



Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a:

EMOFILIA A e EMOFILIA B – Codice di esenzione: RDG020

*Denominazione/codice di esenzione come da DGR 962/2017 (DPCM 12/01/2017)
vedi: www.malattierare.toscana.it*

Il presente PDTA vale solo per le malattie afferenti sopra citate.

1. Definizione con descrizione sintetica della patologia

L'emofilia A e l'emofilia B sono malattie emorragiche ereditarie a trasmissione recessiva legata al sesso, causate da un difetto quantitativo o qualitativo rispettivamente del fattore VIII (FVIII) e IX (FIX) della coagulazione. I geni codificanti per entrambi questi fattori si trovano sul cromosoma X e pertanto tali malattie si manifestano in soggetti di sesso maschile, mentre le donne sono usualmente portatrici asintomatiche. L'incidenza dell'emofilia A è pari a 1 caso su 5.000 nati di sesso maschile e quella dell'emofilia B è pari a 1 caso su 30.000. L'emofilia A e l'emofilia B sono indistinguibili dal punto di vista clinico. La gravità dei sintomi emorragici è correlata al grado di carenza di FVIII e FIX, pertanto si distinguono forme lievi con livelli nel sangue di FVIII o FIX compresi fra 6 e 40%, forme moderate con livelli fra 1 e 5% e forme gravi con livelli non dosabili (< 1%).

Gli emofilici lievi solitamente presentano complicanze emorragiche a seguito di traumi o interventi chirurgici, mentre gli emofilici gravi possono presentare una media annuale di 20-30 emorragie spontanee o conseguenti a traumi molto lievi. Le emorragie possono colpire vari organi e apparati anche se la sede preferenziale è costituita dall'apparato osteo-artro-muscolare. La manifestazione più tipica e frequente dell'emofilia è infatti l'emorragia intra-articolare o emartro, seguita dagli ematomi muscolari. Nell'emofilia grave, in assenza di adeguato trattamento, il continuo ripetersi degli ematomi sin dalla prima infanzia provoca una artropatia cronica progressiva e invalidante.

Tutti gli apparati od organi, comunque, possono essere sede di sanguinamento: le emorragie del sistema nervoso centrale e periferico, le emorragie gastrointestinali e quelle degli organi interni quali rene, fegato, polmone o altro possono essere fatali o mettere gravemente in pericolo la vita. Le emorragie cutanee superficiali, quali petecchie ed ecchimosi, non sono tipiche delle emofilie.

2. Popolazione a cui rivolgersi (criteri di ingresso)

Sono i criteri clinici, strumentali o laboratoristici per applicare le procedure diagnostico-terapeutiche previste per arrivare a confermare o escludere la diagnosi. Nella pratica dovrebbero essere le condizioni cliniche in cui applicare il codice di esenzione R99.

Le condizioni che devono far sospettare la presenza di un quadro di emofilia A o emofilia B sono riportate in Linee Guida nazionali ed internazionali, soggette a continua revisione in base alle evidenze emergenti dalla letteratura scientifica:

- presenza di storia clinica personale o familiare di manifestazioni emorragiche in uno o più sedi perdurante lungo il corso della vita, non associata a condizioni patologiche acquisite (compresi traumi o interventi chirurgici) potenzialmente in grado di produrre alterazioni dell'emostasi o propensione al sanguinamento;
- presenza di anomalità del test della coagulazione tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) non riferibile a condizioni acquisite potenzialmente in grado di produrne alterazione (ad es., patologia epatica,



neoplastica, presenza di coagulopatia da consumo, anticoagulante lupico, terapia con eparina e/o anticoagulanti orali);

- diagnosi confermata di disordine ereditario emorragico dovuto a deficit del FVIII o del FIX della coagulazione in uno o più membri di sesso maschile della famiglia (ascendenti, discendenti, collaterali).

Il codice R99 dovrebbe essere applicato se sussistono le condizioni sopraelencate singolarmente o in associazione.

ANAMNESI EMORRAGICA PERSONALE E FAMILIARE

Tipologia delle manifestazioni emorragiche:

- sede
- frequenza
- durata
- gravità
- modalità di insorgenza (spontanea o post-traumatica/chirurgica)
- tempistica di insorgenza (precoce o tardiva)
- eventuali trattamenti emostatici e corrispondente efficacia
- pregresse trasfusioni di emocomponenti e/o emoderivati
- interventi chirurgici maggiori e minori ed eventuali complicanze associate
- età di comparsa delle prime manifestazioni emorragiche
- presenza di comorbidità
- assunzione di farmaci

ESAMI DELLA COAGULAZIONE

1. Test di screening per la valutazione della coagulazione:
 - Tempo di protrombina (PT)
 - aPTT
 - fibrinogeno
2. Test di approfondimento per la valutazione della coagulazione:
 - Test di miscela aPTT
 - Attività funzionale del fattore VIII, IX, XI, XII
 - Fattore von Willebrand (VWF) antigene e attività di cofattore ristocetico
 - Titolazione inibitori specifici dei fattori della coagulazione
 - Lupus anticoagulante (LAC)

L'indicazione per l'esecuzione degli specifici esami della coagulazione viene posta in base alla presenza di un caso già diagnosticato nella famiglia, ad alterazioni già note dell'aPTT, al tipo di diatesi emorragica riferita e/o all'anamnesi familiare.

Prima di eseguire gli esami della coagulazione indagare sempre eventuali precedenti trattamenti emostatici (emocomponenti, emoderivati, fattori della coagulazione ricombinanti) che, se recenti, possono influenzare l'esito dei test.

Evitare, se possibile, l'esecuzione degli esami durante malattie intercorrenti acute.

Preferire Laboratori specialistici e, comunque, confermare sempre su un secondo prelievo.

Nel caso si identifichi un quadro di emofilia A o B, si raccomanda di riferire il paziente presso un Centro specialistico per ulteriore approfondimento diagnostico con analisi molecolare, rilascio indicazioni terapeutiche (piano terapeutico, se necessario) ed esecuzione di counselling genetico per il paziente ed i suoi familiari.



Lo studio dei familiari consanguinei deve essere eseguito in regime di esenzione nel sospetto di malattia rara (codice R99).

3. Criteri diagnostici

Criteri di diagnosi che si ritiene debbano essere soddisfatti per effettuare un'esenzione per malattia rara

PREMESSA/INTRODUZIONE

La diagnosi di emofilia viene di solito posta attraverso la positività per diatesi emorragica all'anamnesi familiare e personale, associata all'esecuzione dei test di screening coagulativo (PT e aPTT) e al dosaggio dei livelli di FVIII o FIX. In caso di allungamento dell'aPTT, sarà opportuno dosare il livello plasmatico del FVIII e del FIX. Sulla base dei livelli plasmatici residui di FVIII e FIX si distinguono tre forme di emofilia:

- Emofilia A o B grave in cui i livelli di FVIII o FIX sono <1% e rappresentano circa il 50% dei casi diagnosticati
- Emofilia A o B moderata in cui i livelli di FVIII o FIX sono compresi tra 1% e 5%
- Emofilia A o B lieve in cui i livelli di FVIII o FIX sono compresi tra 5% e 40%

Anche se il fenotipo può essere eterogeneo, questa classificazione riflette generalmente la gravità e la frequenza dei sintomi presentati.

ELEMENTI CLINICI

La positività dell'anamnesi emorragica personale, se presente, contribuisce ad orientare e supportare la diagnosi, tuttavia tale criterio non può essere considerato essenziale in tutti i casi. Infatti, nelle forme gravi i primi sintomi emorragici possono comparire ad età variabile (usualmente nei primi anni di vita); in molti di questi casi, se vi è già un caso indice identificato nella famiglia, la diagnosi può essere posta precocemente e prima della comparsa di emorragie (alla nascita o in epoca prenatale). La diagnosi può inoltre essere effettuata sulla base del riscontro di alterazioni dei test di screening, alla nascita o comunque prima della comparsa di sintomatologia, anche nei casi sporadici (senza familiarità accertata) affetti da forme gravi di deficit.

Nei deficit in forma lieve le emorragie senza causa apparente sono assai rare ed i sintomi emorragici compaiono spesso a seguito di traumi o manovre invasive, con gravità spesso sproporzionata all'entità del trauma o della manovra. Se traumi o interventi chirurgici non si sono verificati, il paziente può essere totalmente asintomatico e la diagnosi essere effettuata in base al riscontro occasionale di alterazioni dei test di screening con il riscontro di un allungamento dell'aPTT.

Per questi motivi, la positività dell'anamnesi emorragica personale è da considerarsi criterio essenziale per il rilascio del codice di esenzione RDG020 solo nei deficit di entità molto lieve, con livelli di FVIII e FIX superiori al 40%. Tuttavia, anche in tali forme lievi senza storia emorragica pregressa, il codice RDG020 sarà da rilasciare tempestivamente in occasione del primo episodio emorragico o in caso di traumi o manovre invasive che, esponendo il paziente a rischio emorragico, richiedono trattamenti profilattici specifici.

DATI LABORATORISTICI

I test della coagulazione costituiscono la base essenziale per la diagnosi dell'emofilia A e B ed il test diagnostico essenziale è rappresentato dal dosaggio dell'attività funzionale del FVIII e del FIX su sangue periferico.

Note:

Il codice RDG020 deve essere rilasciato esclusivamente in base ai criteri diagnostici biochimici per le seguenti condizioni:

- emofilia A e B grave, moderata e lieve con FVIII/FIX < 20%



Il codice RDG020 deve essere rilasciato in base ai criteri diagnostici biochimici in associazione al criterio clinico (emorragie, traumi, manovre invasive) per le seguenti condizioni:

- emofilia A e B lieve con FVIII/FIX 20-40%

Livelli ridotti del FVIII e del FIX hanno significato diagnostico una volta confermati su un secondo campione di plasma ed una volta escluse le possibili condizioni acquisite che possono determinare tale alterazione.

In presenza di sindrome da anticoagulante lupico si incontra comunemente prolungamento del aPTT non corretto dal test di miscela in assenza di storia emorragica.

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

I test diagnostici considerati come essenziali per la diagnosi di emofilia A e B riportati nell'algoritmo, possono meritare ulteriore approfondimento diagnostico specialistico al fine della caratterizzazione di eventuali sottotipi del difetto (dosaggi antigenici, altre attività funzionali del fattore della coagulazione in esame, analisi molecolare, etc); tali indagini specialistiche possono richiedere prolungati tempi di esecuzione e non sono essenziali ai fini del rilascio del codice di esenzione RDG020, pur essendo utili o necessarie ai fini della precisa definizione del difetto di coagulazione nel probando e, conseguentemente, dell'indagine nei familiari.

ELEMENTI GENETICI/BIOLOGIA MOLECOLARE

L'indagine genetica non è da considerarsi essenziale per la diagnosi ai fini del rilascio del codice di esenzione RDG020 nei casi in cui l'emofilia è già identificata in base ai test di coagulazione ed in associazione a dati clinici compatibili con la diagnosi.

Tuttavia, tale indagine è essenziale per identificare con certezza le portatrici di emofilia o i soggetti con test emocoagulativi dubbi o borderline. L'opportunità di effettuare l'indagine genetica in tali casi è da discutere e da condividere nell'ambito della consulenza genetica, includendola tra le prestazioni da eseguire in regime di esenzione (R99) nel caso in cui sia ritenuta necessaria/utile, previo rilascio di consenso informato scritto.

La diagnosi molecolare con identificazione della mutazione del gene del fattore VIII/IX non è essenziale ma è raccomandata in tutti i maschi affetti da Emofilia A e B. Va infatti ricordato che sono ben documentate mutazioni specifiche in entrambi i geni, che si associano ad un aumentato rischio di insorgenza di anticorpi inibitori. Inoltre la conoscenza della mutazione specifica può facilitare e velocizzare la diagnosi prenatale in una familiare portatrice.

Nelle donne con storia familiare di emofilia grave/moderata, lo studio molecolare è indicato allo scopo di determinare lo stato di portatrice. Infatti, diversi gradi di Lyonizzazione possono marcatamente influenzare i livelli plasmatici di fattore VIII/IX rendendo impossibile l'identificazione delle portatrici in caso si riscontrino livelli di fattore VIII/IX normali.

La diagnosi genetica di portatrice è pertanto indicata in tutte le donne quando viene diagnosticato un nuovo caso sporadico di emofilia grave/moderata, o in presenza di storia familiare positiva per emofilia grave/moderata.

La consulenza genetica e la diagnosi genetica di portatrice vengono eseguite in donne in età ≥ 18 anni, allo scopo di consentire loro di esprimere un cosciente e ragionato consenso informato.



4. Criteri terapeutici

TERAPIE MEDICHE

PREMESSA/INTRODUZIONE

Il trattamento elettivo dell'Emofilia è principalmente di tipo sostitutivo e si basa quindi sulla somministrazione per via endovenosa di concentrati di FVIII o FIX a dosi ed intervalli tali da ripristinare livelli plasmatici emostaticamente efficaci. Ciò al fine di arrestare episodi emorragici acuti (**trattamento episodico o a domanda**) o di prevenire le emorragie (**trattamento di profilassi**).

Le modalità terapeutiche dipendono dalla sede e gravità dell'emorragia, dal tipo e gravità di emofilia e dalle circostanze cliniche specifiche.

I concentrati di FVIII e FIX oggi disponibili sono dotati di alta efficacia per cui un'unica infusione, se eseguita tempestivamente rispetto all'insorgenza dei sintomi, riesce a controllare il sanguinamento in circa il 90% dei casi. Per garantire tale tempestività le infusioni vengono di solito eseguite direttamente dal paziente (autoinfusione) o dai suoi familiari, dopo adeguato addestramento. La terapia domiciliare, caratteristica peculiare del trattamento dell'emofilia, perseguita a livello mondiale su indicazione della World Federation of Hemophilia, determina una riduzione della morbilità a lungo termine (artropatia), consente il miglioramento della qualità di vita e permette di evitare il continuo rivolgersi ai Centri Ospedalieri per ogni necessità di trattamento immediato. D'altra parte, questo approccio implica un attento monitoraggio da parte del Centro stesso della qualità del trattamento effettuato dal singolo paziente, onde garantire un'attenta sorveglianza dell'efficacia e della sicurezza, ottimizzare l'uso dei concentrati per una adeguata terapia ed evitare sprechi. Nella Regione Toscana, la terapia domiciliare è garantita da un'apposita **legge regionale** (n.62, 24 maggio 1980), che allo stato attuale richiede una revisione critica per i correttivi da implementare considerate le mutate situazioni socio-sanitarie intercorse nel frattempo.

Rispetto al trattamento a domanda, il vantaggio della profilassi primaria sulla protezione dal danno articolare è stato chiaramente dimostrato ed il suo razionale si basa sull'osservazione che gli emofilici moderati hanno meno eventi articolari spontanei e sviluppano meno frequentemente artropatia. La profilassi primaria, definita come un trattamento sostitutivo regolare e continuo iniziato in assenza di alterazioni osteocondrali, prima del secondo emartro ed entro i tre anni di vita, rappresenta la terapia di scelta per i bambini affetti da emofilia grave, con l'obiettivo di mantenere sempre circolanti di FVIII o FIX superiori al 2%, per avere una protezione delle articolazioni almeno dai sanguinamenti spontanei, consentire la pratica di attività sportive utili per mantenere una buona funzionalità articolare e raggiungere un normale accrescimento muscolo-scheletrico. Un trattamento di profilassi secondaria è quello iniziato dopo il secondo emartro ed idealmente prima dell'instaurarsi di un danno articolare, mentre la profilassi terziaria è il trattamento iniziato quando il danno articolare è ormai già presente.

Per trattamento regolare a lungo termine si intende un regime infusionale mantenuto continuativamente per un minimo di 45 settimane l'anno. Esistono poi regimi di profilassi "intermittente", quando viene eseguita per periodi inferiori a 45 settimane l'anno in concomitanza di interventi chirurgici o di particolari condizioni (attività fisica più intensa, episodi emorragici ricorrenti).

I concentrati di FVIII e FIX attualmente disponibili possono essere plasmaderivati (pd-FVIII, pd-FIX) o ottenuti con tecnica del DNA ricombinante (r-FVIII, rFIX). Tutti i concentrati della coagulazione sono sottoposti ad accurate metodiche di inattivazione, attenuazione o eliminazione virale, in quanto l'impiego fino a metà degli anni ottanta di prodotti ottenuti da pool di plasmidi di donatori non controllati ha trasmesso i virus dell'epatite B (HBV) e C (HCV) a più del 90% dei soggetti trattati e quello dell'immunodeficienza acquisita (HIV) a circa il 30% ed il 70% dei pazienti con emofilia A e B, rispettivamente. Diverse procedure contribuiscono oggi alla sicurezza virale dei concentrati plasmaderivati: oltre allo screening dei donatori, le unità di plasma candidate a frazionamento industriale vengono sottoposte a quarantena e ricerca degli acidi nucleici di 5 diversi virus (HIV 1-2, HBV, HCV, virus dell'epatite A virus e parvovirus B19). I concentrati sono inoltre sottoposti a diverse tecniche di inattivazione virale combinate tra loro, quali il calore secco, la pastorizzazione, il vapore, il trattamento solvente/detergente, ultrafiltrazione e nanofiltrazione.

Attualmente sia i concentrati plasmaderivati che quelli ricombinanti hanno un ottimo profilo di sicurezza. I maggiori



vantaggi dei prodotti ricombinanti sono i ridotti volumi da infondere, oltre alla sicurezza virale e l'autonomia dalla donazione di plasma. Sono disponibili concentrati di r-FVIII a molecola intera, con dominio B-deleto o troncato. La privazione totale o parziale del dominio B non incide l'effetto emostatico e consente di sottoporre una molecola più piccola a procedure aggiuntive di eliminazione virale (nanofiltrazione). Tutti i concentrati disponibili sono similmente efficaci e la scelta del tipo di concentrato da somministrare dovrebbe essere individualizzata, in base all'età del paziente, alla presenza di una pregressa infezione da HCV e/o HIV, al costo. In accordo con le Linee Guida dell'Associazione Italiana Centri Emofilia (AICE), i concentrati ricombinanti sono i prodotti di scelta per i pazienti naive (previously untreated patients, PUPs), quelli minimamente trattati e quelli trattati solo con concentrati ricombinanti. Anche per i pazienti HIV positivi con segni clinici di immunodeficienza, per quelli che non sono stati infettati da HCV o che hanno eliminato il virus, i concentrati ricombinanti sono il prodotto di scelta. Va tuttavia sottolineato che nei paesi occidentali, compresa l'Italia, l'utilizzo dei prodotti ricombinanti copre l'80-90% del fabbisogno terapeutico di questi pazienti.

Il dosaggio del concentrato da somministrare dipende da diversi fattori: volume plasmatico del paziente, redistribuzione della proteina tra spazio intravascolare ed extravascolare, emivita del fattore infuso nel plasma, livello circolante richiesto per ottenere un'emostasi adeguata o una profilassi. La dose da infondere viene calcolata assumendo che 1 U/kg di peso corporeo di FVIII incrementa l'attività plasmatica del FVIII di circa 0.02 U/ml (2%), mentre 1 UI/kg di concentrato di FIX, che ha un più ampio volume di distribuzione, aumenta quella del FIX livelli dello 0.001 UI/mL (1%). L'emivita del fattore circolante è rispettivamente di 8-12 ore, mentre il FIX è di circa 18 ore.

Il livello circolante più adeguato per il FVIII e il FIX dipende dalla situazione clinica da gestire (vedi tabella).

Condizione clinica	FVIII Livello desiderato (UI/kg)	FIX Livello desiderato (UI/kg)	Durata del trattamento (giorni)
Ematridi o ematomi di entità lieve o moderata	40-60	40-60	1-2, più lungo in caso di risposta inadeguata
Ematridi o ematomi di entità grave Trattamento iniziale Mantenimento	80-100 30-60	60-80 30-60	1-2 5-7, talvolta prolungato come profilassi secondaria durante la fisioterapia
Emorragia cerebrale o spinale Emorragia gastrointestinale Emorragia delle vie respiratorie Trattamento iniziale Mantenimento	80-100 50	60-80 30	1-7 8-21
Emorragia renale	50	40	5-7
Trauma moderato alla testa Trauma grave alla testa	30-50 50-100	40-60 50-100	2-5 2-5
Chirurgia maggiore Pre-op Post-op	80-100 60-80 40-60 30-50	60-80 40-60 30-50 20-40	1-3 4-6 7-14
Chirurgia minore Pre-op Post-op	50-80 30-80	50-80 30-80	1-5, in base al tipo di intervento

Riguardo, invece, ai regimi di profilassi con concentrati standard, essi prevedono l'infusione di 25-40 UI/kg x 3/settimana o a giorni alterni nell'emofilia A e di 40 UI/kg x 2/settimana nell'emofilia B; la profilassi nei bambini viene generalmente iniziata secondo regimi "escalating dose", che prevedono un progressivo avvicinamento tra un'infusione e l'altra.

Negli ultimi anni sono state impiegate tecnologie diverse per ottenere **concentrati di FVIII e FIX ad emivita prolungata** o per modificarne la via di somministrazione da endovenosa a sottocutanea. A tal fine le molecole di FVIII e FIX sono



state glicopeghilate oppure fuse con proteine plasmatiche a lunga emivita come l'albumina o il frammento Fc delle immunoglobuline (IgG) ricombinanti. Per il rFIX è stato ottenuto un significativo incremento dell'emivita, che si estende fino a 100 ore, permettendo di allungare l'intervallo tra una somministrazione e l'altra fino a 7-14 giorni. A causa delle grandi dimensioni del FVIII e della sua farmacocinetica strettamente legata al livello endogeno del VWF, i risultati ottenuti per il rFVIII sono nettamente inferiori, con un prolungamento dell'emivita solo intorno alle 15-18 ore e conseguente intervallo tra due infusioni pari a 3-5 giorni. Una strategia diversa impiegata per il rFVIII è quella della produzione da parte di una linea cellulare umana di una molecola a singola catena, che ha una maggior affinità per il VWF e quindi un miglior profilo farmacocinetico e verosimilmente anche immunogenico. I fattori della coagulazione ad emivita prolungata offrono il vantaggio di fornire potenzialmente una maggiore protezione mantenendo livelli di FVIII/FIX più elevati durante la profilassi e/o consentendo una riduzione del numero di somministrazioni endovenose.

Nei pazienti affetti da Emofilia A lieve, il trattamento alternativo alla terapia sostitutiva con il fattore carente è costituito dalla terapia con **Desmopressina** (DDAVP: 1-desamino-8-D-arginin vasopressina), analogo sintetico dell'ormone vasopressina. Essa determina incremento transitorio dei livelli plasmatici del FVIII coagulante (FVIII:C) e del fattore von Willebrand (VWF). Ha scarso effetto pressorio, ma attività antidiuretica prolungata (6-24h). La DDAVP induce secrezione del VWF dalle cellule endoteliali per esocitosi dai corpi di Weibel-Palade. Non è chiaro se il meccanismo del rilascio del FVIII sia analogo a quello del VWF, ovvero se si determini un effetto indiretto mediato dalla secrezione del VWF, che fornisce più siti disponibili al legame con FVIII. La DDAVP è in grado, pertanto, di incrementare i livelli plasmatici di entrambi, proteggendo il FVIII da una rapida proteolisi. La dose singola è pari a 0,3µg/kg: è somministrabile per infusione venosa (diluata in 50cc di soluzione salina ed infusa per 30 minuti) o per via sottocutanea. Deve essere usata con cautela nel trattamento dei pazienti ipertesi e/o cardiopatici, perché può provocare tachicardia, rialzo pressorio, ritenzione idrica ed inoltre cefalea e vampate di calore. Deve essere usata con estrema cautela nei bambini al di sotto dei 2 anni, perché può determinare grave iponatremia con conseguenti crisi epilettiche. Prima dell'uso terapeutico della DDAVP ed in assenza di sintomi emorragici è consigliabile eseguire un test di efficacia che valuti la risalita del FVIII dopo un'ora e quattro ore dalla somministrazione di una singola dose. L'incremento previsto del fattore è mediamente pari a 2-3 volte i livelli basali.

L'emivita del FVIII reso disponibile è di 5-8h, mentre dopo 3-5 dosi vi può essere riduzione od esaurimento della risposta (fenomeno della tachifilassi). La risposta si ritiene soddisfacente se si realizza un incremento di almeno 2 volte dei livelli basali del FVIII:C, con valori di attività di almeno 30 U/dl.

La più importante complicanza del trattamento per l'emofilia è attualmente rappresentata dallo sviluppo di alloanticorpi (**inibitori**) diretti contro il FVIII o il FIX ed in grado di neutralizzarne l'attività. Gli inibitori rendono la terapia sostitutiva inefficace ed espongono i pazienti ad un aumentato rischio di mortalità, morbidità e disabilità. L'incidenza cumulativa degli inibitori è pari al 30% circa nell'emofilia A grave ed in meno del 5% dei pazienti con emofilia B, ma in circa la metà di questi ultimi, la loro presenza si associa a reazioni allergiche anche gravi. Il maggior rischio di sviluppo di inibitori si ha nei primi 10-15 giorni di esposizione al concentrato e si riduce significativamente dopo le 50-150 infusioni. La patogenesi degli inibitori è multifattoriale e non completamente chiara, sono stati infatti identificati numerosi fattori di rischio. Il trattamento dei pazienti con inibitori dipende dal titolo anticorpale. Infatti in caso di inibitore a basso titolo (<5 Unità Bethesda) i pazienti possono essere sempre trattati con concentrato di FVIII a dose più alta, tale da neutralizzare l'anticorpo e fornire l'effetto emostatico; quando invece è presente un inibitore ad alto titolo (>5 Unità Bethesda), con rischio di risposta anamnesticca, è necessario impiegare agenti by-passanti (FVII attivato ricombinante e concentrati del complesso protrombinico attivato), anche in larga quantità. Fino a pochi anni fa, la morbidità per emorragia ed il rischio di mortalità in questi pazienti era circa 5 volte maggiore rispetto ai pazienti senza questa complicanza, giustificando comunque una aggressività terapeutica precoce volta a eradicare l'anticorpo tramite protocolli di **immunotolleranza**, che richiedono l'infusione quotidiana, spesso per non meno di 12-18 mesi, di larghe quantità di concentrato, con costi elevatissimi. Raramente questi anticorpi inibitori, soprattutto contro il FVIII, possono comparire anche in soggetti non emofilici, soprattutto in età avanzata, causando una rara, ma importante malattia emorragica (**emofilia acquisita**), la cui diagnosi ed il relativo trattamento, non dissimile dagli inibitori negli emofilici congeniti, rivestono veri e propri caratteri di urgenza per l'elevato rischio di mortalità precoce per emorragia. La recente approvazione dell'uso di un anticorpo monoclonale umanizzato (**emicizumab**) promette un miglioramento sostanziale del rischio emorragico nei pazienti con emofilia A con inibitori, ma essa richiede una rimodulazione delle conoscenze e l'implementazione di misure adeguate a far sì che il farmaco esprima la massima efficacia senza nel contempo aggiungere rischi per possibili effetti collaterali quando usato in concomitanza con gli agenti by-passanti.



Tale terapia è stata approvata anche per i pazienti con emofilia A senza inibitori (Marzo 2020), consentendo la profilassi con somministrazione sottocute 1 volta la settimana od ogni 2 settimane, permettendo un minore carico associato alla terapia endovenosa, facilitando la profilassi nella prima infanzia o in pazienti con difficili accessi venosi o artropatie ai gomiti che impediscono la profilassi regolare e continuativa con la terapia sostitutiva tradizionale per via endovenosa.

Dato che il trattamento dell'emofilia si fonda sull'impiego di terapie endovenose, particolarmente in età pediatrica, possono rendersi necessari accessi venosi tipo "Port-a-cath" o altri tipi di cateteri per il cui uso è indispensabile apposito materiale per le iniezioni e la manutenzione (aghi di Huber, soluzioni fisiologiche per lavaggio, materiale per l'accesso in sterilità).

Ulteriori terapie di supporto trovano inoltre indicazione nei singoli casi in base alle specifiche condizioni cliniche (terapia marziale, analgesica, antinfiammatoria, cortisonica, ecc..).

Terapia	Dosaggio da utilizzare	Criteri per iniziare la terapia	Criteri per terminare la terapia
EMOFILIA A			
Concentrato di FVIII plasmaderivato	20 - 100 UI/Kg ogni 8-24 h sulla base dell'entità del difetto (emofilia A grave, moderata, lieve) della sede e della gravità dell'emorragia o del tipo di intervento chirurgico/manovra invasiva	Emorragia in atto Interventi chirurgici o manovre invasive	Risoluzione dell'emorragia Otttenimento emostasi post-chirurgica
Concentrato di FVIII ricombinante	Profilassi: 25-40 UI/Kg 3 volte a settimana o a giorni alterni Profilassi primaria	Prevenzione delle emorragie Nell'emofilia grave entro i 2 anni di età	Usualmente continuativa o almeno sino all'età adulta
Concentrato di FVIII ricombinante ad emivita prolungata	Profilassi: 50 UI/kg ogni 3-5 giorni	Prevenzione delle emorragie Nell'emofilia grave entro i 2 anni di età	Usualmente continuativa o almeno sino all'età adulta
Terapia non sostitutiva	3 mg/kg una volta a settimana per le prime 4 settimane (dose di carico), seguita da 1,5 mg/kg una volta a settimana o 3 mg/ogni 2 settimane (dose di mantenimento)	Prevenzione delle emorragie	Usualmente continuativa
EMOFILIA A LIEVE RESPONSIVA A DESMOPRESSINA			
Desmopressina	0,3 mcg/Kg 0,3 mcg/Kg ogni 12-24 h	Emorragia in atto Interventi di chirurgia minore o manovre invasive	Controllo emorragia Otttenimento emostasi post-chirurgica



<p>EMOFILIA A CON INIBITORE</p> <p>Concentrato di FVII attivato ricombinante</p> <p>Concentrato plasmatico dei fattori del complesso protrombinico attivati</p> <p>Immunotolleranza</p> <p>Concentrato plasmaderivato o ricombinante di FVIII</p> <p>Terapia non sostitutiva (emicizumab)</p>	<p>90-120 mcg/Kg ogni 2-3 h 270 mcg/Kg dose singola</p> <p>dose singola 60-100 UI/Kg Ogni 8-24 h</p> <p>da 50 UI/Kg 3 volte a settimana fino a 200 UI/Kg/die</p> <p>3 mg/kg una volta a settimana per le prime 4 settimane (dose di carico), seguita da 1,5 mg/kg una volta a settimana (dose di mantenimento)</p>	<p>Emorragia in atto Interventi chirurgici o manovre invasive</p> <p>Inibitore ad alta risposta anamnesticca (titolo > 5 UB)</p> <p>Prevenzione delle emorragie</p>	<p>Controllo emorragia Otttenimento emostasi post-chirurgica</p> <p>Sino alla completa eradicazione dell'inibitore o fallimento della terapia</p> <p>Usualmente continuativa</p>
<p>EMOFILIA B</p> <p>Concentrato di FIX plasmaderivato</p> <p>Concentrato di FIX ricombinante</p> <p>Concentrato di FIX ricombinante ad emivita prolungata</p>	<p>20 - 100 UI/Kg ogni 8-24 h sulla base dell'entità del difetto (emofilia A grave, moderata, lieve) della sede e della gravità dell'emorragia o del tipo di intervento chirurgico/manovra invasiva</p> <p>Profilassi: 40 UI/Kg 2 volte a settimana</p> <p>Profilassi primaria</p> <p>Profilassi: 50 UI/kg una volta alla settimana oppure 100 UI/kg una volta ogni 10 giorni, regolando l'intervallo in base alla risposta individuale</p> <p>Profilassi: 35-50 UI/kg una volta alla settimana oppure 75 UI/kg ogni 10-14 giorni) ed aggiustamenti individuali.</p>	<p>Emorragia in atto Interventi chirurgici o manovre invasive</p> <p>Prevenzione delle emorragie</p> <p>Nell'emofilia grave entro i 2 anni di età</p> <p>Prevenzione delle emorragie</p> <p>Nell'emofilia grave entro i 2 anni di età</p>	<p>Risoluzione dell'emorragia Otttenimento emostasi post-chirurgica</p> <p>Usualmente continuativa o almeno sino all'età adulta</p> <p>Usualmente continuativa o almeno sino all'età adulta</p>



EMOFILIA B CON INIBITORE			
Concentrato di FVII attivato ricombinante	90-120 mcg/Kg ogni 2-3 h 270 mcg/Kg dose singola	Emorragia in atto Interventi chirurgici o manovre invasive	Controllo emorragia Ottenimento emostasi post-chirurgica
Immunotolleranza Concentrato plasmaderivato o ricombinante di FIX	da 50 UI/Kg 3 volte a settimana fino a 200 UI/Kg/die	Inibitore ad alta risposta anamnestica (titolo > 5 UB)	Sino alla completa eradicazione dell'inibitore o fallimento della terapia

ULTERIORI INFORMAZIONI

Stanno per essere rese disponibili nuove terapie geniche avanzate. Il PDTA verrà aggiornato appena le nuove terapie saranno contrattualizzate da AIFA.

INTERVENTI CHIRURGICI

PREMESSA/INTRODUZIONE

La manifestazione tipica dell'emofilia grave è rappresentata dal sanguinamento intrarticolare o emartro, che determina, se non opportunamente trattato e prevenuto, l'evoluzione clinica verso una gravissima malattia invalidante. In circa la metà dei bambini con emofilia grave il primo emartro compare durante il primo anno di vita, in concomitanza con la stazione eretta ed i primi tentativi di deambulazione; il 90% dei pazienti presenta almeno un emartro entro i 4.5 anni. L'80% dei sanguinamenti articolari coinvolge ginocchia, gomiti e caviglie e i pazienti spesso hanno più articolazioni soggette ad ematridi recidivanti.

Quando un'articolazione è stata sede di un emartro, si crea un circolo vizioso che tende a renderla più suscettibile di nuove emorragie con induzione di un processo flogistico in grado di automantenersi con conseguenti danni irreversibili dell'articolazione con riduzione funzionale, dolore cronico ed impatto negativo sulla qualità di vita, per la risoluzione dei quali è spesso necessaria la **chirurgia ortopedica**. Per i pazienti emofilici adulti, che non hanno beneficiato della profilassi, la necessità di ricorrere all'ortopedico è pertanto molto frequente.

Ancora più necessaria, inoltre, risulta essere la chirurgia ortopedica nei **pazienti con inibitore**, nei quali i sanguinamenti sono più difficili da trattare e l'artropatia più grave.

È raccomandabile effettuare tutti gli interventi di chirurgia maggiore, ortopedica e non, in Centri specialistici in grado di assicurare un adeguato monitoraggio ematologico in modo da poter far fronte ad eventuali complicanze emorragiche.

Tipo di intervento	Indicazioni
Artroscopia di gomito, ginocchio, caviglia, spalla (debridement, sinoviectomia, zeppaggio cisti ossee, rimozione osteofiti)	Sinovite cronica e alterazioni ossee subcondrali
Sinoviortesi chimica (gomito, ginocchio, caviglia e spalla)	Sinovite cronica
Chirurgia ortopedica maggiore non protesica (osteosintesi, osteotomia, artrodesi, tenotomia, asportazione di pseudotumori)	Artropatia cronica, deviazioni assiali, retrazioni muscolari cicatriziali, pseudotumori
Chirurgia ortopedica maggiore protesica (protesi di ginocchio, anca, caviglia, gomito)	Dolore in artropatia cronica degenerativa



PIANO RIABILITATIVO

INTRODUZIONE

La fisioterapia rappresenta un aspetto fondamentale della gestione del paziente con emofilia, per il mantenimento della funzione articolare e dell'autonomia motoria. Dopo gravi emorragie articolari e/o muscolari, la riabilitazione diventa necessaria per il recupero della mobilità dell'arto interessato e per il recupero di un adeguato trofismo muscolare. Il trattamento fisioterapico precoce e a lungo termine in seguito ad intervento di chirurgia ortopedica è fondamentale per il raggiungimento di un ottimale esito postoperatorio.

Tipo intervento	Indicazioni
Fisioterapico	Mantenimento della funzione articolare e dell'autonomia motoria; riabilitazione seguente a chirurgia ortopedica; riabilitazione dopo gravi emorragie articolari e/o muscolari
Psicologico	Supporto al paziente ed ai familiari per eventuali fasi critiche di disagio in relazione alla malattia (paziente in età pediatrica o adolescente, comorbidità, età geriatrica)

Gli interventi per problematiche psicologiche sono supportate con risorse ad hoc dall'Associazione Toscana Emofiliaci (ATE) e da Fondazione Paracelso.

5. Aspetti assistenziali

5.1 Transizione pediatrico/adulto: Indicare modalità operative

Il Centro di Riferimento Regionale per le Coagulopatie Congenite (SODc Malattie Emorragiche e della Coagulazione, AOU Careggi) segue pazienti con Emofilia A e B in età pediatrica ed adulta. Esiste una stretta collaborazione con l'AOU Meyer per garantire un approccio multidisciplinare alla patologia anche in età pediatrica. Durante l'orario di chiusura del Centro, i pazienti pediatrici afferiscono al Pronto Soccorso dell'AOU Meyer non solo per le urgenze mediche o chirurgiche, ma anche per poter essere sottoposti alla terapia sostitutiva endovenosa.

Tutti i ricoveri per problematiche internistiche o specialistiche vengono effettuati presso l'ospedale pediatrico.

Sia in situazione di urgenza che di ricovero ordinario, è garantita una consulenza H24 da parte dei medici del Centro Malattie Emorragiche e della Coagulazione dell'AOU Careggi.

Per i piccoli pazienti seguiti presso l'Oncoematologia di Pisa, la transizione pediatrico/adulto avviene attraverso un contatto diretto tra la suddetta struttura ed il CRR, con una presentazione del paziente che deve essere preso in carico. Peraltro, alcuni pazienti possono essere già noti, se, in età pediatrica, sono stati inviati al CRR per la valutazione di quadri complicati di emofilia o per comorbidità ortopediche, chirurgiche, odontoiatriche specifiche.

5.2 Ulteriori aspetti assistenziali: percorso genere specifico (medicina di genere), supporto psicologico, cure palliative, etc.

Invalità civile (adulti) o indennità integrativa (età pediatrica) da rilasciarsi in base alle condizioni cliniche individuali. Provvedimenti legge 104/1992: da applicarsi in presenza di condizioni cliniche che li richiedano (su base individuale).



6. Controlli/monitoraggio

ELENCO DEGLI ESAMI/VISITE DA PROPORRE AL PAZIENTE DURANTE IL FOLLOW-UP CLINICO

PREMESSA/INTRODUZIONE

Una volta completato l'iter diagnostico, il paziente affetto da emofilia deve essere preso in carico dal Centro di Riferimento Regionale che, in Toscana, è rappresentato dalla SODc Malattie Emorragiche e della Coagulazione dell'AOU Careggi. Sia in situazione di urgenza che di ricovero ordinario in tutte le strutture sanitarie della Regione, è garantita una consulenza H24 da parte dei medici del Centro Malattie Emorragiche e della Coagulazione dell'AOU Careggi.

Il Centro di Riferimento deve garantire un approccio globale al paziente che tenga conto del grado di gravità della malattia emorragica, ma anche di eventuali patologie concomitanti e di possibili complicanze legate alla malattia di base (ad esempio, insorgenza dell'artropatia) e/o ai trattamenti effettuati. Pertanto, durante il follow-up, dovranno essere eseguite visite di controllo, almeno annuali nei casi lievi, o più frequenti nei casi gravi e/o con complicanze. L'elenco degli esami essenziali da eseguire durante il follow-up sono:

- dosaggio del fattore carente, ricerca e monitoraggio dell'inibitore, funzionalità epatica e renale, indagini ad hoc per eventuali infezioni contratte, specie nei pazienti più anziani, in seguito a contatto con prodotti derivati dal plasma (epatiti, infezione da HIV). La ricerca dell'insorgenza dell'inibitore deve essere molto accurata nel bambino affetto da Emofilia grave o moderata e deve iniziare dopo la prima infusione del fattore carente. Inizialmente deve essere effettuata ogni 3 giornate di esposizione, fino alle prime 20 giornate e poi ogni 5-6 giornate di esposizione, fino alla 50a giornata. Successivamente, ogni 3 mesi, fino ad arrivare ad un monitoraggio ogni 6-12 mesi. In ogni caso, l'inibitore va testato sempre quando vi sia il sospetto clinico o quando il paziente debba essere sottoposto ad un intervento chirurgico. Il monitoraggio dell'inibitore deve essere eseguito periodicamente anche nei pazienti emofilici lievi, che siano stati trattati con il fattore carente;
- eventuali esami radiologici, ecografici, TC e RMN.

Esame/procedura	Indicazioni
Dosaggio del fattore della coagulazione carente	Se emorragia non responsiva alla terapia Durante chirurgia e periodo post-operatorio (giornaliero nei primi 4-5 giorni) Ogni 3-6 mesi per monitoraggio profilassi Ogni 12 mesi nei pazienti affetti da emofilia A o B lieve
Dosaggio inibitore anti-FVIII emofilia A grave/moderata	Ogni 3-5 giorni esposizione al fattore VIII sino al 20° giorno di esposizione, quindi ogni 10 giorni di esposizione sino al 50° giorno esposizione, quindi ogni 3 mesi sino al 150° giorno esposizione; successivamente: - ogni 6-12 mesi - prima di chirurgia o manovre invasive e dopo la sospensione del trattamento post-operatorio - se emorragia non responsiva alla terapia
emofilia A lieve	Alla sospensione del ciclo di terapia con FVIII Se emorragia non responsiva alla terapia
durante il trattamento di immunotolleranza	Mensile fino a scomparsa (< 0,6 UB), quindi ogni 3 mesi per almeno un anno
Dosaggio inibitore anti-FIX (solo se emofilia B grave)	Ogni 3-5 giorni esposizione al fattore IX sino al 20° giorno di esposizione, quindi ogni 10 giorni di esposizione sino al 50° giorno esposizione, quindi ogni 3 mesi sino al 150° giorno



durante il trattamento di immunotolleranza	esposizione; successivamente: - ogni 6-12 mesi - prima di chirurgia o manovre invasive e dopo la sospensione del trattamento post-operatorio - se emorragia non responsiva alla terapia Mensile fino a scomparsa (< 0,6 UB), quindi ogni 3 mesi per almeno un anno
Esami ematochimici: emocromo completo, funzionalità epatica, funzionalità renale, glicemia, elettroliti, ferritina	Almeno 1 volta all'anno Al bisogno per problemi intercorrenti e conseguente follow-up
Screening virologico: HBV, HCV, HIV	Almeno 1 volta all'anno se terapia con concentrati emoderivati
Esami virologici specifici in pazienti con infezioni virali post-trasfusionali: viremia HIV, HCV, HBV e altro secondo indicazione specialistica	Secondo indicazione specialistica (follow-up e monitoraggio terapie antivirali)
Radiografia (Rx) gomiti, ginocchia e caviglie bilaterale	In genere ogni 5 anni se coagulopatia con interessamento muscolo-scheletrico ed età >12 anni Al bisogno, secondo indicazione specialistica
Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) gomiti, ginocchia e caviglie bilaterale	Al bisogno, secondo indicazione specialistica
Ecografia addome	Almeno 1 volta all'anno se epatopatia cronica Secondo indicazione specialistica
Fibroscan	Secondo indicazione specialistica

ELENCO DEGLI SPECIALISTI DA COINVOLGERE

INTRODUZIONE

Sulla base delle comorbidità individuali, l'approccio globale del paziente con emofilia deve coinvolgere una rete di specialisti esperti quali: ortopedico, fisiatra, radiologo, cardiologo, neurologo, odontoiatra, otorinolaringoiatra, dermatologo, chirurgo generale, epatologo/gastroenterologo, infettivologo, ginecologo/ostetrico, consulente psico-sociale, consulente genetista.

La consulenza genetica deve essere rivolta non solo al paziente, ma anche ai suoi familiari.

Visita specialistica	Indicazioni
Visita pediatrica	Almeno 1 volta all'anno (bambini) Al bisogno per problemi intercorrenti e conseguente follow-up
Visita ematologica	Almeno 1 volta all'anno (adulti) Ogni 3-4/mesi (bambini) Al bisogno per problemi intercorrenti e conseguente
Visita ortopedica	Almeno 1 volta all'anno (adulti e bambini) Al bisogno per problemi intercorrenti e conseguente follow-up
Visita fisiatrica	Almeno 1 volta all'anno (adulti e bambini) Al bisogno per problemi intercorrenti e conseguente follow-up
Visita reumatologica	Al bisogno per problemi intercorrenti e conseguente follow-up



Visita epatologica (infezioni da virus epatitici, epatopatia cronica, cirrosi, carcinoma epatocellulare)	Almeno 1 volta all'anno Al bisogno per problemi intercorrenti e conseguente follow-up Mensile durante la terapia antivirale e ogni 3 mesi nell'anno post-trattamento
Visita infettivologica (infezione da HIV)	Ogni 3-6 mesi Al bisogno per problemi intercorrenti e conseguente follow-up
Visita urologica	Al bisogno per problemi intercorrenti e conseguente follow-up
Visita chirurgica	Prima dell'intervento e durante periodo post-operatorio
Visita otorinolaringoiatrica	Al bisogno per problemi intercorrenti e conseguente follow-up
Visita odontoiatrica	Almeno 1 volta all'anno Al bisogno per problemi intercorrenti e conseguente follow-up
Visita psicologica	1 volta all'anno Al bisogno per problemi intercorrenti e conseguente follow-up
Visita ginecologica (portatrici di emofilia)	Al bisogno per problemi intercorrenti e durante la gravidanza
Consulenza genetica	Alla diagnosi A scopo procreativo Al bisogno per problemi intercorrenti e conseguente follow-up

SVILUPPO DI DATASET MINIMO DI DATI

Dati anamnestici e di base
Anamnesi familiare e personale Episodi emorragici (sede, gravità e frequenza) Precedenti trattamenti emostatici Artropatia cronica (sede e progressione) Presenza di inibitore (attuale o pregresso) Infezioni post-trasfusionali e relative complicanze Altre comorbidità
Dati legati al singolo controllo clinico
Adesione alla terapia Frequenza emorragica Fabbisogno terapeutico Aggiornamento terapie Farmacosorveglianza Valutazione di insorgenza/progressione di complicanze e/o handicap (inibitore, artropatia, epatopatia, altre comorbidità)

ELENCO INDICATORI DI PROCESSO E DI ESITO

Frequenza emorragica
Fabbisogno terapeutico
Score articolare (clinico, radiologico e/o RMN)
Presenza/grado di invalidità
Presenza/gravità delle comorbidità (epatopatia cronica, cirrosi, tumore epatico, manifestazioni cliniche AIDS correlate)
Mortalità e causa di morte



7. Ulteriori informazioni

CRR o Ambulatori dedicati specifici per la patologia presenti nelle Aziende

Il **Centro di Riferimento Regionale per le Coagulopatie congenite** ha sede presso la AOU Careggi ed ha un suo proprio laboratorio che esegue in esclusiva una batteria di esami, non solo per i pazienti della AOU Careggi, ma anche per i pazienti esterni e per altri ospedali toscani.

Link: https://www.aou-careggi.toscana.it/internet/index.php?option=com_content&view=article&id=109&Itemid=212&lang=it

Le patologie oggetto del presente PDTA rientrano nella rete coordinata dal
CCMR MALATTIE EMATOLOGICHE - AOU Careggi – Ematologia (DD n. 23494 del 25/11/2022)



8. Algoritmo

