

ASSOCIAZIONE ITALIANA DEI CENTRI EMOFILIA

Linee Guida per la terapia sostitutiva dell'emofilia e dei difetti ereditari della coagulazione

edite a cura di E. Santagostino

Approvate il 20.11.2003 dai Direttori dei 47 Centri Emofilia Italiani

INDICE

1. Introduzione	3
2. Metodi	3
3. Centri di riferimento per la cura delle coagulopatie congenite	4
4. Concentrati di fattori della coagulazione	4
4.1 Prodotti da plasma fresco	5
4.1.1. Plasma fresco congelato	5
4.1.2. Crioprecipitato	5
4.1.3. Plasma fresco congelato sottoposto ad inattivazione virale	5
4.2 Concentrati di Fattore VIII	5
4.2.1. Concentrati ad intermedia purezza	6
4.2.2. Concentrati purificati mediante cromatografia	6
4.2.3. Concentrati purificati con anticorpi monoclonali	7
4.2.4. Concentrati di Fattore VIII ricombinante	7
4.3 Concentrati di Fattore IX	8
4.3.1. Concentrati purificati mediante cromatografia anionica e per affinità	8
4.3.3. Concentrati di Fattore IX ricombinante	9
4.4 Concentrati del complesso protrombinico (PPC)	9
4.5 Concentrati per il trattamento degli emofilici con inibitore	9
4.5.1. Concentrato di complesso protrombinico attivato (APCC)	9
4.5.2. Concentrato di Fattore VIII porcino	9
4.5.3. Concentrato di Fattore VII attivato ricombinante	10
4.6 Altri concentrati di fattori della coagulazione	10
4.6.1. Concentrato di fibrinogeno	10
4.6.3. Concentrato di Fattore VII	11
4.7 Modalità di distribuzione dei concentrati	11
5. Dati relativi alla sicurezza dei concentrati	12
5.1 Infezioni virali post-trasfusionali	12
5.1.1. Infezione da HIV	13
5.1.2. Epatiti virali	13
5.1.3. Parvovirus B19	13
5.1.4. Infezioni cross-specie	13
5.1.5. Malattia di Creutzfeld-Jakob (CJD) e nuova variante	14
5.2 Impatto sul sistema immunitario	14
5.3 Sviluppo di inibitore	14
5.4 Trombosi	15
6. Linee guida per la terapia	15
6.1 Raccomandazioni generali	15
6.1.1. Consenso informato	15
6.1.2. Stato registrativo dei prodotti	15

6.1.3. Vaccinazioni.....	16
6.1.4. Concentrati di fattori della coagulazione	16
6.1.5. Desmopressina (DDAVP, Desamino-8-D-arginina vasopressina)	16
6.1.6. Acido tranexamico	16
6.1.7. Colla di fibrina	17
6.2 Raccomandazioni specifiche.....	17
6.2.1. Emofilia A.....	17
6.2.2. Emofilia A con inibitore	18
6.2.3. Malattia di von Willebrand	18
6.2.4. Emofilia B	18
6.2.5. Emofilia B con inibitore.....	19
6.2.6. Deficit di Fattore XI (vedi Appendice 7.5).....	19
6.2.7. Deficit di Fattore VII (vedi Appendice 7.5).....	19
6.2.8. Deficit di Fattore II o Fattore X (vedi Appendice 7.5)	19
6.2.9. Deficit di Fattore V (vedi Appendice 7.5)	20
6.2.10. Deficit di fibrinogeno (vedi Appendice 7.5).....	20
6.2.11. Deficit di Fattore XIII (vedi Appendice 7.5)	20
7. Appendice	20
7.1. Livelli di evidenza.....	20
7.2. Concentrati di fattori della coagulazione disponibili in Italia.....	21
7.3 Terapia sostitutiva - Dosaggio	22
7.5 Trattamento delle coagulopatie ereditarie rare in base ai livelli plasmatici di fattore carente necessari per l'emostasi	23
BIBLIOGRAFIA	24

1. Introduzione

In base ai dati desumibili dal Registro Nazionale delle Coagulopatie Congenite (1), grazie alla collaborazione dei Centri Emofilia Italiani con l'Istituto Superiore di Sanità, i pazienti con malattie emorragiche congenite in Italia risultano essere 7514. Sono riportati 3428 casi di emofilia A, 626 di emofilia B e 1946 di malattia di von Willebrand. Questi pazienti sono regolarmente seguiti da 47 Centri Emofilia distribuiti sul territorio nazionale. L'esperienza acquisita da tali Centri, di ottimo livello rispetto ad altri Paesi industrializzati, viene coordinata ed organizzata nell'ambito dell'Associazione Italiana dei Centri Emofilia. Tale organismo promuove un approccio uniforme alla cura delle sindromi emofiliche, sviluppando strategie terapeutiche consensuali, conducendo attività di ricerca clinica collaborativa e occupandosi degli aspetti organizzativi delle strutture deputate alla cura dell'emofilia in Italia.

Il trattamento del paziente emofilico si fonda essenzialmente sull'infusione del fattore della coagulazione carente, praticata dal paziente stesso, dai suoi familiari o dal Medico di famiglia, nell'ambito del cosiddetto trattamento domiciliare. Tale modalità, infatti, consente la massima tempestività di intervento e si associa alla maggiore efficacia della terapia e ad una migliore qualità della vita.

Gli ultimi anni hanno visto l'attuarsi di notevoli progressi in campo terapeutico per quanto riguarda l'emofilia e, più in generale, le coagulopatie congenite. Alcuni concentrati plasmatici, in passato ampiamente utilizzati, non sono più attualmente disponibili, mentre altri a più elevata purezza sono stati immessi in commercio. Alcuni concentrati ricombinanti sono stati sostituiti da prodotti di seconda generazione ed altri innovativi prodotti sono attualmente in fasi avanzate di sperimentazione o in via di registrazione.

Alla luce di tali importanti sviluppi, il 20.11.2003 l'Associazione Italiana dei Centri Emofilia ha approvato la revisione delle precedenti linee guida terapeutiche (2) in accordo con le indicazioni fornite dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (3) e sull'esempio della Fondazione Nazionale dell'Emofilia USA (4) e di altri paesi Europei (5, 6). Dato il costo del trattamento dell'emofilia, queste indicazioni terapeutiche sono volte ad ottimizzare il più possibile l'impiego delle risorse salvaguardando al massimo gli aspetti relativi alla sicurezza. L'attuale aggiornamento delle linee guida si è reso necessario vista la rapida evoluzione tecnologica dei prodotti terapeutici ed i recenti cambiamenti nella disponibilità dei prodotti stessi.

2. Metodi

I prodotti disponibili sono descritti nelle loro principali caratteristiche riportandone anche il costo. Si fa riferimento a prodotti attualmente registrati in Italia, pur menzionando le indicazioni relative a quelli d'imminente registrazione. Le linee guida sono state ampiamente discusse e concordate dai membri dell'Associazione Italiana dei Centri Emofilia. Le pubblicazioni scientifiche inerenti ai temi affrontati sono state identificate mediante Medline. Le linee guida sono state redatte sulla base dei dati bibliografici e delle segnalazioni scientifiche con i più elevati livelli di evidenza (7) (Appendice 7.1).

La forza delle raccomandazioni espresse in questo documento si fonda pertanto sulla qualità e solidità delle evidenze derivanti da studi clinici o quantomeno, in assenza di specifici studi clinici, sul parere di autorevoli comitati di esperti (consensus-based o opinion-based recommendations)

3. Centri di riferimento per la cura delle coagulopatie congenite

L'emofilia è una malattia rara, poco conosciuta dai Medici di base, che richiede competenze specifiche molto precise per la diagnosi e per la terapia mirata, pena l'insuccesso terapeutico più totale con rischio di gravi complicazioni per i pazienti in corso di emergenze emorragiche. Anche l'artropatia cronica tipica dell'emofilia necessita un approccio altamente specialistico al fine di prevenire l'instaurarsi di handicap permanenti. I servizi sanitari nel territorio devono fornire assistenza con livelli d'intervento diversificati ed integrati per rispondere alle diverse esigenze dei pazienti emofilici mediante un razionale utilizzo delle risorse disponibili. I Centri di riferimento per la cura delle coagulopatie congenite rivestono in tal senso un fondamentale ruolo di coordinamento, oltre a svolgere importanti attività multispecialistiche necessarie per la corretta gestione di questi pazienti.

I Centri di riferimento devono essere strutturati in modo da fornire i seguenti servizi:

- Assistenza medica, diagnostica e terapeutica continuativa, 24 ore su 24.
- Diagnostica di laboratorio mediante laboratorio interno di coagulazione per la tipizzazione di tutte le coagulopatie congenite, compresa la malattia di von Willebrand, le piastrinopatie congenite ed i difetti rari, nonché le trombosi eredo-familiari. Il laboratorio interno deve anche assicurare il monitoraggio in tempo reale della terapia sostitutiva e degli inibitori.
- Counselling genetico e diagnosi prenatale.
- Terapia della riabilitazione, particolarmente mirata alla riabilitazione motoria e psicosociale.
- Attività specialistica disponibile presso il Centro mediante consulenze ortopediche, odontoiatriche, gastroenterologiche, infettivologiche, etc.
- Coordinamento delle attività condotte presso altri presidi ospedalieri collaboranti con il Centro di riferimento

4. Concentrati di fattori della coagulazione

Si distinguono prodotti da plasma fresco, concentrati plasma-derivati e prodotti ottenuti con tecniche di ricombinazione genica (ingegneria genetica). I concentrati derivano da pool di plasma ottenuti da migliaia di donatori. I singoli fattori della coagulazione vengono purificati dal plasma mediante varie metodiche di frazionamento, dando origine a prodotti con diverso grado di purezza, espressa in termini di attività specifica per mg di proteina. I concentrati plasma-derivati sono tutti sottoposti a metodiche di inattivazione virale. I fattori ricombinanti vengono invece prodotti in colture cellulari grazie alle tecniche di ricombinazione genica. Tutti questi si presentano in forma liofilizzata e sono stabili a temperatura ambiente consentendo il trattamento domiciliare. La stabilità dei prodotti ricostituiti permette inoltre l'utilizzo in infusione continua.

4.1 Prodotti da plasma fresco

4.1.1. Plasma fresco congelato

La preparazione prevede il congelamento rapido del plasma ottenuto da singolo donatore, dopo centrifugazione a freddo del sangue intero, o alternativamente mediante aferesi che consente di ottenere 500-650 ml di plasma. Usualmente da una donazione di sangue intero si ottengono circa 175-250 ml di plasma contenenti 70-90 U/dl di fattore VIII, IX, von Willebrand e altri fattori della coagulazione. Il plasma fresco congelato non è di regola sottoposto ad inattivazione virale. L'applicazione della metodica di foto-inattivazione virale è tuttavia possibile "in house" collegando la sacca di plasma appena ottenuta ad appositi kit (prodotti e distribuiti da Baxter e Macopharma) che consentono l'irradiazione luminosa del plasma incubato con blu di metilene e quindi il congelamento rapido.

4.1.2. Crioprecipitato

Preparato dal plasma fresco congelato per scongelamento lento a 4 °C per 24 ore, il precipitato insolubile così ottenuto viene poi separato per centrifugazione e conservato congelato. Usualmente una sacca di crioprecipitato derivante dal plasma di un unico donatore contiene circa 80 U di fattore VIII e von Willebrand, 200-300 mg di fibrinogeno in un volume di 10-20 ml oltre a quantità significative di FXIII. Il crioprecipitato non è sottoposto ad inattivazione virale.

4.1.3. Plasma fresco congelato sottoposto ad inattivazione virale

Octaplas (Kedrion)

Preparato da pool di plasma (630-1520 donazioni per lotto) costituito in base alla specificità di gruppo ABO. Il prodotto è sottoposto ad alcune fasi di filtrazione e ad inattivazione virale con una miscela di solvente/detergente (TNBP/Triton X-100). Il prodotto finale viene conservato congelato e la composizione è standardizzata e sovrapponibile a quella del plasma fresco congelato (ad eccezione del contenuto in trigliceridi che è circa dimezzato). Il contenuto in FV e FVIII è pari ad almeno 0.5 U/ml.

Plasmasafe (Kedrion)

Ha le stesse caratteristiche di Octaplas ma è ottenuto da plasma raccolto nelle regioni italiane, da donatori abituali, in ottemperanza alle normative vigenti. Il prodotto è attualmente in fase di registrazione.

Plasma sottoposto a foto-inattivazione virale (Grifols)

Questo preparato viene ottenuto applicando la metodica della foto-inattivazione alla singola unità di plasma fresco congelato (derivante da singolo donatore) che viene mantenuta nella sacca originale durante tutto il processo. Il plasma viene scongelato ed addizionato di blu di metilene e, dopo incubazione, sottoposto ad irradiazione luminosa che produce inattivazione virale. Il prodotto viene poi ricongelato e la sua composizione risulta sovrapponibile a quella del plasma fresco congelato. Il prodotto è attualmente in fase di registrazione.

4.2 Concentrati di Fattore VIII

Il FVIII viene inizialmente separato dal plasma per crioprecipitazione e poi ulteriormente purificato con diverse tecniche, in base alle quali si distinguono tre gruppi principali di prodotti: concentrati di FVIII ad intermedia purezza (ottenuti mediante tecniche convenzionali di precipitazione-adsorbimento), concentrati purificati mediante cromatografia a scambio ionico e concentrati purificati impiegando anticorpi monoclonali. Le principali caratteristiche relative ai concentrati di FVIII plasma-derivati e ricombinanti disponibili in Italia sono riassunte nella Tabella 1 (Appendice 7.2).

4.2.1. Concentrati ad intermedia purezza

Haemate P (Aventis Behring)

Il crioprecipitato viene sottoposto ad adsorbimento con idrossido di alluminio seguito da precipitazione con cloruro di glicina/sodio.

L'inattivazione virale è poi attuata mediante pastorizzazione a 60 °C per 10 ore in presenza di stabilizzanti a cui segue una seconda precipitazione con cloruro di sodio. Prima della liofilizzazione viene aggiunta albumina.

Il prodotto così ottenuto risulta ricco di fattore von Willebrand (VWF:Rcof/FVIII:C 2.54), sebbene la struttura multimerica della proteina non sia del tutto identica a quella presente nel plasma normale o nel crioprecipitato.

Il prodotto è registrato in classe A p.t. e disponibile in flaconi da 500 e 1000 UI da ricostituirsi in 20 e 30 ml, rispettivamente.

4.2.2. Concentrati purificati mediante cromatografia

Emoclot D.I. (Kedrion)

Dopo adsorbimento del crioprecipitato con idrossido di alluminio il preparato è sottoposto ad un primo trattamento di inattivazione virale con una miscela di solvente/detergente (TNBP/Tween 80). La purificazione avviene per cromatografia a scambio ionico e viene seguita dalle fasi di filtrazione e liofilizzazione. Il preparato non richiede l'aggiunta di albumina quale stabilizzante. Il prodotto finale viene ulteriormente sottoposto ad una seconda procedura di inattivazione virale mediante riscaldamento a 100 °C per 30 minuti. Il contenuto in fattore von Willebrand rispetto al FVIII (VWF:Rcof/FVIII:C) è pari a 1.16 e la struttura multimerica della proteina non è del tutto identica a quella presente nel plasma normale o nel crioprecipitato.

Il prodotto è registrato in classe A p.t. e disponibile in flaconi da 250, 500 e 1000 UI da ricostituirsi in 5, 10 e 10 ml, rispettivamente.

Alphanate (Alpha Therapeutics)

Il crioprecipitato viene sottoposto a purificazione mediante cromatografia con eparina-agarosio ed il concentrato di Fattore VIII così ottenuto è trattato con una miscela di solvente/detergente (TNBP/Polisorbato 80). Un ulteriore trattamento virucidico è applicato al prodotto liofilizzato che viene riscaldato ad 80 °C per 72 ore. Questo concentrato è stabilizzato con albumina ed è ricco di fattore von Willebrand (VWF:Rcof/FVIII:C 1.21), sebbene la struttura multimerica della proteina non sia del tutto identica a quella presente nel plasma normale o nel crioprecipitato.

Il prodotto è registrato in classe A p.t. e disponibile in flaconi da 250, 500, 1000 e 1500 UI da ricostituirsi in 5, 5, 10 e 10 ml, rispettivamente.

Fanhdì (Grifols)

Il preparato ha le stesse caratteristiche di produzione di Alphanate. Il contenuto dichiarato di fattore von Willebrand rispetto al FVIII (VWF:Rcof/FVIII:C) è pari a 1.57, sebbene la struttura multimerica della proteina non sia del tutto identica a quella presente nel plasma normale o nel crioprecipitato.

Il prodotto è registrato in classe A p.t. e disponibile in flaconi da 250, 500 e 1000 UI tutti da ricostituirsi in 10 ml.

Immunate stim plus (Baxter-Immuno)

Il Fattore VIII viene purificato dal crioprecipitato con metodo cromatografico. L'inattivazione virale viene attuata mediante trattamento con detergente (polisorbato 80) e poi al vapore per 10 ore a 60 °C. Questo concentrato è stabilizzato con albumina e contiene fattore von Willebrand (VWF:Rcof/FVIII:C 1.10), sebbene la struttura multimerica della proteina non sia del tutto identica a quella presente nel plasma normale o nel crioprecipitato.

Il prodotto è registrato in classe A p.t. e disponibile in flaconi da 250, 500 e 1000 UI da ricostituirsi in 5, 5 e 10 ml, rispettivamente.

Beriate P (Aventis Behring)

III crioprecipitato è purificato con cromatografia a scambio ionico ed il preparato di FVIII viene sottoposto ad inattivazione virale mediante pastorizzazione a 60 °C per 10 ore. Questo concentrato non contiene albumina come stabilizzante ed il fattore di von Willebrand è presente in minime tracce.

Il prodotto è registrato in classe A p.t. e disponibile in flaconi da 500 e 1000 UI da ricostituirsi in 5 e 10 ml, rispettivamente.

4.2.3. Concentrati purificati con anticorpi monoclonali

Hemofil M (Baxter)

Il crioprecipitato viene disciolto in soluzione acquosa e subisce una fase di precipitazione a freddo che consente l'eliminazione di proteine contaminanti mediante centrifugazione.

L'inattivazione virale avviene mediante trattamento con solvente/detergente (TNBP/Triton X-100). Il preparato viene poi sottoposto a cromatografia per immunoaffinità ed il Fattore VIII specificamente legato ad anticorpi monoclonali murini è eluito dalla colonna mediante etilenglicole. Questa tecnica di purificazione priva il preparato del fattore di von Willebrand. La cromatografia a scambio ionico viene in seguito applicata per assicurare la rimozione di anticorpi monoclonali residui. Il preparato viene infine addizionato di albumina e liofilizzato.

Il prodotto è registrato e disponibile in flaconi da 250 (classe H), 500 e 1000 UI (classe A p.t.) tutti da ricostituirsi in 10 ml.

4.2.4. Concentrati di Fattore VIII ricombinante

Kogenate (Bayer)

Il gene per il Fattore VIII è inserito in una linea cellulare stabilizzata di rene di criceto. Il mezzo di coltura cellulare contiene albumina umana. Il Fattore VIII ricombinante secreto dalle cellule subisce multiple fasi di purificazione comprendenti cromatografia a scambio ionico, gel filtrazione e cromatografia per immunoaffinità utilizzando anticorpi monoclonali murini. Il preparato di Fattore VIII ricombinante così purificato risulta privo di albumina e viene stabilizzato aggiungendo sucrosio. Il prodotto è sottoposto a trattamento di inattivazione virale con solvente e detergente (TNBP/polisorbato 80). Il preparato è privo di fattore von Willebrand.

Il prodotto è registrato in classe A p.t. e disponibile in flaconi da 250, 500 e 1000 UI tutti da ricostituirsi in 2.5 ml.

Helixate NexGen (Aventis Behring)

Il preparato è identico a quello commercializzato da Bayer.

Il prodotto è registrato in classe A p.t. e disponibile in flaconi da 250, 500 e 1000 UI tutti da ricostituirsi in 2.5 ml.

Recombine (Baxter)

I geni per il Fattore VIII e per il Fattore von Willebrand sono inseriti in cellule ovariche di criceto cinese coltivate in un mezzo contenente albumina bovina. Il Fattore von Willebrand agisce da stabilizzante per il Fattore VIII nella coltura cellulare. La purificazione del Fattore VIII ricombinante avviene mediante cromatografia per immunoaffinità con anticorpi monoclonali murini. Il processo di purificazione viene poi completato da 2 successive fasi di cromatografia a scambio ionico. Il preparato finale risulta privo di fattore von Willebrand e il Fattore VIII ricombinante è stabilizzato mediante aggiunta di albumina umana pastorizzata. Il prodotto non è sottoposto a trattamento d'inattivazione virale.

Il prodotto è registrato in classe A p.t. e disponibile in flaconi da 250, 500 e 1000 UI tutti da

ricostituirsi in 10 ml.

Un prodotto di nuova generazione, ottenuto senza utilizzare albumina o altri contaminanti di origine umana o animale nel processo produttivo (fatta eccezione per gli anticorpi monoclonali murini), è attualmente in corso di registrazione in Italia.

Refacto (Wyeth Lederle)

Il gene per il Fattore VIII che codifica per una singola catena polipeptidica di 170 kDa è stato ottenuto rimuovendo la regione codificante il B domain. Il gene è inserito nel DNA di cellule ovariche di criceto cinese che vengono coltivate in un mezzo contenente albumina umana. La rimozione dell'albumina avviene in seguito al processo di purificazione che prevede 5 fasi cromatografiche tra cui la cromatografia per immunoaffinità con anticorpi monoclonali diretti contro la catena pesante del FVIII. Il preparato viene sottoposto ad inattivazione virale mediante trattamento con solvente/detergente (TNBP/Triton X-100). Il prodotto risulta privo di Fattore di von Willebrand ed è formulato senza l'aggiunta di albumina umana.

Il prodotto è registrato in classe A p.t. e disponibile in flaconi da 250, 500 e 1000 UI tutti da ricostituirsi in 4 ml.

Un prodotto di nuova generazione, il cui processo produttivo non impiega albumina od altri contaminanti di origine umana o animale, è attualmente in corso di valutazione mediante appropriati studi clinici.

4.3 Concentrati di Fattore IX

Le principali caratteristiche relative ai concentrati di FIX disponibili in Italia sono riassunte nella Tabella 2 (Appendice 7.2).

4.3.1. Concentrati purificati mediante cromatografia anionica e per affinità

Aimafix D.I. (Kedrion)

Il surnatante del crioprecipitato viene sottoposto a successive e ripetute fasi di purificazione mediante cromatografia anionica su DEAE e per affinità all'eparina. Tale processo viene poi completato dalla filtrazione e liofilizzazione del preparato di Fattore IX purificato. L'inattivazione virale avviene mediante trattamento con solvente/detergente (TNBP/polisorbato 80) applicato precocemente nel corso del processo produttivo e riscaldamento finale a 100 °C per 30 minuti.

Il prodotto è registrato in classe A p.t. e disponibile in flaconi da 200, 500 e 1000 UI da ricostituirsi in 5, 10 e 10 ml, rispettivamente. Il prodotto sottoposto ad ulteriore metodica di esclusione virale mediante nanofiltrazione è attualmente in fase di registrazione.

Immunine stim plus (Baxter)

Il preparato deriva dal complesso protrombinico prodotto con metodica convenzionale, poi sottoposto ad ulteriori fasi di purificazione mediante cromatografia anionica e per affinità all'eparina. L'inattivazione virale avviene mediante trattamento con detergente (polisorbato 80) ed al vapore per 10 ore a 60 °C e per 1 ora a 80 °C.

Il prodotto è registrato in classe A p.t. e disponibile in flaconi da 200, 600 e 1200 UI da ricostituirsi in 5, 5 e 10 ml, rispettivamente.

Alphanine (Alpha Therapeutics)

Il preparato deriva dal surnatante del crioprecipitato. Dopo cromatografia a scambio ionico su DEAE viene applicato il trattamento virucidico con TNBP e detergente (polisorbato 80). Seguono ulteriori procedure di purificazione del Fattore IX mediante cromatografia per affinità. Una seconda fase di rimozione virale si realizza mediante nanofiltrazione.

Il prodotto è registrato in classe A p.t. e disponibile in flaconi da 500, 1000 e 1500 UI tutti da ricostituirsi in 10 ml.

4.3.2. Concentrati purificati con anticorpi monoclonali

Mononine (Aventis Behring)

Il preparato deriva dal complesso protrombinico prodotto con metodica convenzionale (cromatografia su DEAE), poi sottoposto a cromatografia per immunoaffinità ad anticorpi monoclonali anti-Fattore IX. L'eluzione del Fattore IX viene attuata mediante sodio tiocianato successivamente rimosso per diafiltrazione. Dopo l'ultrafiltrazione attuata per rimuovere potenziali contaminanti virali ed un passaggio su gel di aminoexil-sefariosio che elimina eventuali anticorpi murini residui, il preparato di Fattore IX viene liofilizzato.

Il prodotto è registrato in classe A p.t. e disponibile in flaconi da 500 e 1000 UI da ricostituirsi in 5 e 10 ml, rispettivamente.

4.3.3. Concentrati di Fattore IX ricombinante

BeneFix (Baxter)

Il gene per il Fattore IX umano è inserito in cellule ovariche di criceto cinese coltivate in un mezzo di coltura privo di siero umano o contaminanti di origine animale. Il FIX ricombinante viene purificato mediante successive fasi cromatografiche senza l'impiego di anticorpi monoclonali. Il preparato viene ultrafiltrato, diafiltrato e nanofiltrato e nella formulazione finale non è presente albumina.

Il prodotto è registrato in classe A p.t. e disponibile in flaconi da 250, 500 e 1000 UI da ricostituirsi in 5, 5 e 10 ml, rispettivamente.

4.4 Concentrati del complesso protrombinico (PPC)

vedi Tabella 3 (Appendice 7.2).

Prothromplex Tim 3 (Baxter)

Prodotto dal sovranatante di crioprecipitato con cromatografia a scambio ionico, contiene Fattori II, IX e X. Viene trattato al vapore per 10 ore a 60 °C, poi per 1 ora ad 80 °C e quindi liofilizzato.

Il prodotto è registrato in classe A p.t. e disponibile in flaconi da 200 e 500 UI da ricostituirsi in 20 ml.

Uman Complex D.I. (Kedrion)

Prodotto dal sovranatante di crioprecipitato con cromatografia a scambio ionico, contiene Fattori II, IX e X. Il preparato subisce un primo step di inattivazione virale mediante trattamento con solvente/detergente (TNBP/Tween 80). Il prodotto finale viene poi sottoposto a riscaldamento a 100 °C per 30 minuti.

Il prodotto è registrato in classe A p.t. e disponibile in flaconi da 200 e 500 UI da ricostituirsi in 10 e 20 ml, rispettivamente.

4.5 Concentrati per il trattamento degli emofilici con inibitore

vedi Tabella 3 (Appendice 7.2).

4.5.1. Concentrato di complesso protrombinico attivato (APCC)

FEIBA Tim 3 - Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity (Baxter)

Viene prodotto dal surnatante del crioprecipitato sottoposto ad un processo di attivazione controllata. Dopo alcune fasi successive di purificazione mediante adsorbimento e filtrazione, il preparato viene trattato al vapore per 10 ore a 60 °C, poi per 1 ora a 80 °C e quindi liofilizzato.

Il prodotto è registrato in classe A p.t. e disponibile in flaconi da 500 e 1000 UI da ricostituirsi in 20 ml.

4.5.2. Concentrato di Fattore VIII porcino

Hyate C (Ipsen)

Il crioprecipitato viene preparato da plasma porcino ed il Fattore VIII è purificato mediante cromatografia con resina polielettrolitica. Il prodotto finale non contiene proteine stabilizzanti aggiunte ed è liofilizzato. Il prodotto non è sottoposto ad alcun trattamento di inattivazione virale. Tale preparato non è registrato in Italia, è disponibile in quantità assai limitate per importazione diretta e può essere utilizzato, per uso compassionevole, sotto la responsabilità del medico prescrittore.

4.5.3. Concentrato di Fattore VII attivato ricombinante

NovoSeven (Novo Nordisk)

Il Fattore VII viene prodotto in forma di singola catena glicoproteica da una linea cellulare di rene di criceto geneticamente trasformata e coltivata in mezzo contenente siero bovino. La purificazione avviene mediante cromatografia a scambio ionico e per immunoaffinità con anticorpi monoclonali murini. Durante le fasi di purificazione il Fattore VII subisce la conversione in forma attivata a doppia catena. Il preparato è formulato senza aggiunta di albumina umana ed è sottoposto ad inattivazione virale mediante trattamento con solvente e detergente.

Il prodotto è registrato in classe H e disponibile in flaconi da 1.2 mg da ricostituirsi in 2.2 ml.

4.6 Altri concentrati di fattori della coagulazione

vedi Tabella 3 (Appendice 7.2).

4.6.1. Concentrato di fibrinogeno

Fibrinogeno Um. Tim 3 (Baxter)

Ottenuto dal surnatante del crioprecipitato dopo adsorbimento su DEAE/Sephadex, il prodotto è sottoposto ad inattivazione virale mediante trattamento al vapore.

Il prodotto è registrato in classe A p.t. ed è disponibile in flaconi da 1 gr da ricostituirsi in 50 ml. Il prodotto non sarà più disponibile, per cessata produzione, nell'arco dei prossimi mesi.

Haemocomplettan P (Aventis Behring)

Il preparato deriva dal surnatante del crioprecipitato ed è purificato mediante precipitazione multipla. Il prodotto è sottoposto ad inattivazione virale mediante pastorizzazione a 60 °C per 20 ore ed è stabilizzato con albumina. Tale preparato non è registrato in Italia ma è disponibile per importazione diretta e può essere utilizzato per uso compassionevole sotto la responsabilità del medico prescrittore.

4.6.2. Colla di fibrina

Tissucol (Baxter-Immuno)

Il preparato contiene fibrinogeno, fibronectina, Fattore XIII e plasminogeno di derivazione umana. Il kit contiene inoltre aprotinina bovina di derivazione da aree geografiche certificate indenni da encefalopatia spongiforme bovina. Sono incluse 2 preparazioni a diversa concentrazione di trombina umana per consentire un impiego rapido (entro 4 secondi) o ritardato (sino a 60 secondi) del prodotto in base al tipo di procedura chirurgica in atto. I vari componenti sono inattivati al vapore.

Il prodotto è registrato in classe H.

Beriplast P - Combi set (Aventis Behring)

Il preparato contiene fibrinogeno, Fattore XIII e trombina di derivazione umana unitamente a calcio cloruro ed aprotinina bovina di derivazione da aree geografiche indenni da encefalopatia spongiforme bovina. Il tempo di preparazione del prodotto è breve ed avviene mediante assemblaggio del kit conservato a 2-8°C. I vari componenti sono inattivati mediante pastorizzazione.

La registrazione in classe H è attualmente in corso.

4.6.3. Concentrato di Fattore VII

Provertin-Um. Tim 3 (Baxter-Immuno)

Il preparato deriva dal surnatante del crioprecipitato sottoposto a procedure di purificazione e successiva concentrazione del Fattore VII. L'inattivazione virale viene attuata durante il processo di produzione mediante trattamento al vapore (10 ore a 60 °C e 1 ora a 80 °C).

Il prodotto è registrato in classe A p.t. ed è disponibile in flaconi da 500 UI da ricostituirsi in 10 ml.

4.6.4. Concentrato di Fattore XIII

Fibrogammin P (Aventis Behring)

Il preparato deriva dal surnatante del crioprecipitato che viene sottoposto a purificazione mediante precipitazione multipla e cromatografia a scambio ionico. L'inattivazione virale viene attuata mediante pastorizzazione a 60 °C per 10 ore. Il prodotto è stabilizzato con albumina. Tale preparato non è registrato in Italia ma è disponibile per importazione diretta e può essere utilizzato, per uso compassionevole, sotto la responsabilità del medico prescrittore.

4.7 Modalità di distribuzione dei concentrati

L'uso dei concentrati di fattori della coagulazione per il trattamento in ambito ospedaliero, ambulatoriale e domiciliare avviene in accordo alla vigente normativa sulla prescrizione e dispensazione nel territorio di questi farmaci a costo elevato.

La distribuzione di tutti i prodotti plasma-derivati e ricombinanti può essere effettuata direttamente dal Centro Emofilia. Tuttavia, per facilitare il trattamento domiciliare i prodotti sono erogati a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale (classe A p.t.) con duplice via di distribuzione, da parte di strutture pubbliche e di farmacie aperte al pubblico. Fa eccezione Novoseven che è ad esclusiva distribuzione ospedaliera (classe H).

Per tutti i prodotti in classe A p.t. è stato recentemente stabilito (Decreto Ministeriale 22.12.2000 in tema di revisione delle note) che la prescrizione da parte del medico di famiglia è consentita solo sulla base della diagnosi e del piano terapeutico (posologia e durata del trattamento) indicati dai Centri Universitari o Ospedalieri specializzati o dai Medici specialisti delle ASL individuati dalle Regioni, senza obbligo di notifica all'ASL. Tale innovazione nella modalità di prescrizione di questi prodotti ad alto costo dovrebbe rispondere meglio alle esigenze pratiche di utilizzo a domicilio, pur tenendo in considerazione il costo della terapia e la complessità della gestione del paziente coagulopatico che necessita di competenze specialistiche.

Al fine di uniformare le modalità di prescrizione dei prodotti per la terapia sostitutiva da parte dei Centri Emofilia si raccomanda quanto segue:

- stesura del piano terapeutico previsto per il trattamento domiciliare di routine con una durata di almeno 3 mesi e non superiore a mesi 12. La previsione del fabbisogno di ciascun paziente si fonda sul consumo medio precedentemente riscontrato nel paziente stesso
- per i pazienti emofilici pauci-trattati (incidenza di episodi emorragici inferiore a 2-3/trimestre) il piano terapeutico deve prevedere il trattamento di almeno un episodio emorragico grave richiedente 3-4 infusioni consecutive con 50 U/Kg
- ulteriori piani terapeutici per il trattamento di episodi emorragici acuti possono rendersi necessari in aggiunta a quanto previsto per il trattamento domiciliare di routine. Si sottolinea che questi piani aggiuntivi non sono in alcun senso da considerarsi alternativi o sostitutivi rispetto alla prescrizione per l'usuale terapia domiciliare.

I piani terapeutici possono eventualmente essere inviati alle ASL perché provvedano in proprio alla distribuzione, laddove possibile. Una copia del piano terapeutico inoltrato al Medico di famiglia o all'ASL deve essere conservata c/o il Centro Emofilia. Il Medico di famiglia che riceve il piano terapeutico deve inoltre essere informato degli obblighi a cui è tenuto il paziente in trattamento domiciliare. Il paziente, infatti, deve relazionare al Centro che lo ha in cura ogni dettaglio relativo

alle infusioni praticate a domicilio (motivo del trattamento, dosi impiegate, n. di lotto del concentrato) secondo quanto previsto da tutte le leggi regionali per l'autoinfusione.

Se il paziente non è autorizzato all'autoinfusione, il Medico di famiglia è tenuto a farsi carico personalmente della somministrazione del concentrato.

Per quanto riguarda il fattore VII attivato ricombinante (NovoSeven), si sottolinea che, nonostante la registrazione anche per l'uso domiciliare, il prodotto è attualmente ad esclusiva distribuzione ospedaliera (classe H); tale modalità può rendere talvolta difficile il rapido reperimento del farmaco da parte di pazienti distanti dalle strutture ospedaliere limitando la possibilità di un tempestivo trattamento a domicilio.

5. Dati relativi alla sicurezza dei concentrati

5.1 Infezioni virali post-trasfusionali

L'infusione di grandi quantità di prodotti plasmatici da singolo donatore e/o di concentrati plasma-derivati non sottoposti a metodiche virucidiche ha in passato trasmesso epatite virale praticamente a tutti gli emofilici trattati (8, 9). Nella prima metà degli anni '80, la diffusione dell'infezione da HIV tra i pazienti politrasfusi ha interessato una quota rilevante di emofilici. In Italia, la prevalenza dell'infezione da HIV nei pazienti coagulopatici segnalati al Registro Nazionale (1) risulta essere pari al 17%. Tuttavia, considerando solo i pazienti con emofilia A e B grave ripetutamente trattati, a quell'epoca, con grandi quantità di concentrati non virus-inattivati la prevalenza è rispettivamente del 30% e 50%.

Diversi fattori hanno in seguito contribuito a migliorare notevolmente la sicurezza virale dei concentrati plasma-derivati via via disponibili. In particolare, la recente adozione della quarantena delle unità plasmatiche e l'applicazione delle tecniche di identificazione del genoma virale, mediante PCR, costituiscono ulteriori progressi. L'applicazione della PCR quale metodica diagnostica per il virus dell'epatite C è attualmente obbligatoria in Europa e le case produttrici dei prodotti plasma-derivati in distribuzione in Italia applicano tale test sia sul pool totale che su mini-pool. Il test PCR è anche adottato per la diagnostica dei virus dell'epatite A e B, HIV e parvovirus B19 da tutte le aziende, fatta eccezione per Kedrion.

Un ruolo essenziale per la sicurezza virale dei concentrati è inoltre da attribuire alle procedure di inattivazione divenute parte integrante del processo produttivo. I principali metodi di inattivazione, compatibili con il mantenimento dell'attività biologica dei fattori della coagulazione e pertanto applicabili ai concentrati, sono: il trattamento al calore secco, la pastorizzazione, il trattamento al vapore ed il trattamento con solventi e detergenti. Riguardo alla sensibilità a tali metodi, si consideri che il virus HIV è termolabile mentre i virus epatitici richiedono trattamenti prolungati con temperature più elevate e i virus privi di involucro lipidico (virus dell'epatite A, virus TT, parvovirus B19) non sono sensibili al trattamento con solventi e detergenti. Agenti infettivi privi di involucro lipidico e termoresistenti, come il parvovirus B19, sono pertanto difficilmente inattivabili con i metodi correnti. Negli ultimi anni sono state implementate tecniche di ultrafiltrazione e nanofiltrazione che consentono di trattenere nelle membrane filtranti anche virus privi di involucro lipidico e di dimensioni estremamente ridotte ma tali metodiche sono attualmente applicate solo ai concentrati di FIX o FXI, essendo tali molecole abbastanza piccole da passare attraverso i filtri. Sono in corso tentativi sperimentali di applicazione ai concentrati di FVIII.

Recentemente, ha avuto notevole impulso l'impiego combinato di diverse metodiche di inattivazione/esclusione virale allo scopo di ampliarne il più possibile lo spettro d'azione, minimizzando il rischio di infezione. Molte case produttrici hanno adottato doppie metodiche di inattivazione associando il trattamento con solventi e/o detergenti al trattamento al calore, per i concentrati di Fattore VIII, ed alla nanofiltrazione, per i concentrati di FIX.

Relativamente ai concentrati disponibili sul mercato e quindi largamente utilizzati da tutti gli emofilici, bisogna sottolineare che nell'ultimo decennio non è stato segnalato alcun caso di trasmissione virale.

Anche per quanto riguarda il FVIII ricombinante, la continua evoluzione tecnologica ha recentemente condotto alla registrazione di prodotti privi di albumina umana nella formulazione finale e sono già stati sviluppati nuovi farmaci ricombinanti il cui processo produttivo non prevede l'impiego di albumina umana ed è esente da contaminanti proteici di origine animale.

In conclusione, continui progressi nelle biotecnologie hanno avuto luogo e sono ancora in corso, sebbene non è attualmente ipotizzabile che possa essere raggiunto l'obiettivo dell'assenza assoluta di rischio infettivo per prodotti biologici, quali i concentrati di fattori della coagulazione, sia di origine plasmatica che ricombinanti.

5.1.1. Infezione da HIV

La trasmissione del virus dell'immunodeficienza umana (HIV) non è più stata osservata in seguito all'uso di concentrati inattivati mediante riscaldamento a 80 °C per 72 ore, pastorizzazione a 60 °C per 10 ore, trattamento al vapore o con solvente/detergente. Pertanto i metodi di inattivazione virale attualmente adottati sono efficaci nel prevenire la trasmissione di HIV ed il rischio di infezione è da ritenersi estremamente basso (10-16).

5.1.2. Epatiti virali

Il rischio di contrarre epatite si è notevolmente ridotto ma non è ancora stato eliminato. I concentrati sottoposti a riscaldamento a 80 °C per 72 ore sembrano associarsi ad un rischio assai limitato di trasmissione dei virus epatitici (10-11, 17). I prodotti trattati con solvente/detergente si dimostrano eccellenti per quanto riguarda i dati di sicurezza per epatite B e C forniti sia dagli studi nei PUPs che dalla farmacovigilanza; l'uso di questi concentrati è stato però associato a numerosi casi di epatite A tra gli emofilici (14-15, 18-19). Gli studi prospettici di sicurezza condotti con i prodotti pastorizzati indicano un basso rischio di epatite; tuttavia, casi di epatite B o C associati al loro uso sono stati riportati in letteratura (12-13, 20-23).

5.1.3. Parvovirus B19

L'infezione da parvovirus può essere del tutto asintomatica, sebbene talvolta possa dare luogo ad anemia ipoplastica, particolarmente in soggetti immunodepressi. L'infezione materna può determinare idrope fetale. I metodi di inattivazione virale correntemente in uso (trattamento al calore, con solvente/detergente e pastorizzazione) si sono dimostrati inefficaci nel prevenire la trasmissione di questo virus privo di involucro lipidico ed altamente termoresistente (24, 25). La persistenza del parvovirus B19 nei concentrati viene inoltre considerata un indice di potenziale contaminazione da eventuali altri virus non ancora identificati (26, 27).

5.1.4. Infezioni cross-specie

Esiste la possibilità teorica di trasmissione di virus o altri agenti patogeni che eventualmente infettino le colture di cellule di mammifero utilizzate per la produzione dei preparati ricombinanti o gli anticorpi monoclonali impiegati per la purificazione. A tutt'oggi non sussistono evidenze a sostegno di tale ipotesi. Tuttavia, queste considerazioni hanno condotto all'applicazione dei metodi di inattivazione virale ai prodotti ricombinanti. Ugualmente, il Fattore VIII porcino potrebbe essere associato ad un rischio teorico di infezione, sebbene gli animali da cui è ottenuto il plasma impiegato nel processo di produzione sono esaminati per alcune note infezioni virali porcine. Tuttavia, il concentrato non è sottoposto ad alcun trattamento virucidico.

5.1.5. Malattia di Creutzfeld-Jakob (CJD) e nuova variante

La possibilità teorica di trasmissione per via trasfusionale è stata studiata attentamente ed è tuttora oggetto d'indagine. Esistono evidenze sperimentali a supporto della trasmissione mediante trasfusione nella pecora (28). Ad oggi, non esistono prove che l'agente causale sia trasmesso nell'uomo tramite prodotti plasma-derivati o ricombinanti in quanto non è mai stata dimostrata l'associazione tra malattia di Creutzfeld-Jakob, nuova variante della stessa ed emofilia (29, 30). Inoltre, è stato dimostrato che le procedure di frazionamento e purificazione del plasma rimuovono grandi quantità di prione anomalo (31).

5.2 Impatto sul sistema immunitario

L'uso di concentrati a bassa od intermedia purezza è stato correlato ad anomalie della funzione immunitaria (32). Tali anomalie, peraltro modeste, sono state riscontrate in pazienti con emofilia indipendentemente dalla coesistenza dell'infezione da HIV. Si è osservata riduzione del numero di linfociti CD4 ed un aumento dei linfociti CD8, una ridotta secrezione di interleuchina 2, anergia ai test cutanei di ipersensibilità ritardata con antigeni anamnestici ed altri difetti nella funzione dei monociti. Alcune di queste alterazioni potrebbero essere riferibili ad infezioni virali o essere associate all'epatopatia cronica.

Negli emofilici con infezione da HIV è stata riportata una stabilizzazione (o un più lento declino) della conta dei linfociti CD4 in seguito al trattamento con concentrati di Fattore VIII ad elevata purezza rispetto a quanto osservato con prodotti ad intermedia purezza (33-35). Tuttavia, non si sono rilevate differenze statisticamente significative confrontando le conte dei CD4 nei pazienti trattati con concentrati monoclonali rispetto a coloro in trattamento con prodotti purificati mediante cromatografia a scambio ionico (36, 37). Il trattamento con concentrati di Fattore VIII ad elevata purezza non appare comunque in grado di modificare la sopravvivenza degli emofilici con infezione da HIV (38, 39).

Bisogna inoltre considerare che l'introduzione degli inibitori delle proteasi negli schemi di terapia combinata antiretrovirale è in grado di produrre nei pazienti trattati modificazioni sostanziali nell'andamento dell'infezione da HIV, azzerando la viremia, aumentando le conte dei linfociti CD4 e rallentando significativamente la progressione verso l'AIDS (40, 41). L'impatto delle attuali terapie antiretrovirali sulla storia naturale dell'infezione da HIV nel paziente emofilico è quindi di tale entità da rendere insignificanti gli effetti sul sistema immunitario legati al differente grado di purezza dei concentrati. Si sottolinea inoltre che i concentrati attualmente disponibili in Italia per la terapia dell'emofilia sono praticamente tutti ad elevata purezza.

5.3 Sviluppo di inibitore

La prevalenza di inibitore negli emofilici italiani è desumibile dal Registro Nazionale (1) che riporta circa il 14% di casi tra gli emofilici A e, in particolare, 19% tra i pazienti con emofilia A grave, 7% nelle forme moderate e 3% nelle forme lievi. La prevalenza di inibitori nell'emofilia B, risulta essere pari al 4%. In circa la metà degli emofilici B con inibitore sono state segnalate manifestazioni allergiche gravi, quali anafilassi e/o sindrome nefrosica, in associazione al trattamento con prodotti contenenti FIX (42). I pazienti a maggior rischio di sviluppo di inibitore sono i bambini con emofilia grave che vengono per la prima volta esposti al trattamento sostitutivo. Solo gli studi prospettici con follow-up prolungato condotti in emofilici mai trattati (PUPs) hanno consentito di valutare nel modo più appropriato l'incidenza di inibitore, cioè il parametro che meglio definisce l'entità del rischio di sviluppo di inibitore nei pazienti emofilici.

L'incidenza di inibitore riportata in PUPs trattati con Fattore VIII ricombinante e seguiti prospetticamente è del 25-28% (43, 44). Incidenze cumulative simili sono state rilevate anche in emofilici infusi con concentrati di Fattore VIII ad intermedia purezza quando valutati in studi prospettici con simile disegno sperimentale (45, 46). L'uso dei concentrati di Fattore VIII ricombinante non appare quindi associato ad un maggior rischio di sviluppo di inibitore.

Alcune procedure nell'ambito del processo produttivo dei concentrati possono indurre la formazione di neoantigeni scatenanti lo sviluppo di inibitore anche in pazienti già largamente esposti a concentrati di fattore VIII (47, 48).

Gli studi condotti negli emofilici già precedentemente trattati (PTPs) che intraprendono l'uso di un nuovo prodotto sono pertanto i più appropriati a valutarne la neoantigenicità. Tali studi condotti in pazienti nella cui terapia sostitutiva sia stato introdotto il FVIII ricombinante hanno rilevato una incidenza di sviluppo di inibitore "de novo" pari o inferiore a 1% (49, 50).

E' comunque sempre opportuna un'attenta sorveglianza quando un nuovo prodotto viene introdotto nella pratica clinica ed i pazienti lo adottano in sostituzione del concentrato precedentemente usato, dato che eventi avversi rari possono sfuggire all'osservazione nell'ambito delle sperimentazioni cliniche che hanno durata definita e coinvolgono un numero limitato di pazienti.

5.4 Trombosi

L'uso di concentrati del complesso protrombinico (PCC e APCC) si associa a rischio trombotico, in particolare trombosi venosa profonda, embolia polmonare, DIC ed infarto miocardico (51). Si ritiene che queste complicanze siano dovute alla presenza di fattori della coagulazione in forma attivata e l'entità del rischio trombotico è correlata al dosaggio di PCC impiegato ed alla concomitanza di altri fattori di rischio. Pertanto, la chirurgia, la prolungata immobilizzazione, l'epatopatia e le malattie cardiovascolari aumentano la suscettibilità dei pazienti trattati con PCC a sviluppare tali complicanze.

I concentrati di FIX purificato contengono solo minime tracce di altri fattori della coagulazione o di eventuali contaminanti pro-trombotici. L'uso di questi prodotti non ha dato luogo a manifestazioni trombotiche ed anche gli studi volti a rilevare eventuali segni di attivazione del sistema coagulativo, conseguenti all'infusione, supportano la sicurezza di questi concentrati (52, 53).

Casi di trombosi e segni di attivazione del sistema coagulativo sono stati inoltre descritti con l'uso di concentrato di FXI, generalmente in associazione ad altri fattori di rischio (54). Trombosi, DIC ed infarto miocardico sono stati riportati anche in emofilici con inibitore durante trattamento con rFVIIa (55). Il potenziale protrombotico di questi concentrati e la presenza di altri fattori di rischio, in particolare la chirurgia con trattamento prolungato ad alte dosi, richiede pertanto il monitoraggio dei test di attivazione della coagulazione.

Anche l'infusione ripetuta ad intervalli ravvicinati di concentrati di FVIII/vWF in pazienti con malattia di von Willebrand per il trattamento di emorragie gravi o per chirurgia può comportare un aumentato rischio di trombosi venosa profonda in quanto, in tali condizioni, si possono produrre livelli plasmatici di Fattore VIII persistentemente molto elevati (56).

6. Linee guida per la terapia

6.1 Raccomandazioni generali

6.1.1. Consenso informato

I vantaggi ed i rischi associati alle diverse opzioni terapeutiche devono essere approfonditamente spiegati e discussi con il paziente e/o i familiari. L'ottenimento del consenso scritto da custodire nella cartella clinica è d'obbligo per la somministrazione di emocomponenti ed emoderivati, tuttavia tale procedura è opportuna anche per la somministrazione di prodotti ricombinanti.

6.1.2. Stato registrativo dei prodotti

L'utilizzo di prodotti registrati entro le indicazioni previste dovrebbe essere preferito all'uso di prodotti non registrati od al di fuori delle indicazioni a meno che non esistano chiari vantaggi a favore dell'opzione terapeutica o dell'indicazione non registrata (Raccomandazione di grado C

basata su un livello di evidenza IV).

Prodotti non registrati dovrebbero, se possibile, essere impiegati nell'ambito di studi clinici.

6.1.3. Vaccinazioni

Tutti i pazienti non immunizzati nei confronti del virus dell'epatite A e B e che possono necessitare somministrazione di emoderivati dovrebbero essere vaccinati. È consigliabile eseguire controlli periodici del titolo anticorpale anti-HBs e la somministrazione di una dose di richiamo, se necessario. La vaccinazione contro l'epatite B è inoltre consigliata anche ai familiari di pazienti portatori di HBsAg e a coloro coinvolti nel trattamento domiciliare.

6.1.4. Concentrati di fattori della coagulazione

I pazienti con coagulopatie ereditarie di grado lieve dovrebbero essere esposti il meno possibile a prodotti biologici (plasmaderivati o ricombinanti) ed essere trattati preferenzialmente con farmaci emostatici di sintesi (desmopressina, antifibrinolitici) (Raccomandazione di grado B basata su un livello di evidenza IIb).

La terapia sostitutiva di scelta per i difetti congeniti dei fattori della coagulazione è rappresentata dai prodotti da DNA-ricombinante, in caso di carenze per le quali tali preparati sono disponibili. Per le carenze per il cui trattamento non sono invece disponibili preparati ricombinanti, i concentrati rappresentano la terapia sostitutiva di scelta poiché associati ad un rischio minore di trasmissione di infezioni in quanto sottoposti a più estensivo trattamento d'inattivazione ed esclusione virale, rispetto al plasma fresco congelato ed al crioprecipitato (57) (Raccomandazione di grado B basata su un livello di evidenza III). Frequenti cambiamenti del prodotto utilizzato per la terapia sostitutiva devono essere evitati se non sostenuti da motivazioni solide (47) (Raccomandazione di grado A basata su un livello di evidenza Ib).

6.1.5. Desmopressina (DDAVP, Desamino-8-D-arginina vasopressina)

La DDAVP (Emosint fiale 4mcg/0.5ml, 20 mcg/1ml, 40 mcg/1ml, Kedrion; Minirin fiale 4mcg/1ml, Ferring) deve essere considerata una valida opzione terapeutica in tutti i pazienti con emofilia A lieve e con malattia di von Willebrand lieve, in quanto efficace, esente dal rischio di trasmissione di infezioni e meno costosa (58) (Raccomandazione di grado B basata su un livello di evidenza IIa). La dose da impiegarsi è 0.3 mcg/kg per via endovenosa opportunamente diluita in soluzione fisiologica ed infusa in circa 20-30 min. La stessa dose può essere somministrata per via sottocutanea. Indipendentemente dalle modalità di somministrazione, si raccomanda di valutare preventivamente la risposta individuale dei pazienti candidati alla terapia mediante il dosaggio plasmatico del Fattore VIII/Fattore von Willebrand dopo un'ora dall'inizio della somministrazione di una dose test. L'efficacia del trattamento è comunque sempre da verificare mediante analogo monitoraggio laboratoristico in caso di somministrazioni ripetute (es. chirurgia).

La DDAVP può determinare ritenzione idrica e conseguente iponatremia. È consigliabile cautela nell'impiego di questo farmaco in gravidanza, in bambini di età inferiore a 2 anni ed in soggetti anziani, mentre l'uso in pazienti con malattie cardiovascolari è da effettuarsi, quando strettamente necessario, sotto controllo medico.

6.1.6. Acido tranexamico

L'acido tranexamico è un agente antifibrinolitico che inibisce competitivamente l'attivazione del plasminogeno a plasmina. Questo prodotto si rivela particolarmente utile nel trattamento di emorragie mucose, ferite aperte, interventi odontoiatrici ed in associazione alla DDAVP. La dose raccomandata per l'uso endovenoso è di 10 mg/kg x 3/die mentre per via orale si somministrano 25 mg/kg x 3/die (59) (Raccomandazione di grado B basata su un livello di evidenza IIa). Il farmaco è controindicato in pazienti con malattia tromboembolica e deve essere assolutamente evitato in caso di ematuria. È altrettanto controindicata l'associazione con PCC o APCC (Raccomandazione di

grado C basata su un livello di evidenza IV). L'acido tranexamico può invece essere impiegato in associazione al Fattore VIIa ricombinante.

6.1.7. Colla di fibrina

Questo agente viene impiegato con successo per promuovere l'emostasi locale in pazienti con difetti congeniti o acquisiti della coagulazione (60) (Raccomandazione di grado B basata su un livello di evidenza III).

6.2 Raccomandazioni specifiche

6.2.1. Emofilia A

Il Fattore VIII ricombinante rappresenta il prodotto di scelta per la terapia sostitutiva. Nondimeno, i concentrati plasma-derivati sono dotati di pari efficacia e la loro sicurezza virale ha raggiunto un grado

elevato ed è in continuo miglioramento. La produzione di Fattore VIII ricombinante e plasma-derivato non è stata, in passato, sempre adeguata a soddisfare il fabbisogno di tutti gli emofilici A. L'introduzione del Fattore VIII ricombinante in Italia è stata pertanto guidata da scelte di priorità (2) che hanno garantito l'accesso a tale trattamento più precocemente ai pazienti che potevano trarne maggiori benefici.

Attualmente, vi è tuttavia, in Italia, ampia disponibilità di FVIII ricombinante.

L'introduzione del Fattore VIII ricombinante deve, pertanto, essere gradualmente estesa a tutti gli emofilici A in accordo ai criteri di priorità precedentemente definiti (in ordine decrescente):

Prima priorità - Pazienti mai precedentemente trattati (PUPs): sono e devono essere trattati con Fattore VIII ricombinante, in quanto questo preparato, sulla base delle conoscenze attualmente disponibili, è quello associato al minor rischio di trasmissione virale (38, 39) (Raccomandazione di grado B basata su un livello di evidenza IIb).

Seconda priorità - Pazienti HCV e HIV negativi: in genere, sono stati trattati in passato solo con prodotti virus-inattivati. Allo scopo di limitare il più possibile il rischio, anche se minimo, d'esposizione ad infezioni virali, questi pazienti sono e devono essere trattati con Fattore VIII ricombinante (Raccomandazione di grado B basata su un livello di evidenza IIb).

Terza priorità - Pazienti con infezione da HIV: in questi casi la scelta del prodotto ricombinante, piuttosto che la prosecuzione del trattamento con i concentrati plasmatici, è volta a minimizzare il rischio di trasmissione di altre infezioni virali a pazienti con immunodepressione (Raccomandazione di grado C basata su un livello di evidenza IV).

Quarta priorità - Pazienti con infezione da HCV: in questi casi la scelta del prodotto ricombinante, piuttosto che la prosecuzione del trattamento con i concentrati plasmatici, è volta a minimizzare il rischio di trasmissione di altre infezioni virali (Raccomandazione di grado C basata su un livello di evidenza IV).

Il trattamento sostitutivo praticato al bisogno prevede la somministrazione di Fattore VIII al dosaggio stabilito in base al tipo ed alla severità dell'episodio emorragico (Appendice 7.3.a).

L'infusione è da ripetersi ogni 12-24 ore sino a completa risoluzione dell'emorragia. E' sempre indicato eseguire un attento monitoraggio della risposta clinica individuale. Inoltre, il dosaggio dei livelli plasmatici di Fattore VIII dopo infusione di concentrato è spesso necessario nella pratica clinica per il monitoraggio del trattamento, al fine di verificare che siano effettivamente raggiunti livelli attesi di FVIII:C circolante, in rapporto alla dose somministrata (recupero in-vivo entro i limiti attesi). Tale dosaggio è usualmente effettuato secondo il metodo ad un tempo o, più raramente, con metodo cromogenico utilizzando un plasma standard calibrato rispetto allo standard stabilito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità. I diversi metodi sono soggetti ad un'ampia variabilità tra i laboratori. Tuttavia, risultano sufficientemente adeguati per il monitoraggio clinico del trattamento con concentrati di Fattore VIII plasma-derivati o ricombinanti a molecola integra. Al contrario, l'uso di plasma standard nel dosaggio del Fattore VIII plasmatico dopo infusione di

Fattore VIII ricombinante delecto del B domain (Refacto) fornisce risultati inadeguati, ed è pertanto opportuno l'utilizzo di Refacto (fornito dalla azienda produttrice) quale standard (61).

L'Organizzazione Mondiale della Sanità e la Federazione Mondiale dell'Emofilia hanno raccomandato l'impiego della profilassi primaria nei bambini con emofilia grave, sin dai primi anni di vita e con durata indefinita (62). Tale raccomandazione (grado B, livello di evidenza IIa), che identifica nella profilassi la strategia terapeutica ottimale per la prevenzione dell'emorragie e delle conseguenti sequele, si fonda su studi osservazionali (63) e su studi controllati (64) mancando tuttora dati da trials randomizzati confrontanti regimi di trattamento profilattico e al bisogno.

I bambini emofilici candidati alla profilassi precoce, essendo esenti da pregresse infezioni virali, trovano nel FVIII ricombinante il prodotto di scelta.

La profilassi primaria viene generalmente praticata somministrando 25-30 U/Kg di concentrato di FVIII per 3 volte a settimana (Appendice 7.3. b). E' tuttavia sempre indicato eseguire un attento monitoraggio della risposta clinica individuale e, periodicamente, effettuare una determinazione dei livelli di FVIII:C a distanza di 48-72 ore dalla precedente infusione, allo scopo di personalizzare il dosaggio adeguandolo in maniera che i livelli di FVIII:C circolante non siano inferiori a 2 UI/dl.

6.2.2. Emofilia A con inibitore

L'approccio terapeutico in presenza di inibitore risulta assai problematico e la descrizione delle possibili strategie di trattamento e delle modalità d'impiego delle singole terapie esula dagli scopi di queste linee guida generali. La complessità delle scelte tra le varie opzioni disponibili è solo schematicamente riportata nell'algorithmo dell'Appendice 7.4. che riassume le principali indicazioni riportate estesamente in linee guida specifiche redatte dall'Associazione Italiana dei Centri Emofilia.

Nei casi in cui è possibile attuare la terapia sostitutiva con FVIII, la dose iniziale deve essere comprensiva della quota di Fattore VIII necessaria per neutralizzare l'anticorpo e di quella richiesta per ottenere l'incremento desiderato del Fattore VIII circolante (Appendice 7.3.c). Le dosi successive saranno somministrate ogni 4-12 ore allo scopo di mantenere il Fattore VIII plasmatico a livelli adeguati.

I bambini emofilici, usualmente esenti da infezioni virali post-trasfusionali e trattati con prodotti ricombinanti, costituiscono la popolazione a maggiore rischio di sviluppo d'inibitore. Anche in seguito alla comparsa d'inibitore, tali pazienti dovrebbero preferenzialmente utilizzare prodotti ricombinanti, sia per l'induzione dell'immunotolleranza che per il trattamento a domanda degli episodi emorragici (rFVIIa) a meno che tale farmaco non risulti clinicamente inefficace.

6.2.3. Malattia di von Willebrand

Le strategie terapeutiche e le modalità d'impiego delle singole terapie disponibili sono estesamente riportate in linee guida specifiche (56). La DDAVP dovrebbe essere usata, quando possibile, in preferenza ai prodotti plasma-derivati. Nei casi in cui la DDAVP risultasse inefficace o controindicata, i concentrati di Fattore VIII/Fattore von Willebrand costituiscono la terapia di scelta (65). Si sottolinea che i concentrati di FVIII purificati mediante cromatografia per immunoaffinità così come il FVIII ricombinante non contengono invece Fattore von Willebrand. Il trattamento con FVIII viene somministrato secondo i dosaggi schematicamente riportati in Appendice 7.3.a. Il crioprecipitato non essendo virus-inattivato dovrebbe essere evitato. In caso di emorragia di tipo mucoso non controllata dai concentrati di FVIII/vWF la trasfusione di concentrati piastrinici può costituire un'opzione terapeutica aggiuntiva.

6.2.4. Emofilia B

La graduale introduzione del Fattore IX ricombinante per la terapia sostitutiva degli emofilici B è stata ed è tuttora guidata dagli stessi criteri di priorità adottati per l'emofilia A. Il Fattore IX ricombinante (Benefix) non è registrato per l'uso in pazienti di età inferiore a 6 anni, per mancanza di dati dagli studi clinici registrativi. La raccomandazione all' utilizzo in questi pazienti si fonda sui

vantaggi offerti dal farmaco il cui processo produttivo non impiega proteine contaminanti di origine umana o animale (Raccomandazione di grado C basata su un livello di evidenza IV).

La terapia sostitutiva con Fattore IX plasma-derivato dovrebbe fondarsi sull'uso di concentrati di Fattore IX purificato che comportano una minore attivazione del sistema coagulativo (52, 53) (Raccomandazione di grado A basata su un livello di evidenza Ib).

Il trattamento degli episodi emorragici prevede l'infusione di concentrato ai dosaggi indicati in Appendice 7.3.a. quotidianamente sino alla guarigione completa.

La profilassi primaria può essere generalmente praticata somministrando 40 U/Kg di concentrato di FIX per 2 volte a settimana (Appendice 7.3.b). E' tuttavia sempre indicato eseguire un attento monitoraggio della risposta clinica individuale e, periodicamente, effettuare una determinazione dei livelli di FIX:C a distanza di almeno 72 ore dalla precedente infusione, allo scopo di personalizzare il dosaggio adeguandolo in maniera che i livelli di FIX:C circolante non siano inferiori a 2 UI/dl.

6.2.5. Emofilia B con inibitore

Dato il rischio di reazioni allergiche gravi nei pazienti con inibitore in associazione con il trattamento con concentrati di Fattore IX, è opportuno che gli emofilici B gravi non precedentemente trattati e quindi a rischio di sviluppo d'inibitore ricevano le prime infusioni di concentrato in ambiente medico (Raccomandazione di grado C basata su un livello di evidenza IV).

6.2.6. Deficit di Fattore XI (vedi Appendice 7.5)

Nessuno specifico concentrato di Fattore XI è registrato in Italia, tuttavia questo concentrato (Fattore XI, BPL, Regno Unito; LFB, Francia) è disponibile per importazione diretta per uso compassionevole sotto la responsabilità del medico prescrittore. Particolare cautela deve essere osservata nell'utilizzo di questo concentrato in pazienti con preesistenti fattori di rischio trombotico (Raccomandazione di grado C basata su un livello di evidenza IV). In alternativa, il trattamento sostitutivo di scelta è costituito dal plasma virus-inattivato da preferirsi al plasma fresco congelato (Raccomandazione di grado C basata su un livello di evidenza IV). Il trattamento è indicato in pazienti con livelli plasmatici di Fattore XI < 15 U/dl che sono in genere soggetti ad emorragie in seguito a trauma o chirurgia (66). Il rischio emorragico è più difficilmente prevedibile in pazienti con livelli di Fattore XI compresi tra 15 e 70 U/dl. In questi casi la presenza di una chiara storia emorragica può giustificare il trattamento sostitutivo. Se l'anamnesi per diatesi emorragica è silente trova indicazione l'acido tranexamico ed eventualmente, la DDAVP (67), mentre il trattamento sostitutivo viene limitato al bisogno.

6.2.7. Deficit di Fattore VII (vedi Appendice 7.5)

L'uso di rFVIIa (Novoseven) per il trattamento sostitutivo alla dose di 15-20 mcg/Kg ogni 6 ore (Raccomandazione di grado B basata su un livello di evidenza III), non è ancora avallato dalla registrazione per tale indicazione. Il concentrato di Fattore VII purificato dal plasma e virus-inattivato deve essere utilizzato secondo la gravità della carenza e la situazione clinica considerando che i livelli di Fattore VII sufficienti per l'emostasi sono di circa 10-20 U/dl e possono essere conseguiti e mantenuti somministrando 30-40 U Fattore VII /kg ogni 12 ore (Raccomandazione di grado C basata su un livello di evidenza IV).

6.2.8. Deficit di Fattore II o Fattore X (vedi Appendice 7.5)

Non sono disponibili specifici concentrati e il trattamento sostitutivo si fonda sull'uso del concentrato di complesso protrombinico (Raccomandazione di grado C basata su un livello di evidenza IV) da somministrare alla dose di 10-20 U/Kg e da ripetere secondo necessità.

In alternativa, il trattamento di scelta è costituito dal plasma virus-inattivato, da preferirsi al plasma fresco congelato (Raccomandazione di grado C basata su un livello di evidenza IV).

6.2.9. Deficit di Fattore V (vedi Appendice 7.5)

Non esiste un prodotto specifico per questa carenza e la terapia si fonda sull'uso del plasma virus-inattivato, da preferirsi al plasma fresco congelato (Raccomandazione di grado C basata su un livello di evidenza IV) da somministrare alla dose di 15-20 ml/Kg, ripetibile secondo necessità.

6.2.10. Deficit di fibrinogeno (vedi Appendice 7.5)

Il concentrato virus-inattivato di fibrinogeno rappresenta il prodotto di scelta (Raccomandazione di grado C basata su un livello di evidenza IV). In alternativa, il trattamento sostitutivo di scelta è costituito dal plasma virus-inattivato (15-20 ml/Kg) da preferirsi al plasma fresco congelato o al crioprecipitato (Raccomandazione di grado C basata su un livello di evidenza IV).

6.2.11. Deficit di Fattore XIII (vedi Appendice 7.5)

Non è ancora disponibile in Italia il concentrato purificato e virus-inattivato di Fattore XIII (Fibrogammin P, Aventis Behring) ma può esserne effettuata l'importazione diretta, per uso compassionevole, sotto la responsabilità del medico prescrittore. Data la lunga emivita del Fattore XIII, la profilassi rappresenta una valida modalità di somministrazione del concentrato potendo essere attuata ad intervalli dilazionati (3-4 settimane). Il plasma virus-inattivato (15-20 ml/Kg) costituisce il trattamento alternativo, da preferirsi al plasma fresco congelato o al crioprecipitato (Raccomandazione di grado C basata su un livello di evidenza IV).

7. Appendice

7.1. Livelli di evidenza

Livelli	Tipo di evidenza
I a	derivante da meta-analisi di studi randomizzati, controllati
I b	derivante da almeno uno studio randomizzato, controllato
II a	derivante da almeno uno studio controllato, ben disegnato ma non randomizzato
II b	derivante da almeno uno studio di altro tipo, quasi-sperimentale
III	derivante da studi descrittivi, non sperimentali, quali studi comparativi e caso-controllo
IV	derivante da relazioni di comitati di esperti e/o dall'esperienza di autorità riconosciute

Gradi di raccomandazione

Grado	Raccomandazione
A (Livelli di evidenza Ia e Ib)	Indicata da almeno uno studio randomizzato e controllato
B (Livelli di evidenza IIa, IIb e III)	Indicata da studi clinici ben disegnati ma non randomizzati
C (Livello di evidenza IV)	Indicata da comitati di esperti sulla base dell'esperienza clinica, in assenza di specifici studi

clinici

7.2. Concentrati di fattori della coagulazione disponibili in Italia

Tabella 1. Concentrati di FVIII attualmente registrati

Prodotto (Distributore)	Purificazione	Inattivazione virale	Attività specifica* (U/mg prot.)	Prezzo fustella (Euro/U)	Prezzo ospedale (Euro/U)	Classe	Commenti
Plasma-derivati Haemate P (Aventis Behring)	precipitazione multipla	Pasteurizzazione 10 ore a 60°C	38	0,768	0,691 #	A p.t.	albumina + vWF +
Emoclot D.I. (Kedrion)	Cromatografia Scambio ionico	Solv./Det. + 30 min. a 100°C	> 80	0,772	0,695 #	A p.t.	albumina - vWF +
Fanhi (Grifols)	Cromatografia affinità eparina	Solv./Det. + 72 ore a 80°C	> 100	0,772	0,695 # 550^	A p.t.	albumina + vWF +
Alphanate (Alpha Therapeutics)	Cromatografia affinità eparina	Solv./Det. + 72 ore a 80°C	140	0,772	0,695 #	A p.t.	albumina + vWF +
Immunate Stim Plus (Baxter)	Cromatografia Scambio ionico	Det. + Vapore 10 h 60°	70 + 30	0,683	0,614 #	A p.t.	albumina + vWF +
Beriate P (Aventis Behring)	Cromatografia Scambio ionico	Pasteurizzazione 10 ore a 60°C	165	0,628	0,380 #	A p.t.	albumina - vWF -
Hemofil M (Baxter)	Cromatografia Immuno aff.	Solv./Det.	> 2000	0,770	0,693 #	A p.t.	albumina + vWF -
Ricombinanti Kogenate (Bayer)	Cromatografia Immunoaff.	Solv./Det.	4000	1,133	0,687	A p.t.	albumina - vWF -
Helixate NexGen (Aventis Behring)	Cromatografia Immunoaff.	Solv./Det.	4000	1,133	0,687	A p.t.	albumina - vWF -
Recombinante (Baxter)	Cromatografia Immunoaff.	--	> 4000	1,133	0,687	A p.t.	albumina + vWF -
Refacto (WyethLederle)	Cromatografia Immunoaff.	Solv./Det.	11000	1,133	0,687	A p.t.	albumina - vWF -

*Attività specifica prima dell'aggiunta di albumina quale stabilizzante.

Prezzo al netto dell'IVA (10%), corrispondente al prezzo massimo di cessione all'Ospedale.

Tabella 2. Concentrati di FIX attualmente registrati

Prodotto (Distributore)	Purificazione	Inattivazione virale	Attività specifica (U/mg prot.)	Prezzo Fustella (Euro/U)	Prezzo ospedale (Euro/U)	Classe	Commenti
Plasma-derivati Aimafix D.I. (Kedrion)	cromatografia anionica	Solv./Det. + 30 min. a 100°C	> 100	0,676	0,608 #	A p.t.	albumina -
Immune Stim Plus (Baxter)	cromatografia anionica	Det. + Vapore 10 h 60°, 1h 80°	~100	0,676	0,608 #	A p.t.	albumina -
Alphanine (Alpha Therapeutics)	cromatografia anionica	Solv./Det. + Nanofiltrazione	210	0,678	0,610 # 500^	A p.t.	albumina -
Mononine (Aventis Behring)	cromatografia immunoaff.	Sodio tiocianato Ultrafiltrazione	> 190	0,825	0,450 #	A p.t.	albumina -
Ricombinanti BeneFix (Baxter)	cromatografia anionica	Ultrafiltrazione Nanofiltrazione	> 200	1,138	0,689	A p.t.	albumina -

Prezzo al netto dell'IVA (10%), corrispondente al prezzo massimo di cessione all'Ospedale.

Tabella 3. Altri concentrati

Prodotto (Distributore)	Purificazione	Inattivazione virale	Prezzo Fustella (Euro/U)	Prezzo ospedale (Euro/U)	Classe	Commenti
Plasma-derivati FibrinogenoUmTim3 (Baxter)	adsorbimento DEAE sephadex	Vapore 10 h 60°, 1h 80°	52,58 Euro/1gr)	47,32 # (Euro/1gr)	A p.t.	--
Provertin Um (Baxter)	cromatografia scambio ionico	Vapore 10 h 60°, 1h 80°	0,933	0,839 #	A p.t.	FVII
Prothromplex Tim 3 (Baxter)	cromatografia scambio ionico	Vapore 10 h 60°, 1h 80°	0,420	0,378 #	A p.t.	FIX,FII,FX
Uman Complex D.I. (Kedrion)	cromatografia scambio ionico	Solv./Det. + 30 min a 100°C	0,416	0,374 #	A p.t.	FIX,FII,FX
FEIBA Tim 3	adsorbimento	Vapore	1,224	1,101 #	A p.t.	PCC attivato

(Baxter)		10 h 60°, 1h 80°				
<u>Ricombinanti</u> NovoSeven (NovoNordisk)	cromatografia immunoaff.	Solv./Det.	1726,15 (Euro/1.2mg)	784,54 § (£/1.2 mg)	A p.t.	FVII attivato albumina -

Prezzo al netto dell'IVA (10%), corrispondente al prezzo massimo di cessione all'Ospedale.

§ Prezzo di cessione all'Ospedale dei prodotti ricombinanti, soggetto allo sconto di legge del 50% sul prezzo al netto dell'IVA.

7.3 Terapia sostitutiva - Dosaggio

a) Emofilia A e malattia di von Willebrand tipo III o emofilia B

Episodio emorragico	Dose FVIII* (U/Kg)	Dose FIX* (U/Kg)
Emartro o ematoma di lieve o media gravità	15 - 30	20 - 40
Emartro o ematoma grave Sanguinamento esterno con anemizzazione Trauma accidentale di media gravità	30 - 50	40 - 60
Trauma cranico Emorragia cerebrale Copertura emostatica pre-chirurgia **	50 - 100	50 - 100

* E' consigliato un attento monitoraggio della risposta clinica individuale e la determinazione del recupero in-vivo post-infusione, in caso di inefficacia, allo scopo non solo di svelare precocemente l'eventuale presenza di inibitore ma anche di adeguare il dosaggio alla risposta individuale.

** La copertura emostatica successiva all'intervento chirurgico viene mantenuta per 7-15 giorni con dosaggi di Fattore VIII o IX tali da assicurare livelli plasmatici superiori a 40-50%.

b) Profilassi primaria nell'emofilia grave

Dose*

Emofilia A grave

FVIII: 25-30 U/Kg x 3/settimana

Emofilia B grave

FIX: 40 U/Kg x 2/settimana

* E' consigliato un attento monitoraggio della risposta clinica individuale con determinazione periodica dei livelli di FVIII/IX:C a distanza di 48-72 ore dalla precedente infusione, allo scopo di personalizzare il dosaggio.

c) Emofilia A con inibitore

Dose iniziale = dose neutralizzante + dose incrementante

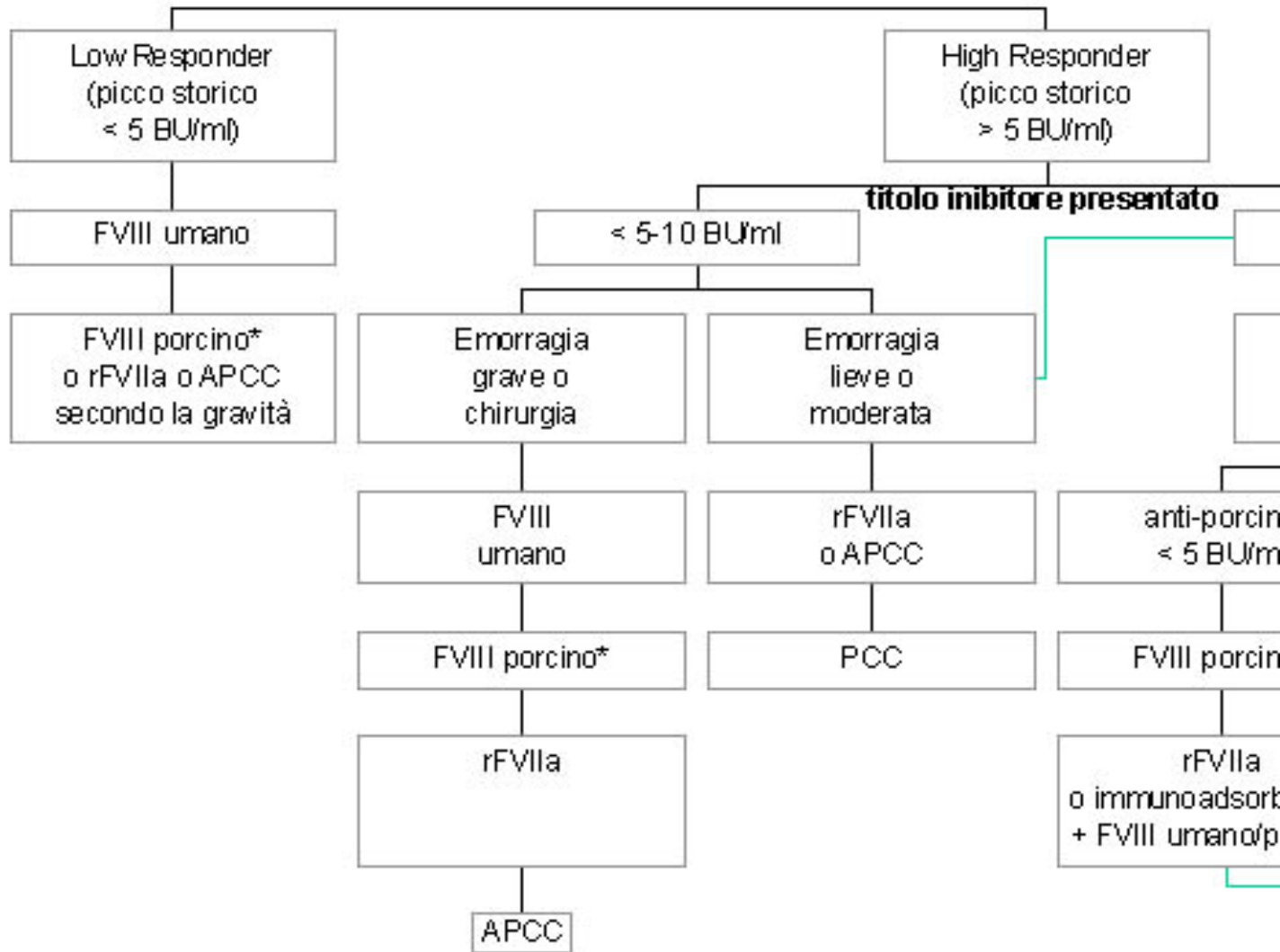
Dose neutralizzante = volume plasmatico x titolo inibitore

volume plasmatico = 40 (ml) x peso corporeo (Kg)

Dose incrementante = vedi a)

7.4. Emofilia con inibitore - Algoritmo

Trattamento dell'emorragia acuta nell'emofilico con



*se disponibile

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

Fattore carente	Livelli Plasmatici (U/dL)	Emivita fattore (ore)	Dose di concentrato specifico (U/Kg)	PCC (U/Kg)	*Dose di plasma (mL/Kg)
Fibrinogeno	30-50 mg/dL	72	20-30 mg/Kg	--	15-20
Protrombina	20-30	72	--	20-30	15-20
Fattore V	10-15	36	--	--	15-20
Fattore VII	10-15	4-6	30-40	--	--
Fattore X	10-15	40	--	20-30	15-20
Fattore XI	10-20	60	15-20	--	15-20

Fattore XIII	5-10	10-14 giorni	10-20 #	--	2-3
--------------	------	-----------------	---------	----	-----

* Da preferire il plasma virus-inattivato al plasma fresco congelato.

La profilassi con dosaggi appropriati, data la lunga emivita, rappresenta una possibilità vantaggiosa.

BIBLIOGRAFIA

1. Ghirardini A, Puopolo M, Chiarotti F, Farchi F, Mannucci PM ed il Gruppo Italiano Coagulopatie Congenite (GICC) per l'Associazione Italiana dei Centri Emofilia. Registro Nazionale dell'Emofilia, Gruppo Italiano Coagulopatie Congenite (GICC): Rapporto 1996.
2. Santagostino E, Mannucci PM. Guidelines on replacement therapy for haemophilia and inherited coagulation disorders in Italy. *Haemophilia* 2000; 6: 1-10.
3. Berntorp E, Boulyjenkov V, Brettler D, et al. Modern treatment of haemophilia. *WHO* 1995; 73: 691-701.
4. Medical And Scientific Advisory Committee. Recommendation regarding the use of recombinant factor VIII in the treatment of haemophilia A. National Hemophilia Foundation, New York. 1996.
5. Schramm W. Consensus recommendations for hemophilia treatment in Germany. *Hamostaseologie* 1994; 14:81-3.
6. United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO). Guidelines on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. *Haemophilia* 2003; 9: 1-23.
7. AHCPR. Acute pain management: Operative or medical procedures and trauma (Agency for Health Care Policy and Research Publications). US Department of Health and Human Services 1992.
8. Fletcher ML, Trowell JM, Craske J et al. Non-A, non-B hepatitis after transfusion of factor VIII in unfrequently treated patients. *Br Med J* 1983; 287: 1754-57.
9. Kernoff PBA, Lee CA, Karayanis P, Thomas HC. High risk of non-A, non-B hepatitis after a first exposure to volunteer or commercial clotting factor concentrates: effects of prophylactic immune serum globulin. *Br J Haematol* 1985; 60: 469-79.
10. Study Group of the UK Haemophilia Centre Directors. Effect of dry-heating of coagulation factor concentrate at 80°C for 72 hours on transmission of non-A non-B hepatitis. *Lancet* 1988; ii: 814-6.
11. Skidmore SH, Pasi KJ, Mawson SJ, Williams MD, Hill FGH. Sociological evidence that dry heating of clotting factor concentrates prevents transmission of non-A, non-B hepatitis. *J Med Virol* 1990; 30: 50-2.
12. Schimpf K, Brackmann HH, Kreuz W, et al. Absence of anti-human immunodeficiency virus types 1 and 2 seroconversion after the treatment of hemophilia A or von Willebrand's disease with pasteurized factor VIII concentrate. *N Engl J Med* 1989; 321: 1148-52.
13. Mannucci PM, Schimpf K, Brettler DB, et al. Low risk for hepatitis C in hemophiliacs given a

high-purity, pasteurized factor VIII concentrate. International Study Group. *Ann Intern Med* 1990; 113: 27-32.

14. Horowitz MS, Rooks C, Horowitz B, Hilgartner MW. Virus safety of solvent/detergent-treated antihaemophilic factor concentrate. *Lancet* 1988; 2: 186-9.

15. Dipaolantonio T, Mariani G, Ghirardini A, et al. Low risk of transmission of the human immunodeficiency virus by a solvent-detergent-treated commercial factor VIII concentrate. *J med Virol* 1992; 36: 71-4.

16. Mannucci PM, Schimpf K, Abe T, et al. Low risk of viral infection after administration of vapor-heated factor VIII concentrate. International Investigator Group. *Transfusion* 1992; 32: 134-8.

17. Mannucci PM, Colombo M, On behalf of the factor VIII and IX SubCommittee of the Standardisation and Scientific Committee of the International Society for Thrombosis and Haemostasis. Revision of the protocol recommended for studies of safety from hepatitis of clotting factor concentrates. *Thromb Haemost* 1989; 61: 532-4.

18. Peerlinck K, Vermeylen J. Acute hepatitis A in patients with haemophilia A. *Lancet* 1993; 341: 179.

19. Mannucci PM, Godvin S, Gringeri A, et al. Transmission of hepatitis A to patients with hemophilia by factor VIII concentrates treated with organic solvent and detergent to inactivate viruses. *Ann Intern Med* 1994; 120: 1-7.

20. Brackmann HH, Egli H. Acute hepatitis B infection after treatment with heat-inactivated factor VIII concentrate. *Lancet* 1988; 2: 967.

21. Gerritzen A, Scholt B, Kaiser R, Schneeweis KE, Brackmann HH, Oldenburg J. Acute hepatitis C in haemophiliacs due to "virus-inactivated" clotting factor concentrates. *Thromb Haemost* 1992; 68: 781.

22. Schulman S, Lindgren AC, Petrini P, Allander T. Transmission of hepatitis C with pasteurized factor VIII. *Lancet* 1992; 340: 305-6.

23. Sohopnick RI, Lindgren AC, Petrini P, Allander T. Hepatitis C virus transmission by monoclonal-purified viral attenuated factor VIII concentrate. *Lancet* 1995; 346: 645.

24. Azzi A, Ciappi S, Zakvrewska K, Morfini M, Mariani G, Mannucci PM. Human parvovirus B 19 infection in hemophiliacs first infused with two high-purity, virally attenuated, factor VIII concentrates. *Am J Hematol* 1992; 39: 228-30.

25. Santagostino E, Mannucci PM, Gringeri A, Azzi A, Morfini M. Eliminating parvovirus B19 from blood products. *Lancet* 1994; 343: 798.

26. Young NS. B 19 Parvovirus. *Baillieres Clin Haematol*. 1995; 8: 25-56.

27. Yee TT, Lee CA, Pasi KJ. Life-threatening human parvovirus B29 infection in immunocompetent haemophilia. *Lancet* 1995; 345: 794-5.

28. Hunter N, Houston F. Can prion diseases be transmitted between individuals via blood transfusion: evidence from sheep experiments. *Dev Biol (Basel)* 2002; 108: 93-8.

29. Adamson JW, Hollinger FB, Snyder EL, Bianco C. Challenges to transfusion medicine: Infectious and immunologic complications of blood transfusions. *Blood* 1996; 87: 82-92.
30. Cervenakova L, Brown P, Hammond DJ, Lee CA, Saenko EL. Factor VIII and transmissible spongiform encephalopathy: the case for safety. *Haemophilia* 2002; 8: 63-75.
31. Farrugia A. Risk of variant Creutzfeldt-Jakob disease from factor concentrates: current perspectives. *Haemophilia* 2002 May;8(3):230-5.
32. Watson HG, Ludlam CA. Immunological abnormalities in haemophiliacs. *Blood Rev* 1992; 6: 26-33.
33. Seremetis SV, Aledort LM, Bergman GE, et al. Three-year randomised study of high-purity or intermediate-purity factor VIII concentrates in symptom-free HIV seropositive haemophiliacs: effects on immune status. *Lancet* 1993; 342: 700-3.
34. De Biasi R, Rocino A, Miraglia E, Mastrullo L, Quirino AA. The impact of a very high purity factor VIII concentrate on the immune system of human immunodeficiency virus-infected hemophiliacs: a randomized, prospective, two-year comparison with an intermediate purity concentrate. *Blood* 1991; 78: 1919-22.
35. Mazurier C, Parquet Gernez A, Goudemand K Validation of a procedure for potency assessing of a high purity factor VIII concentrate-comparison of different factor VIII coagulant assays and effect of prediluent. *Thromb Haemost* 1990; 64: 251-5.
36. De Biasi R, Rocino A, Quirino AA, Miraglia E, Ziello L. The impact of a very high-purity factor VIII concentrate on the immune system of HIV infected haemophiliacs: a randomized, two-year comparison with a high-purity concentrate. *Haemophilia* 1996; 2: 82-7.
37. Hay CR, Ludlam CA, Lowe GD, Mayne EE, Lee RJ, Prescott RJ, Lee CA. The effect of monoclonal or ion-exchange purified factor VIII concentrate on HIV disease progression: a prospective cohort comparison. *Br J Haematol* 1998; 101: 632-7.
38. Eyster ME, Rabkin CS, Hilgartner MW, et al. Human immunodeficiency virus-related conditions in children and adults with hemophilia: rates, relationship to CD4 counts, and predictive value. *Blood* 1993; 81: 828-34.
39. Goedert JJ, Cohen AR, Kessler CM et al. Risks of immunodeficiency, aids, and death related to purity of factor VIII concentrate. *Lancet* 1994; 344: 791-2.
40. Carpenter CJ, et al. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1997: updated recommendations of an international panel. *JAMA* 1997; 277: 1962-9.
41. Merry C, McMahon C, Ryan M, O'Shea E, Mulcahy F, Smith OP. Successful use of protease inhibitors in HIV-infected haemophilia patients. *Br J Haematol* 1998; 101: 475-9.
42. Warrier I. Factor IX inhibitor and anaphylaxis. In: Rodriguez-Merchan EC, Lee C, eds. *Inhibitors in patients with haemophilia*. Oxford: Blackwell Science, 2002: 87-91.
43. Lusher JM, Arkin S, Abildgaard CF, et al. Recombinant factor VIII for the treatment of previously untreated patients with hemophilia A - safety, efficacy, and development of inhibitors. *New Engl J Med* 1993; 328: 453-9.
44. Bray GL, Gomperts ED, Courter S, et al. A multicenter study of recombinant factor VIII (recombinate): safety, efficacy, and inhibitor risk in previously untreated patients with hemophilia

A. Blood 1994; 83: 2428-35.

45. Addiego JE, Jr., Gomperts E, Liu SL, et al. Treatment of hemophilia A with a highly purified factor VIII concentrate prepared by anti-FVIIIc immunoaffinity chromatography. *Thromb Haemost* 1992; 67: 19-27.

46. Ehrenforth S, Kreuz W, Scharrer I, et al. Incidence of development of factor VIII and factor IX inhibitors in haemophiliacs. *Lancet* 1992; 339: 594-8.

47. Peerlinck K, Arnout J, Gillies JG, Saint-Remy JM, Vermynen J. A higher than expected incidence of factor VIII inhibitors in multitransfused haemophilia. A patients treated with an intermediate purity pasteurized factor VIII concentrate. *Thromb Haemost* 1993; 69: 115-8.

48. Rosendaal FR, Nieuwenhuis HK, Van B, et al. A sudden increase in factor VIII inhibitor development in multitransfused hemophilia A patients in the netherlands. *Blood* 1993; 81: 2180-6.

49. White GC, Courter S, Bray GL, et al. A multicentre study of recombinant factor VIII (Recombinate) in previously treated patients with hemophilia A. *Thromb Haemost* 1997; 77: 660-7.

50. Lusher JM, Lee CA, Kessler CM, Bedrosian CL for the Refacto Phase 3 Study Group. The safety and efficacy of B-domain deleted recombinant factor VIII concentrate in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2003; 9: 38-49.

51. Scharrer I. The need for highly purified products to treat haemophilia B. *Acta Haematologica* 1995; 94: 2-7.

52. Mannucci PM, Bauer KA, Gringeri A, et al. Thrombin generation is not increased in the blood of hemophilia B patients after the infusion of a purified factor IX concentrate. *Blood* 1990; 76: 2540-5.

53. Hampton KK, Preston FE, Lowe GD, Walker ID, Sampson B. Reduced coagulation activation following infusion of a highly purified factor IX concentrate compared to a prothrombin complex concentrate. *Br J Haematol* 1993; 84: 279-84.

54. Smith JK. Factor XI and its management. *Haemophilia* 1996; 2: 128-36.

55. Peerlinck K, Vermynen J. Acute myocardial infarction following administration of recombinant activated factor VII (Novoseven) in a patient with haemophilia A and inhibitor. *Thromb Haemost* 1999; 82: 1775-1776.

56. Federici AB, Castaman G, Mannucci PM, for the Italian Association of Hemophilia Centers (AICE). Guidelines for the diagnosis and management of von Willebrand disease in Italy. *Haemophilia* 2002; 8: 607-621.

57. Gjerset GF, McGrady G, Counts RB, et al. Lymphadenopathy-associated virus antibodies and T cells in hemophiliacs treated with cryoprecipitate or concentrate. *Blood* 1985; 66: 718-20.

58. Mannucci PM, Ruggeri ZM, Pareti FI, Capitanio A. 1-Deamino-8-D-Arginine vasopressin: A new pharmacological approach to the management of haemophilia and von Willebrand's disease. *Lancet* 1977; i: 869-72.

59. Walsh PM, Rizza CR, Matthews JM, et al. Epsilon-aminocaproic acid therapy for dental extractions in haemophilia and Christmas disease: A double blind controlled trial. *Br Med J* 1971; 20: 463.

60. Martinowitz U, Schulman S. Fibrin sealant in surgery of patients with a haemorrhagic diathesis. *Thromb Haemost* 1995; 74: 486-92.

61. Mikaelsson M, Oswaldsson U, Jankowski MA: Measurement of factor VIII activity of B-domain deleted recombinant factor VIII. *Semin Hematol* 2001; 38 (suppl. 4): 13-23.
62. Lusher JM. Considerations for current and future management of haemophilia and its complications. *Haemophilia* 1995; 1: 2-10.
63. Nilsson IM, Berntorp E, Loqvist T, Petterson H. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J Intern Med* 1992; 232: 25-32.
64. Aledort LM, Haschmeyer RH, Petterson H, Orthopaedic Outcome Study Group. A longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor VIII deficient haemophiliacs. *J Intern Med* 1994; 236: 391-9.
65. Lawrie AS, Harrison P, Armstrong AL, Wilbourn BR, Dalton RG, Savidge GF. Comparison of the in vitro characteristics of von Willebrand factor in British and commercial factor VIII concentrates. *Br J Haematol* 1989; 73: 100-4.
66. Bolton Maggs PHB, Wensley RT, Kernoff PBA, et al. Production and therapeutic use of a factor XI concentrate from plasma. *Thromb Haemost* 1992; 67: 314-9.
67. Castaman G, Ruggeri M, Rodeghiero F. Clinical usefulness of desmopressin for prevention of surgical bleeding in patients with symptomatic heterozygous factor XI deficiency. *Br J Haematol* 1996; 94: 168-70.