

COLLECTIONS

Emofilia

Casi clinici

Esperienze cliniche sull'impiego di rAHF-PFM

*La personalizzazione della terapia
con myPKFiT*

VOLUME 2



COLLECTIONS

**Esperienze cliniche
sull'impiego di rAHF-PFM**

*La personalizzazione della terapia
con myPKFiT*

VOLUME 2

COLLECTIONS

Esperienze cliniche sull'impiego di rAHF-PFM

La personalizzazione della terapia con myPKFiT

Anno XVI, n. 5, dicembre 2015

ISSN 2035 3812

ISBN 978 88 6756 189 6

Redazione

Elena Bernacchi

Massimo Chiesa

Claudio Oliveri

Produzione

Annalisa Pietrasanta



Springer Healthcare

Communications

Via Decembrio, 28
20137 Milano

www.springerhealthcare.it

© 2015 Springer Healthcare Italia S.r.l.

Collections. Registrazione del tribunale di Milano n. 371 del 21/05/1999

Direttore responsabile: Giuliana Gerardo

Finito di stampare nel mese di dicembre 2015 da Geca S.r.l. (San Giuliano Milanese - MI)

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte di Springer Healthcare Italia. Springer Healthcare Italia è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata della quale non si sia riusciti a ottenere l'autorizzazione alla riproduzione.

Nota di Springer Healthcare Italia: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, Springer Healthcare Italia non sarà ritenuta responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

La presente pubblicazione non è una pubblicazione *peer reviewed*. Tutte le opinioni espresse nella presente pubblicazione rispecchiano quelle degli Autori e non necessariamente quelle di Springer Healthcare Italia.

L'eventuale uso dei nomi commerciali ha soltanto lo scopo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo. Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto fornito dalle Case Produttrici.

Questa pubblicazione è stata realizzata grazie al contributo di *Baxalta Italy S.r.l.*

BXTCON6627

Esperienze cliniche sull'impiego di rAHF-PFM

La personalizzazione della terapia con myPKFiT

Indice

Utilizzo del device myPKFiT per migliorare l'aderenza alla profilassi	5
Laura Banov, Angelo Claudio Molinari <i>Centro Regionale di Riferimento per le Malattie Emorragiche, Istituto Giannina Gaslini, Genova</i>	
Profilassi in un giovane ribelle	10
Chiara Biasoli <i>Centro Emofilia, Ospedale Bufalini, Medicina Trasfusionale Azienda Romagna, Cesena</i>	
Valutazione della farmacocinetica in paziente con emofilia A grave già in profilassi con rAHF-PFM	15
Isabella Cantori <i>Centro Regionale di Riferimento per le Malattie Emorragiche Congenite e Trombofilia, Macerata</i>	
Misura dei parametri farmacocinetici in un caso di emofilia A grave con scadente risposta clinica alla profilassi con FVIII ricombinante	19
Raimondo De Cristofaro <i>Servizio Malattie Emorragiche e Trombotiche, Dipartimento di Scienze Mediche, Istituto di Medicina Interna e Geriatria, Facoltà di Medicina e Chirurgia "A. Gemelli", Università Cattolica S. Cuore, Roma</i>	
Terapia personalizzata con l'utilizzo del myPKFiT	25
Rita Lombardo, Gaetano Giuffrida <i>Centro di Riferimento Regionale per la Prevenzione, Diagnosi e Cura delle Malattie Rare della Coagulazione nel Bambino e nell'Adulto, Divisione Clinicizzata di Ematologia con Trapianto di Midollo Osseo, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Vittorio Emanuele, Presidio Ospedaliero Ferrarotto Alessi, Catania</i>	
Utilizzo dei dati di farmacocinetica per l'ottimizzazione della profilassi primaria	28
Maurizio Margaglione <i>Genetica Medica, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Foggia, Foggia</i>	
Profilassi personalizzata in un paziente con emofilia A grave e livelli plasmatici ridotti del fattore Von Willebrand	31
Renato Marino, Giuseppe Malcangi, Cosimo Pietro Ettore <i>Centro Emofilia e Trombosi, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Consorziale, Bari</i>	
Ottimizzazione della profilassi in un soggetto affetto da emofilia A grave che correrà alla maratona di New York	35
Paola Ranalli, Alfredo Dragani <i>Centro Emofilia, Pescara</i>	
Profilassi nell'emofilia A e il ruolo della farmacocinetica: un caso clinico	39
Rita Santoro <i>Centro Emofilia, Emostasi e Trombosi, Azienda Ospedaliera "Pugliese-Ciaccio", Catanzaro</i>	
Ottimizzazione della profilassi in un bambino con emofilia A grave in trattamento con rAHF-PFM mediante utilizzo del device myPKFiT	43
Ezio Zanon ¹ , Patrizia Pavei ² ¹ Centro Emofilia, Unità Coagulopatie, Azienda Ospedaliera, Padova ² Centro Multidisciplinare di Day Surgery, Azienda Ospedaliera, Padova	

Utilizzo del device myPKFiT per migliorare l'aderenza alla profilassi

Laura Banov, Angelo Claudio Molinari

Centro Regionale di Riferimento per le Malattie Emorragiche, Istituto Giannina Gaslini, Genova

Dati del paziente

Paziente di sesso maschile, 8 anni, residente a 83 km dal Centro.

Anamnesi patologica remota, prossima ed esame obiettivo

- Anamnesi familiare negativa per coagulopatie congenite.
- A 16 mesi diagnosi di emofilia A grave [Fattore VIII (FVIII:C) 0,7%] motivata dal riscontro di ematomi dopo iniezioni intramuscolari e tendenza a ecchimosi post-traumatiche di lunga durata; identificata delezione dell'esone 26.
- Prima infusione di rAHF-PFM [*Antihemophilic Factor (Recombinant), Plasma/Albumin Free Method*] alla dose di 30 UI/kg/die in unica dose a 20 mesi di vita, in seguito a un trauma al cavo orale. Avvio della profilassi primaria monosettimanale con infusioni di rAHF-PFM 30 UI/kg.
- Dopo 10 giorni di esposizione, emartro del gomito destro che non si risolve dopo trattamento intensivo con rAHF-PFM; emartro alla caviglia sinistra durante il trattamento.
- La ricerca e la titolazione di inibitore anti-FVIII ne confermano la presenza a basso titolo [3,6 UB (Unità Bethesda-Nijmegen)].
- Si avvia induzione dell'immunosoppressione (ITI) un mese dopo il riscontro dell'inibitore (2 UB), con rAHF-PFM a basso dosaggio (60 UI/kg/die), previo posizionamento di un catetere venoso centrale (CVC) tipo port eseguito con copertura con rAHF-PFM (dose neutralizzante + dosi incrementanti); dopo 8 mesi si riscontra assenza di inibitore con *in vivo recovery* (IVR) = 2. Sospesa l'ITI, si avvia profilassi con uno schema di infusioni di rAHF-PFM 25 UI/kg/die a giorni alterni.
- Dopo ripetute infezioni della tasca del port, il catetere viene rimosso e viene confezionata fistola arterovenosa (FAV) tramite anastomosi dell'arteria brachiale e della vena mediana basilica sinistre.
- Un anno dopo l'avvio della profilassi a 25 UI/kg, cioè 500 UI a giorni alterni, considerata l'IVR ai limiti minimi, la dose della profilassi viene adeguata al peso e au-

mentata a 30 UI/kg, cioè 750 UI a giorni alterni, che viene mantenuta nei 2 anni successivi, periodo in cui non vengono riferiti eventi emorragici.

- Nell'ultimo mese, quando la dose della profilassi, per l'aumento di peso, è pari a 22,7 UI/kg, viene segnalata dai genitori un'accentuazione delle manifestazioni emorragiche cutanee (ecchimosi post-traumatiche agli arti inferiori).
- Proponiamo quindi ai genitori di effettuare uno studio di farmacocinetica con il dosaggio consueto di profilassi utilizzando myPKFiT, il nuovo device ideato per i pazienti con emofilia A in terapia con rAHF-PFM.
- All'esame obiettivo il bambino si presenta in ottime condizioni, con ottimo sviluppo osteo-muscolare; il peso attuale è di 33 kg.

Esami di laboratorio e indagini strumentali

In accordo con i genitori, ai quali abbiamo spiegato e motivato la necessità di effettuare uno studio di farmacocinetica e illustrato i vantaggi del device myPKFiT, abbiamo eseguito prelievi di farmacocinetica al tempo 0 (48 h dall'ultima infusione), +1, +3, +25 ore dall'infusione di 22 UI/kg di rAHF-PFM.

Lo studio farmacocinetico è stato eseguito su plasma ottenuto da campioni raccolti da venipuntura estemporanea in sodio citrato al 3,2% in rapporto 1:10 con il sangue e centrifugati a 3000 G per 10 minuti. I campioni sono stati suddivisi in aliquote, congelati immediatamente a -80°C e conservati a tale temperatura fino all'esecuzione in unica seduta analitica dei dosaggi programmati.

Tutti i test sono stati eseguiti su strumento BCS XP con reagenti Patrintin, FVIII carente e FVIII cromogenico utilizzati secondo le istruzioni del produttore (Siemens Healthcare Diagnostics, Milano, Italia).

I risultati sono riportati nella *Tabella 1*.

Tabella 1. Dosaggi del FVIII, eseguiti in vari tempi con metodo "one stage" e metodo cromogenico dopo infusione di 22,7 UI/kg di rAHF-PFM

Tempo	FVIII % (metodo one stage)	FVIII % (metodo cromogenico)
Basale	0,25	0,25
+1h	39,3	38,7
+3h	34,9	33,2
+24h	7,6	5,8

Dopo aver inserito nel software i dati del paziente e i risultati dei dosaggi e aver generato i grafici, abbiamo presentato ai genitori i grafici del profilo PK (*Figura 1*) e il calcolo della posologia (*Figura 2*).

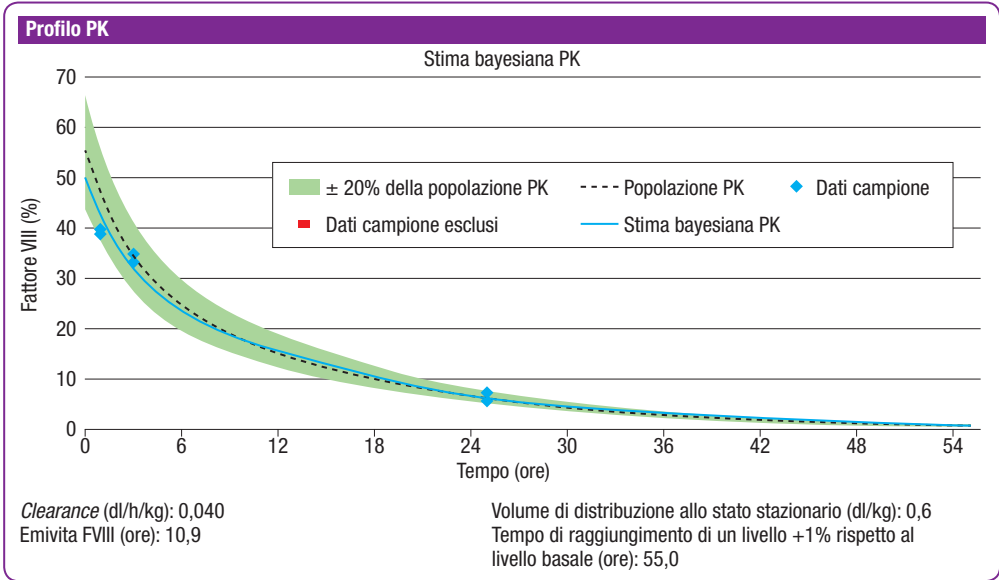


Figura 1. Curva farmacocinetica ottenuta con myPKFit.

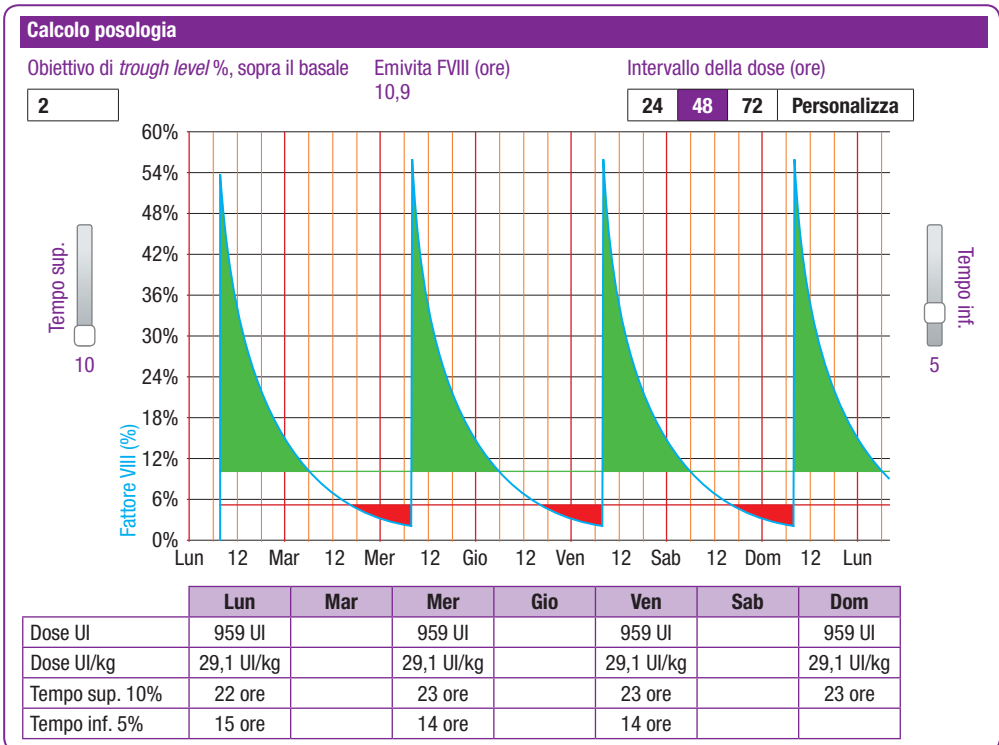


Figura 2. Calcolo della posologia sulla base della farmacocinetica.

Lo strumento ha confermato l'opportunità di aumentare la dose della profilassi a 30 UI/kg, per garantire al bambino un livello minimo di FVIII di almeno il 2%^[1].

Conclusioni diagnostiche, terapia e decorso clinico

Durante la discussione è emerso che i genitori, per problematiche organizzative, non sono sempre riusciti a infondere il farmaco al mattino, come suggerito all'avvio dello schema di profilassi, ma a volte hanno eseguito l'infusione nelle ore pomeridiane.

È stato pertanto facile, grazie alla rappresentazione grafica effettuata da myPKFiT, richiamare la loro attenzione sul profilo farmacocinetico del paziente. Con l'aiuto del device e in particolare della funzione che consente di visualizzare in aree colorate i periodi di copertura da parte del concentrato e i periodi in cui il paziente rimane con livelli di FVIII potenzialmente non protettivi (*Figura 2*), abbiamo spiegato loro la necessità di rispettare gli orari suggeriti delle infusioni, ma anche come adeguarsi alle necessità del bambino per la pratica sportiva.

Discussione

Nell'emofilia, i vantaggi della profilassi nel prevenire le emorragie gravi e i danni articolari sono stati evidenti già dalle prime applicazioni^[2] e sono state oggettivate con il *Joint Outcome Study*^[3].

La profilassi nel bambino emofilico, per quanto sicuramente vantaggiosa, è comunque un regime terapeutico impegnativo per le famiglie, sia la pratichino tramite venopuntura sia tramite CVC, e l'aderenza al piano terapeutico non è sempre rispettata^[4]. È noto, invece, come un'aderenza ottimale al programma profilattico generi un migliore *outcome* clinico^[5,6], in quanto il tempo passato sotto il livello prestabilito di FVIII è proporzionale al numero degli emartri annui^[7].

Oggi i bambini emofilici possono tendere a una qualità di vita simile a quella dei loro pari senza difetto coagulativo e spesso conducono stili di vita confrontabili con quelli dei loro coetanei. La tendenza attuale è quindi di adattare la profilassi alle necessità ludiche e sportive dei piccoli emofilici, cioè adottare una "*tailored prophylaxis*"^[8].

Nel nostro caso i genitori non avevano compreso perfettamente la transitorietà della copertura con il FVIII infuso e la sua proporzionalità al livello dello stesso. La disponibilità di uno strumento dedicato come il myPKFiT è stata fondamentale non solo per calcolare il profilo farmacocinetico e la posologia migliore per il paziente, basandoci su un precedente studio che dimostrava sicurezza ed efficacia di un regime profilattico basato su tale valutazione^[1], ma soprattutto per spiegare ai genitori l'importanza del rispetto della tempistica delle infusioni prescritte, in modo da poter migliorare la loro aderenza alla terapia e probabilmente l'*outcome* del figlio. La flessibilità del myPKFiT nel *timing* dei prelievi ha consentito di eseguirli rispettando sia le esigenze della famiglia, che vive a circa 80 km dal Centro, sia gli orari di apertura dell'ambulatorio, attualmente in sofferenza per carenza di personale infermieristico.

Bibliografia

1. Valentino LA, Mamonov V, Hellmann A, et al. A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 359-67
2. Nilsson IM, Blomback M, Ahlberg A. Our experience in Sweden with prophylaxis on haemophilia. *Bibl Haematol* 1970; 34: 111-24
3. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med* 2007; 357: 535-44
4. Hacker MR, Geraghty S, Manco-Johnson M. Barriers to compliance with prophylaxis therapy in haemophilia. *Haemophilia* 2001; 7: 392-6
5. Krishnan S, Vietri J, Furlan R, et al. Adherence to prophylaxis is associated with better outcomes in moderate and severe haemophilia: results of a patient survey. *Haemophilia* 2015; 21: 64-70
6. McLaughlin JM, Witkop ML, Lambing A, et al. Better adherence to prescribed treatment regimen is related to less chronic pain among adolescents and young adults with moderate or severe haemophilia. *Haemophilia* 2014; 20: 506-12
7. Collins PW, Blanchette VS, Fischer K, et al. Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 413-20
8. Reiningger AJ, Chehadeh HE. The principles of PK-tailored prophylaxis. *Hamostaseologie* 2013; 33 (Suppl. 1): S32-5

Profilassi in un giovane ribelle

Chiara Biasoli

Centro Emofilia, Ospedale Bufalini, Medicina Trasfusionale Azienda Romagna, Cesena

Dati del paziente

Paziente di 17 anni, affetto da emofilia A grave [Fattore VIII (FVIII) < 1%] diagnosticata all'età di 3 mesi presso il nostro Centro per comparsa di ematoma in sede di venipuntura eseguita per accertamenti ematologici richiesti dal pediatra.

Anamnesi patologica remota, prossima ed esame obiettivo

- Forma sporadica con inversione dell'introne 22.
- Nessuna patologia importante in famiglia, un fratello maggiore sano. Trattato con concentrato di FVIII ricombinante octacog alfa a domanda fino all'età di circa 5 anni a causa di un rifiuto della patologia soprattutto da parte del padre, delle difficoltà di accesso venoso e della dipendenza dal personale sanitario del Centro Emofilia per i trattamenti (familiari non abilitati all'autoinfusione).
- Frequenti accessi in ambulatorio per lesioni traumatiche e soprattutto ematomi muscolari. Tuttavia, nonostante la vivacità del bimbo gli ematomi sono rari (uno alla caviglia destra e uno al ginocchio sinistro).
- Quando il bimbo ha circa 6 anni, la madre partecipa al corso di autoinfusione e supera brillantemente le prove di abilitazione anche grazie all'aiuto della psicologa che interagisce con le figure sanitarie del Centro. La famiglia, e conseguentemente anche il bimbo, acquista quindi consapevolezza della patologia, rendendo possibile l'attuazione di un intervento preventivo.
- Si decide di iniziare un trattamento di profilassi secondaria di 30/35 UI/kg (non sono presenti articolazioni bersaglio) dapprima con 2 infusioni settimanali e, dopo 2 mesi, 3 volte a settimana.
- Controlli di laboratorio ravvicinati fino al raggiungimento dei 50 giorni di esposizione e successivamente a intervalli di 6 mesi non hanno mai evidenziato la comparsa di inibitore.
- Da un test effettuato all'età di 15 anni, il paziente presentava, a seguito di infusione di 35 UI/kg di FVIII, *in vivo recovery* (IVR) pari a 2 con un'attività residua di FVIII pari all'8% e al 2%, rispettivamente, a 24 e 48 ore.
- Dall'inizio della profilassi il bambino non si è praticamente mai presentato al Centro, a eccezione delle visite di follow-up programmate o in occasione di traumi acciden-

tali veramente importanti oppure per ritirare i piani terapeutici e per eseguire visite programmate presso l'odontostomatologo (nota dolente era la scarsa igiene orale).

- Mediamente per 8 anni, fino all'età di 16 anni, il paziente esegue profilassi regolarmente (in qualche occasione, ha ridotto a 2 volte a settimana anziché 3) e non presenta eventi emorragici spontanei, a eccezione di un'ematuria *sine causa* risoltasi con 3 giorni di terapia.

Durante quest'ultimo periodo abbiamo provato grande soddisfazione per il benessere e la qualità di vita del paziente e della sua famiglia e, non da ultimo, anche del personale sanitario del Centro, che non si vedeva arrivare il paziente alle 19 di sera o alle 14 di domenica. Qualche mio collega meno esperto di emofilia si chiedeva se fosse guarito.

Inoltre, le previsioni di consumo di concentrato annuali che venivano effettuate corrispondevano perfettamente ai consumi reali, con grande soddisfazione anche dei nostri amministrativi e della Direzione.

Esami di laboratorio e indagini strumentali

Ma (ahimé!) arriviamo a 17 anni con crisi adolescenziale, rifiuto della scuola, degli amici; esistono solo il cellulare, il computer e i videogiochi e... quello che dice la madre non è più scontato. Ed è facile pensare: "Fare poi la profilassi con concentrato di fattore 3 volte o 2 volte a settimana; ma a che mi serve, tanto sono sempre chiuso in casa!?".

In una fredda mattina di febbraio vengo allertata dal pronto soccorso del mio ospedale. Il paziente in seguito a lipotimia è caduto a terra, gli esami ematochimici registrano un'Hb di 5,4 g/dl ed è presente epigastralgia con TC cerebrale negativa. Il ragazzo non eseguiva alcun trattamento da 20 giorni.

Conclusioni diagnostiche, terapia e decorso clinico

Il ragazzo è stato trasfuso immediatamente con emazie concentrate e trattato con il suo concentrato di FVIII ad alte dosi ed è stato eseguito l'iter diagnostico per identificare la causa dell'emorragia (è stata poi riscontrata un'ulcera duodenale *H. pylori*-positiva). Questa brutta avventura ha fatto sì che per almeno un anno il ragazzo abbia eseguito regolarmente profilassi a giorni alterni (come conseguenza della tanta paura), ma poi il rifiuto si ripresenta.

La madre torna al Centro, il ragazzo ricomincia a rifiutare le venipunture, soprattutto per indolenza, e, anche se viene seguito dai colleghi psicologi, non è facile gestire il conflitto interiore. Di nuovo, la copertura emostatica non è più garantita.

Tutto sommato le condizioni articolari sono discrete se non buone e la terapia di profilassi, se fosse ben fatta, sarebbe altamente efficace.

Propongo di innalzare empiricamente il dosaggio a circa 50 UI/kg infondendo rAHF-PFM [*Antihemophilic Factor (Recombinant), Plasma/Albumin Free Method*] alla dose di 4000 UI ogni 72 ore.

Da marzo 2015 il paziente segue questo schema. Prendo appuntamento con il giovane,

provo a stuzzicare la sua curiosità parlandogli della possibilità di confermare, mediante il device myPKFit, che il trattamento individuato sia quello più adatto a lui (Figure 1 e 2).

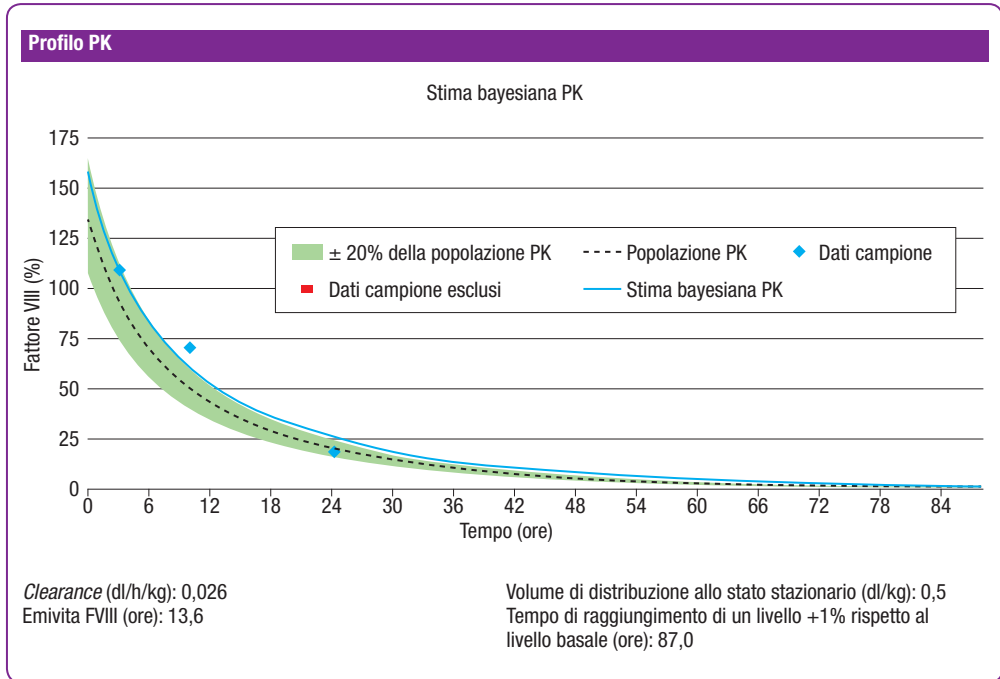


Figura 1. Il paziente ha eseguito prelievo per dosaggio del FVIII al tempo 0 = 0,4% ed è stato infuso con rAHF-PFM alla dose di 50 UI/kg. I dati riportati in curva sono stati registrati a distanza di 3, 10 e 24 ore dal termine dell'infusione.

Discussione

Abbiamo per anni investito risorse economiche ed emotive sulla salute del paziente, per cercare di garantirgli un futuro da persona sana, autosufficiente sotto tutti i punti di vista. Fino a che i genitori sono riusciti a farsi carico sia della vera e propria manovra sanitaria che è il "foro della siringa", sia delle scelte terapeutiche più appropriate, è stato possibile mantenere una proficua alleanza medico/paziente/familiari.

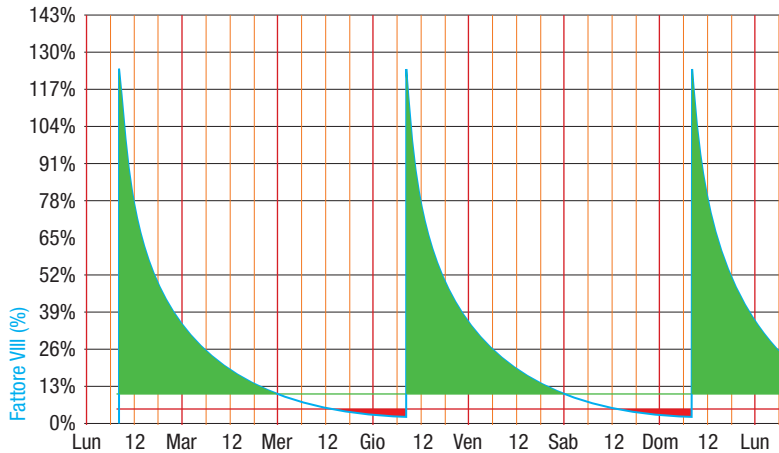
Quando però quello che fino a quel momento era un bambino arriva all'età dell'adolescenza, non sempre è facile continuare su questa strada e iniziano le contestazioni delle scelte imposte dagli adulti, nascono conflitti interiori che possono sfociare in comportamenti poco ponderati e scarsamente lungimiranti. Ed è soprattutto a questo punto che diventa davvero indispensabile da parte dei sanitari dei Centri costruire e mantenere un'alleanza con il paziente, creando anche piccole complicità e facendo leva su interessi adeguati all'età.

Calcolo posologia

Obiettivo di *trough level* %, sopra il basale: 2
Tempo inf.: 5%

Emivita FVIII (ore): 13,6
Tempo sup.: 10%

Intervallo della dose (ore): 72



	Lun	Mar	Mer	Gio	Ven	Sab	Dom
Dose (UI)	3565,0 UI			3565,0 UI			3565,0 UI
Dose UI/kg	46,9 UI/kg			46,9 UI/kg			46,9 UI/kg
Tempo sup. 10%	40 ore			40 ore			N/A ore
Tempo inf. 5%	18 ore			18 ore			0 ore

Figura 2. Il paziente infonde lunedì e giovedì alle ore 8 e dal grafico si possono prevedere gli orari in cui il paziente ha un livello di FVIII > 5%.

I giovani sono fortemente responsivi a tutto ciò che è tecnologico e molte volte la loro voglia di sapere e la loro fame di certezze è molto più forte di quello che noi siamo portati a pensare. Probabilmente è proprio questo uno dei motivi per cui è stata accolta favorevolmente da parte del nostro paziente la prospettiva di verificare, con il supporto del device myPKFiT, se il trattamento individualizzato sopradescritto corrispondesse a una reale efficacia comprovata da dati di farmacocinetica e di dosaggio. Il ragazzo è stato informato adeguatamente, è stato avvertito della necessità di fare dei prelievi ed è stato sensibilizzato a comprendere l'importanza di tenere in considerazione sia il benessere fisico sia il benessere mentale, che deriva dalla consapevolezza di avere un livello di FVIII in circolo sufficiente a non farlo più essere un paziente "grave". È stato anche incoraggiato a vivere una vita dinamica e a fare attività fisica.

In conclusione: non ho più rivisto la madre, il ragazzo non salta un'infusione e ha voluto vedere e capire insieme a me i grafici e le curve delle cinetiche del programma. Mi ha

anche chiesto di poter rivedere il suo schema terapeutico nel caso decida di dedicarsi a un'attività sportiva utilizzando il programma myPKFiT. Che altro dire... viva la vita!

Bibliografia essenziale

- Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med* 2007; 357: 535-44
- Hacker MR, Geraghty S, Manco-Johnson M. Barriers to compliance with prophylaxis therapy in haemophilia. *Haemophilia* 2001; 7: 392-6
- Petrini P, Valentino LA, Gringeri A, et al. Individualizing prophylaxis in haemophilia: a review. *Expert Rev Hematol* 2015; 8: 237-46

Valutazione della farmacocinetica in paziente con emofilia A grave già in profilassi con rAHF-PFM

Isabella Cantori

Centro Regionale di Riferimento per le Malattie Emorragiche Congenite e Trombofilia, Macerata

Dati del paziente

Paziente di sesso maschile, 11 anni.

Anamnesi patologica remota, prossima ed esame obiettivo

- Familiarità per emofilia A grave; viene effettuata diagnosi prenatale alla 12^a settimana di gestazione tramite villocentesi [mutazione allele 20 del polimorfismo (VNTR) nell'introne 13].
- All'età di 9 mesi, compaiono sul lato destro tumefazioni con ecchimosi del diametro di 3 cm circa, documentate ecograficamente senza trattamento con terapia sostitutiva. All'età di 14 mesi, si ripresenta il problema analogo, con due piccole ecchimosi sul retro della coscia destra, trattate con ghiaccio, acido tranexamico ed escina + dietilamina salicilato.
- Nel primo anno di vita, compaiono diversi episodi di natura emorragica lieve (ecchimosi) in differenti distretti dell'organismo.
- Il paziente mostra un difetto congenito, ptosi palpebrale, corretto chirurgicamente una prima volta nel settembre 2005 e successivamente nel giugno 2007 (rispettivamente all'età di 1 e 3 anni). Nell'occasione del primo intervento inizia una profilassi con rAHF-PFM [*Antihemophilic Factor (Recombinant), Plasma/Albumin Free Method*] alla dose di 25 UI/kg 2 volte a settimana.
- A causa di difficoltà di accesso venoso, tutte le infusioni vengono effettuate presso il reparto di Pediatria dell'Ospedale di Macerata tramite accesso venoso periferico, inizialmente 2 volte a settimana, portando successivamente il numero delle infusioni a 3 a settimana.
- Nel 2010, dopo due tentativi non riusciti per lassità cutanea, si impianta un catetere di tipo Port-a-Cath nella zona del pettorale destro, tuttora presente e ben funzionante. Questo consente la gestione di una corretta profilassi con rAHF-PFM, passando da un regime terapeutico di 2 somministrazioni a settimana a uno di 1 somministrazione ogni 48 ore, con un dosaggio di 1500 UI di rAHF-PFM.

- Nel marzo 2014 il paziente viene sottoposto in urgenza a intervento di appendicectomia. Come da linee guida, viene somministrata una terapia *ad hoc* pre- e post-intervento.
- Dall'inizio della profilassi e periodicamente, soprattutto dopo ogni trattamento intensivo con rAHF-PFM, viene monitorato l'inibitore, risultato sempre assente.
- Dal punto di vista dell'esame obiettivo, il paziente inizia la profilassi prima di sviluppare ematriti clinicamente rilevanti e non presenta articolazioni bersaglio o altre lesioni di rilievo.
- Nel giugno 2015 si decide di rivalutare il regime terapeutico del paziente utilizzando il dispositivo myPKFiT¹⁻³. In seguito a somministrazione di una dose di 1500 UI di rAHF-PFM, vengono effettuati 2 dosaggi, rispettivamente a 4 ore e 28 ore (Tabella 1). Avendo deciso di non effettuare il *wash-out*, si effettua anche un ulteriore dosaggio pre-infusione.

Tabella 1. Valutazione PK tramite myPKFiT

Informazioni valutazione PK							
Peso corporeo (kg): 44,0				Dose PK FVIII (UI): 1500			
Data infusione PK FVIII: 11-giu-2015				Ora infusione PK FVIII: 07:53			
Profilo PK							
<i>Washout</i> : N				Livello pre-infusione FVIII: 2,5 (UI/dl)			
Valutazione PK n.	Campione n.	Data ultima modifica	Data e ora raccolta	Ore trascorse dall'infusione	Livello FVIII (UI/dl)	Tipo test	Status
1	1	15-giu-2015	11-giu-2015 12:03	4	43,9	<i>One stage</i>	Inclusa
1	2	15-giu-2015	12-giu-2015 12:00	28	7,01	<i>One stage</i>	Inclusa

- In seguito all'inserimento dei dati, viene ricavata la curva farmacocinetica riportata nella Figura 1. Come confermato dal grafico ottenuto, i dati del paziente sono in linea con quelli della popolazione presa in riferimento e la stima bayesiana derivata consente il calcolo dello schema terapeutico riportato nella Figura 2.

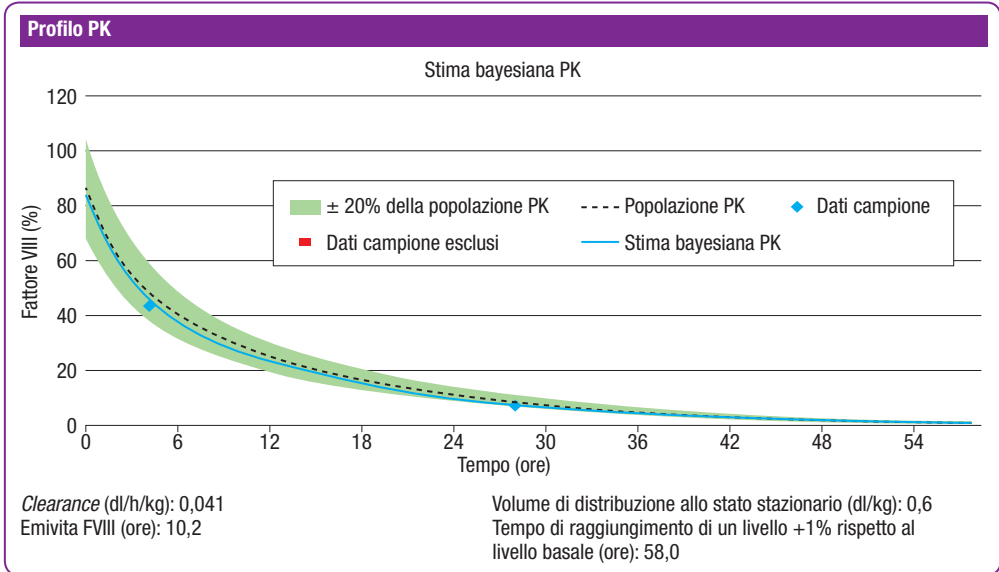


Figura 1. Curva farmacocinetica ottenuta con myPKFiT.

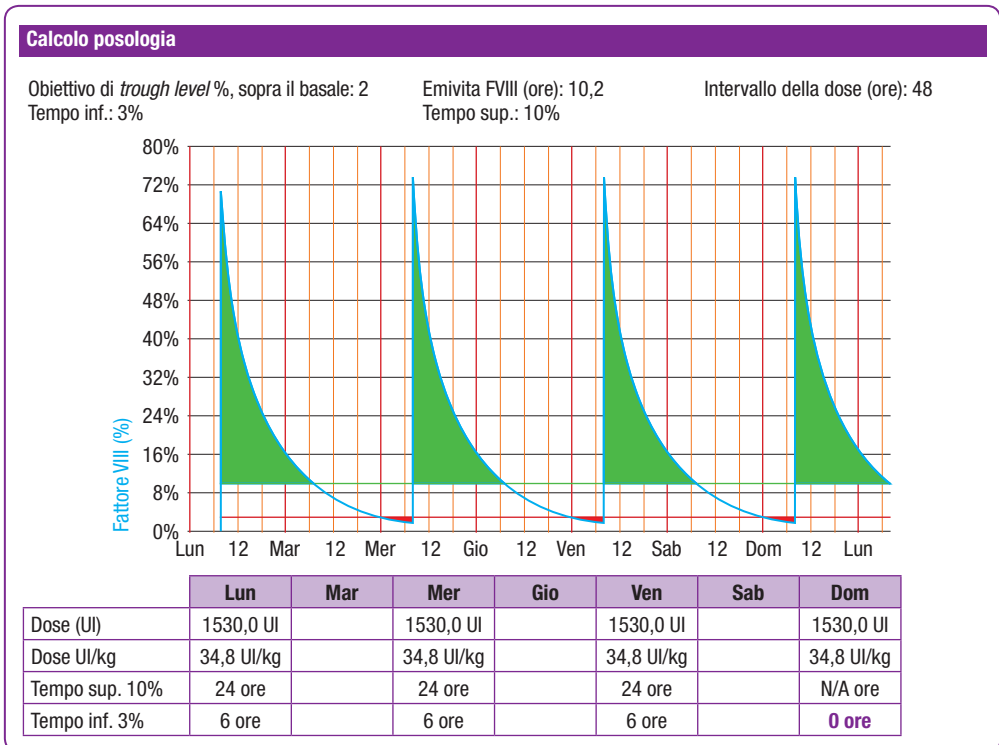


Figura 2. Schema terapeutico di profilassi ottenuto con myPKFiT.

Conclusioni diagnostiche e terapia

La valutazione effettuata sulla farmacocinetica ha confermato il corretto regime terapeutico (totale assenza di patologie a carico delle articolazioni).

L'analisi ha confermato la metabolizzazione medio-veloce del Fattore VIII (FVIII) da parte del paziente (vedi $t_{1/2}$ e *clearance*). Nonostante questo, 1500 UI di FVIII ricombinante garantiscono 24 ore di copertura al di sopra del 10% e solo 6 ore tra il 3% e il 2%, senza mai scendere al di sotto di questo valore, impostato nella *Figura 2* come *trough level*.

Considerata l'età del paziente (11 anni) e il suo recente ingresso nell'età pre-puberale, si ritengono necessarie ulteriori valutazioni future (entro 6 mesi) dello schema terapeutico, al fine di monitorare la probabile variazione della farmacocinetica e di conseguenza adeguare la terapia, fino a oggi risultata efficace.

Bibliografia essenziale

- Berntorp E, Spotts G, Patrone L, Ewenstein BM. Advancing personalized care in hemophilia A: ten years' experience with an advanced category antihemophilic factor prepared using a plasma/albumin-free method. *Biologics* 2014; 8: 115-27
- Petrini P, Valentino LA, Gringeri A, et al. Individualizing prophylaxis in haemophilia: a review. *Expert Rev Hematol* 2015; 8: 237-46
- Reininger AJ, Chehadeh HE. The principles of PK-tailored prophylaxis. *Hamostaseologie* 2013; 33 (Suppl. 1): S32-5

Misura dei parametri farmacocinetici in un caso di emofilia A grave con scadente risposta clinica alla profilassi con FVIII ricombinante

Raimondo De Cristofaro

Servizio Malattie Emorragiche e Trombotiche, Dipartimento di Scienze Mediche, Istituto di Medicina Interna e Geriatria, Facoltà di Medicina e Chirurgia "A. Gemelli", Università Cattolica S. Cuore, Roma

Dati del paziente

Il paziente in oggetto è un ragazzo di razza caucasica di 13 anni, che inizia a utilizzare il Fattore VIII (FVIII) all'età di 15 mesi.

Anamnesi patologica remota, prossima ed esame obiettivo

- La profilassi inizia dapprima con una frequenza di 1 somministrazione a settimana, poi aumentata per gestire meglio episodi emorragici intercorrenti, nonostante una corretta aderenza alla profilassi.
- Al momento dello studio il paziente stava infondendo da almeno 4 mesi rAHF-PFM [Antihemophilic Factor (Recombinant), Plasma/Albumin Free Method] alla dose di 50 UI/kg a giorni alterni. Nonostante la profilassi aggressiva, il paziente presenta dolore e limitazioni funzionali nella deambulazione a una caviglia a causa di emartri ricorrenti, evidenziabili a un esame ecografico.
- Il paziente viene invitato a partecipare alla valutazione formale della sua farmacocinetica del FVIII e a effettuare il test di ricerca degli inibitori (metodo Nijmegen) unitamente a quello per la ricerca degli anticorpi non neutralizzanti anti-FVIII tramite test ELISA.
- Dal paziente e dai suoi genitori si ottiene quindi il consenso informato per l'effettuazione dei suddetti test.
- Le prove di farmacocinetica del FVIII vengono eseguite dopo un periodo di *wash-out* di 48 ore.
- L'attività del FVIII viene determinata prima dell'infusione e dopo l'infusione di 50 UI/kg di FVIII a 0 e 30 minuti e 2, 4, 8, 24 e 48 ore dopo l'infusione.
- Il parametro *in vivo recovery* (IVR), l'emivita ($t_{1/2}$), la *clearance* (CL), l'area totale sotto la curva (*area under the curve*, AUC), la massima concentrazione plasmatica (C_{max}) e il volume di distribuzione (V_d) vengono calcolati con metodi non compartimentali, definendo l'appropriata equazione cinetica per il *fitting* dei dati sperimentali raccolti

(software Kinetica, Thermo Fisher Scientific Inc. Waltham, MA USA). Inoltre, analoga analisi viene effettuata con il software myPKFiT, poiché il paziente faceva uso del prodotto farmaceutico validato per l'analisi farmacocinetica con questo software.

- L'attività del FVIII viene misurata utilizzando una tromboplastina parziale attivata con fosfolipidi sintetici (Werfen Group, Milano, Italia) impiegando un test con almeno tre diluizioni.
- La presenza di inibitore del FVIII viene misurata con il test Nijmegen. Per eseguire il test ELISA, piastre ELISA a elevato *binding* proteico vengono rivestite con FVIII ricombinante umano a catena intera (rAHF-PFM), bloccato con 0,15 M NaCl, 20 mM HEPES, 5 mM CaCl₂, 0,05% NaN₃, 0,05% Tween-20, 0,25% BSA, pH 7,4. La presenza di anticorpi anti-FVIII nel plasma viene rilevata tramite IgG di capra anti-IgG umana coniugata con fosfatasi alcalina.
- Il gruppo sanguigno viene identificato nel Centro trasfusionale del Policlinico Gemelli con metodiche standard, mentre il fattore di von Willebrand antigene (VWF:Ag) viene misurato con metodica chemiluminescente utilizzando il chemiluminometro AcuStar e un kit commerciale.

Conclusioni diagnostiche, terapia e decorso clinico

Parametri emocoagulativi di base

Il paziente mostra un livello basale di FVIII < 1% e negatività formale per la ricerca di inibitore, sia con il metodo Nijmegen sia con il saggio ELISA. Il paziente presenta inoltre un gruppo sanguigno di tipo A con un livello circolante di VWF:Ag = 103% e unVWF:act = 95%.

Parametri farmacocinetici: myPKFiT

La misurazione dell'emivita del FVIII mostra una netta riduzione rispetto alla mediana calcolata su 20 pazienti con emofilia A grave. Infatti, il valore dell'emivita calcolato con il software myPKFiT mediante metodica bayesiana utilizzando tutti i punti sperimentali (n = 8) è risultato pari a 8,0 ore con una *clearance* pari a 0,055 dl/h/kg (*Figura 1*), in buon accordo con il dato ottenuto su più dati reali del paziente (n = 8) tramite il software Kinetica (vedi oltre).

È interessante sottolineare che, utilizzando solo tre punti sperimentali relativi ai campioni raccolti a 0,5, 4 e 24 ore, l'applicativo riesce a calcolare parametri farmacocinetici non significativamente diversi da quelli calcolati utilizzando tutti i punti sperimentali (*Figura 2 e Tabella 1*).

Parametri farmacocinetici: Kinetica

L'utilizzo di un diverso applicativo (Kinetica) permette di ricavare i principali parametri cinetici con sufficiente validità statistica solo quando tutti gli otto valori sperimentali vengono utilizzati per l'analisi farmacocinetica. La *Figura 3* e la *Tabella 2* riportano i risultati ottenuti, che mostrano una buona concordanza con i risultati calcolati utilizzando myPKFiT sia nell'analisi di tre che di otto punti sperimentali.

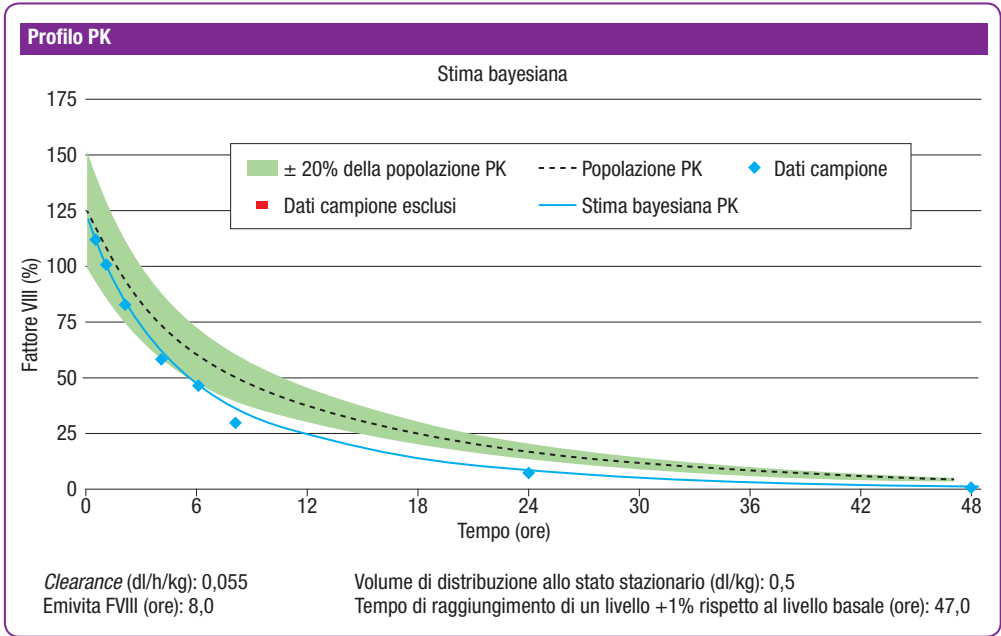


Figura 1. Curva farmacocinetica ottenuta con myPKFit, utilizzando tutti i punti sperimentali (n = 8).

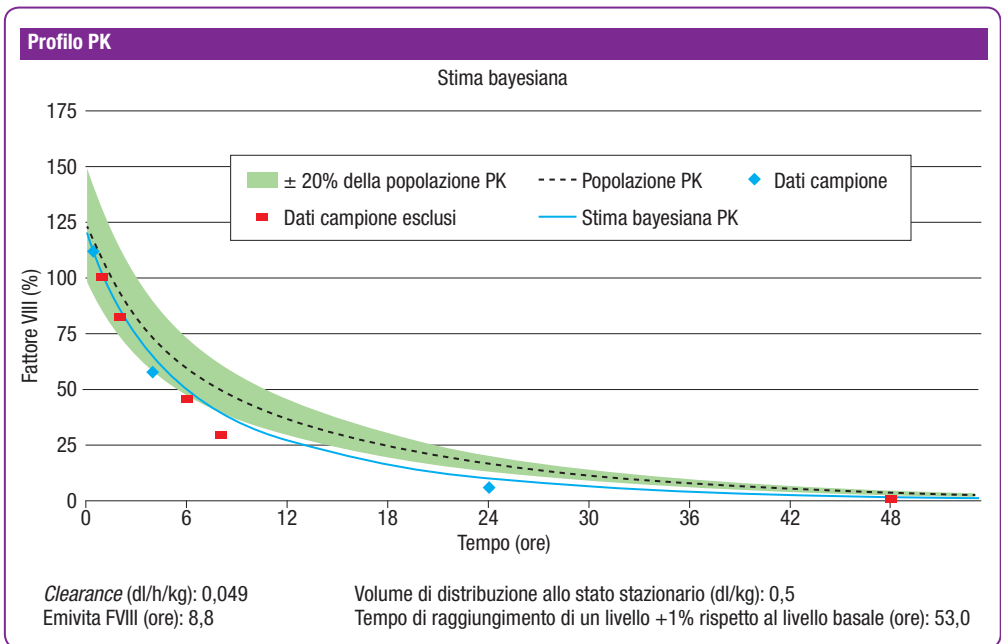


Figura 2. Curva farmacocinetica ottenuta con myPKFIT, utilizzando solo i dati relativi ai campioni raccolti a 0,5, 4 e 24 ore.

Tabella 1. Confronto tra i parametri farmacocinetici calcolati tramite myPKFIT sulla base di 3 e 8 punti sperimentali

Analisi a 8 punti		Analisi a 3 punti	
Stima bayesiana		Stima bayesiana	
Clearance (dl/h/kg)	0,055	Clearance (dl/h/kg)	0,049
Volume di distribuzione allo stato stazionario (dl/kg)	0,5	Volume di distribuzione allo stato stazionario (dl/kg)	0,5
Emivita FVIII (ore)	8,0	Emivita FVIII (ore)	8,8
Tempo di raggiungimento di un livello +1% rispetto al livello basale (ore)	47,0	Tempo di raggiungimento di un livello +1% rispetto al livello basale (ore)	53,0

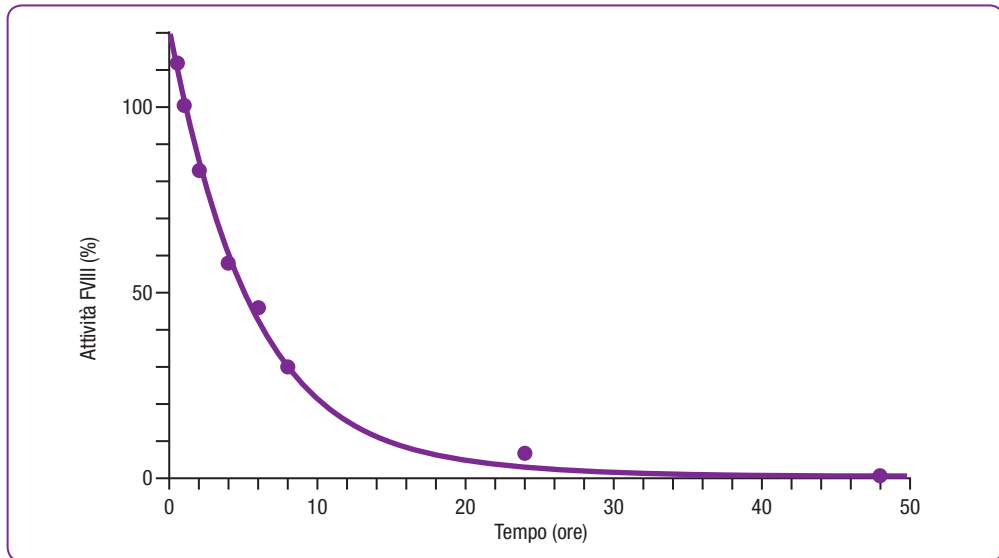


Figura 3. Curva farmacocinetica ottenuta con l'applicativo Kinetica, utilizzando 8 punti sperimentali.

Tabella 2. Valori dei parametri farmacocinetici ottenuti con Kinetica, utilizzando tutti gli otto valori sperimentali di FVIII

Parametro farmacocinetico	Valore
Clearance (dl/h/kg)	0,053
Volume di distribuzione allo stato stazionario (dl/kg)	0,5
Emivita FVIII (ore)	8,2

È da sottolineare il fatto che in 20 pazienti con emofilia A grave senza inibitore che utilizzano lo stesso prodotto il valore dell'emivita di rAHF-PFM è risultato pari a $11,9 \pm 2,3$ ore.

Discussione e conclusioni

Un frequente segno precoce di nuova formazione di inibitore per il FVIII in pazienti con emofilia A grave è rappresentato da una minore sensibilità al concentrato di FVIII per prevenire complicanze emorragiche. Sebbene la presenza di un inibitore possa essere sospettata quando un paziente riporta una ridotta efficacia del trattamento, la presenza di un inibitore può non sempre essere di facile rilevazione, soprattutto quando è di natura non neutralizzante. Questo ha portato i ricercatori clinici nel campo a sospettare l'influenza di anticorpi anti-FVIII non neutralizzanti sulla farmacocinetica del FVIII o di una *clearance* accelerata del FVIII dal circolo, indipendente dal fattore von Willebrand. Quest'ultimo meccanismo dipende in gran parte dalle caratteristiche funzionali del recettore della lipoproteina a bassa densità epatica (*low density lipoprotein receptor*, LDLR) e della proteina relata al recettore della lipoproteina a bassa densità epatica (*LDL receptor-related protein*, LRP)^[1]. La rilevanza fisiologica dell'interazione FVIII-LDLR è stata affrontata utilizzando modelli murini di LDLR o con carenza di LRP epatica^[1]. In particolare, in assenza di LRP epatica LDLR ha dimostrato di giocare un ruolo dominante nella regolazione e la *clearance* del FVIII *in vivo*. Inoltre, in un precedente studio 3 pazienti con emofilia A grave con test Bethesda negativo sono stati valutati per la presenza di anticorpi non neutralizzanti anti-FVIII mediante saggio ELISA e misurazione del tempo di dimezzamento del FVIII infuso^[2]. Nel paziente con un alto titolo di anticorpi anti-FVIII rilevato nel saggio ELISA, il FVIII aveva un'emivita più breve che nel paziente senza un titolo rilevabile.

In questo articolo riportiamo un caso clinico che ha mostrato una maggiore incidenza di sanguinamento, nonostante l'uso profilattico e regolare di concentrato di FVIII ricombinante di terza generazione a catena intera. Esso mostra come la misura dei parametri cinetici relativi al decadimento del livello di concentrato di FVIII infuso in un paziente emofilico A grave senza inibitore sia di grande utilità, se ottenuta unitamente alla misura di altri parametri ematologici coinvolti nell'emostasi primaria.

Infatti, la presenza di un gruppo sanguigno "A" e la verifica dei livelli circolanti del fattore von Willebrand hanno permesso di escludere che la più corta emivita del FVIII infuso fosse correlabile a ridotti livelli circolanti di fattore von Willebrand e all'accertata ridotta emivita dello stesso in relazione al gruppo sanguigno "O"^[3]. In questi casi è quindi ipotizzabile un'accelerata *clearance* del FVIII, verosimilmente correlata alle caratteristiche strutturali e funzionali dei recettori epatici relati alla LDL, che contribuiscono al processo di eliminazione del FVIII dal circolo^[1]. Inoltre, l'utilizzo del software myPKFiT ha permesso non solo di misurare con metodica bayesiana i parametri farmacocinetici relativi al FVIII infuso utilizzando pochi punti (minimizzando il disagio per il paziente), ma anche di ottimizzare la posologia del concentrato al fine di permettere che il pa-

ziente non presentasse mai nel corso della settimana livelli di FVIII circolante inferiori a un livello soglia. Quest'ultimo andrà quindi scelto da caso a caso in relazione al rischio emorragico del paziente, che dipende dalla tipologia delle sue attività quotidiane, comprese quelle lavorative e/o ludico-sportive. Nel caso sopra descritto, l'ecografia articolare ha consentito di evidenziare degli iniziali danni sinoviali a carico di una caviglia, probabile conseguenza di traumatismi occorsi durante attività sportive. Tali alterazioni saranno quindi monitorate nel tempo dopo il cambiamento dello schema posologico, ottenuto tramite il software myPKFiT, avendo come livello soglia il 2% di FVIII circolante.

Studi prospettici su un'ampia percentuale di pazienti sembrano quindi necessari per verificare l'efficacia clinica di studi di farmacocinetica seriati nei pazienti affetti da emofilia A congenita mediante software di facile utilizzo come myPKFiT, al fine di ridurre stabilmente il rischio emorragico e prevenire le gravi complicanze a distanza di tale patologia.

Bibliografia

1. Bovenschen N, Mertens K, Hu L, et al. LDL receptor cooperates with LDL receptor-related protein in regulating plasma levels of coagulation factor VIII in vivo. *Blood* 2005; 106: 906-12
2. Dazzi F, Tison T, Vianello F, et al. High incidence of anti-FVIII antibodies against non-coagulant epitopes in haemophilia A patients: a possible role for the half-life of transfused FVIII. *Br J Haematol* 1996; 93: 688-93
3. Gallinaro L, Cattini MG, Sztukowska M, et al. A shorter von Willebrand factor survival in O blood group subjects explains how ABO determinants influence plasma von Willebrand factor. *Blood* 2008; 111: 3540-5

Terapia personalizzata con l'utilizzo del myPKFiT

Rita Lombardo, Gaetano Giuffrida

Centro di Riferimento Regionale per la Prevenzione, Diagnosi e Cura delle Malattie Rare della Coagulazione nel Bambino e nell'Adulto, Divisione Clinicizzata di Ematologia con Trapianto di Midollo Osseo, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Vittorio Emanuele, Presidio Ospedaliero Ferrarotto Alessi, Catania

Dati del paziente

Paziente di sesso maschile, 37 anni, laureato in Scienze biologiche.

Anamnesi patologica remota, prossima ed esame obiettivo

- La diagnosi di emofilia A grave viene posta intorno ai 4 anni in seguito alla comparsa di ripetuti ematomi ed ematridi ricorrenti soprattutto al ginocchio sinistro, che avevano suscitato non poche preoccupazioni nei genitori (negli anni precedenti non avevano avuto alcun riscontro diagnostico corretto).
- Dal momento della diagnosi il piccolo paziente viene trattato solamente con crioterapia locale e acido tranexamico fino al 6° anno di vita quando, per il persistere degli ematomi, inizia la prima infusione con plasmaderivato al dosaggio di 20 UI/kg (dose totale 500 UI) in regime "on demand" associato ad acido tranexamico.
- All'età di 15 anni, in seguito ai controlli clinico-laboratoristici di routine, si evidenzia positività HCV, pertanto inizia terapia con interferone ottenendo risultati soddisfacenti dal punto di vista virale, ma con concomitanti effetti collaterali (2 episodi di crisi simil-epilettiche con conseguenti cadute traumatiche, l'ultima delle quali ha causato un'emorragia cerebrale e conseguente ricovero in Neurochirurgia per drenare l'ematoma).
- In questa occasione la collaborazione multidisciplinare con adeguamento del dosaggio di Fattore VIII (VIII) ha permesso la riduzione dell'ematoma cerebrale, evitando la procedura di aspirazione programmata.
- Da quell'episodio il paziente ha sospeso la terapia antivirale e iniziato terapia con fenobarbital (50 mg/die) per prevenire l'insorgenza di crisi epilettiche (fino al 2005).
- Nel 2000 il paziente giunge alla nostra osservazione e, valutate le sue condizioni clinico-laboratoristiche, si decide di adeguare la terapia sostitutiva con *switch* a un ricombinante di III generazione in regime di profilassi e al dosaggio di 30 UI/kg 3 volte a settimana tenendo conto delle progressive variazioni di peso nel corso degli anni.

- Nel 2005 il paziente si sottopone nuovamente a una valutazione epatologica e riprende terapia con interferone e ribavirina ottenendo negativizzazione del virus.
- Il paziente attualmente pratica profilassi con rAHF-PFM [*Antihemophilic Factor (Recombinant), Plasma/Albumin Free Method*] alla dose di 3000 UI mantenendo discrete condizioni generali. Le *target joints* identificate sono le articolazioni del ginocchio bilateralmente, soprattutto la sinistra (da sempre interessata da ematriti ricorrenti) che hanno portato a un'artropatia severa.
- Per tale ragione, in concomitanza della valutazione strumentale (ecografia e risonanza) che documenta il danno presente, si è presa in considerazione la valutazione fisiatrica con la conseguente programmazione di cicli di terapia infiltrativa con acido ialuronico (sono stati già eseguiti 2 cicli, con discreto miglioramento delle condizioni generali).

Nella *Figura 1* è riportata l'elaborazione dei dati con il sistema myPKFiT.

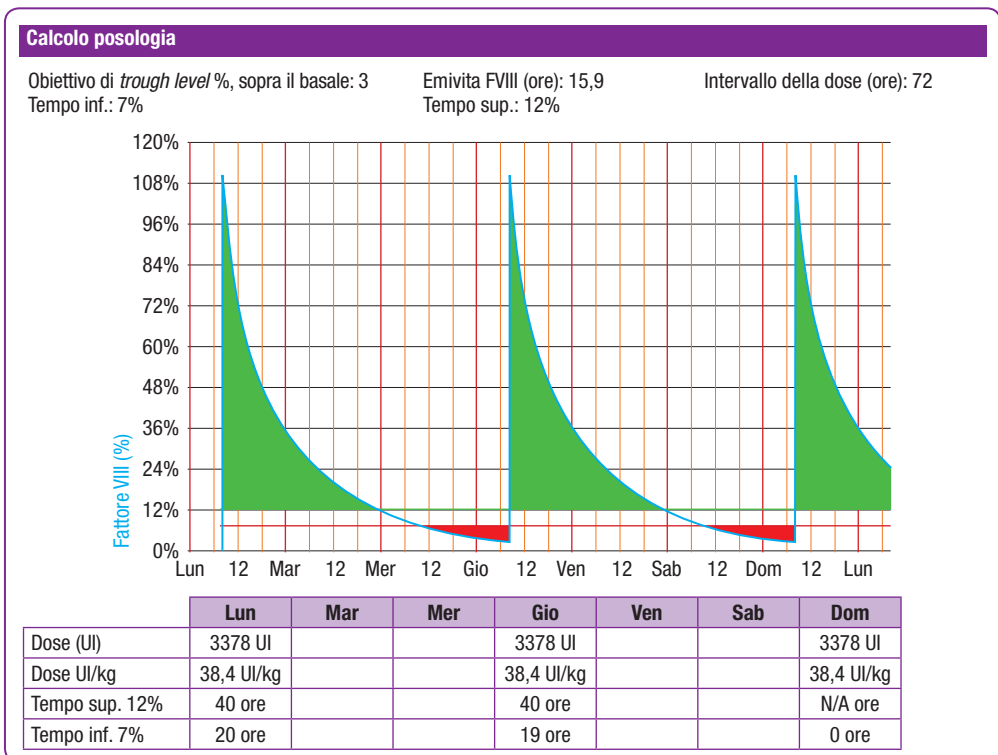


Figura 1. Schema di profilassi elaborato con il sistema myPKFiT.

Discussione

Il trattamento dell'emofilia, patologia rara e cronica^[1], si sta evolvendo verso un approccio personalizzato basato sul singolo paziente, sulla frequenza dei sanguinamenti

e sullo stile di vita, quindi la personalizzazione della terapia medica è un metodo che si basa sull'adattamento del trattamento terapeutico ai vari bisogni di ciascun paziente, anziché sul modello tradizionale "one size fits all".

Tra i fattori che vanno considerati nella personalizzazione della terapia vi sono:

- l'età^[2]: in termini di efficacia sia perché la capacità individuale di metabolizzare il trattamento varia a seconda dell'età, sia perché la tipologia di attività fisica varia con l'età stessa;
- lo stile di vita^[3]: praticare attività fisica e sportiva rinforzando la muscolatura previene sanguinamenti spontanei da urti;
- il tasso annuale di sanguinamento (*annual bleed rate*, ABR): utile per valutare l'efficacia terapeutica e conseguentemente ottenere un miglioramento della qualità di vita;
- la farmacocinetica^[3,4]: la risposta individuale è variabile in ogni singolo paziente, motivo per cui ci saranno significative variazioni individuali in termini di assorbimento, di distribuzione e di metabolizzazione del farmaco.

La PK-*dosing* abbinata a un programma elettronico permette quindi di calcolare il dosaggio individuale tenendo conto delle caratteristiche personali e farmacocinetiche del farmaco; già in passato tutti abbiamo cercato di trattare i pazienti facendo loro una terapia empiricamente "personalizzata", ma adesso grazie al software che ci permette di valutare più parametri (condizioni cliniche, bisogni e attività) del paziente possiamo realmente prescrivere una terapia personalizzata^[5].

Nella nostra esperienza tale metodo ci ha permesso di adeguare la posologia del farmaco alla tipologia del paziente, così da evidenziare nel caso specifico un trattamento sovradosato per un paziente che conduce una vita prevalentemente sedentaria; nell'ottica di un corretto equilibrio tra costi e benefici, si è pertanto optato per ridurre il dosaggio da 3000 UI/ a giorni alterni a 3000 UI/72 h.

In questo modo otteniamo un valore soglia di sicurezza che garantisce il paziente nella sua normale quotidianità (naturalmente tale correzione di posologia verrà rivalutata a 3-6 mesi ed eventualmente rimodulato il dosaggio).

Bibliografia

1. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al.; Treatment Guidelines Working Group on Behalf of The World Federation Of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia. 2nd Edition. Haemophilia 2013; 19: e1-47
2. Collins PW. Personalized prophylaxis. Haemophilia 2012; 18 (Suppl. 4): 131-5
3. World Federation of Hemophilia. Frequently asked questions. <http://www.wfh.org/en/page.aspx?pid=637>. Ultima consultazione: novembre 2015
4. Björkman S, Oh M, Spotts G, et al. Population pharmacokinetics of recombinant factor VIII: the relationships of pharmacokinetics to age and body weight. Blood 2012; 119: 612-8
5. Valentino LA, Mamonov V, Hellmann A, et al.; Prophylaxis Study Group. A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatment in hemophilia A management. J Thromb Haemost 2012; 10: 359-67

Utilizzo dei dati di farmacocinetica per l'ottimizzazione della profilassi primaria

Maurizio Margaglione

Genetica Medica, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Foggia, Foggia

Dati del paziente

Paziente di sesso maschile di 2 anni e 8 mesi, affetto da emofilia A grave sporadica.

Anamnesi patologica remota, prossima ed esame obiettivo

- Ricovero a 7 mesi per la comparsa di ematomi sottocutanei.
- Anamnesi familiare negativa per diatesi emorragica.
- Importante prolungamento del tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) e dosaggio del Fattore VIII (FVIII) < 1%.
- Successiva indagine genetica e identificazione di una mutazione puntiforme (Ex14 Tyr1376Stop) quale causa dell'emofilia A grave e riscontro della stessa nel DNA della madre.
- Terapia con rAHF-PFM [*Antihemophilic Factor (Recombinant), Plasma/Albumin Free Method*] alla dose di 250 UI per 3 giorni e completa remissione clinica.
- Dimissione con prescrizione di una terapia sostitutiva al bisogno con FVIII ricombinante.
- Programmati controlli ogni 3-4 mesi.
- Informazione alla madre dei vantaggi di un regime di profilassi primaria.
- Assenso a cominciare la profilassi primaria al raggiungimento dei 2 anni di età del piccolo.
- Assenza di sanguinamenti maggiori fino all'età di 2 anni.
- Al controllo a 2 anni circa, la madre acconsente a iniziare la profilassi primaria. Tramite il servizio domiciliare di assistenza infermieristica, si inizia in parallelo l'attività di addestramento della madre all'infusione e la terapia infusione con rAHF-PFM 500 UI, alla dose di circa 35 UI/kg bisettimanale.
- Assenza di inibitori dopo 8 giorni di esposizione al controllo programmato per verificarne l'eventuale comparsa.
- Il regime di profilassi permette lo svolgimento della normale attività ludica e la crescita del bambino, in assenza di emorragie maggiori.

- Malgrado la regolare somministrazione della profilassi secondo lo schema terapeutico prescelto, viene riferita dalla madre la comparsa di numerose ecchimosi, soprattutto agli arti inferiori, che, comunque, non hanno comportato una limitazione delle normali attività del bambino.
- All'esame obiettivo si riscontrano alcune ecchimosi agli arti inferiori e in altre sedi, presumibilmente post-traumatiche (*Figura 1*).
- Per la nota variabilità interpersonale dell'emivita farmacologica, soprattutto in età infantile, si decide di eseguire, all'età di 2 anni e 8 mesi, uno studio di farmacocinetica per calcolare l'emivita del FVIII ricombinante somministrato nel piccolo paziente.



Figura 1. Ecchimosi presentate durante la profilassi con FVIII ricombinante.

Esami di laboratorio e indagini strumentali

Per il calcolo dell'emivita del FVIII somministrato si decide di utilizzare il device myPKFiT. Tale dispositivo permette il calcolo dei parametri cinetici, utilizzando i dati del paziente e due soli prelievi post-infusione per la determinazione dei livelli di FVIII. Pertanto, dopo la somministrazione di 500 UI di rAHF-PFM, sono stati effettuati due prelievi ematici, dopo 16 e 38 ore circa, per la determinazione dei livelli circolanti di FVIII. Il dato di emivita estrapolato (6,8 h) ha confermato il sospetto clinico di un accelerato *turnover* del farmaco (*Figura 2*). Inoltre, utilizzando lo stesso dispositivo, è stato possibile verificare la presenza di ampi periodi durante i quali i livelli plasmatici calcolati di FVIII sono stati < 1%.

Grazie alla possibilità offerta dal *device* myPKFiT di simulare i livelli *in vivo* di FVIII, a diverse posologie e a diversi periodi di somministrazione, è stato possibile ipotizzare un diverso scenario clinico utilizzando un regime terapeutico differente. La somministrazione di 1000 UI assicurava un teorico profilo farmacocinetico migliore con una previsione di brevi periodi di tempo con livelli plasmatici calcolati di FVIII < 1% dopo 2 giorni.

Conclusioni diagnostiche, terapia e decorso clinico

In seguito ai dati di farmacocinetica ottenuti, si è pertanto deciso di adottare uno schema di profilassi bisettimanale con un dosaggio di 1000 UI per ottenere una migliore e

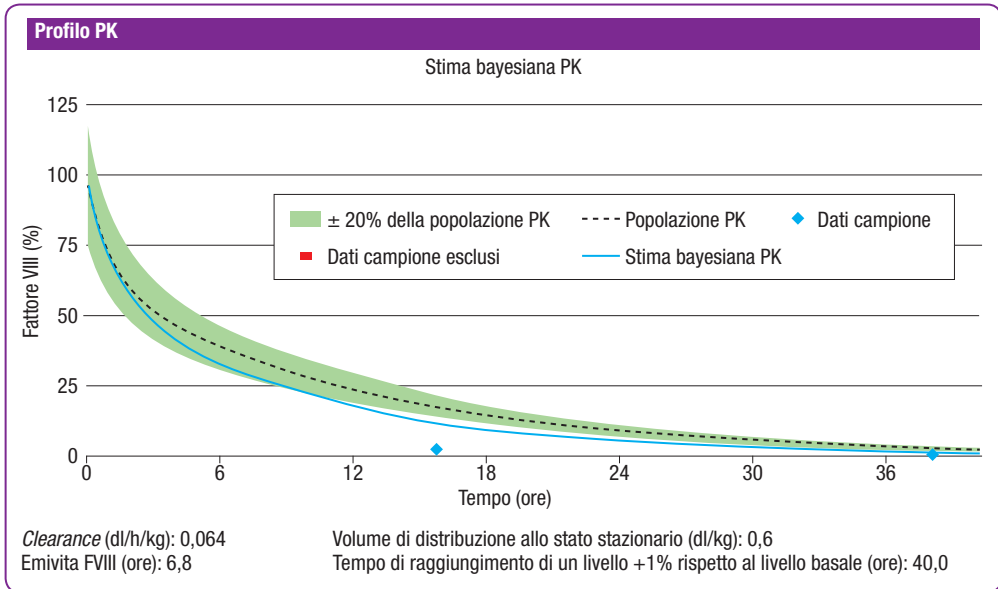


Figura 2. Analisi del profilo farmacocinetico. Condizioni di campionamento post-infusione consigliate: almeno due campioni, uno dopo circa 3 ore e l'altro tra le 24 ore e le 32 ore dopo l'infusione. I livelli di FVIII dei campioni all'interno di una valutazione dovrebbero decrescere nel tempo.

più adeguata profilassi degli episodi emorragici, anche minori. Dopo 10 settimane di profilassi, seguendo il nuovo schema si è ottenuto un netto miglioramento della sintomatologia con la pressoché assoluta assenza di ecchimosi, in assenza di limitazioni della consueta attività del piccolo paziente.

Discussione

Il dispositivo myPKFiT si è mostrato un valido ausilio per il calcolo della dose di farmaco da somministrare e ha permesso un più soddisfacente schema di profilassi primaria.

I punti di prelievo utilizzati rientrano nella finestra temporale per la quale il device è stato validato. Tuttavia, in considerazione del fatto che i livelli misurati, soprattutto nel secondo prelievo, sono bassi (sotto il 10%), al fine di massimizzare l'affidabilità della stima dei parametri farmacocinetici del piccolo paziente la curva verrà integrata aggiungendo un dosaggio di FVIII a tempi più ravvicinati all'infusione, come suggerito dal sistema.

Bibliografia essenziale

Petrini P, Valentino LA, Gringeri A, et al. Individualizing prophylaxis in hemophilia: a review. *Expert Rev Hematol* 2015; 8: 237-46

Valentino LA, Mamonov V, Hellmann A, et al.; Prophylaxis Study Group. A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 359-67

Profilassi personalizzata in un paziente con emofilia A grave e livelli plasmatici ridotti del fattore Von Willebrand

Renato Marino, Giuseppe Malcangi, Cosimo Pietro Ettore

Centro Emofilia e Trombosi, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Consorziale, Bari

Dati del paziente

Paziente di sesso maschile, 7 anni, al primo anno della scuola primaria.

Anamnesi patologica remota, prossima ed esame obiettivo

- Diagnosi di emofilia A grave con Fattore VIII (FVIII) < 1% formulata alla nascita.
- Familiarità per emofilia A (due zii materni); storia familiare negativa per inibitore anti-FVIII.
- Il paziente presenta, sin dai primi mesi di vita, frequenti ematomi sottocutanei e muscolari, all'inizio esclusivamente post-traumatici, in seguito anche a insorgenza apparentemente spontanea.
- All'età di 8 mesi effettua il primo trattamento con rAHF-PFM [*Antihemophilic Factor (Recombinant), Plasma/Albumin Free Method*] per un ematoma post-traumatico del gluteo.
- All'età di 18 mesi viene iniziata profilassi primaria alla dose iniziale di 25 UI/kg 2 giorni a settimana, modificata successivamente nella posologia e nella frequenza di somministrazione fino alla dose di 40 UI/kg 3 giorni a settimana.
- I periodici controlli di laboratorio evidenziano sempre *trough levels* di FVIII \leq 1% (dopo *wash-out* farmacologico di 48 ore) con scarso recupero del FVIII. L'inibitore anti-FVIII risulta assente in tutte le determinazioni eseguite.
- Vengono inoltre riscontrati livelli plasmatici ridotti del fattore von Willebrand (fattore von Willebrand antigene pari a 35% e fattore von Willebrand cofattore ristocetinico pari a 29%) con allungamento del tempo di chiusura (Coll/EPI: 200 sec; Coll/ADP: 160 sec). Questi dati di laboratorio, confermati in due ulteriori occasioni, sono verosimilmente legati al gruppo sanguigno 0 del piccolo; peraltro il dosaggio del fattore von Willebrand eseguito nei genitori risulta in entrambi nei limiti della norma.
- All'età di 7 anni il paziente presenta il primo episodio post-traumatico di ematoma a carico della caviglia destra, trattato efficacemente con FVIII ricombinante (2 infusioni consecutive). A distanza di qualche mese presenta un nuovo ematoma a livello del-

la caviglia destra, questa volta spontaneo. In occasione di questo secondo ematrito viene aumentato il dosaggio della profilassi a 50 UI/kg, 3 giorni a settimana e si decide di valutare la curva farmacocinetica del FVIII utilizzando il dispositivo myPKFiT.

- Ai genitori del piccolo viene raccomandato di proseguire il normale regime di profilassi e di somministrare rAHF-PFM 1500 UI alle ore 20.00 della sera prima del loro appuntamento presso il nostro Centro. La mattina successiva viene eseguito un prelievo ematico a 12 ore (ore 8.00) e a 18 ore (ore 14.00) dall'infusione del farmaco.

Esami di laboratorio e terapia

Gli esami di laboratorio ottenuti sono riportati nella *Tabella 1*.

Tabella 1. Risultati degli esami di laboratorio

	12 ore	18 ore
aPTT - R	1,54	1,73
FVIII:C (%)	25	16

I dati sono stati inseriti nel device myPKFiT, impostando come *trough level* un valore di FVIII > 1% (*Figura 1*).

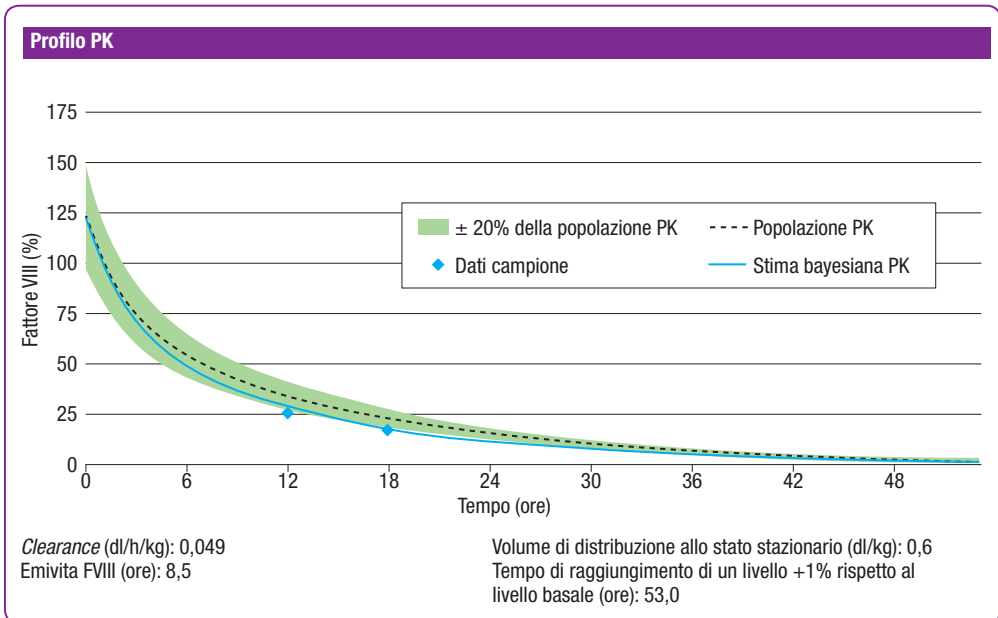


Figura 1. Curva farmacocinetica dopo infusione di rAHF-PFM 50 UI/kg.

Sulla base dell'elaborazione dei dati ottenuti, viene proposto un regime di profilassi con un dosaggio di 33,2 UI/kg di rAHF-PFM (pari a 1000 UI) a giorni alterni (Figura 2). I risultati ottenuti vengono presentati e spiegati ai genitori con l'ausilio della rappresentazione grafica elaborata dal myPKFiT. I genitori si rendono conto che questa schedula di profilassi permette di mantenere i livelli di FVIII costantemente al di sopra dell'1% e accettano di praticarla, nonostante il disagio legato all'aumento di infusioni del farmaco nella settimana.

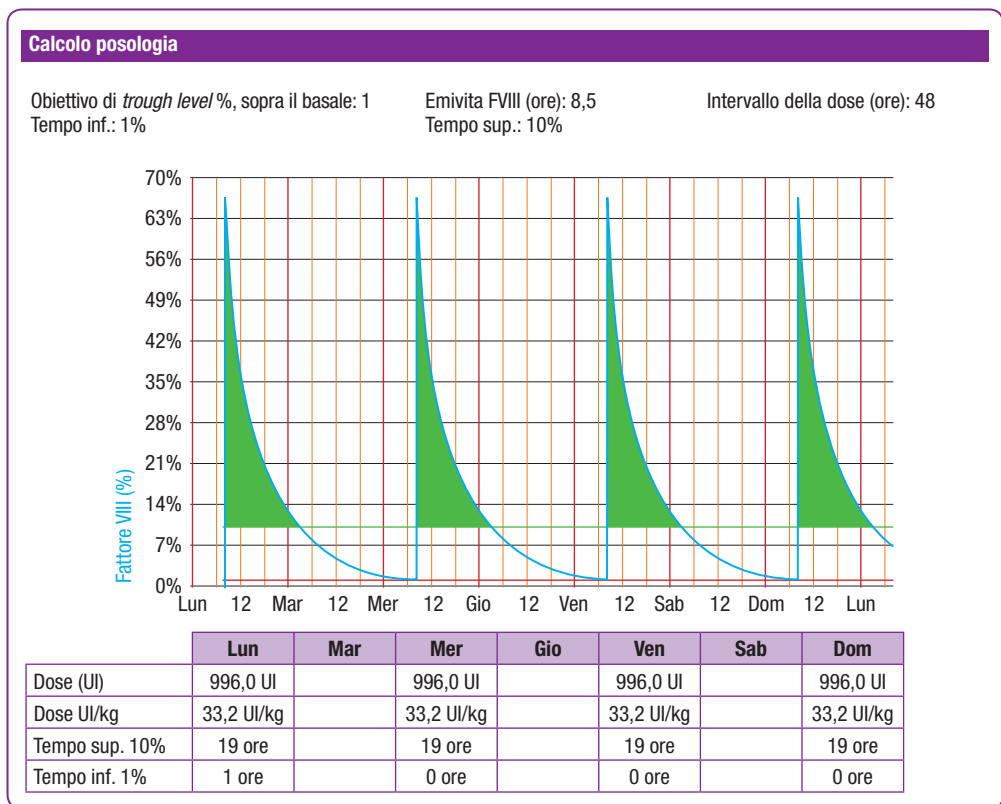


Figura 2. Schema di profilassi proposto dal device myPKFiT.

Conclusioni e discussione

Studi recenti hanno evidenziato l'importanza di personalizzare il regime di profilassi nel paziente emofilico sulla base della risposta farmacocinetica individuale. La finalità è individuare il regime di profilassi che permetta al singolo paziente di trascorrere la maggior parte del tempo al di sopra dei livelli di FVIII necessari per prevenire i sanguinamenti articolari. È innegabile che nella *real life* sia molto difficile eseguire una curva farmacocinetica "tradizionale", a causa del notevole disagio che comporta sia nel

paziente (necessità di sottoporsi a numerosi prelievi ematici nel corso della giornata) sia nel medico (dispendio di tempo, difficoltà nel calcolo dei parametri farmacocinetici). Molto utile è quindi il device myPKFiT, che permette in maniera semplice e non traumatica (con solo due prelievi ematici) l'elaborazione dei parametri farmacocinetici, proponendo un protocollo di profilassi "ritagliato" su misura per ogni paziente.

La diatesi emorragica del nostro paziente è imputabile non solo al deficit di FVIII, ma anche ai concomitanti livelli plasmatici ridotti del fattore von Willebrand; questi ultimi rivestono sicuramente un ruolo nella ridotta emivita del FVIII infuso, il che spiegherebbe come i *trough levels* di FVIII non abbiano mai superato il valore dell'1%, nonostante il graduale aumento del dosaggio di profilassi fino a 50 UI/kg 3 volte a settimana. L'utilizzo del myPKFiT in questo contesto ha permesso di stabilire uno schema di profilassi sicuramente più impegnativo per il paziente, ma la cui accettazione da parte dei genitori è stata più consapevole, in quanto supportata e motivata dalle informazioni di farmacocinetica utili per individuare il migliore trattamento da adottare.

Bibliografia essenziale

- Petrini P, Valentino LA, Gringeri A, et al. Individualizing prophylaxis in hemophilia: a review. *Expert Rev Hematol* 2015; 8: 237-46
- Valentino LA, Mamonov V, Hellmann A, et al.; Prophylaxis Study Group. A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 359-67
- Vlot AJ, Mauser-Bunschoten EP, Zarkova AG, et al. The half-life of infused factor VIII is shorter in hemophilic patients with blood group O than in those with blood group A. *Thromb Haemost* 2000; 83: 65-9

Ottimizzazione della profilassi in un soggetto affetto da emofilia A grave che correrà alla maratona di New York

Paola Ranalli, Alfredo Dragani

Centro Emofilia, Pescara

Dati del paziente

Paziente di anni 45, affetto da emofilia A grave [Fattore VIII (FVIII) < 0,01 UI/dl⁻¹] complicata da artropatia emofilica polidistrettuale.

Anamnesi patologica remota, prossima ed esame obiettivo

- Diagnosi di emofilia grave posta all'età di circa 18 mesi, con espressività clinica in ematriti ricorrenti a carico delle grandi articolazioni. In anamnesi: diagnosi di infezione HIV documentata nel 1992, epatopatia HBV e HCV correlata in terapia anti-retrovirale. Dopo terapia sostitutiva con concentrati di FVIII plasma-derivati, a partire dal 2001 il paziente è posto in profilassi trisettimanale con FVIII ricombinante. Nello stesso periodo il medesimo è preso in carico presso il nostro Centro.
- Obiettivamente, al primo accesso: anchilosi parziale di gomito e ginocchia, bilateralmente. Fegato: a 4 cm dall'arco. Milza: a 2 cm dall'arco. Micropoliadenia latero-cervicale bilaterale.
- Nel 2001 diagnosi ortopedica di "artropatia emofilica polidistrettuale", quadro per il quale viene posta indicazione a intervento di posizionamento di artroprotesi cementata di ginocchio sinistro e successivamente destro, eseguiti, rispettivamente, nel 2003 e nel 2004 con successo e senza complicanze emorragiche in entrambe le occasioni, grazie alla terapia sostitutiva con concentrato di FVIII ricombinante. Dal 2005 in profilassi con rAHF-PFM [*Antihemophilic Factor (Recombinant), Plasma/Albumin Free Method*], in regime autoinfusionale, 3 volte a settimana.
- Nel 2007 persistente ricorrenza degli ematriti e percezione soggettiva di scarsa efficacia della profilassi, con riscontro di incrementi post-infusionali dei livelli di FVIII non sempre adeguati. Il paziente conserva pertanto il regime di somministrazione in atto, con adeguamento della dose media somministrata, anche in considerazione del progressivo incremento ponderale del paziente.
- Sottoposto a terapia con IFN- α per eradicazione dell'HCV nel 2010, fase complicata da neutropenia persistente multifattoriale (iatrogena e da sequestro splenico), motivo per il quale si rende necessaria terapia di supporto con G-CSF (*granulocyte-colony stimulat-*

ing factor). Il trattamento viene eseguito con beneficio immediato (HCV-RNA negattizzato) salvo nuovo riscontro di riattivazione HCV (HCV-RNA positivo) nel marzo 2013; tuttavia non si ritiene necessario un nuovo tentativo di eradicazione.

- Per tutto il periodo di osservazione gli inibitori FVIII risultano costantemente assenti, prima e dopo lo *switch* della terapia da plasma-derivati a ricombinanti. Nell'agosto 2014 i test emocoagulativi documentano, a 72 ore dall'ultima infusione di concentrato alla dose di 40 UI/Kg: PTT 80", FVIII 0,01 UI/dl⁻¹.
- Nel luglio 2015 giunge alla nostra osservazione riferendo di una recente intensificazione del programma di attività fisica in vista di una gara podistica a livello agonistico. Nello specifico il paziente manifesta la volontà di partecipare alla maratona di New York. Egli ci interpella circa l'adeguatezza dello schema posologico abituale (rAHF-PFM 3000 UI 3 volte a settimana) in riferimento alle nuove necessità. Decidiamo dunque, sulla base dell'aumentata frequenza degli episodi articolari e dell'intensa attività fisica in atto, di incrementare il dosaggio di rAHF-PFM a 4000 UI 3 volte a settimana, pari a una media di 54,79 UI/kg.
- Agli esami di controllo: Hb 16,0 g/dl, RBC (μl^{-1}) 4.970.000; WBC (μl^{-1}): 5930; PLT (μl^{-1}): 253.000; profilo epato-renale nei limiti.
- Per valutare l'appropriatezza del nuovo schema di profilassi, decidiamo di eseguire una curva farmacocinetica, utilizzando il software myPKFit. Grazie al suddetto dispositivo, inserendo i dati del paziente, nello specifico i livelli di FVIII dosati a specifici intervalli dall'ultima infusione di concentrato, è possibile simulare i livelli *in vivo* di FVIII, a diverse posologie e a diversi periodi di somministrazione.
- I livelli pre-infusionali di FVIII a 72 ore dall'ultima infusione risultano pari al 0,04 UI/dl⁻¹, mentre i livelli di FVIII a 4 ore dall'infusione risultano del 65% e a 28 ore del 0,09 UI/dl⁻¹.
- I calcoli generati sulla base dei dati relativi al nostro paziente evidenziano la maggiore efficacia di uno schema di profilassi che preveda infusioni di 3886 UI (53,2 UI/kg) di concentrato ogni 48 ore (*Figure 1 e 2*).
- Il piano di infusioni viene così modificato grazie ai risultati della curva farmacocinetica ottenuta.

Discussione

Numerosi studi hanno riportato la superiorità di diversi programmi di profilassi a lungo termine, sia di tipo standard sia non standard, rispetto al trattamento *on demand*, in termini di riduzione della frequenza degli episodi emorragici e nella prevenzione dell'artropatia.

In particolare, l'avvio di un regime di profilassi secondaria garantisce una riduzione dei danni a carico delle articolazioni bersaglio in pazienti adolescenti o adulti affetti da emofilia grave, con o senza i segni di danno articolare, consentendo una normale attività lavorativa e un buon inserimento sociale e, in alcuni casi, consentendo la dilazione di eventuali interventi chirurgici ortopedici.

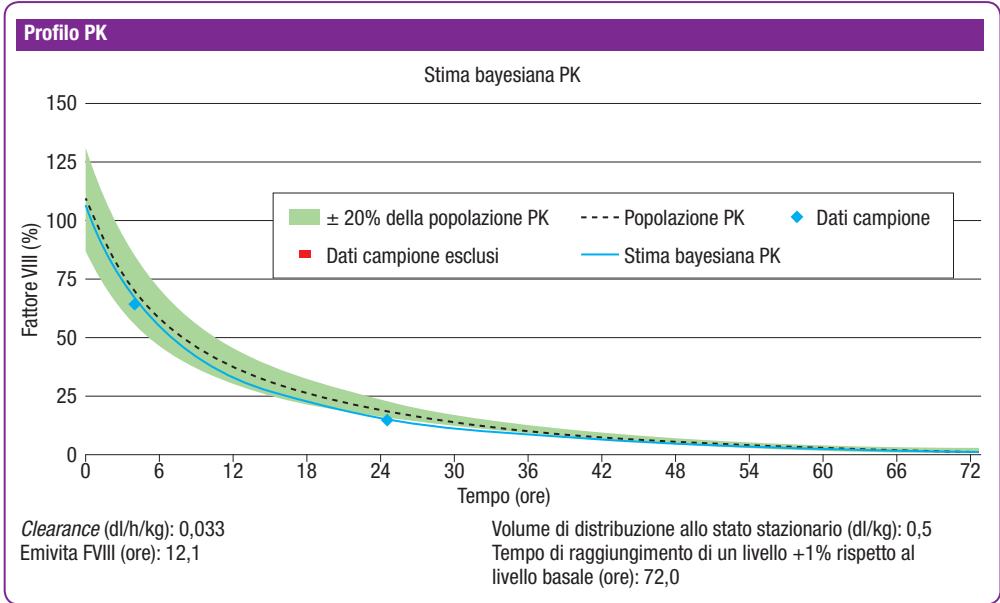


Figura 1. Curva farmacocinetica ottenuta con il programma myPKFiT.

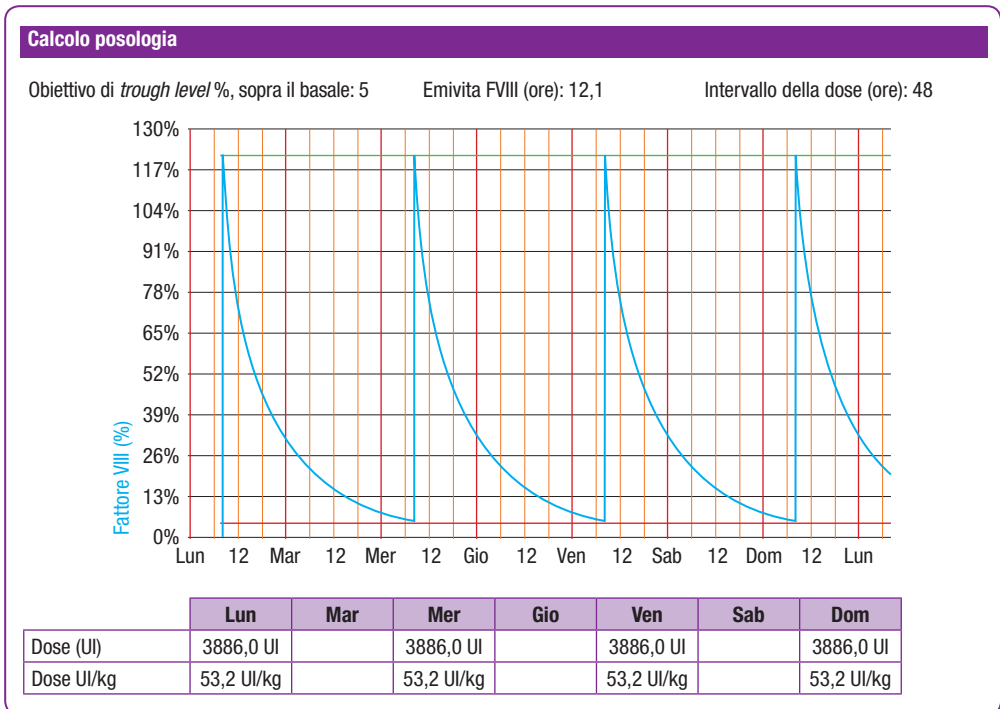


Figura 2. Schema di profilassi a giorni alterni mantenendo livelli di FVIII *in vivo* > 4%.

I parametri farmacocinetici post-infusionali mostrano una variabilità interindividuale piuttosto ampia e negli studi condotti per lo più in soggetti adulti sembrano risentire in particolare dell'età, del peso e dell'emogruppo, a causa della diversità dei livelli di fattore von Willebrand. Un regime di profilassi personalizzato, che tenga conto dei dati farmacocinetici del singolo individuo, rappresenta pertanto un'efficace alternativa agli schemi di profilassi di tipo standard. In questo senso il dispositivo myPKFiT, senza mai completamente sostituirsi alla decisione del medico e integrando gli altri aspetti connessi al trattamento, può rivelarsi uno strumento utile nell'ottica di una migliore definizione del regime di profilassi ottimale per il singolo paziente.

La migliore aspettativa di vita e la qualità di vita ottenuta dai pazienti affetti da emofilia, anche in quelli con forme gravi, con danni articolari e complicanze infettive già documentati, rappresentano il risultato del ricorso alla tecnologia più avanzata, ma anche di una gestione sempre più frequentemente integrata che l'ematologo compie in equipe con specialisti ortopedici, fisiatra, epatologi e infettivologi.

Ciò costituisce una sfida per il medico, che deve gestire le comorbilità comuni in età avanzata e che nei decenni antecedenti erano raramente osservate nel paziente emofilico.

Ma la sfida più grande riguarda il paziente stesso, che sempre più frequentemente si cimenta con successo in esperienze spesso molto ambiziose e non dissimili da quelle della popolazione sana, come nel caso del nostro paziente.

Bibliografia essenziale

- Blanchette VS, Shapiro AD, Liesner RJ, et al.; rAHF-PFM Clinical Study Group. Plasma and albumin-free recombinant factor VIII: pharmacokinetics, efficacy and safety in previously treated pediatric patients. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 1319-26
- Rocino A, Coppola A, Franchini M, et al.; Italian Association of Haemophilia Centres (AICE) Working Party. Principles of treatment and update of recommendations for the management of haemophilia and congenital bleeding disorders in Italy. *Blood Transfus* 2014; 12: 575-98
- Tarantino MD, Collins PW, Hay CR, et al.; RAHF-PFM Clinical Study Group. Clinical evaluation of an advanced category antihemophilic factor prepared using a plasma/albumin-free method: pharmacokinetics, efficacy, and safety in previously treated patients with haemophilia A. *Haemophilia* 2004; 10: 428-37
- Valentino LA, Mamonov V, Hellmann A, et al.; Prophylaxis Study Group. A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 359-67

Profilassi nell'emofilia A e il ruolo della farmacocinetica: un caso clinico

Rita Santoro

Centro Emofilia, Emostasi e Trombosi, Azienda Ospedaliera "Pugliese-Ciaccio", Catanzaro

Dati del paziente

Paziente di sesso maschile di 4 anni e 8 mesi.

Anamnesi patologica remota, prossima ed esame obiettivo

- Anamnesi familiare positiva per emofilia A grave, un fratello di 8 anni ne è affetto.
- Alla nascita emartro gomito destro e contemporanea diagnosi di emofilia A grave [tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) *ratio* 3,02; attività residua procoagulante del Fattore VIII [(FVIII:C) < 0,6%]. Lo studio delle mutazioni del gene che codifica per il FVIII evidenzia la presenza di una mutazione *nonsense* 5143C>T. Il piccolo, seguito all'epoca presso altro Centro, viene trattato con concentrato ricombinante di FVIII-BDD di terza generazione per 2 giorni con pronta risoluzione dell'emorragia.
- Assenza di ulteriori problemi emorragici fino all'età di 9 mesi, epoca in cui il bambino presenta un episodio di emartro all'anca destra e successivamente episodi recidivanti di emartro al ginocchio destro, tutti per complessivi 16 giorni di esposizione.
- A 16 mesi di età riscontro di inibitore del FVIII ad alto titolo [46 Unità Bethesda (UB) al momento della diagnosi].
- In attesa della riduzione del titolo dell'inibitore il piccolo presenta tre episodi di emartro trattati con agente bypassante (rFVIIa)
- All'età di 23 mesi inizia trattamento di immunotolleranza (ITI) al dosaggio di 100 UI/kg/die, effettuando viraggio dal precedente concentrato a rAHF-PFM [*Antihemophilic Factor (Recombinant), Plasma/Albumin Free Method*]. Non avendo i genitori del bambino acconsentito all'impianto di catetere venoso centrale (CVC), le infusioni vengono effettuate da vena periferica. Durante l'ITI il picco dell'inibitore del FVIII è stato pari a 518 UB.
- All'età di 28 mesi i genitori del bambino si trasferiscono nella nostra Regione e il piccolo viene preso in carico dal nostro Centro.
- All'esame obiettivo, paziente in buone condizioni generali, peso corporeo 14 kg, nulla da rilevare alle articolazioni.
- Durante l'ITI singolo episodio traumatico di scarso rilievo clinico; non evidenza di emorragie spontanee.

- Solo a distanza di 28 mesi vi è evidenza di negativizzazione dell'inibitore; viene quindi eseguito *in vivo recovery* (IVR) che risulta però < 66% dell'atteso. Viene quindi proseguita ITI per ulteriori 8 mesi, finché l'IVR, il titolo dell'inibitore e lo studio di farmacocinetica documentano l'assenza di inibitore.
- Successivamente il paziente viene avviato a profilassi^[1], al dosaggio di 40 UI/kg a giorni alterni, ma durante i successivi controlli il medico del Centro ha il sospetto che le infusioni non vengano eseguite con regolarità. Convoca i genitori spiegando l'importanza dell'aderenza alla terapia, ma probabilmente non riesce a essere sufficientemente incisivo. Infatti anche ai successivi controlli si conferma una non completa aderenza nella frequenza delle infusioni rispetto a quanto prescritto.
- Per cercare di migliorare l'aderenza del paziente alla terapia si è quindi deciso di utilizzare il nuovo device ideato per lo sviluppo di una profilassi personalizzata^[2-4] nei pazienti con emofilia A, il myPKFiT. Il dispositivo, che si avvale di un'interfaccia internet, semplifica il processo di calcolo della dose di farmaco da somministrare, riduce i tempi necessari nel determinare le caratteristiche farmacocinetiche di un paziente, diminuendo anche il numero dei prelievi necessari per l'esecuzione dello studio farmacocinetico e fornisce regimi di trattamento personalizzati basati su quelle che sono le esigenze individuali.
- Dopo un periodo di *wash-out* di 72 ore, si è quindi provveduto a infondere il concentrato, effettuando prelievi per la valutazione farmacocinetica rispettivamente dopo 8, 12 e 16,5 ore dall'infusione stessa.

Esami di laboratorio

Gli esami di laboratorio eseguiti sono riportati nella *Tabella 1*.

Tabella 1. Risultati degli esami di laboratorio

Parametri	8 h	12 h	16,5 h
aPTT <i>ratio</i>	1,06	1,53	1,66
FVIII:C %	38	25	12

Conclusioni e terapia

I grafici realizzati con myPKFiT (*Figure 1 e 2*) vengono portati all'attenzione della madre del bambino; in particolare viene evidenziato il significativo aumento della dose di concentrato da infondere qualora l'intervallo tra le infusioni sia superiore alle 48 ore. Solo con la visione dei grafici la mamma del bambino si rende conto che l'omissione di alcune dosi di profilassi rende il piccolo vulnerabile all'insorgenza di nuove emorragie e decide di rispettare totalmente la prescrizione del medico del Centro.

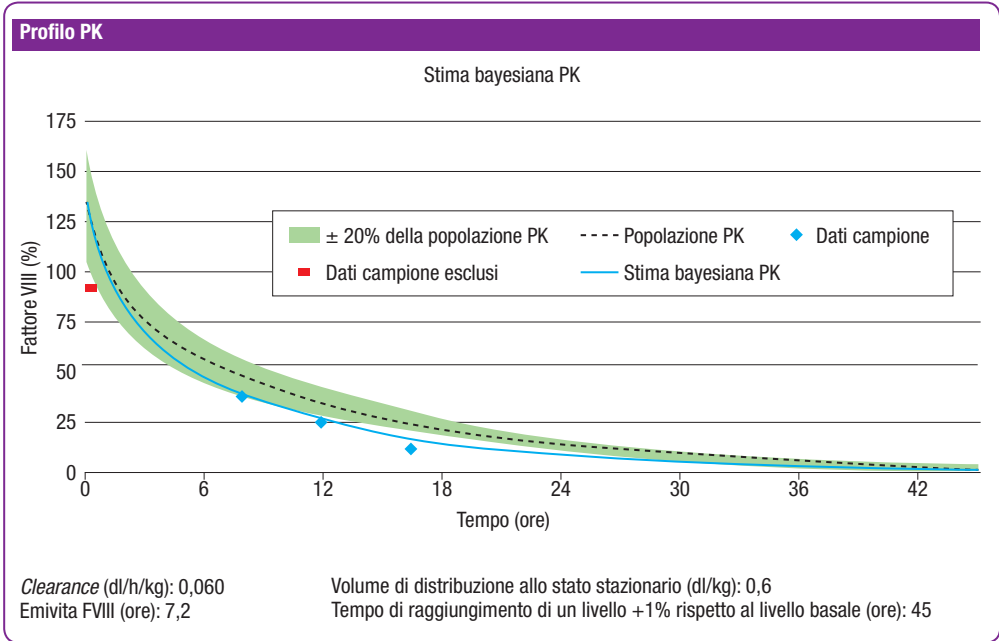


Figura 1. Curva farmacocinetica ottenuta con myPKFit.

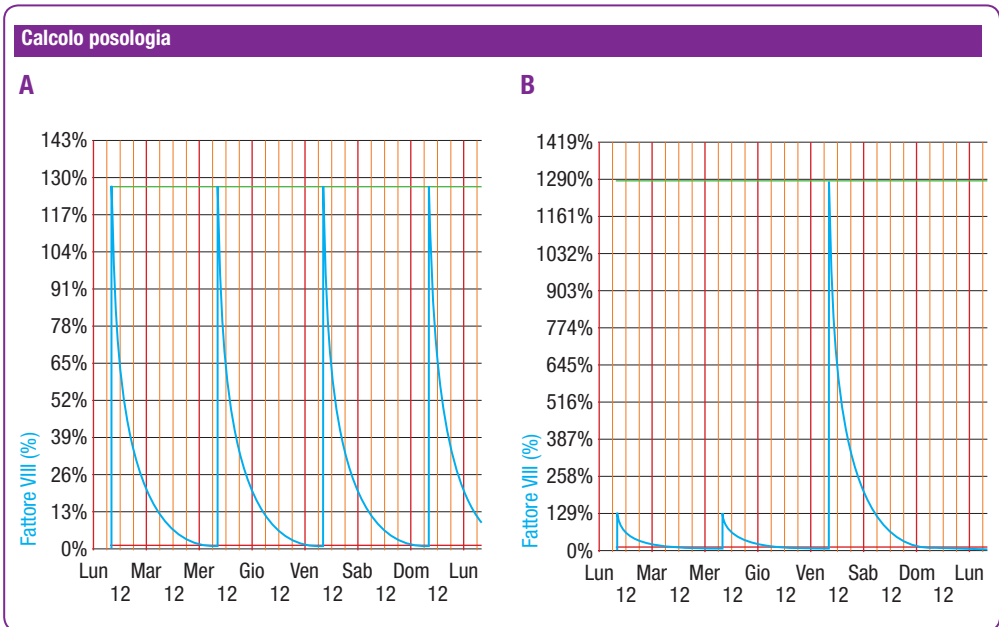


Figura 2. Calcolo posologia a giorni alterni (A) oppure 3 volte a settimana (lunedì/mercoledì/venerdì) [B].

Discussione

Negli emofilici la profilassi eseguita con somministrazioni di concentrato ripetute più volte a settimana previene la maggior parte delle emorragie gravi e in particolare gli ematriti. Ridurre il numero delle emorragie sin dall'infanzia comporta, infatti, una minore incidenza e gravità dell'artropatia emofilica e un minore rischio di emorragie "pericolose per la vita"; per questo motivo la profilassi è indicata come trattamento di prima scelta nei bambini con emofilia grave. Viceversa, la non aderenza al trattamento prescritto può limitarne l'efficacia. Nel nostro caso l'utilizzo del nuovo device ha permesso di migliorare l'aderenza alla terapia da parte dei genitori.

Bibliografia

1. Richards M, Williams M, Chalmers E, et al.; Paediatric Working Party of the United Kingdom Haemophilia Doctors' Organisation. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology: guideline on the use of prophylactic factor VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A. *Br J Haematol* 2010; 149: 498-507
2. Collins PW, Blanchette VS, Fischer K, et al.; rAHF-PFM Study Group. Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 413-20
3. Reininger AJ, Chehadeh HE. The principles of PK-tailored prophylaxis. *Hämostaseologie* 2013; 33 (Suppl. 1): S32-5
4. Collins PW. Personalized prophylaxis. *Haemophilia* 2012; 18 (Suppl. 4): 131-5

Ottimizzazione della profilassi in un bambino con emofilia A grave in trattamento con rAHF-PFM mediante utilizzo del device myPKFiT

Ezio Zanon¹, Patrizia Pavei²

¹ Centro Emofilia, Unità Coagulopatie, Azienda Ospedaliera, Padova

² Centro Multidisciplinare di Day Surgery, Azienda Ospedaliera, Padova

Dati del paziente

Bambino di 7 anni, al primo anno della scuola primaria, affetto da emofilia A grave [Fattore VIII (FVIII) < 1%].

Anamnesi patologica remota, prossima ed esame obiettivo

- La diagnosi di emofilia viene posta all'età di 6 mesi allorché il bambino giunge in pronto soccorso pediatrico per un episodio di ematoma alla mano destra secondario a trauma banale.
- Data la presenza di un quadro di anemizzazione, viene ricoverato presso il reparto di Pediatria, ove viene trasfuso con una sacca di emazie concentrate. Agli esami ematochimici si riscontra un prolungamento isolato dell'aPTT (PT-INR 0,98, PTT ratio 2,55), pertanto viene inviato un campione al laboratorio del nostro Centro, dove viene riscontrato un FVIII < 1% compatibile con emofilia A grave. All'indagine genetica si riscontra l'inversione dell'introne 22.
- Il bambino comincia trattamento con rAHF-PFM [*Antihemophilic Factor (Recombinant), Plasma/Albumin Free Method*] alla dose di 500 UI a domanda.
- Nei 10 mesi successivi il bambino presenta 6 episodi tra ematomi muscolari e soffusioni emorragiche cutanee trattati con infusione di FVIII per un totale di 6 infusioni complessive.
- Si decide quindi di posizionare un catetere venoso centrale (CVC) tipo Broviac, in modo da poter avviare un regime di profilassi primaria. Il bambino viene pertanto ricoverato presso la Clinica Pediatrica e sotto adeguata copertura con FVIII il CVC viene posizionato.
- I genitori vengono quindi addestrati all'infusione domiciliare del FVIII tramite catetere.
- Grazie al supporto di assistenza domiciliare infermieristica (*Home Clinical Assistance*), messo a disposizione dall'Azienda produttrice del farmaco, i genitori vengono resi idonei a somministrare a domicilio il farmaco tramite CVC.

- Il bimbo viene quindi posto in profilassi con 50 U/kg di FVIII (500 UI) 3 volte a settimana.
- Quattro mesi dopo si rende necessario riposizionare il CVC, essendosi dislocato.
- Un secondo CVC tipo Broviac viene quindi riposizionato in vena giugulare interna destra. Sette mesi dopo il CVC presenta una fissurazione del punto di flessione (*Kelle clamper*), pertanto viene riparato con kit di riparazione esterno.
- Il paziente continua il trattamento in profilassi per 3 anni, durante i quali viene somministrato FVIII in aggiunta alle 3 infusioni settimanali in due diverse circostanze (per trauma cranico non commotivo e per ferita al labbro inferiore).
- Essendo il bambino aumentato di peso (28 kg) dall'inizio della profilassi, si suggerisce di modificare la scheda infusione, passando da 500 UI 3 volte a settimana a 750 UI 3 volte a settimana. Una settimana dopo, non ancora iniziato l'aggiustamento terapeutico proposto (non essendo ancora disponibile a domicilio la quantità di farmaco consigliata), il bambino accede in pronto soccorso pediatrico per due episodi di macroematuria spontanea senza rilievo d'infezioni in atto né disturbi minzionali.

Esame obiettivo ed esami di laboratorio

Il bambino si presenta in condizioni generali buone: peso 28 kg, esame obiettivo non significativo per reperti patologici.

Agli esami ematochimici si riscontra Hb 10,9 g/dl; GB (μl^{-1}) 6040, N (μl^{-1}) 3800; funzionalità renale nella norma. All'esame delle urine pH = 7, PS 1010 Hb +++, proteine 1 g/L, leucociti 15 cell/ μl , urobilinogeno 0,2 mg/dl.

Nella norma gli indici di flogosi. L'assetto coagulativo evidenzia PT-INR 1,07, PTT 53 s (vn 30-40 s), FVIII < 1%; negativo il dosaggio dell'inibitore.

All'ecografia dell'addome non sono presenti coaguli a livello vescicale; reni e vie urinarie nella norma. Il bambino viene quindi sottoposto a somministrazione di FVIII 500 UI ogni 12 ore per 2 giorni, con scomparsa di macroematuria ed esame delle urine, eseguito in pre-dimissione, negativo per microematuria.

Al fine di stabilire il corretto regime terapeutico di profilassi si decide di eseguire una curva di farmacocinetica. Al bambino viene somministrato rAHF-PFM 53,1 UI/kg.

I livelli pre-infusionali di FVIII risultano < 1%, mentre i dosaggi di FVIII ai tempi 20 minuti, 4 ore e 24 ore risultano, rispettivamente, 135,2%, 92,7% e 24,1%.

Si decide pertanto di utilizzare myPKFiT, grazie al quale, impiegando i dati del paziente e due punti della curva di farmacocinetica (nel caso specifico i livelli di FVIII dopo 4 e 24 ore), è possibile simulare i livelli *in vivo* di FVIII (*Figura 1*), a diverse posologie e a diversi periodi di somministrazione.

Sulla base delle elaborazioni eseguite, una dose circa di 500 UI a giorni alterni risulta efficace per mantenere costantemente livelli di FVIII oltre l'1%; alternativamente, volendo mantenere il regime in atto di 3 volte a settimana, il paziente avrebbe dovuto

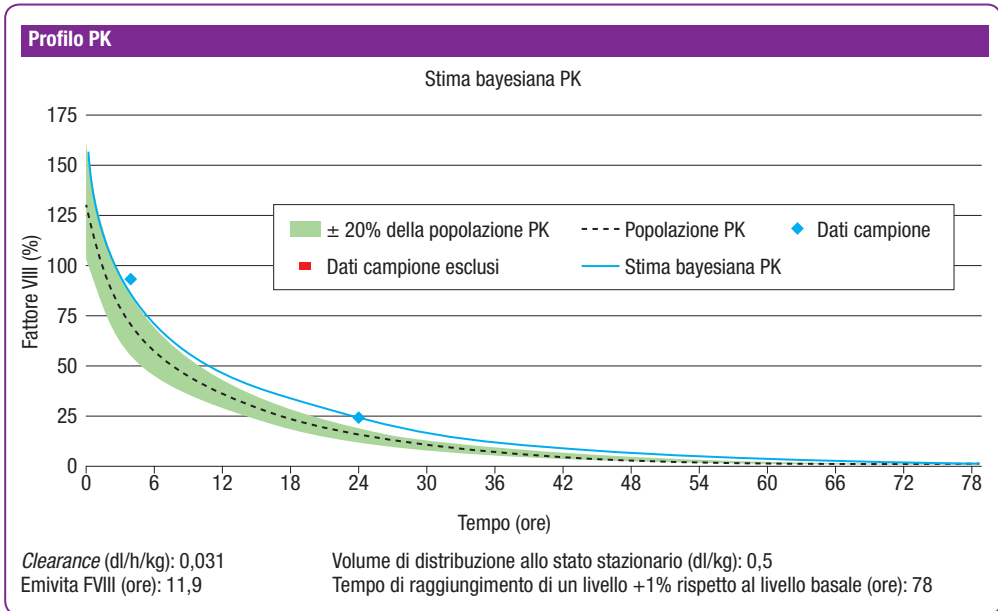


Figura 1. Profilo di farmacocinetica del paziente dopo somministrazione di 50 UI/kg di FVIII.

infondersi 1000 UI nella terza infusione. I genitori preferiscono quest'ultimo regime, che si associa ad assenza di sanguinamenti nei 6 mesi successivi.

Si pone quindi la necessità di rimuovere il CVC e di avviare trattamento per via periferica. I genitori chiedono se sia possibile ridurre il numero di infusioni. Il dispositivo myPKFiT evidenzia la possibilità di somministrare circa 1000 UI di rAHF-PFM ogni 72 ore, consentendo maggiore *compliance* da parte del bambino e della famiglia (Figura 2).

Discussione

La profilassi primaria nei bambini con emofilia è l'unica modalità di trattamento in grado di ridurre i sanguinamenti e prevenire l'artropatia emofilica. È noto che anche pochissimi sanguinamenti articolari sono sufficienti per avviare il processo che porta all'artropatia emofilica da cui la necessità, in relazione anche alle attività del bambino, di stabilire un corretto livello minimo *in vivo* di FVIII in grado di prevenire il più possibile un sanguinamento articolare. È noto che per quanto più tempo i livelli *in vivo* sono > 1%, minore è il numero di sanguinamenti.

L'aderenza alla profilassi dipende da molti fattori, tra i quali sono molto importanti le modalità e il numero di infusioni, che rappresentano le barriere principali. Si è osservato che la profilassi personalizzata sulla base della farmacocinetica del paziente può ridurre il numero di infusioni ed è associata a un minore numero di sanguinamenti/anno e a un miglioramento della qualità di vita.

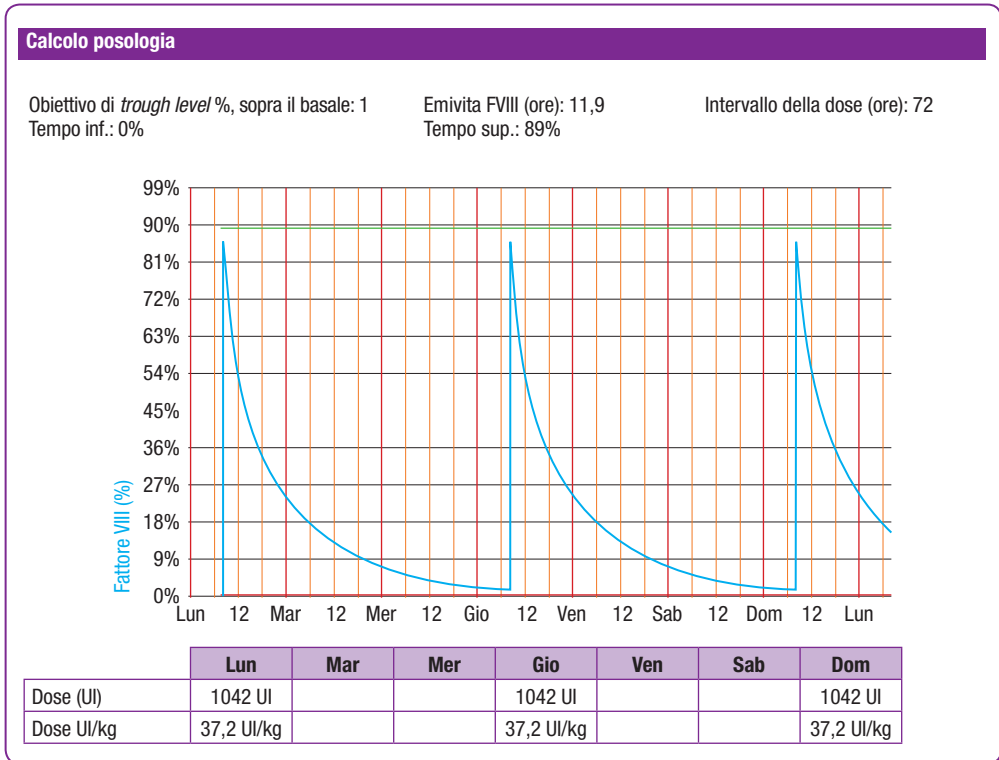


Figura 2. Esempio di profilassi ogni terzo giorno mantenendo livelli di FVIII *in vivo* > 1%.

Il dispositivo myPKFiT, permettendo di simulare diverse modalità efficaci di trattamento, fornisce informazioni aggiuntive utili che aiutano il clinico e il paziente (o i genitori) a individuare il regime di trattamento più efficace e accettabile.

Bibliografia essenziale

- Berntorp E, Spotts G, Patrone L, Ewenstein BM. Advancing personalized care in hemophilia A: ten years' experience with an advanced category antihemophilic factor prepared using a plasma/albumin-free method. *Biologics* 2014; 8: 115-27
- Gringeri A, Ewenstein B, Reininger A. The burden of bleeding in haemophilia: is one bleed too many? *Haemophilia* 2014; 20: 459-63
- Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med* 2007; 357: 535-44
- Petrini P, Valentino LA, Gringeri A, et al. Individualizing prophylaxis in hemophilia: a review. *Expert Rev Hematol* 2015; 8: 237-46
- Valentino LA, Mamonov V, Hellmann A, et al.; Prophylaxis Study Group. A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 359-67

Distribuita unitamente a RCP

Cod. BX031HM

Depositato presso l'Agenzia Italiana del Farmaco in data 15/12/2015