMPANA PER LE MEC (MALATTIE EMORRAGICHE CONGENITE), AOU "FEDERICO II", EDIFICIO 1, VIA S. PANSINI 5, 80131 NAPOLI (CLINICA MEDICA, DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA E CHIRURGIA).

Gruppo di Malattie	MALATTIE EMORRAGICHE CONGENITE (MEC)
Responsabile	Prof. Giovanni Di Minno diminno@unina.it 081.7462060
Patologie	Emofilia A, Emofilia B, deficienza congenita dei fattori della coagulazione, malattia di Von Willebrand, Piastrinopatie congenite, emofilia acquisita, porpora trombotica trombocitopenica.
Popolazione	Adulti e Bambini
Codice esenzione	RDG020-RDG030
Centro HUB (sede)	UOC di Malattie Emorragiche e trombotiche, Dipartimento di medicina Clinica e Chirurgia, AOU "Federico II"
Indirizzo	Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Clinica Medica, Edificio 1, Via S. Pansini 5, 80131 Napoli
Telefono Centralino	081.7462060; 081.7462317
Ambulatori/Laboratori:	081. 7462157/7462317/7464303 (ore 8:00-15 dal lunedì al venerdì)
Contatti:	081. 7462317 (ore 15-17 dal lunedì al venerdì)
Referenti	<u>DMCC</u> : Dott. Paolo Conca, Ernesto Cimino, Ferdinando Cirillo, Matteo Di Minno <u>CEINGE</u> : Prof. Giuseppe Castaldo, Prof. Lucio Pastore, Dott. Alessandro Di Minno
Casa Manager	Dott. Francesco Dell'aquila (3295319118), francesco20101975@libero.it
Segreteria: Sig. E. Irollo	081.7462321 (per appuntamenti ore 9:00-16:00 dal lunedì al venerdì) irollo@unina.it
Amministrazione Sig. M. Mirti	081.7462321 (per appuntamenti ore 9:00-16:00 dal lunedì al venerdì) Mirti.manuela@gmail.com

Sommario	
INTRODUZIONE	7
Quando e come sospettare un disordine emorragico ereditario	7
Anamnesi ed esami di laboratorio	7
<i>Anamnesi emorragica personale e familiare</i>	7
<i>Esami della coagulazione</i>	8
- Test di screening per la valutazione dell'emostasi (I livello):	8
- Test di approfondimento per la valutazione dell'emostasi (II livello):.....	8
- Test di ulteriore approfondimento (III livello):.....	9
Presenza in carico e follow-up	9
PDTA: Parte generale	10
EMOFILIE	10
Inquadramento della malattia	10
Forme cliniche	10
Complicanze	11
Diagnosi	11
Approccio diagnostico generale	11
Criteri diagnostici specifici.....	12
Terapia	12
Terapia sostitutiva	13
<i>Terapia con Desmopressina</i>	15
Insorgenza dell'inibitore	16
Scelta del tipo di concentrato nelle emofilie.....	18
Linee guida ed approccio terapeutico	20
Bibliografia	20
Strategie per migliorare l'efficacia dei trattamenti in pazienti con emofilia	23
Introduzione	23
Prodotti SHL e profilassi antiemorragica nei pazienti con HA: importanza della farmacocinetica (PK) nella valutazione della bioequivalenza.	23
PK di popolazione per ottenere profili farmacocinetici utilizzabili nel singolo paziente.	24
Prodotti SHL e zero sanguinamenti: ulteriori determinanti della variabilità fenotipica.	26
Farmaci a base di FVIII a vita media prolungata (EHL): verso l'obiettivo del sanguinamento zero	27
Prodotti EHL e zero sanguinamenti: determinanti della variabilità fenotipica.	27
Conclusioni.	28
Referenze	28
Terapie non-sostitutive in emofilia: Emicizumab.	33
Generalità	33
Posologia e modo di somministrazione.	33

Avvertenze	34
Referenze	34
MALATTIA DI VON WILLEBRAND E COAGULOPATIE EMORRAGICHE RARE	35
MALATTIA DI VON WILLEBRAND	35
Inquadramento della malattia	35
Diagnosi	35
Approccio diagnostico	35
Criteri diagnostici	36
Test di screening	36
Terapia	37
Terapia con desmopressina	37
Terapia sostitutiva	38
COAGULOPATIE EMORRAGICHE CONGENITE RARE	41
Inquadramento -	41
<i>Difetti congeniti del fibrinogeno (FBN)</i>	42
<i>Carenza congenita del fattore II (FII) o protrombina</i>	42
<i>Carenza congenita del fattore V (FV)</i>	42
<i>Carenza congenita combinata del FV e del FVIII</i>	43
<i>Carenza congenita del fattore VII (FVII)</i>	43
<i>Carenza congenita del fattore X (FX)</i>	43
<i>Carenza congenita del fattore XI (FXI)</i>	43
<i>Carenza congenita del fattore XIII (FXIII) o fattore stabilizzante della fibrina</i>	44
Diagnosi	44
Terapia	44
Referenze	46
Percorsi laboratoristico/diagnostici per le malattie emorragiche congenite: la Malattia di Von Willebrand	47
Gestione del paziente con MEC in emergenza-urgenza	48
(con particolare attenzione ai pazienti con emofilia congenita A e B)	48
MODELLO ORGANIZZATIVO DELLA RETE MEC IN CAMPANIA	48
PROCEDURE PER LA DISPONIBILITA' E TIPOLOGIA DEI FARMACI IN PRONTO SOCCORSO	49
Disponibilità e tipologia	49
Approvvigionamento	49
FASE PRE-OSPEDALIERA	50
Fase di allarme:	50
Assegnazione del codice triage	50
Fase di risposta:	51
<i>Trasporto del paziente</i>	52

FASE OSPEDALIERA	52
Triage	53
Visita	53
Diagnostica	53
Consulto ematologico/internistico	53
Terapia	53
APPENDICI	55
APPENDICE 1	55
Tabella 15.	56
TERAPIA SOSTITUTIVA DELL'EMOFILIA PER EVENTI EMORRAGICI IN EMERGENZA	56
Tabella 16.	56
TERAPIA SOSTITUTIVA "AL BISOGNO" PER L'EMOFILIA "A" E "B" SENZA INIBITORE PER EPISODI INTERCORRENTI	56
Tabella 17.	57
TERAPIA SOSTITUTIVA PER L'EMOFILIA "A" E "B" SENZA INIBITORE IN CASO DI INTERVENTI CHIRURGICI .	57
TERAPIA ANTI EMORRAGICA PER L'EMOFILIA "A" E "B" CON INIBITORE	57
Tabella 19.	59
FARMACI CHE DEVONO ESSERE PRESENTI IN TUTTI I PS*	59
DICHIARAZIONE DI CONSENSO PER LA SOMMINISTRAZIONE IN PRONTO SOCCORSO DI FARMACI PERSONALI PER L'EMOFILIA	61
Tabella 21.	62
Modalità d'intervento e somministrazione dei Fattori Coagulativi	62
Tabella 22.	62
IL DECALOGO DELL'EMERGENZA IN EMOFILIA	62
APPENDICE 2	63
MALATTIA DI VON WILLEBRAND	63
Trattamento degli episodi emorragici	63
Terapia con Desmopressina	63
Terapia sostitutiva	64
DIFETTI EMORRAGICI EREDITARI RARI	64
TRATTAMENTO DELLE PIASTRINOPATIE	65
PREPARAZIONE A INTERVENTI CHIRURGICI E MANOVRE INVASIVE	66
TRATTAMENTI ANTIDOLORIFICI	66
Bibliografia:	66
IMPLEMENTAZIONE DEL PDTA	67
La terapia genica.	67

INTRODUZIONE

Le malattie emorragiche congenite (MEC) sono patologie rare della coagulazione e comprendono le Emofilie, la malattia di Von Willebrand e gli altri difetti coagulativi rari, cioè quelle MEC che hanno una prevalenza nella popolazione generale di gran lunga inferiore alle Emofilie ed alla malattia di Von Willebrand.

Quando e come sospettare un disordine emorragico ereditario

Le condizioni che fanno sospettare la presenza di un disordine ereditario emorragico sono riportate in Linee Guida nazionali ed internazionali, soggette a continua revisione in base alle evidenze emergenti dalla letteratura scientifica:

- storia personale o familiare di manifestazioni emorragiche in uno o più sedi perdurante lungo il corso della vita, non associata a condizioni patologiche acquisite (p. es., epatopatie, nefropatie, traumi, interventi chirurgici) potenzialmente in grado di produrre alterazioni dell'emostasi o propensione al sanguinamento.
- anomalità di uno o più test della coagulazione (tempo di tromboplastina parziale attivata - aPTT, tempo di protrombina - PT, tempo di trombina - TT, dosaggi di singoli fattori) non riferibile a condizioni acquisite potenzialmente in grado di produrre alterazione dei suddetti test (ad es., patologia epatica, neoplastica, presenza di coagulopatia da consumo, anticoagulante lupico, terapia con eparina e/o anticoagulanti orali).
- diagnosi confermata di disordine ereditario emorragico da deficit di singolo fattore della coagulazione o da difetto combinato (disordini riferiti al codice di esenzione RDG020) in uno o più membri della famiglia (ascendenti, discendenti, collaterali).

Anamnesi ed esami di laboratorio

Anamnesi emorragica personale e familiare

- Tipologia delle manifestazioni emorragiche:
 - sede
 - frequenza
 - durata
 - gravità
 - modalità di insorgenza (spontanea o post-traumatica/chirurgica)
 - tempistica di insorgenza (precoce o tardiva)
- Anamnesi ginecologica (menarca, mestruazioni, gravidanze, parti, aborti)
- Eventuali trattamenti emostatici e corrispondente efficacia
- Pregresse trasfusioni di emocomponenti e/o emoderivati
- Interventi chirurgici maggiori e minori ed eventuali complicanze associate
- Età di comparsa delle prime manifestazioni emorragiche
- Presenza di comorbidità
- Assunzione di farmaci
- Per la raccolta della storia emorragica può essere utilmente impiegato il "bleeding score"⁽¹⁾ che offre il
- vantaggio di una valutazione quantitativa e che è stato validato nella malattia di von Willebrand.
- Nel sospetto di malattia di von Willebrand è importante raccogliere l'informazione riguardo al gruppo sanguigno dato che i soggetti di gruppo O hanno livelli di VWF che sono circa il 25% più bassi rispetto a quelli dei soggetti con altri gruppi sanguigni.

La positività dell'anamnesi emorragica personale, non può essere considerato sufficiente in tutti i casi. Infatti, nelle forme gravi i primi sintomi emorragici possono comparire ad età variabile (usualmente nei primi anni di

vita); in molti di questi casi, se vi è già un caso indice identificato nella famiglia, la diagnosi può essere posta precocemente e prima della comparsa di emorragie (alla nascita o in epoca prenatale). La diagnosi può inoltre essere effettuata sulla base del riscontro di alterazioni dei test di screening, alla nascita o comunque prima della comparsa di sintomatologia, anche nei casi sporadici (senza familiarità accertata) affetti da forme gravi di deficit. Nei deficit in forma lieve le emorragie senza causa apparente sono assai rare ed i sintomi emorragici compaiono spesso a seguito di traumi o manovre invasive, con gravità sovente sproporzionata all'entità del trauma o della manovra. Se traumi o interventi chirurgici non si sono verificati, il paziente può essere totalmente asintomatico e la diagnosi essere effettuata in base al riscontro occasionale di alterazioni dei test di screening.

Esami della coagulazione

I test della coagulazione costituiscono la base essenziale per la diagnosi dei disordini ereditari emorragici. Nella maggior parte dei casi il test diagnostico essenziale per la diagnosi corrisponde al dosaggio dell'attività funzionale del singolo fattore della coagulazione carente. L'indicazione per l'esecuzione degli specifici esami della coagulazione va posta in base a:

- presenza di un caso già diagnosticato nella famiglia e/o all'anamnesi familiare,
- alterazioni già note di specifici test di screening,
- tipo di diatesi emorragica riferita.

Livelli ridotti di uno specifico fattore hanno significato diagnostico una volta confermati su un secondo campione di plasma ed una volta escluse le possibili condizioni acquisite che possono determinare tale alterazione. A tale riguardo, si deve considerare che condizioni acquisite comuni quali l'epatopatia o la coagulopatia da consumo determinano livelli ridotti di molteplici fattori della coagulazione. In presenza di sindrome da anticoagulante lupico si riscontra comunemente prolungamento dell'aPTT non corretto dal test di miscela in assenza di storia emorragica.

Il riscontro di aPTT prolungato non corretto dal test di miscela ed in presenza di storia emorragica deve far sospettare la presenza di anticorpi inibitori (comunemente contro il fattore VIII): l'anamnesi familiare e personale, l'età di insorgenza della sintomatologia emorragica e l'eventuale associazione con altre condizioni morbose (malattie linfoproliferative, neoplastiche, autoimmuni) o l'insorgenza durante gravidanza o post-partum consentono di distinguere gli inibitori che possono complicare l'emofilia congenita (allo-anticorpi) dagli inibitori che causano le sindromi emofiliche acquisite (auto-anticorpi).

- Test di screening per la valutazione dell'emostasi (I livello):

- tempo di emorragia (TE) secondo Ivy e/o sistema-PFA100 o 200 (l'esecuzione del TE deve essere valutata caso per caso; il sistema PFA è da preferire per la maggiore accuratezza)
- conteggio delle piastrine (in EDTA e citrato, per differenziare le pseudo-piastrinopenie)
- PT, aPTT

- Test di approfondimento per la valutazione dell'emostasi (II livello):

- Tempo di trombina (TT) e tempo di reptilase
- Test di miscela aPTT, PT e TT
- Attività funzionale dei singoli fattori: fattore II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII
- VWF (antigene - VWF:Ag; attività di cofattore ristocetinico - VWF:RCo)
- Dosaggio del fattore XIII (funzionale e immunologico)
- Dosaggio del fibrinogeno (funzionale e immunologico)
- Studio della fibrinolisi, Dosaggio dell'antiplasmina
- Studio della funzione piastrinica (induzione da adenosindifosfato (ADP), collagene, adrenalina, acido-arachidonico, ristocetina, endoperossido, TRAP)
- Identificazione e titolazione di inibitori specifici dei fattori della coagulazione.

- Prima di eseguire gli esami della coagulazione bisogna indagare sempre eventuali precedenti trattamenti con agenti emostatici (emocomponenti, emoderivati, fattori della coagulazione ricombinanti, farmaci antifibrinolitici), con antiinfiammatori (acido acetil-salicilico) o con anticoagulanti (eparina, dicumarolici o anticoagulanti orali diretti) che, se recentemente somministrati, possono influenzare l'esito dei test.
- Alcuni esami della coagulazione possono inoltre essere influenzati dallo stato di gravidanza.
- Evitare, se possibile, l'esecuzione degli esami durante malattie intercorrenti acute.
- Preferire laboratori specialistici; confermare sempre la diagnosi su un secondo prelievo.
- Nel caso si identifichi un disordine emorragico ereditario, riferire il paziente presso un Centro specialistico per ulteriore approfondimento diagnostico.

- Test di ulteriore approfondimento (III livello):

- caratterizzazione di eventuali sottotipi del difetto emostatico
- analisi molecolare. L'indagine molecolare è essenziale per identificare le portatrici di Emofilia e/o i portatori di difetti a trasmissione autosomica e con test della coagulazione dubbi o borderline.

Lo studio dei familiari consanguinei va eseguito in regime di esenzione nel sospetto di malattia rara.

L'opportunità di effettuare l'indagine genetica in tali casi è da discutere e da condividere nell'ambito della consulenza genetica, includendola tra le prestazioni da eseguire in regime di esenzione (codice R99) nel caso in cui sia ritenuta necessaria/utile, previo rilascio di consenso informato scritto.

Presa in carico e follow-up

Una volta completato l'iter diagnostico, il paziente affetto da MEC deve essere preso in carico dal Centro di riferimento. Vanno date indicazioni terapeutiche (con piano terapeutico, se necessario). La presa in carico deve comprendere un approccio globale al paziente, (adulto o bambino), che tenga conto del grado di gravità della malattia emorragica, ma anche di eventuali patologie concomitanti e di possibili complicanze legate alla malattia di base (ad esempio, insorgenza dell'artropatia) e/o ai trattamenti effettuati. Durante il follow-up, dovranno essere eseguite visite di controllo, almeno annuali nei casi lievi, o più frequenti nei casi gravi e/o con complicanze. L'elenco degli esami essenziali da eseguire durante il follow-up è:

- dosaggio del fattore carente, ricerca e monitoraggio dell'inibitore, funzionalità epatica e renale,
- specie nei pazienti più anziani, indagini per eventuali infezioni (epatiti, infezione da HIV) contratte in seguito a contatto con prodotti derivati dal plasma.
- La ricerca dell'insorgenza dell'inibitore deve essere molto accurata nel bambino affetto da Emofilia grave o moderata e deve iniziare dopo la prima infusione del fattore carente. Nelle prime 20 giornate di esposizione, va effettuata due volte la settimana (p.es. lunedì e giovedì), poi almeno una volta la settimana, fino alla cinquantesima giornata di esposizione. Successivamente, ogni tre mesi, fino ad arrivare ad un monitoraggio ogni 6-12 mesi.
- In ogni caso, l'inibitore va testato sempre quando vi sia il sospetto clinico o quando il paziente debba essere sottoposto ad un intervento chirurgico. Il monitoraggio dell'inibitore va eseguito periodicamente anche nei pazienti emofilici lievi, che siano stati trasfusi con il fattore carente.
- Esami radiologici (ecografia, TC, RMN), cardiovascolari (ECG, doppler dei tronchi sopra-aortici, ecocardiogramma) e dello stato della chiostra dentale (igiene dentale). Questi ultimi, nonché la periodica valutazione della prostata va eseguita specie negli emofilici più anziani.

L'approccio globale del paziente con MEC deve coinvolgere una rete di specialisti esperti quali: ortopedico, fisiatra, radiologo, cardiologo, neurologo, ginecologo/ostetrico, odontoiatra, otorinolaringoiatra, dermatologo, chirurgo generale, epatologo/gastroenterologo, infettivologo, consulente psico-sociale, consulente genetista. La consulenza genetica deve essere rivolta non solo al paziente, ma anche ai suoi familiari.

PDTA: Parte generale

(Questo PDTA, elaborato nel 2014 dai dott. Antonio Coppola, Ernesto Cimino e Matteo Di Minno, in collaborazione con la Direzione Sanitaria Aziendale dell'AOU come aggiornamento del PDTA aziendale 2007, ha tenuto conto del PDTA 2013 elaborato per la Regione Lazio dai Proff. Maria Gabriella Mazzucconi, Cristina Santoro, Raimondo De Cristofaro e Matteo Luciani. **Esso è ancora funzionalmente valido ed operativo in questa AOU.**)

EMOFILIE

Inquadramento della malattia

Le Emofilie A e B sono dovute alla carenza ereditaria dei Fattori VIII (FVIII) o IX (FIX) della coagulazione, rispettivamente. Si caratterizzano da un punto di vista clinico per l'insorgenza di emorragie spontanee o causate da traumi minori. L'emofilia A e l'emofilia B vengono trasmesse come carattere recessivo legato all'X e sono dovute alle mutazioni dei geni F8 e F9 che codificano per il fattore VIII e IX della coagulazione. Si tratta quindi di malattie ad ereditarietà diagenica. I geni responsabili della sintesi dei fattori VIII e IX sono situati sul cromosoma X; se mutati, generano il carattere recessivo "X-linked" (ovvero legato al cromosoma X) responsabile dell'Emofilia A o B. Essendo una patologia X-linked, l'emofilia colpisce prevalentemente i maschi, anche se è riportata la presenza di sintomi nelle femmine portatrici di Emofilia. L'incidenza delle due forme di Emofilia è di 1:5.000 e di 1:30.000 nati maschi per il tipo A e per il tipo B, rispettivamente. Le due forme non sono clinicamente sovrapponibili (l'emofilia B è di solito meno grave dal punto di vista sintomatologico). Sebbene siano disordini ereditari, circa 1/3 dei casi sono causati da una mutazione spontanea. L'incidenza è di circa un caso ogni 10.000 nascite. La World Federation of Hemophilia (WFH) ha stimato un numero complessivo di pazienti affetti da emofilia nel mondo pari a circa 400.000, di cui solo un terzo diagnosticato. La forma più comune di emofilia è l'emofilia A, che comprende l'80%–85% dei casi di emofilia. L'emofilia B è molto più rara, verificandosi in circa 1 caso ogni 50.000 nati. L'emofilia è una malattia complessa e insidiosa che, se non curata, può compromettere la qualità di vita di chi ne è colpito, provocare serie conseguenze ed essere anche causa di morte. L'attività del FVIII (FVIII:C) o del FIX (FIX:C) in soggetti sani può variare notevolmente (dal 50% al 150%): la media dell'attività di un pool di plasma ottenuti da soggetti sani è considerata pari al 100%; una riduzione di questi valori al di sotto del 50% conduce invece alle manifestazioni della patologia. In rapporto all'entità della carenza del fattore, si distinguono forme gravi (fattore carente <1%), moderate (fattore carente >1% e <5%) e lievi (fattore carente >5% e <40%). In Italia, come già riportato dal Rapporto dell'Istituto Superiore di Sanità (*Istisan 10/31, 2008*) nell'Emofilia A le forme gravi rappresentano il 50%, le moderate il 14% e le lievi il 36%. Per quanto riguarda l'Emofilia B, le forme gravi sono il 40%, le moderate il 22% e le lievi il 38%.

Forme cliniche

- **Emofilia grave** (FVIII:C o FIX:C < 1%): i soggetti affetti sono di norma diagnosticati durante i primi due anni di vita a seguito di sanguinamenti spontanei o ematomi anche per traumi minori. Questi pazienti possono andare incontro a sanguinamenti ripetuti, anche articolari spontanei o ad ematomi muscolari profondi, o a sanguinamenti prolungati a seguito di ferite minori, chirurgia o estrazioni dentarie.
- **Emofilia moderata** (FVIII:C o FIX:C compreso tra l'1% e il 5%): i pazienti affetti presentano solo raramente sanguinamenti spontanei. Possono manifestare uno stillicidio ritardato e prolungato dopo traumi di entità modesta e manovre chirurgiche. Presentano però spesso artropatia evolutiva.
- **Emofilia lieve** (FVIII:C o FIX:C compreso tra il 6% e il 49%). Gli individui affetti di solito non sviluppano sanguinamenti spontanei. Sono a rischio di sviluppare sanguinamenti anomali durante (o dopo) interventi chirurgici o estrazioni dentarie. Sono spesso diagnosticati in età avanzata.

La sintomatologia emorragica è quindi correlata all'entità del difetto. È possibile, tuttavia, un quadro sintomatologico grave in pazienti con Emofilia moderata o, viceversa, un quadro sintomatologico moderato in pazienti affetti da Emofilia grave.

Complicanze

Le complicanze più importanti dell'emofilia sono costituite dalla comparsa di sanguinamenti all'interno delle articolazioni (emartri), dei muscoli (ematomi), nel sistema nervoso centrale (in particolare intracraniche) e in altri organi interni.

Emartri ed ematomi muscolari sono i sintomi più caratteristici delle Emofilie, in particolar modo nelle forme gravi o moderate con fenotipo grave. Essi possono essere "spontanei" o realizzarsi in seguito a traumi, anche di lieve entità. Gli emartri rappresentano il 75% dei fenomeni emorragici dell'emofilico e si manifestano fin dalla prima infanzia, quando il bambino comincia a gattonare e a camminare. Sono coinvolte soprattutto le ginocchia, i gomiti e le caviglie, con la comparsa di dolore, gonfiore impotenza funzionale e talvolta febricola. Le complicanze legate alla patologia sono peggiori a seguito di eventi emorragici ripetuti o non correttamente trattati. Infatti, con emorragie intra-articolari ripetute si creano depositi di emosiderina che accumulandosi inducono infiammazione e ipertrofia della sinovia. Questo a sua volta favorisce l'insorgenza di eventi emorragici. Inoltre, la reiterazione degli episodi emorragici determina alterazioni nel metabolismo cartilagineo, con distruzione della cartilagine ed erosione ossea, innescando un circolo vizioso di distruzione ed infiammazione. Se non prevenuto e trattato tempestivamente e adeguatamente, questo fenomeno può portare ad artropatia e a precoci deformazioni a livello delle grandi articolazioni, essenzialmente gomiti, ginocchia, caviglie (denominate anche articolazioni "bersaglio") e a perdita della mobilità articolare (anchilosi) con dolore cronico e disabilità ingravescente, e con necessità di ripetuti interventi ortopedici fino alla protesizzazione.

Tutti gli apparati od organi possono essere sede di sanguinamento. I sanguinamenti all'interno del tessuto osseo e i grandi accumuli di sangue nei tessuti molli sono conseguenze importanti della malattia, e possono causare alterazioni ossee, muscolari e nervose (cisti emofiliche o pseudotumor) invalidanti. Le emorragie del sistema nervoso centrale e periferico, le emorragie gastrointestinali e quelle degli organi interni quali rene, fegato, polmone possono essere fatali o mettere gravemente in pericolo la vita. Le emorragie cutanee superficiali, quali petecchie ed ecchimosi, non sono tipiche delle Emofilie. Altri segni di malattia comprendono perdita di sangue dal naso (epistassi), emissione di sangue dai polmoni con la tosse (emottisi) e perdita di sangue con le urine (ematuria). Le emorragie all'interno del cranio o in altri siti neurologici (midollo spinale) possono causare morte o, conseguentemente alla compressione del tessuto nervoso, gravi turbe della motilità e della sensibilità.

Diagnosi

Approccio diagnostico generale

L'approccio diagnostico alle Emofilie è clinico/laboratoristico. Si avvale di un'accurata anamnesi familiare e personale volta a valutare la presenza di sintomi emorragici spontanei o provocati in seguito a traumi, interventi chirurgici, manovre invasive. La diagnosi delle forme gravi avviene solitamente durante il primo anno di vita. In questi casi, la conferma della diagnosi di Emofilia si basa sui test della coagulazione del sangue che rivelano un allungamento del tempo di tromboplastina parziale attivato (aPTT) ed è confermata dal dosaggio del fattore VIII e IX. Quando non vi sia invece una storia familiare e non sia prevista, quindi, la nascita di un bambino emofilico, al momento del parto e particolarmente in caso di distocia, si possono verificare emorragie nel neonato emofilico, soprattutto a livello cranico (cefalo ematoma, emorragia cerebrale). Inoltre, quando il bambino inizia a gattonare si possono presentare i primi ematomi sottocutanei e i primi emartri a livello delle ginocchia, mentre quando il bambino comincia a deambulare saranno colpite maggiormente le articolazioni delle caviglie. La diagnosi delle forme lievi avviene successivamente, anche in età adulta, poiché i pazienti possono rimanere asintomatici fino a che non subiscono un intervento chirurgico, una manovra invasiva o un trauma di rilievo. Le forme moderate hanno caratteristiche intermedie tra le gravi e le lievi e pertanto la diagnosi può essere più o meno precoce o tardiva.

Criteri diagnostici specifici

La diagnosi di Emofilia, quando si abbia il sospetto clinico o si agisca nell'ambito di uno studio familiare, si basa su dati di laboratorio. Tra gli esami di screening coagulativo (tempo di Protrombina - PT, tempo di Tromboplastina Parziale attivata - aPTT e dosaggio del fibrinogeno) nelle emofilie risulterà prolungato in maniera isolata l'aPTT. Se l'allungamento dell'aPTT non è dovuto ad altre cause (ad esempio la presenza di un "lupus anticoagulant") e la prova di correzione con plasma normale di riferimento da esito positivo, si avvia il dosaggio biologico di quei fattori coagulativi che possono essere ridotti o assenti se si riscontra un aPTT isolato prolungato (fattori XII, XI, IX, VIII). Un deficit di FVIII o di FIX permette la diagnosi di Emofilia A o B, rispettivamente. Tuttavia, se non ci troviamo di fronte ad una storia familiare sicura di Emofilia A, sarà opportuno eseguire anche il dosaggio dell'antigene correlato al Fattore Von Willebrand (VWF:Ag), per escludere la diagnosi di malattia di Von Willebrand (vedi poi). Una volta eseguita la diagnosi di laboratorio e tipizzato il fenotipo del paziente (grave, moderato o lieve), può essere avviata anche la ricerca della mutazione genetica alla base della malattia. Ciò è particolarmente importante per le forme gravi e moderate, non solo per la valutazione di eventuali significati prognostici sul decorso della patologia, ma anche ai fini di uno studio familiare per la ricerca delle portatrici (e per la individuazione dei soggetti a rischio di sviluppare inibitori e di rispondere peggio ad una immuno-tolleranza, vedi poi). Il gene del FVIII si trova all'estremo distale del braccio lungo del cromosoma X (Xq28), e costituito da 186kb, 26 esoni e codifica per una proteina di 2332 aminoacidi. Per tutti i tipi di Emofilia A, le mutazioni che si riscontrano possono essere caratterizzate da: inversione dell'Introne 22 (~40%), inversione dell'Introne 1 (~1%), mutazioni puntiformi (~50%), piccole delezioni/inserzioni (~10%), grandi delezioni (~3%), mutazioni dei siti di splicing (~3%).(1) Da uno studio volto a valutare la percentuale di distribuzione delle differenti mutazioni nella popolazione di emofilici A italiani, risultano differenze sostanziali per quanto riguarda i difetti molecolari tra i diversi fenotipi, come descritto nella tabella 1 (3). Il gene del FIX si trova sulla parte terminale del cromosoma X ed è costituito da 34kb. Per tutti i tipi di Emofilia B, le mutazioni che si riscontrano possono essere di tipo missense, nonsense, di splicing, ovvero grandi delezioni, piccole delezioni/inserzioni, duplicazioni e riarrangiamenti complessi, oppure possono riguardare la regione del promotore. Le più frequenti sono le mutazioni missense, nonsense e le piccole delezioni/inserzioni. La diagnosi molecolare con identificazione della mutazione del gene del fattore VIII/IX è raccomandata in tutti i maschi affetti da Emofilia A/B grave o moderata.

Nelle donne con storia familiare di emofilia grave/moderata, lo studio molecolare è indicato allo scopo di determinare lo stato di portatrice. Infatti, diversi gradi di Lyonizzazione possono marcatamente influenzare i livelli plasmatici di fattore VIII/IX rendendo impossibile l'identificazione delle portatrici in caso si riscontrino livelli di fattore VIII/IX normali. La diagnosi genetica di portatrice è pertanto indicata in tutte le donne quando viene diagnosticato un nuovo caso sporadico di emofilia grave/moderata, o in presenza di storia familiare positiva per emofilia grave/moderata. La consulenza genetica e la diagnosi di portatrice non sono tuttavia indicate in donne in età < 15 anni proprio allo scopo di consentire loro di esprimere un ragionato consenso informato.

Terapia

In passato la mediana dell'aspettativa di vita per gli individui con emofilia A grave era di trentuno anni (e tale rimane nei paesi in via di sviluppo). Nei paesi sviluppati i trattamenti sostitutivi disponibili permettono di normalizzare l'aspettativa di vita e di ridurre le artropatie croniche sia in bambini che in adulti affetti da emofilia A. Per quanto riguarda le cause di morte, la più frequente tra questi pazienti è l'emorragia intracranica. La più importante complicanza del trattamento sostitutivo è rappresentata dalla comparsa di anticorpi neutralizzanti (inibitori) diretti contro il fattore esogeno iniettato per controllare i sanguinamenti che può rendere impossibile il trattamento stesso.

Terapia sostitutiva

Il trattamento elettivo dell'Emofilia è costituito dalla terapia sostitutiva, cioè dalla somministrazione endovenosa del fattore carente specifico, ottenuto per derivazione plasmatica o tramite la tecnica del DNA ricombinante. Tale trattamento consente di prevenire molte ma non tutte le complicanze dell'emofilia, rendendo comunque la prognosi *quoad vitam* molto più favorevole. La terapia sostitutiva può essere somministrata "al bisogno" o "in profilassi". Per terapia "al bisogno" si intende il trattamento con infusione del fattore carente in concomitanza di un evento emorragico o di un evento traumatico ritenuto causa potenziale di un fenomeno emorragico conseguente. Per trattamento "in profilassi", si intende un trattamento preventivo con somministrazione del fattore carente, atto a scongiurare o prevenire un sanguinamento. Lo scopo della profilassi è il mantenimento di sufficienti livelli di FVIII o FIX tali da prevenire gli episodi emorragici, soprattutto articolari, e le loro conseguenze destruenti. Allo stato, l'artropatia è la maggiore causa di morbidità nell'Emofilia: nelle forme gravi di Emofilia (A o B) i pazienti vanno incontro ad una media di 20-30 emartri all'anno, mentre, in quelle moderate, gli emartri sono in un anno molto rari o addirittura assenti. Tuttavia, come già chiarito, anche pochi emartri ricorrenti nella stessa articolazione, la trasformano in una articolazione *target*, cioè essa diventa particolarmente suscettibile ad ulteriori sanguinamenti, e viene così favorito l'instaurarsi dell'artropatia. La profilassi, mediante l'infusione periodica e regolare del fattore carente, trasforma l'Emofilia grave in moderata, riducendo di fatto o azzerando l'insorgenza di emorragie intra-articolari. Ad oggi la profilassi iniziata precocemente nel bambino affetto da Emofilia è considerata il *Gold Standard* del trattamento, come dimostrato da studi randomizzati eseguiti in bambini affetti da Emofilia A grave (6,7). Nel passaggio dall'adolescenza all'età adulta la profilassi può essere efficacemente portata avanti a lungo termine, anche se personalizzata, tenendo conto delle esigenze del paziente e del suo stile di vita, ma anche rivalutandone periodicamente la tendenza emorragica. Si distinguono vari tipi di profilassi:

1) Profilassi episodica o limitata nel tempo, per:¹

- manovre invasive
- interventi chirurgici
- fisioterapia
- prevenzione di emartri in articolazioni *target** (solitamente a cicli)
- necessità di terapia anticoagulante e/o antiaggregante**

2) Profilassi a lungo termine dall'infanzia all'età adulta

- Lo scopo principale della profilassi a lungo termine è la prevenzione del danno articolare e quindi dell'invalidità del paziente. Si distingue in: primaria o secondaria.

a. Profilassi primaria:

è instaurata prima del verificarsi del danno articolare e si pratica con infusioni regolari del fattore in maniera continua (per oltre 45 settimane/anno) ed è definita a lungo termine (o *long-term*).

b. Profilassi secondaria:

è instaurata dopo evidenza di danno articolare o insorgenza di gravi eventi emorragici (es.

¹ * Esistono diverse definizioni di articolazione *target*: dall'European Paediatric Network for Haemophilia Management (PEDNET) viene definita articolazione *target* quella in cui si siano manifestati 3 o più sanguinamenti in un periodo di 6 mesi; secondo la definizione del "Canadian Consensus", quella in cui si siano verificati 3 o più sanguinamenti in un periodo di 3 mesi consecutivi; secondo il Center for Disease Control-Universal Data Collection (CDC-UDC), quella in cui si siano verificati 4 o più sanguinamenti durante un periodo di 6 mesi.

**In alcuni casi può essere necessario eseguire una profilassi a lungo termine in associazione ad una terapia anticoagulante o antiaggregante che deve essere proseguita per lungo tempo o indefinitamente (es. pazienti con fibrillazione atriale cronica, portatori di stents o protesi valvolari, ecc.)

emorragia intracranica). Può essere a breve termine (*short-term*) o a lungo termine (*longterm*). La profilassi secondaria in emofilici gravi adulti si è dimostrata efficace nel ridurre l'incidenza di ematridi e di altri eventi emorragici, nel migliorare la qualità di vita e nel consentire un'attività lavorativa più regolare (8, 9).

Nelle tabelle 1 e 2 sono riportate le caratteristiche dei vari tipi di profilassi (4,5).

Tabella 1. Definizione di profilassi da PEDNET (4)

Tipo di terapia	Definizione
Profilassi primaria A	Trattamento regolare e continuo iniziato dopo il primo sanguinamento intra-articolare e ad una età inferiore ai due anni
Profilassi primaria B	Trattamento regolare e continuo iniziato ad un'età inferiore ai 2 anni senza un sanguinamento intra-articolare precedente
Profilassi secondaria A	Trattamento regolare e continuo (<i>long-term</i>) iniziato dopo due o più emorragie intra-articolari o ad un'età superiore ai due anni
Profilassi secondaria B	Trattamento regolare intermittente (<i>short-term</i>), a causa di frequenti sanguinamenti

Tabella 2. Definizione dei diversi protocolli di profilassi (5)

Protocollo	Definizione
Profilassi primaria	Trattamento continuativo*, regolare, iniziato in assenza di malattia articolare osteo-cartilaginea, valutata attraverso l'esame fisico e/o da tecniche di imaging, ed iniziata prima del secondo sanguinamento articolare a livello di una delle grandi articolazioni (caviglie, ginocchia, anche, gomiti, e spalle) e prima dei tre anni di età
Profilassi secondaria	Trattamento continuativo*, regolare iniziato dopo due sanguinamenti a livello di una delle grandi articolazioni (caviglie, ginocchia, anche, gomiti, e spalle), e prima dell'insorgenza di una malattia articolare documentata dall'esame fisico e da tecniche di imaging
Profilassi terziaria	Trattamento continuativo*, regolare iniziato dopo l'insorgenza di malattia articolare documentata dall'esame fisico e da radiografie
Profilassi intermittente	Trattamento somministrato per prevenire sanguinamenti per un periodo che non superi le 45 settimane/anno

**Continuativo: è definito l'intento di trattare per 52 settimane/anno e di ricevere infusioni ad una predefinita frequenza per almeno 45 settimane (85%) nell'anno in considerazione.*

Tabella 3. Esempi di terapia sostitutiva per episodi intercorrenti con concentrato del fattore carente "è (dosi espresse in unità internazionali/kg)

Episodio emorragico	Dose FVIII (UI/kg)	Dose FIX (UI/kg)
Ematroido o ematoma di lieve/media entità	15-30	20-40
-Ematroido o ematoma grave -Sanguinamento esterno con anemizzazione -Trauma accidentale di media gravità	30-50	40-60
-Trauma cranico -Emorragia cerebrale -Profilassi emostatica pre-chirurgica	50-100	50-100

Tabella 4. Esempi di terapia sostitutiva in profilassi con concentrato del fattore carente per manovre invasive/interventi chirurgici (dosi espresse in unità internazionali/kg)

ESTRAZIONE DENTARIA (CHIRURGIA MINORE)	INTERVENTO CHIRURGICO MAGGIORE
50-60 UI/kg: 1 h prima e a 12-24-48 h dopo la prima dose	-100 UI/kg 1h pre-intervento e 50 UI/kg a 12-24-36-48-60-72h dalla prima dose nel post-intervento -quindi ~50 →30 UI/kg ogni 12 ore fino all'8a giornata postoperatoria, a seconda della situazione clinica

L'emivita del FVIII trasfuso è di 8-12 h, mentre quella del FIX è di 18-24 h. Per ogni UI/kg di FVIII trasfuso, si prevede una resa di 2U/dl, mentre per ogni UI/kg di FIX, la resa prevista è 1U/dl. La copertura emostatica successiva all'intervento chirurgico deve essere mantenuta per 7-15 giorni con dosaggi di FVIII o FIX tali da assicurare livelli plasmatici tra l'80 e il 100% nelle prime 72 ore e del 40-50% successivamente. È buona norma eseguire controlli seriati dei parametri coagulativi durante il periodo post-operatorio, con il monitoraggio dell'attività del fattore trasfuso. Inoltre, prima di un intervento programmato, è necessario rivalutare il paziente, specie se affetto da Emofilia grave o moderata, per la presenza di inibitore (vedi oltre). Nella tabella seguente sono riportati i dosaggi dei fattori trasfusi e le frequenze della profilassi primaria e secondaria (10).

Tabella 5. Regimi di profilassi primaria e secondaria a lungo termine (10)

Profilassi a dosi intermedie (<i>Utrecht protocol</i>) per la prevenzione degli ematriti intercorrenti	Profilassi ad alte dosi (<i>Malmö protocol</i>) per ottenere livelli pre-infusione del fattore >1%
Emofilia A	
15-30 UI/kg 2-3volte/settimana	25-40 UI/kg 3 volte/settimana
Emofilia B	
30-50 UI/kg 1-2volte/settimana	30-50 UI/kg 2volte/settimana

La profilassi ad alte dosi è prevalente nei Centri Emofilia scandinavi, mentre nel resto dell'Europa, negli USA e in Canada è maggiormente in uso quella a dosi intermedie.

Profilassi "long-term" "escalating-dose"

Secondo il "modello canadese" questo tipo di profilassi si inizia con 50 UI/kg/settimana. Se si verificano tre o più ematriti in una singola articolazione o 4 emorragie in tessuti molli e/o in varie articolazioni entro i 3 mesi successivi o 5 o più episodi emorragici in qualsiasi articolazione ed in qualsiasi intervallo di tempo, si passa al dosaggio di 30UI/kg 2 volte/settimana. Se si verificano ancora eventi emorragici clinicamente evidenti, si aumenta il dosaggio a 25 UI/kg/ a giorni alterni (11,12). In sintesi, la profilassi primaria e secondaria "long-term" ha lo scopo di ridurre in maniera significativa o di azzerare la comparsa di ematriti "spontanei". Se la profilassi è efficace, nel bambino, il numero medio degli ematriti/anno dovrebbe tendere a zero; nell'adulto, non dovrebbe essere superiore ad una media di 3-4/ anno.

Terapia con Desmopressina

Nei pazienti affetti da Emofilia A lieve, il trattamento alternativo alla terapia sostitutiva con il fattore carente è costituito dalla terapia con Desmopressina (DDAVP: 1-desamino-8-D-arginin vasopressina), analogo sintetico

dell'ormone vasopressina. Essa determina incremento transitorio dei livelli plasmatici del FVIII coagulante (FVIII:C), del VWF e dell'attivatore tissutale del plasminogeno (tPA). Ha scarso effetto pressorio, ma attività antidiuretica prolungata (6-24h). La DDAVP induce secrezione del VWF dalle cellule endoteliali per escitosi dai corpi di Weibel-Palade. Non è chiaro se il meccanismo del rilascio del FVIII sia analogo a quello del VWF, ovvero se si determini un effetto indiretto mediato dalla secrezione del VWF, che fornisce più siti disponibili al legame con FVIII. La DDAVP è in grado, pertanto, di incrementare i livelli plasmatici di entrambi, proteggendo il FVIII da una rapida proteolisi. È efficace, ha basso costo, non comporta rischio di infezioni virali. La dose singola è pari a 0,3µg/kg: e somministrabile per infusione venosa (diluata in 50cc di soluzione salina ed infusa per 30 minuti) o per via sottocutanea. Deve essere usata con cautela nel trattamento dei pazienti ipertesi e/o cardiopatici, perché può provocare tachicardia, rialzo pressorio, ritenzione idrica ed inoltre cefalea e vampate di calore. Deve essere usata con estrema cautela nei bambini al di sotto dei due anni, perché può determinare grave iponatremia. Durante la somministrazione di DDAVP va eseguita una restrizione dell'apporto di liquidi (nell'adulto non più di 1 litro/die) e deve essere monitorato il bilancio idro-elettrolitico. Nell'Emofilia A lieve, è bene eseguire, prima dell'uso terapeutico della DDAVP ed in assenza di sintomi emorragici, un test di efficacia che valuti la risalita del FVIII dopo un'ora e due ore dalla somministrazione di una singola dose. L'incremento previsto del fattore è mediamente pari a 2-3 volte i livelli basali. I picchi di risposta si hanno a 30 minuti dopo infusione venosa e a 60-90 minuti dopo somministrazione sottocutanea. L'emivita del FVIII reso disponibile è di 5-8h, mentre dopo 3-5 dosi vi può essere riduzione od esaurimento della risposta (fenomeno della tachifilassi). La risposta si ritiene soddisfacente se si realizza un incremento di almeno due volte dei livelli basali del FVIII:C, con valori di attività di almeno 30 U/dl (13).

Insorgenza dell'inibitore

Attualmente la complicità maggiore della terapia sostitutiva nei pazienti affetti da Emofilia e lo sviluppo di alloanticorpi inibitori, rivolti verso il FVIII o il FIX, riconosciuti come estranei. Essi inibiscono, in base al loro titolo, totalmente o in parte, l'attività coagulante del fattore infuso. L'insorgenza dell'inibitore si realizza molto più frequentemente in soggetti affetti da Emofilia A che da Emofilia B. L'incidenza degli inibitori è di circa il 30% nell'Emofilia A grave, intorno a 1-7% nell' Emofilia A moderata/lieve, mentre nell'Emofilia B è inferiore al 5%. Gli anticorpi inibitori di solito si sviluppano entro le prime 20-25 giornate di esposizione (*EDs: Exposure Days*) al fattore carente (mediana 9-10 giornate): pertanto, maggiormente a rischio sono i bambini. Maggiore rischio di insorgenza si ha entro le 50 *EDs*, ma è possibile lo sviluppo anche dopo le 100 *EDs*. Si distinguono tipi di inibitori "*high-responding*", cioè con alto titolo, superiore a 5 Unità Bethesda/ml (UB/ml), che tende ad incrementare dopo successive somministrazioni del fattore, "*low-responding*", con titolo ≤ 5 UB/ml, che non aumenta dopo altre infusioni del fattore, transitori "*low-responding*", che regrediscono spontaneamente. I problemi maggiori sono provocati dagli inibitori "*high-responding*", mentre i "*low-responding*" ed i transitori hanno minore impatto clinico. I fattori che contribuiscono allo sviluppo di inibitori contro il FVIII sono inerenti sia al paziente (difetto molecolare del FVIII, etnia, familiarità, sistema HLA e allattamento al seno), sia al trattamento (tipo di prodotto, numero di *EDs*, modalità di esposizione). In un paziente con inibitore le strategie terapeutiche in nostro possesso dipendono dalla gravità dell'episodio emorragico e dal titolo dell'inibitore al momento dell'evento. Si definisce "*risposta anamnestic*" un incremento dei livelli di inibitore dopo una nuova esposizione al FVIII e si riscontra soltanto in presenza di inibitori "*high-responding*". Pertanto, l'approccio terapeutico dell'Emofilia A con inibitore, prevede sia il trattamento degli eventi emorragici acuti, sia la possibilità di determinare la scomparsa dell'inibitore, come di seguito riportato.

• Emorragie acute: modalità di trattamento

- Uso di dosi incrementate di FVIII, oppure
- Uso di agenti by-passanti: aPCC (activated Prothrombin Complex Concentrates) o AICC – (Anti-Inhibitor Coagulant Complex), FVII attivato ricombinante (rFVIIa)

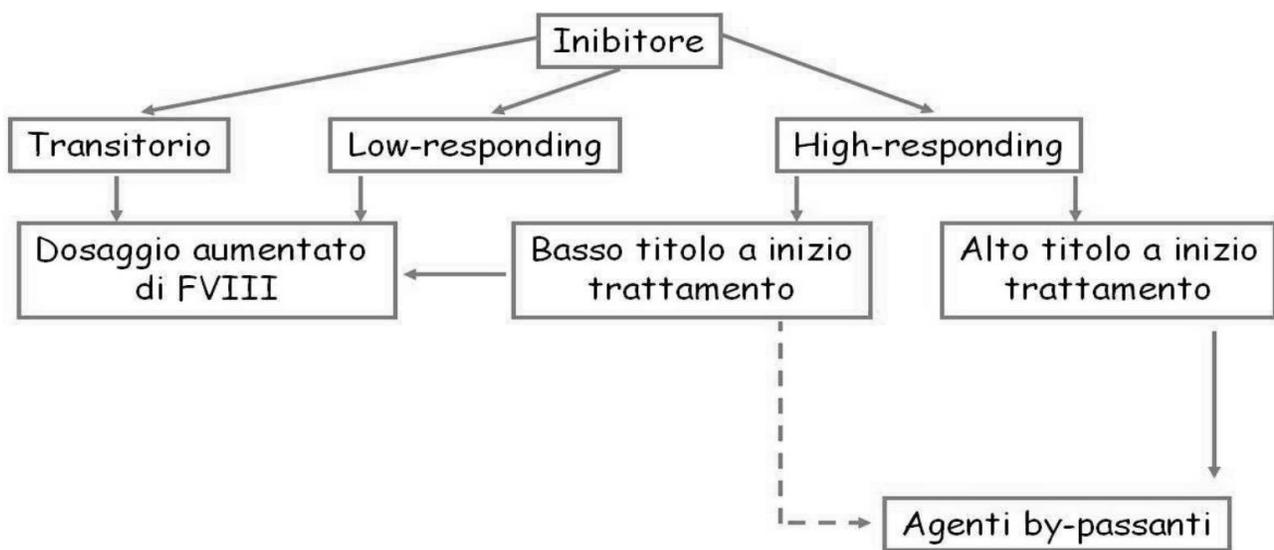
- Controllo dell'inibitore a lungo termine

– Eradicazione permanente dell'inibitore attraverso l'induzione di immunotolleranza (ITI= Immune Tolerance Induction). Gli agenti by-passanti hanno un'efficacia globale simile, variabile dal 64% al 93%. L'uno o l'altro possono non essere efficaci nel 10-30% dei casi, per ragioni non note. Pertanto, è possibile il passaggio dall'uno all'altro prodotto in caso di non risposta. I dosaggi in uso sono riportati in tabella 7.

Tabella 6. Dosaggi degli agenti by passanti

aPCC/AICC	50-100 UI/kg ogni 6-12h (non superare 200 UI/kg/die)
rFVIIa	90-120 [g/kg ogni 2-3 h o 270 [g/kg dose singola, eventualmente ripetuta dopo ~ 6h

Figura 1. Algoritmo sulla gestione degli episodi emorragici e profilassi di manovre invasive ed interventi chirurgici in pazienti con Emofilia A ed inibitore



Gli agenti by-passanti si sono dimostrati efficaci e sicuri anche nella profilassi degli interventi chirurgici (chirurgia generale/chirurgia ortopedica). È possibile, inoltre, eseguire anche una profilassi dell'artropatia "long-term" con agenti by-passanti nei pazienti affetti da Emofilia con inibitore "high-responding". I dosaggi e la periodicità riportati in letteratura sono vari e si riferiscono in genere a piccole coorti (14,15). Più recentemente, uno studio prospettico, randomizzato cross-over (studio "Pro-FEIBA") che paragonava, in pazienti affetti da Emofilia A grave ed inibitore ad alto titolo, 6 mesi di terapia di profilassi con "FEIBA" (AICC, agente bypassante) eseguita in 3 giorni non consecutivi della settimana e al dosaggio di 85 UI/kg (+ 15%), con 6 mesi di terapia al bisogno con "FEIBA" (85 UI/kg + 15%) per episodi emorragici intercorrenti, ha dimostrato che la terapia di profilassi con "FEIBA", era associata ad una riduzione di tutti i sanguinamenti del 62% (P<0,001), degli ematriti del 61 % (P<0,001), delle emorragie in articolazioni *target* del 72% (P<0,001) (16). L'eradicazione dell'inibitore nell'Emofilia A si può ottenere mediante l'induzione dell'immunotolleranza, che si basa sulla somministrazione ripetuta del FVIII per un lungo periodo di tempo. E oggi l'unico metodo in grado di ridurre o eliminare l'attività inibitoria dell'anticorpo anti FVIII, con una percentuale di successo pari al 70-80%. Nel 2007 sono state pubblicate linee guida riguardanti l'induzione dell'immunotolleranza, elaborate da un gruppo di esperti internazionali. Sono stati puntualizzati i fattori prognostici, le indicazioni sui dosaggi, la durata del trattamento

ed i criteri di risposta (17). In particolare, la risposta completa alla immunotolleranza si definisce come la scomparsa persistente dell'inibitore, la normalizzazione del "recovery" e dell'emivita del FVIII trasfuso. Se la risposta non si ottiene prima, la durata dell'immunotolleranza può protrarsi fino a 33 mesi, od anche oltre, a giudizio del clinico. Nel 2012, sono stati pubblicati i risultati di uno studio internazionale prospettico randomizzato sull'induzione di immunotolleranza in bambini con Emofilia A grave ed inibitore ad alto titolo (picco storico inferiore a 200UB/ml), con livello di inibitore all'inizio dello studio < 10UB/ml e con storia di inibitore inferiore a 5 anni. I bambini inclusi nello studio sono stati trattati *random* con alte dosi (200UI/kg/die) o con basse dosi (50UI/kg 3 volte/settimana) di FVIII. Essi erano considerati "good risk patients" per le caratteristiche richieste all'arruolamento. Anche se le percentuali di risposta risultarono paragonabili nei due bracci del trattamento (circa 70%), il tempo per raggiungere l'eradicazione era significativamente inferiore nel gruppo trattato con le alte dosi, mentre nei pazienti che avevano ricevuto le basse dosi, erano più frequenti in maniera significativa gli episodi emorragici intercorrenti. Quindi, le alte dosi di FVIII sono risultate in grado di indurre più rapidamente l'immunotolleranza e di ridurre altresì il rischio di sanguinamenti intercorrenti (18). Pertanto, nei bambini il "Gold Standard" del trattamento eradicante dell'inibitore è costituito dalla somministrazione di alte dosi giornaliere. Negli adulti, ancorché non esistano studi randomizzati, sono generalmente utilizzate le alte dosi di FVIII per l'induzione dell'immunotolleranza. Nelle linee guida già ricordate (17), sono suggeriti, in particolare, regimi ad alte dosi (>200UI/kg/die) nei soggetti a cattiva prognosi, "poor risk patients", cioè pazienti con picco storico di inibitore >200UB/ml e/o titolo dell'inibitore all'inizio dell'immunotolleranza >10UB/ml e/o diagnosi di inibitore da oltre 5 anni.

Scelta del tipo di concentrato nelle emofilie

L'avvento e la disponibilità dei prodotti ricombinanti, sia per l'emofilia A che per l'emofilia B, dopo la drammatica emergenza delle infezioni da "blood-borne virus" (HIV ed HCV), ha determinato sicuramente una svolta positiva nell'approccio terapeutico dai primi anni '90. Infatti, i fattori ricombinanti, considerando che le caratteristiche irrinunciabili dei prodotti commerciali debbono consistere in "efficacia, sicurezza e purezza", sembravano rispettare tali proprietà più dei prodotti plasma derivati. Infatti, le linee guida italiane, elaborate dall'AICE (Associazione Italiana dei Centri Emofilia), già nel 2000, relativamente alla scelta del prodotto da impiegare nell'emofilia A e B recitavano: "il fattore VIII ricombinante (rFVIII) e il prodotto più tecnologicamente avanzato, ma è costoso e non disponibile in quantità sufficienti per tutti i pazienti con Emofilia A in Italia. Bisogna tuttavia sottolineare che i concentrati plasma derivati non debbono essere considerati un trattamento inadeguato, poiché l'efficacia è uguale a quella dei prodotti ricombinanti e la sicurezza virale ha raggiunto un grado molto elevato ed è in continuo miglioramento". Ma veniva al tempo stesso elaborata una scala di priorità per il trattamento dei pazienti con prodotti ricombinanti, cioè: "prima priorità: pazienti non precedentemente trattati (previously untreated patients, PUPs); seconda priorità: pazienti HIV ed HCV negativi; terza priorità: pazienti con infezione da HIV; quarta priorità: pazienti con infezione da HCV. La strategia per la scelta del FIX ricombinante nei pazienti con Emofilia B deve basarsi sul medesimo ordine di priorità raccomandate per l'uso del FVIII ricombinante nell'Emofilia A" (19). Il 20 novembre 2003, i direttori dei 47 Centri AICE approvavano una revisione delle stesse linee guida, puntualizzando quanto segue: "ora in Italia vi è una vasta disponibilità di FVIII ricombinante. Quindi, il FVIII ricombinante deve essere gradualmente fornito a tutti i pazienti affetti da Emofilia A, in accordo ai quattro criteri di priorità precedentemente elaborati". Pertanto, i medici italiani dedicati alla cura dell'emofilia hanno progressivamente attuato le raccomandazioni delle linee guida AICE, con vasto consenso della comunità dei pazienti e gran parte dei soggetti che effettuavano il trattamento con prodotti plasma derivati sono passati all'uso dei prodotti ricombinanti. Tuttavia, negli anni più recenti e sorto nella comunità scientifica nazionale ed internazionale un dibattito sul ruolo che i vari prodotti plasma derivati e ricombinanti possano avere sullo sviluppo dell'inibitore, essenzialmente nei pazienti affetti da Emofilia A. Infatti, bisogna sottolineare come, una volta superata l'emergenza delle infezioni virali potenzialmente trasmesse dai prodotti plasma derivati, l'insorgenza dell'inibitore resti la maggiore complicanza della terapia sostitutiva, con maggiore

impatto nei bambini. Quindi, il primo problema da risolvere è la scelta del migliore prodotto in pazienti (bambini nella maggior parte dei casi) non precedentemente trattati. Il quesito se la fonte (plasma o prodotti da tecnologia ricombinante) possa influenzare o meno l'insorgenza dell'inibitore, fu posto dall'osservazione dei risultati degli studi prospettici registrativi condotti in "PUPs" trattati con rFVIII negli anni '90, nei quali si riscontrava una inaspettata alta percentuale di inibitori (dal 30 al 35%). Da alcune successive "reviews", sul confronto tra prodotti plasma derivati e ricombinanti, sembrava che tale dato si confermasse; tuttavia, si trattava spesso di studi con alto grado di eterogeneità (20). Iorio et al. hanno recentemente condotto una "review" sistematica, comprendente studi prospettici e retrospettivi (2094 pazienti), e hanno riscontrato che l'incidenza degli inibitori era di circa due volte maggiore in pazienti trattati con prodotti ricombinanti, rispetto a quelli trattati con plasma derivati (27,4% verso 14,3%). Tuttavia, l'effetto della fonte del prodotto sull'insorgenza dell'inibitore, perdeva la significatività usando il metodo statistico ANOVA; infatti, il disegno dello studio, il periodo considerato, la frequenza delle determinazioni dell'inibitore e la durata del follow-up dei pazienti venivano identificati come determinanti critici della differenza nello sviluppo dell'inibitore più che la fonte del FVIII (21). Franchini et al. (22) inoltre, hanno pubblicato una successiva "review" includente soltanto studi prospettici in "PUPs" (esclusi i pazienti minimamente trattati) e comprendente 800 soggetti. Pur essendo stata riscontrata una più alta incidenza di inibitore negli emofilici trattati con fattori ricombinanti, rispetto a quelli che avevano fatto uso di plasma derivati (27% verso 21%), la differenza non risultava significativa. Pertanto, non è possibile a tutt'oggi una scelta di assoluta certezza del prodotto più adeguato (per quanto riguarda la fonte) per il trattamento iniziale di un bambino affetto da emofilia A, ai fini della prevenzione dell'insorgenza dell'inibitore. Anche la WFH (*World Federation of Hemophilia*) nelle sue recentissime linee guida non esprime una precisa raccomandazione di preferenza per i prodotti ricombinanti rispetto ai plasmaderivati, ma consiglia che la scelta sia fatta in accordo a criteri locali (23). Un ulteriore studio ha mostrato come il grado di purezza dei concentrati di FVIII influenzi lo sviluppo dell'inibitore indipendentemente da altri fattori di rischio e ha altresì enfatizzato che esistono differenze anche tra i vari prodotti plasma derivati di FVIII (24). Una risposta a tali quesiti potrà giungere dai risultati dello studio internazionale indipendente, randomizzato controllato in "PUPs", denominato SIPPET (*Study on Inhibitor in Plasma Product Exposed Toddlers*) (20). Per quanto riguarda la scelta del migliore prodotto in pazienti con Emofilia A precedentemente trattati ("PTPs, *Previously Treated Patients*"), si deve considerare che nei pazienti che hanno nella loro storia più 150-200 EDs, la percentuale di insorgenza di inibitore tardivo è molto bassa, ma può subire un incremento dopo i 60 anni (10,5 casi per 1000 pazienti/anno). Inoltre, in studi preregistrativi di vari prodotti ricombinanti eseguiti in "PTPs" che avevano in precedenza ricevuto plasma derivati, lo sviluppo di inibitori è stato molto basso od assente. Da studi di sorveglianza eseguiti in Canada, USA e Regno Unito è emerso che in PTPs passati da plasma derivati a ricombinanti o da un ricombinante di prima generazione ad un altro di seconda generazione, la comparsa di inibitori "de novo" aveva un'incidenza molto bassa (20). Tuttavia, Mannucci et al. preferiscono evitare cambiamenti di prodotto (fonte e "brand") nei PTPs per motivi di accuratezza nella sorveglianza: pertanto, andrebbe sempre salvaguardata la continuità terapeutica, anche in accordo con le preferenze e le esigenze espresse dal paziente (20). Per quanto riguarda il tipo di prodotto da scegliere per l'induzione della prima immunotolleranza, nella comunità scientifica la tendenza più diffusa è quella di somministrare lo stesso prodotto (fonte e "brand") in uso al momento dell'insorgenza dell'inibitore. Vi sono tuttavia esperienze positive, specie in pazienti a rischio di non risposta, con prodotti plasma derivati di FVIII ricchi di VWF (25). Sono attualmente in corso due studi internazionali, "RESIST naive" e "RESIST experienced", dedicati a pazienti affetti da Emofilia A grave con inibitore ad alto titolo e con fattori di alto rischio di non risposta all'immunotolleranza. Il primo prevede, per indurre l'immunotolleranza, l'uso, a "random", di alte dosi giornaliere o di un prodotto ricombinante o di un plasma derivato di FVIII ricco di VWF. Il secondo è diretto ai pazienti che hanno fallito una precedente immunotolleranza eseguita con un prodotto privo di VWF e prevede il trattamento con alte dosi giornaliere di un plasma derivato di FVIII ad alto contenuto di VWF (26). I risultati di tali studi potranno fornire delle indicazioni utili per un migliore approccio terapeutico dell'Emofilia A con inibitore.

Linee guida ed approccio terapeutico

Le recenti linee guida della WFH (23) puntualizzano che *“la profilassi previene il sanguinamento e la distruzione delle articolazioni e deve essere il goal della terapia per preservare la normale funzionalità muscolo scheletrica (livello di evidenza 2)”*. Non definiscono tuttavia chiaramente la necessita di continuare la profilassi dopo il passaggio dall’età adolescenziale all’età adulta, ma auspicano ulteriori studi in proposito. Inoltre, indicano che *“in pazienti con sanguinamenti ripetuti, specie in articolazioni target, la profilassi a breve termine (short-term prophylaxis) per 4-8 settimane può essere usata per interrompere il ciclo dei sanguinamenti. Tale trattamento può essere combinato con fisioterapia o interventi sulla sinovia (livello di evidenza 3)”*. Inoltre... *“La somministrazione dei concentrati dei fattori e consigliabile prima di iniziare attività fisiche con alto rischio di subire traumi (livello di evidenza 4)”*. Esse sottolineano altresì come la profilassi si sia dimostrata utile ed efficace anche quando non si mantengono persistentemente livelli del fattore >1%. La terapia di profilassi continua e considerata costosa, ma, nel lungo termine, il rapporto costo-efficacia risulta positivo. Tuttavia, oggi tale regime terapeutico rimane possibile nei paesi maggiormente sviluppati. Le linee guida inglesi, riguardanti la profilassi in adulti e bambini affetti da Emofilia A grave (27) *“raccomandano (grado 1 A) la profilassi nei bambini allo scopo di prevenire gli emartri ed altri sanguinamenti; essa deve essere iniziata dopo il secondo emartro o grave sanguinamento dei tessuti molli (raccomandazione grado 2 B); può essere iniziata con una dose singola settimanale, incrementando successivamente la frequenza dei trattamenti in accordo alla possibilità di accesso venoso, in modo da prevenire l’insorgenza di sanguinamenti nelle articolazioni o nei tessuti molli (raccomandazione grado 2 C). La profilassi deve essere costituita da dosi singole di concentrato di FVIII pari a 25-50 UI/kg, idealmente ogni 48 ore (raccomandazione di grado 2B)”*. Le linee guida raccomandano inoltre di usare per la profilassi la dose minima efficace per evitare emorragie intercorrenti (raccomandazione di grado 2C) e di personalizzare il regime terapeutico tenendo conto dell’attività fisica e delle caratteristiche del soggetto (raccomandazione di grado 2C-consensus opinion); la preparazione di una via di accesso venoso (centrale o periferica) può essere considerata in caso di difficoltà di accesso venoso e/o di aderenza al trattamento (raccomandazione di grado 2C). Bambini e neonati che hanno sofferto di un sanguinamento spontaneo del sistema nervoso centrale debbono eseguire la profilassi *long-term* (raccomandazione di grado 2 D-consensus opinion). Inoltre... *“In assenza di sanguinamenti, non è sempre necessario mantenere livelli intercorrenti di FVIII:C >1U/dl (raccomandazione 2C), ma se il livello del fattore rimane <1U/dl in assenza di inibitore, è utile eseguire la determinazione dell’emivita del fattore trasfuso per identificare il regime più appropriato di profilassi, se le emorragie intercorrenti non sono adeguatamente controllate (raccomandazione 2C)*. Sia per adolescenti che per adulti, si incoraggia la prosecuzione della profilassi regolare (raccomandazione 2B). Tuttavia, occorre considerare il fenotipo emorragico del paziente e la possibilità di personalizzare dosi e regime, talora con il tentativo della sospensione, per poi eventualmente riprendere, se le emorragie articolari diventano significative. Negli adulti, una profilassi secondaria *short-* o *long-term* va presa in considerazione in presenza di grave artropatia e ricorrenti emartri, compromissione della mobilità e dell’attività lavorativa (raccomandazione 2C). In un paziente adulto è raccomandata la profilassi *long-term*, dopo un’emorragia intracranica, se la causa sottostante non può essere corretta (raccomandazione di grado 2C-consensus opinion).

Bibliografia

1. Tosetto A, Rodeghiero F, Castaman G, Goodeve A, Federici AB, Batlle J, Meyer D, Fressinaud E, Mazurier C, Goudemand J, Eikenboom J, Schneppenheim R, Budde U, Ingerslev J, Vorlova Z, Habart D, Holmberg L, Lethagen S, Pasi J, Hill F, Peake I. A quantitative analysis of bleeding symptoms in type 1 von Willebrand disease: results from a multicenter European study (MCMDM-1 VWD). *J Thromb Haemost.* 2006 Apr;4(4):766-73.
2. Oldenburg J, Ananyeva NM, Saenko EL. Molecular basis of haemophilia A. *Haemophilia.* 2004 Oct; 10 Suppl 4: 133-9.
3. Margaglione M, Castaman G, Morfini M, Rocino A, Santagostino E, Tagariello G, Tagliaferri AR, Zanon E, Biccocchi MP, Castaldo G, Peyvandi F, Santacroce R, Torricelli F, Grandone E, Mannucci PM; AICE-Genetics Study Group. The Italian AICE-Genetics hemophilia A database: results and correlation with clinical phenotype. *Haematologica.* 2008 May; 93(5): 722-8.
4. Donadel-Claeyssens S; European Paediatric Network for Haemophilia Management. Current co-ordinated activities of the PEDNET (European Paediatric Network for Haemophilia Management). *Haemophilia.* 2006 Mar; 12(2): 124-7.

5. Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost.* 2012 (in press)
6. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, Ingram JD, Manco-Johnson ML, Funk S, Jacobson L, Valentino LA, Hoots WK, Buchanan GR, DiMichele D, Recht M, Brown D, Leissing C, Bleak S, Cohen A, Mathew P, Matsunaga A, Medeiros D, Nugent D, Thomas GA, Thompson AA, McRedmond K, Soucie JM, Austin H, Evatt BL. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med.* 2007 Aug 9; 357(6): 535-44.
7. Gringeri A, Lundin B, von Mackensen S, Mantovani L, Mannucci PM; ESPRIT Study Group. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). *J Thromb Haemost.* 2011 Apr; 9(4): 700-10.
8. Tagliaferri A, Franchini M, Coppola A, Rivolta GF, Santoro C, Rossetti G, Feola G, Zanon E, Dragani A, Iannaccaro P, Radossi P, Mannucci PM. Effects of secondary prophylaxis started in adolescent and adult haemophiliacs. *Haemophilia.* 2008 Sep; 14(5): 945-51.
9. Collins P, Faradji A, Morfini M, Enriquez MM, Schwartz L. Efficacy, and safety of secondary prophylactic vs. on-demand sucrose-formulated recombinant factor VIII treatment in adults with severe hemophilia A: results from a 13-month crossover study. *J Thromb Haemost.* 2010 Jan; 8(1): 83-9.
10. van den Berg HM, Fischer K, van der Bom JG. Comparing outcomes of different treatment regimens for severe haemophilia. *Haemophilia.* 2003 May; 9 Suppl 1: 27-31.
11. Feldman BM, Pai M, Rivard GE, Israels S, Poon MC, Demers C, Robinson S, Luke KH, Wu JK, Gill K, Lillicrap D, Babyn P, McLimont M, Blanchette VS. Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada Prophylaxis Study Group. Tailored prophylaxis in severe hemophilia A: interim results from the first 5 years of the Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study. *J Thromb Haemost.* 2006 Jun; 4(6): 1228-36.
12. Hilliard P, Zourikian N, Blanchette V, Chan A, Elliott B, Israels SJ, Nilson J, Poon MC, Van Neste C, Jarock C, McLimont M, Feldman BM. Musculoskeletal health of subjects with hemophilia A treated with tailored prophylaxis: Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis (CHPS) Study. *J Thromb Haemost.* 2013 Mar;11(3):460-6
13. Franchini M, Zaffanello M, Lippi G. The use of desmopressin in mild hemophilia A. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2010 Oct; 21(7): 615-9.
14. Morfini M, Auerswald G, Kobelt RA, Rivolta GF, Rodriguez-Martorell J, Scaraggi FA, Altisent C, Blatny J, Borel-Derlon A, Rossi V. Prophylactic treatment of haemophilia patients with inhibitors: clinical experience with recombinant factor VIIa in European Haemophilia Centres. *Haemophilia.* 2007 Sep;13 (5): 502-7.
15. Konkle BA, Ebbesen LS, Erhardtsen E, Bianco RP, Lissitchkov T, Rusen L, Serban MA. Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors. *J Thromb Haemost.* 2007 Sep; 5(9): 1904-13.
16. Leissing C, Gringeri A, Antmen B, Berntorp E, Biasoli C, Carpenter S, Cortesi P, Jo H, Kavakli K, Lassila R, Morfini M, Negrier C, Rocino A, Schramm W, Serban M, Uscatescu MV, Windyga J, Zulfikar B, Mantovani L. Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors. *N Engl J Med.* 2011 Nov 3; 365(18): 1684-92.
17. DiMichele DM, Hoots WK, Pipe SW, Rivard GE, Santagostino E. International workshop on immune tolerance induction: consensus recommendations. *Haemophilia.* 2007 Jul; 13 Suppl 1:1-22.
18. Hay CR, DiMichele DM; International Immune Tolerance Study. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. *Blood.* 2012; 119: 1335-1344.
19. Santagostino E, Mannucci PM; Guidelines on replacement therapy for Haemophilia and inherited coagulation disorders in Italy. *Haemophilia.* 2000; 6: 1-10.
20. Mannucci PM, Mancuso ME, Santagostino E. How we choose factor VIII to treat hemophilia. *Blood.* 2012 May 3; 119(18): 4108-14.
21. Iorio A, Halimeh S, Holzhauser S, et al. Rate of inhibitor development in previously untreated hemophilia A patients treated with plasma-derived or recombinant factor VIII concentrates: a systematic review. *J Thromb Haemost.* 2010; 8: 1256-1265.
22. Franchini M, Tagliaferri A, Mengoli C, Cruciani M. Cumulative inhibitor incidence in previously untreated patients with severe hemophilia A treated with plasma-derived versus recombinant factor VIII concentrates: a critical systematic review. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2012; 81: 82-92.
23. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, Ludlam CA, Mahlangu JN, Mulder K, Poon MC, Street A; Treatment Guidelines Working Group the World Federation of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia.* 2012; 1-47

24. Mancuso ME, Mannucci PM, Rocino A, Garagiola I, Tagliaferri A, Santagostino E. Source, and purity of factor VIII products as risk factors for inhibitor development in patients with hemophilia A. *J Thromb Haemost.* 2012; 10: 781-790.
25. Gringeri A, Musso R, Mazzucconi MG et al. Immune tolerance induction with a high-purity von Willebrand factor/VIII complex concentrate in haemophilia A patients with inhibitors at high risk of a poor response. *Haemophilia.* 2007; 13: 373-379.
26. Gringeri A. VWF/FVIII concentrates in high-risk immunotolerance: the RESIST study. *Haemophilia.* 2007; 13 (suppl):73-77.
27. Richards M, Williams M, Chalmers E, Liesner R, Collins P, Vidler V, Hanley J; Paediatric Working Party of the United Kingdom Haemophilia Doctors' Organisation. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology: guideline on the use of prophylactic factor VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A. *Br J Haematol.* 2010 May; 149(4): 498-507.

Strategie per migliorare l'efficacia dei trattamenti in pazienti con emofilia.

Introduzione

Il presente aggiornamento 2021 non modifica le informazioni generali già fornite sulla emofilia come tale (1,2) né quelle concernenti l'emartro e la formazione di articolazioni bersaglio (3-8). Fornisce invece dati nuovi su come migliorare l'efficacia del trattamento in pazienti con emofilia A e B. Il trattamento a richiesta con FVIII (trattamento tradizionale dei pazienti HA, ancora largamente impiegato a livello globale) riduce solo parzialmente il rischio di sanguinamento (articolare). (9, 10) La profilassi con FVIII plasma derivato o con FVIII ricombinante (rFVIII) a emivita standard (SHL), iniziata dopo il primo sanguinamento o ematoma riconosciuto (11), ha l'obiettivo di mantenere livelli circolanti di FVIII \approx 1% del normale (12). Questa strategia, diventata standard per pazienti HA nei Paesi ad alto reddito,(13) è l'unica arma efficace per diminuire la frequenza di sanguinamenti, prevenire la mortalità correlata al sanguinamento e prevenire l'artropatia.(14) Va detto però che questa strategia (che prevede che il FVIII venga somministrato per via endovena 2-3 volte la settimana) presenta numerose limitazioni pratiche(15-17), specialmente nei bambini emofilici nei loro primi anni di vita, nonché un elevato impegno da parte dei familiari e del SSN. Queste reali barriere alla profilassi ottimale sono presenti, in modo più o meno marcato, per tutta la vita, talché molti pazienti (specialmente adolescenti e adulti) tendono a non effettuare correttamente la profilassi.(16) D'altronde, il 20% dei pazienti affetti da HA adeguatamente trattati con la profilassi fin dall'infanzia, sviluppa danni articolari precoci.(18) Fenomeni emorragici possono verificarsi anche durante la pratica di sport o di attività fisiche più intense, e ciò non può che aggravare il quadro articolare, il dolore e la disabilità del paziente HA.(14, 16, 19-22). Circa 1/3 dei pazienti con HA grave in profilassi con prodotti contenenti FVIII SHL sviluppa inibitori, anticorpi neutralizzanti ad alto titolo verso il FVIII (23) il che riduce l'efficacia e la sicurezza del trattamento,(24-26) e aumenta la morbilità e mortalità dei pazienti. (3, 27) Le difficoltà di gestione (p.es. la complessità di trattamento del rischio emorragico) nonché le limitazioni delle strategie terapeutiche disponibili per i pazienti con inibitori, (28) hanno favorito la ricerca di strategie alternative per i pazienti HA (29, 30) quali la terapia non sostitutiva (emicizumab è l'unica molecola di tale strategia di intervento già disponibile in clinica) e la terapia con prodotti a vita media più protratta (EHL). Nella Tabella 6 sono riportate le tecniche di produzione dei prodotti EHL.

Lo sviluppo di prodotti FVIII/FIX a vita media più protratta (EHL) rispetto ai prodotti tradizionali (definiti, questi ultimi, a vita media standard, SHL) ha potenzialmente ridotto il numero settimanale di somministrazioni e quindi alcune delle barriere legate all'utilizzo di prodotti SHL, avvicinando così la realizzazione dell'obiettivo: zero sanguinamenti, (l'attuale obiettivo dichiarato della profilassi) (16). Negli studi registrativi per questi farmaci (e negli studi post-commercializzazione), un numero sempre maggiore di pazienti HA in profilassi con prodotti EHL ha raggiunto il target di zero sanguinamenti. (16) Il fatto però che: 1) non tutti i pazienti abbiano raggiunto l'obiettivo del sanguinamento zero con i farmaci EHL, e 2) differenze intra-individuali nel raggiungimento di questo obiettivo si evidenziano anche utilizzando approcci terapeutici innovativi che non richiedono l'uso di prodotti sostitutivi, (31-33) rendono indispensabile prendere in considerazione la questione della variabilità interindividuale nella risposta ai farmaci usati nei pazienti emofilici. nella Tabella 7 il panel attuale di farmaci SHL e EHL disponibili in Italia per l'emofilia A e nella tabella 8 quelli per l'emofilia B.

Prodotti SHL e profilassi antiemorragica nei pazienti con HA: importanza della farmacocinetica (PK) nella valutazione della bioequivalenza.

Nel 2012, Björkman et al hanno dimostrato che per una data dose di rFVIII (50 UI/Kg di Octocog alfa [Advate®]), il tempo di dimezzamento plasmatico ($t_{1/2}$), la variabilità intra-individuale nel recupero incrementale *in vivo* (IVR), cioè il rapporto tra l'IU/kg del rFVII somministrato, e la Cmax [i.e. la concentrazione di picco di rFVIII raggiunto]) variava fino a 5 volte tra un pazienti HA e l'altro (34). Lo stesso lavoro ha anche mostrato che l'età ha un importante effetto sulla dose di FVIII richiesta per mantenere livelli plasmatici desiderabili durante la profilassi. Accanto all'età (i bambini richiedono dosi di FVIII maggiori rispetto a soggetti adulti), peso corporeo, livelli di fattore di von Willebrand e gruppo sanguigno sono tutti determinanti maggiori di questa variabilità e quindi dell'emivita del fattore VIII ricombinante. (35)

Tabella 7. Strategie per prolungare l'emivita del FVIII/FIX (2021).

Strategia	Note
Fusione -Fc (Fc-fusion) -Albumina (Albumin fusion)	Consiste nel legare in modo covalente una molecola di FVIII/FIX ricombinante con l'albumina o il dominio Fc di una IgG1. Questo approccio utilizza il meccanismo naturale di riciclo proteggendo la proteina di fusione dalla degradazione da parte dei lisosomi, e determina un prolungamento dell'emivita che raggiunge le 19 ore per l'emofilia A e 82 per emofilia B.
PEGilazione	processo di modifica di una proteina terapeutica attraverso il legame covalente con una catena di polietilenglicole (PEG). Il prolungamento dell'emivita si ha specialmente perché viene ridotta la degradazione enzimatica e viene bloccato il recettore di clearance. La PEGilazione può essere random o sito-specifica
La tecnologia single-chain	ha consentito di produrre un fattore VIII ricombinante a catena singola (rFVIII-SingleChain) composto dalle catene pesante e leggera unite da legame covalente, migliorando la stabilità intrinseca della molecola e aumentandone l'affinità nei confronti del vWF, con il risultato finale di migliorarne le proprietà farmacocinetiche e prolungarne l'emivita rispetto al fattore VIII standard

Studi ulteriori documentano che, mentre piuttosto stabili nel tempo per lo stesso individuo, i parametri di farmacocinetica (PK) sono in gran parte differenti tra individui diversi. Questo ha suggerito che la profilassi dovesse essere basata sulla PK individuale, e che i dati dovessero essere determinati caso per caso in ogni paziente. Sono stati effettuati studi comparativi per valutare in dettaglio questa affermazione per i prodotti SHL contenenti rFVIII diversi da Octocog alfa. Per una determinata quantità di Moroctocog alfa (Refacto®) o Octocog alfa somministrati (UI/kg), variabilità intra-individuale nel t1/2 e nell'IVR è stata riscontrata in studi cross-over (36). Allo stesso modo, grandi cambiamenti nell'area sotto la curva (AUC) e nel recupero incrementale per una data quantità di Turoctocog alfa (Novoeight®) o di Octocog alfa somministrato (IU/kg) sono stati trovati in studi di cross-over (37). La variabilità intra- e inter-paziente dei parametri PK è stata confermata anche in uno studio che ha confrontato i prodotti plasma derivati con prodotti ricombinanti (rFVIII); in uno studio di confronto, (38) l'AUC di una FVIII plasma derivato è sovrapponibile a quella di un prodotto rFVIII solo nel 25% dei casi. Anche per il Simoctocog alfa (Nuwiq®) è stata osservata variazione intra-paziente e inter-paziente dei parametri PK: per un dato dosaggio (UI/kg) di questo prodotto, la media del t1/2 (\pm SD) era di 15.1 ± 4.7 ore, ma variava da 8 a 31 ore, il che implica che i valori di t1/2, anche in questo caso, vanno determinati individualmente al fine di stabilire la dose appropriata da usare per la profilassi e per l'obiettivo del sanguinamento zero. (39)

PK di popolazione per ottenere profili farmacocinetici utilizzabili nel singolo paziente.

Nonostante gli ovvi vantaggi, un approccio al trattamento dell'emofilia basato sulla PK tradizionale non è praticamente percorribile (40). Richiedendo circa 10 campioni post-infusione da raccogliere su un periodo di 2-3 giorni, questo approccio richiederebbe molto impegno e molto tempo per ciascun paziente. Il problema è particolarmente importante per i bambini. Ulteriori limitazioni delle strategie basate sulla PK tradizionale comprendono l'uso di una dose standard di prodotto (ad esempio, 50 UI/kg) e la necessità di un periodo di wash-out (39) potenzialmente rischioso per i pazienti. Sono stati perciò sviluppati approcci semplificati di PK. Integrando le informazioni provenienti dalle popolazioni dei pazienti e da singoli individui, l'approccio bayesiano è stato utilizzato per prevedere i parametri individuali del PK per il FVIII (41).

Table 8. Prodotti SHL or EHL di rFVIII disponibili in Italia per la profilassi in pazienti.

Principio attivo*	Nome commerciale	Azienda	Categoria	Tipo di molecola	Origine cellulare	Generazione
Octocog alfa	Kogenate®	Bayer	SHL	Full length	BHK	II
Octocog alfa	Helixate®	CSL Behring	SHL	Full length	BHK	II
Octocog alfa	Advate®	Shire	SHL	Full length	CHO	III
Octocog alfa	Kovaltry®	Bayer	SHL	Full length	BHK	III
Lonoctocog alfa	Afstyla®	CSL Behring	SHL	Single chain with BDT	CHO	III
Moroctocog alfa	ReFacto®	Pfizer	SHL	BBD	CHO	III
Turoctocog alfa	NovoEight®	Novo Nordisk	SHL	BDT	CHO	III
Simoctocog alfa	Nuwiq®	Kedrion	SHL	BDD	HEK	III
Efmoroctocog alfa	Eloctate®	Sobi	EHL	BDD+Fc fusion	HEK	III
Rurioctocog alfa pegol	Adynovate®	Takeda	EHL	Full length+ PEG	CHO	III
Damoctocog alfa pegol	Jivi®	Bayer	EHL	BDD+ PEG	BHK	III
Turoctocog alfa pegol	Esperoct®	Novo Nordisk	EHL	BDT+PEG	CHO	III

Leggenda: BDD: B-domain deleted; BDT: B-domain truncated; BHK: baby hamster kidney; CHO: Chinese hamster ovary; SHL: Standard Half Life product; EHL: Extended Half Life products.

*Ciascun prodotto è registrato in Europa con una procedura da “originator drug”.

Secondo la definizione EMA, (EMA/653820/2018), ciascuno di questi rFVIII differisce per:

- Origine cellulare
- Procedure di estrazione e purificazione dai media di coltura
- Tipo di molecola (catena aminoacidica che forma la proteina)
- Procedure post-translazionali

Table 9. Prodotti SHL or EHL di rFIX disponibili in Italia per la profilassi in pazienti. Con emofilia B

Prodotto	Nome Commerciale	Casa produttrice	TECNOLOGIA	VITA MEDIA (ore)	Categoria
rFIX	Refacto®	Pfizer	rFIX, albumin-free	17.23-33.8	SHL
rFIXFc* ⁵	Alprolix®	Sobi	Fc-fusion	82 ¹	EHL
rIX-FP*	Idelvion®	Csl Behring	albumin-fusion	92 ²	EHL
N9-GP*	Refixia® (Non Disponibile In Italia)	Novo	GlycoPEGylation 40 KDa PEG	111 ³	EHL

La valutazione della vita media di questi prodotti è ricavata da: 1. N Engl J Med 2013; 369:2313-23; 2. Blood 2012; 120:2405-11; 3. Blood 2014; 124:3880-6. Per la valutazione del $t_{1/2}$ di questi prodotti in emofilici B I prelievi vanno protratti fino a 96 ore. *Tromb. Haemost. 2017;117(6):1052-1057.*

Adottando un approccio di popolazione (PopPk), 2-3 campioni di sangue prelevati a tempi selezionati forniscono la stessa precisione di un set completo di misurazioni individuali e non è necessario nessun wash-out (41, 42). Di fatto, la PopPk fornisce informazioni importanti a proposito di variabilità inter-individuale e a proposito dell'effetto su questa di predittori (quali: età, peso, indice di massa corporea [BMI], gruppo sanguigno)(43). Come riconosciuto dall'International Society of Thrombosis and Haemostasis Scientific and Standardization Committee (ISTH SSC) su FVIII (44), la PopPk predice i parametri PK nel singolo paziente, utilizzando le interazioni tra PK e caratteristiche del paziente (44). Esiste oggi un servizio web che fornisce queste informazioni al medico e al singolo paziente.(45) L'efficacia di questo approccio ha permesso che il suo utilizzo venisse anche raccomandato, nel Regno Unito, per individuare i dosaggi più opportuni per l'uso di prodotti a vita media prolungata (EHL) (46). Precisione e accuratezza delle misurazioni di laboratorio dei livelli di FVIII attivo sono ovviamente la chiave per l'individuazione del profilo PopPk (44). Le scelte del tipo di saggio (da preferire, metodiche cromogeniche per il dosaggio dell'aPTT), e degli standards di riferimento (generico contro concentrato-specifico) impattano drammaticamente i risultati.(47) Imprecisioni o variazioni (dovute ad errori casuali) e/o scarsa accuratezza o deviazioni significative dal valore reale (dovute ad errori sistematici) rappresentano in gran parte la variabilità attribuita ai metodi di saggio.(47) Sono state recentemente analizzate le diverse prestazioni dei diversi reagenti per i diversi concentrati di fattori.(48) Inoltre, sebbene la variazione assoluta del test sia simile a valori di FVIII bassi e alti, una variazione affidabile di 0.1U/dL nella fascia bassa è fondamentale per il significato clinico dei calcoli PK. Quando le misurazioni di FVIII al di sotto del limite di quantificazione sono infatti rimosse dal processo di modellizzazione PK, il tempo di dimezzamento è sovrastimato (49). Nel complesso, i test cromogenici sono da preferire in quanto meno soggetti ad errori sistematici rispetto ai test di coagulazione tradizionali.(50)

Prodotti SHL e zero sanguinamenti: ulteriori determinanti della variabilità fenotipica.

L'insieme dei dati fin qui presentati è fortemente contro il concetto della bioequivalenza dei farmaci SHL contenenti FVIII, e quindi contro l'approccio "one size fits all". (51) Più di recente è però emerso che, neanche questo basta a definire la variabilità interindividuale nella risposta fenotipica di pazienti HA. Accanto ai dati su riportati (età, peso, indice di massa corporea [BMI], gruppo sanguigno) altri fattori emergono essere essenziali a spiegare l'eterogeneità fenotipica dei pazienti (52, 53) e quindi a chiarire le basi dell'obbligo dell' individualizzazione del trattamento (scelta del farmaco giusto, al dosaggio giusto e nella giusta [sartoriale] modalità di somministrazione) per evitare emorragie e/o eventi avversi in pazienti HA. Le variazioni molecolari del gene del FVIII (F8) (e/o dei geni co-segreganti con la mutazione causale) hanno un impatto rilevante sulla presentazione fenotipica dei pazienti HA e spiegano perché, anche tra coloro che condividono lo stesso difetto congenito, alcuni sanguinano più di altri con lo stesso grado di carenza di FVIII. I pazienti gravi con mutazioni F8 non-null presentano di fatto un fenotipo meno grave rispetto a quelli con mutazioni null.(54-56) In realtà, le mutazioni non-null (mutazioni missense, piccole

delezioni/inserzioni e mutazioni del sito di splice) sono associate a minima attività residua di FVIII. Al contrario, sopprimendo la sintesi proteica di FVIII, le mutazioni F8 null (inversioni, grandi delezioni, mutazioni nonsense) sono associate con attività non rilevabili di FVIII.(29) Provocando incrementi nella formazione di trombina in circolo(57-59), condizioni eredo-familiari di ipercoagulabilità (ad es. fattore V Leiden, mutazione protrombina G20210A) se co-segregano con HA, mitigano il fenotipo emorragico di questi pazienti e possono persino innescare episodi trombotici in pazienti HA con catetere venoso centrale (condizione pro-trombotica acquisita). Quest'ultimo concetto è rafforzato da risultati simili in pazienti con altre malattie emorragie ereditarie.(60, 61) Taluni fattori ambientali possono infine contribuire all'eterogeneità fenotipica dei pazienti con HA. Nel quadro della generazione di trombina *in vivo* correlata ad infezione da virus e ad infiammazione,(62, 63) è stata segnalata una forte associazione tra infezioni da HCV e/o HIV (molto comune nei pazienti affetti da HA) e trombotosi.(64, 65) Tali informazioni, dove disponibili, consentono a livello della comunità emofilica e degli organi di controllo governativi e non governativi, di classificare gli individui con HA in sottopopolazioni che differiscono per la suscettibilità al sanguinamento e/o alla trombotosi, e quindi per l'individualizzazione del trattamento. (66)

Farmaci a base di FVIII a vita media prolungata (EHL): verso l'obiettivo del sanguinamento zero

I benefici attesi dai prodotti EHL FVIII includono livelli di through (cioè, livelli ematici di farmaco appena prima di una nuova infusione) più elevati di quelli osservata con farmaci SHL e quindi forieri di maggiore protezione dai sanguinamenti (meno episodi di sanguinamento); una frequenza di infusione ridotta (per migliorare l'aderenza dei pazienti al trattamento ed evitare/ridurre la necessità di cateteri venosi centrali nei bambini), e un consumo totale di FVIII inferiore a quello osservato con prodotti SHL. Naturalmente, tenendo conto della variabilità individuale, si raccomanda l'effettuazione di uno studio di PK al momento del passaggio a un prodotto EHL ed eventualmente di una PK testa a testa per evidenziare i potenziali vantaggi e i dosaggi ottimali di un prodotto EHL rispetto a un prodotto SHL per raggiungere il target di zero sanguinamenti. (69) La valutazione del passaggio dalla profilassi con rFVIII SHL alla profilassi con un rFVIII EHL pegilato a molecola intera (Rurioctocog alfa pegol) (70) ha dimostrato che la frequenza di dosaggio del Rurioctocog alfa pegol è ridotta in media del 26,7% rispetto alla frequenza registrata nel periodo di profilassi con prodotto SHL, e che ciò corrisponde in pratica a circa una infusione in meno alla settimana. Anche se la dose media per infusione profilattica è più elevata per il regime del prodotto EHL rispetto alla profilassi con prodotto SHL, il consumo settimanale è più basso. Per i pazienti in profilassi, il tasso medio di sanguinamento annualizzato (ABR) è più basso con Rurioctocog alfa pegol rispetto a quanto osservato precedentemente con il prodotto SHL. Come previsto, i pazienti precedentemente trattati a domanda hanno un ABR medio alto (31.53) e nessuno aveva avuto zero sanguinamenti. Al contrario, se trattati profilatticamente con Rurioctocog alfa pegol, questi pazienti hanno mostrato un ABR medio di 1,68, e il 47,4% di essi ha raggiunto l'obiettivo di zero sanguinamenti nel corso dello studio.

Un altro prodotto rFVIII prodotto EHL pegilato, delecto del dominio B (Damoctocog alfa pegol) (54) ha dimostrato che il 90% dei pazienti hanno ridotto la frequenza di dosaggio di farmaco rispetto al loro regime precedente, e che, personalizzando i trattamenti, era possibile prolungare gli intervalli di somministrazione della profilassi nei pazienti fino a ogni 7 giorni, conservando una efficace protezione dalle emorragie. Dopo un periodo di run-in di 10 settimane, e tenendo conto del fenotipo emorragico individuale, i pazienti venivano randomizzati a ricevere la profilassi con Damoctocog alfa pegol ogni 5 oppure ogni 7 giorni. Al termine dello studio (26 settimane), quelli che ricevevano la profilassi ogni 5 giorni, avevano un ABR di 1,9 (mediana), quelli che ricevevano la profilassi una volta ogni sette giorni, avevano un ABR di 0,96 (mediana). L'obiettivo di zero sanguinamenti è stato raggiunto nel 44% e nel 50% dei pazienti che ricevevano la profilassi ogni 5 e ogni 7 giorni, rispettivamente. Per un altro prodotto rFVIII EHL (Efmoroctocog alfa, rFVIIFc) (55, 56), le simulazioni di PK basate sui modelli di popPK, hanno suggerito aggiustamenti importanti rispetto a quanto veniva praticato per la profilassi con rFVIII SHL. (57) La riduzione ad una somministrazione settimanale singola (facilmente realizzabile in un bambino in profilassi con rFVIIFc), ha prodotto il vantaggio di circa 50 somministrazioni endovena in meno ogni anno, a fronte di una efficace profilassi. (58)

Prodotti EHL e zero sanguinamenti: determinanti della variabilità fenotipica.

Nonostante questi vantaggi indubitabili della profilassi con i prodotti SHL rispetto a quella con prodotti EHL, le stime di PK risultano, anche in questo caso, chiaramente insufficienti, da sole, per definire dosaggi e modalità di somministrazione nel passaggio dall'una all'altra tipologia di farmaci.(71) I dati combinati di tutti gli studi riassunti in precedenza documentano che il PK è un endpoint surrogato che va integrato con le informazioni fenotipiche sui pazienti, a partire quindi da una conoscenza concreta degli obiettivi della profilassi nel singolo paziente HA.(72, 73). Al di là del profilo PK, informazioni sul fenotipo emorragico individuale (74), sugli stili di vita individuali e sull'attività fisica,(75) nonché sulle preferenze del paziente,(76) sono indispensabili per affrontare le esigenze non soddisfatte dei pazienti con emofilia e per raggiungere l'obiettivo di zero sanguinamenti, preservando così la integrità articolare e la funzionalità muscolo-scheletrica (principali obiettivi della profilassi personalizzata).(16) Naturalmente, come nel caso di prodotto SHL, anche in questo caso l'insieme dei dati disponibili è fortemente contro il concetto della bioequivalenza dei farmaci EHL e quindi contro il concetto "one size fits all" approccio. (51). In 25 adolescenti passati da Efmoroctocog alfa a Rurioctocog alfa pegol, Carcao e collaboratori hanno valutato se la variabilità interindividuale osservata con i prodotti SHL è anche presente con rFVIII EHL.(77) Mentre la valutazione del PK ha dato risultati comparabili, gli studi di cross-over hanno documentato una marcata variabilità inter-individuale. Ugualmente, in uno studio cross-over testa a testa randomizzato a dose singola, progettato per confrontare i parametri PK di Damoctocog alfa pegol con Efmoroctocog alfa, i dati in 18 pazienti adulti con HA grave (78) rafforzano il concetto secondo cui le caratteristiche individuali dei pazienti vanno prese in considerazione in tutti i processi decisionali di terapia. Ciò rende non credibile la predizione della risposta PK quando si passi da un FVIII EHL all'altro (e quindi la predizione della durata dell'efficacia in vivo di un prodotto verso l'altro), e implica che la ricerca di bioequivalenza sia indispensabile qualora si intenda passare da un prodotto FVIII EHL and un altro dello stesso tipo.

Conclusioni.

Non tutti i pazienti HA gravi rispondono in modo ottimale alla stessa dose di uno stesso farmaco. In termini farmacocinetici (PK), la variabilità intra-individuale rende ogni paziente unico nella risposta al fattore VIII (FVIII) ad emivita standard (SHL). Ciò ostacola la previsione dell'efficacia. Annullare il rischio di sanguinamento è l'obiettivo della profilassi personalizzata nei pazienti HA, e i dati di PK suggeriscono di preferire prodotti ad emivita prolungata (EHL). Nelle sperimentazioni più rigorose e nella pratica clinica, però, emerge che non tutti i soggetti che ricevono profilassi con prodotti EHL azzerano il loro rischio di sanguinamento. Variabilità intra-individuale è stata documentata anche per prodotti EHL, rendendo obbligatorio integrare la PK con informazioni cliniche allo scopo di ottenere il minimo rischio di sanguinamento in ogni paziente. In sintesi, le informazioni riguardanti l'eterogeneità fenotipica dei pazienti HA sono fondamentali per individuare, sia per farmaci SHL che per farmaci EHL, i regimi terapeutici ottimali e per ottenere l'assenza di episodi emorragici.

Referenze

1. Biggs R, Macfarlane RG. Haemophilia and related conditions: a survey of 187 cases. *British journal of haematology*. 1958 Jan;4(1):1-27.
2. White GC, 2nd, Rosendaal F, Aledort LM, Lusher JM, Rothschild C, Ingerslev J. Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thrombosis and haemostasis*. 2001 Mar;85(3):560.
3. Di Minno MN, Ambrosino P, Quintavalle G, Coppola A, Tagliaferri A, Martinoli C, et al. Assessment of Hemophilic Arthropathy by Ultrasound: Where Do We Stand? *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2016 Jul;42(5):541-9.
4. Lak M, Peyvandi F, Mannucci PM. Clinical manifestations and complications of childbirth and replacement therapy in 385 Iranian patients with type 3 von Willebrand disease. *British journal of haematology*. 2000 Dec;111(4):1236-9.
5. Rosendaal G, Vianen ME, Marx JJ, van den Berg HM, Lafeber FP, Bijlsma JW. Blood-induced joint damage: a human in vitro study. *Arthritis and rheumatism*. 1999 May;42(5):1025-32.

6. Roosendaal G, Vianen ME, van den Berg HM, Lafeber FP, Bijlsma JW. Cartilage damage as a result of hemarthrosis in a human in vitro model. *The Journal of rheumatology*. 1997 Jul;24(7):1350-4.
7. Mulder K, Llinas A. The target joint. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2004 Oct;10 Suppl 4:152-6.
8. Kern M, Blanchette V, Stain AM, Einarson TR, Feldman BM. Clinical and cost implications of target joints in Canadian boys with severe hemophilia A. *The Journal of pediatrics*. 2004 Nov;145(5):628-34.
9. Aledort LM, Haschmeyer RH, Pettersson H. A longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor-VIII-deficient haemophiliacs. The Orthopaedic Outcome Study Group. *Journal of internal medicine*. 1994 Oct;236(4):391-9.
10. van Dijk K, Fischer K, van der Bom JG, Grobbee DE, van den Berg HM. Variability in clinical phenotype of severe haemophilia: the role of the first joint bleed. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2005 Sep;11(5):438-43.
11. Nijdam A, Altisent C, Carcao MD, Cid AR, Claeysens-Donadel S, Kurnik K, et al. Bleeding before prophylaxis in severe hemophilia: paradigm shift over two decades. *Haematologica*. 2015 Mar;100(3):e84-6.
12. Mannucci PM. Treatment of haemophilia: building on strength in the third millennium. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2011 Nov;17 Suppl 3:1-24.
13. Oldenburg J, Dolan G, Lemm G. Haemophilia care then, now and in the future. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2009 Jan;15 Suppl 1:2-7.
14. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *The New England journal of medicine*. 2007 Aug 9;357(6):535-44.
15. Khair K, Ranta S, Thomas A, Lindvall K. The impact of clinical practice on the outcome of central venous access devices in children with haemophilia. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2017 Jul;23(4):e276-e81.
16. Di Minno A, Spadarella G, Nardone A, Mormile M, Ventre I, Morfini M, et al. Attempting to remedy sub-optimal medication adherence in haemophilia: The rationale for repeated ultrasound visualisations of the patient's joint status. *Blood reviews*. 2019 Jan;33:106-16.
17. Iorio A, Marchesini E, Marcucci M, Stobart K, Chan AK. Clotting factor concentrates given to prevent bleeding and bleeding-related complications in people with hemophilia A or B. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2011 Sep 07(9):CD003429.
18. Olivieri M, Kurnik K, Pfluger T, Bidlingmaier C. Identification and long-term observation of early joint damage by magnetic resonance imaging in clinically asymptomatic joints in patients with haemophilia A or B despite prophylaxis. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2012 May;18(3):369-74.
19. Kraft J, Blanchette V, Babyn P, Feldman B, Cloutier S, Israels S, et al. Magnetic resonance imaging and joint outcomes in boys with severe hemophilia A treated with tailored primary prophylaxis in Canada. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2012 Dec;10(12):2494-502.
20. Seuser A, Bohm P, Wermes C. Early orthopaedic challenges in haemophilia patients and therapeutic approach. *Thrombosis research*. 2014 Nov;134 Suppl 1:S61-7.
21. Mazepa MA, Monahan PE, Baker JR, Riske BK, Soucie JM, Network USHTC. Men with severe hemophilia in the United States: birth cohort analysis of a large national database. *Blood*. 2016 Jun 16;127(24):3073-81.
22. Oladapo AO, Epstein JD, Williams E, Ito D, Gringeri A, Valentino LA. Health-related quality of life assessment in haemophilia patients on prophylaxis therapy: a systematic review of results from prospective clinical trials. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2015 Sep;21(5):e344-58.
23. Astermark J. FVIII inhibitors: pathogenesis and avoidance. *Blood*. 2015 Mar 26;125(13):2045-51.
24. Coppola A, Di Minno MN, Santagostino E. Optimizing management of immune tolerance induction in patients with severe haemophilia A and inhibitors: towards evidence-based approaches. *British journal of haematology*. 2010 Sep;150(5):515-28.
25. Kempton CL, White GC, 2nd. How we treat a hemophilia A patient with a factor VIII inhibitor. *Blood*. 2009 Jan 1;113(1):11-7.
26. Lusher JM, Scharrer I. Evolution of recombinant factor VIII safety: KOGENATE and Kogenate FS/Bayer. *International journal of hematology*. 2009 Nov;90(4):446-54.
27. Oladapo AO, Lu M, Walsh S, O'Hara J, Kauf TL. Inhibitor clinical burden of disease: a comparative analysis of the CHES data. *Orphanet journal of rare diseases*. 2018 Nov 9;13(1):198.
28. Meeks SL, Batsuli G. Hemophilia and inhibitors: current treatment options and potential new therapeutic approaches. *Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2016 Dec 2;2016(1):657-62.
29. Spadarella G, Di Minno A, Milan G, Franco N, Polimeno M, Castaldo F, et al. Paradigm shift for the treatment of hereditary haemophilia: Towards precision medicine. *Blood reviews*. 2019 Oct 15:100618.

30. Ljung R, Auerswald G, Benson G, Dolan G, Duffy A, Hermans C, et al. Inhibitors in haemophilia A and B: Management of bleeds, inhibitor eradication and strategies for difficult-to-treat patients. *Eur J Haematol*. 2019 Feb;102(2):111-22.
31. Shapiro AD, Mitchell IS, Nasr S. The future of bypassing agents for hemophilia with inhibitors in the era of novel agents. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2018 Dec;16(12):2362-74.
32. Spadarella G, Di Minno A, Milan G, Franco N, Polimeno M, Castaldo F, et al. Paradigm shift for the treatment of hereditary haemophilia: Towards precision medicine. *Blood reviews*. 2020 Jan;39:100618.
33. Aledort L, Mannucci PM, Schramm W, Tarantino M. Factor VIII replacement is still the standard of care in haemophilia A. *Blood Transfus*. 2019 Nov;17(6):479-86.
34. Bjorkman S, Oh M, Spotts G, Schroth P, Fritsch S, Ewenstein BM, et al. Population pharmacokinetics of recombinant factor VIII: the relationships of pharmacokinetics to age and body weight. *Blood*. 2012 Jan 12;119(2):612-8.
35. Kepa S, Horvath B, Reitter-Pfoertner S, Schemper M, Quehenberger P, Grundbichler M, et al. Parameters influencing FVIII pharmacokinetics in patients with severe and moderate haemophilia A. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2015 May;21(3):343-50.
36. Di Paola J, Smith MP, Klamroth R, Mannucci PM, Kollmer C, Feingold J, et al. ReFacto and Advate: a single-dose, randomized, two-period crossover pharmacokinetics study in subjects with haemophilia A. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2007 Mar;13(2):124-30.
37. Martinowitz U, Bjerre J, Brand B, Klamroth R, Misgav M, Morfini M, et al. Bioequivalence between two serum-free recombinant factor VIII preparations (N8 and ADVATE(R))--an open-label, sequential dosing pharmacokinetic study in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2011 Nov;17(6):854-9.
38. Morfini M, Marchesini E, Paladino E, Santoro C, Zanon E, Iorio A. Pharmacokinetics of plasma-derived vs. recombinant FVIII concentrates: a comparative study. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2015 Mar;21(2):204-9.
39. Lissitchkov T, Rusen L, Georgiev P, Windyga J, Klamroth R, Gercheva L, et al. PK-guided personalized prophylaxis with Nuwiq((R)) (human-cl rhFVIII) in adults with severe haemophilia A. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2017 Sep;23(5):697-704.
40. Iorio A. Using pharmacokinetics to individualize hemophilia therapy. *Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2017 Dec 8;2017(1):595-604.
41. Bjorkman S, Collins P. Measurement of factor VIII pharmacokinetics in routine clinical practice. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2013 Jan;11(1):180-2.
42. Brekkan A, Berntorp E, Jensen K, Nielsen EI, Jonsson S. Population pharmacokinetics of plasma-derived factor IX: procedures for dose individualization. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2016 Apr;14(4):724-32.
43. Ette EI, Williams PJ. Population pharmacokinetics I: background, concepts, and models. *The Annals of pharmacotherapy*. 2004 Oct;38(10):1702-6.
44. Iorio A, Blanchette V, Blatny J, Collins P, Fischer K, Neufeld E. Estimating and interpreting the pharmacokinetic profiles of individual patients with hemophilia A or B using a population pharmacokinetic approach: communication from the SSC of the ISTH. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2017 Dec;15(12):2461-5.
45. Iorio A, Keepanasseril A, Foster G, Navarro-Ruan T, McEneny-King A, Edginton AN, et al. Development of a Web-Accessible Population Pharmacokinetic Service-Hemophilia (WAPPS-Hemo): Study Protocol. *JMIR research protocols*. 2016 Dec 15;5(4):e239.
46. Collins P, Chalmers E, Chowdary P, Keeling D, Mathias M, O'Donnell J, et al. The use of enhanced half-life coagulation factor concentrates in routine clinical practice: guidance from UKHCDO. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2016 Jul;22(4):487-98.
47. Iorio A, Edginton AN, Blanchette V, Blatny J, Boban A, Cnossen M, et al. Performing and interpreting individual pharmacokinetic profiles in patients with Hemophilia A or B: Rationale and general considerations. *Research and practice in thrombosis and haemostasis*. 2018 Jul;2(3):535-48.
48. Young GA, Perry DJ. Laboratory assay measurement of modified clotting factor concentrates: a review of the literature and recommendations for practice. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2019 Apr;17(4):567-73.
49. Garmann D, McLeay S, Shah A, Vis P, Maas Enriquez M, Ploeger BA. Population pharmacokinetic characterization of BAY 81-8973, a full-length recombinant factor VIII: lessons learned - importance of including samples with factor VIII levels below the quantitation limit. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2017 Jul;23(4):528-37.
50. Peyvandi F, Oldenburg J, Friedman KD. A critical appraisal of one-stage and chromogenic assays of factor VIII activity. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2016 Feb;14(2):248-61.
51. DiMichele DM. Navigating Speed Bumps on the Innovation Highway in Hemophilia Therapeutics. *HemaSphere*. 2018 Oct;2(5):e144.

52. Jayandharan GR, Srivastava A. The phenotypic heterogeneity of severe hemophilia. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2008 Feb;34(1):128-41.
53. Nogami K, Shima M. Phenotypic heterogeneity of hemostasis in severe hemophilia. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2015 Nov;41(8):826-31.
54. Santagostino E, Mancuso ME, Tripodi A, Chantarangkul V, Clerici M, Garagiola I, et al. Severe hemophilia with mild bleeding phenotype: molecular characterization and global coagulation profile. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2010 Apr;8(4):737-43.
55. Young M, Inaba H, Hoyer LW, Higuchi M, Kazazian HH, Jr., Antonarakis SE. Partial correction of a severe molecular defect in hemophilia A, because of errors during expression of the factor VIII gene. *American journal of human genetics*. 1997 Mar;60(3):565-73.
56. Castaman G, Giacomelli SH, Mancuso ME, Sanna S, Santagostino E, Rodeghiero F. F8 mRNA studies in haemophilia A patients with different splice site mutations. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2010 Sep 1;16(5):786-90.
57. Bos MH, Meijerman DW, van der Zwaan C, Mertens K. Does activated protein C-resistant factor V contribute to thrombin generation in hemophilic plasma? *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2005 Mar;3(3):522-30.
58. Schlachterman A, Schuettrumpf J, Liu JH, Furlan Freguia C, Toso R, Poncz M, et al. Factor V Leiden improves in vivo hemostasis in murine hemophilia models. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2005 Dec;3(12):2730-7.
59. van 't Veer C, Golden NJ, Kalafatis M, Simioni P, Bertina RM, Mann KG. An in vitro analysis of the combination of hemophilia A and factor V(LEIDEN). *Blood*. 1997 Oct 15;90(8):3067-72.
60. Castoldi E, Govers-Riemslog JW, Pinotti M, Bindini D, Tans G, Berrettini M, et al. Coinheritance of Factor V (FV) Leiden enhances thrombin formation and is associated with a mild bleeding phenotype in patients homozygous for the FVII 9726+5G>A (FVII Lazio) mutation. *Blood*. 2003 Dec 1;102(12):4014-20.
61. Kannan M, Yadav BK, Ahmad F, Biswas A, Saxena R. Modulation of clinical phenotype of Glanzmann's thrombasthenia by thrombogenic mutations. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2009 May;403(1-2):156-8.
62. Epaulard O, Foote A, Bosson JL. Chronic Infection and Venous Thromboembolic Disease. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2015 Sep;41(6):644-9.
63. Levi M, van der Poll T, Schultz M. Infection and inflammation as risk factors for thrombosis and atherosclerosis. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2012 Jul;38(5):506-14.
64. Ambrosino P, Lupoli R, Tarantino P, Di Minno A, Tarantino L, Di Minno MN. Viral hepatitis and anti-phospholipid antibodies positivity: A systematic review and meta-analysis. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2015 Jun;47(6):478-87.
65. Ambrosino P, Tarantino L, Criscuolo L, Nasto A, Celentano A, Di Minno MN. The risk of venous thromboembolism in patients with hepatitis C. A systematic review and meta-analysis. *Thrombosis and haemostasis*. 2016 Oct 28;116(5):958-66.
66. Di Minno G, Tremoli E. Tailoring of medical treatment: hemostasis and thrombosis towards precision medicine. *Haematologica*. 2017 Mar;102(3):411-8.
67. Mahlangu J, Young G, Hermans C, Blanchette V, Berntorp E, Santagostino E. Defining extended half-life rFVIII-A critical review of the evidence. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2018 May;24(3):348-58.
68. FDA. Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence. 2011 [cited; Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/statistical-approaches-establishing-bioequivalence>]
69. Morfini M. Innovative approach for improved rFVIII concentrate. *European journal of haematology*. 2014 Nov;93(5):361-8.
70. Konkle BA, Stasyshyn O, Chowdary P, Bevan DH, Mant T, Shima M, et al. Pegylated, full-length, recombinant factor VIII for prophylactic and on-demand treatment of severe hemophilia A. *Blood*. 2015 Aug 27;126(9):1078-85.
71. Shapiro AD, Ragni MV, Kulkarni R, Oldenberg J, Srivastava A, Quon DV, et al. Recombinant factor VIII Fc fusion protein: extended-interval dosing maintains low bleeding rates and correlates with von Willebrand factor levels. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2014 Nov;12(11):1788-800.
72. Collins PW, Blanchette VS, Fischer K, Bjorkman S, Oh M, Fritsch S, et al. Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2009 Mar;7(3):413-20.
73. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2013 Jan;19(1):e1-47.

74. Ljung R, Fischer K, Carcao M, Santagostino E, Manco-Johnson MJ, Mathew P. Practical considerations in choosing a factor VIII prophylaxis regimen: Role of clinical phenotype and trough levels. *Thrombosis and haemostasis*. 2016 May 2;115(5):913-20.
75. Wang M, Alvarez-Roman MT, Chowdary P, Quon DV, Schafer K. Physical activity in individuals with haemophilia and experience with recombinant factor VIII Fc fusion protein and recombinant factor IX Fc fusion protein for the treatment of active patients: a literature review and case reports. *Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis*. 2016 Oct;27(7):737-44.
76. von Mackensen S, Kalnins W, Krucker J, Weiss J, Miesbach W, Albisetti M, et al. Haemophilia patients' unmet needs and their expectations of the new extended half-life factor concentrates. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2017 Jul;23(4):566-74.
77. Carcao MD, Chelle P, Clarke E, Kim L, Tiseo L, Morfini M, et al. Comparative pharmacokinetics of two extended half-life FVIII concentrates (Eloctate and Adynovate) in adolescents with hemophilia A: Is there a difference? *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2019 Apr 30.
78. Shah A, Solms A, Wiegmann S, Ahsman M, Berntorp E, Tiede A, et al. Direct comparison of two extended-half-life recombinant FVIII products: a randomized, crossover pharmacokinetic study in patients with severe hemophilia A. *Annals of hematology*. 2019 Jun 24.
79. Coppola A, Margaglione M, Santagostino E, Rocino A, Grandone E, Mannucci PM, et al. Factor VIII gene (F8) mutations as predictors of outcome in immune tolerance induction of hemophilia A patients with high-responding inhibitors. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2009 Nov;7(11):1809-15.
80. Di Minno MN, Di Minno G, Di Capua M, Cerbone AM, Coppola A. Cost of care of haemophilia with inhibitors. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2010 Jan;16(1):e190-201.
81. Mannucci PM, Mancuso ME, Santagostino E. How we choose factor VIII to treat hemophilia. *Blood*. 2012 May 3;119(18):4108-14.
82. . Treatment of Hemophilia A and B and von Willebrand Disease: A Systematic Review. Stockholm, 2011.

Terapie non-sostitutive in emofilia: Emicizumab.

Generalità.

Gli attuali bisogni insoddisfatti dei pazienti emofilici ancora presenti nel trattamento con prodotti EHL (somministrazione endovenosa dei prodotti, complessità nella gestione della profilassi) hanno favorito la ricerca e lo sviluppo di strategie di intervento alternative (mimetici del FVIII, farmaci anti-TFPI, farmaci anti-antitrombinici etc). Emicizumab (ACE910), anticorpo monoclonale umanizzato bispecifico, mimetico del FVIII, è il primo di questa categoria di farmaci non sostitutivi presente oggi in commercio. Emicizumab è attivo per somministrazione sottocute. Emicizumab lega a ponte il fattore IX attivato e il fattore X rimpiazzando così la funzione carente svolta in condizioni normali dal FVIII attivato e necessaria per un'efficace emostasi. Emicizumab non presenta alcuna correlazione strutturale né omologia sequenziale con il fattore VIII e pertanto non induce né potenzia lo sviluppo di inibitori diretti contro il fattore VIII. La profilassi con Emicizumab riduce l'aPTT e aumenta l'attività del fattore VIII (valutata mediante dosaggio cromogenico e fattori della coagulazione umani). Questi due marcatori farmacodinamici non riflettono il reale effetto emostatico di emicizumab *in vivo* (l'aPTT risulta eccessivamente ridotto, mentre l'attività riportata del fattore VIII potrebbe essere sovrastimata), ma forniscono un'indicazione relativa dell'effetto pro-coagulante di emicizumab(1). L'efficacia di Emicizumab per la profilassi di routine in pazienti con emofilia A con o senza inibitori di FVIII è stata valutata in quattro studi clinici (tre studi su adulti e adolescenti [HAVEN 3, HAVEN 1 e HAVEN 4] e in uno studio pediatrico [HAVEN 2]). Questi studi clinici di fase III hanno documentato riduzioni marcate degli emartri in articolazioni (anche in quelle "bersaglio") negli adolescenti (2) e negli adulti con (3) o senza (4) inibitori; in pazienti con emofilia A che necessitano di interventi chirurgici,(5) e risultati importanti nel conseguimento degli obiettivi insoddisfatti mediante somministrazione di emicizumab ogni settimana, ogni 2 settimane o ogni 4 settimane. (6). Attualmente, la somministrazione sottocutanea di emicizumab è approvata da EMA e da FDA per la profilassi di routine in pazienti con emofilia A (il farmaco invece non è utilizzabile nella terapia delle emorragie in pazienti emofilici). Variabilità interindividuale nella risposta clinica e nella comparsa di effetti collaterali (eventi tromboembolici, porpora trombotica trombocitopenica, eventi fatali) durante la profilassi sono stati documentati in pazienti che ricevono emicizumab. Questi effetti sono comparsi soprattutto quando, insieme con emicizumab, sono stati adoperati aPCC o rFVIIa (nei casi nei quali emicizumab da solo non bastava ad ottenere una sufficiente profilassi degli episodi emorragici) .(7, 8) Questi effetti sono risultati solo in parte legati alla dose di rFVIIa o di aPCC utilizzati.(8)

Posologia e modo di somministrazione.

Il trattamento deve essere avviato sotto la supervisione di un medico con esperienza nel trattamento dell'emofilia e/o di disordini della coagulazione. Il trattamento (inclusa la profilassi di routine) con agenti bypassanti (ad es. aPCC e rFVIIa) deve essere interrotto il giorno prima di iniziare la terapia con Emicizumab. La profilassi con il fattore VIII (FVIII) può essere proseguita per i primi sette giorni di trattamento con Emicizumab. La dose raccomandata è di 3 mg/kg una volta a settimana per le prime 4 settimane (dose di carico), seguita da una dose di mantenimento di 1,5 mg/kg una volta a settimana, 3 mg/kg ogni due settimane o 6 mg/kg ogni quattro settimane, e tutte le dosi sono da somministrare mediante iniezione sottocutanea. La dose di carico è la stessa, a prescindere dalla dose di mantenimento. La dose di mantenimento deve essere scelta in base alla preferenza di dose del clinico e del paziente/di chi se ne prende cura al fine di incoraggiare l'aderenza.

La dose (in mg) e il volume (in mL) da somministrare al paziente devono essere calcolati come segue:

- Dose di carico (3 mg/kg) una volta alla settimana per le prime 4 settimane: $\text{Peso corporeo del paziente (kg)} \times \text{dose (3 mg/kg)} = \text{quantità totale (mg) di emicizumab da somministrare}$
- Seguita da una dose di mantenimento di 1,5 mg/kg una volta alla settimana, 3 mg/kg ogni due settimane o 6 mg/kg ogni quattro settimane, dalla settimana 5 in poi: $\text{Peso corporeo del paziente (kg)} \times \text{dose (1,5; 3 o 6 mg/kg)} = \text{quantità totale (mg) di emicizumab da somministrare.}$

Il volume totale di Emicizumab da iniettare per via sottocutanea è calcolato come segue: $\text{Quantità totale (mg) di emicizumab da somministrare} \div \text{concentrazione del flaconcino (mg/mL)} = \text{volume totale di Emicizumab (mL) da iniettare. Esempio:}$

Peso corporeo del paziente: 16 kg; terapia con una dose di mantenimento di 1,5 mg/kg/settimana:

- **dose di carico** (prime 4 settimane): $16 \text{ kg} \times 3 \text{ mg/kg} = 48 \text{ mg}$ di emicizumab.
 - Per calcolare il volume da somministrare, dividere la dose calcolata di 48 mg per 150 mg/mL: $48 \text{ mg di emicizumab} \div 150 \text{ mg/mL} = 0,32 \text{ mL}$ di Emicizumab alla concentrazione di 150 mg/mL da iniettare. Scegliere dosaggio e volume appropriati tra i dosaggi dei flaconcini disponibili.
- **Dose di mantenimento** (a partire dalla settimana 5): $16 \text{ kg} \times 1,5 \text{ mg/kg} = 24 \text{ mg}$ di emicizumab.
 - Per calcolare il volume da somministrare, dividere la dose calcolata di 24 mg per 30 mg/mL: $24 \text{ mg di emicizumab} \div 30 \text{ mg/mL} = 0,8 \text{ mL}$ di Emicizumab alla concentrazione di 30 mg/mL da iniettare una volta a settimana.
- Scegliere il dosaggio e il volume appropriati tra i dosaggi dei flaconcini disponibili.
- Quando si prepara il volume totale da somministrare, non devono essere mescolate fra loro nella stessa siringa le diverse concentrazioni di Emicizumab (30 mg/mL e 150 mg/mL). Non deve essere somministrato, per singola iniezione, un volume maggiore di 2 mL.

Avvertenze.

- Non sono raccomandate correzioni del dosaggio di Emicizumab.
- ***Dosi ritardate o saltate.*** Se un paziente salta un'iniezione sottocutanea programmata di Emicizumab, deve essere istruito ad assumere la dose saltata il prima possibile, fino al giorno prima della successiva dose settimanale programmata. Il paziente deve in seguito assumere la dose successiva in corrispondenza del solito giorno programmato per il trattamento. Il paziente non deve prendere due dosi nello stesso giorno per compensare quella saltata.
- Non sono raccomandati ***aggiustamenti di dosaggio*** nella popolazione pediatrica, negli epatopazienti o nei nefropazienti con danno moderato.
- Nei pazienti con danno renale o epatico grave non sono disponibili dati.
- La sicurezza e l'efficacia di emicizumab nei pazienti ***in corso di immunotolleranza*** non sono state ancora stabilite.

Referenze

1. Kitazawa T, Esaki K, Tachibana T, Ishii S, Soeda T, Muto A, et al. Factor VIIIa-mimetic cofactor activity of a bispecific antibody to factors IX/IXa and X/Xa, emicizumab, depends on its ability to bridge the antigens. *Thromb Haemost.* 2017;117:1348-57.
2. Mahlangu JN. Bispecific Antibody Emicizumab for Haemophilia A: A Breakthrough for Patients with Inhibitors. *BioDrugs : clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy.* 2018;32:561-70.
3. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU, Young G, et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med.* 2017;377:809-18.
4. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, Negrier C, Niggli M, Mancuso ME, et al. Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. *N Engl J Med.* 2018;379:811-22.
5. Seaman CD, Ragni MV. Emicizumab use in major orthopedic surgery. *Blood Adv.* 2019;3:1722-4.
6. Pipe SW, Shima M, Lehle M, Shapiro A, Chebon S, Fukutake K, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study. *The Lancet Haematology.* 2019;6:e295-e305.
7. Callaghan MU, Negrier C, Young G, Khoo L, Mahlangu J, Windyga J, et al. Use of Bypassing Agents Prior to and Post Bypassing Agent Dosing Guidance during Emicizumab Prophylaxis: Analyses from the HAVEN 1 Study. *Blood;* 2017. p. 3668.
8. Di Minno MND, Di Minno A, Calcaterra I, Cimino E, Dell'Aquila F, Franchini M. Enhanced Half-Life Recombinant Factor VIII Concentrates for Hemophilia A: Insights from Pivotal and Extension Studies. *Semin Thromb Hemost.* 2021;47:32-42.

MALATTIA DI VON WILLEBRAND E COAGULOPATIE EMORRAGICHE RARE

MALATTIA DI VON WILLEBRAND

Inquadramento della malattia

La malattia di Von Willebrand (VWD - *Von Willebrand Disease*) è un complesso disordine emorragico congenito causato da differenti alterazioni qualitative e/o quantitative del fattore di Von Willebrand (VWF - *Von Willebrand Factor*). La diagnosi è frequentemente difficoltosa, nonostante i progressi compiuti nella comprensione della sua fisiopatologia, per variabilità clinica e laboratoristica. Molti pazienti sono paucisintomatici e nessun singolo test di laboratorio è completamente diagnostico. Il VWF è una proteina adesiva a struttura multimerica, il cui gene codificante è situato sul braccio corto del cromosoma 12 e consiste di 52 esoni e 178 kb. Le subunità di base del VWF hanno peso molecolare (PM) di 250 kD e sono costituite da 2050 aminoacidi. Hanno domini con zone specifiche di legame per il FVIII, la GP Ib/IX/V, il Collagene e la GPIIb/IIIa (aIIbb3). La sintesi avviene nelle cellule endoteliali e nei megacariociti. La secrezione è costitutiva ed è regolata da stimoli diversi derivanti dal plasma o dalla matrice sub-endoteliale. Il VWF circola sotto forma di multimeri composti da subunità legate all'estremità amino-terminale: essi hanno un PM che oscilla da 500 a 20.000 kD. I siti di deposito del VWF (forme multimeriche ad elevato peso molecolare) sono nei corpi di Weibel Palade nelle cellule endoteliali e negli alfa-granuli nelle piastrine. Il VWF interviene nell'emostasi primaria come proteina adesiva tramite legami con le glicoproteine della membrana piastrinica. L'interazione con il complesso glicoproteico GPIb/IX/V sulla membrana piastrinica porta all'adesione delle piastrine sulla matrice subendoteliale, esposta dopo la lesione dell'endotelio. Tale interazione con la GPIb/IX/V determina la superficializzazione della GP IIb/IIIa (aIIbb3) che si lega al VWF, ma anche ad altre proteine adesive quali il fibrinogeno e la fibronectina; tale interazione rende l'adesione irreversibile. Il VWF è associato nel plasma al FVIII in un complesso stechiometrico che stabilizza il FVIII proteggendolo da una precoce proteolisi: il sito di legame con il FVIII è situato nei domini D'/D3. Nei siti di "storage", gli "ultra-large VWF multimers" vengono rilasciati quando si attiva il processo emostatico o in risposta a stimoli fisiologici, farmacologici (DDAVP) o in situazioni patologiche (TTP, *Thrombotic Thrombocytopenic Purpura*). Gli "ultra-large VWF multimers" subiscono l'azione di ADAMTS-13, metalloproteasi che con meccanismo fisiologico ne determina la scomparsa dal circolo. I domini funzionali del VWF sono: D'-D3 domains, siti di legame per FVIII, Eparina, P-selectina; A1 domain, unico sito di legame per GPIb ed inoltre Eparina e Collagene IV; A2 domain, sito di clivaggio per ADAMTS-13; A3 domain, sito di legame per il Collagene tipi I e III; C1 domain, sito di legame per l'Integrina aIIbb3. I fattori che influenzano la concentrazione del VWF circolante sono: gruppo sanguigno ABO, gravidanza, stress, malattie sistemiche, estrogeni, ipertiroidismo, età. I soggetti con gruppo sanguigno 0 hanno livelli medi di VWF ridotti rispetto a quelli di gruppo non 0. Con il progredire dell'età si ha un progressivo incremento del VWF e ciò accade anche in gravidanza ed in corso di terapia con estrogeni. Malattie sistemiche, stress e ipertiroidismo stimolano l'incremento in circolo del VWF.

Diagnosi

Approccio diagnostico

La diagnosi di VWD si basa sulla storia familiare e personale di eventi emorragici e su una serie di parametri di laboratorio, che permettono non soltanto la diagnosi generica di malattia, ma anche la classificazione nei vari fenotipi (o "Tipi"). La diagnostica molecolare del difetto genetico può essere importante in alcuni casi dubbi ed ai fini del *counseling* genetico. L'iter diagnostico nella VWD può essere talora difficoltoso e richiedere anche esami ad hoc ripetuti nel tempo, specialmente quando non emerge chiaramente una familiarità per eventi emorragici o una diagnosi sicura di malattia in uno o più membri della famiglia del proposito. Ciò è particolarmente importante nei bambini, per i quali deve essere sempre eseguito lo studio dei genitori. Pertanto, un'accurata anamnesi familiare e personale per storia di eventi emorragici spontanei, post-traumatici o per manovre invasive ed interventi chirurgici è indispensabile. Importante la

valutazione dello score emorragico o “*Bleeding Score*” (BS), mediante un questionario ad hoc, specie nei fenotipi più lievi della malattia (vedi oltre): i sanguinamenti cutanei, mucosi o quelli che si manifestano dopo interventi chirurgici hanno la maggiore probabilità di essere associati a VWD. Un BS >3 negli uomini e >5 nelle donne nella VWD tipo 1 e un criterio diagnostico più sensibile rispetto a quello di “più di due sintomi emorragici” (vedi oltre la classificazione in Tipi) (28, 29).

Criteria diagnostici

Dal sospetto clinico e dalla valutazione degli esami di laboratorio, che si possono considerare, come di seguito riportato, di orientamento, di conferma o di alta specializzazione, si giunge alla diagnosi ed alla classificazione di VWD in “Tipi”, che corrispondono a varianti cliniche e molecolari. Infatti, grazie all’esistenza di un database delle varianti molecolari della malattia, la diagnostica molecolare può essere di ausilio in alcune forme dubbie di malattia oltre che un mezzo importante per la ricerca.

Test di screening

- *Tempo di emorragia (TE)*: può essere allungato, ma può risultare anche normale nei pazienti affetti da VWD Tipo 1 platelet normal, nei Tipi 2N e 2M.
- *Conta piastrinica*: di solito nella norma; può riscontrarsi una lieve piastrinopenia nei pazienti che presentano il Tipo 2B.
- *aPTT*: normale o variamente allungato in dipendenza dalla concentrazione di FVIII: C.
- *FVIII:C*: normale o diminuito; diminuito nel sottotipo 2N e molto diminuito nel Tipo 3.

Nella tabella seguente si chiarisce l’iter diagnostico, con la nomenclatura dei singoli test di laboratorio.

Tabella 10. Procedure per la diagnosi di malattia di Von Willebrand [da Budde U, *Haemophilia* 2008 (29)]

Procedure orientative	-Anamnesi familiare e personale -TE -aPTT -Conta piastrinica
Test di conferma	-FVIII:C (FVIII coagulante) -VWF:Ag (Antigene del Fattore Von Willebrand) -VWF:RCo (Attività del cofattore ristocetico) -VWF: CB (Test di capacità di legame al collagene)
Test eseguiti presso laboratori di alta specializzazione	-RIPA (Agglutinazione piastrinica indotta da ristocetina) -VWF:AgII (Propeptide del Fattore Von Willebrand) -Analisi dei multimeri -VWF: FVIII B (Test di capacità di legame al FVIII) -Genetica molecolare

La classificazione in Tipi è di seguito riportata:

- **Tipo 1**: è caratterizzato dalla carenza quantitativa parziale del VWF. Il VWF:RCo, il VWF:Ag e il VWF: CB sono pressoché egualmente ridotti; i livelli del FVIII:C sono ridotti o “borderline”. La RIPA è normale o ridotta. Il TE è prolungato o normale. I multimeri presentano un assetto normale con normale struttura delle triplette. L’ereditarietà è autosomica dominante. Si è individuato un tipo 1 di VWD “grave”, caratterizzato da: TE>15’, FVIII:C <20U/dl e VWF: RCo <10U/dl. Taluni casi, con valori *borderline* dei parametri, costituiscono il “possible VWD”. Un quadro laboratoristico talora sovrapponibile alla VWD tipo 1 caratterizza lo stato di eterozigosi del VWD Tipo 3.

- **Tipo 2**: è caratterizzato da difetto qualitativo del VWF. Si identificano alcuni sottotipi.

1) Tipo 2A: è costituito da varianti qualitative con ridotta funzione piastrino-dipendente, associata all’assenza dei multimeri ad alto ed intermedio peso molecolare. Il FVIII:C è tendenzialmente ridotto o molto ridotto; il VWF:Ag è ridotto; il VWF:RCo <50U/dl ed il rapporto VWF:RCo/VWF:Ag e <0,7; il VWF:CB è ridotto. La RIPA è ridotta o molto ridotta; il TE è prolungato. L’ereditarietà è autosomica dominante.

2) Tipo 2B: è una variante qualitativa con aumentata affinità del VWF per la glicoproteina Ib, associata all'assenza dei multimeri ad alto peso molecolare. Il FVIII:C è normale o ridotto; il VWF:Ag è normale o ridotto; il VWF:RCo è ridotto, ma può essere >50U/dl in rari casi; il rapporto VWF:RCo/VWF:Ag è <0,7; il VWF:CB è ridotto; il TE è spesso prolungato; la RIPA è aumentata con completa agglutinazione ad una concentrazione di ristocetina <0,75mg/ml. L'ereditarietà è autosomica dominante.

3) Tipo 2M: è una variante qualitativa con ridotta funzione piastrino dipendente, non causata dall'assenza dei multimeri ad alto peso molecolare. Il FVIII:C è normale o ridotto; il VWF:Ag è normale o ridotto; il VWF:RCo è ridotto, o molto ridotto; il rapporto VWF:RCo/VWF:Ag è <0,7; il VWF:CB normale o ridotto; la RIPA è in genere ridotta; il TE è prolungato. L'ereditarietà è autosomica dominante.

4) Tipo 2N: è una variante con diminuita affinità del VWF per il FVIII. Il FVIII:C è ridotto (5-30U/dl); il VWF:Ag è normale; il rapporto FVIII:C/VWF:Ag è discrepante, <0,7; il VWF:RCo è normale; la RIPA è normale; il TE è normale. L'analisi multimerica è normale. Il test di *binding* FVIII:C-VWF:Ag (VWF:FVIII B) risulta alterato. L'ereditarietà è autosomica recessiva.

- Tipo 3: è caratterizzato dalla carenza completa del VWF. Il FVIII:C è notevolmente ridotto; il VWF:Ag è assente; il VWF:RCo è assente; il VWF:CB è assente; la RIPA è assente; il TE è notevolmente prolungato. L'analisi multimerica mostra assenza della proteina VWF. L'ereditarietà è autosomica recessiva.

Per quanto riguarda l'epidemiologia, la VWD è la causa più frequente di diatesi emorragica; infatti, lo 0,1-1% della popolazione generale può risultarne affetto. In Italia 1 soggetto su 5000 risulta colpito da una forma manifesta della malattia e la distribuzione dei Tipi è la seguente: Tipo 1, 63%; Tipo 2, 26%; Tipo 3, 5%. In figura 2 è rappresentato l'algoritmo diagnostico della malattia.

Terapia

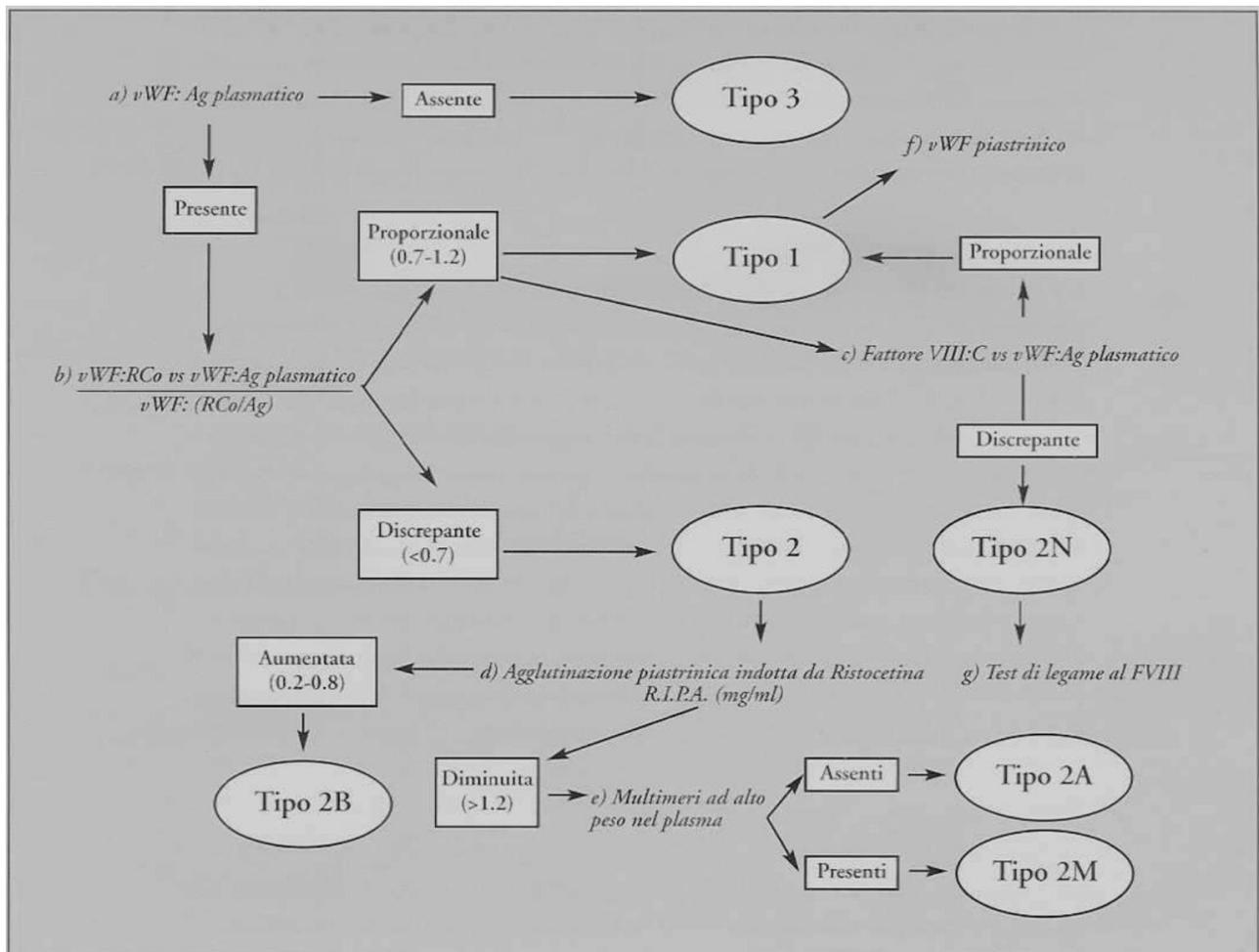
L'obiettivo della terapia nella VWD è la correzione delle anomalie intrinseche della coagulazione mediante l'incremento del FVIII:C, del VWF:Ag e del VWF:RCo, e la correzione del prolungamento del TE. Il presidio terapeutico non sostitutivo disponibile è rappresentato dalla Desmopressina (DDAVP), mentre i trattamenti terapeutici sostitutivi sono costituiti dai concentrati plasma derivati di VWF/FVIII o da prodotti contenenti in altissima prevalenza il VWF e solo tracce di FVIII. Sulla decisione riguardo al trattamento incide la storia di emorragie in corso di eventi a rischio emorragico, mentre sono scarsamente attendibili, nel predire la gravità di un sanguinamento, i test di laboratorio, anche se livelli di FVIII:C >30-40% assicurano in genere una buona emostasi, ma bisogna sempre aver presente la storia clinica del paziente concernente la tendenza al sanguinamento. In alcuni rari casi, in cui vi è una bassa espressività genica e scarsa espressività fenotipica, potrebbe non essere necessario alcun approccio terapeutico.

Terapia con desmopressina

Dosi e modalità di somministrazione sono analoghe a quelle già indicate per l'Emofilia A. Nella VWD la risposta alla DDAVP si valuta non soltanto sull'incremento del FVIII:C, ma anche su quello del VWF:Ag e del VWF:RCo. È sempre raccomandata l'esecuzione del test di risposta, in assenza di emorragie in atto e su campioni ottenuti ai tempi (min.) 0-30-60-120-240 dalla somministrazione. Ai vari tempi debbono essere valutati: FVIII:C, VWF:Ag, e VWF:RCo. In genere persistono nel plasma alti livelli di FVIII-VWF per 6-8 ore. Si parla di "risposta biologica" se dopo 2h si ottiene un incremento di almeno 3 volte del FVIII:C e del VWF:RCo rispetto ai livelli basali, ma con il raggiungimento di valori del FVIII:C e del VWF:RCo di almeno 30U/dl. Per le forme gravi di Tipo 1 e di Tipo 2, si considera nella risposta anche la riduzione del TE al di sotto di 12' (30). Nella VWD Tipo 1, in particolare, si definisce una "risposta completa" il raggiungimento di livelli del VWF:RCo e del FVIII:C >50U/dl, una "risposta parziale," livelli del VWF:RCo e del FVIII:C < 50U/dl, ma incrementati di almeno 3 volte rispetto ai valori basali, una "non risposta", nessuna delle due situazioni (31). Il trattamento con DDAVP si può effettuare in occasione di eventi emorragici, manovre invasive ed interventi chirurgici, con somministrazioni ripetute ogni 12-24h; se necessario, eseguire il monitoraggio del FVIII:C e del VWF:RCo. È possibile l'instaurarsi di tachifilassi. La risposta alla DDAVP è maggiore nella VWD Tipo1, è incostante nel Tipo 2A, dove si riscontra un maggiore incremento del FVIII:C rispetto al VWF:RCo.

La DDAVP è controindicata nel Tipo 2B, per la possibilità di piastrinopenia transitoria, ma può essere usata nel Tipo 2M, se il test di risposta è positivo. Nel Tipo 2N può essere efficace, ma l'emivita del FVIII:C è ridotta; e inefficace nel Tipo 3. La DDAVP può essere somministrata al parto, nel post-partum ed anche nel primo e secondo trimestre di gravidanza, ma con molta cautela nel corso del terzo trimestre. Eventi avversi e controindicazioni sono simili a quelli descritti nell'Emofilia A.

Figura 2. Algoritmo diagnostico della VWD



Terapia sostitutiva

È il trattamento di scelta nei pazienti che risultano essere non rispondenti, o che hanno controindicazioni alla terapia con DDAVP. Sono attualmente utilizzati prevalentemente concentrati plasma derivati che contengono VWF in alta concentrazione e FVIII. Il contenuto di VWF:Ag e di VWF:RCo è documentato nei singoli prodotti: il rapporto VWF:RCo/FVIII oscilla tra 0,91 + 0,2 e 2,45 + 0,3 nei prodotti disponibili in Italia. Nei pazienti con VWD Tipo 3 la vita media del FVIII:C dopo infusione di tali prodotti è circa 2 volte quella del VWF:Ag, per la cosiddetta produzione endogena del FVIII. La terapia sostitutiva si effettua al bisogno in occasione di eventi emorragici o in profilassi, in concomitanza di manovre invasive o di interventi chirurgici. I concentrati di VWF/FVIII possono essere usati anche in profilassi secondaria *long-term* in pazienti con VWD grave e sanguinamenti ricorrenti in sedi particolari (apparato gastrointestinale, ematriti) o in caso di gravi epistassi ripetute nei bambini. In pazienti affetti da VWD sottoposti ad interventi chirurgici ed a rischio trombo embolico, è consigliabile una profilassi standard con EBPM durante il trattamento con concentrati di VWF/FVIII. Nei rari pazienti con VWD di Tipo 3 che sviluppano allo-anticorpi anti VWF, debbono essere evitati tali concentrati per il rischio di reazioni anafilattiche; in questi casi un approccio terapeutico alternativo è costituito da alte dosi di rFVIII ad infusione continua o di rFVIIa. Inoltre, è disponibile anche un

concentrato plasma derivato ad alta purezza di VWF contenente soltanto piccolissime quantità di FVIII. Questo prodotto ha possibili indicazioni in chirurgie maggiori elettive, particolarmente quando ripetute somministrazioni sono previste in pazienti ad alto rischio di trombosi, ovvero in situazioni in cui è richiesta una profilassi *long-term*. Le indicazioni di approccio terapeutico alla VWD, definite nell'ambito dell'AICE, sono state pubblicate recentemente (32). e nella tabella seguente sono riportate le raccomandazioni basate sull'evidenza riguardanti il trattamento nelle differenti situazioni cliniche.

Tabella 11. Raccomandazioni sul trattamento della VWD basate sull'evidenza [da Mannucci PM et al *Blood Transfus.* 2009 (32)]

Terapia sostitutiva autologa (Autologous replacement therapy - DDAVP)
- Test di risposta all'infusione di desmopressina (DDAVP): prevede la misurazione dei livelli di FVIII:C e VWF:RCo levels ad 1 ora (picco) e 4 ore (clearance). E un test raccomandato prima dell'utilizzo clinico del farmaco, per verificare la risposta del paziente. (Grado B, livello III)
- Episodi di sanguinamento e procedure chirurgiche o invasive debbono prevedere la terapia con DDAVP nei pazienti responsivi, se non ci sono controindicazioni. (Grado B, livello III)
-Nei pazienti con VWD di tipo 1 e livelli di VWF:RCo e FVIII:C > 10 U/dL, la DDAVP è generalmente un trattamento efficace. (Grado B, livello III)
-Nei pazienti con VWD di tipo 2A, la DDAVP può essere impiegata se il test di infusione indica la presenza di una risposta adeguata nel paziente. (Grado B, livello III)
- Nei pazienti con VWD di tipo 2B, la DDAVP è controindicata. (Grade B, livello III)
- Nei pazienti con VWD di tipo 2M, la DDAVP può essere usata se il test di infusione indica la presenza di una risposta nel paziente. (Grado C, livello IV)
- Nei pazienti con VWD di tipo 2N, la DDAVP può risultare efficace, ma l'emivita del FVIII è ridotta. (Grado C, level IV)
- Nei pazienti con VWD di tipo 3, la DDAVP è inefficace. (Grado B, livello III)
- Nei pazienti trattati ripetutamente con DDAVP, è preferibile misurare i livelli di FVIII:C e VWF:RCo per monitorare l'eventuale sviluppo di tachifilassi. (Grado C, livello IV)
- La DDAVP deve essere usata con cautela nei bambini di età < 2 anni, a causa dell'elevato rischio di iponatriemia (l'assunzione di liquidi deve essere limitata), e nei pazienti più anziani con aterosclerosi, a causa dell'alto rischio di complicanze ischemiche. Gli adulti debbono limitare l'assunzione di liquidi (<1 litro) per le 24 ore successive all'assunzione di DDAVP. (Grado C, livello IV)
- Le donne con VWD in stato di gravidanza e responsive alla DDAVP possono essere trattate con sicurezza (0,3 µg/kg per 3-4 giorni) al parto, per evitare sanguinamenti eccessivi. Lo stesso schema terapeutico deve essere adottato nelle donne in gravidanza che si sottopongono a villocentesi ed amniocentesi. (Grado C, livello IV)
Terapia sostitutiva allogenica (concentrati di VWF/FVIII o VWF)
- I pazienti che non rispondono alla DDAVP o nei quali la DDAVP è controindicata (risposta inadeguata o previsione di trattamento prolungato con rischio di tachifilassi), debbono essere trattati con concentrati di VWF/FVIII plasma-derivati virus-inattivati. (Grado B, livello III)
- Trattamento di episodi di sanguinamento spontaneo: somministrazione giornaliera di 20-60 UI/kg di VWF/FVIII per mantenere i livelli di FVIII:C > 30 U/dL fino all'arresto del sanguinamento (generalmente 2-4 giorni) ¹ . (Grado B, livello III)
- Profilassi per chirurgia maggiore: somministrazione giornaliera di 50 UI/kg di VWF/FVIII per mantenere i livelli di FVIII:C > 50 U/dL fino a stabilizzazione dell'emostasi e completa cicatrizzazione (generalmente 5-10 giorni) ¹ . (Grado B, livello III)
- Profilassi per chirurgia minore: somministrazione giornaliera di 30-60 UI/kg di VWF/FVIII per mantenere i livelli di FVIII:C > 30 U/dL fino a stabilizzazione dell'emostasi e completa cicatrizzazione (generalmente 2-4 giorni). ¹ (Grado B, livello III)
- Profilassi per estrazione dentaria o procedure invasive: singola somministrazione di 30 UI/kg di VWF/FVIII per mantenere i livelli di FVIII:C > 50 U/dL per 12 ore ¹ . (Grado B, livello III)
- Profilassi per parto e puerperio: somministrazione giornaliera di 50 UI/kg per mantenere i livelli di FVIII:C > 50 U/dL per 3-4 giorni. (Grado B, livello III)
- Procedure chirurgiche: misurare i livelli plasmatici di FVIII:C e di VWF:RCo ogni 12 ore il giorno dell'intervento, e poi ogni 24 ore. (Grado B, livello III)
- Lo studio della farmacocinetica deve essere considerato prima di interventi di chirurgia maggiore, in particolare in pazienti con VWD di tipo 3. (Grado B, livello III)

- In pazienti chirurgici con VWD che sono ad alto rischio per eventi trombotici venosi, deve essere effettuato un trattamento di trombo-profilassi con EBPM durante il trattamento con concentrati di VWF/FVIII, utilizzando il medesimo schema terapeutico e i dosaggi raccomandati per i pazienti non-VWD che vengono sottoposti a procedure chirurgiche simili. (Grado C, livello IV)
- La profilassi secondaria a lungo termine con concentrate di VWF/FVIII può essere presa in considerazione nei pazienti con VWD grave e sanguinamenti ricorrenti in siti a rischio di gravi complicanze (ad esempio, sanguinamenti gastrointestinali, emartri, epistassi nei bambini). (Grado C, livello IV)
- Possibili indicazioni per l'uso di concentrati di VWF privi di FVIII sono: chirurgia maggiore elettiva, in particolare quando sono previste infusioni ripetute in pazienti ad alto rischio per trombosi (età avanzata, chirurgia oncologica, chirurgia ortopedica) e profilassi a lungo termine (ad esempio, per presenza di articolazioni "target", ripetuti sanguinamenti gastrointestinali, epistassi ricorrente nei bambini). (Grado B, livello III)
- Tutti i concentrate plasmatici contenenti VWF devono essere evitati nei pazienti con VWD di tipo tre con alloanticorpi, a causa dell'elevato rischio di reazioni anafilattiche. Un possibile approccio terapeutico per questi pazienti è l'utilizzo di FVIII ricombinante, somministrato a dosi elevate mediante infusione endovenosa continua o di fattore VII attivato ricombinante. (Grado B, livello III)
Terapie aggiuntive e adiuvanti
- L'infusione di concentrati piastrinici deve essere presa in considerazione se si verifica un sanguinamento, nonostante un'adeguata terapia sostitutiva con VWF/FVIII, in particolare se il sanguinamento è gastrointestinale. (Grado C, livello IV)
- I farmaci antifibrinolitici (acido tranexamico ed acido epsilon aminocaproico) possono essere efficaci nella gestione delle forme meno gravi di sanguinamento delle mucose, menorragia, epistassi, o procedure odontoiatriche. Possono inoltre essere impiegati in associazione con la terapia sostitutiva (DDAVP o concentrati plasmatici di VWF/FVIII) per il trattamento o la prevenzione di sanguinamento mucosi o per interventi di chirurgia minore/maggiore coinvolgenti le superfici mucose. (Grado B, livello III)
- Preparati estro-progestinici sono utili per ridurre l'entità della menorragia nelle donne con VWD. (Grado B, livello III)

¹Questi dosaggi sono indicati per i pazienti con VWD e livelli di FVIII:C/VWF: RCo gravemente ridotti (< 10 U/dL).

COAGULOPATIE EMORRAGICHE CONGENITE RARE

("RARE BLEEDINGS DISORDERS", RBDs)

Inquadramento -

Le coagulopatie emorragiche congenite rare sono caratterizzate da una prevalenza nella popolazione generale molto più bassa rispetto alle Emofilie ed alla VWD, variabile da un caso/500.000 (ad es. carenza del Fattore VII) a 1 caso/2.000.000 (ad es. carenza del Fattore II o del Fattore XIII). Nella tabella 9 sono riportate le loro caratteristiche principali.

Tabella 12. Caratteristiche delle coagulopatie emorragiche rare (33)

Fattore carente	Incidenza nella popolazione generale	Cromosomi coinvolti	Tipo di ereditarietà
Fibrinogeno	1:1000.000	4	Autosomica recessiva
Protrombina (FII)	1:2000.000	11	Autosomica recessiva
Fattore V	1:1000.000	1	Autosomica recessiva
Fattore V + Fattore VIII	1: 1000.000	18-2	Autosomica recessiva
Fattore VII	1: 500.000	13	Autosomica recessiva
Fattore X	1: 1000.000	13	Autosomica recessiva
Fattore XI	1:500.000/1000.000	4	Autosomica recessiva
Fattore XIII	1:2000.000	6 (subunità A) 1 (subunità B)	Autosomica recessiva

Tabella 13. Prevalenza dei RBDs nella popolazione europea (34)

TIPO DI DIFETTO	N	%
FVII	224	38
FXI	133	22
FV	60	10
FBN	46	8
FX	45	8
FXIII	42	7
FV+FVIII	20	3
FII	6	1
FXII	6	1
ALTRI DIF. COMBINATI	10	2

In un recente studio (34) sono stati descritti i risultati ricavati dall' "European Network of Rare Bleeding Disorders (EN-RBDs)" riguardanti 592 pazienti affetti da RBDs, con età media 31 anni (7 mesi-95 anni, soggetti >60 anni 11%, <10 anni 16%, donne 51%). Nella tabella seguente sono riportate le percentuali dei singoli difetti nella popolazione studiata. I più frequenti RBDs sono le carenze del FVII e del FXI. Dal medesimo studio si avevano anche dati relativi alla sintomatologia emorragica, disponibili in 489 pazienti: il 45,8% di essi era asintomatico; mentre mostrava sintomi di grado III il 12,5%, di grado II il 23,9%, di grado I il 17,8%. Per quanto riguarda l'associazione tra attività del fattore carente e gravità delle manifestazioni emorragiche, si riscontrava una forte associazione con la gravità delle manifestazioni emorragiche nei deficit di FBN, FV+FVIII, FX, FXIII, una debole associazione nei deficit di FV, FVII e l'assenza di associazione nel deficit di FXI. I livelli di attività dei vari fattori necessari per determinare assenza di sintomi risultavano per il FBN >100mg/dl; per il FV 12U/dl; per il FV+FVIII 43U/dl, per il FVII 25U/dl; per il FX 56U/dl; per il FXI 26U/dl; per il FXIII 31U/dl. I livelli di attività corrispondenti a sintomi di grado III erano livelli non dosabili

per FBN, FV e FXIII; <15U/dl per il FV+FVIII; <8U/dl per il FVII; <10U/dl per FX; <25U/dl per il FXI. I sintomi erano classificati di grado I (se presenti solo dopo trauma o assunzione di farmaci antiaggreganti o anticoagulanti), di grado II (sanguinamenti spontanei minori), di grado III (sanguinamenti spontanei maggiori).

Difetti congeniti del fibrinogeno (FBN)

Si tratta di alterazioni quantitative o qualitative della molecola del fibrinogeno (FBN). Il fibrinogeno è una glicoproteina esamerica di PM 340 kD, codificata da 3 geni *FGA*, *FGB*, *FGG* situati sul cromosoma 4. La sua emivita è di circa quattro giorni. I livelli plasmatici normali sono compresi tra 150 e 350 mg/dl. I livelli emostatici sono considerati quelli >50mg/dl. Si distinguono:

1) A-IPO FIBRINOGENEMIA: si tratta della riduzione consensuale dell'attività e dell'antigene del fibrinogeno. Si definisce carenza grave quella corrispondente ad un livello <20mg/dl, moderata quella corrispondente ad un livello >20<50mg/dl, lieve quella corrispondente ad un livello >50mg/dl. Di recente è stata proposta una classificazione differente dell'entità della carenza: grave, FBN non dosabile; moderata, livelli di FBN tra 10 e 100mg/dl; lieve, livelli di FBN > 100mg/dl (33). L'ereditarietà è autosomica recessiva.

2) DISFIBRINOGENEMIE, IPO-DISFIBRINOGENEMIE: sono caratterizzate da attività ridotta ed antigene normale o da attività ridotta ed antigene ridotto, ma sempre con rapporto attività/antigene <0,7. L'ereditarietà è autosomica dominante.

La clinica nelle A-Ipofibrinogenemie è caratterizzata da sintomatologia variabile in rapporto all'entità del difetto. Nella A-fibrinogenemia si può verificare il paradosso di eventi trombotici arteriosi o venosi. Nelle Disfibrinogenemie la sintomatologia è variabile: vi può essere assenza sintomi nel 40-50% dei casi; sintomatologia emorragica nel 25-30%; si possono verificare eventi trombotici nel 20%.

Carenza congenita del fattore II (FII) o protrombina

La Protrombina è una serin-proteasi vitamina K-dipendente a sintesi epatica; il suo peso molecolare è circa 72 kD; la sua sintesi è codificata da un gene situato sul cromosoma 11(p11.2); la sua emivita è di circa 3 giorni ed i livelli plasmatici efficaci per l'emostasi sono 20-30%. I difetti del FII coagulante (FII:C) possono essere di Tipo I (anche nota come ipoprotrombinemia, in cui attività ed antigene sono ridotti consensualmente) o di Tipo II (anche nota come disprotrombinemia, in cui l'attività è ridotta e l'antigene è normale o ridotto, ma discrepante in plus rispetto all'attività, con rapporto attività/antigene <0,7). L'entità del difetto del FII:C può essere grave, con livelli <1%, condizione praticamente incompatibile con la vita; moderato, con livelli >1<10%; lieve, con livelli >10%. L'ereditarietà è autosomica recessiva. La sintomatologia della coagulopatia varia in rapporto all'entità del difetto funzionale.

Carenza congenita del fattore V (FV)

Il FV è una proteina a sintesi epatica con struttura a catena singola (procoagulante inattivo); ha un PM di 330 kD; è presente nel plasma, ma per un 20% anche negli α granuli piastrinici (sintesi ed endocitosi nei megacariociti e nelle piastrine). La sintesi del FV è codificata da un gene situato sul braccio lungo del cromosoma 1(1q23). L'emivita è di 36 ore. I livelli efficaci per l'emostasi sono >15%. L'ereditarietà è autosomica recessiva. Livelli di Fattore V coagulante (FV:C) <20% corrispondono allo stato di omozigosi; mentre livelli superiori corrispondono allo stato di eterozigosi. Un deficit <1% identifica la carenza grave di FV:C; un deficit tra 1% e <10%, la carenza moderata e un deficit >10%, la carenza lieve. Ma vi è il dubbio che la completa assenza di FV sia incompatibile con la vita. La sintomatologia emorragica non sempre è correlata con l'entità del difetto; livelli di FV:C <5% sono associati in genere a manifestazioni cliniche. Le emorragie mucose sono prevalenti.

Carenza congenita combinata del FV e del FVIII

È un difetto combinato (F5F8D) ereditario dovuto non a mutazione contemporanea dei geni codificanti per la sintesi dei FV e FVIII, ma a quella di geni codificanti per proteine di trasporto intracellulare dei FV e FVIII che sono situati sui cromosomi 18 e 2. L'ereditarietà è autosomica recessiva. Livelli di attività coagulante dei due fattori tra il 5% e il 20% danno luogo a sintomi moderati/lievi. Per questa carenza combinata è stata proposta una classificazione in forma grave per livelli di FV:C e di FVIII:C <20%; moderata, per livelli dei Fattori tra 20 e 40%; lieve, per livelli > 40% (33).

Carenza congenita del fattore VII (FVII)

Il FVII è una serin-proteasi a sintesi epatica, vitamina K-dipendente con PM di circa 50 kD. Il gene codificante per il FVII è situato sul braccio lungo del cromosoma 13 ed è preceduto da una regione promoter costituita da 9 esoni. L'emivita è 3-4 ore; i livelli efficaci per l'emostasi sono intorno al 20%.

I tipi di difetto del FVII sono caratterizzati da:

- 1) attività ed antigene ridotti consensualmente, variante AG-;
- 2) attività ridotta, antigene normale, variante AG+;
- 3) attività ridotta, antigene ridotto ma discrepante in plus rispetto all'attività (attività/antigene <0,7), variante AGR.

L'entità della carenza di Fattore VII coagulante (FVII:C) si definisce grave, se il livello del FVII è <1%; moderata se >1 <10%; lieve se >10%. In una più recente proposta di classificazione, si definisce grave una carenza di FVII:C <10%, moderata una carenza tra il 10 e 20%, lieve una carenza >20%. (33) Il difetto completo del FVII è considerato, tuttavia, incompatibile con la vita. L'ereditarietà è autosomica recessiva. La sintomatologia della coagulopatia non sempre varia in rapporto all'entità del difetto funzionale. I sintomi emorragici possono essere mucosi, muscolari e, nelle forme gravi, possono manifestarsi anche a livello delle articolazioni.

Carenza congenita del fattore X (FX)

Il FX è una serin-proteasi a sintesi epatica vitamina K-dipendente, con PM di circa 60kD. Il gene codificante per il FX è situato sul cromosoma 13(q34-ter), a valle del gene del FVII: ciò può comportare l'eventualità di carenze combinate. L'emivita è di 40 ore; i livelli efficaci per l'emostasi sono circa il 20%. I difetti del FX si considerano di Tipo I, quando attività ed antigene sono ridotti consensualmente; di Tipo II, quando l'attività è ridotta, ma l'antigene è normale o *borderline*. Il difetto del Fattore X coagulante (FX:C) si definisce grave se il livello del FX è <10%; moderato se è tra 10 e 40%; lieve se è >40% (33). La carenza completa sembra incompatibile con la vita. L'ereditarietà è autosomica recessiva. La carenza di FX tende a manifestare la sintomatologia più grave tra tutti i RBDs. Rispetto alle Emofilie, sono più frequenti i sintomi cutaneo-mucosi.

Carenza congenita del fattore XI (FXI)

Il FXI è una serin-proteasi il cui zimogeno circola come omodimero, stabilizzato e complessato a HMWK (*High Molecular Weight Kininogen*); la sintesi è epatica, non vitamina K-dipendente; il PM è 160kD; i 2 monomeri sono legati da ponti disulfidici. Il gene codificante per il FXI è situato sul cromosoma 4q 35.2; l'emivita è 40-70 ore. I livelli efficaci per l'emostasi possono essere variabili da paziente a paziente: in genere, per valori compresi tra il 20 ed il 65%, i pazienti rimangono asintomatici o manifestano basso rischio di complicanze emorragiche postoperatorie (33). Il difetto del FXI è nella maggior parte dei casi caratterizzato da attività ed antigene ridotti consensualmente; un 4% di mutazioni inducono livelli di attività significativamente più bassi dell'antigene. L'ereditarietà è autosomica a penetranza variabile. Per quanto riguarda la corrispondenza tra entità della carenza del Fattore XI coagulante (FXI:C) e manifestazioni cliniche, la distinzione dei fenotipi in base ai livelli di attività è più difficile che in altre coagulopatie. Infatti, si definisce grave una carenza del FXI:C <15-20%, perché in tale situazione vi è un'alta probabilità di emorragie post-operatorie. Una carenza si può definire moderata/lieve, cioè corrispondente a livelli >20% fino ai limiti inferiori del range di normalità (65-80%), se è correlata a minore probabilità di emorragie post-operatorie. Il tipo di difetto molecolare, inoltre, condiziona il quadro fenotipico più che in altre coagulopatie rare.

Carenza congenita del fattore XIII (FXIII) o fattore stabilizzante della fibrina

Il FXIII nel plasma circola come pro-transglutaminasi (FXIII-A2B2, struttura eterotetramerica) che viene convertita dalla trombina in FXIIIA; il PM è 340 kD. Il FXIIIA, costituito da 731 aminoacidi, è sintetizzato dai megacariociti, dai monociti; per il 50% è contenuto nelle piastrine; il FXIIIB, costituito da 641 aminoacidi, è sintetizzato nel fegato. Il gene codificante per la sub-unità A è situato sul cromosoma 6 (p24-25), mentre quello per la sub-unità B sul braccio lungo del cromosoma 1 (q 31-32.1). La componente attiva nella stabilizzazione della fibrina è il FXIIIA. L'emivita del FXIII è di 10-14 giorni; i livelli efficaci per l'emostasi sono 5-10% nella maggior parte dei casi. I difetti del FXIII si considerano di Tipo 1 se dovuti a mutazioni nel gene del FXIIIB, <5% di tutti i casi; di Tipo 2 se dovuti a mutazioni nel gene del FXIIIA, nella grande maggioranza dei casi. L'ereditarietà è autosomica recessiva. La carenza grave si presenta con livelli del fattore <1%, si associa grave sintomatologia emorragica ed è tipica degli omozigoti. Carenze moderate o lievi si considerano quelle corrispondenti a livelli del FXIII <30% o >30%, rispettivamente. (33) Gli eterozigoti sono solitamente asintomatici. La eterogeneità genetica è responsabile della vasta gamma di manifestazioni cliniche. Sintomi tipici: sanguinamento ritardato dal moncone del cordone ombelicale; tardiva guarigione delle ferite; aborti ricorrenti. Si riscontra alta incidenza di emorragie cerebrali (25-30%), ematomi, emorragie post-chirurgiche e post-estrattive.

Non viene descritta la **carenza del FXII** perché questa non ha valenza di "coagulopatia emorragica congenita", in quanto anche i soggetti con carenza grave (FXII<1%) non hanno sintomi emorragici spontanei o provocati da manovre invasive, interventi chirurgici o traumi.

Diagnosi

Come per le altre coagulopatie emorragiche congenite, anche per i RBDs è molto importante la valutazione dell'anamnesi familiare e personale per quel che concerne la tendenza emorragica. Per quel che riguarda i test di laboratorio, i test coagulativi di base (PT, aPTT, dosaggio del FBN), sono orientativi per la ricerca dell'eventuale carenza. In particolare, un prolungamento isolato del PT depone per un deficit di FVII; un prolungamento isolato dell'aPTT per una carenza di FXII o FXI o FIX o FVIII (negli ultimi due casi si configura un quadro di Emofilia B o A, rispettivamente); un prolungamento di entrambi (PT/aPTT) può essere compatibile o con una carenza isolata di FII o di FX o di FV o di FBN, rispettivamente, o con una carenza combinata del FV e del FVIII o con carenze combinate più rare come quella associata di FVII e di FX. Tuttavia, nella diagnostica differenziale, occorre valutare anche la possibilità di difetti combinati dei fattori a sintesi epatica di natura acquisita, come accade nelle epatopatie. Per la diagnosi di carenza del FXIII, bisogna considerare che i test di base sono normali, quindi, e la storia di sanguinamenti ritardati, come detto sopra, che indirizza verso il dosaggio del FXIII, talora preceduto da un test di screening (tolleranza al monocloroacetato). Dai test di base, si passa al dosaggio biologico dei singoli fattori. Una volta individuato il fattore carente, si può procedere anche alla valutazione dell'antigene correlato con metodiche immunologiche: queste permettono di individuare le varianti molecolari delle rispettive carenze, caratterizzate da antigene presente normale (AG+), da antigene assente (AG-) o da antigene ridotto (AG-R); per i difetti del FBN, si possono distinguere le A-Ipo-fibrinogenemie e le Disfibrinogenemie; per quelli del FII, le Ipoprotrombinemie e le Disprotrombinemie. La diagnostica molecolare del tipo di difetto genetico non è sempre necessaria e comunque non è alla portata di tutti i laboratori; tuttavia, per le coagulopatie rare gravi, essa può rivestire la stessa valenza che per le Emofilie, cioè permettere lo screening dei portatori. Comunque, in caso di carenze gravi o moderate, è sempre raccomandato lo studio familiare mediante i test coagulativi biologici, per la possibilità di individuare altri soggetti con lo stesso grado di difetto.

Terapia

Per i RBDs, come per le altre coagulopatie emorragiche congenite, l'approccio terapeutico si basa sulla somministrazione del fattore carente in occasione di episodi emorragici od in profilassi per manovre invasive ed interventi chirurgici. In alcuni casi selezionati di carenze gravi e con grave tendenza emorragica o in seguito a sanguinamenti spontanei, che hanno messo in pericolo la vita (ad esempio emorragie intracraniche, gravi e ripetute emorragie gastrointestinali), si può anche instaurare una profilassi a lungo

termine, come nelle Emofilie. Tuttavia, non per tutte le carenze rare è disponibile un concentrato commerciale plasma derivato o un prodotto ricombinante specifico. Per la carenza grave di FXIII è raccomandata la profilassi a vita con il concentrato specifico. Vengono di seguito riportati i vari presidi per l'approccio terapeutico per ogni coagulopatia rara.

1) Deficit di Fibrinogeno: Concentrato commerciale plasma derivato di fibrinogeno (non disponibile in Italia, ma per il quale è possibile l'importazione diretta); plasma fresco congelato omogruppo elettivamente virus-inattivato, anche in preparazione commerciale.

2) Deficit di FII e di FX: Complesso protrombinico plasma derivato, che è un concentrato commerciale di FII, FIX, FX, disponibile in Italia. Per il deficit di FX esiste anche un concentrato plasma derivato commerciale ad alto contenuto di FX (ma con tracce anche di FIX), non disponibile in Italia.

3) Deficit di FV: Plasma fresco congelato omogruppo elettivamente virus-inattivato, anche in preparazione commerciale.

4) Deficit di FXI: Plasma fresco congelato omogruppo elettivamente virus-inattivato, anche in preparazione commerciale. Concentrato commerciale plasma derivato di FXI, attualmente non disponibile in Italia, se non per importazione diretta. Nella carenza lieve/moderata di FXI può essere usata anche la DDAVP, previo test di valutazione di efficacia, agli stessi dosaggi utilizzati nell'Emofilia A.

5) Deficit di FV+FVIII: Plasma fresco congelato omogruppo elettivamente virus-inattivato, anche in preparazione commerciale. In questa coagulopatia combinata, in aggiunta al plasma e se i livelli di FVIII sono molto ridotti, si può somministrare concentrato di FVIII (plasma derivato o ricombinante), oppure, se il test di valutazione di efficacia risulta positivo ed i livelli di FVIII basali sono superiori al 5%, in alternativa al concentrato di FVIII, si può usare la DDAVP, se il paziente non presenta controindicazioni

6) Deficit di FVII: Concentrato plasma derivato commerciale di fattore VII; Fattore VII attivato ricombinante (rFVIIa). Entrambi disponibili in Italia.

7) Deficit di FXIII: Concentrato commerciale plasma derivato di fattore XIII, non disponibile in Italia, se non per importazione diretta.

Nella tabella sono indicate le modalità di trattamento per i singoli RBDs in rapporto all'emivita ed ai livelli efficaci per l'emostasi dei singoli fattori.

Tabella 14. Trattamento delle coagulopatie ereditarie rare in base ai livelli plasmatici di fattore carente necessari per l'emostasi

Fattore carente	Livelli plasmatici Per emostasi efficace	Emivita fattore (ore)	Dose di concentrato specifico	PCC* (U/kg)	Dose di plasma** (ml/kg)
Fibrinogeno	>50mg/dl	72	°conc pd30mg/kg	-	15-20
Protrombina	20-30U/dl	72	-	20-30	15-20
Fattore V	15-20U/dl	36	-	-	15-20
F VII	15-20U/dl	3-4	°conc pd 30-40 U/kg °°rFVIIa 25-30mg/kg	- -	- -
Fattore X	15-20U/dl	40-60	-	20-30	15-20
Fattore XI	30-45U/dl	60	°conc. pd 10-20 U/kg	-	15-20
Fattore XIII	5-10U/dl	10-14 giorni	°conc. pd 10-20 U/kg	-	2-3

* PCC=Prothrombin Complex Concentrate (FII, FX, FIX)

** Preferibile il plasma virus inattivato; ° conc. pd: concentrato plasma derivato; °° rFVIIa: fattore VII attivato ricombinante

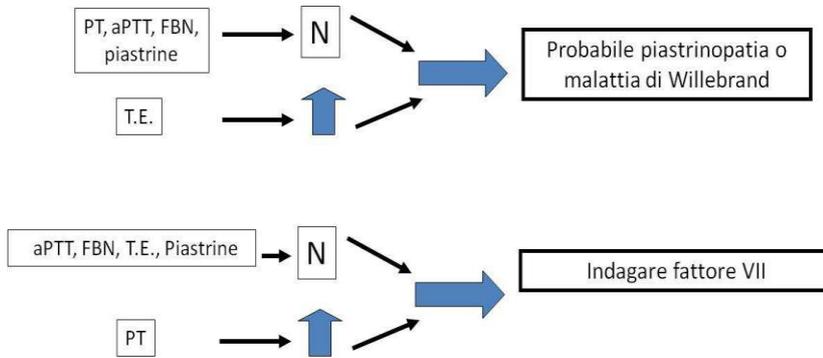
Referenze

28. Rodeghiero F, Castaman G, Tosetto A, Batlle J, Baudo F, Cappelletti A, Casana P, De Bosch N, Eikenboom JC, Federici AB, Lethagen S, Linari S, Srivastava A. The discriminant power of bleeding history for the diagnosis of type 1 von Willebrand disease: an international, multicenter study. *J Thromb Haemost.* 2005 Dec;3(12):2619-26.
29. Budde U. Diagnosis of von Willebrand disease subtypes: implications for treatment. *Haemophilia.* 2008 Nov;14 Suppl 5:27-3
30. Federici AB, Mazurier C, Berntorp E, Lee CA, Scharrer I, Goudemand J, Lethagen S, Nitu I, Ludwig G, Hilbert L, Mannucci PM. Biologic response to desmopressin in patients with severe type 1 and type 2 von Willebrand disease: results of a multicenter European study. *Blood.* 2004 Mar 15;103(6):2032-8.
31. Castaman G, Lethagen S, Federici AB, Tosetto A, Goodeve A, Budde U, Batlle J, Meyer D, Mazurier C, Fressinaud E, Goudemand J, Eikenboom J, Schneppenheim R, Ingerslev J, Vorlova Z, Habart D, Holmberg L, Pasi J, Hill F, Peake I, Rodeghiero F. Response to desmopressin is influenced by the genotype and phenotype in type 1 von Willebrand disease (VWD): results from the European Study MCMDM-1VWD. *Blood.* 2008 Apr 1;111(7):3531-9.
32. Mannucci PM, Franchini M, Castaman G, Federici AB; Italian Association of Hemophilia Centers. Evidence-based recommendations on the treatment of von Willebrand disease in Italy. *Blood Transfus.* 2009 Apr;7(2):117-26.
33. Peyvandi F, Di Michele D, Bolton-Maggs PH, Lee CA, Tripodi A, Srivastava A; Project on Consensus Definitions in Rare Bleeding Disorders of the Factor VIII/Factor IX Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Classification of rare bleeding disorders (RBDs) based on the association between coagulant factor activity and clinical bleeding severity. *J Thromb Haemost.* 2012 Sep;10(9):1938-43.
34. Peyvandi F, Palla R, Menegatti M, Siboni SM, Halimeh S, Faeser B, Pergantou H, Platokouki H, Giangrande P, Peerlinck K, Celkan T, Ozdemir N, Bidlingmaier C, Ingerslev J, Giansily-Blaizot M, Schved JF, Gilmore R, Gadisseur A, Benedik-Dolničar M, Kitanovski L, Mikovic D, Musallam KM, Rosendaal FR; European Network of Rare Bleeding Disorders Group. Coagulation factor activity and clinical bleeding severity in rare bleeding disorders: results from the European Network of Rare Bleeding Disorders. *J Thromb Haemost.* 2012 Apr;10(4):615-21.

Percorsi laboratoristico/diagnostici per le malattie emorragiche congenite: la Malattia di Von Willebrand

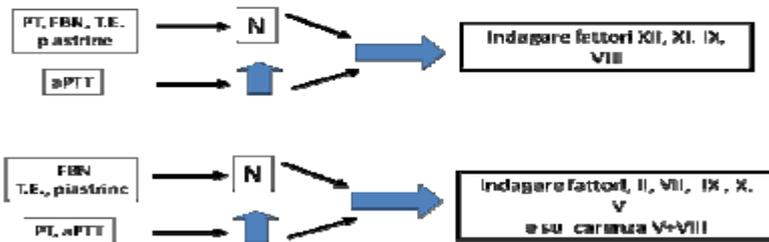
Negli algoritmi presentati qui di seguito sono sintetizzati i percorsi laboratoristico/diagnostici per le Malattie emorragiche congenite, usando per esempio una di esse.

Algoritmo diagnostico 1

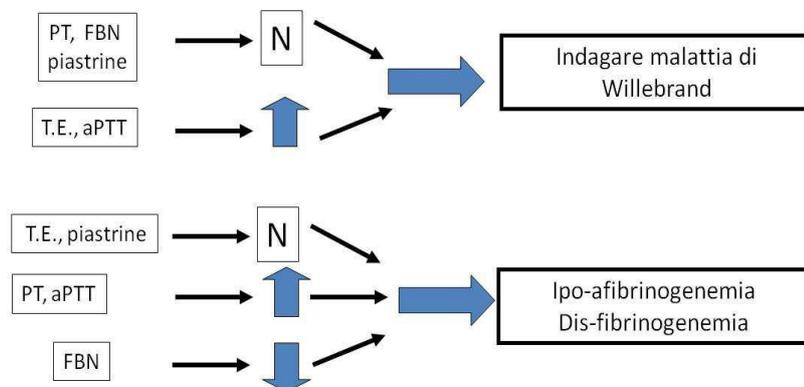


Algoritmo diagnostico 2

Algoritmo diagnostico 2



Algoritmo diagnostico 3



**Gestione del paziente con MEC in emergenza-urgenza
(con particolare attenzione ai pazienti con emofilia congenita A e B)²**

QUESTO DOCUMENTO, ELABORATO INSIEME CON IL DR MICHELE SCHIAVULLI, RESPONSABILE DEL CENTRO SPOKE PER LE MEC VIENE PROPOSTO DA PARTE DEL CENTRO HUB E DEL CENTRO SPOKE PER APPLICAZIONE SULL'INTERO TERRITORIO REGIONALE.

MODELLO ORGANIZZATIVO DELLA RETE MEC IN CAMPANIA

Nel 2018 è stato istituito un piano di organizzazione dei Presidi di Rete campani (DD 198/2018) presso i quali si certificano e si curano delle MEC.

Le funzioni diagnostico-assistenziali di elevata complessità sono garantite in particolare da:

- AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA "FEDERICO II" (Centro HUB)
- AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE "SANTOBONO - PAUSILIPON - ANNUNZIATA"
Indirizzo: VIA DELLA CROCE ROSSA, 8 - 80122 NAPOLI (SPOKE)
- Servizio Trasfusionale P.O. "San Luca", Vallo della Lucania, ASL Salerno (sede operativa alla distanza)
- UOC di Ematologia Ospedale del Mare, ASL NA 1 Centro, Napoli (sede operativa alla distanza).

Mentre la prescrizione della profilassi a lungo termine e la terapia di pazienti con MEC nonché l'eventuale "validazione" di piani terapeutici per pazienti campani formulati da Centri localizzati fuori della Regione resta appannaggio dei Centri della Rete operanti presso: l'A.O.U. "Federico II" e presso l'Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale "Santobono-Pausilipon-Annunziata", il CENTRO Hub ha identificato - con i responsabili delle due SEDI OPERATIVE A DISTANZA -, le modalità più opportune per garantire la certificazione di malattia e un'omogenea assistenza di pazienti con MEC sull'intero territorio regionale.

In relazione alle procedure da attuare per l'assistenza in emergenza/urgenza ai pazienti affetti da emofilia e, in particolare, per la somministrazione del concentrato di fattore VIII e IX, oltre ai PS del Centro Hub e dei presidi riconosciuti per la gestione dell'elevata complessità per le MEC, è indispensabile che tutti i PS della rete regionale dell'emergenza-urgenza devono essere dotati di una scorta base dei suddetti prodotti al fine di affrontare il primo trattamento del paziente.

Qualora il paziente giunga, autonomamente o tramite 118, presso un PS di una struttura non sede di centro MEC, se le condizioni cliniche e la patologia riscontrata in acuzie lo indichino, il PS che accoglie il paziente dovrà riferirsi, per attività di consulenza o per trasferimento in continuità di soccorso, a una delle strutture sede del centro MEC presso il quale lo stesso paziente è seguito. Nel caso in cui le condizioni cliniche e la patologia riscontrata in acuzie non siano gestibili da una delle strutture sede del centro MEC che assistono ordinariamente il paziente, lo stesso dovrà essere riferito al Centro Hub (qualora si tratti di pazienti adulti) o al centro Spoke del Santobono Pausilipon in caso di pazienti pediatriche (età 0-17 anni).

Qualora il minore giunga, autonomamente o tramite 118, presso un PS di una struttura non sede di centro MEC, se le condizioni cliniche e la patologia riscontrata in acuzie lo indichino, il PS che accoglie il paziente dovrà riferirsi, per attività di consulenza o per trasferimento in continuità di soccorso, a una delle strutture sede del centro MEC presso il quale lo stesso è seguito. Nel caso in cui le condizioni cliniche e la patologia riscontrata in acuzie non siano gestibili da una delle strutture sede del centro MEC che assistono ordinariamente il paziente, lo stesso dovrà essere riferito alla Struttura individuata nell'Ospedale Santobono- Pausilipon.

Le afferenze qui descritte saranno utilizzate anche per i pazienti che non sono seguiti presso uno dei centri MEC regionali o per i quali non si riesca ad individuare il centro di riferimento e, infine, per ogni eventuale evenienza in urgenza non definita nel presente documento.

² formulato sulla falsariga del PDTA pubblicato sul BOLLETTINO UFFICIALE DELLA REGIONE LAZIO - N. 64 "La gestione del paziente con emofilia congenita A e B in emergenza-urgenza pubblicato in data 08/08/2019".

- **Per i pazienti adulti affetti da emofilia congenita A e B le afferenze relative alle reti emergenza, cardiologica/cardiochirurgica, trauma grave, neurotrauma e ictus sono unificate e riferite al Centro Hub.**
- **Per la rete cardiochirurgica pediatrica neurochirurgia pediatrica e la rete di chirurgia pediatrica il centro unico di riferimento è l'Ospedale Pediatrico Santobono Pausilipon.**

PROCEDURE PER LA DISPONIBILITÀ E TIPOLOGIA DEI FARMACI IN PRONTO SOCCORSO

Disponibilità e tipologia

In caso di ricovero in PS di un assistito affetto da emofilia A o B, sarà disponibile presso il PS, una scorta del concentrato del fattore carente. A tal fine deve essere reso fruibile, in tutti i PS della rete dell'emergenza regionale, il concentrato di FVIII e di FIX plasma derivato (pdFVIII, pdFIX), prodotto in conto lavorazione in quantità sufficiente a supplire l'urgenza nella misura di:

- 10 flaconi di concentrato di pdFVIII in conto lavorazione (al momento distribuito con il nome di Klott), da 1000 UI (dose massima di 100 UI/kg per un paziente con peso massimo di 100 kg affetto da emofilia A)
- 10 flaconi di concentrato pdFIX in conto lavorazione (al momento distribuito con il nome di IXED), da 1000 UI (dose massima di 100 UI/kg per un paziente con peso massimo di 100 kg, affetto da emofilia B).

Per la terapia in emergenza del paziente affetto da emofilia A o B con inibitore ad alto titolo, condizione nella quale come descritto nel paragrafo 2.0 i concentrati di fattori VIII e IX non sono efficaci e, in particolare, la somministrazione di concentrato di FIX è controindicata, è necessario che al verificarsi di un evento emorragico o in preparazione di un intervento chirurgico o manovra invasiva, i pazienti vengano trattati con i prodotti cosiddetti bypassanti:

- Fattore VII attivato ricombinante, rFVIIa;
- Concentrato di complesso protrombinico attivato, aPCC.

In particolare, per quanto riguarda il rFVIIa, il dosaggio è pari a 90 µg/kg/dose, e la frequenza iniziale di infusione è ogni tre ore. Il dosaggio totale verrà poi approssimato per eccesso o per difetto tenendo conto del dosaggio attuale delle fiale (1 mg, 2 mg, 5 mg). Pertanto, per un uomo di circa 70 kg, la quantità di farmaco che serve per la copertura delle prime 3 dosi è pari a 6 mg dose (approssimato per difetto da 6,3 mg), per un totale di 18 mg.

Per quanto riguarda l'aPCC, il dosaggio è di 80-100 UI/kg/dose e la frequenza di infusione è circa ogni 12 ore. Il dosaggio totale verrà poi approssimato per eccesso o per difetto tenendo conto del dosaggio attuale delle fiale (1000 U). Pertanto, per un uomo di 70 kg, la quantità di farmaco che serve per la copertura delle prime 2 dosi è pari a 14000 U. Tali prodotti bypassanti rappresentano un presidio terapeutico salvavita.

Il rFVIIa inoltre è l'unica opzione terapeutica in caso di emofilia tipo B con inibitore. Inoltre, nei soli pazienti con emofilia A ed inibitore che sono in profilassi con Emicizumab (terapia non sostitutiva), in caso di indicazione al trattamento con agenti bypassanti, il rFVIIa rappresenta, il prodotto di prima scelta, mentre l'uso di aPCC deve essere riservato a casi di mancata risposta al rFVIIa o a situazioni in cui non vi siano alternative disponibili. In questo caso, la dose iniziale di rFVIIa da utilizzarsi è 90 µg/kg ma la frequenza di somministrazione delle dosi successive alla prima, andrà concordata tramite consulto con l'ematologo/internista secondo le modalità descritte nei paragrafi a seguire.

Ogni PS deve fornirsi di protocolli clinico-gestionali che assicurino la tempestività della terapia in emergenza del paziente affetto da emofilia A o B con inibitore ad alto titolo.

Approvvigionamento

Per quanto riguarda l'approvvigionamento dei farmaci si specifica di seguito che:

- La prima fornitura di concentrati di fattori VIII e IX derivanti dai prodotti in conto lavorazione plasma nelle quantità previste, deve essere assicurata dal Centro Regionale Sangue (CRS) che invierà le confezioni necessarie alle farmacie interne degli ospedali pubblici o convenzionati in cui è presente il PS.
- Le farmacie all'atto della ricezione annoteranno lotto e scadenza prima dell'invio al reparto di PS.
- Il reparto di PS, una volta ricevuti i concentrati, sarà responsabile della loro conservazione e dovrà, in caso di mancato utilizzo, renderli alla farmacia con una validità residua di almeno 6 mesi. In caso di invio alla

farmacia di prodotti scaduti o di imminente scadenza questi non saranno accettati ma rimarranno in carico al PS che dovrà motivare la mancata restituzione nei tempi previsti, al fine di ulteriore fornitura.

- In caso di utilizzo dei concentrati in PS, quest'ultimo dovrà inviare richiesta di reintegro delle quantità utilizzate alla farmacia interna
- La farmacia inoltrerà, nel più breve tempo possibile, richiesta di approvvigionamento al Centro Regionale Sangue per il ripristino delle scorte.
- I farmaci resi dal reparto con una validità residua di almeno 6 mesi, saranno presi in carico dalla farmacia ospedaliera che provvederà a restituirli al CRS per un loro utilizzo presso il territorio o altre strutture ospedaliere.
- Il CRS, una volta ricevuti i farmaci, consegnerà alla farmacia che ha effettuato il reso una medesima quantità di concentrati con più lunga scadenza per il ripristino delle scorte in PS.

In appendice 1, sezione G, è presente il modulo necessario per la richiesta dei concentrati di FVIII e di FIX al Centro Regionale Sangue.

FASE PRE-OSPEDALIERA

La gestione dell'emergenza pre-ospedaliera da parte del 118 è articolata in due fasi distinte:

- *fase di allarme*: l'operatore sanitario, presso la centrale operativa, riceve la chiamata, valuta e definisce il caso, assegna il codice di gravità ed invia il mezzo di soccorso più adeguato in base alle disponibilità;
- *fase di risposta*: il mezzo di soccorso, attivato dalla centrale operativa, giunge sul luogo dell'evento dove, dopo aver effettuato i rilievi situazionali, anamnestici e clinici, nonché i trattamenti del caso, procede al trasporto del paziente presso l'ospedale più idoneo.

Fase di allarme:

L'operatore riceve la richiesta di intervento e procede con l'intervista per l'assegnazione del codice triage:

- durante l'intervista, l'operatore sanitario di triage della centrale operativa 118, definisce la natura dell'evento e le condizioni del paziente valutando specifici item situazionali, clinici e fattori fisiopatologici aggravanti, in particolare vengono poste domande per la localizzazione dell'evento, valutazione dello scenario e relative caratteristiche;
- nella gestione dell'evento, gli operatori della centrale operativa di competenza, possono essere informati dello stato di emofilia del paziente, residente o turista, con diverse modalità:
 - per comunicazione diretta del paziente, che si identifica come emofilico;
 - per comunicazione indiretta da parte di parenti o conoscenti;
 - eventualmente attraverso il rinvenimento, da parte degli astanti, della tessera di patologia (Appendice 1, sezione L), tra gli effetti personali, e che il paziente emofilico porta, di solito, con sé; alcuni pazienti sono portatori di un braccialetto con dispositivo USB in cui sono presenti le informazioni sanitarie essenziali ai fini del trattamento del paziente stesso;
- l'operatore della centrale operativa, qualora possibile, si adopera per acquisire ulteriori informazioni dal paziente o dagli astanti, indaga sulla possibile presenza di shock emorragico grave (pallore cutaneo e/o mucoso, astenia marcata, polso flebile, sintomi suggestivi di ipotensione, altri parametri eventualmente possibili);
- l'operatore richiede informazioni su traumi recenti, ricoveri ospedalieri recenti (soprattutto chirurgici);
- l'operatore richiede se il paziente disponga di farmaci per il trattamento sostitutivo del paziente emofilico, in caso affermativo chiede che vengano messi a disposizione dell'equipaggio di soccorso.

Assegnazione del codice triage

In base alle informazioni ricevute durante l'intervista telefonica, l'operatore di Centrale assegna il codice triage, nello specifico:

- **Codice rosso (emergenza)** in presenza di almeno una delle seguenti condizioni:
 - paziente incosciente e/o che non respira;
 - emorragia massiva;
 - trauma grave e/o neuro-trauma;
 - ustioni estese;
 - recenti interventi di chirurgia maggiore;
 - sospetto ictus;

Per il paziente riconosciuto come emofilico il **codice rosso sarà assegnato come codice superiore** rispetto a quello attribuibile in base alla presentazione clinica secondo i protocolli vigenti, in presenza di almeno una delle seguenti condizioni:

- trauma toraco-addominale;
- frattura traumatica di ossa lunghe;
- trauma cranico lieve senza deficit neurologici;
- emorragie di collo, lingua, occhio;
- **Codice giallo** per traumi ed emorragie lievi:
 - emorragia articolare o muscolare sospetta o accertata;
 - insorgenza di dolore severo agli arti o tumefazione localizzata;
 - ferite cutanee che necessitano di sutura;
 - emorragia minore, ma persistente (epistassi, gengivorragie, ematuria etc.);
 - sospetta frattura, distorsione, slogatura.

Invio del mezzo:

Una volta assegnato il codice di gravità, l'operatore di centrale operativa procede all'invio del mezzo più idoneo tra quelli disponibili.

- **Codice rosso:**
 - in prima battuta, se disponibile, mezzo medicalizzato più vicino e libero, eventualmente anche secondo la procedura di "rendez-vous";
 - in caso di indisponibilità o eccessiva lontananza di ambulanza medicalizzata/automedica si invia, in prima battuta, ambulanza con personale infermieristico (più vicina e disponibile) e subito a seguire mezzo medicalizzato, se resosi disponibile.
- **Codice giallo**
 - invio di ambulanza con personale infermieristico, con possibile supporto medicalizzato su richiesta dell'infermiere alla Centrale Operativa in seguito alla rivalutazione sul posto;
 - nei casi in cui l'equipaggio, arrivato sul luogo dell'evento, stabilisca la condizione di codice rosso, è possibile effettuare un *rendez-vous* con un mezzo di soccorso medicalizzato, auto-medica/ambulanza o eliambulanza.

Fase di risposta:

L'arrivo sulla scena dei mezzi e dei relativi equipaggi consente di:

- identificare il paziente: in particolare gli equipaggi potrebbero venire a conoscenza della condizione di emofilia, se questo non fosse stato già segnalato al momento della ricezione della richiesta di soccorso, direttamente dal paziente o, in caso di paziente incosciente, dagli astanti o dai documenti in possesso dello stesso. Alcuni pazienti sono dotati di un braccialetto con dispositivo USB in cui sono contenute le informazioni sanitarie essenziali, e quasi tutti sono dotati di un tesserino (Appendice 1, sezione L) in cui si attesta la patologia e il tipo di terapia sostitutiva da somministrare in caso di evento emorragico. Il personale informa la Centrale Operativa qualora venisse a conoscenza della condizione di emofilia;
- valutare le condizioni cliniche: alla luce delle rilevazioni cliniche ed anamnestiche, l'operatore sanitario, sul luogo dell'evento, conferma il codice triage assegnato dalla Centrale Operativa, oppure assegna un diverso codice di gravità;

- richiedere al paziente o agli astanti, ove possibile, se sono in possesso dei concentrati del fattore carente usualmente utilizzato, e prendere in consegna il farmaco;
- qualora il paziente fosse in regime di auto-somministrazione valutare le condizioni cliniche e i tempi di percorrenza verso la struttura ospedaliera, eventualmente acquisire il consenso (Appendice 1, sezione I) e procedere alla somministrazione del farmaco in dotazione al paziente (su indicazione del medico di centrale in caso di equipaggio infermieristico);
- allertare il centro di riferimento più vicino o altra struttura ospedaliera della rete individuata per la gestione in urgenza del paziente emofilico in relazione alle condizioni cliniche del paziente, attraverso la mediazione della Centrale Operativa.

Trasporto del paziente

L'obiettivo del trasporto è la centralizzazione primaria secondo i seguenti criteri:

- in caso di trasporto con mezzo medicalizzato, una volta verificate le condizioni cliniche, le competenze necessarie, i tempi di percorrenza, il paziente va trasportato, prioritariamente, al centro di riferimento della rete MEC presso il quale è usualmente seguito o altro presidio sede di centro MEC, oppure ad un diverso presidio ospedaliero in presenza di condizioni di instabilità respiratoria e/o emodinamica con tempi non compatibili per l'accesso al centro di riferimento;
- in caso di trasporto con mezzo con solo personale infermieristico, il paziente, in condizioni di instabilità respiratoria e/o emodinamica, dovrà essere condotto presso il presidio ospedaliero più vicino, oppure, in caso di rendez-vous con mezzo medicalizzato, se disponibile, si procederà come indicato al punto precedente;
- all'arrivo presso il presidio ospedaliero, l'equipaggio segnalerà al personale del PS che il paziente è portatore di emofilia, consegnerà le dosi del farmaco eventualmente acquisito o ne segnalerà la somministrazione;
- l'invio dell'eliambulanza verrà gestito dalla centrale operativa secondo i protocolli correnti in uso.

FASE OSPEDALIERA

I pazienti adulti che accedono in PS con diagnosi di emofilia possono presentarsi o per la comparsa di problematiche cliniche o per un'accidentale carenza a domicilio del concentrato del fattore carente oppure per problemi gestionali, come la mancanza di un accesso venoso. Il sanguinamento spontaneo si può determinare in qualsiasi sede anatomica anche se l'emartro - emorragia intra-articolare - è il quadro clinico più tipico, spesso preceduto dal solo dolore a livello dell'articolazione interessata in assenza di reperti obiettivi. Altri sanguinamenti sono rappresentati da ematomi (tipico l'ematoma del muscolo ileo psoas), emorragia cerebrale, epistassi, gengivorragie, sanguinamenti dell'oro-faringe, sanguinamenti delle vie aeree superiori e inferiori, ematemesi, melena, sanguinamenti intra-addominali post-traumatici, ematuria, sanguinamenti da ferite chirurgiche. L'emorragia traumatica è ovviamente connessa alla sede e all'entità del trauma. Per i rarissimi casi di donne affette da emofilia la meno-metrorragia può rappresentare un evento emorragico di notevole rilievo. Le condizioni cliniche non correlate a sanguinamento per cui il paziente può presentarsi presso il PS sono molteplici. In una recente review sugli accessi ai dipartimenti di emergenza statunitensi di pazienti emofilici, inaspettatamente la categoria principale di sintomi lamentati dai pazienti quale motivo di presentazione al PS è quella dei problemi cardiovascolari, con un picco per le problematiche connesse all'ipertensione, condizione rispetto alla quale, peraltro, l'emofilia rappresenta un fattore di rischio indipendente. Nella maggior parte dei casi i pazienti, comunque, necessitano della terapia sostitutiva con il concentrato di fattore carente e del consulto ematologico/internistico. Ad esempio, in caso di una problematica infettiva per la quale si ritenga necessario effettuare delle manovre invasive (puntura lombare, posizionamento CVC etc..), il paziente dovrà essere adeguatamente trattato con la terapia sostitutiva prima dell'esecuzione della manovra stessa. In caso di ischemia cardiaca e necessità di procedura di angioplastica, il paziente dovrà essere trattato prima dell'effettuazione del cateterismo. Ancora, in caso di presentazione del paziente per addome acuto, ad esempio da appendicite, con necessità di intervento chirurgico, il paziente dovrà essere trattato con il concentrato del fattore carente prima di iniziare l'intervento chirurgico. Questi sono alcuni esempi per

sottolineare ulteriormente che, anche in caso di emergenza non di tipo emorragico, è fondamentale avere a disposizione in PS i concentrati dei fattori carenti per la gestione del paziente emofilico.

Triage

I pazienti con emofilia che giungono, con ambulanza o autonomamente al PS, devono essere presi in carico con la massima premura sia per le condizioni eventualmente in atto che per la potenziale rapida evolutività del quadro clinico. Ogni ritardo nel processo assistenziale espone il paziente ad un aumentato rischio di morbilità e mortalità.

La prima fase di valutazione del paziente si realizza al triage dove gli infermieri addetti definiscono il livello di priorità di accesso. Al triage è necessario acquisire l'informazione anamnestica di emofilia dall'equipaggio del 118, dal paziente stesso o dagli accompagnatori. Il personale al triage deve avere la massima cura nel ricercare ogni fonte emorragica e ogni condizione collegabile ad un evento emorragico, in particolare traumatico, anche in via ipotetica, dando massimo rilievo alle indicazioni del paziente e degli accompagnatori. Gli infermieri verificano, inoltre, la possibilità che l'equipaggio del 118, il paziente o gli accompagnatori abbiano portato in PS eventuali quantitativi dei farmaci specifici con cui il paziente è in trattamento, che verranno presi in carico dal personale.

Ai fini dell'assegnazione del codice di priorità si ritiene necessario aumentare di un grado il livello che si sarebbe assegnato al paziente sulla base della presentazione clinica, qualora lo stesso non fosse stato affetto da emofilia. È, inoltre, opportuno valutare se, nell'ambito del livello di codice assegnato, il paziente emofilico debba acquisire un livello ulteriore di priorità interno al codice stesso.

Visita

La regola aurea da rispettare nella valutazione di un paziente con emofilia in PS è che il concentrato del fattore carente deve essere somministrato al solo sospetto di un quadro clinico potenzialmente connesso a problemi emorragici. In questo senso deve essere tenuta nella massima considerazione l'opinione del paziente e dei suoi familiari nel momento in cui riferiscano di ritenere che un'emorragia possa essere in corso. I pazienti, peraltro, si possono presentare in PS portando con sé il farmaco da somministrare e il contatto telefonico con il medico o il centro di riferimento che li tiene in cura. L'obiettivo della valutazione è di evidenziare ogni possibile condizione a maggior rischio emorragico, anche solo in via ipotetica.

Diagnostica

Nella gestione di questi pazienti la diagnostica strumentale (TC, ecografia, radiografia) è sempre successiva alla somministrazione della terapia sostitutiva con il concentrato del fattore carente e, anzi, in alcune situazioni particolari, come gli ematriti, non vi è necessariamente l'indicazione all'esecuzione di una diagnostica radiologica (es. Rx). Nella maggioranza dei casi, in un paziente affetto da emofilia nota, anche la valutazione di laboratorio della coagulazione non è indicata a meno che non sia richiesta dal centro di riferimento ematologico o vi sia una situazione in cui si possa supporre un'alterazione aggiuntiva oltre quella di base.

Consulto ematologico/internistico

La consultazione di un ematologo/internista del Centro per la cura delle MEC che segue il paziente è fortemente raccomandata come parte integrante della gestione del paziente affetto da emofilia, fermo restando che tale attività non deve ritardare in alcun modo la somministrazione dei concentrati del fattore carente al paziente. Oltre, o in alternativa, al contatto con gli ematologi/internisti di riferimento, è possibile ricorrere al consulto con l'ematologo/internista di guardia dell'istituto a cui afferisce il centro di riferimento per le MEC, consulto che potrà essere telefonico o, ove possibile, nell'ambito della rete di telemedicina in emergenza, secondo la modalità di teleconsulto (tele-advice).

Terapia

La gravità dei quadri clinici da cui possono essere affetti i pazienti emofilici è correlata alla entità della carenza del fattore. Nelle forme gravi (FVIII, o FIX <1%) gli episodi di sanguinamento sono frequenti e

spesso non determinati da traumi. Nelle forme moderate (FVIII, o FIX 1-5%) il sanguinamento spontaneo è meno frequente ma sono sufficienti traumi minori per indurlo. Nelle forme lievi (FVIII o FIX 5-40%) il sanguinamento in genere è determinato da traumi rilevanti.

I pazienti con emofilia A o B e inibitore ad alto titolo, presentano una diatesi emorragica severa.

La somministrazione della terapia sostitutiva con il concentrato del fattore carente o la somministrazione degli agenti bypassanti è preliminare alla diagnostica strumentale.

Indicazioni al trattamento in emergenza:

- Politrauma o evento traumatico con sospetto o evidenza di sanguinamento esterno/interno;
- Trauma cranico in assenza di alcun sintomo/segno di emorragia in corso;
- Evento traumatico in assenza di alcun sintomo/segno di emorragia in corso;
- Distorsioni, lussazioni, fratture, ematomi ed ematomi muscolari anche solo sospetti;
- Ogni lesione di testa, collo, bocca e occhi con evidenza di sanguinamento;
- Qualsiasi ferita aperta che richieda sutura chirurgica o con colla o con steri-strips;
- Dolore intenso o tumefazione di nuova insorgenza in qualsiasi sito;
- Qualsiasi procedura invasiva o atto chirurgico;
- Sanguinamento massivo o persistente da qualsiasi sito;
- Emorragie gastrointestinali – emottisi;
- Ogni cefalea di nuova insorgenza o inusuale per il paziente specie se comparsa dopo trauma.

Per i dettagli della somministrazione della terapia sostitutiva e con agenti bypassanti, vedi appendice

NB. Qualora il paziente, i congiunti o il personale del 118 abbiano portato in PS il farmaco usualmente utilizzato dal paziente e la struttura, per qualsiasi motivo, non ne sia in possesso, previa compilazione di un apposito modulo autorizzativo (Appendice 1, sezione H) e su richiesta del paziente o del legale rappresentante, si dovrà utilizzare il farmaco personale dell'assistito.

4.6 Esito

Il paziente con emofilia trattato in emergenza presso il PS, effettuato il trattamento con i concentrati dei fattori specifici e stabilizzato sul piano clinico, dovrà essere valutato congiuntamente tra medico d'emergenza e:

- ematologo dell'ospedale sede del PS, ove presente e
 - ematologo/internista del centro di riferimento MEC del paziente (possibilmente sempre) oppure
 - ematologo/internista di guardia della struttura UOC cui afferisce il centro di riferimento MEC del paziente.
- Qualora, per le condizioni del paziente, si renda necessario un consulto con il centro HUB o con uno dei due presidi di riferimento di II livello, lo stesso potrà avvenire telefonicamente o, ove possibile, utilizzando la rete del teleconsulto anche per decidere la dimissibilità del paziente, il ricovero nella struttura sede del PS o l'eventuale trasferimento presso la struttura di riferimento sede del centro MEC che segue usualmente il paziente, se in grado di gestire il caso, oppure presso la struttura più competente in ragione della patologia riscontrata e nel rispetto delle afferenze definite precedentemente. In caso di trasferimento si raccomanda la comunicazione da parte del PS inviante al PS della struttura di riferimento.

I pazienti con traumi cranici e toraco-addominali che abbiano presentato una diagnostica strumentale negativa e ricevuto il trattamento iniziale con i concentrati, sono comunque da tenere in osservazione per 24-48 ore, continuando la copertura con dosi adeguate del prodotto in terapia.

Cruciale la corretta codifica ICD di pronto soccorso. Al fine di identificare correttamente tutti i casi di pazienti con MEC che si presentano in PS, è necessario utilizzare come prima codifica ICD il problema principale diagnosticato (es. ematoma, emorragia cerebrale etc..) e come seconda codifica la condizione emofilica di base con i codici 286.0 - DISTURBI CONGENITI DEL FATTORE VIII e 286.1 - DISTURBI CONGENITI DEL FATTORE IX.

APPENDICI

APPENDICE 1

- A) TERAPIA SOSTITUTIVA DELL'EMOFILIA PER EVENTI EMORRAGICI IN CONDIZIONI DI EMERGENZA: RACCOMANDAZIONI GENERALI
- B) TERAPIA SOSTITUTIVA "AL BISOGNO" PER L'EMOFILIA "A" E "B" SENZA INIBITORE PER EPISODI INTERCORRENTI: DOSI DEL CONCENTRATO DEL FATTORE CARENTE ESPRESSE IN UNITÀ INTERNAZIONALI/KG (UI/KG)
- C) TERAPIA SOSTITUTIVA PER L'EMOFILIA "A" E "B" SENZA INIBITORE IN CASO DI INTERVENTI CHIRURGICI: DOSI DEL CONCENTRATO DEL FATTORE CARENTE (UI/KG) FVIII O FIX
- D) TERAPIA ANTI EMORRAGICA PER L'EMOFILIA "A" E "B" CON INIBITORE: DOSI DEGLI AGENTI BY-PASSANTI
- E) FARMACI CHE DEVONO ESSERE PRESENTI IN TUTTI I PS
- F) FARMACI PER LA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INIBITORE
- G) MODULO RICHIESTA DEL CONCENTRATO DI FVIII E FIX AL CENTRO REGIONALE SANGUE
- H) DICHIARAZIONE DI CONSENSO AL TRATTAMENTO DEL PAZIENTE IN PRONTO SOCCORSO CON IL PRODOTTO UTILIZZATO IN REGIME DI AUTO-SOMMINISTRAZIONE
- I) DICHIARAZIONE DI CONSENSO PER LA SOMMINISTRAZIONE DURANTE IL SOCCORSO IN EMERGENZA URGENZA DI FARMACI PERSONALI PER L'EMOFILIA - MODULO 118
- J) MODALITÀ D'INTERVENTO E SOMMINISTRAZIONE DEI FATTORI COAGULATIVI
- K) PUNTI CHIAVE IN EMERGENZA
- L) FACSIMILE TESSERA PAZIENTE EMOFILICO

Tabella 15.

TERAPIA SOSTITUTIVA DELL'EMOFILIA PER EVENTI EMORRAGICI IN EMERGENZA

Raccomandazioni generali

1	Il trattamento sostitutivo dell'episodio emorragico in corso (anche se solo sospettato) deve essere immediato. La terapia sostitutiva è tanto più efficace quanto più precocemente iniziata.
2	L'esecuzione degli accertamenti diagnostici ritenuti indicati dovrà essere posticipata a dopo l'infusione del fattore carente.
3	I prelievi devono essere eseguiti con la massima delicatezza ed esattezza per evitare traumatismi e quindi sanguinamenti e risultati incongrui.
4	Ogni paziente seguito dovrebbe essere in possesso di una lettera o tessera rilasciata dal Centro Emofilia, che precisa tipo ed entità della patologia, nonché i farmaci indicati per il suo trattamento.
5	Nel caso di un evento emorragico in un paziente di cui non è noto il livello del fattore di cui è carente, bisogna assumere come valore indicativo quello <1%.
6	Ogni paziente ha di solito a domicilio alcune dosi del farmaco in uso per il primo intervento: è pertanto probabile che il paziente arrivi al Pronto Soccorso già in possesso del prodotto utilizzato per la terapia domiciliare.
7	Se disponibile, infondere al paziente il prodotto che usa abitualmente, previa acquisizione del Consenso Informato
8	In caso di emergenza, qualora il paziente non sia in grado di specificare il tipo di prodotto usato, andrà somministrato il preparato disponibile (ricombinante o plasmatico). In caso di trauma o sanguinamento gravi ed in mancanza della disponibilità di fattore plasmatico o ricombinante, usare plasma fresco congelato alle dosi usuali di trattamento. Tuttavia, questa evenienza deve essere eccezionale nelle coagulopatie per le quali siano in commercio preparati per la terapia sostitutiva.
9	Sono da evitare le iniezioni intramuscolari, in considerazione dell'elevato rischio di sviluppo di ematomi muscolari nella sede di iniezione e, nel limite del possibile, l'anestesia spinale e i tentativi di incannulamento delle vene maggiori (ad esempio, giugulari e femorali). E comunque non prima di aver infuso il fattore carente.
10	Anche l'artrocentesi non è consigliata di routine nella diagnostica degli ematriti e va eventualmente riservata alla successiva fase terapeutica, previa consulenza di un ortopedico esperto nel campo delle malattie emorragiche.
10	Non somministrare FANS.

Tabella 16.

TERAPIA SOSTITUTIVA "AL BISOGNO" PER L'EMOFILIA "A" E "B" SENZA INIBITORE PER EPISODI INTERCORRENTI

Dosi del concentrato del fattore carente espresse in Unità Internazionali/Kg (UI/Kg)

Episodio emorragico	Dose di concentrato di FVIII (UI/kg)	Dose di concentrato di FIX (UI/kg)
Emorragie o traumi lievi (ematro, ematoma, ferite cutanee, epistassi, gengivorragie, ecc.)	20-30	25-40
Emorragie o traumi di moderata entità (ematro o ematoma grave, sanguinamento esterno con anemizzazione, frattura traumatica ossa lunghe, trauma accidentale toracoaddominale con rischio di emorragia interna)	40-50	40-60
Emorragie e traumi gravi (trauma cranico, emorragia cerebrale, gastrointestinale, retroperitoneale, emoftoe, emotorace, emopericardio, shock emorragico, emorragie di collo, lingua, ecc.) Profilassi emostatica pre-chirurgica di chirurgia maggiore	60-100	80-100

L'emivita del FVIII trasfuso è di 8-12 h, mentre quella del FIX è di 18-24 h. Per ogni UI/kg di FVIII trasfuso, si prevede una resa di 2U/dl, mentre per ogni UI/kg di FIX, la resa prevista è 1U/dl. Per ogni singolo episodio la dose iniziale deve essere ripetuta ogni 12-24 ore a seconda dell'entità e della tipologia dell'episodio emorragico.

Attualmente sono disponibili dei concentrati di FVIII e FIX ad emivita prolungata (EHL-FVIII e EHL-FIX). Per quanto riguarda il concentrato EHL-FVIII l'emivita media è di 19 ore e per quanto riguarda i prodotti EHL-FIX l'emivita media varia tra le 82 e le 102 ore.

L'utilizzo di tali nuovi presidi terapeutici non cambia l'approccio di emergenza del paziente emofilico.

Tabella 17.

TERAPIA SOSTITUTIVA PER L'EMOFILIA "A" E "B" SENZA INIBITORE IN CASO DI INTERVENTI CHIRURGICI

Dosi del concentrato del fattore carente (UI/Kg) FVIII o FXI

Intervento chirurgico maggiore	Intervento chirurgico minore	Estrazioni dentarie/manovre invasive
100 UI/kg 1h pre-intervento e 50 UI/kg a 12-24-36-48-60-72h dalla prima dose nel postintervento, quindi ~50 →30 UI/kg ogni 12 ore fino all'8° giornata post-operatoria, a seconda della situazione clinica. Successiva rivalutazione clinica.	50-60 UI/kg: 1 h prima e a 12-24-48 h dopo la prima dose. Quindi proseguire con 30 UI/kg/die fino alla 7° giornata post-operatoria. Successiva rivalutazione clinica.	50-60 UI/kg: 1 h prima e a 12-24-48 h dopo la prima dose. Successiva rivalutazione clinica.

La copertura emostatica successiva all'intervento chirurgico va mantenuta per 7-15 giorni con dosaggi di FVIII o FIX tali da assicurare livelli plasmatici tra l'80 e il 100% nelle prime 72 ore e quindi del 40-50% . È buona norma eseguire controlli seriatî dei parametri coagulativi durante il periodo post-operatorio, con il monitoraggio dell'attività del fattore trasfuso. Inoltre, prima di un intervento programmato, è necessario rivalutare il paziente, specie se affetto da emofilia grave o moderata, per la presenza di inibitore.

Per quanto riguarda l'estrazione dentaria, la copertura emostatica deve proseguire per le prime 48-72 ore, salvo complicazioni.

Per gli interventi chirurgici minori, la copertura emostatica va proseguita per la prima settimana, salvo complicazioni.

Nelle emorragie cutanee e mucose di grado lieve si possono utilizzare con successo gli antifibrinolitici (Acido Tranexamico, 10-15 mg/kg). Essi possono essere anche associati alla terapia sostitutiva, con eventuali cautele, se presente un rischio trombotico. Non devono essere mai usati in caso di ematuria. La somministrazione per via sistemica può essere per via orale (diluito in un bicchiere di acqua) o per via endovenosa (diluito in soluzione fisiologica 250 o 500 cc).

TERAPIA ANTI EMORRAGICA PER L'EMOFILIA "A" E "B" CON INIBITORE

Dosi degli agenti by-passanti

Attualmente la complicità maggiore della terapia sostitutiva nei pazienti affetti da Emofilia è lo sviluppo di allo-anticorpi inibitori, rivolti verso il FVIII o il FIX, riconosciuti come estranei. Essi si distinguono in inibitore:

- *a basso titolo* (<5 UB/ml)
- *alto titolo* (>5 UB/ml).

I problemi maggiori sono provocati dagli inibitori "ad alto titolo". Gli inibitori, pertanto, in base al loro titolo, neutralizzano, totalmente o in parte, l'attività coagulante del fattore infuso. In caso di eventi emorragici in pazienti affetti da emofilia con inibitore, si utilizzano i cosiddetti "agenti bypassanti": concentrato di complesso protrombinico attivato (aPCC), e fattore VII attivato ricombinante (rFVIIa). In particolare, in caso di emofilia "A" con inibitore, possono essere utilizzati entrambi i prodotti, mentre per l'emofilia B con inibitore, soltanto il rFVIIa.

Tabella 18.**Dosi degli Agenti bypassanti utilizzati in emergenza**

aPCC	80-100 UI/kg ogni 12h (non superare 200 UI/kg/die)
rFVIIa	90 µg/kg ogni 3 h

Per decidere l'approccio terapeutico, occorre valutare il titolo dell'inibitore al momento dell'evento. Infatti, qualora si tratti di un inibitore a basso titolo, **<5UB**, il paziente può essere ancora trattato con il concentrato di FVIII a dosi incrementate, tali da neutralizzare l'attività dell'inibitore; qualora si tratti di un inibitore ad alto titolo, **>5 UB**, si deve ricorrere al trattamento con gli agenti bypassanti. Il dato relativo al livello di inibitore si può acquisire dal paziente se ne è a conoscenza o dai medici del Centro di riferimento. In particolare, nei pazienti con inibitore a basso titolo, **<5UB**, si può utilizzare il fattore carente infondendo la dose prevista [dose incrementante; esempio: UI x peso del paziente in kg (50 U x 70 kg) = 3500 U] più una dose neutralizzante l'attività dell'inibitore [40 x peso del paziente x titolo inibitore in UB; esempio: 40 x 70 (peso del paziente in kg) x 3 (titolo inibitore in UB) = 8400 U (dose neutralizzante)], seguite da dosi di mantenimento allo stesso dosaggio della dose incrementante. Nei pazienti con inibitori ad alto titolo, **>5 UB** utilizzare gli agenti bypassanti ai dosaggi indicati in tabella. Qualora non si sia a conoscenza del titolo dell'inibitore bisogna considerare il paziente come se avesse un inibitore ad alto titolo.

Nei soli pazienti con emofilia A ed inibitore che sono in profilassi con Emicizumab (terapia non sostitutiva), in caso di indicazione al trattamento con agenti bypassanti, il rFVIIa rappresenta, il prodotto di prima scelta, mentre l'uso di aPCC deve essere riservato a casi di mancata risposta al rFVIIa o a situazioni in cui non vi siano alternative disponibili. In questo caso, la dose iniziale di rFVIIa da utilizzarsi è 90 µg/kg ma la frequenza di somministrazione delle dosi successive alla prima, andrà concordata tramite consulto con l'ematologo/internista secondo le modalità descritte in precedenza.

Tabella 19.

FARMACI CHE DEVONO ESSERE PRESENTI IN TUTTI I PS*

Prodotto	Metodi di purificazione	Metodi di inattivazione virale	Attività Specifica (UI/mg proteina)	A.I.C. in Italia e confezioni disponibili	Conservazione	Quantità da tenere a disposizione in PS
Concentrato di FVIII plasma derivato in conto lavoro (attualmente KLOTT)	Precipitazione con idrossido di alluminio, cromatografia a scambio ionico, filtrazione	Solvente/detergente (TNBP/Tween 80) + calore secco per 30 min a 100°C	~80	041649017 500UI + FL10mL solv 041649029 1000UI + FL10mL solv	Conservare 2-8°C. Non congelare. Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno, per proteggere il medicinale dalla luce. Prima dell'utilizzo ed entro la data di scadenza, il flaconcino contenente la polvere può essere conservato a temperatura ambiente, non superiore ai 25°C, per un massimo di 6 mesi consecutivi. Dopo questo periodo il flaconcino contenente la polvere deve essere smaltita. In ogni caso, questo flaconcino non può più essere riposto in frigorifero se conservato a temp. ambiente	10 flaconi da 1000 U
Concentrato di FIX plasma derivato in conto lavoro (attualmente IXED)	Scambio ionico, cromatografia per affinità con eparina, filtrazione	Solvente/detergente (TNBP/Tween 80) + nanofiltrazione (35nm + 15nm) + calore secco 30 min a 100°C	100	041799 026 500 UI/10 ml "polvere e solvente per soluzione per infusione", 1 flaconcino polvere + 1 flaconcino solvente da 10 ml 041799 038 "1000 UI/10 ml "polvere e solvente per soluzione per infusione" 1 flaconcino polvere + 1 flaconcino solvente da 10 ml	Conservare in frigorifero (2-8°C). Non congelare. Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno, per proteggere il medicinale dalla luce.	10 flaconi da 1000 U

*Si intende identificare la dotazione minima che deve essere presente in tutti i PS regionali.

Naturalmente, quantomeno nei centri MEC, saranno presenti anche gli altri prodotti in commercio eventualmente utilizzati dai pazienti.

Tabella 20.

FARMACI PER LA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INIBITORE.

Prodotto	Metodi di purificazione	Metodi di inattivazione virale	Attività Specifica (UI/mg proteina)	A.I.C. in Italia e confezioni disponibili	Conservazione	Quantità da tenere a disposizione in PS
FVII attivato ricombinante (rFVIIa)	Cromatografia a scambio ionico: · Prima cromatografia a scambio anionico · Inattivazione virale · Cromatografia per immunoaffinità · Seconda cromatografia a scambio anionico · Terza cromatografia a scambio anionico	Inattivazione virale: i processi di purificazione prevedono uno step di trattamento del prodotto con solventi-detergenti.	1mg= 50 KUI	A.I.C. 029447087/E 1 mg (50 KUI) A.I.C. 029447099/E 2 mg (100 KUI) A.I.C. 029447101/E 5 mg (250 KUI) A.I.C. 029447113/E 8 mg (400 KUI)	Il periodo di validità in confezionamento integro è 3 anni quando il prodotto è conservato sotto 25°C. Dopo la ricostituzione, la stabilità chimico fisica è stata dimostrata per 6 ore a 25 °C e 24 ore a 5 °C.	18 mg dose totale
Concentrato di complesso protrombinico attivato (APCC)	Prima adsorbimento e filtrazione e poi nanofiltrazione. La nanofiltrazione è ottenuta usando una filtrazione attraverso un filtro da 75 nm e un altro da 35 nm.	L'inattivazione virale a due step con il vapore è condotta per 10 ore a 60° ± 0.5°C seguita da 1 ora a 80° ± 0.5°C.	400-800 mg di proteine ogni 1000 UF	A.I.C. 024744043 – “500 U.F./20 ml polvere e solvente per soluzione per infusione” 1 flaconcino di polvere + 1 flaconcino solvente da 20 ml A.I.C. 024744056 –“1000 U.F./20 ml polvere e solvente per soluzione per infusione” 1 flaconcino di polvere + 1 flaconcino solvente da 20 ml A.I.C. 024744068 – “500 U.F./20 ml polvere e solvente per soluzione per infusione” 1 flaconcino di polvere + 1 flaconcino solvente da 20 ml + 1 dispositivo BAXJECT II Hi-Flow A.I.C. 024744070 – “1000 U.F./20 ml polvere e solvente per soluzione per infusione” 1 flaconcino di polvere + 1 flaconcino solvente da 20 ml + 1 dispositivo BAXJECT II Hi-Flow	2 anni, se correttamente conservato nel confezionamento integro. Dopo la ricostituzione il prodotto non deve essere conservato in frigorifero. La stabilità chimica e fisica dopo ricostituzione è stata provata per 3 ore ad una temperatura compresa tra 20°C e 25°C. Da un punto di vista microbiologico, il prodotto, dopo ricostituzione, deve essere usato immediatamente. Se la soluzione ricostituita non è Usata immediatamente, le condizioni e il tempo di conservazione sono Responsabilità dell'utilizzatore. Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Non congelare. Conservare nella Confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.	16-20.000 U dose totale

DICHIARAZIONE DI CONSENSO PER LA SOMMINISTRAZIONE IN PRONTO SOCCORSO DI FARMACI PERSONALI PER L'EMOFILIA

Il sottoscritto* , nella qualità di

- Paziente
 - Tutore legale di.....
 - Genitore/tutore esercente la responsabilità genitoriale sul minore.....
- affetto da.....

Dichiara di essere stato informato dettagliatamente dal

Dott./Dott.ssa..... della necessità che mi venga somministrato in regime di urgenza il concentrato die che in pronto soccorso tale prodotto è presente nella sola formulazione di derivato del plasma umano.

Essendo il sottoscritto*

- paziente in terapia in regime di somministrazione domiciliare con il prodotto.....,
- tutore legale di..... in terapia in regime di somministrazione domiciliare con il prodotto.....,
- genitore/tutore esercente la responsabilità genitoriale sul minore in terapia in regime di somministrazione domiciliare con il prodotto....., e in considerazione del fatto che è regola generale infondere al paziente il prodotto che usa abitualmente, prescritto su piano terapeutico dal clinico curante, e che la terapia prevede una disponibilità almeno mensile del farmaco per la terapia domiciliare:

- Chiedo che venga somministrato a me stesso/al paziente..... Il suddetto prodotto, da me portato in pronto soccorso.
- Dichiaro che il prodotto che ho consegnato agli operatori del PS è stato conservato fino ad oggi nelle condizioni richieste dal foglietto illustrativo del farmaco.
- Sono altresì a conoscenza che la conservazione non adeguata del farmaco può determinare una riduzione dell'attività del prodotto e quindi una minore efficacia dello stesso.
- Dichiaro inoltre che esonero da ogni responsabilità, inerente all'efficacia e la sicurezza del farmaco da me consegnato agli operatori sanitari del pronto soccorso e successivamente infuso, la struttura sanitaria, nonché gli operatori sanitari del pronto soccorso.

Data.....

Firma

*Barrare e compilare una delle voci a seguire

Tabella 21.

Modalità d'intervento e somministrazione dei Fattori Coagulativi

Ottenere un accesso venoso periferico congruo, il più velocemente possibile ricordando che ogni tentativo fallito costituisce una ulteriore sede di sanguinamento.
Infondere appropriate quantità di FVIII (emofilia A) o FIX (emofilia B) alla dose sufficiente ad ottenere IMMEDIATAMENTE il raggiungimento dei livelli fisiologici degli stessi. L'infusione si effettua per via endovenosa in bolo.
I concentrati di FVIII o di FIX disponibili sono tutti costituiti da un diluente (in flaconcino o in siringa pre-riempita) e da un soluto (flaconcino). Diluire il soluto con il diluente fornito con il prodotto e poi infondere il farmaco a bolo.
Altri farmaci adiuvanti sono rappresentati dall'Acido Tranexamico 25 mg/kg ogni 8-12 ore PER OS o 10 mg/kg ogni 8-12 ore EV. Non va mai somministrato Acido Tranexamico in caso di EMATURIA per evitare la facile formazione di coaguli delle vie urinarie.

Tabella 22.

IL DECALOGO DELL'EMERGENZA IN EMOFILIA

Valutazione da parte del 118 del paziente emofilico e dell'episodio emorragico in corso
Trasporto preferenziale verso i centri di riferimento regionali per le MEC, compatibilmente con le condizioni cliniche del paziente
Tutti i PS regionali hanno una scorta di concentrato plasmaderivato di FVIII e FIX
TRIAGE: L'emofilia rappresenta fattore di incremento di un livello del codice di triage
PRIMA IL FARMACO: Infusione del concentrato/prodotto specifico al solo sospetto di un episodio emorragico e prima di ogni indagine o manovra invasiva
Se non viene prima infuso il concentrato di fattore specifico EVITA <ul style="list-style-type: none">• Iniezioni intramuscolari• Anestesi spinali o punture lombari• Tentativi di incannulamento di vene maggiori (giugulare, femorale)• Artrocentesi
Ricorda di considerare attentamente quello che riferisce il paziente e/o i suoi familiari/accompagnatori
NON somministrare FANS come antidolorifici
Contattare il centro di riferimento per il consulto con l'esperto
Trasferisci il paziente per competenze non presenti nell'ospedale di primo accesso

APPENDICE 2

Diagnosi e terapia delle emergenze MEC differenti dall'emofilia.

A. MALATTIA DI VON WILLEBRAND

B. DIFETTI EMORRAGICI EREDITARI RARI

C. TRATTAMENTO DELLE PIASTRINOPATIE

D. PREPARAZIONE A INTERVENTI CHIRURGICI E MANOVRE INVASIVI

E. TRATTAMENTI ANTIDOLORIFICI

MALATTIA DI VON WILLEBRAND

Si tratta di un complesso disordine emorragico congenito causato da differenti alterazioni qualitative e/o quantitative del Fattore di Von Willebrand (VWF). Tale proteina è coinvolta sia nell'emostasi primaria, poiché permette l'aggregazione delle piastrine a livello della lesione endoteliale, sia nell'emostasi secondaria, poiché è legata covalentemente al FVIII e ne impedisce una precoce proteolisi. Tale patologia si trasmette con ereditarietà autosomica.

Si distinguono 3 tipi principali di Malattia di von Willebrand:

- tipo 1, carenza quantitativa parziale;
- tipo 2, alterazione qualitativa del FVW (2A, 2B, 2M, 2N);
- tipo 3, carenza quantitativa totale del FVW.

Clinica: le manifestazioni emorragiche sono prevalentemente a carico di cute e mucose: ecchimosi spontanee o per traumi minimi, epistassi talora gravi, gengivorragie, menorragie. Non sono rare le emorragie al momento del menarca, del post-partum e a carico del tratto gastrointestinale. In donne in età fertile è frequente la formazione di corpo luteo emorragico. Il rischio di emorragie gravi è associato generalmente a traumi importanti, interventi chirurgici e alle forme più gravi della malattia.

Terapia: si usano i concentrati di FVIII ricchi di vWF, la desmopressina (DDAVP) e gli antifibrinolitici. La scelta del farmaco dipende dal Tipo/Sottotipo, dalla gravità della malattia, dall'entità dell'episodio emorragico e dalla risposta individuale alla DDAVP. L'utilizzo dei concentrati è da preferire in caso di forme gravi, emorragie o interventi chirurgici maggiori, quando il trattamento va protratto oltre i cinque giorni, nonché quando la risposta alla DDAVP tende ad esaurirsi.

Trattamento degli episodi emorragici

Terapia con Desmopressina

La terapia con DDAVP è indicata nei pazienti affetti da malattia di von Willebrand tipo 1 e nella malattia di von Willebrand tipo 2, escluso il tipo 2B; è inefficace nel Tipo 3.

La dose singola è pari a 0,3µg/kg: è somministrabile per infusione venosa (diluita in 50cc di soluzione salina ed infusa per 30 minuti) o per via sottocutanea. Deve essere usata con cautela nel trattamento dei pazienti ipertesi e/o cardiopatici, perché può provocare tachicardia, rialzo pressorio, ritenzione idrica ed inoltre, cefalea e vampate di calore. Non deve essere usata nei bambini al di sotto dei 2 anni, perché può determinare grave iponatremia. In ogni caso, durante la somministrazione di DDAVP deve essere eseguita una restrizione dell'apporto di liquidi (nell'adulto non più di 1 litro/die) e deve essere monitorato il bilancio idro-elettrolitico. Nella Malattia di von Willebrand la risposta alla DDAVP si valuta non soltanto sull'incremento del FVIII:C, ma anche su quello del VWF:Ag e del VWF:RCo (cioè dell'antigene correlato e del cofattore ristocetinico, rispettivamente). In genere, persistono nel plasma alti livelli di FVIII/VWF per 6-8 ore. Dopo 3-5 dosi vi può essere riduzione od esaurimento della risposta (fenomeno della tachifilassi).

Terapia sostitutiva

È il trattamento di scelta nei pazienti con malattia di von Willebrand tipo 3 e nei pazienti non rispondenti o che hanno controindicazioni alla terapia con DDAVP. Sono attualmente utilizzati concentrati plasma derivati che contengono von Willebrand Factor (VWF) in alta concentrazione e FVIII. Il contenuto di VWF:Ag e di VWF:RCo è documentato nei singoli prodotti: il rapporto VWF:RCo/FVIII oscilla tra 0,91+0,2 e 2,45+0,3 nei tre prodotti disponibili in Italia. Nei pazienti con VWD Tipo 3 la vita media del FVIII:C dopo infusione di tali prodotti è circa 2 volte quella del VWF:Ag, per la cosiddetta produzione endogena del FVIII. La terapia sostitutiva si effettua al bisogno in occasione di eventi emorragici o in profilassi, in concomitanza di manovre invasive o di interventi chirurgici.

Tabella 23.

Indicazioni di trattamento con Concentrati Di FVIII/VWF (Somministrazione, da ripetere a circa 12 Ore)

Episodi emorragici	Dosi di concentrato FVIII/VWF (UI/kg)
Emorragie o traumi lievi	20 -30
Emorragie o traumi di entità moderata	40-50
Emorragie e traumi gravi	60-80
Profilassi pre-chirurgica	60-80

DIFETTI EMORRAGICI EREDITARI RARI

I 'Rare Bleeding Disorders' (RBD) rappresentano circa il 5% di tutte le Malattie Emorragiche Congenite e hanno una prevalenza variabile da 1:500.000 a 1:2.000.000 individui. Il quadro clinico è scarsamente correlato con i livelli dei fattori circolanti; le manifestazioni emorragiche sono solitamente post-traumatiche o post-chirurgiche.

Approccio terapeutico: per i RBDs, come per le altre coagulopatie emorragiche congenite, l'approccio terapeutico si basa sulla somministrazione del fattore carente in occasione di episodi emorragici o in profilassi per manovre invasive ed interventi chirurgici. In alcuni casi selezionati di carenze gravi e con grave tendenza emorragica od in seguito a sanguinamenti spontanei, che hanno messo in pericolo la vita (ad esempio emorragie intracraniche, gravi e ripetute emorragie gastrointestinali), si può anche instaurare una terapia di profilassi "long-term" come nelle Emofilie. Ad esempio, per la carenza grave di FXIII è raccomandata la profilassi a vita con il concentrato specifico. Tuttavia, non per tutte le carenze rare è disponibile un concentrato commerciale plasma derivato o un prodotto ricombinante specifico. Vengono di seguito riportati i vari presidi per l'approccio terapeutico di ogni singola coagulopatia:

- Deficit di Fibrinogeno. Concentrato commerciale plasma derivato di fibrinogeno; plasma fresco congelato omogruppo elettivamente virus-inattivato, anche in preparazione commerciale.
- Deficit di FII e di FX. Complesso protrombinico plasma derivato, che è un concentrato commerciale di FII, FIX, FX, disponibile in Italia. Per il deficit di FX esiste anche un concentrato plasma derivato commerciale ad alto contenuto di FX (ma con tracce anche di FIX), non disponibile in Italia.
- Deficit di FV. Plasma fresco congelato omogruppo elettivamente virus-inattivato, anche in preparazione commerciale.
- Deficit di FXI. Plasma fresco congelato omogruppo elettivamente virus-inattivato, anche in preparazione commerciale. Esiste anche un concentrato commerciale plasma derivato di FXI, attualmente non disponibile in Italia, se non per importazione diretta. Nella carenza lieve/moderata di FXI può essere usata anche la DDAVP, previo test di valutazione di efficacia, agli stessi dosaggi utilizzati nella Malattia di von Willebrand e nell'Emofilia A lieve.
- Deficit di FV+FVIII. Plasma fresco congelato omogruppo elettivamente virus-inattivato, anche in preparazione commerciale. In questa coagulopatia combinata, in aggiunta al plasma e se i livelli di

FVIII sono molto ridotti, si può somministrare concentrato di FVIII (plasma derivato o ricombinante), oppure, se il test di valutazione di efficacia risulta positivo ed i livelli di FVIII basali sono superiori al 5%, in alternativa al concentrato di FVIII, si può usare la DDAVP, se il paziente non presenta controindicazioni.

- Deficit di FVII. Concentrato plasma derivato commerciale di fattore VII; Fattore VII attivato ricombinante (rFVIIa). Entrambi disponibili in Italia.
- Deficit di FXIII. Concentrato commerciale plasma derivato di FXIII e concentrato ricombinante di FXIII.

Nella tabella che segue sono indicate le modalità di trattamento per i singoli RBDs in rapporto all'emivita ed ai livelli efficaci per l'emostasi dei singoli fattori.

Tabella 24.

Trattamento delle coagulopatie ereditarie rare in base ai livelli plasmatici di fattore carente necessari per l'emostasi.

Fattore carente	Livelli plasmatici per emostasi	Emivita fattore (ore)	Dose di concentrato specifico	PCC* (U/kg)	Dose di plasma** (ml/kg)
Fibrinogeno	>50mg/dl	72	°conc pd 30-50mg/kg	-	15-20
Protrombina	20-30U/dl	72	-	20-30	15-20
Fattore V	15-20U/dl	36	-	-	15-20
F VII	15-20U/dl	3-4	°conc pd 30-40 U/kg °°rFVIIa 25-30µg/kg	- -	- -
Fattore X	15-20U/dl	40-60	-	20-30	15-20
Fattore XI	30-45U/dl	60	-	-	15-20
Fattore XIII	5-10U/dl	10-14 giorni	°conc. pd 20-40 U/kg °°°conc. ric 35 U/kg	-	5-10

* PCC= Concentrato di Complesso Protrombinico (FII, FIX, FX)

** Preferibile il plasma virus inattivato;

° conc. pd: concentrato plasma derivato; °° rFVIIa: fattore VII attivato ricombinante; °°°conc. ric: concentrato ricombinante.

TRATTAMENTO DELLE PIASTRINOPATIE

Le piastrinopatie congenite sono alterazioni qualitative della funzionalità piastrinica. Non vi sono raccomandazioni terapeutiche univoche, in quanto si tratta di patologie rare e con elevata variabilità fisiopatologica.

Sono considerazioni generalmente condivise:

- Soprattutto nei casi più lievi le misure locali di emostasi (tamponamento, compressione, agenti emostatici topici, endoscopie operative) sono sempre indicate;
- L'acido tranexamico è indicato nelle emorragie mucose (anche menorragie) lievi, moderate e nelle procedure odontostomatologiche (sciacqui orali);
- La DDAVP è indicata nelle emorragie lievi-moderate e chirurgia minore nei pazienti responsivi; è soprattutto efficace nelle forme non gravi di 'Storage Pool Disease', difetti intrapiastrinici, Malattia di Bernard-Soulier.

IMPLEMENTAZIONE DEL PDTA

La terapia genica.

L'emofilia, pur essendo una patologia rara ha elevatissimi costi sociali, per via della terapia e della disabilità correlata alla malattia. La terapia attuale e futura ha lo scopo di trattare il più precocemente ed adeguatamente il bambino emofilico in modo da garantire una vita normale.

La terapia genica, non solo per l'emofilia, consiste nel trasferire, tramite un vettore virale, un gene codificato per il fattore che, una volta "attecchito" nelle cellule del ricevente (generalmente cellule epatiche), induce le cellule stesse alla produzione del fattore carente: in questo modo, il paziente "guarisce" dalla malattia. I vantaggi sono ovvi: innanzitutto il paziente riprende a produrre il fattore carente e quindi non ha più bisogno della terapia sostitutiva. Poi, avendo una coagulazione normale, non avrà più eventi emorragici. Di fatto non è più "un paziente". Nella realtà quindi, la terapia genica rappresenta la cura dell'emofilia.

I primi studi, ormai datati da diversi anni, sono stati condotti in pazienti affetti da emofilia B. Si è scelto il fattore IX innanzitutto perché si tratta di un gene piccolo e facilmente manipolabile o riproducibile per la terapia genica. In secondo luogo, perché questa forma di emofilia può diventare asintomatica anche con un piccolo incremento del FIX circolante. I risultati sono stati molto incoraggianti nei primi pazienti trattati che di fatto sono diventati non più dipendenti dalla terapia sostitutiva. Nell'ultimo anno, sono anche stati presentati i risultati ad interim di studi di fase I/II sulla emofilia A. A questi pazienti è stato somministrato, tramite un vettore con tropismo per le cellule epatiche, un fattore VIII umano modificato. I pazienti sottoposti a terapia genica hanno subito iniziato a produrre e hanno mantenuto un valore di FVIII al di sopra della soglia necessaria per una corretta emostasi, senza sviluppare complicanze significative. Ad un follow-up di quasi due anni, si è visto che nel primo, secondo e terzo anno, rispettivamente il 71%, 84% e 86% dei pazienti non ha avuto alcun sanguinamento clinicamente rilevante.

Presso il CEINGE (Centro di Ingegneria Genetica) dell'AOU "Federico II", Centro che rientra, per ciò che concerne l'emostasi, tra le specifiche attività del Centro Hub, esistono le competenze per tale terapia e la Regione ha già identificato il CEINGE quale sede per la terapia genica dell'emofilia per i pazienti campani.