



ASSOCIAZIONE ITALIANA CENTRI EMOFILIA

**GESTIONE DELL'EMERGENZA / URGENZA
NEL PAZIENTE CON EMOFILIA A ED INIBITORE
IN PROFILASSI CON EMICIZUMAB**

**documento edito a cura del Gruppo di Lavoro 'Linee Guida' AICE,
approvato dai Soci mediante consultazione online
indetta il 17.04.2019 e conclusasi il 30.04.2019.
Aggiornamento settembre 2019**

Sviluppo e cronologia del documento

La prima stesura del documento è stata redatta dal Gruppo di Lavoro 'Linee Guida', presieduto da Elena Santagostino, Presidente dell'AICE, coordinato da Antonio Coppola e costituito da Giancarlo Castaman, Massimo Franchini, Gianna Franca Rivolta, Angiola Rocino, Rita Carlotta Santoro e Cristina Santoro, con la collaborazione di Maria Elisa Mancuso. Tale versione, approvata dal Consiglio Direttivo AICE (Presidente: E. Santagostino; Vice Presidente: A. Rocino, Past President: G. Di Minno, Consiglieri: C. Biasoli, R. De Cristofaro, R. Marino; Rappresentante ISS: A. Giampaolo) è stata inviata ai Soci via e-mail il 30.03.2019.

Hanno inviato commenti e/o proposte di revisione i Soci: A. Borchellini, A. Catalano, L. Contino, A. Coluccia, D. Cultrera, G. Gamba, A.C. Giuffrida, M. Luciani, B. Pollio, E. Marchesini, M.G. Mazzucconi, A.C. Molinari, L. Notarangelo, F. Peyvandi, M. Schiavoni, M.L. Serino, S. Siragusa, G. Sottilotta, S. Testa e E. Zanon.

La successiva versione del documento, risultante dalla revisione da parte del Gruppo di Lavoro, approvata dal Consiglio Direttivo e dal Comitato Scientifico AICE (Presidente: M. Morfini; Membri: G. Castaman, M. Franchini, G. Gamba, H.J. Hassan, M.G. Mazzucconi, A. Tosetto), è stata inviata ai Soci il 15.04.2019 e sottoposta ad approvazione mediante consultazione online attraverso il sito ufficiale AICE (www.aiceonline.org), indetta il 17.04.2019 e conclusasi il 30.04.2019. Il documento è stato così pubblicato sul sito AICE il 13.05.2019.

Nel settembre 2019, in parallelo alla stesura della sua versione in lingua inglese, condivisa con SIMEU, SMEUP, SIBIOC, SIPMEL e Siset¹ ed in pubblicazione sulla rivista ufficiale di AICE *Blood Transfusion*, il documento è stato aggiornato alla luce di nuovi dati di letteratura, in particolare per quanto riguarda il regime di trattamento con fattore VII attivato ricombinante. L'aggiornamento messo a punto dal Gruppo di Lavoro 'Linee Guida', approvato dal Consiglio Direttivo e dal Comitato Scientifico AICE, viene pubblicato sul sito ufficiale AICE in data 27.09.2019.

¹ Hanno partecipato al gruppo di lavoro multidisciplinare che ha approvato il documento condiviso intersocietario: Francesco Rocco Pugliese, Andrea Fabbri, Maria Pia Ruggieri (SIMEU); Riccardo Lubrano, Stefania Zampogna (SIMEUP); Sergio Bernardini, Laura Sciacovelli (SIBIOC); Maria Golato, Vittorio Sargentini (SIPMEL); Armando Tripodi, Paolo Gresele (Siset).

Prefazione

L'introduzione di emicizumab nella pratica clinica sta offrendo un'opzione di grande importanza per la profilassi a lungo termine delle emorragie nel paziente con emofilia A ed inibitore ad alta risposta anamnestic. Al tempo stesso, però, questa nuova strategia terapeutica rappresenta una sfida per i Centri Emofilia che devono rivedere i protocolli di gestione e di monitoraggio di questi pazienti, per le valutazioni di efficacia e sicurezza del trattamento, le implicazioni sui test di laboratorio, i potenziali rischi delle terapie concomitanti. Se gli specialisti dei Centri Emofilia, grazie alle reti collaborative nazionali ed internazionali, stanno acquistando dimestichezza con questi nuovi aspetti, può risultare più problematica la gestione dei pazienti in profilassi con emicizumab che richiedano assistenza per episodi emorragici o procedure invasive a scopo diagnostico-terapeutico in emergenza/urgenza, vale a dire in situazioni in cui questa peculiare condizione clinica potrebbe essere affrontata, almeno in prima istanza, non direttamente da specialisti del settore. Per tale motivo il Gruppo di Lavoro 'Linee Guida' dell'AICE, unitamente al Consiglio Direttivo, nell'ambito dell'aggiornamento programmato delle Raccomandazioni per il trattamento del paziente con emofilia ed inibitore, ha deciso di dare priorità ad un documento sulla gestione dell'emergenza/urgenza nel paziente con emofilia A ed inibitore in profilassi con emicizumab.

Sulla base dei pochi dati disponibili in letteratura e delle esigue esperienze acquisite nella gestione dei pazienti con inibitore in profilassi con emicizumab, si cerca di fornire alcune indicazioni utili per gestire le condizioni di emergenza/urgenza cui, sia pur raramente, i pazienti possono andare incontro. Queste indicazioni dovranno essere condivise con tutti gli attori coinvolti in tale gestione insieme ai Centri Emofilia, vale a dire i PS/Dipartimenti di Emergenza, i Laboratori, le Direzioni Sanitarie, affinché diventino oggetto di protocolli riconosciuti ed istituzionalizzati. Per fornire un riferimento autorevole ed agevolare questi percorsi, una versione in lingua inglese di questo documento è stata condivisa con le Società Scientifiche dei professionisti coinvolti (SIMEU, SIMEUP, SIBIOC, SIPMEL e Siset) e pubblicata sulla rivista ufficiale di AICE, Blood Transfusion.

Il documento sottolinea il ruolo di riferimento fondamentale dello specialista del Centro Emofilia che, idealmente, dovrebbe essere prontamente reperibile o almeno contattabile. Si è tuttavia consapevoli della variegata realtà in cui operano i Centri Emofilia, molti privi di un riconoscimento istituzionale, nel contesto dei 21 sistemi sanitari regionali nel nostro Paese. In molti casi non è, al momento, possibile o realizzabile a breve termine un'attività di servizio h24, così come non è ovunque attiva la disponibilità di laboratori specializzati in grado di effettuare gli opportuni test citati nel documento in regime h24.

L'AICE, tuttavia, considera di fondamentale importanza che il tema della gestione dell'emergenza/urgenza nella peculiare situazione dei pazienti con inibitore e, in particolare, di quelli in profilassi con emicizumab, venga affrontata con opportuni provvedimenti, ma ritiene anche che la questione riguardi, in generale, tutti i pazienti affetti da malattie emorragiche congenite (MEC), per i quali una adeguata gestione ha significative ripercussioni sull'efficacia e sicurezza dei trattamenti e sull'appropriato utilizzo delle risorse sanitarie.

Ci auguriamo, dunque, che questo documento possa rappresentare uno strumento non solo per la definizione di protocolli specifici aziendali/interaziendali per l'approccio ai pazienti con inibitore in profilassi con emicizumab, ma offra anche l'opportunità di instaurare un confronto ed una fattiva collaborazione con le Istituzioni di competenza, a livello regionale e nazionale, al fine di rendere operativi, in tutti i loro aspetti, i principi sanciti dall'Accordo Stato Regioni del 2013 riguardo alla definizione dei percorsi regionali o interregionali di assistenza per le persone affette da MEC che, ancor oggi, non risultano pienamente applicati in tutte le Regioni italiane.



Elena Santagostino

Presidente AICE

GESTIONE DELL'EMERGENZA / URGENZA NEL PAZIENTE CON EMOFILIA A ED INIBITORE IN PROFILASSI CON EMICIZUMAB

<i>Indice</i>	<i>pag.</i>
1. Emicizumab: informazioni generali	5
1.1 Uso di agenti bypassanti in corso di profilassi con emicizumab	5
1.2 Monitoraggio del paziente in profilassi con emicizumab mediante esami di laboratorio	6
2 Gestione del paziente in Pronto Soccorso	7
2.1 Gestione del paziente emorragico o con sospetta emorragia in corso di profilassi con emicizumab	9
2.2 Gestione del paziente che necessita di interventi di chirurgia o manovre invasive di emergenza in corso di profilassi con emicizumab	11
Bibliografia	14
Tabella 1: Influenza di emicizumab sui test di laboratorio comunemente utilizzati nei pazienti con emofilia A ed inibitore	17
Tabella 2: Influenza di emicizumab su altri test coagulativi	18
Figura: Algoritmo per la gestione dell'emergenza/urgenza in pazienti con emofilia ed inibitore in profilassi con emicizumab.	19
Vademecum per la gestione di emofilici A in trattamento con Hemlibra®	21

1. Emicizumab: informazioni generali

Emicizumab (Hemlibra®, F. Hoffmann - La Roche, Basilea, Svizzera) è un anticorpo monoclonale umanizzato bispecifico, in grado di legarsi al Fattore IX attivato (FIXa) ed al Fattore X (FX) ed attivare quest'ultimo, mimando così la funzione del Fattore VIII attivato (FVIIIa) nel processo della coagulazione. Il farmaco è autorizzato per la profilassi di routine degli episodi emorragici in pazienti con emofilia A congenita ed inibitore anti-FVIII di qualsiasi età; in Italia il registro di monitoraggio AIFA ne prevede la prescrizione in pazienti con livello di FVIII <2% ed inibitore ad alta risposta anamnestica (picco storico massimo >5 UB/ml). Il farmaco non è autorizzato per il trattamento di pazienti con inibitori acquisiti anti-FVIII (emofilia A acquisita).

Hemlibra® viene somministrato per via sottocutanea (s.c.) una volta alla settimana alla dose di 3 mg/kg per le prime 4 settimane (dose di carico) e, successivamente, 1,5 mg/kg (dose di mantenimento). Con questo schema posologico, la concentrazione plasmatica del farmaco raggiunge uno stato stazionario dopo le prime 4 dosi, mantenendosi, poi, costante nel tempo e attestandosi in media a 40-50 µg/ml.

Emicizumab è efficace nel ridurre la frequenza emorragica, soprattutto degli episodi spontanei, ma non determina la completa normalizzazione del processo di coagulazione. E', pertanto, possibile che i pazienti presentino episodi emorragici conseguenti a trauma, o più raramente spontanei, che possono necessitare di trattamento con agenti bypassanti.

Inoltre, anche in caso di interventi di chirurgia maggiore o minore e di procedure invasive può rendersi opportuno o necessario attuare un trattamento anti-emorragico con agenti bypassanti, la cui indicazione e il relativo schema terapeutico dovranno essere valutati caso per caso.

1.1 Uso di agenti bypassanti in corso di profilassi con emicizumab

La somministrazione di agenti bypassanti in regime di profilassi o a domanda deve essere sospesa almeno 24 ore prima di dare inizio al trattamento di profilassi con emicizumab. Questa misura precauzionale deriva dall'osservazione di complicanze trombotiche venose e di episodi di microangiopatia trombotica in pazienti che ricevevano, in concomitanza ad emicizumab, per il trattamento di episodi emorragici intercorrenti, concentrato di complesso protrombinico attivato (aPCC, FEIBA®).

In particolare, tali complicanze sono state associate all'uso di aPCC (FEIBA®) a dosi elevate (>100 U/Kg/die) per più di 24 ore, mentre non sono state osservate in occasione di episodi emorragici trattati con il concentrato di fattore VII attivato ricombinante (rFVIIa, NovoSeven®).

- In caso di indicazione al trattamento con agenti bypassanti, il concentrato di rFVIIa (NovoSeven®) rappresenta, pertanto, il prodotto di prima scelta, mentre l'uso di aPCC deve

essere riservato a casi di mancata risposta al rFVIIa o a situazioni in cui non vi siano alternative disponibili.

- I pazienti in trattamento con emicizumab devono essere accuratamente istruiti circa il dosaggio di rFVIIa (NovoSeven®) da utilizzare a domicilio, in caso di necessità. E' opportuno che il Centro Emofilia sia prontamente contattato dal paziente già all'insorgere della sintomatologia emorragica o del sospetto di emorragia (vedi sotto). La dose iniziale di rFVIIa da utilizzarsi è 90-120 µg/kg, eventualmente ripetibile dopo 2-4 ore a seconda della gravità dell'episodio emorragico e della risposta clinica ottenuta, secondo le indicazioni fornite del Centro Emofilia di riferimento. Questo regime di trattamento è supportato dalla recente analisi di sicurezza condotta sui dati ottenuti dai trial del programma HAVEN riguardo all'uso concomitante di rFVIIa per il trattamento delle emorragie intercorrenti in pazienti in profilassi con emicizumab. E' da evitare l'uso della megadose di rFVIIa (270 µg/kg), anche in singola somministrazione.
- Come generalmente raccomandato per tutti i pazienti con inibitore, al fine di garantire la tempestività del trattamento, anche i pazienti in profilassi con emicizumab devono disporre di una scorta domiciliare di rFVIIa (NovoSeven®), corrispondente ad almeno 2-3 dosi di 90-120 µg/kg ciascuna, da utilizzare in caso di necessità e da portare con sé in occasione di viaggi o in vacanza, nonché in caso di accesso al PS e dipartimenti di emergenza.
- Anche ai pazienti in trattamento con emicizumab, come ad ogni altro paziente con inibitore, deve essere rilasciata dal Centro Emofilia di riferimento una scheda identificativa o altro documento che riporti la patologia di base, il dato relativo alla più recente determinazione del titolo di inibitore anti-FVIII, il trattamento in corso e le indicazioni sulla prima somministrazione (dosaggio e modalità di infusione) di agente bypassante da utilizzare in caso di emorragia evidente o sospetta e/o in caso di interventi chirurgici o manovre invasive a fini diagnostici e terapeutici, oltre ai riferimenti per i contatti con il Centro Emofilia, in particolare quelli da utilizzare in caso di emergenza/urgenza.

1.2 Monitoraggio del paziente in profilassi con emicizumab mediante esami di laboratorio

- Il monitoraggio delle concentrazioni di emicizumab non è generalmente necessario ai fini clinici e per l'orientamento terapeutico in caso di eventi emorragici acuti.
- Durante il trattamento di profilassi con emicizumab l'aPTT e tutti i test di coagulazione che si basano sull'aPTT non sono attendibili. L'aPTT risulterà, infatti, sempre normale fin dalle prime somministrazioni di emicizumab, a fronte di un'attività coagulativa non normalizzata. Inoltre, il dosaggio dei livelli plasmatici di FVIII eseguito con metodo coagulativo one-stage

(aPTT-dipendente) fornirà un valore artificiosamente al di sopra del range di normalità. Pertanto, l'aPTT e il dosaggio del FVIII coagulante non sono utili ai fini del monitoraggio clinico-terapeutico, in quanto i risultati potrebbero trarre in inganno il clinico per il riscontro di aPTT normale ed elevati livelli di FVIII. L'aPTT, però, può rivelare una mancata aderenza al trattamento da parte del paziente o la perdita di efficacia di emicizumab per sviluppo di anticorpi anti-farmaco (ADA, anti-drug antibodies) neutralizzanti: risulterà infatti allungato se le concentrazioni in circolo di emicizumab si riducono notevolmente rispetto a quelle attese, al di sotto di 5 µg/ml.

- Il dosaggio del fibrinogeno basato su PT (PT-derivato) risulta, invece, sottostimato, per cui, per ottenere risultati attendibili, è necessario ricorrere alla determinazione dei livelli mediante metodo Clauss.
- Nel caso in cui i test coagulativi non fossero eseguiti presso un laboratorio che operi in stretta connessione con un Centro Emofilia, ma dovessero essere praticati presso un laboratorio centralizzato non specializzato, è di cruciale importanza che sia segnalato che il paziente è in trattamento con emicizumab. Anche a tale laboratorio è consigliabile che siano forniti i contatti telefonici per urgenze del Centro di riferimento del paziente.
- Qualora in presenza di bassi titoli di inibitore anti-FVIII venisse instaurata una terapia sostitutiva con concentrato di FVIII, il monitoraggio dei livelli plasmatici di FVIII deve essere effettuato utilizzando il metodo cromogenico con reagente di origine bovina. Anche il dosaggio dell'inibitore deve essere effettuato mediante metodo cromogenico utilizzando reagente di origine bovina.
- E' buona norma di pratica clinica eseguire il test di titolazione dell'inibitore anti-FVIII, utilizzando il metodo sopra indicato, prima di dare inizio al trattamento con emicizumab e, successivamente, almeno ogni 6 mesi. La conoscenza del livello d'inibitore anti-FVIII è, infatti, utile al clinico al fine di valutare la possibilità di instaurare terapia sostitutiva con FVIII in caso di mancata risposta al trattamento con agenti bypassanti.

2. Gestione del paziente in Pronto Soccorso

- All'arrivo in PS, si ritiene di fondamentale importanza che il paziente in trattamento con emicizumab venga prontamente riconosciuto mediante presa visione di una scheda informativa o altro documento rilasciato dal Centro Emofilia di riferimento che attesti la patologia di base, il risultato della più recente determinazione del titolo di inibitore anti-FVIII, il trattamento in corso e la dose di rFVIIa da somministrare come primo intervento terapeutico

in caso di emorragia evidente o sospetta, nonché il contatto telefonico ove reperire, in urgenza, lo specialista del Centro Emofilia.

- Lo specialista del Centro Emofilia di riferimento del paziente deve, infatti, essere prontamente contattato per concordare la gestione dell'emergenza/urgenza, l'eventuale trattamento con agenti bypassanti, l'uso di terapie adiuvanti/alternative, quali: antifibrinolitico (acido tranexamico), misure di emostasi locale, eventuale ricorso alla somministrazione di concentrato di FVIII, qualora possibile. Ove non fosse definita una reperibilità istituzionale dello specialista del Centro Emofilia, i protocolli relativi alla gestione dell'emergenza/urgenza per il paziente in profilassi con emicizumab devono essere concordati tra i PS/Dipartimenti di Emergenza e i Centri Emofilia e formalizzati, con il coinvolgimento delle Direzioni Sanitarie di competenza, in modo che vi si possa far chiaro riferimento in caso di necessità, fino a quando non sia possibile un diretto contatto con lo specialista del Centro Emofilia.
- In ogni caso, è da tenere in conto che il paziente emofilico A con inibitori in profilassi con emicizumab è protetto rispetto all'insorgenza della maggior parte delle emorragie spontanee ma tale protezione non può, in ogni caso, considerarsi assoluta. Permane, pertanto, un rischio di insorgenza di emorragie post-traumatiche o associate a chirurgia o manovre invasive. Non di meno, nel sospetto di emorragia in atto o se il paziente riferisce di aver subito un trauma, è sempre indicato effettuare tutte le indagini strumentali idonee ad accertare o escludere, con ragionevole certezza, la presenza di emorragia in atto.
- Inoltre, in caso di evidenza o forte sospetto di manifestazione emorragica o di un trauma significativo o nella eventualità che le condizioni del paziente richiedano urgentemente una manovra invasiva, è opportuno che in regime di PS venga somministrata al paziente una dose di rFVIIa (NovoSeven®) di 90-120 µg/kg in bolo endovenoso, ancor prima di aver stabilito un contatto con lo specialista del Centro Emofilia di riferimento, se ciò è indicato nella scheda informativa esibita dal paziente.
- Come già evidenziato, la somministrazione di aPCC (FEIBA®) in corso di profilassi con emicizumab deve essere considerata con cautela essendo riservata ai soli pazienti non responsivi al trattamento di prima linea con rFVIIa. Pertanto, l'indicazione al trattamento con aPCC deve essere specificamente posta dallo specialista del Centro Emofilia di riferimento del paziente.
- Infine, è opportuno che, in caso di emorragia o di procedure invasive in urgenza, il medico di PS non modifichi lo schema terapeutico di profilassi con emicizumab (es. somministrazione di dosi aggiuntive o salto della dose successiva programmata), a meno di specifica indicazione da parte del medico specialista del Centro Emofilia di riferimento.

- In caso di accesso in PS per segni e sintomi non univocamente riconducibili ad evento emorragico primitivo, il rischio di complicanze tromboemboliche, pur rare, va tenuto in debita considerazione, in particolare in pazienti che abbiano effettuato terapia domiciliare con agenti bypassanti in concomitanza alla profilassi con emicizumab. Vanno pertanto eseguite le opportune indagini per la diagnosi differenziale e l'esclusione di tali complicanze.
- Va sottolineato che, in considerazione della lunga emivita di emicizumab, tutte le indicazioni riportate nei paragrafi che seguono devono essere applicate anche ai pazienti che abbiano sospeso il trattamento con emicizumab (Hemlibra®) da <6 mesi e che, pertanto, anche in questi casi, le strategie gestionali/terapeutiche e di monitoraggio laboratoristico devono essere concordata con gli specialisti del Centro Emofilia di riferimento del paziente.

2.1 Gestione del paziente emorragico o con sospetta emorragia in corso di profilassi con emicizumab

- Come tutti i pazienti con inibitore, anche coloro in trattamento con emicizumab vengono istruiti dallo specialista del Centro Emofilia di riferimento sulle modalità di intervento in caso di comparsa di sintomi suggestivi di emorragia in atto o traumi; in particolare, viene ad essi indicato di contattare tempestivamente il Centro Emofilia e valutare la necessità di intervento con una infusione di rFVIIa (NovoSeven®) alla dose di 90-120 µg/kg, da ripetere eventualmente ogni 2-4 ore a seconda della sede e della gravità dell'emorragia. Nel caso di sintomi articolari non chiaramente indicativi di emartro è opportuno che il paziente attenda e contatti il Centro Emofilia prima di intraprendere il trattamento.
- In caso di emorragie tali da porre a rischio la vita del paziente o da poter comportare sequele invalidanti (es. emorragia intracranica) o definibili "gravi" per entità dei sintomi o sede (es. ematoma muscolare con rischio di sindrome compartimentale), il paziente dovrà essere strettamente osservato e rivalutato dopo le prime 2-3 somministrazioni di rFVIIa (NovoSeven®) dal medico specialista del Centro Emofilia di riferimento, il quale dovrà indicare le modalità di prosecuzione della terapia e il più opportuno monitoraggio di laboratorio.
- In caso di emorragia di entità moderata è possibile ridurre la frequenza di somministrazione del rFVIIa (NovoSeven®) ad ogni 6 ore a partire dal momento in cui l'emorragia appaia controllata e si osservi un netto miglioramento clinico.
- In caso di emorragia non responsiva o solo parzialmente responsiva al trattamento con rFVIIa (NovoSeven®), dopo le prime 3 somministrazioni, è indispensabile che il paziente sia rivalutato dallo specialista del Centro Emofilia.

- In ogni caso, anche se non ricoverato o trattenuto in osservazione breve, il paziente dovrà, essere rivalutato dallo specialista del Centro Emofilia di riferimento entro 24-48 ore, per la verifica dell'ulteriore decorso clinico ed eventuali conferme o modifiche delle indicazioni terapeutiche già fornite.
- In caso di traumi modesti o emorragie minori, i presidi locali (apposizione di ghiaccio, emostasi locale, antifibrinolitico per uso topico) possono dimostrarsi sufficienti a prevenire/arrestare l'emorragia. L'acido tranexamico per uso sistemico (10 mg/kg e.v. o 15-25 mg/kg per os, ripetibile ogni 8 ore) o topico (in particolare per collutorio con 10 ml di una soluzione al 5% per 2 min x 4/die) può essere sufficiente per ottenere il completo controllo di emorragie quali epistassi, gengivorragie ed altre emorragie mucose.
- Nel sospetto che l'emorragia possa essere correlata a perdita di efficacia di emicizumab per problemi di compliance del paziente (es. mancata o errata somministrazione per diverse settimane) o, raramente, per sviluppo di anticorpi neutralizzanti l'emicizumab, può essere indicata l'esecuzione di un test aPTT che risulterà prolungato solo se la concentrazione plasmatica di emicizumab è estremamente bassa (<5 µg/ml). In questi casi i laboratori specialistici che operano in stretta collaborazione con i Centri Emofilia possono fornire il necessario approfondimento diagnostico e, pertanto, dovranno essere opportunamente contattati, di concerto con il Centro Emofilia del paziente.
- In caso di emorragia grave e/o scarsamente responsiva al rFVIIa (NovoSeven®), è opportuno valutare il livello di inibitore anti-FVIII, effettuandone il dosaggio mediante metodo cromogenico con reagente bovino. Ciò consente di considerare un trattamento con concentrato di FVIII qualora il titolo d'inibitore fosse <5 UB/ml.
- In caso di emorragia grave non sufficientemente responsiva a rFVIIa ed in presenza di inibitore ad alto titolo (>5 UB/ml), il trattamento di seconda linea consiste nella somministrazione di aPCC (FEIBA®), utilizzando una dose iniziale non >50 U/kg.
- Qualora tale dose di aPCC (FEIBA®) non risultasse sufficiente, è opportuno considerare la somministrazione di basse dosi ripetute ad intervalli di 8-12 ore, da effettuarsi in ambito ospedaliero sotto stretto controllo medico, mantenendo il dosaggio complessivo ≤100 U/kg/die, onde ridurre il rischio di trombosi venosa e/o microangiopatia trombotica.
- In caso si renda necessario l'uso di aPCC (FEIBA®) per 24 ore o più, è necessario monitorare quotidianamente i test per la diagnosi di CID (D-dimero, fibrinogeno, conta piastrinica), gli indici di emolisi (LDH, bilirubina, aptoglobina, conta dei reticolociti), la funzionalità renale e l'emocromo con osservazione dello striscio periferico per valutare la presenza di schistociti.

- Il ricorso al concentrato di Fattore VIII porcino ricombinante depleto del dominio B, susoctog alfa (rpFVIII, Obizur®) va citato, infine, quale opzione da considerare in caso di mancata risposta agli agenti bypassanti, di controindicazioni all'uso in seconda linea di aPCC (in pazienti con pregresse complicanze tromboemboliche in corso di trattamento con questo agente bypassante o in caso di episodi trombotici o di microangiopatia trombotica quando già utilizzato in seconda linea in concomitanza con la profilassi di routine con emicizumab) o di impossibilità ad utilizzo di concentrato di FVIII per inibitore ad alto titolo. Si sottolinea che tale prodotto non è registrato per il trattamento in pazienti con emofilia congenita ed inibitore e che il suo uso è da considerarsi off label e da attuarsi sotto la diretta responsabilità del medico prescrittore previa autorizzazione da parte della Direzione Sanitaria di competenza. Va ancora precisato che non vi sono evidenze in letteratura che possano guidare il regime terapeutico da utilizzare in associazione ad emicizumab. Inoltre, prima dell'impiego di rpFVIII andrebbe determinata la cross-reattività dell'inibitore anti-FVIII umano contro il FVIII porcino (test da effettuarsi prima dell'inizio del trattamento con emicizumab, in quanto da eseguire con metodo basato sull'aPTT). Anche il monitoraggio di rpFVIII necessiterebbe del metodo basato sull'aPTT, che in corso di profilassi con emicizumab non può essere utilizzato in quanto non attendibile.
- Si raccomanda che la valutazione e la gestione degli approcci di trattamento di seconda linea avvengano direttamente ad opera o sotto stretta supervisione degli specialisti del Centro Emofilia di riferimento.

2.2 Gestione del paziente che necessita di interventi di chirurgia o manovre invasive di emergenza in corso di profilassi con emicizumab

In caso di necessità di manovre chirurgiche o invasive in regime di emergenza/urgenza, i medici di PS e gli specialisti eventualmente consultati dovranno preventivamente somministrare al paziente una dose di rFVIIa (NovoSeven®) alla dose di 90-120 µg/kg, così come segnalato nella scheda del paziente, anche prima di aver contattato lo specialista del Centro Emofilia di riferimento.

- La somministrazione di rFVIIa (NovoSeven®) andrà ripetuta alla stessa dose di 90-120 µg/kg ogni 2-4 ore durante e dopo la procedura chirurgica, a seconda del suo rischio emorragico.
- E' possibile associare al rFVIIa (NovoSeven®) acido tranexamico secondo modalità e dosi standard, così come già indicato.
- In caso di manovre interventistiche minori (inserzione di cateteri venosi centrali, endoscopia con biopsia), è possibile, previa indicazione da parte dello specialista del Centro Emofilia,

eseguire la procedura senza somministrare rFVIIa e utilizzando soltanto acido tranexamico a dosi standard, pur accertandosi di avere a disposizione rFVIIa (NovoSeven®), da somministrare tempestivamente in caso di eventuali complicanze emorragiche. Anche quest'ultima indicazione deve essere posta dallo specialista del Centro Emofilia in stretta collaborazione con gli specialisti coinvolti.

- In caso di chirurgia maggiore o procedure invasive a maggior rischio emorragico si sconsiglia l'uso di tecniche anestesiolgiche quali l'anestesia spinale e epidurale e si raccomanda di somministrare una dose pre-operatoria di rFVIIa (NovoSeven®) di 90-120 µg/kg da ripetere ogni 2-4 ore in base all'andamento clinico e secondo indicazioni dello specialista del Centro Emofilia.
- In caso di chirurgia/procedura ad alto rischio di sanguinamento e/o di complicanze emorragiche peri-/post-operatorie ed in presenza di un titolo di inibitore <5 UB/ml, è consigliabile utilizzare il trattamento sostitutivo con FVIII ad alte dosi, considerando anche l'uso del concentrato di FVIII in infusione continua e monitorando, almeno quotidianamente i livelli plasmatici di FVIII con test cromogenico e reagente di origine bovina; al manifestarsi della risposta anamnestica con aumento del titolo di inibitore, si potrà ricorrere al trattamento con rFVIIa (NovoSeven®) al dosaggio e intervalli di somministrazione già indicati.
- In caso di grave complicanza emorragica peri- o post-operatoria scarsamente responsiva a rFVIIa ed in presenza di inibitore ad alto titolo (>5 UB/ml), dovrà essere considerato l'impiego di aPCC (FEIBA®) al dosaggio complessivo giornaliero ≤100 U/kg, utilizzando una dose iniziale ≤50 U/kg.
- L'uso di rpFVIII (Obizur®) come terapia di salvataggio può essere considerato con tutte le limitazioni e le considerazioni circa l'uso off label di tale prodotto già precedentemente espresse.
- In corso di profilassi con emicizumab è sconsigliato l'uso di acido tranexamico in concomitanza all'uso di aPCC (FEIBA®).
- In caso l'uso di aPCC (FEIBA®) venga protratto per 24 ore o più, è necessario monitorare quotidianamente i test per la diagnosi di CID (D-dimero, fibrinogeno, conta piastrinica), gli indici di emolisi (LDH, bilirubina, aptoglobina, conta dei reticolociti), la funzione renale e l'emocromo con osservazione dello striscio periferico per valutare la presenza di schistociti.
- Si raccomanda che, come per gli episodi emorragici, anche per le procedure invasive ad alto rischio o per complicanze emorragiche peri- e post-operatorie, la valutazione e la gestione degli approcci di trattamento di seconda linea avvengano direttamente ad opera o sotto stretta supervisione degli specialisti del Centro Emofilia di riferimento.

La gestione dell'emergenza-urgenza nel paziente con emofilia A ed inibitore in profilassi con emicizumab è schematizzata nell'algoritmo riportato nella Figura.

Bibliografia

- Shima M, Hanabusa H, Taki M, et al. Factor VIII-mimetic function of humanized bispecific antibody in hemophilia A. *New Engl J Med* 2016;374:2044-53.
- Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al. Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *N Engl J Med* 2017;377:809-18.
- Barg AA, Avishai E, Budnik I, Levy-Mendelovich S, Barazani TB, Kenet G, Livnat T. Emicizumab prophylaxis among infants and toddlers with severe hemophilia A and inhibitors - a single-center cohort. *Pediatr Blood Cancer*. 2019 Jul 26:e27886. doi: 10.1002/pbc.27886. [Epub ahead of print]
- Hemlibra: EPAR - Product Information. Disponibile alla pagina web: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/hemlibra-epar-product-information_en.pdf - Accesso 10.04.2019.
- Collins PW, Liesner R, Makris M, et al. Treatment of bleeding episodes in haemophilia A complicated by a factor VIII inhibitor in patients receiving emicizumab. Interim guidance from UKHCDO Inhibitor Working Party and Executive Committee. *Haemophilia* 2018;24:344-7.
- Susen S, Gruel Y, Godier A, Harroche A, Chambost H, Lasne D, et al. Management of bleeding and invasive procedures in haemophilia A patients with inhibitor treated with emicizumab (Hemlibra®): Proposals from the French network on inherited bleeding disorders (MHEMO), the French Reference Centre on Haemophilia, in collaboration with the French Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP). *Haemophilia* 2019, Jul 11. doi: 10.1111/hae.13817. [Epub ahead of print]
- Levy GG, Asikanius E, Kuebler P et al. Safety analysis of rFVIIa with emicizumab dosing in congenital hemophilia A with inhibitors: Experience from the HAVEN clinical program. *J Thromb Haemost* 2019;17:1470-7.

- Tripodi A, Santoro RC, Testa S, Molinari AC, Bernardini S, Golato M, Lippi G, Ageno W, Santagostino E. Position paper on laboratory testing for patients with haemophilia. A consensus document from SISET, AICE, SIBioC and SIPMeL. *Blood Transfus* 2019;17:229-236.
- Adamkewicz JI, Chen DC, Paz-Priel I. Effects and interferences of emicizumab, a humanised bispecific antibody mimicking activated Factor VIII cofactor function, on coagulation assays. *Thromb Haemost* 2019;119:1084-1093.
- Kruse-Jarres R, Callaghan MC, Croteau SE, et al. Surgical Experience in two multicenter, open-label Phase 3 studies of emicizumab in persons with hemophilia A with inhibitors (HAVEN 1 and HAVEN 2). *Blood*, 2017;130:89 [abstract].
- Zimowski KL, Batsuli GM, Reding MT, et al. Maintaining perioperative hemostasis in patients with severe hemophilia A and inhibitors receiving emicizumab prophylaxis. *Blood* 2018,132:635 [abstract].
- Santagostino E, Mancuso ME, Novembrino C, Solimeno LP, Tripodi A, Peyvandi F. Rescue FVIII replacement to secure haemostasis in a patient with haemophilia A and inhibitors on emicizumab prophylaxis undergoing hip replacement. *Haematologica*. 2019 Mar 28. pii: haematol.2018.215129. doi: 10.3324/haematol.2018.21512 [Epub ahead of print]
- Seaman CD, Ragni MV. Emicizumab use in major orthopedic surgery. *Blood Adv* 2019;3:1722-1724.
- Santagostino E, Oldenburg J, Chang T et al. Surgical experience from four phase III studies (HAVEN 1-4) of emicizumab in persons with haemophilia A (PwHA) with or without FVIIIinhibitors. *Res Pract Thromb Haemost* 2019; 3(S1):115.
- Obizur – EPAR – Product Information. Disponibile alla pagina web: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/obizur#product-information-section>
Accesso 10.04.2019.
- Accordo della Conferenza Stato-Regioni sulla “Definizione dei percorsi regionali o interregionali di assistenza per le persone affette da Malattie Emorragiche Congenite (MEC)”,

13.03.2013. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale n. 107 del

09.05.2013. Disponibile alla pagina web:

[https://www.gazzettaufficiale.it/gazzetta/serie_generale/caricaDettaglio?dataPubblicazioneG](https://www.gazzettaufficiale.it/gazzetta/serie_generale/caricaDettaglio?dataPubblicazioneGazzetta=2013-05-09&numeroGazzetta=107)

[azzetta=2013-05-09&numeroGazzetta=107](https://www.gazzettaufficiale.it/gazzetta/serie_generale/caricaDettaglio?dataPubblicazioneGazzetta=2013-05-09&numeroGazzetta=107) Accesso 10.04.2019.

Tabella 1. Influenza di emicizumab sui test di laboratorio comunemente utilizzati nei pazienti con emofilia A e inibitore.

Test	Risultati in presenza di emicizumab	Indicazioni
Tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT)	Iper-responsivo (accorciamento)	Non può essere usato/interpretato*
FVIII coagulante – metodo one-stage	Iper-responsivo (valori normali o al di sopra della norma)	Non può essere usato/interpretato
Test one-stage modificato calibrato contro emicizumab	Responsivo ad emicizumab (dose-dipendente)	Può essere usato per misurare le concentrazioni di emicizumab
FVIII coagulante – metodo cromogenico, <i>reagenti di origine umana</i>	Responsivo ad emicizumab (dose-dipendente)	Può essere usato per valutare l'attività di emicizumab
FVIII coagulante – metodo cromogenico, <i>reagenti di origine bovina</i>	Responsivo a FVIII, non sensibile ad emicizumab	Può essere usato per misurare l'attività del FVIII
Metodo Bethesda basato su test one-stage	Falsi negativi	Non può essere usato per titolare inibitori anti-FVIII
Metodo Bethesda basato su test cromogenico, <i>reagenti di origine bovina</i>	Responsivo al FVIII e agli inibitori anti-FVIII	Può essere usato per titolare inibitori anti-FVIII

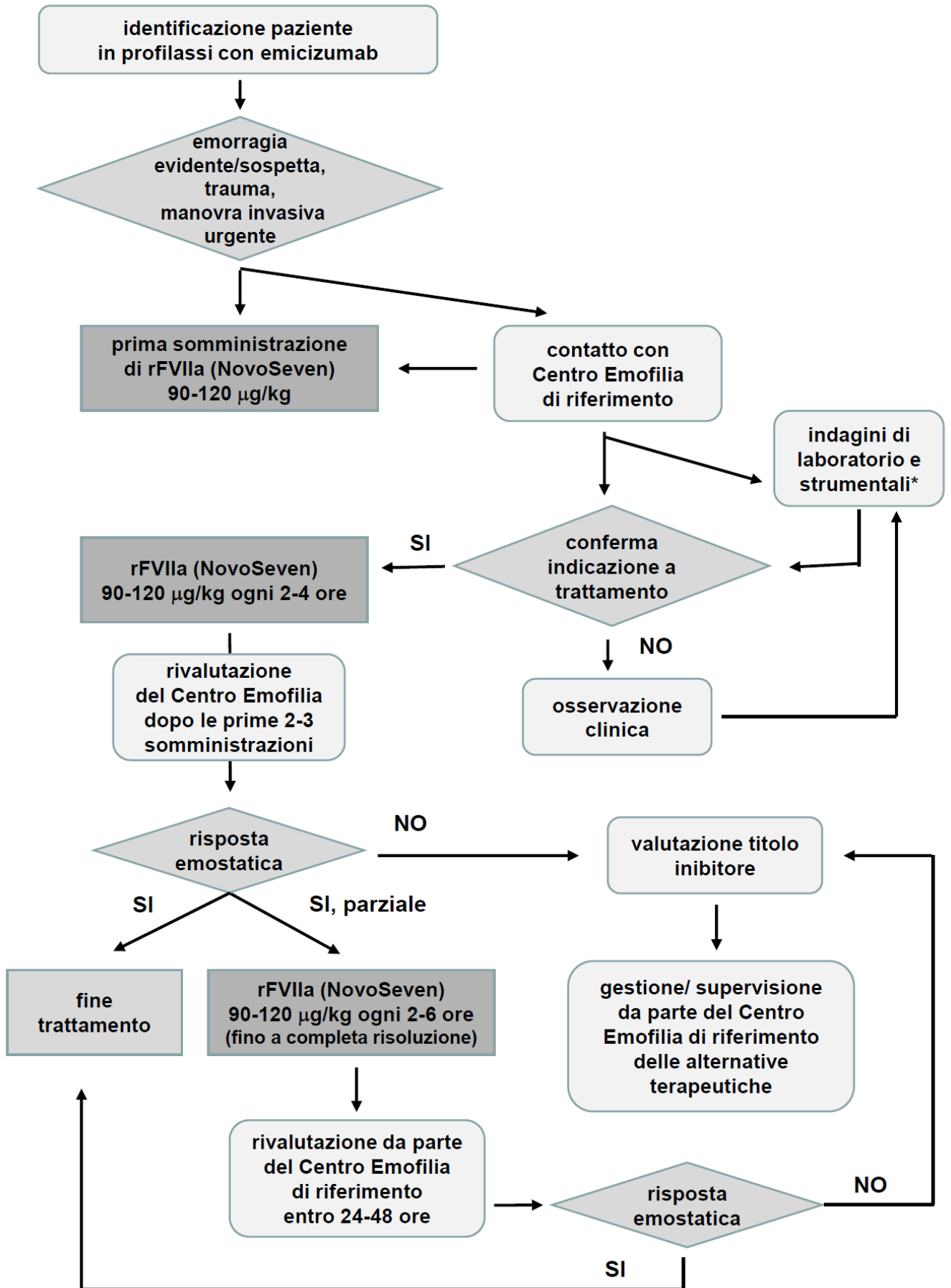
*Salvo nel caso si sospetti mancata aderenza al trattamento o perdita di efficacia del farmaco per sviluppo di anticorpi neutralizzanti anti-emicizumab (allungamento APTT per concentrazioni di emicizumab molto ridotte, <5 µg/ml)

Tabella 2. Influenza di emicizumab su altri test coagulativi

Test	Risultati in presenza di emicizumab	Indicazioni
PT	Non influenzato (o lievemente allungato)	Può essere usato/interpretato
Fibrinogeno (metodo Clauss)	Non influenzato	Può essere usato/interpretato
D-dimero	Non influenzato	Può essere usato/interpretato
Tempo di trombina	Non influenzato	Può essere usato/interpretato
Antitrombina (attività)	Non influenzato	Può essere usato/interpretato
Protein C anticoagulante (basato su APTT, attività)	Ridotta	Utilizzare metodo cromogenico
Protein S anticoagulant (basato su APTT, attività)	Ridotta	Utilizzare dosaggio dell'antigene
Resistenza alla proteina C attivata (basato su APTT)	APC-ratio ridotto	Non può essere usato/interpretato
Test per ricerca Lupus Anticoagulant	Iper-responsivo	Non può essere usato/interpretato
Activated Coagulation Time (ACT)	Accorciamento	Non può essere usato/interpretato

Figura 1 - Algoritmo per la gestione dell'emergenza/urgenza in pazienti con emofilia ed inibitore in profilassi con emicizumab.

Il riferimento allo specialista del Centro Emofilia è raccomandato per la valutazione/conferma dell'indicazione al trattamento con agenti bypassanti e per la definizione della risposta clinica e, successivamente, delle modalità di prosieguo e della durata del trattamento. In caso di mancata/insufficiente risposta al trattamento di prima linea, la valutazione e la gestione degli approcci di terapia di seconda linea descritti nel documento deve avvenire direttamente ad opera o sotto stretta supervisione degli specialisti del Centro Emofilia di riferimento. In mancanza di una reperibilità istituzionale del Centro Emofilia, va fatto riferimento a protocolli di gestione formalizzati e condivisi con il Centro Emofilia, fino alla possibilità di un contatto diretto.



*ove ritenuto utile al chiarimento diagnostico e dell'indicazione al trattamento.

Vademecum per la gestione di emofilici A con inibitore in trattamento con Hemlibra®

Emicizumab: informazioni generali

- Emicizumab (Hemlibra®) è un anticorpo monoclonale umanizzato che mima la funzione del FVIII, autorizzato per la profilassi di routine degli episodi emorragici in pazienti con emofilia A congenita di qualsiasi età, con livello di FVIII <2% ed inibitore anti-FVIII ad alta risposta anamnesticca.
- Si somministra per via sottocutanea (s.c.) una volta alla settimana alla dose di 3 mg/kg per le prime 4 settimane (dose di carico) e, successivamente, 1,5 mg/kg (dose di mantenimento).
- La profilassi con emicizumab riduce significativamente ma non annulla il rischio emorragico dei pazienti, che possono, pertanto, presentare episodi emorragici specialmente post-traumatici, ma anche spontanei, per i quali può rendersi necessario trattamento con agenti bypassanti.
- L'uso di aPCC (FEIBA®) a dosi elevate (>100 U/Kg nell'arco di 24 ore) in pazienti in profilassi con emicizumab è stato associato a complicanze trombotiche venose e a microangiopatia trombotica. In caso di indicazione al trattamento con agenti bypassanti per emorragia o traumi o in caso di procedure invasive/chirurgia, **il concentrato di rFVIIa (NovoSeven®) rappresenta, pertanto, il prodotto di prima scelta.**
- **La dose iniziale di rFVIIa da utilizzarsi è di 90-120 µg/Kg ripetibile dopo 2-4 ore** a seconda della risposta clinica, della gravità dell'episodio emorragico e secondo le indicazioni fornite dal Centro Emofilia di riferimento.
- **L'uso della megadose di rFVIIa (270 µg/Kg) è da evitarsi.**
- L'uso di aPCC va riservato ai casi di mancata risposta al rFVIIa o a situazioni in cui non vi siano altre alternative disponibili, e deve essere concordato con il Centro Emofilia di riferimento.
- Emicizumab presenta una lunga emivita; le indicazioni riportate sono pertanto applicabili anche a pazienti che abbiano sospeso la profilassi con tale farmaco da <6 mesi.

Monitoraggio mediante esami di laboratorio

- Il monitoraggio delle concentrazioni di emicizumab non è necessario a fini clinici.
- L'aPTT e tutti i test di coagulazione che si basano sull'aPTT non sono attendibili in quanto normalizzati dalla profilassi con emicizumab.
- Il dosaggio del FVIII e dell'inibitore richiede il metodo cromogenico con reagente di origine bovina.

Gestione del paziente in Pronto Soccorso

- Il paziente in trattamento con emicizumab deve essere prontamente assistito.
- Il paziente dispone di una scheda informativa in cui sono riportati il numero telefonico per il contatto con uno specialista del Centro Emofilia e le informazioni essenziali per la gestione del paziente in regime di emergenza/urgenza.
- Lo specialista del Centro Emofilia deve essere prontamente contattato per concordare la gestione del paziente, l'eventuale trattamento con agenti bypassanti, terapie adiuvanti/alternative ed il monitoraggio clinico successivo. In mancanza di una reperibilità istituzionale, far riferimento ai protocolli di gestione condivisi con il Centro Emofilia fino alla possibilità di contatto effettivo.