

1. Condizioni cliniche per cui viene proposto il trattamento

L'Emofilia A o B è una malattia della coagulazione dovuta alla carenza del Fattore VIII (FVIII) o IX (FIX) che comporta un aumento del rischio emorragico, sia spontaneo che post-traumatico (interventi chirurgici, estrazioni dentarie, traumi accidentali). Si manifesta con diversi livelli di gravità, che riflettono, in linea di massima, l'entità del difetto di FVIII o FIX, a sua volta determinato dal tipo di mutazione genica. Pertanto, gli emofilici vengono definiti gravi se il loro livello di FVIII o FIX circolante è inferiore a 1% del normale; moderati se il livello di FVIII/FIX è compreso tra 1 e 5% del normale; lievi se il livello di FVIII o FIX supera il 5% ma è inferiore al 40%. Dal punto di vista delle manifestazioni cliniche, in genere, quanto più importante è il deficit del fattore, tanto più frequenti e gravi sono le emorragie.

Gli emofilici gravi, dunque, presentano episodi emorragici più frequenti e spesso 'spontanei', cioè senza una causa ben definita. Negli emofilici gravi, inoltre, le emorragie si verificano più frequentemente a carico delle articolazioni (emartri) e dei muscoli (ematomi) ma possono avvenire anche in altre sedi (apparato digerente, rene e vie urinarie, sistema nervoso centrale), potendo mettere a rischio la vita del paziente se colpiscono organi vitali. Gli emartri colpiscono, generalmente, le articolazioni maggiori (caviglia, ginocchio, gomito) e tendono a ripresentarsi nel tempo (recidive), spesso in una stessa articolazione (articolazione bersaglio). Il succedersi degli emartri comporta una degenerazione progressiva della articolazione interessata e l'insorgenza di un quadro di artropatia cronica con conseguenze più o meno gravi sulla funzione articolare.

Gli episodi emorragici spontanei sono meno frequenti negli emofilici moderati e lievi. Generalmente, questi pazienti presentano, infatti, episodi emorragici in seguito a traumi, interventi chirurgici, estrazioni dentarie e altre procedure che comportano un aumentato rischio di emorragia.

2. In che cosa consiste il trattamento

Il trattamento dell'emofilia si basa sulla somministrazione del concentrato del fattore mancante, mediante infusione endovenosa. Tale trattamento viene chiamato "terapia sostitutiva" e consiste nella somministrazione di concentrati dei fattori della coagulazione a dosi variabili, a seconda del peso corporeo del soggetto, della gravità dell'emofilia e del tipo di emorragia. È molto importante che la loro somministrazione sia effettuata molto precocemente, non appena si avvertono i primi sintomi di un'emorragia e, idealmente, entro 2 ore dalla loro comparsa, poiché ciò consente di evitare o ridurre al minimo i danni a carico delle articolazioni o degli organi colpiti.

La somministrazione dei concentrati del fattore mancante può, inoltre, essere effettuata in regime di profilassi, cioè in assenza di emorragia, ad intervalli preordinati e in maniera continua. Ciò consente di prevenire gran parte degli episodi emorragici spontanei e secondari a traumi e, specialmente, gli emartri.

La prevenzione di questi, in particolare, è molto importante poiché consente di prevenire le loro conseguenze sulla funzionalità delle articolazioni.

3. Alternative al trattamento sostitutivo

Negli emofilici A gravi e moderati e in tutti gli emofilici B, non esistono alternative terapeutiche altrettanto efficaci al trattamento con concentrati del fattore mancante. Negli emofilici A lievi, invece, un farmaco chiamato desmopressina o DDAVP è in grado di far aumentare, anche se transitoriamente, i livelli di FVIII circolante. Tuttavia, non sempre i livelli raggiunti sono sufficienti per garantire un'ottimale coagulazione del sangue. In tal caso, anche in questi pazienti, è necessario ricorrere al trattamento con concentrati di FVIII.

Inoltre, negli emofilici di qualsiasi gravità, sia emofilici A che B, i farmaci anti-fibrinolitici [acido tranexamico (Ugurol, Tranex)] possono contribuire a controllare piccole emorragie della bocca e dell'apparato gastro-enterico.

4. Prodotti per la terapia sostitutiva

Esistono due tipi di concentrati di fattore VIII o IX per il trattamento sostitutivo: quelli ottenuti dal plasma di donatori, detti plasmaderivati, e quelli ottenuti in colture cellulari utilizzando tecniche d'ingegneria genetica. Questi ultimi sono detti ricombinanti. Entrambi i tipi di prodotto sono ugualmente efficaci nel curare o prevenire le emorragie.

La scelta del prodotto da utilizzare per il trattamento dipende, perciò, dalla valutazione dei rischi e dei benefici, dalla risposta individuale del paziente al prodotto stesso, dalla disponibilità dei diversi prodotti, dalle preferenze del paziente. Essa viene, quindi, effettuata dopo un approfondito dialogo tra medico e paziente (o in caso di minori, con i suoi genitori) nel corso del quale egli/essi viene/vengono informato/i dei potenziali rischi e benefici derivanti dalla scelta di uno o di altro prodotto tra quelli disponibili.

5. Benefici attesi

Numerosi studi hanno dimostrato la validità e i benefici del trattamento sostitutivo dell'emofilia. Fra i principali vantaggi vi è, sicuramente, la risoluzione e la prevenzione delle emorragie, utilizzando regimi di profilassi. Questi sono in grado di prevenire, in particolare, gli ematomi con conseguente riduzione dei danni alle articolazioni. Inoltre, è stato osservato che i regimi di profilassi, per il fatto stesso che prevengono gran parte delle emorragie, comportano una riduzione dei ricoveri ospedalieri e degli accessi in Pronto Soccorso. Da ciò deriva, non solo un miglioramento della qualità di vita della persona affetta da emofilia, ma anche dei suoi familiari. Vi sono, inoltre, dati che lasciano intravedere minori costi globali per la gestione a lungo termine della malattia e ulteriori benefici in termini di inserimento sociale, frequenza scolastica, capacità lavorativa.

6. Rischi connessi al trattamento

A) Sicurezza virale:

Fino al 1985, i concentrati plasmaderivati non erano sottoposti a procedure specifiche atte ad inattivare o eliminare eventuali virus contaminanti (metodiche di inattivazione/esclusione virale). Il loro uso fu perciò associato alla trasmissione di infezioni virali, come i virus dell'epatite B e C (HBV e HCV) e il virus dell'immunodeficienza umana (HIV). In seguito, l'applicazione di queste metodiche ha progressivamente consentito di ottenere concentrati plasmaderivati sempre più sicuri rispetto alla trasmissione di tali virus. Da oltre un ventennio, infatti, non sono più stati segnalati casi di trasmissione di epatite virale o HIV correlabili all'uso dei concentrati plasmaderivati di FVIII o FIX. Tuttavia, l'origine biologica dei concentrati plasmaderivati non consente di considerare nullo il rischio di trasmissione di agenti infettivi mediante la loro somministrazione. In particolare, non può essere escluso il rischio di trasmissione di agenti virali o altri patogeni non noti o emergenti e resistenti alle attuali metodiche di inattivazione/esclusione, come per esempio il Parvovirus B19 o il Parvo 4 la cui presenza nei plasmaderivati è stata anche recentemente confermata da un ampio studio condotto dal CDC degli U.S.A.

Dal 1992 grazie alla disponibilità dei prodotti ricombinanti, il rischio di trasmissione d'infezioni virali trasmesse dal sangue e dai suoi derivati è stato ulteriormente minimizzato, poiché tali concentrati non derivano da plasma umano, ma sono prodotti in laboratorio, utilizzando colture di cellule nelle quali, con tecnologie di ingegneria genetica, è stato introdotto il gene umano responsabile della sintesi del FVIII (FVIII ricombinante, rFVIII) o del FIX (FIX ricombinante, rFIX). Tuttavia, il rischio di trasmissione di agenti infettivi non può essere considerato nullo, anche per i prodotti ricombinanti, dato che nel loro processo produttivo vengono impiegate componenti biologiche (cellule di origine animale) che potrebbero essere contaminate da agenti infettivi emergenti o non ancora noti. In vent'anni di utilizzo clinico non vi è, però, alcuna prova di trasmissione di tali infezioni. Anche a questi prodotti, inoltre, sono applicate procedure di inattivazione/esclusione virale, volte a minimizzare il rischio di trasmissione di agenti patogeni.

B) Sviluppo di inibitori:

Attualmente la maggior complicanza della terapia dell'emofilia è lo sviluppo di inibitori. Si tratta di anticorpi specifici diretti contro il FVIII o il FIX che rendono quasi o del tutto inefficace il trattamento sostitutivo.

Il rischio di sviluppo di inibitore è massimo nell'emofilia A grave (incidenza 25-30%), minore nell'emofilia A moderata e nell'emofilia A lieve. L'insorgenza di inibitori è invece più rara nell'emofilia B (incidenza 2-3%). Tuttavia, in circa la metà dei pazienti emofilici B con inibitore sono state segnalate manifestazioni allergiche gravi, come reazioni anafilattiche e sindrome nefrosica in associazione al trattamento con concentrati di FIX.

L'inibitore usualmente compare entro i primi 15-20 giorni di trattamento e il rischio di sua comparsa tende a diminuire con l'aumentare dei giorni di trattamento, fino a divenire minore del 3% quando sono trascorsi più di 50-150 giorni di trattamento. Tuttavia, il rischio di comparsa di inibitore non può mai considerarsi nullo nel corso della vita di un paziente emofilico. Questo è il motivo per cui devono essere eseguiti frequenti test di monitoraggio (ogni 3-5 giorni di esposizione) nel corso dei primi 20-50 giorni di trattamento e, successivamente, con frequenza minore. Tuttavia, è comunque consigliabile eseguire almeno un test all'anno (in occasione dei controlli di check-up annuali), nonché prima di sottoporsi a intervento chirurgico, specie se programmato, e ogni qualvolta c'è anche il minimo sospetto di inefficacia o minore efficacia del trattamento sostitutivo usualmente praticato.

Occorre tenere presente che lo sviluppo di inibitore in pazienti emofilici va sempre più delineandosi come una condizione a patogenesi multifattoriale, a determinare la quale concorrono fattori di differente origine. Tra questi, alcuni sono di origine genetica e non possono, quindi, essere modificati, altri sono legati alle modalità di trattamento, altri ancora derivano da coincidenze tra trattamento sostitutivo e condizioni cliniche particolari che possono indurre una stimolazione del sistema immunitario del paziente a produrre anticorpi verso il fattore estraneo infuso.

Per quanto riguarda il rischio di sviluppo di inibitore in rapporto al tipo di concentrato utilizzato, non sono

attualmente disponibili solide evidenze scientifiche che dimostrino un diverso rischio con l'uso di concentrati plasmaderivati o ricombinanti. In particolare, gli studi clinici effettuati con concentrati di FVIII ricombinante hanno mostrato un'incidenza di inibitore compresa tra 15 e 35%. Vi sono inoltre segnalazioni in piccole casistiche di pazienti, trattati con un singolo concentrato plasmaderivato, che riportano un'incidenza di inibitore compresa fra 0 e 12%. Tuttavia, il confronto tra gli studi effettuati con i prodotti ricombinanti e plasmaderivati è difficile e non ha, sinora, prodotto risultati conclusivi, considerate le notevoli differenze riguardanti le caratteristiche dei pazienti inclusi e la frequenza di monitoraggio dell'inibitore. Né analisi comprensive dei differenti studi che hanno affrontato tale problema sono riuscite a mettere in evidenza differenze sostanziali nel rischio di sviluppo di inibitore in pazienti trattati con concentrati di FVIII plasmaderivati o ricombinanti. Per tale motivo, uno studio randomizzato, attualmente in corso, sta valutando se vi sono differenze nell'incidenza di inibitori in pazienti trattati con l'uno o l'altro tipo di prodotti (plasmaderivati e ricombinanti).

Allo stato attuale, permangono pertanto notevoli incertezze circa l'influenza del tipo di concentrati di FVIII nel determinare la comparsa dell'inibitore e non è possibile stabilire, con certezza, se esso sia maggiore o minore a seconda che si utilizzino concentrati plasmaderivati o ricombinanti.

In ogni caso, al fine di identificare precocemente la presenza di inibitore, anche a bassi livelli, è indispensabile effettuare un prelievo di sangue presso il Centro Emofilia ogni 3-5 giorni di trattamento per i primi 20 giorni, ogni 3 mesi sino a 50-100 giorni di trattamento, ogni 6 mesi sino a 150 giorni e, successivamente, almeno una volta all'anno. Inoltre, come già detto, pur non essendovi evidenze a supporto di un aumentato rischio di inibitore in caso venga effettuato un cambio del concentrato utilizzato (da plasmaderivato a ricombinante o da un ricombinante ad un altro), è buona norma effettuare il controllo di inibitore in queste situazioni, in particolare in corrispondenza dei primi 20 giorni di trattamento con il nuovo prodotto.

7. Probabilità di successo/insuccesso del trattamento

L'insuccesso del trattamento sostitutivo è legato, prevalentemente, all'utilizzo di dosi inadeguate o non somministrate ai dovuti intervalli o alla sospensione del trattamento prima della completa risoluzione dell'emorragia. Infatti, l'infusione di una o due dosi è efficace per la risoluzione di oltre il 90% degli episodi emorragici. Ciò implica che è molto importante che il paziente si attenga strettamente alle prescrizioni fornitegli dal suo medico e che lo informi tempestivamente in caso noti una minore efficacia del trattamento.

Un'altra causa di insuccesso è legata allo sviluppo di inibitori (vedi sopra).

8. Possibili conseguenze legate allo sviluppo di inibitore

Le conseguenze legate allo sviluppo di inibitore dipendono dal livello di inibitore presente in circolo (basso titolo se il livello non supera 5 BU/ml; bassa risposta anticorpale se il livello non ha mai superato il valore di 5 BU/ml) e dalla persistenza o meno dell'inibitore stesso.

Nel caso di inibitore a bassa risposta è possibile mantenere l'efficacia del trattamento con FVIII o IX aumentando le dosi. In tali casi è anche possibile effettuare efficacemente la profilassi, seppure utilizzando dosi di fattore più elevate. Nel caso di inibitore ad alta risposta (titolo che aumenta oltre 5 BU/ml nei 15 giorni seguenti la somministrazione del concentrato), il trattamento con i concentrati di FVIII o FIX potrebbe, invece, non essere più efficace e si potrebbe rendere necessario l'uso di farmaci alternativi per la cura delle emorragie.

Lo sviluppo di inibitori è in alcuni casi transitorio (in particolare, gli inibitori a bassa risposta possono essere transitori) ma, nella maggioranza dei casi con inibitore ad alta risposta, è necessario instaurare un trattamento che viene definito di "induzione dell'immunosoppressione" ed è volto a smorzare la risposta del sistema immunitario del paziente e a far scomparire l'inibitore. Questo trattamento consiste nell'infusione di concentrato di FVIII, spesso ad alte dosi, preferibilmente tutti i giorni o, talora, a giorni alterni, fino alla scomparsa dell'inibitore. Generalmente, ciò richiede diversi mesi ed a volte anche anni. Il trattamento dovrebbe essere iniziato il più presto possibile ma, a volte, se non vi sono episodi emorragici frequenti, si preferisce aspettare che il livello di inibitore si riduca a meno di 10 BU/ml, perché un basso livello d'inibitore al momento dell'inizio del trattamento di immunosoppressione offre maggiori garanzie di successo e di più rapida scomparsa dell'inibitore. Il concentrato di FVIII che viene utilizzato per l'immunosoppressione è, in genere, lo stesso che il paziente stava utilizzando al momento della comparsa dell'inibitore. Tuttavia, anche in questo caso, la scelta del prodotto da utilizzarsi deriva un approfondito dialogo tra il medico e il paziente (o in caso di minori, con i suoi genitori) nel corso del quale egli/essi viene/vengono informato/i dei potenziali rischi e benefici derivanti dalla scelta dell'uno o dell'altro tra i diversi prodotti disponibili, tenendo in conto i diversi rischi e benefici, le preferenze del paziente, la disponibilità dei concentrati ed i costi del trattamento.

In caso di insuccesso dell'immunosoppressione e, comunque, fino a quando essa non viene ottenuta, le emorragie

INFORMAZIONI PER IL PAZIENTE

potranno essere trattate o prevenute con l'utilizzo di concentrati diversi: il fattore VII attivato ricombinante o il concentrato del complesso protrombinico attivato; il primo è un concentrato ricombinante, il secondo un plasmaderivato. Questi prodotti sono, però, generalmente meno efficaci della terapia sostitutiva con il fattore mancante.

9. Possibili conseguenze nel caso non venga eseguito il trattamento

Il mancato trattamento prescritto comporta un rischio di mancata guarigione e/o di recidive emorragiche, con conseguente rischio di sviluppo di danni permanenti. In particolare, in caso di coinvolgimento di organi vitali, le emorragie possono anche essere fatali.

10. La scelta del tipo di trattamento

Come già sottolineato, la scelta del tipo di trattamento è frutto di un dialogo approfondito tra medico e paziente. Quest'ultimo o i suoi genitori (in caso di minori) viene/vengono direttamente coinvolto/i nel processo decisionale al fine di favorirne l'adesione alla tipologia del trattamento, alle prescrizioni terapeutiche e al monitoraggio dell'efficacia del trattamento stesso. Inoltre, la stessa partecipazione del paziente alla decisione terapeutica è volta a tenere nella dovuta considerazione le sue specifiche esigenze e/o eventuali limitazioni che potrebbero influire sulla corretta esecuzione della terapia.