

***I presidi terapeutici per il trattamento  
delle sindromi emofiliche***

**Angiola Rocino**

**Centro Emofilia e Trombosi  
Ospedale San Giovanni Bosco  
Napoli - Italy**

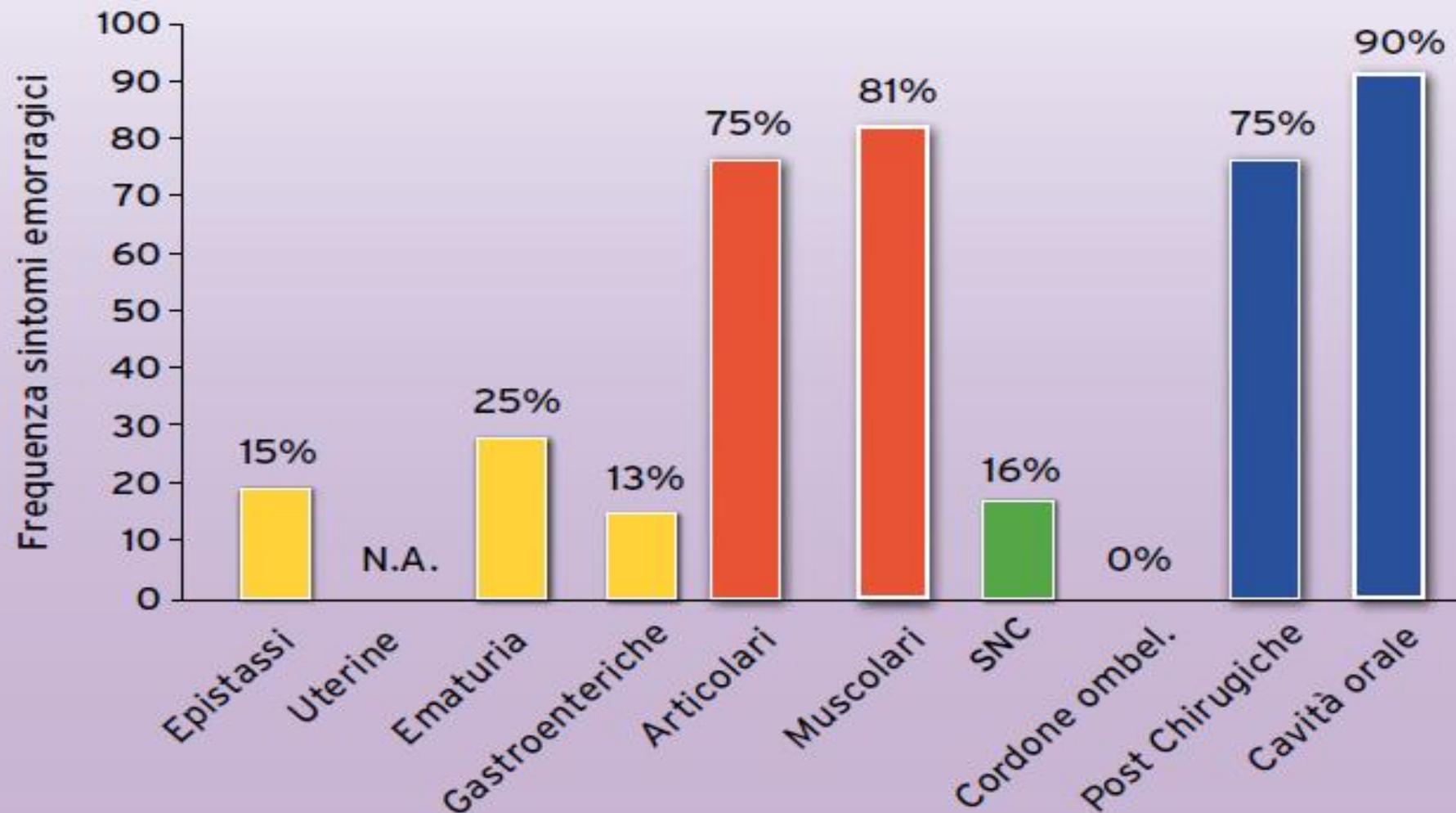
*Firenze, 26 settembre 2016*

# Classificazione clinica dell'emofilia

Severità	Livello di FVIII/IX	Caratteristiche cliniche
Grave	< 1%	Emorragie spontanee dalla prima infanzia; frequenti ematridi spontanei e altri episodi emorragici che richiedono un trattamento sostitutivo
Moderata	1-5%	Emorragie secondarie a traumi o a chirurgia; occasionali ematridi spontanei
Lieve	>5% <40%	Emorragie secondarie a traumi o a chirurgia; rari gli ematridi spontanei

*White GC et al. Thromb Haemost 2001; 85: 560.*

# Manifestazioni cliniche dell'emofilia



# ***Gestione del paziente emofilico, oggi***

**Cardine fondamentale è la terapia sostitutiva mediante trattamento a domanda o in regime di profilassi e l'utilizzo di concentrati del fattore carente (FVIII / FIX) a derivazione da plasma umano (pd-FVIII / pd-FIX) o, più modernamente, prodotti da DNA-ricombinante (rFVIII / rFIX)**

**Trattamento degli episodi emorragici ben standardizzato**

**Le modalità di trattamento adottate dai Centri Emofilia sono guidate da Raccomandazioni evidence-based.**

**A meno che non gestito da clinici non esperti, non comporta particolari rischi di non responsività, in assenza di inibitore, posto che i pazienti siano adeguatamente addestrati e esibiscano una ottimale/buona aderenza al trattamento prescritto/consigliato (dose e intervallo di somministrazione ottimali).**

# ***Cardini della gestione degli episodi emorragici acuti: trattamento tempestivo***

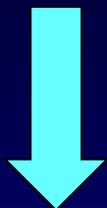
***Informazione/educazione/addestramento del paziente correttamente informato affinché sia in grado di:***

- Riconoscere gli episodi emorragici e giudicarne l'entità
- **grave (potenzialmente a rischio di vita o disabilità), moderato, lieve**
- Gestire la terapia sostitutiva
- Comprendere l'importanza di attenersi alle prescrizioni  
(dosi e intervalli di somministrazione)

**Valutare la risposta al trattamento sostitutivo**

**Giudicare quando contattare il Centro Emofilia e/o recarsi al PS**

***Emofilico ?***

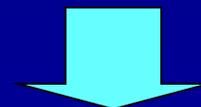


**← Emergency**

**GUIDELINES FOR EMERGENCY  
MANAGEMENT OF HEMOPHILIA  
AND VON WILLEBRAND DISEASE**

**FactorFirst**

***Fidatevi di ciò che dice il paziente***



***Chiamate il Centro Emofilia***

## GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF HEMOPHILIA

2<sup>nd</sup> edition

*Haemophilia 2014; 20: e128-35*



ASSOCIAZIONE ITALIANA  
DEI CENTRI EMOFILIA

**Principi di trattamento  
ed aggiornamento  
delle raccomandazioni per  
la terapia sostitutiva delle  
malattie emorragiche congenite**

[www.aiceonline.org](http://www.aiceonline.org)

### **Principles of treatment and update of recommendations for the management of haemophilia and congenital bleeding disorders in Italy**

Angiola Rocino<sup>1</sup>, Antonio Coppola<sup>2</sup>, Massimo Franchini<sup>3</sup>, Giancarlo Castaman<sup>4,5</sup>, Cristina Santoro<sup>6</sup>, Ezio Zanon<sup>7</sup>, Elena Santagostino<sup>8</sup>, Massimo Morfini<sup>9</sup> on behalf of the Italian Association of Haemophilia Centres (AICE) Working Party (see appendix 1)

*Blood Transfusion 2014 ; 12: 575-98*

# Gestione del paziente emofilico, oggi



ASSOCIAZIONE ITALIANA  
DEI CENTRI EMOFILIA

Principi di trattamento  
ed aggiornamento  
delle raccomandazioni per  
la terapia sostitutiva delle  
malattie emorragiche congenite

Condizione clinica	Emofilia A Dose FVIII* (UI/Kg)	Emofilia B Dose FIX* (UI/Kg)	Durata del trattamento** (giorni)
Ematoma o ematoma di lieve o media gravità	20 – 30	40 – 50	1 – 2
Ematoma muscolare grave (ileopsoas o muscoli profondi, compressione cascolo-nervosa) • Trattamento iniziale • Mantenimento	40 – 50 20 – 30	60 – 80 30 – 60	1 – 2 5 – 7
Emorragia cerebrale/spinale Emorragia gastro-intestinale Emorragie del collo-faringe^ • Trattamento iniziale • Mantenimento	50 – 100 20 – 30	50 – 100 20 – 40	1 – 7 8 – 21
Emorragia renale	20 – 30	30 – 40	5 – 7
Trauma accidentale di media gravità • Trauma cranico	30 – 50 50 – 100	40 – 60 50 – 100	2 – 5
Chirurgia maggiore^	50 – 100	50 – 100	7 – 15
Chirurgia minore^oo	30 – 40	50 – 80	1 – 5

\* Sia nel trattamento di episodi emorragici che per la gestione degli interventi chirurgici, è sempre indicato un attento monitoraggio della risposta clinica individuale e dei livelli minimi circolanti di FVIII prima della successiva infusione. Il dosaggio dei livelli plasmatici di FVIII dopo infusione di concentrato è spesso necessario al fine di verificare che siano effettivamente raggiunti i livelli attesi in rapporto alla dose somministrata (recupero *in vivo* entro i limiti attesi).

\*\* La durata del trattamento va comunque valutata in relazione all'andamento clinico e fino a completa risoluzione dell'emorragia.

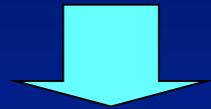
^ Emorragie con rischio di compressione delle vie aeree.

o Dosaggio da somministrare prima dell'intervento. La copertura emostatica successiva all'intervento chirurgico viene mantenuta per 7-15 giorni con dosaggi di FVIII o FIX tali da assicurare livelli plasmatici superiori a 40-50%.

oo Dosaggio da somministrare prima dell'intervento. La copertura emostatica successiva all'intervento chirurgico viene mantenuta per 1-5 giorni a seconda del tipo di procedura, con dosaggi di FVIII/FIX tali da assicurare livelli plasmatici superiori a 40-50%.

# Gestione del paziente emofilico, oggi

**Tutti i concentrati di FVIII / FIX sono altamente efficaci e consentono di gestire efficacemente gli episodi emorragici acuti: 80-90% vengono controllati già con una singola infusione.**



La non responsività alle dosi raccomandate deve sempre indurre il sospetto di non aderenza del paziente al trattamento prescritto o il sospetto di comparsa dell'inibitore.

## Come valutare l'efficacia terapeutica ?

Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH

V. S. BLANCHETTE,\* N. S. KEY,† L. R. LJUNG,‡ M. J. MANCO-JOHNSON,§ H. M. VAN DEN BERG¶ and A. SRIVASTAVA,\*\* FOR THE SUBCOMMITTEE ON FACTOR VIII, FACTOR IX AND RARE COAGULATION DISORDERS

*J Thromb Haemost* 2014;12:1935-9

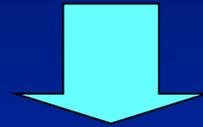
# Valutazione efficacia terapeutica

Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH

*J Thromb Haemost 2014;12:1935-9*

V. S. BLANCHETTE,\* N. S. KEY,† L. R. LJUNG,‡ M. J. MANCO-JOHNSON,§ H. M. VAN DEN BERG¶ and A. SRIVASTAVA,\*\* FOR THE SUBCOMMITTEE ON FACTOR VIII, FACTOR IX AND RARE COAGULATION DISORDERS

**Emartro**



Excellent	Complete pain relief within 8 h and/or complete resolution of signs of bleeding after the initial injection and not requiring any further replacement therapy for relief of persistent symptoms and signs in the same joint within 72 h
Good	Significant pain relief and/or improvement in signs of bleeding within approximately 8 h after a single injection, but requiring more than one dose of replacement therapy within 72 h for complete resolution
Moderate	Modest pain relief and/or improvement in signs of bleeding within approximately 8 h after the initial injection and requiring more than one injection within 72 h but without complete resolution
None	No or minimal improvement, or condition worsens, within approximately 8 h after the initial injection

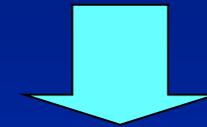
# Valutazione efficacia terapeutica

Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH

*J Thromb Haemost 2014;12:1935-9*

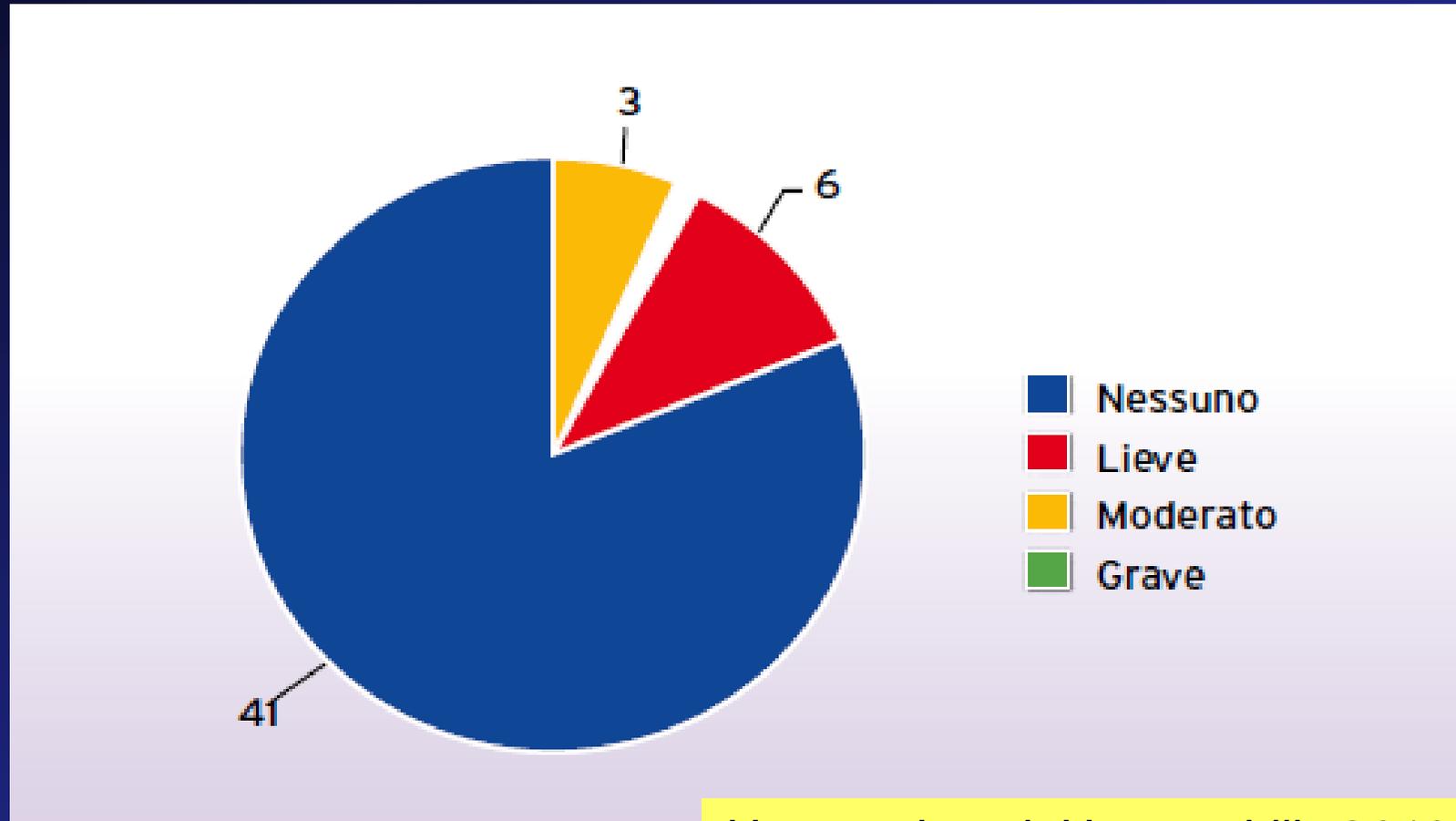
V. S. BLANCHETTE,\* N. S. KEY,† L. R. LJUNG,‡ M. J. MANCO-JOHNSON,§ H. M. VAN DEN BERG¶ and A. SRIVASTAVA,\*\* FOR THE SUBCOMMITTEE ON FACTOR VIII, FACTOR IX AND RARE COAGULATION DISORDERS

## Interventi chirurgici



Excellent	Intraoperative and postoperative blood loss similar (within 10%) to the non-hemophilic patient with no extra (unplanned) doses of FVIII/FIX/‘bypassing agents’ needed and blood component transfusions are similar to the non-hemophilic patient
Good	Intraoperative and/or postoperative blood loss slightly increased over expectation for the non-hemophilic patient (between 10 and 25% of expected), but the difference is judged by the involved surgeon/anesthetist/relevant healthcare professional to be clinically insignificant as evidenced by no extra (unplanned) doses of FVIII/FIX/‘bypassing agents’ needed and blood component transfusions are similar to the non-hemophilic patient
Fair	Intraoperative and/or postoperative blood loss increased over expectation (25–50%) for the non-hemophilic patient and additional treatment is needed such as extra (unplanned) doses of FVIII/FIX/‘bypassing agents’ or increased blood component use (within two-fold) of the anticipated transfusion requirement
Poor	Significant intraoperative and/or postoperative blood loss that is substantially increased over expectation (> 50%) for the non-hemophilic patient, requires intervention, and is not explained by a surgical/medical issue other than hemophilia, unexpected hypotension or unexpected transfer to an Intensive Care Unit due to bleeding or substantially increased blood component use (> 2 fold) of the anticipated transfusion requirement

**Sanguinamento (grado di severità) post-estrazione dentaria in 50 pazienti trattati con esclusivo uso di antifibrinolitico (acido tranexamico 5% per collutorio).**

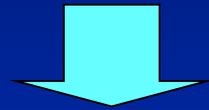


*Hewson I et al; Haemophilia 2010; 17: e185–8.*

# **Acido tranexamico**

**Aminoacido sintetico derivato della lisina, è un agente antifibrinolitico che legandosi competitivamente al plasminogeno ne blocca, reversibilmente, il sito di legame con la fibrina e l'attivazione in plasmina.**

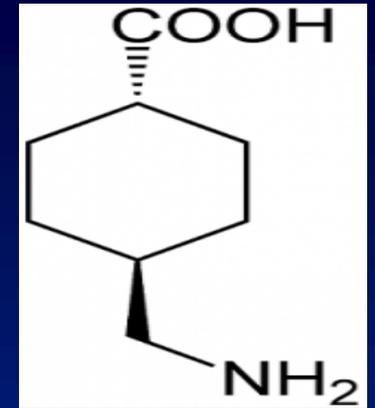
**E' in grado di passare negli spazi extravascolari ed accumularsi nei tessuti;**



**è particolarmente efficace nelle condizioni emorragiche caratterizzate da iperfibrinolisi locale o in presenza di alte concentrazioni di attivatori del plasminogeno come avviene nelle mucose;**

**È particolarmente utile nel trattamento di gengivorragie ed in preparazione ad interventi odontoiatrici e per il trattamento di tutte le emorragie mucose.**

# Acido tranexamico



## Dose raccomandata

uso endovenoso: 10 mg/kg x 3/die

via orale: la dose 25 mg/kg x 3/die

*Mannucci PM. N Engl J Med 1998; 339: 245-53.*

Collutorio: 10 mL di una soluzione al 5% per 2 min x 4/die per 4-7 giorni).

*Sindet-Pedersen S et al. J Oral Maxillofac Surg 1986;44: 703-7.*

## Controindicazioni

Pazienti con malattia tromboembolica

## Precauzioni d'uso

Sconsigliata l'associazione con PCC o aPCC.

Può essere impiegato in associazione al rFVIIa.

Non è registrato per l'uso in bambini di età <1 anno.

# Acido tranexamico e aPCC

Recenti esperienze ne riportano un uso efficace e sicuro in pazienti emofilici con inibitori trattati con aPCC nel trattamento di episodi emorragici e in occasione di interventi chirurgici.



Combined treatment with APCC (FEIBA<sup>®</sup>) and tranexamic acid in patients with haemophilia A with inhibitors and in patients with acquired haemophilia A – a two-centre experience

*Haemophilia 2012;18:544-9.*

M. HOLMSTRÖM,\* H. T. T. TRAN† and P. A. HOLME‡

Should anti-inhibitor coagulant complex and tranexamic acid be used concomitantly?

*Haemophilia 2015;21:709-14.*

L. A. VALENTINO\* and P. A. HOLME‡‡

\*Rush University, Chicago, IL, USA; †Research Institute of Internal Medicine of Hematology, Oslo University Hospital Rikshospitalet, Oslo, Norway

**Nessuna complicazione trombotica in 6 studi  
(23 pazienti)**

## *Prodotti per la riparazione tissutale*

Vengono utilizzati per favorire l'emostasi locale e la riparazione dei tessuti.

La colla di fibrina è il prodotto più lungamente utilizzato per il quale sono disponibili maggiori dati di sicurezza ed efficacia.

Sono disponibili, in Italia, diversi prodotti che contengono fibrinogeno, trombina e altri fattori della coagulazione (FXIII).

Alcuni rientrano nelle categorie ATC B02BC (emostatici locali) o B02BC30 (associazioni di emostatici locali) e sono registrati in classe C; altri sono registrati in classe H.

## *Prodotti per la riparazione tissutale*

Sono utili per la gestione di episodi emorragici superficiali e profondi, come coadiuvanti dell'emostasi e laddove il trattamento sostitutivo non è utile o sufficientemente efficace.

*Blood Transfusion 2014 ;12:575-98*

La loro efficacia in corso di trattamenti odontoiatrici e altri interventi chirurgici in pazienti emofilici e con altre MEC è ampiamente dimostrata da numerose esperienze segnalate in letteratura.

*Martinowitz U, Schulman S. Thromb Haemost 1995; 74:486-92.*

# La gestione del dolore

Bambini	I. Paracetamolo II. Paracetamolo + oppioide blando III. Oppioidi (solo in ambiente ospedaliero)
Adulti in assenza di comorbidità	I. Paracetamolo II. Paracetamolo + oppioide blando o metamizolo III. Tramadolo o oppioide
Adulti con disfunzione epatica	In corso di terapia con paracetamolo o metamizolo la funzionalità epatica deve essere attentamente monitorata  Le dosi massime devono essere ridotte in accordo alle linee guida di prescrizione del farmaco
Adulti con malattia cardiovascolare o a rischio di malattia cardiovascolare	Evitare l'uso di FANS a lungo termine  Considerare la co-prescrizione di un PPI

*Raccomandazioni del EHTSB group.*

# Gestione del paziente emofilico, oggi



ASSOCIAZIONE ITALIANA  
DEI CENTRI EMOFILIA

Principi di trattamento  
ed aggiornamento  
delle raccomandazioni per  
la terapia sostitutiva delle  
malattie emorragiche congenite

Condizione clinica	Emofilia A Dose FVIII* (UI/Kg)	Emofilia B Dose FIX* (UI/Kg)	Durata del trattamento** (giorni)
Ematoma o ematoma di lieve o media gravità	20 – 30	40 – 50	1 – 2
Ematoma muscolare grave (ileopsoas o muscoli profondi, compressione cascolo-nervosa) • Trattamento iniziale • Mantenimento	40 – 50 20 – 30	60 – 80 30 – 60	1 – 2 5 – 7
Emorragia cerebrale/spinale Emorragia gastro-intestinale Emorragie del collo-faringe^ • Trattamento iniziale • Mantenimento	50 – 100 20 – 30	50 – 100 20 – 40	1 – 7 8 – 21
Emorragia renale	20 – 30	30 – 40	5 – 7
Trauma accidentale di media gravità • Trauma cranico	30 – 50 50 – 100	40 – 60 50 – 100	2 – 5
Chirurgia maggiore^	50 – 100	50 – 100	7 – 15
Chirurgia minore^oo	30 – 40	50 – 80	1 – 5

\* Sia nel trattamento di episodi emorragici che per la gestione degli interventi chirurgici, è sempre indicato un attento monitoraggio della risposta clinica individuale e dei livelli minimi circolanti di FVIII prima della successiva infusione. Il dosaggio dei livelli plasmatici di FVIII dopo infusione di concentrato è spesso necessario al fine di verificare che siano effettivamente raggiunti i livelli attesi in rapporto alla dose somministrata (recupero *in vivo* entro i limiti attesi).

\*\* La durata del trattamento va comunque valutata in relazione all'andamento clinico e fino a completa risoluzione dell'emorragia.

^ Emorragie con rischio di compressione delle vie aeree.

o Dosaggio da somministrare prima dell'intervento. La copertura emostatica successiva all'intervento chirurgico viene mantenuta per 7-15 giorni con dosaggi di FVIII o FIX tali da assicurare livelli plasmatici superiori a 40-50%.

oo Dosaggio da somministrare prima dell'intervento. La copertura emostatica successiva all'intervento chirurgico viene mantenuta per 1-5 giorni a seconda del tipo di procedura, con dosaggi di FVIII/FIX tali da assicurare livelli plasmatici superiori a 40-50%.

# *Dosaggio secondo Farmacocinetica*

**“ The practice of calculating expected recovery and incorporating this figure into the calculations in order to obtain a percentage of expected should be discontinued...this type of analysis is typically based on results published more than 30 years ago using the early factor concentrates”**

Lee M, Morfini M, Schulman S, Ingerslev J.  
ISTH Website 21 March, 2001

## *In vivo* recovery of factor VIII and factor IX: intra- and interindividual variance in a clinical setting

S. BJÖRKMAN,\* † A. FOLKESSON\* † and E. BERNTORP ‡

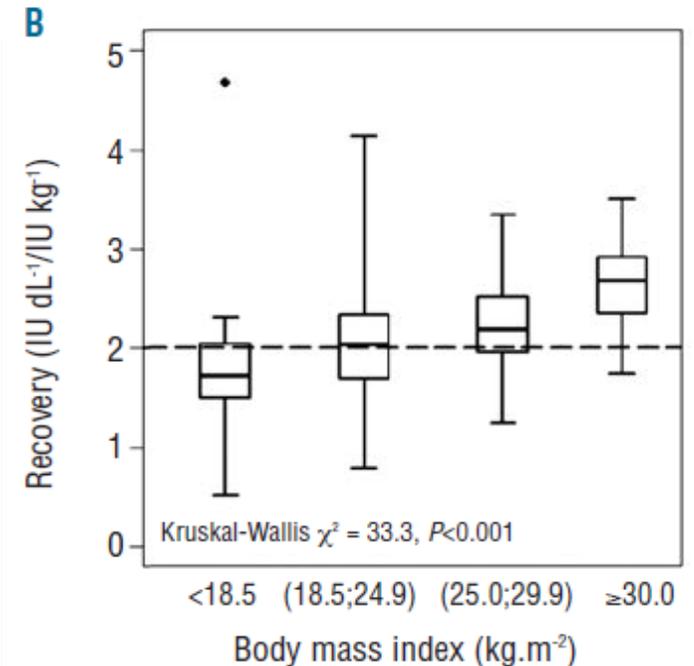
\*Hospital Pharmacy, Malmö University Hospital, Malmö, Sweden; †Department of Pharmaceutical Biosciences, Division of Pharmacokinetics and Drug Therapy, Uppsala University, Uppsala, Sweden; and ‡Department for Coagulation Disorders, Malmö University Hospital, Lund University, Malmö, Sweden

## Impact of being underweight or overweight on factor VIII dosing in hemophilia A patients

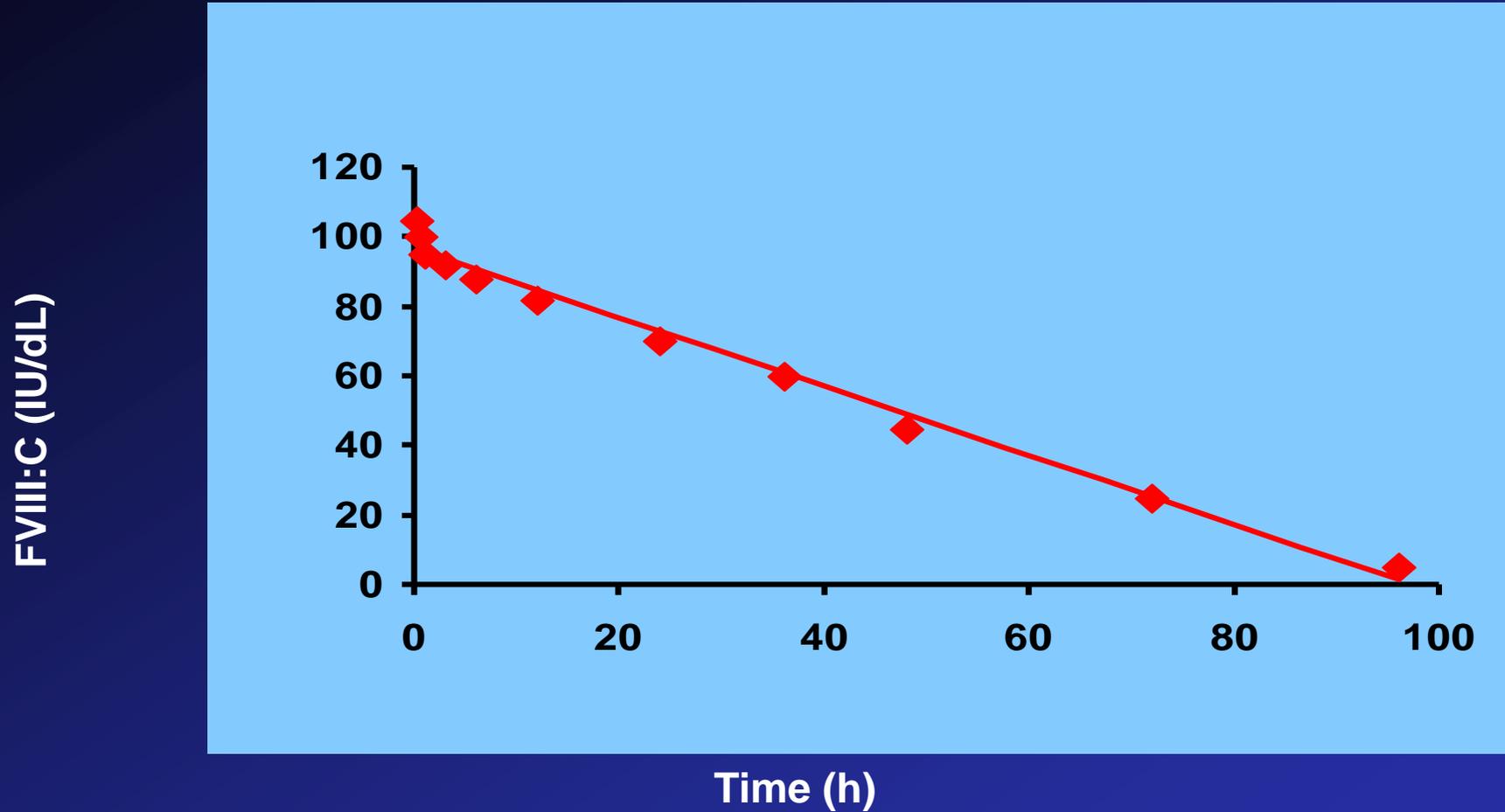
Haematologica 2013;98:1481-6

S everine Henrard,<sup>1,2</sup> Niko Speybroeck,<sup>1</sup> and Cedric Hermans<sup>2</sup>

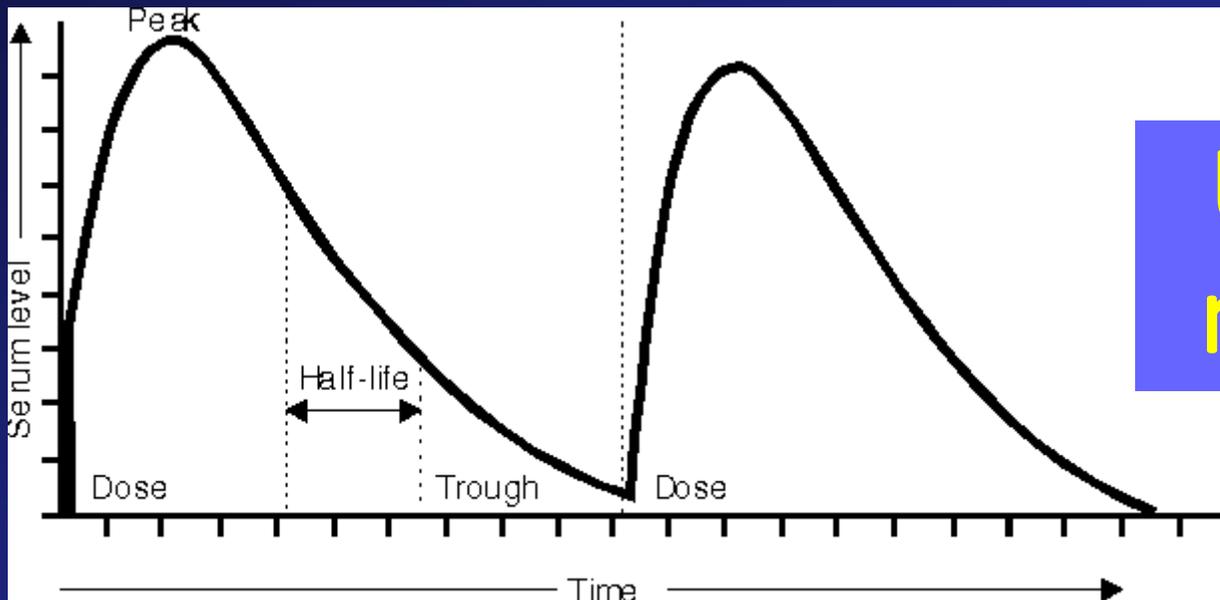
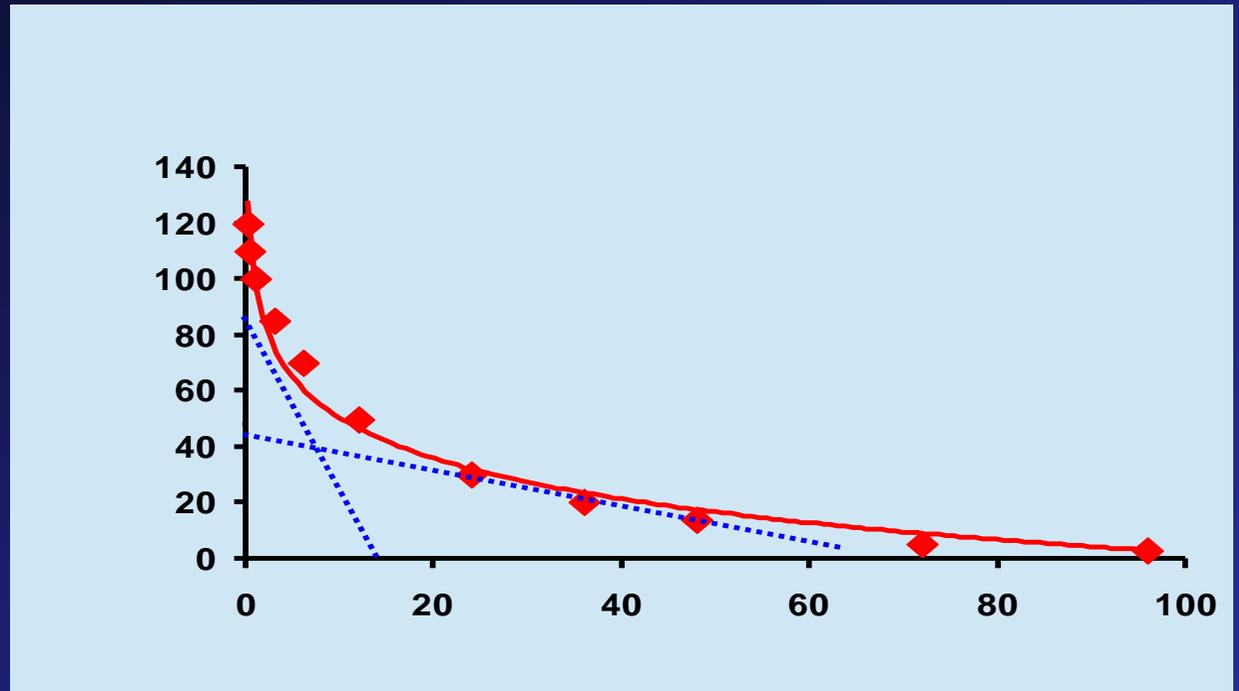
Using regression tree analysis, patients were separated into three groups on the basis of body mass index: below 20.3 kg/m<sup>2</sup>, between 20.3 and 29.5 kg/m<sup>2</sup>, and 29.6 kg/m<sup>2</sup> or more. Each group had a significantly different median factor VIII recovery ( $P < 0.001$ ): 1.60, 2.14, and 2.70, respectively.



# Decadimento monofasico (cinetica lineare)



# Decadimento bifasico

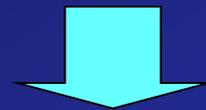


Uso della PK  
nella real life

# Which is the most important PK parameter to evaluate the efficacy of replacement therapy?

C<sub>max</sub> of loading dose for on-demand treatment and for prompt pain relief. Half-life, AUC and trough for maintenance therapy by repeated bolus administration or continuous infusion.

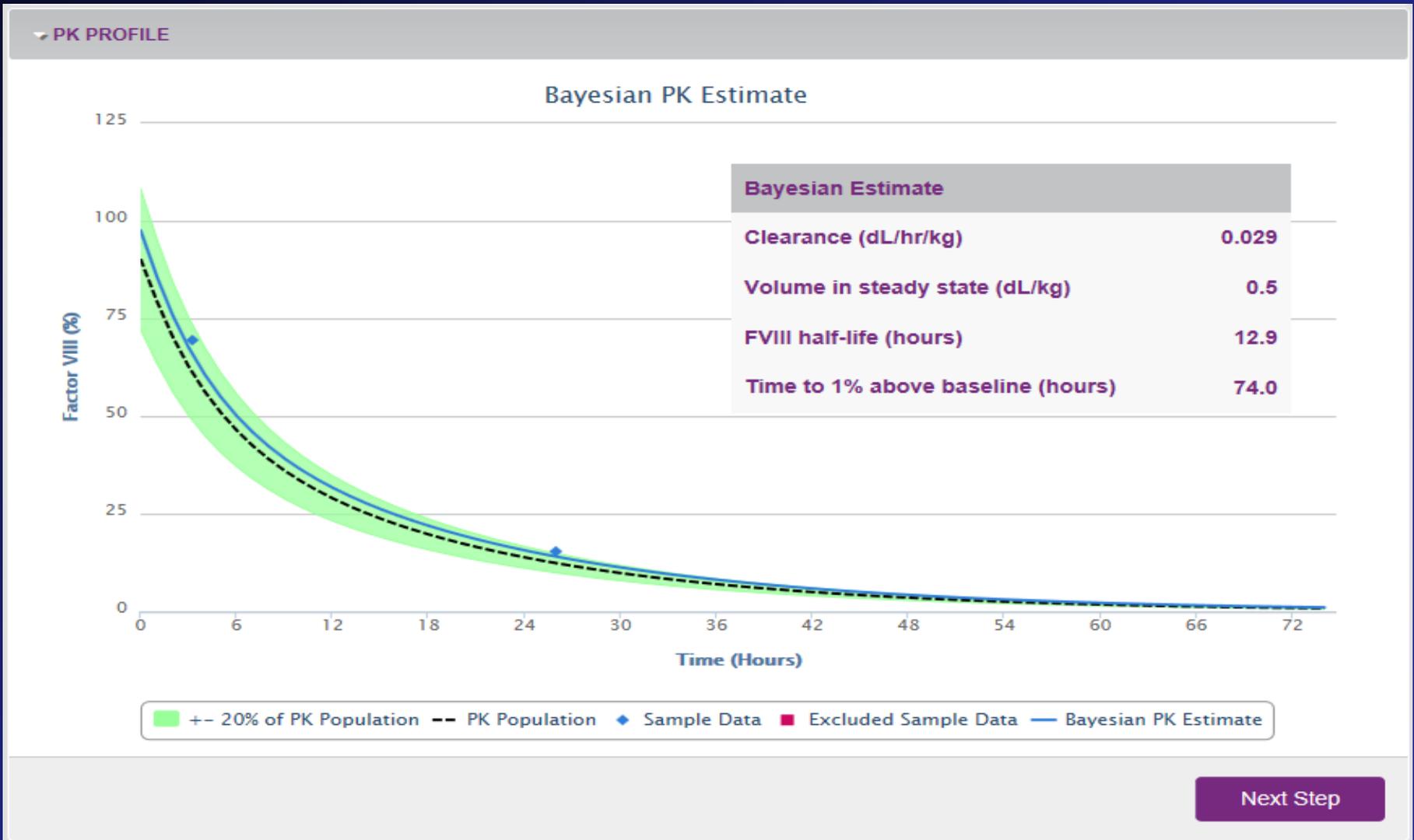
Which is the PK parameter that takes into account dose, half-life, AUC and trough expressing the total exposure of patient to the concentrate?



**Clearance, because it is the dose/AUC ratio**

# PK semplificata

FVIII:C (IU/dL)



▼ DOSAGE CALCULATION

Target Trough above baseline %

4

FVIII half-life (hours)

12.9

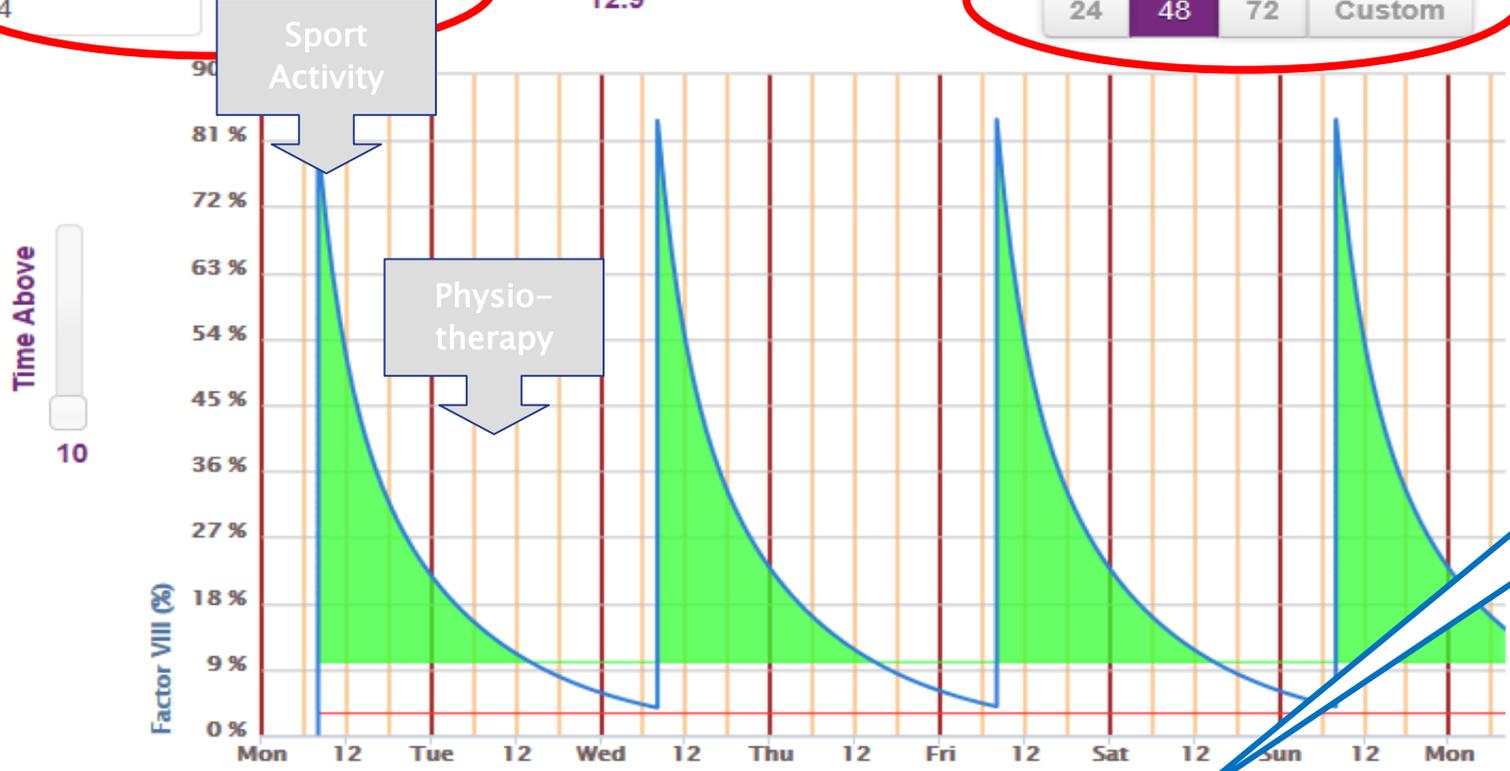
Dosing Interval (hours)

24

48

72

Custom



Sports on infusion days, Physiotherapy anytime

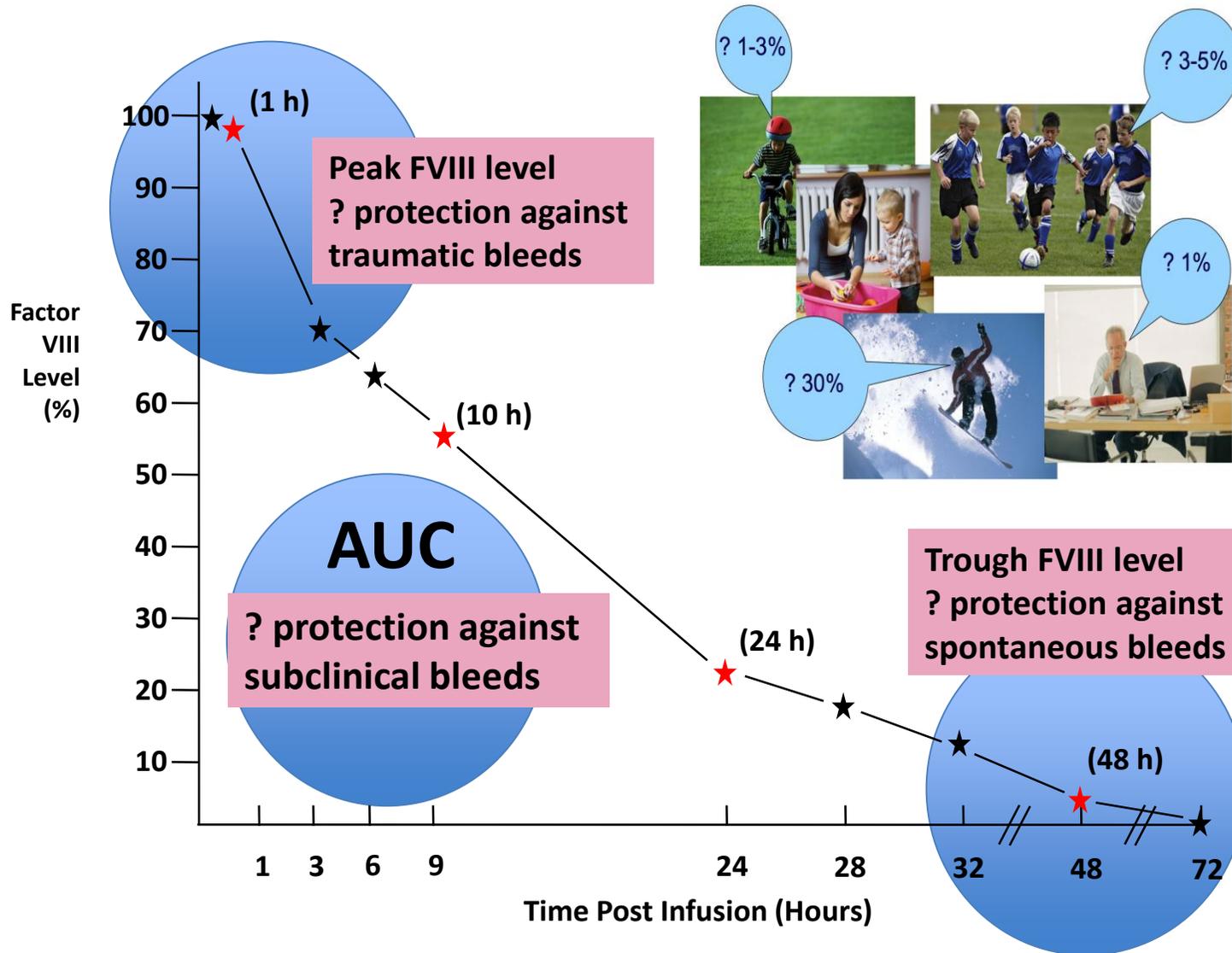
Trough 4%  
Peaks ~80%



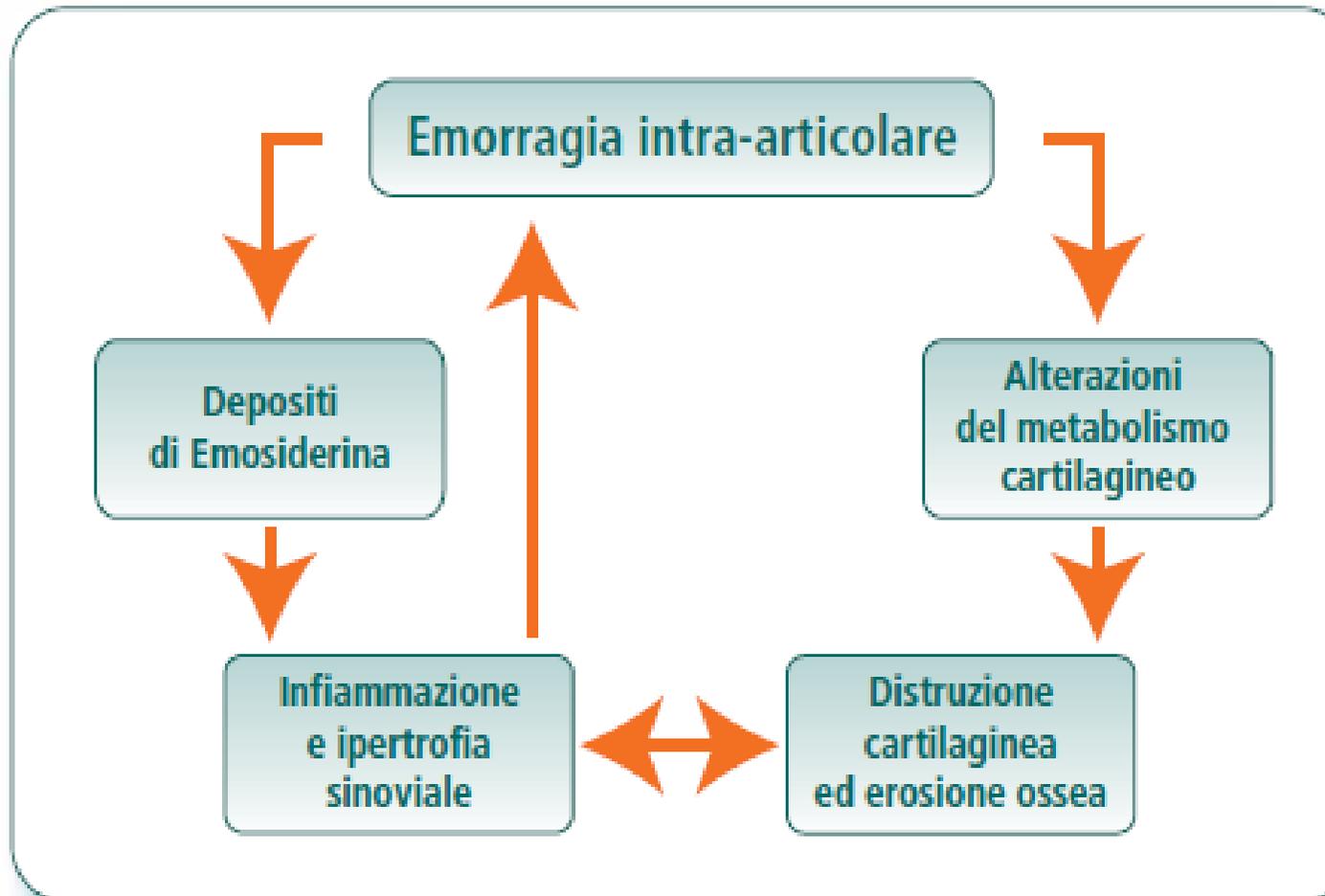
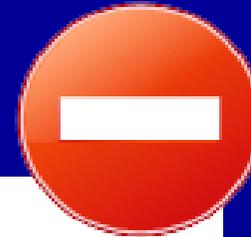
Weekly dose: 8750IU

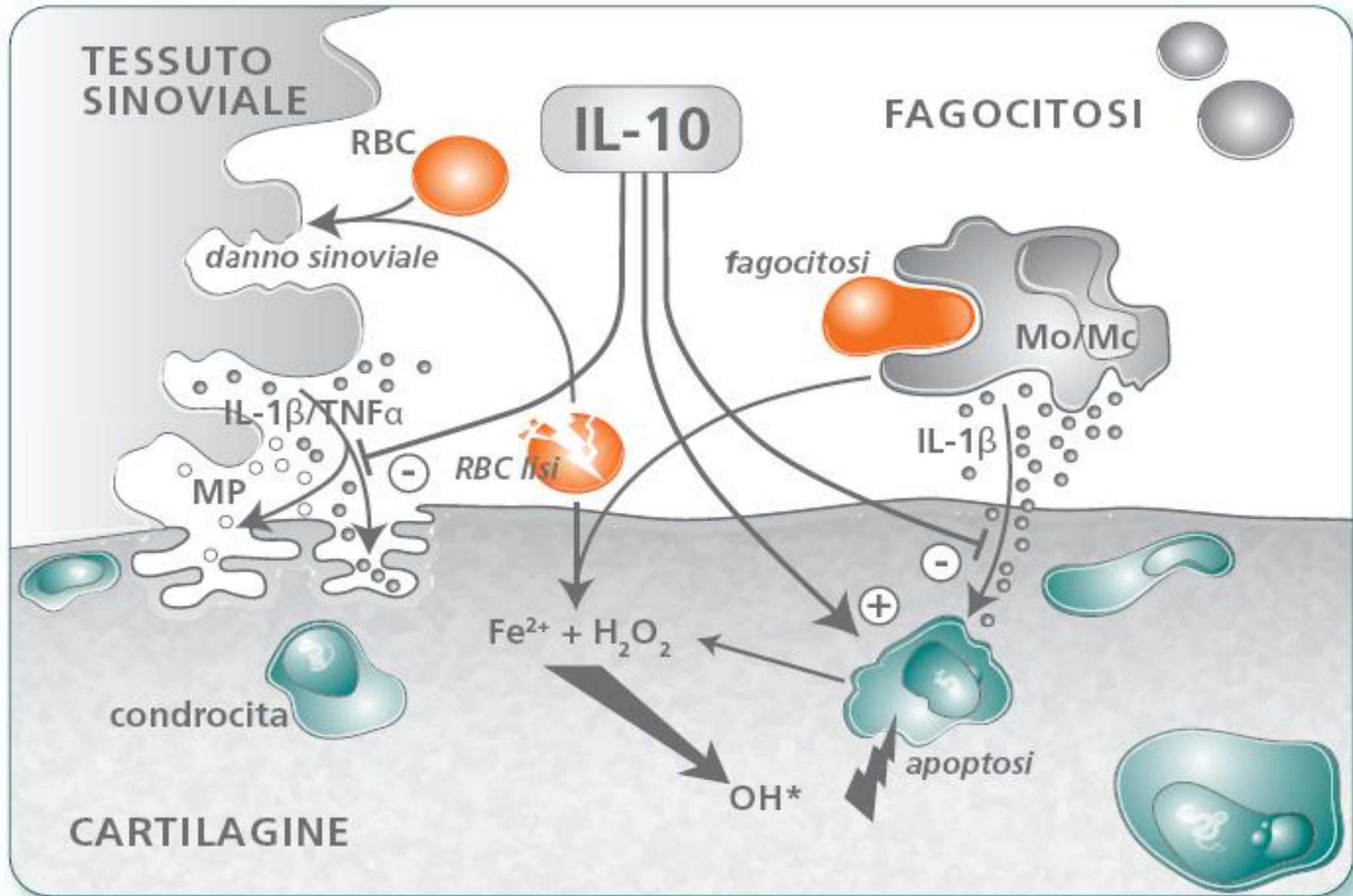
	Mon	Tue	Wed	Thu	Fri	Sat	Sun
Dose IU	2339 IU		2339 IU		2339 IU		2339 IU
Dose IU/kg	33.4 IU/kg		33.4 IU/kg		33.4 IU/kg		33.4 IU/kg
Time Above 10%	31 hours		31 hours		31 hours		N/A
Time Below 3%							

# Peaks vs Trough FVIII Levels



# La terapia a domanda non previene l'artropatia





# **PROFILASSI:** *risultati e potenzialità*



**Prevenzione/riduzione di tutte le emorragie**

**Stabilizzazione dell'artropatia cronica**

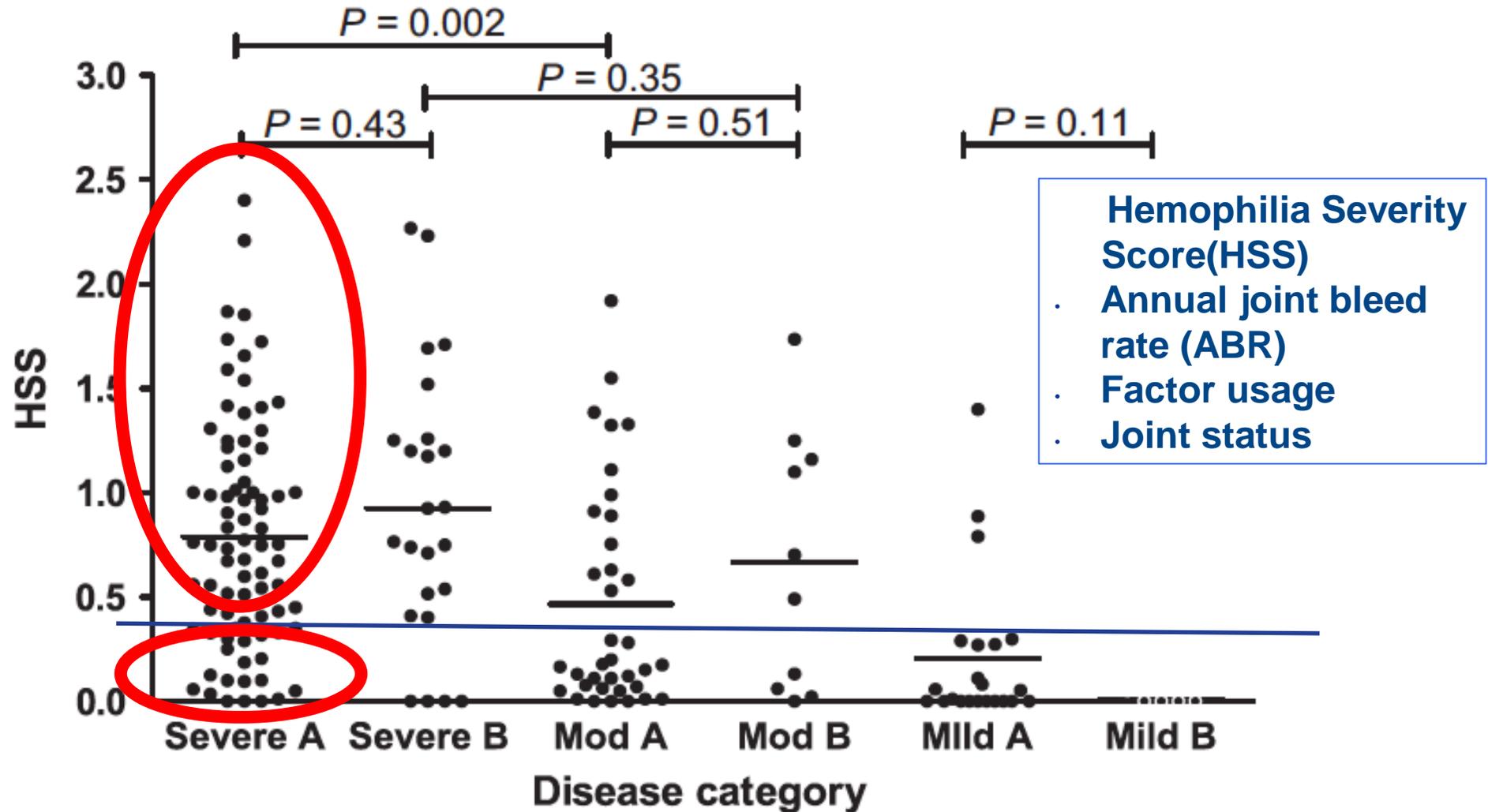
**Riduzione delle ospedalizzazioni**

**Riduzione delle giornate di lavoro perse**

**Maggiore produttività e attività sociale**

**Maggior supporto alla famiglia**

# Severità variabile → Approccio individualizzato



# La medicina di precisione applicata all'emofilia



# La medicina di precisione applicata all'emofilia

