

Nuove sfide nel trattamento globale del bambino e adulto con emofilia. Padova 21-22 Settembre 2018

Sessione 1) Trattamento del bambino con emofilia

_ Profilassi nell'emofilia A tra farmaci tradizionali e nuovi farmaci: come scegliere

Il dottor Molinari apre il suo intervento con una ricerca fatta su un campione di pazienti interrogati sulla possibilità di uno switch ad un nuovo fattore e quali caratteristiche dovrebbe avere quest'ultimo per essere preso in considerazione e ne emerge che per la maggior parte degli interrogati la prima caratteristica che deve avere è l'emivita molto più lunga per poter così allungare l'intervallo tra le infusioni di almeno 1,5/2 volte. Altre caratteristiche sono la maggior sicurezza durante i viaggi e quindi il fatto di poterlo trasportare senza doverlo per forza tenere in frigo e la miglior efficacia in caso di infortuni. Si è poi passati agli aspetti clinici da tenere in considerazione prima di proporre uno switch ad un nuovo prodotto come il tipo di molecola utilizzata, la sicurezza, i risultati dei trial, la comparabilità dei risultati e la facile misurabilità. Quest'ultimo fattore è molto importante in quanto non tutti i laboratori sono attrezzati del macchinario idoneo e inoltre metodi di controllo diversi possono dare risultati diversi; altri fattori da considerare sono lo stile di vita del paziente e il fatto che lo stesso fattore ha emivita diversa in pazienti diversi. Una volta eseguito lo switch è importantissimo il follow-up e quindi eseguire una curva farmacocinetica per controllare quanto il nuovo fattore dura realmente, da ripetere a distanza di alcuni mesi in quanto è necessario un certo periodo di tempo prima di arrivare a regime e tenere controllata l'insorgenza di eventuali inibitori. In conclusione si può dire che i nuovi farmaci rappresentano un passo avanti e sono molto sicuri usati in profilassi.

_ Il bambino con inibitore: il management di oggi e le novità di domani

Il dottor Coppola spiega come nei soggetti con insorgenza di inibitore ci siano due tipi di approccio:

Se si presenta un inibitore ad alto titolo si ricorre all'immunotolleranza (ITI)

Se si presenta un inibitore a basso titolo si ricorre a frequenti infusioni di fattore per cercare che il corpo non riconosca il fattore come un nemico. Entrambi questi metodi però presentano notevoli costi e soprattutto una difficile gestione da parte dell'ospedale e del paziente in quanto occorre eseguire numerose infusioni e controlli per tutto il tempo della terapia. In tutti quei pazienti nei quali queste due terapie non diano gli effetti desiderati in tempi brevi o in caso di problemi di accesso venoso sono nati dei trial clinici con l'utilizzo di agenti bypassanti (Emicizumab solo per HA, punture sottocute 1v/sett) con la quale iniziare una profilassi in modo da proteggere il paziente dalle emorragie e migliorare la prognosi in attesa delle condizioni ottimali per poi riprendere con l'ITI. In conclusione, ribadendo il fatto che l'eradicazione dell'inibitore resta l'obiettivo fondamentale per ripristinare la terapia più sicura per il paziente, si può dire che la disponibilità di diversi approcci/farmaci consente una ulteriore personalizzazione della terapia tenendo conto delle diverse caratteristiche dei pazienti.

_Emofilia B come l'emofilia A? Come trattare il paziente con HB

La dottoressa Pieri mostra diversi studi che mettono in evidenza molte differenze tra i due tipi di emofilia prima fra tutte che nei pazienti con HB i sintomi emorragici gravi sono notevolmente minori rispetto ai pazienti HA. Questo, unito al fatto che l'emivita del fattore IX è notevolmente maggiore rispetto al fattore VIII porta ad un consumo di fattore nell'HA maggiore del 20% rispetto all'HB e un ricorso alla chirurgia ortopedica minore del 30% nell'HB rispetto che all'HA.

Inoltre l'insorgere di inibitori nell'HB è di molto inferiore rispetto all'HA ma per contro quando essi si presentano nell'HB sono più pericolosi con frequenti reazioni allergiche. Infine anche le nuove tipologie di fattori per l'HB risultano avere un'emivita molto più lunga (3-5 volte) permettendo infusioni a 7/14gg. Infine ha parlato dell'utilizzo dei nuovi farmaci sui PUP (pazienti mai trattati) dicendo che ci sono diversi studi in corso ma ad oggi non ci sono abbastanza dati per consigliarne l'utilizzo al di fuori dei trial controllati. Per valutare uno switch ad oggi è meglio aspettare almeno 100/150 infusioni e comunque è sempre necessario tenere controllati i dosaggi di inibitori e la farmacocinetica.

_Uno sguardo al prossimo futuro: la terapia genica

Nonostante siano stati fatti notevoli passi avanti, ad oggi non si può ancora parlare di terapia genica come cura per l'emofilia ma piuttosto di una soluzione a lungo termine in quanto con un'unica somministrazione si è arrivati a mantenere valori di fattore in circolo attorno al 5% per un paio di anni. Resta il problema che passato questo tempo occorre una nuova somministrazione ma non sarà possibile utilizzare lo stesso vettore in quanto il sistema immunitario lo riconoscerebbe e lo renderebbe inefficace. Il dottor Simioni spiega che attualmente la ricerca sta studiando nuovi tipi di vettori per cercare di allungare la durata e l'efficacia degli stessi per mantenere coperture più alte. Una recentissima scoperta: un ragazzo non emofilico viene portato al PS dell'Ospedale di Padova per una trombosi, non capendone il motivo si procede ad esecuzione di analisi approfondite da cui si scopre che il suo gene per la produzione di fattore IX funziona troppo; successivamente hanno studiato la sua mutazione e il gene, sembra che siano riusciti a sintetizzare quest'ultimo e grazie a questo è iniziato uno studio sui cani emofilici da cui i primissimi risultati sono strabilianti: con una somministrazione il dosaggio del fattore dopo un picco quasi dell'80% si è stabilizzato attorno al 50%. In conclusione ad oggi la terapia genica non è la soluzione ma siamo sulla strada giusta.

Sessione 2) Criticità e sostegno nella gestione di un bambino con emofilia

_Criticità nella diagnosi in urgenza e nell'accesso al pronto soccorso

La dottoressa Giordano apre il suo intervento parlando dell'ABC del triage per un paziente con emofilia:

Assegnare un codice di triage superiore

Bisogna infondere il fattore carente il prima possibile

Consultare il parere del paziente o i suoi caregivers

Vengono riprese le linee guida contenute nella pubblicazione SAFE FACTOR in cui si ribadisce la necessità di infondere il fattore mancante, nei casi di emorragia o anche solo nel caso di sospetta emorragia, prima di qualsiasi altro esame diagnostico; il paziente dovrebbe

sempre avere con sé il documento che attesta la sua patologia, alcune dosi del fattore per il primo intervento ed eventualmente istruire il personale del PS (qualora non conoscesse il farmaco o la patologia stessa) della necessità di utilizzare il farmaco.

Non meno importante è evitare quanto più possibile le iniezioni intramuscolari, evitare l'artrocentesi di routine nella diagnosi di emartri e evitare la somministrazione di FANS; inoltre viene specificato che il centro emofilia di riferimento andrà SEMPRE contattato nei seguenti casi: il paziente è portatore di inibitore, il paziente non sa riferire la diagnosi, se non si conosce il concentrato utilizzato e per qualsiasi altro dubbio sulla diagnosi e/o terapia del paziente. Infine viene riproposto il progetto del Bracciale Sa.Me.Da. L.I.F.E. che garantisce l'identificazione della persona da parte del personale sanitario e l'accesso ai suoi dati tramite computer, smartphone o tablet, anche sul luogo dell'incidente e in assenza di rete, indicando subito il tipo di patologia, le tempistiche necessarie e come meglio comportarsi per le operazioni di primo soccorso. La sua utilità, in alcuni casi vitali, è evidente quando si è costretti a rivolgersi a strutture e clinici che non hanno competenze riguardo le malattie rare o quando si è all'estero.

_Vaccinazioni del bambino emofilico

Il dottor Cesaro introduce l'argomento vaccini andando ad analizzare i principali dubbi espressi dalle famiglie dei pazienti: la possibilità di ematomi in seguito alla vaccinazione soprattutto per quanto riguarda i vaccini intramuscolari, il rischio di induzione di inibitore, i rischi maggiori se inibitore già presente spiegando che osservando alcune semplici indicazioni questi rischi vengono quasi ad annullarsi. Queste indicazioni sono: Infondere il fattore poco prima della somministrazione del vaccino, preferire quando possibile la via sottocutanea, applicare ghiaccio nella zona della somministrazione per almeno 5/10 minuti, usare un ago il più piccolo possibile. Per quanto riguarda la comparsa di inibitori gli studi clinici dimostrano che non c'è correlazione. Vengono poi presentate delle slide riguardo i pazienti emofilici che presentano altre problematiche quali ad esempio l'immunodepressione, l'HIV..... e per ogni categoria sono state stilate delle linee da seguire, ma per queste è sempre meglio consultare il parere del proprio medico.

_Lo sport nel bambino con emofilia

La dottoressa Biasoli inizia il suo intervento spiegando che lo sport è essenziale nella vita del bambino per lo sviluppo armonico di fisico e mente e per la socializzazione e inoltre aiuta a crescere e a superare i propri limiti in quanto è una sfida verso se stessi e gli altri. Viene poi specificata la durata che dovrebbe avere l'attività fisica in base all'età: Bambini 5/17 anni almeno 60 min/die per 3v/sett; Adulti 18/64anni almeno 150 min/sett; Anziani 65+anni almeno 150 min/sett con particolare attenzione agli esercizi per mantenere e migliorare l'equilibrio. Essenziale nella pratica di uno sport è un allenamento specifico costante con un allenatore preparato sulla patologia del paziente (si consiglia un colloquio con il medico del paziente o un esperto), un'adeguata preparazione fisica e ricordarsi che non tutti i soggetti possono svolgere lo stesso sport. A questo proposito viene introdotto il progetto Fedemo Sport con l'obiettivo di produrre delle linee guida sull'attività sportiva per pazienti con MEC attraverso un gruppo di lavoro composto da rappresentanti dei pazienti, rappresentanti dei medici (ematologi, ortopedici, fisioterapisti...), rappresentanti della federazione medici sportivi italiani e rappresentanti CONI per stilare per ogni sport il grado di rischio, le dovute precauzioni e se necessario delle restrizioni.

_Sostenere la famiglia per sostenere il bambino dottoressa Mazzini (Psicologa)

_Il ruolo delle associazioni locali sig. Mozzato

I due interventi hanno espresso concetti molto simili.

La dottoressa Mazzini spiega l'importanza della corretta comunicazione della diagnosi per cercare di rassicurare la famiglia ma allo stesso tempo far comprendere i problemi correlati e le strategie/accorgimenti da adottare per ridurre al minimo il rischio di infortuni o traumi. E' essenziale che la famiglia non si isoli e quindi le associazioni locali giocano un ruolo fondamentale. Riuscire a mettersi in contatto con la famiglia e organizzare un incontro è molto importante per aiutarla a comprendere dal lato pratico la malattia e per darle supporto al fine di superare lo sconforto, portando esempi di vita quotidiani .

Sessione 3) Complicanze in emofilia: l'artropatia emofilica

_Gli interventi ortopedici

L'artropatia emofilica è la principale causa invalidante per i pazienti emofilici in quanto ematriti ripetuti consumano la cartilagine e questo causa limitazioni funzionali, dolore, deformità articolare e porta a dei riflessi psicologici negativi. Il dottor Berizzi ribadisce il concetto che è fondamentale iniziare e mantenere un regime di profilassi sin dalla giovane età per ridurre al minimo il numero di ematriti. Nel caso di ematrito occorre subito eseguire degli accertamenti per vedere il livello del danno e valutare la terapia migliore. Nel caso di problemi articolari gravi aspettare potrebbe portare a rigidità articolare o a consumare l'osso che poi potrebbe non essere più in grado di ospitare una protesi. Ad oggi grazie ad una chirurgia di precisione si riesce ad ottenere ottimi risultati con le protesi, senza eccessiva perdita ematica grazie ai nuovi concentrati e alla calibrazione della profilassi durante e dopo l'intervento.

_Esperienze cliniche chirurgiche con nuovi farmaci e in pazienti con inibitore

Negli anni '90 quasi tutta la popolazione emofilica aveva problemi articolari. Il dottor Solimeno spiega come oggi la percentuale di pazienti con ematriti e problemi articolari stia diminuendo e questo soprattutto in seguito all'introduzione della profilassi che una volta non si faceva e anche grazie ai nuovi prodotti in commercio. I fattori IX long-acting risultano eccellenti perchè si riducono notevolmente il numero delle infusioni e si mantengono più alti livelli di fattore con minor uso di farmaco. I fattori VIII long-acting stanno avendo discreti risultati ma non sono ancora rivoluzionari come per l'FIX. Nei pazienti con inibitore sono aperti trial con somministrazione di Emicizumab più fattore VII attivato e i risultati ad oggi sono molto incoraggianti. Si consiglia prima di andare dall'ortopedico di avere più esami possibili: RX, TAC, RMN ed ecografia in quanto ogni esame può rivelare particolari essenziali. (I casi clinici non li riporto in quanto troppo specifici)

_Il trattamento riabilitativo ideale nel paziente emofilico

Il dottor Passeri spiega che lo scopo da raggiungere è riottenere forza e mobilità dell'arto interessato. Questo si ottiene grazie ad un lavoro in team: fisiatra, fisioterapista, ortopedico, ematologo, geriatra ed infermiere che dovrebbero essere informati in merito alla malattia per ridurre al minimo traumi e complicazioni. Risulta indispensabile prima di sottoporsi ad una sessione riabilitativa avere buoni livelli di fattore quindi è necessaria l'infusione un paio di ore

prima o nel caso di utilizzo di fattori long-acting capire i livelli di fattore residuo e quindi con l'aiuto dell'ematologo tarare la profilassi. Importante durante la riabilitazione è essere graduati, tener conto delle altre articolazioni, tener conto dell'età e cercar di capire la soglia del dolore di ogni paziente. Altro punto fondamentale è ridurre al minimo i bendaggi e le immobilizzazioni che potrebbe provocare aderenze difficilmente trattabili e anzi risulta essenziale iniziare la riabilitazione il prima possibile. Una volta finita la riabilitazione è fondamentale fare attività fisica, da decidere con i vari specialisti, in quanto muscoli forti riducono il rischio di ematridi e proteggono le ossa e le cartilagini.

_Il ruolo dell'ecografia: il programma HEAD US

La dottoressa Pasca spiega i vantaggi dell'utilizzo dell'ecografia per monitorare lo stato delle articolazioni in quanto è un esame facile da eseguire, precoce nel mostrare segnali di allarme, può rivelare versamenti articolari e proliferazione sinoviale cronica che spesso non vengono rilevate all'esame obiettivo soprattutto nei bambini che hanno articolazioni iperlasse, e infine mostra le anomalie cartilaginee e i danni ossei subcondrali che solitamente hanno sintomi tardivi. Inoltre altri vantaggi da non dimenticare sono la possibilità di ripetere l'esame più volte senza particolari conseguenze, il basso costo dell'esame e la facilità di integrazione con gli altri esami. Viene poi introdotto il programma HEAD US, un nuovo tipo di ecografo ad ultrasuoni attualmente in sperimentazione a Padova che offre ulteriori vantaggi tra cui il diverso protocollo di scansione per le varie articolazioni bersaglio, facilità di lettura anche per i non radiologi, facilmente applicabile e ripetibile, sufficienti informazioni per la valutazione anticipata di eventuali artropatie e velocità di esecuzione.

Sessione 4) Complicanze in emofilia: le comorbidity

_Il paziente anziano con emofilia

Come già detto con l'arrivo dei nuovi farmaci e con il miglioramento dei trattamenti nelle diverse discipline, anche l'età media dei pazienti emofilici si sta allungando e si è avvicinata molto all'età media della popolazione sana. Questo porta ad avere pazienti che oltre agli acciacchi dovuti ad ematridi e ad operazioni, si aggiungono i problemi dell'età. Vengono quindi messi a confronto con dei grafici le patologie più diffuse con l'aumentare dell'età e la diversa incidenza che hanno nella popolazione emofilica e non. Ne emerge che gli emofilici sono più soggetti ad ipertensione, epatiti, deficit muscolo-scheletrici e sono meno colpiti da problemi cardiovascolari, da ipercolesterolemia e si è visto che sono notevolmente meno frequenti i casi di sviluppo di carcinomi. Si è visto che con l'aumentare dell'età sarebbe consigliato aumentare i livelli di fattore in circolo.

_Come gli studi clinici possono modificare il trattamento dell'emofilia

La dottoressa Santagostino evidenzia come con i nuovi farmaci a disposizione si possano eseguire un minor numero di infusioni e allo stesso tempo ottenere un trough-level migliore e quindi maggior protezione. Risulta necessario tarare la terapia in base allo stile di vita del paziente per poter permettergli una vita il più normale possibile. Il paziente deve sottoporsi a visite di controllo e monitoraggio dello stato delle articolazioni periodiche, e non andare dal medico solo in caso di problemi. Con l'introduzione in commercio di nuovi farmaci occorre rivedere le linee guida per l'utilizzo degli stessi. In definitiva è proprio grazie agli studi clinici

che si stanno facendo passi avanti. Vengono infine riportati i dati di uno studio inglese in corso con una terapia genica per HB con livelli stabili di fattore maggiori al 30%.

Relazione a cura di Alessio Bonomo.