

L'INIBITORE IN EMOFILIA: QUALITA' DELLA VITA, ASPETTI SOCIALI E CLINICI

BARI – 14/11/2015 – Enrico Mazza

- ✓ **MASSIMO MORFINI (Firenze)**
LE LINEE GUIDE AICE SULL'INIBITORE (Firenze)

Il primo a parlare è stato Massimo Morfini, ex-presidente di AICE, che ha esposto le linee guida AICE sull'inibitore, andando ad indicare come l'approccio terapeutico al paziente con inibitore richieda delle componenti specialistiche e che questi devono essere seguiti dal Centro Emofilia, che l'obiettivo primario è sicuramente l'eradicazione dell'inibitore.

In pazienti in cui la concentrazione di inibitore è molto alta (ALTO TITOLO), l'unica possibilità di trattamento degli episodi emorragici è data dall'uso di agenti bypassanti (FEIBA e NOVOSEVEN in primis).

Inibitore che può comportarsi in maniera diversa nel tempo:

1. Livello alto tutta la vita ◊ concentrazione che rimane costante per tutta la vita del paziente
2. Livello alto che scende ◊ concentrazione che parte molto alta, ma che scende dopo un certo periodo di tempo
3. Immunotolleranza ◊ se questa procedura medica ha effetto, il livello di inibitore si abbassa in maniera notevole fino quasi ad azzerarsi
4. Inibitore "passeggeri" ◊ inibitori che passano spontaneamente

- **STUDIO PRO-FEIBA**

Ha mostrato un'evidente riduzione nell'incidenza dei sanguinamenti

- **STUDIO PROOF**

Questo studio ha mostrato come in pazienti che avevano fino a 30 sanguinamenti all'anno, si sia riusciti a ridurre il numero in maniera molto significativa (pur non arrivando alla riduzione totale)

- **PROGETTO SIPPETT**

Progetto volto a capire come la diversa tipologia di farmaco possa avere un ruolo nell'incidenza dell'inibitore.

Per quanto riguarda i farmaci ricombinanti vi è una maggiore incidenza (28% dei casi) rispetto ai farmaci plasmaderivati (15% dei casi)

PARERE MEDICI AICE

- **Scelta prodotto:**

- a) 80% dei medici ◊ pensa che la sicurezza virale in un farmaco sia di fondamentale importanza
- b) 20% dei medici ◊ pensa che l'immunogenicità in un farmaco sia di fondamentale importanza

- **Immunotolleranza (IT) iniziata nell'adulto**

- a) 70% dei medici ◊ Reputa non necessario iniziare l'immunotolleranza in pazienti adulti con inibitore (a fronte anche di una ragione prettamente economica: ca. 4 milioni di euro/anno contro 1 milione di euro/anno per effettuare questa procedura in un bambino)
- b) 30% dei medici ◊ Ritiene possibile affrontare l'immunotolleranza anche nei soggetti adulti

- E' stata riscontrata una maggiore incidenza nella frequenza di inibitore dei farmaci di 2° generazione: l'ipotesi più plausibile è che le cellule con cui si producono questi farmaci provochino dei processi che portano alla costituzione di un dimero di galattosio, riconosciuto come estraneo dal corpo. Questo prodotto non viene formato dai farmaci di terza generazione

✓ **MARIA ELISA MANCUSO (Milano)**
IMMUNOTOLLERANZA E ACCESSO VENOSO

La dott.ssa Mancuso ha sottolineato come sia di fondamentale importanza, soprattutto per quanto riguarda l'età pediatrica, dove vi sono vene piccole e in soggetti che si ribellano.

In caso in cui l'accesso venoso sia difficile da praticare le alternative valide sono:

- **CVC** (catetere venoso centrale) ◇ è un tubicino morbido, vuoto all'interno, in silicone. Viene inserito in anestesia locale avvertendo un leggero fastidio. La procedura è ambulatoriale e viene eseguita dall'anestesista. Il catetere può essere utilizzato subito dopo l'installazione e può essere inserito completamente sotto la cute all'altezza della clavicola (Port-a-cath), ma ciò che deve essere considerato è che sono corpi estranei e che perciò sono soggetti a complicazioni:
 - a. Infezioni
 - b. Chiusura (sotto forma di trombo)
- **FAV** (fistola artero-venosa) ◇ è un accesso vascolare permanente ed interno ed è costituito da un'anastomosi chirurgica tra un'arteria ed una vena. Nel caso dei pazienti emofilici si tratta di un intervento di microchirurgia. E' molto stabile, ma l'esperienza del Centro Emofilia di Milano (che ha effettuato ca.90 FAV), ha portato alla decisione di chiudere in ogni caso le fistole dopo 5 anni per prevenire eventuali problemi a livello cardiaco.

IMMUNOTOLLERANZA

Consiste in infusioni regolari (quotidiane) a lungo termine (ca. 1 anno).

Successo:

- 60/80% in emofilia A
- 30/40% in emofilia B (vi sono limitazioni dovute alle possibili complicanze)

Uno studio che ha comparato due metodi di approccio all'immunotolleranza diversi nella dose di farmaco introdotto, ha dimostrato come sia più efficace utilizzare una quantità di farmaco elevata quotidianamente (tempo di risoluzione dell'inibitore: 10 mesi), piuttosto che una bassa dose (50 UI/kg) tre volte alla settimana (tempo di risoluzione dell'inibitore: 16 mesi, con il triplo degli ematriti contati).

In caso di fallimento dell'IT:

- Aumentare fino al massimo della dose/regime più intenso

- Passare ad un prodotto di classe diversa (solitamente si preferisce partire dal farmaco che ha causato l'IT)

IMMUNOSOPPRESSIONE

- Non come terapia di prima linea
- Si azzerano le resistenze del corpo

✓ **GIANCARLO CASTAMAN (Firenze)**

IL TRATTAMENTO DELL'INIBITORE NELL'EMOFILIA B

Per l'emofilia B il discorso è sicuramente più complesso: nonostante l'incidenza minore (5% contro il 30% dell'emofilia A), l'inibitore è molto forte e difficile da combattere; non si sa con certezza quale sia il fattore scatenante, ma si ipotizza sia dovuto al fatto che la proteina del Fattore IX, circa sei volte più piccola della proteina del Fattore VIII, possa diffondersi nello spazio extravascolare contribuendo ad una ipersensibilità che porta a reazioni immunologiche di grande portata (l'immunotolleranza in soggetti con Emofilia B può avere come conseguenza anche lo shock anafilattico).

Sono state riscontrate più di 2.100 mutazioni del gene del fattore IX: esse sono state descritte in tutte le regioni del gene; nella maggioranza dei casi si tratta di mutazioni puntiformi, spesso (2/3) di tipo missense (dove viene modificato il modo di vedere la proteina), ma sono le mutazioni più gravi (ovvero quelle con delezione di intere parti di gene) che portano allo sviluppo dell'inibitore.

- Sono stati effettuati degli studi utilizzando protocolli con infusioni molto lente di poche unità di FIX (50-60UI/kg) che hanno dato risultati molto positivi sulla maggior parte dei soggetti; in 3 soggetti si è dovuto sospendere il protocollo per la formazione di reazioni allergiche molto forti.

✓ **GIUSEPPE MALCANGI (Bari)**

LA GESTIONE DEL PAZIENTE ADULTO CON INIBITORE

Si è sottolineato in questa parte di convegno l'importanza della prevenzione e di come il trattamento dell'episodio emorragico sia difficile in soggetti adulti con inibitore, dato che possono essere utilizzati solo agenti bypassanti come aCCP e rFVIIa (efficaci, ma non sempre equivalenti).

Qualche anno fa veniva utilizzato il FVIII porcino (che portava a diversi effetti collaterali come le allergie); ora è stato prodotto il primo FVIII porcino ricombinante che, dai primi studi, sembrerebbe non portare a nessuna reazione allergica.

Adulti con inibitore

Pro

- Basso titolo dell'inibitore
- In genere accesso venoso non problematico
- Danno articolare inveterato, spesso grave

Contro

- Inibitore di lunga durata
- Resistenze psicologiche e percezione di prognosi sfavorevole
- Costi elevati

- ✓ **LUIGI PIERO SOLIMENO (Milano), CLARISSA BRUNO (Bari), LUIGI AMBROSO (Milano), EDOARDO DE GUIO (Milano)**

LA GESTIONE DELLE PROBLEMATICHE MUSCOLO-SCHELETRICHE NEL PAZIENTE EMOFILICO CON INIBITORE: DIBATTITO CON I PAZIENTI

Un importante spunto di riflessione è stato il dibattito tenuto dal dott. Solimeno, ortopedico del Centro Emofilia di Milano, che ha posto domande all'intera platea, coinvolgendo pazienti e mamme, per capire i vari aspetti e le varie sfaccettature della gestione di emartri ed ematomi nella vita quotidiana.

Ci si è focalizzati soprattutto sulla fisioterapia e su come essa sia importante nella vita di un emofilico, soprattutto per prevenire il peggioramento delle varie articolazioni.

Sinovite: trattamento

Ruolo del fisioterapista:
Trattamento post-op

- Ghiaccio
- Bendaggi compressivi, aiuto al riassorbimento
- Taping neurofuzionale
- Recupero del movimento graduale
- Aumento della tolleranza agli esercizi
- Recupero coordinazione, equilibrio e propriocettività
- Prevenzione alla formazione di compensi posturali
- Ripresa delle attività
- Home training



(PATHOLOGY OF SYNOVIA- John X. O'Connell, MB, FRCPC)
(MANAGEMENT OF CHRONIC SYNOVITIS IN PATIENTS WITH HEMOPHILIA: WITH SPECIAL REFERENCE TO DEVELOPING COUNTRIES-
Kanjaksho Ghosh, Kijjalia Ghosh)

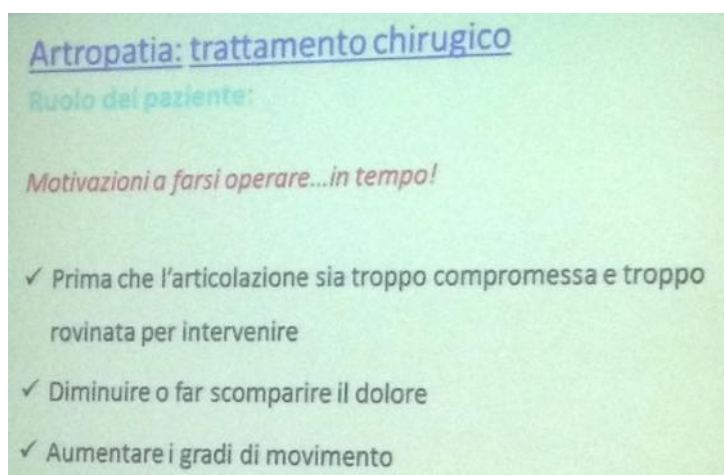
Edoardo De Guio (16 anni), ha affermato come la fisioterapia in un emofilico (con inibitore o no) sia da praticare settimanalmente perché rinforza le articolazioni prevenendo i traumi.

Un altro aspetto è sicuramente quello del trattamento chirurgico:

Il dott. Solimeno ha osservato che ci sono diversi aspetti che un emofilico prende in considerazione per decidere se procedere ad un intervento, ma queste sono talvolta inesatte e possono portare a ritardi nel trattamento e, dunque, ad un possibile peggioramento ulteriore dell'articolazione colpita.

MOTIVAZIONI CHE POSSONO RITARDARE L'INTERVENTO:

- Disinformazione
- Paura di sanguinare
- Paura del dolore
- Paura di entrare in sala operatoria
- Paura delle complicanze (es. infezioni)
- Incognita del post-op, dubbi sull'esito
- In caso di intervento di protesi, durata della suddetta
- Motivazioni a "non fare"
- "Se puoi.. aspetta"



CONCLUSIONI E OSSERVAZIONI

Ammetto che prima di questo convegno sapevo davvero poco sull'inibitore (solo le basi su cosa è e come si cura), ma ci sono tanti parametri da prendere in considerazione e, questo, mi ha arricchito molto.

Sono contento che, finalmente, si sia capito quanto la comunità emofilica abbia bisogno di questi incontri per parlare, scambiarsi opinioni e informazioni e che FedEmo abbia deciso di aggiungere sul sito il video integrale di tutti i relatori, così che tutti possano venirne a conoscenza.

Grazie per l'opportunità,
Enrico Mazza