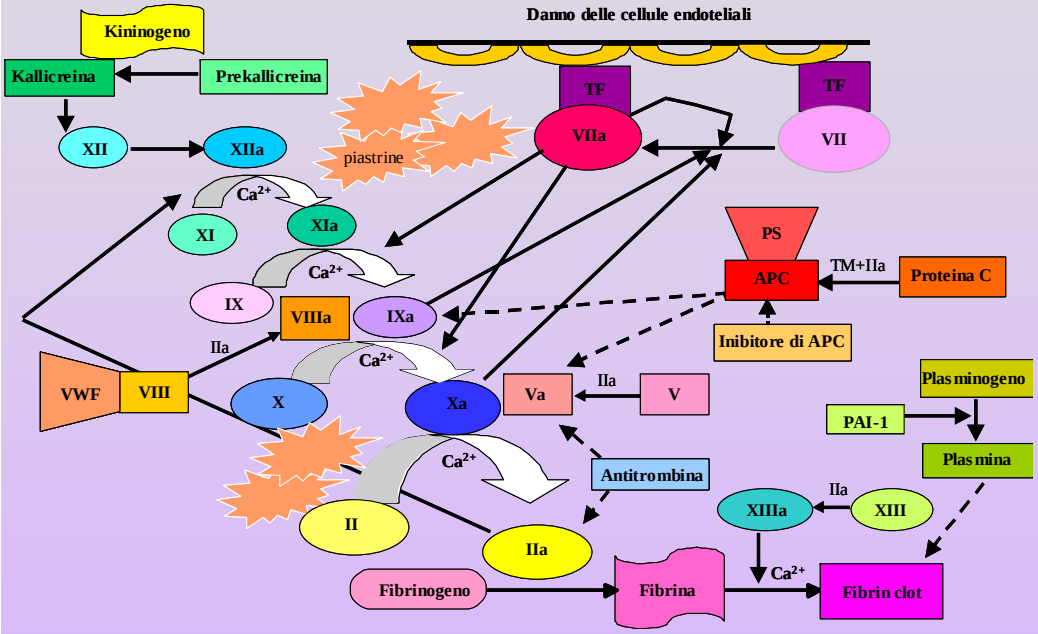
MALATTIE RARE DELLA COAGULAZIONE: CIO' CHE NON SI SA. Aspetti sociali e progetti europei

Flora Peyvandi
Centro Emofilia e Trombosi Angelo Bianchi Bonomi,
Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico,
Mangiagalli e Regina Elena
Fondazione Luigi Villa, Università degli Studi di Milano

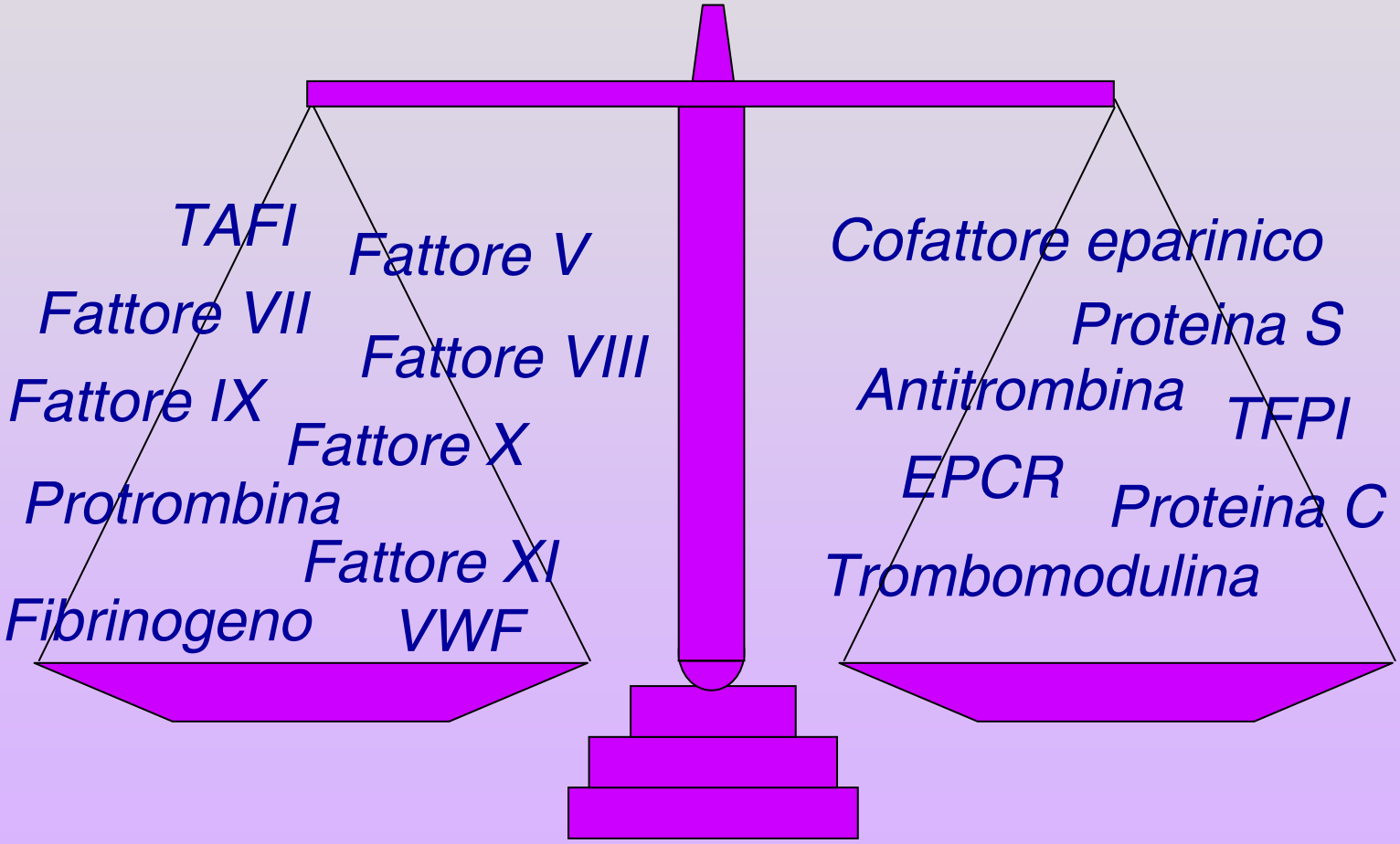
"Malattie Rare e Disabilità", Roma, 3 Dicembre 2008

CASCATA DELLA COAGULAZIONE

- Il processo coagulativo si attiva in risposta a danni dell'endotelio che portano all'esposizione del sangue ai tessuti extravascolari
- Le risposte del sistema emocoagulativo derivano dalla complessa interazione tra le diverse proteine e le cellule



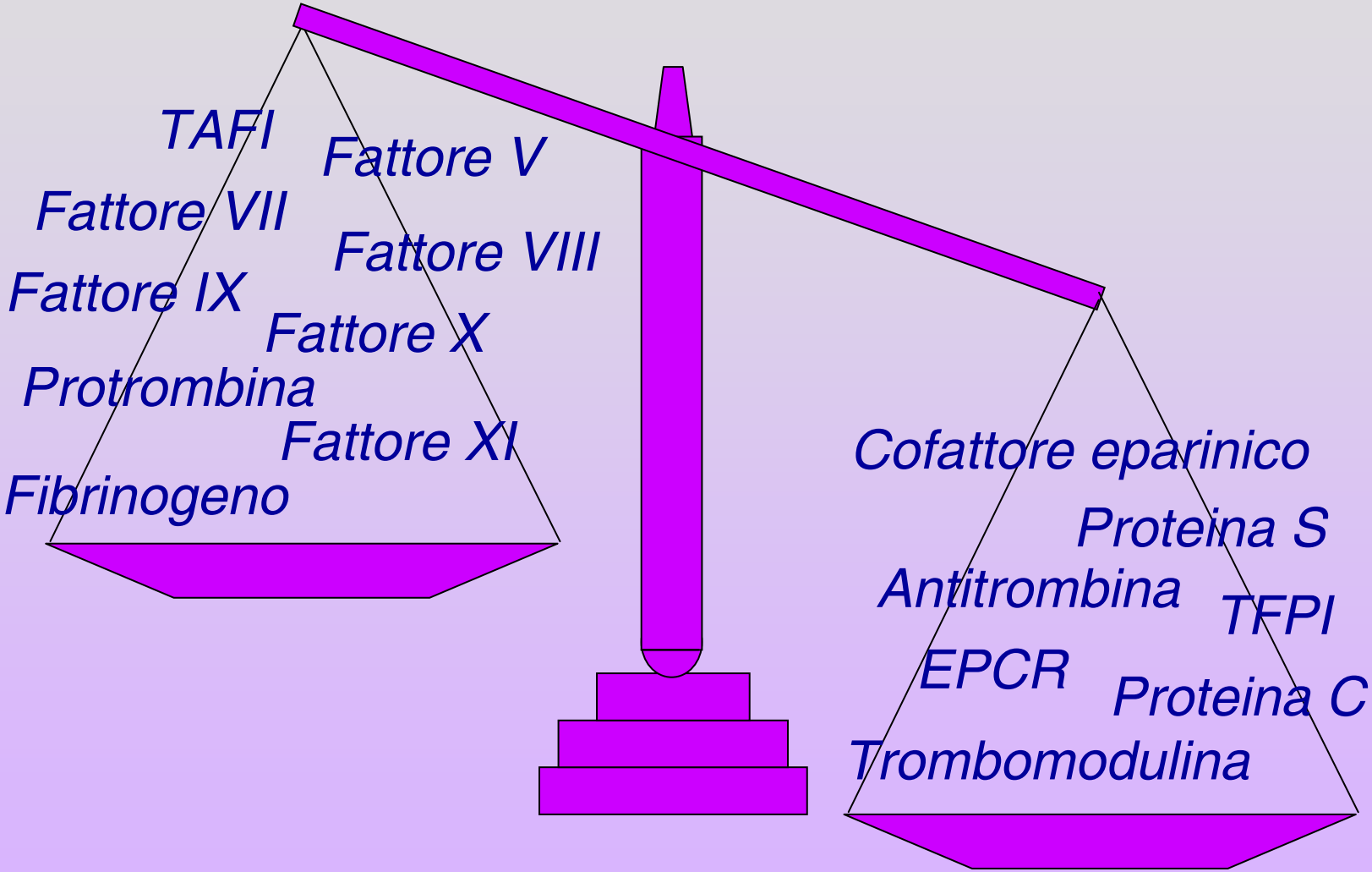
IL BILANCIO EMOSTATICO



FATTORI PROCOAGULANTI

FATTORI ANTICOAGULANTI

EMORRAGIA



FATTORI PROCOAGULANTI

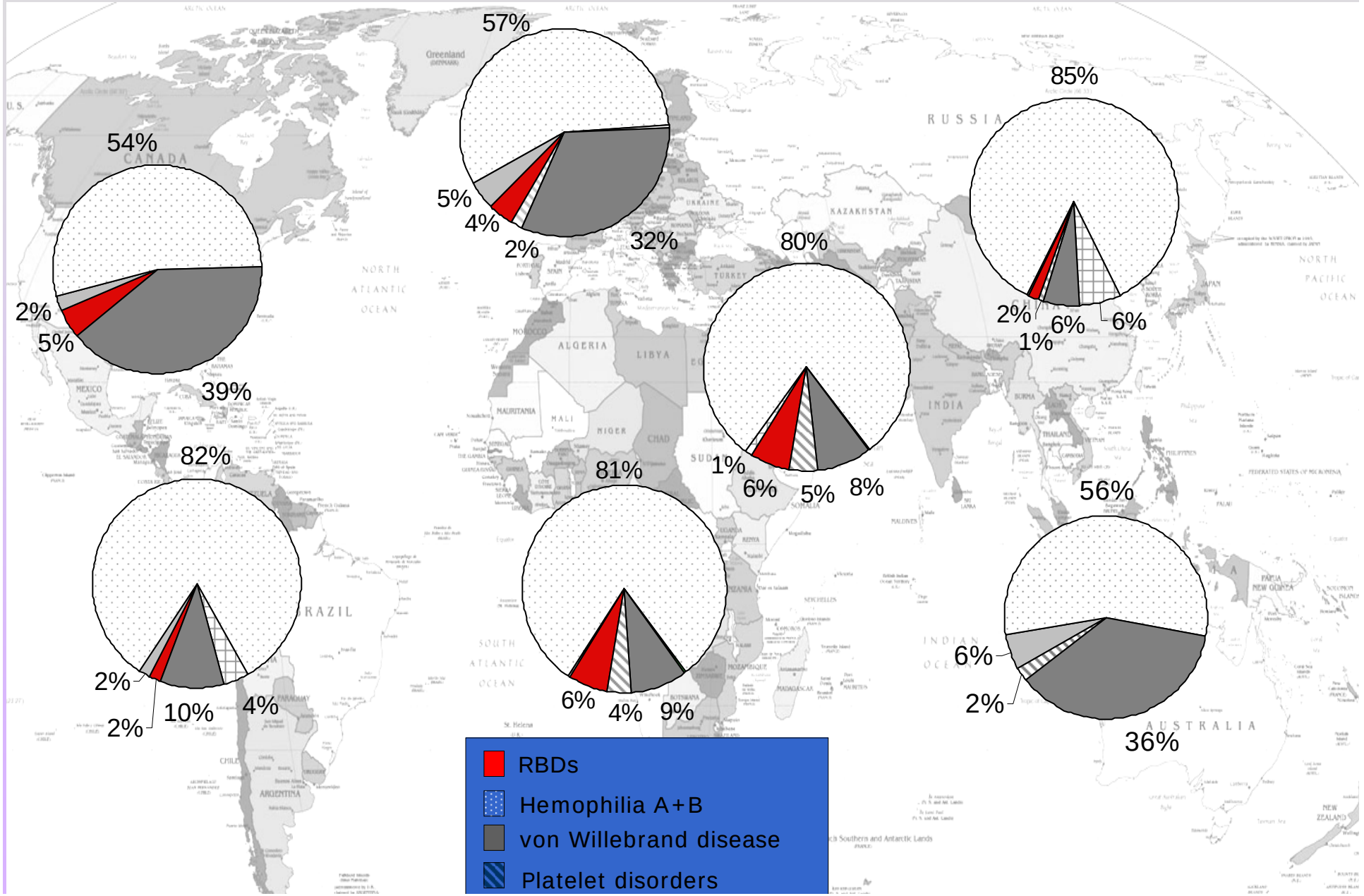
FATTORI ANTICOAGULANTI

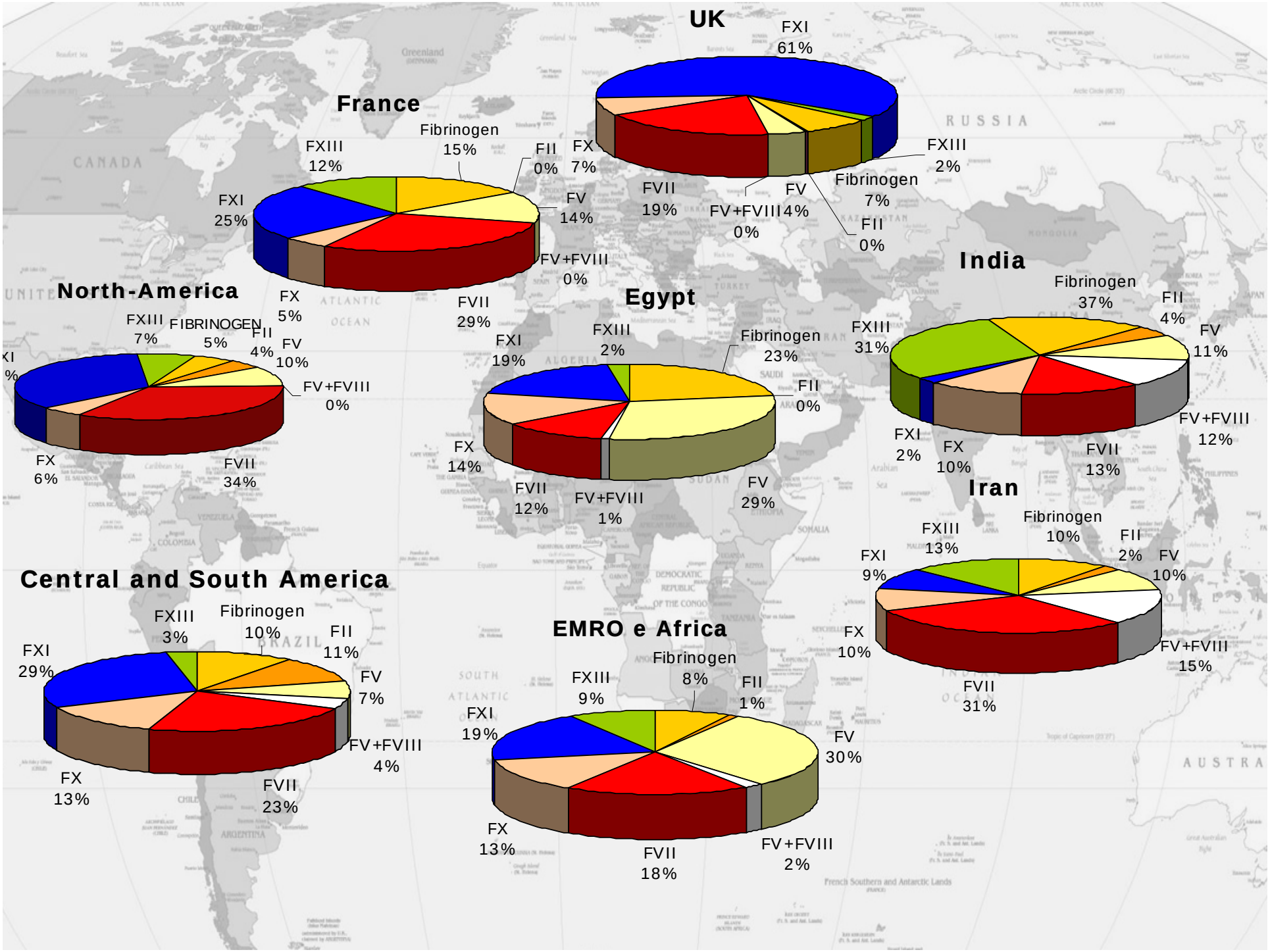
CARENZE RARE DELLA COAGULAZIONE (RBDs)

- I difetti rari della coagulazione rappresentano il 3-5% di tutti i disordini congeniti della coagulazione
- La loro prevalenza è di circa 1:500,000 - 1:2,000,000 nel mondo occidentale
- La loro frequenza aumenta nei paesi del Medio Oriente e del Nord-Africa, dove è diffusa la pratica dei matrimoni fra consanguinei
- A causa dell'immigrazione, anche in Europa la prevalenza di queste patologie è in aumento
- Come conseguenza della rarità di queste carenze, lo spettro delle manifestazioni cliniche, i difetti molecolari e il trattamento degli episodi emorragici non sono ancora stati pienamente compresi e chiariti

Prevalenza di Rare Bleeding Disorders (RBDs) da WFH

(www.wfh.org/2/7/7_0_Link7_GlobalSurvey2005.htm)



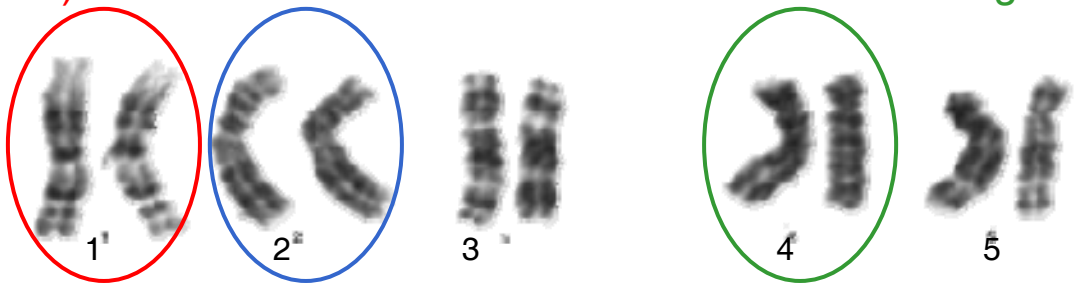

UK
FXI 61%
FXIII 2%
Fibrinogen 7%
FII 0%
FV 4%
FV+FVIII 0%
FVII 19%
FX 7%
France
FXIII 12%
Fibrinogen 15%
FII 0%
FV 14%
FV+FVIII 0%
FX 5%
FVII 29%
FXI 25%
North-America
FXIII 7%
FIBRINOGEN 5%
FII 4%
FV 10%
FV+FVIII 0%
FX 6%
FVII 34%
Egypt
FXIII 2%
Fibrinogen 23%
FII 0%
FV 29%
FV+FVIII 1%
FVII 12%
FX 14%
FXI 19%
India
Fibrinogen 37%
FII 4%
FV 11%
FV+FVIII 12%
FVII 13%
FX 10%
FXI 2%
FXIII 31%
Iran
FXIII 13%
Fibrinogen 10%
FII 2%
FV 10%
FV+FVIII 15%
FVII 31%
FX 10%
FXI 9%
Central and South America
FXIII 3%
Fibrinogen 10%
FII 11%
FV 7%
FV+FVIII 4%
FVII 23%
FX 13%
FXI 29%
EMRO e Africa
Fibrinogen 8%
FII 1%
FV 30%
FV+FVIII 2%
FVII 18%
FX 13%
FXI 19%
FXIII 9%

CARATTERISTICHE GENERALI

FXIII subunit B (1:2 million)
FV (1:1 million)

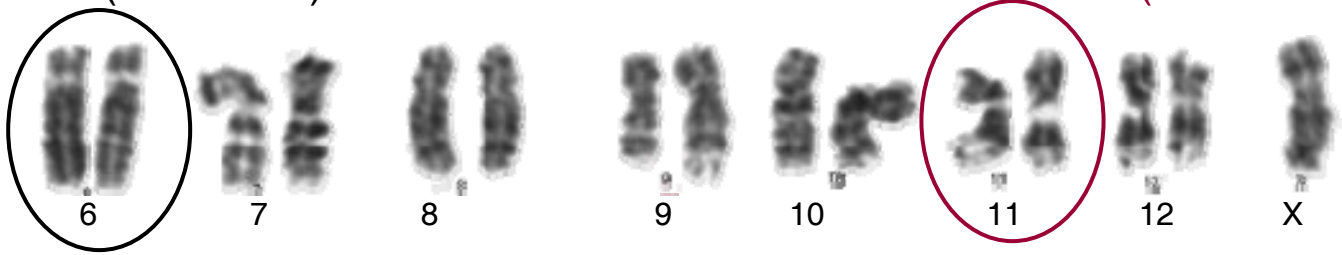
FV+FVIII, MCFD2 (1:1 million)

FXI (1:1 million)
Fibrinogen (1:1 million)



FXIII subunit A (1:2 million)

FII (1:2 million)



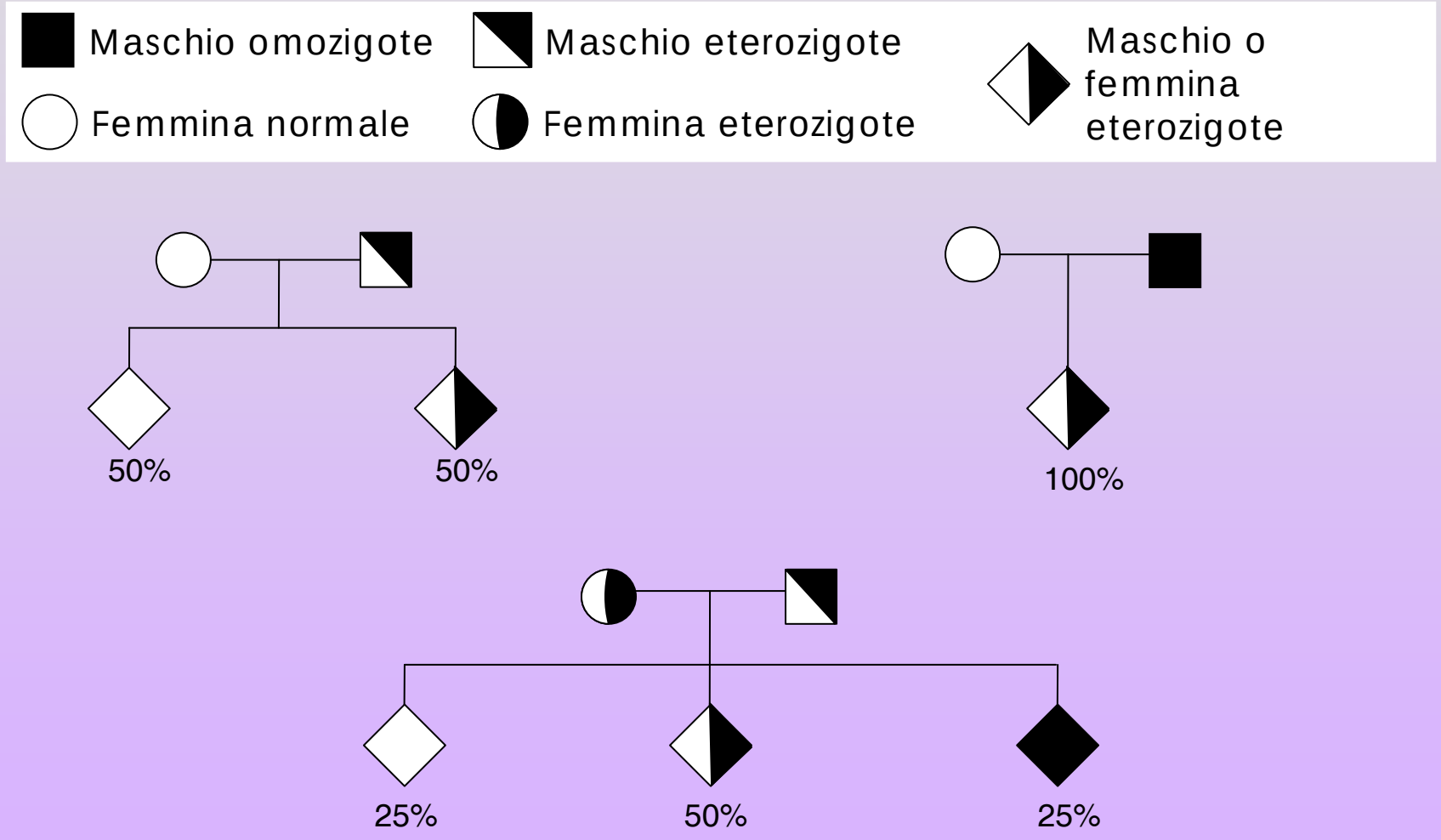
FVII (1:500.000), FX (1:1 million)

FV+FVIII, LMAN1 (1:1 million)



TRASMISSIONE GENETICA

Sono ereditati in modo autosomico recessivo



DEFINIZIONE DEI SINTOMI

LIEVI o MODERATI:

- Epistassi, ematuria, sanguinamenti del cavo orale e post-chirurgia

GRAVI:

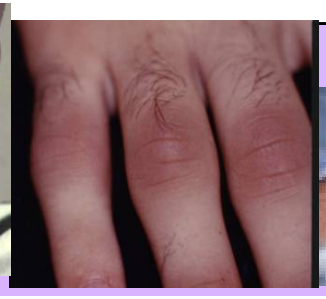
- Emorragie pericolose per la vita:
  - sanguinamento del sistema nervoso centrale (CNS)
  - sanguinamento del tratto gastrointestinale (GI)
  - sanguinamento del cordone ombelicale
- Emorragie potenzialmente disabilitanti come ematomi ed emartri

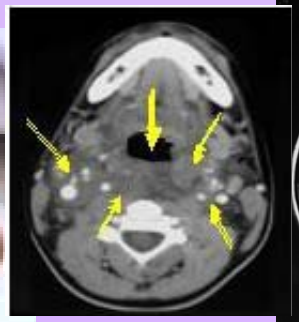
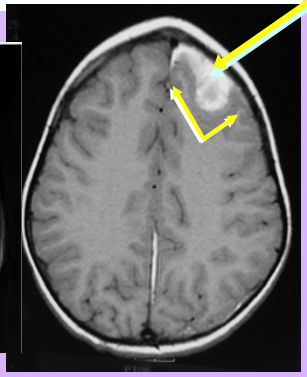
Il 50% di donne affette presenta menorragia con anemia cronica e bassa qualità della vita

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Sintomi	Carenza
Sanguinamento dal naso	>32% in tutte le RBDs
Menorragia	>50% in in tutte le RBDs
Ematoma	FX (66%) FXIII (58%)
Sanguinamento intra-articolare	FX (69%) FXIII (55%) fibrinogeno (50%)
Sanguinamento del cordone ombelicale	fibrinogeno (75%) FXIII (73%)
Sanguinamento intracranica	FXIII (25%) FVII (17%) FX (9%)
Sanguinamento del tratto gastrointestinale	FX (38%)
Sanguinamento post-chirurgia o post-parto	FXIII (84%) FXI (63%) FVII (55%)

- La carenza grave di FXI non è solitamente associata con rischio di gravi emorragie
- La carenza di FX sembra essere la più grave, seguita dalla carenza di FXIII, FVII e afibrinogenemia
- La manifestazioni emorragiche di pazienti affetti da afibrinogenemia e da carenza di FV possono variare da nulle a gravi

TRATTAMENTO DELLE RBDs

A causa della rarità di queste patologie:

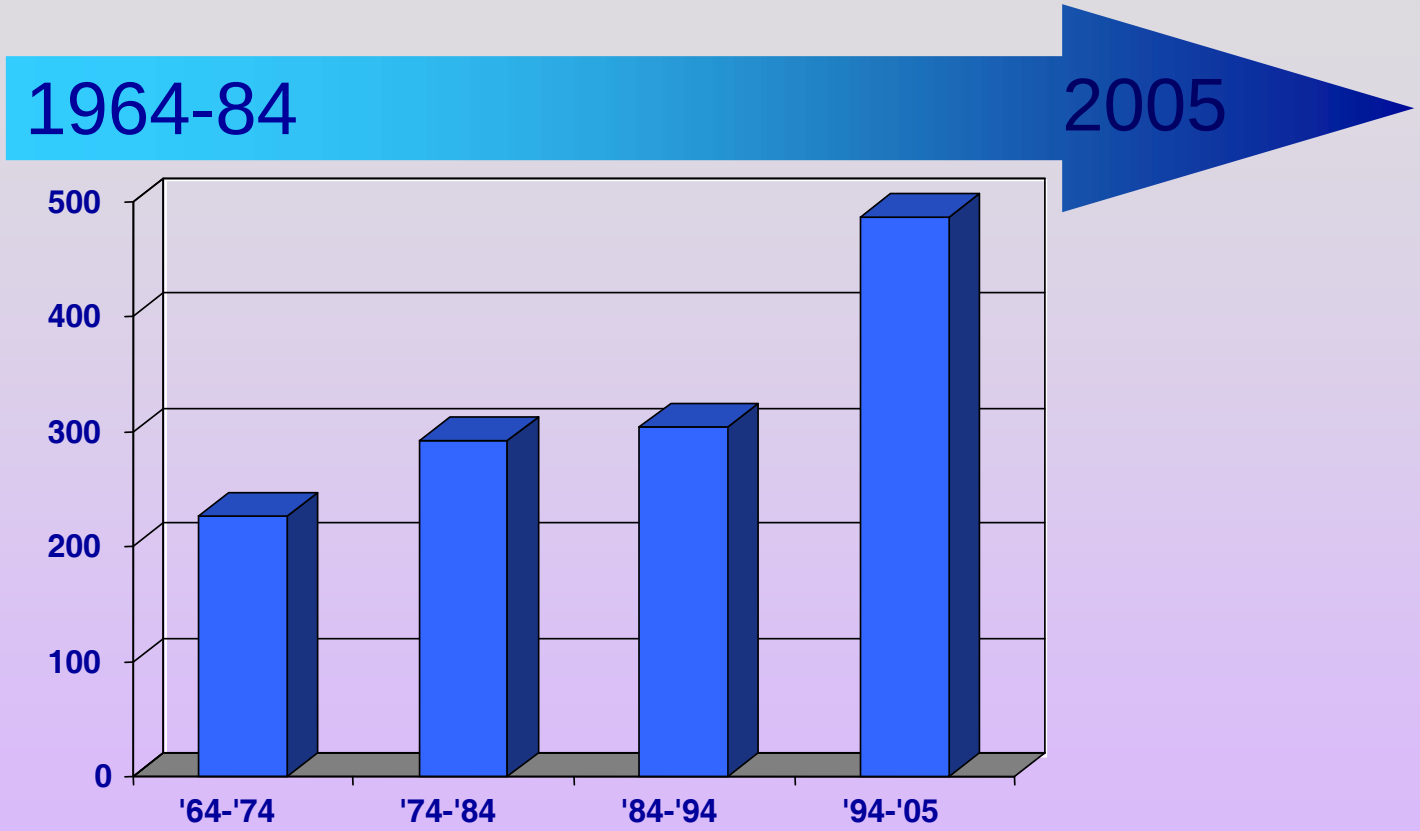
- le informazioni cliniche sono scarse e spesso c'è poca esperienza da parte dei medici soprattutto nei piccoli centri
- pochi sono i prodotti disponibili e spesso sono senza licenza di utilizzo
- pochi studi prospettici per la valutazione dei trattamenti sono stati condotti
- pochi sono i prodotti disponibili perchè scarso è l'interesse dell'industria farmaceutica e difficile è la registrazione dei farmaci

	n° products	Manufacturer
PCC	14	10
FIBRINOGEN	4	4
FVII	3	3
FXI	2	2
FXIII	1	1
FVIII (HA)	36	23
FIX (HB)	16	13

PRINCIPI GENERALI DEL TRATTAMENTO

- La sostituzione del fattore carente è la pietra miliare del trattamento:
  - Plasma fresco congelato (FFP)
  - Concentrati plasmatici
  - Un solo prodotto ricombinante (rFVIIa)
- Dosaggio e frequenza dipendono dai livelli emostatici minimi del fattore carente, dalla sua emivita nel plasma e dal tipo di emorragia
- La sicurezza del prodotto utilizzato è un importante principio di scelta

STUDI INTERNAZIONALI SULLE RBDs



- A partire dagli anni ’60 e in particolare nell’ultimo decennio si è avuto un notevole incremento di interesse
- Tuttavia le informazioni diponibili sono ancora molto frammentarie

DATABASE/REGISTRI

ISTH Registries/Databases:

Factor IX Database www.kcl.ac.uk/ip/petergreen/haemBdatabase.html

Factor VII Mutation Database http://193.60.222.13/

Factor VIII Database http://europium.csc.mrc.ac.uk/WebPages/Main/main.html

Fibrinogen Database www.geht.org/databaseang/fibrinogen/

Human Gene Mutation Database http://archive.uwcm.ac.uk

Mutation causing rare bleeding Disorders *Chapter 116 of William Hematology 7th Edition - 2005*

Other Registries/Databases:

Seitz R *et al*. ETRO Working Party on **Factor XIII** questionnaire on congenital factor XIII deficiency in Europe: status and perspectives. Study Group. Semin Thromb Hemost. 1996;22:415-8

Mariani G *et al*. Clinical manifestations, management, and molecular genetics in congenital **factor VII** deficiency: the International Registry on Congenital Factor VII Deficiency (IRF7). Blood. 2000;96:374

Batorova A *et al*. Ntl registry of **FVII** deficiency in Slovakia-clinical survey of 230 patients

Astermark J *et al*. The Malmö registry of **FVII** deficiency

Herrmann F *et al*. Greifswald registry of **FX** congenital deficiency

Dossenbach-Glaninger A and Hopmeier P. Coagulation factor XI: a database of mutations and polymorphisms associated with **factor XI** deficiency. Blood Coagul Fibrinolysis. 2005;16:231-8

FranceCoag. French database collecting data on patients affected by **bleeding disorders** (www.francecoag.org)

Acharya S *et al*. **Rare Bleeding Disorder Registry**: deficiencies of factors II, V, VII, X, XIII, fibrinogen and dysfibrinogenemias. JTH 2004;2:248-56 (NHF-MASAC)

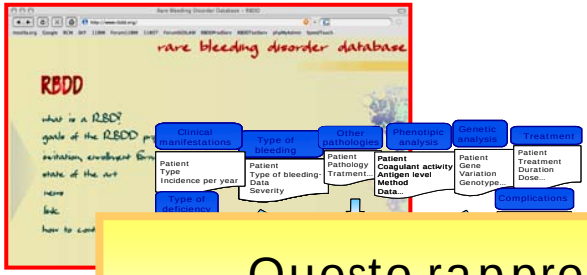
AHCDC –Canadian Hemophilia Registry (http://www.fhs.mcmaster.ca/chr/index.htm)

CDC – Department of Health and Human Service, Centres for Disease Control and Prevention (http://www.cdc.gov/ncbddd/hbd/hemophilia.htm)

Il nostro obiettivo è ora quello di migliorare il Database Internazionale sulle RBDs (RBDD) che include informazioni cliniche, fenotipiche e genotipiche, sul trattamento ed eventuali sue complicazioni...

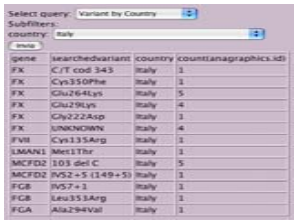
Dal 2004, il gruppo di lavoro SSC-ISTH sulle RBDs ha deciso di aumentare la conoscenza su prevalenza, diagnosi e trattamento, attraverso...

RBDs survey e RBDD
(www.rbdd.org)



Rac
dati r
la

Strumenti di interrogazione (query) per l'estrapolazione di informazioni statistiche



2007
Progetto Europeo
(www.rbdd.eu)

- Formare un modello comune ed efficiente per la raccolta e l'integrazione dei dati disponibili
- Rendere la rete accessibile a tutti i centri di trattamento del mondo

Istituto Superiore di Sanità italiano

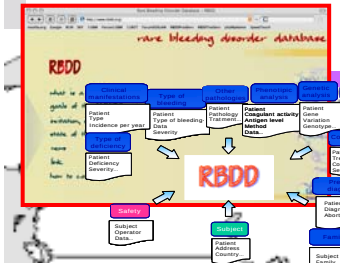
di
centri di trattamento italiani che si occupano di RBDs
- Formare un registro Nazionale tuttora mancante per l'analisi dei dati relativi ai pazienti Italiani

Questo rappresenterà un modello unico per la raccolta e l'analisi dei dati.

Lo scopo finale è la stesura di linee guida per la diagnosi e il trattamento delle RBDs

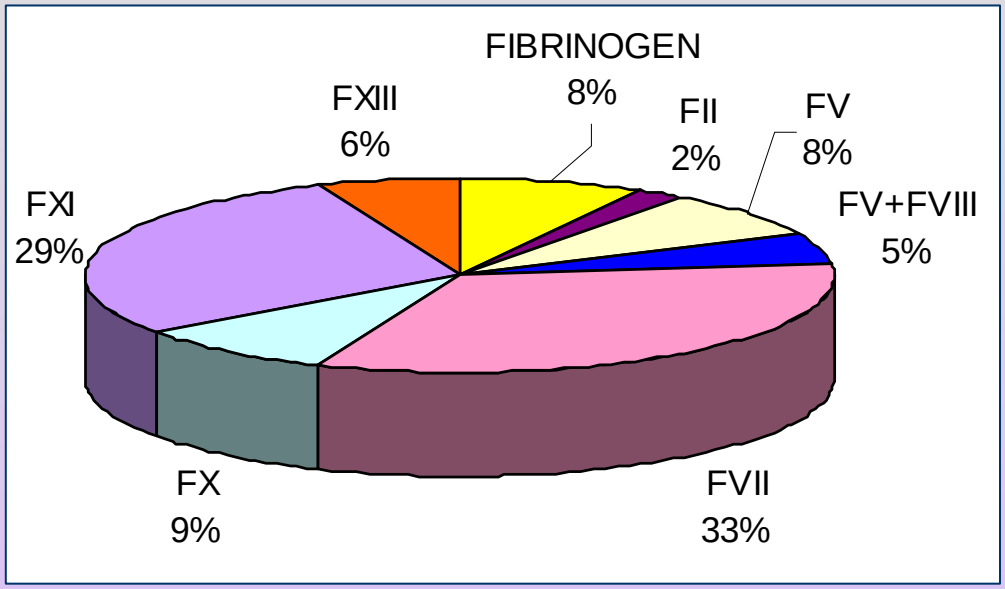
CENTRO EMOFILIA E TROMBOSI DI MILANO

FONDAZIONE ANGELO BIANCHI BONOMI



Dal 1996 sono stati raccolti dati fenotipici, genotipici, informazioni sulle manifestazioni cliniche e il trattamento di 357 pazienti efferenti al nostro Centro

FREQUENZA GLOBALE DELLE CARENZE

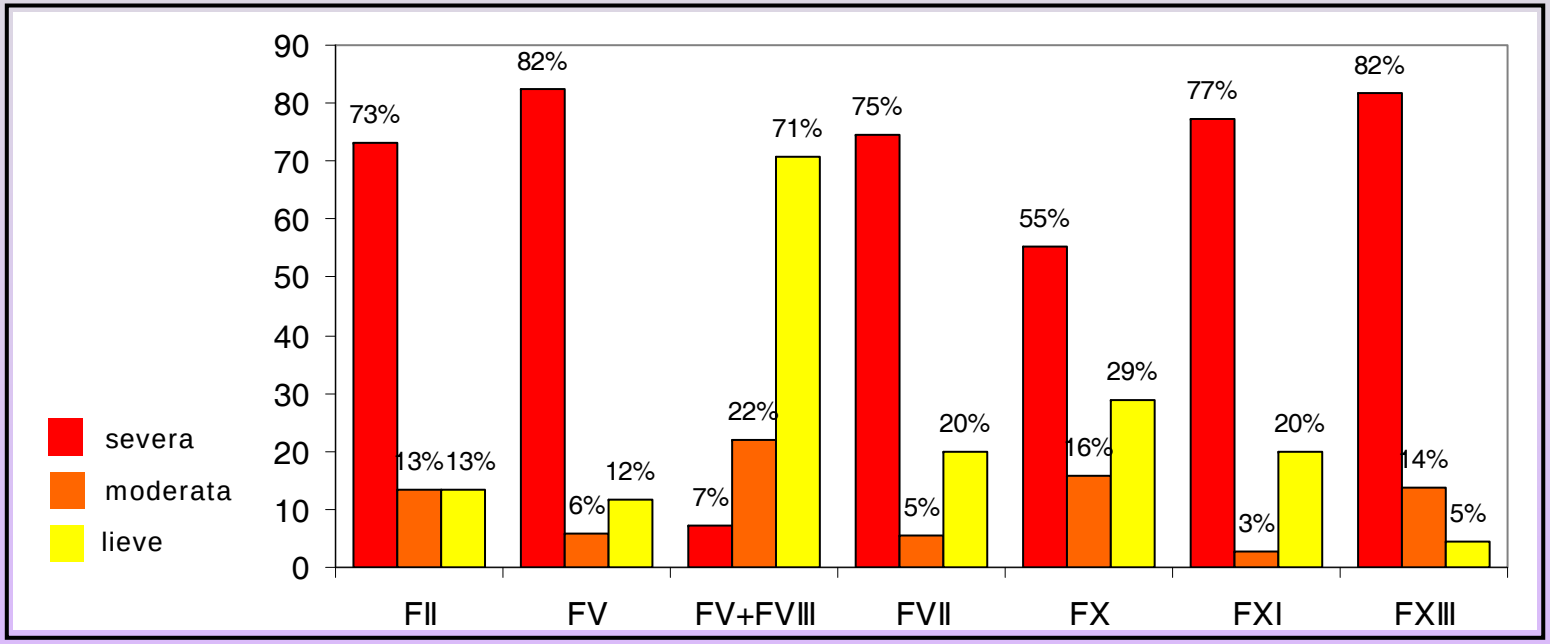


Carenza	RBDD survey	WFH survey
FIBRINOGENO	241	962
FII	55	208
FV	232	963
FV+FVIII	494	316
FVII	904	3976
FX	338	958
FXI	757	3565
FXIII	209	609
TOT	**3230**	**11557**

Dati riportati dal survey RBDD (www.rbdd.org) e da quello condotto da World Federation of Hemophilia

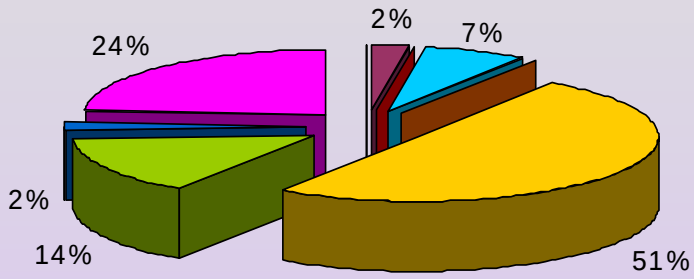
	Carenza	Frequenza
1	FVII e FXI	33% e 29%
2	FX, fibrinogeno, FV	8-9%
3	FXIII	6%
4	FII e FV+FVIII	2 e 5%

SEVERITA' CLINICA DELLE RBDs

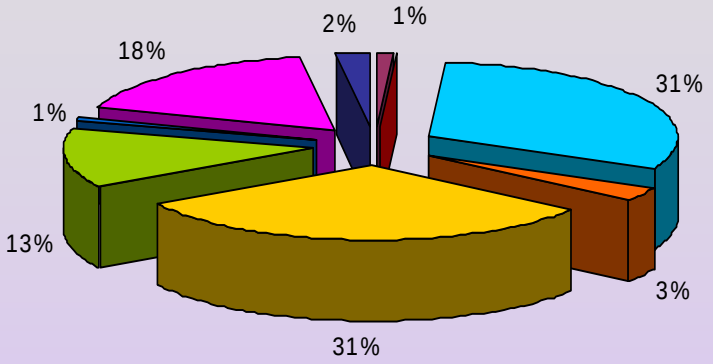


TRATTAMENTI DISPONIBILI SEGNALATI

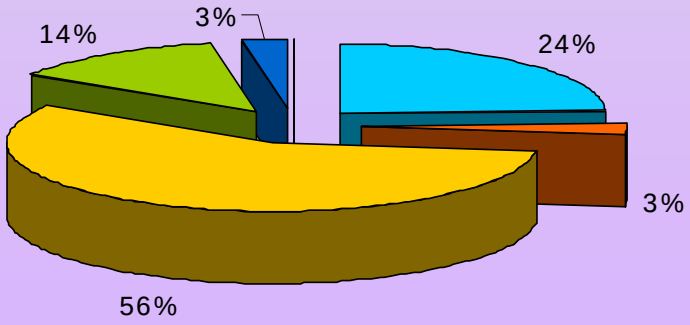
Nord-America: 13 centri, 222 pazienti



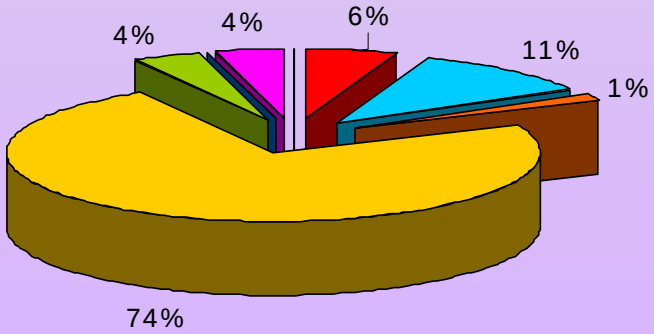
Europa: 33 centri, 1309 pazienti



Centro & Sud-America: 6 centri, 277 pazienti



Asia e Africa: 15 centri, 1461 pazienti

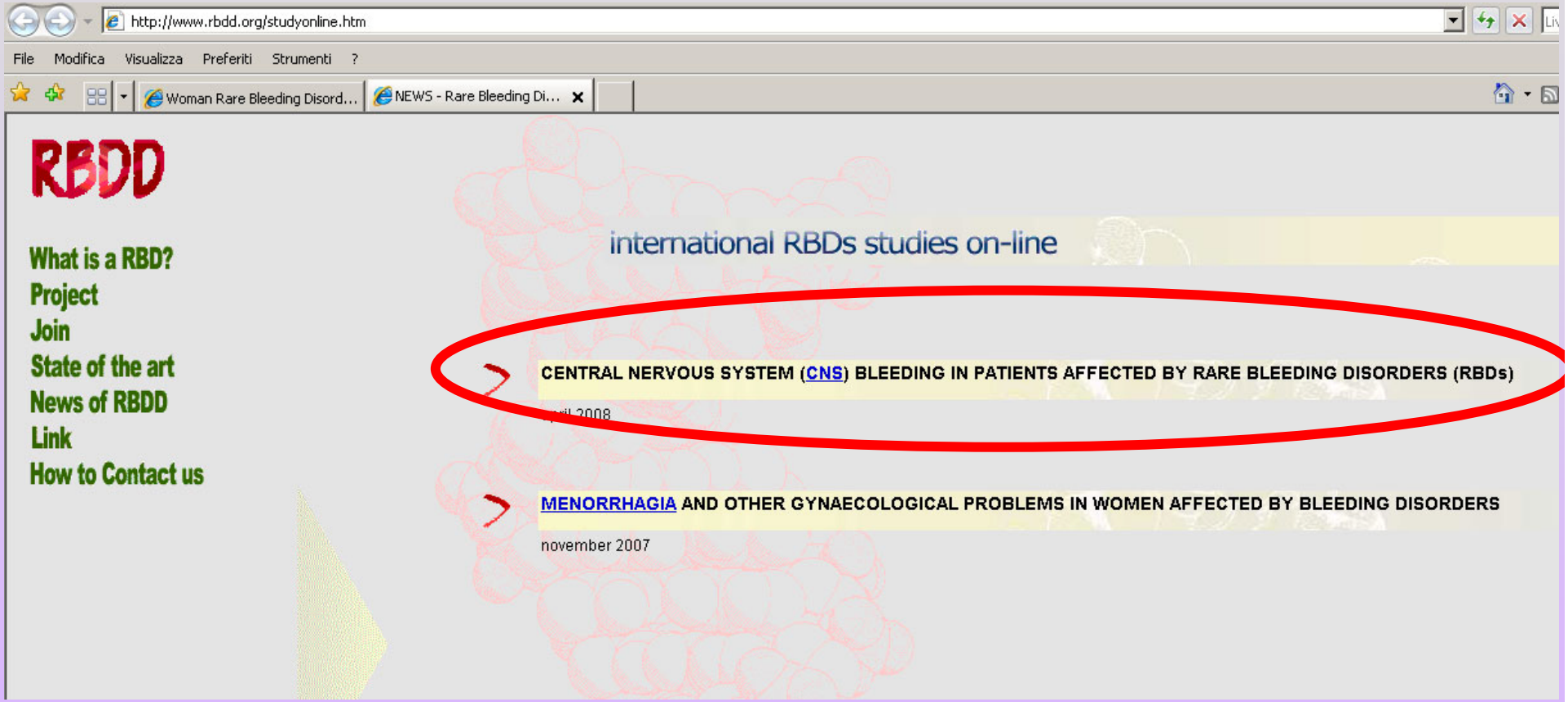


antifibrinolitici | sangue intero | concentrati | FFP, cryo | DDAVP

PCC | piastrine | rFVIIa | rFVIII

www.rbdd.org

STUDI ON -LINE



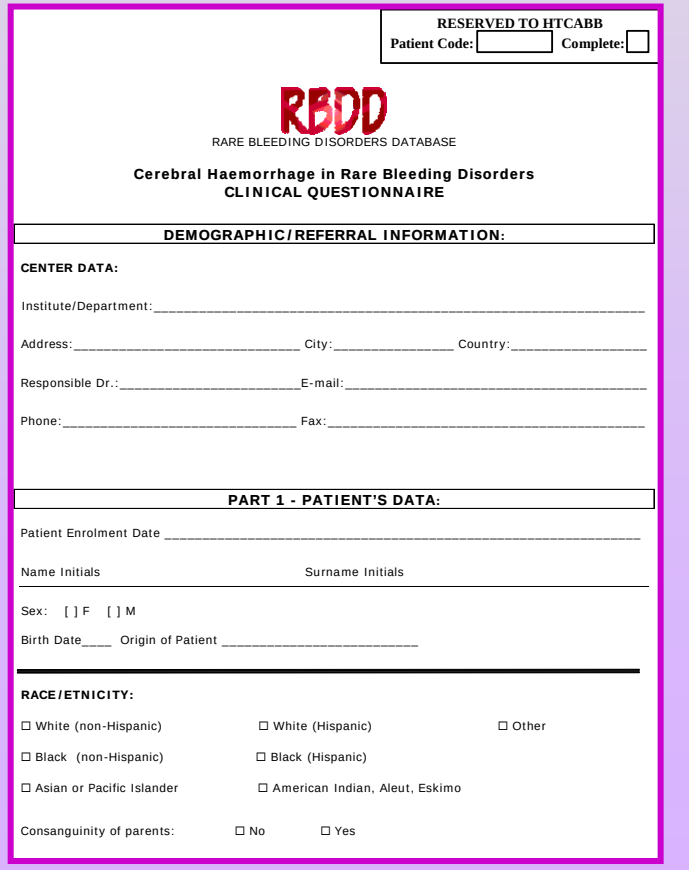
SANGUINAMENTO DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

FVIII		Fibrinogen	FII	FV	FVII	FV+FVIII	FX	FXI	FXIII
16%	**CNS bleeding**	5%	7%	6%	17%	4%	9%	0%	25%

Sono necessarie linee guida per assistere il clinico nella gestione di questi pazienti

Principali scopi:

- Stabilire incidenza e tasso di mortalità
- Definire conseguenze invalidanti
- Caratterizzare i fattori di rischio e la loro importanza
- Stabilire i più frequenti siti di emorragia
- Verificare efficacia del trattamento per curare l'episodio acuto e della profilassi per la prevenzione



RESERVED TO HTCABB
Patient Code: Complete:

RBDD
RARE BLEEDING DISORDERS DATABASE

Cerebral Haemorrhage in Rare Bleeding Disorders
CLINICAL QUESTIONNAIRE

DEMOGRAPHIC/REFERRAL INFORMATION:

CENTER DATA:

Institute/Department:_____

Address:_____ City:_____ Country:_____

Responsible Dr.:_____E-mail:_____

Phone:_____ Fax:_____

PART 1 - PATIENT'S DATA:

Patient Enrolment Date _____

Name Initials Surname Initials

Sex: [ ] F [ ] M

Birth Date____ Origin of Patient _____

RACE/ETNICITY:

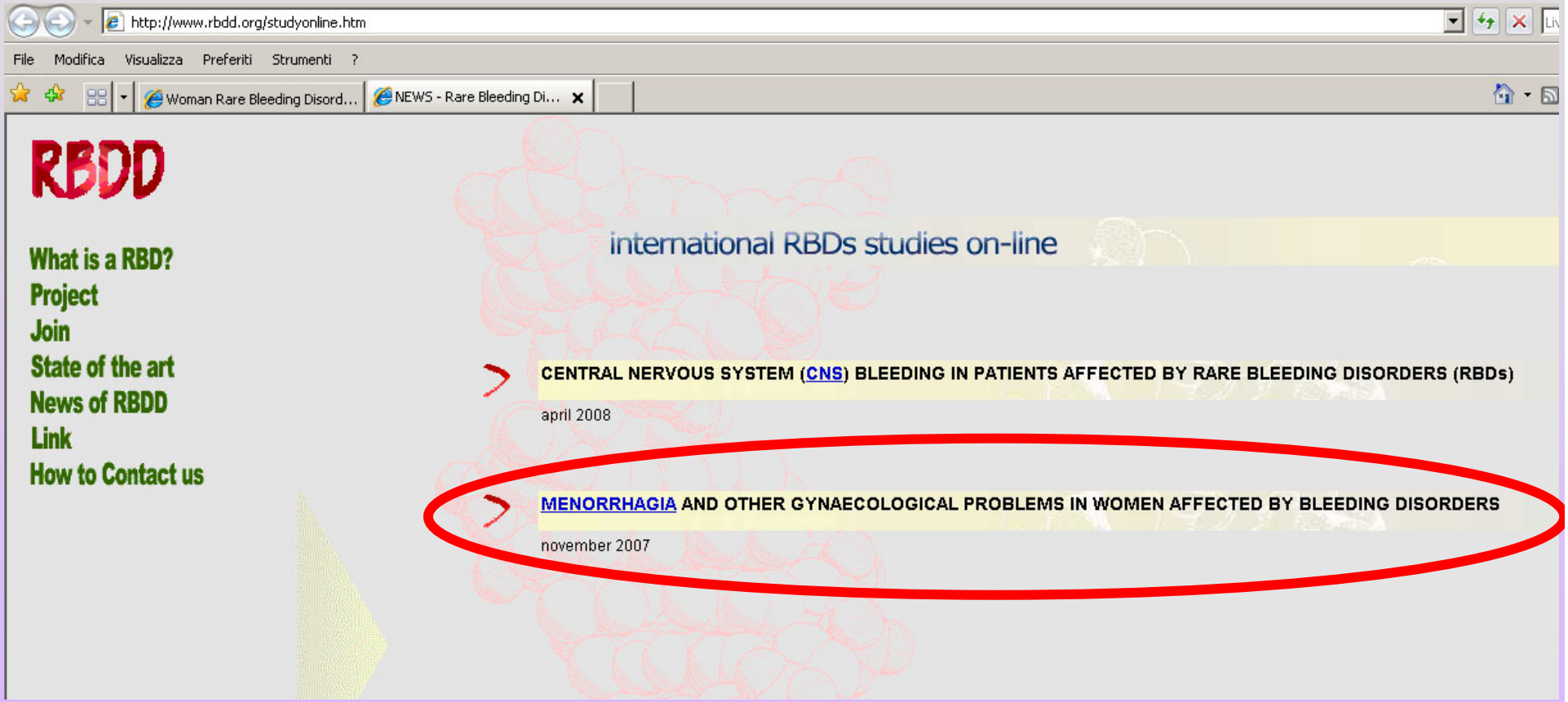
☐ White (non-Hispanic) ☐ White (Hispanic) ☐ Other

☐ Black (non-Hispanic) ☐ Black (Hispanic)

☐ Asian or Pacific Islander ☐ American Indian, Aleut, Eskimo

Consanguinity of parents: ☐ No ☐ Yes

STUDI ON -LINE



MENORRAGIA E PROBLEMI GINECOLOGICI

DIVERSA QUALITA' DELLA VITA DELLE DONNE:

un prolungato e doloroso sanguinamento mestruale ha un impatto negativo sulla vita quotidiana, e può influenzare.....



Creazione di una rete internazionale di Centri di trattamento per effettuare un studio, sia retrospettivo che prospettico, che includa donne affette da disordini emostatici gravi e le loro sorelle

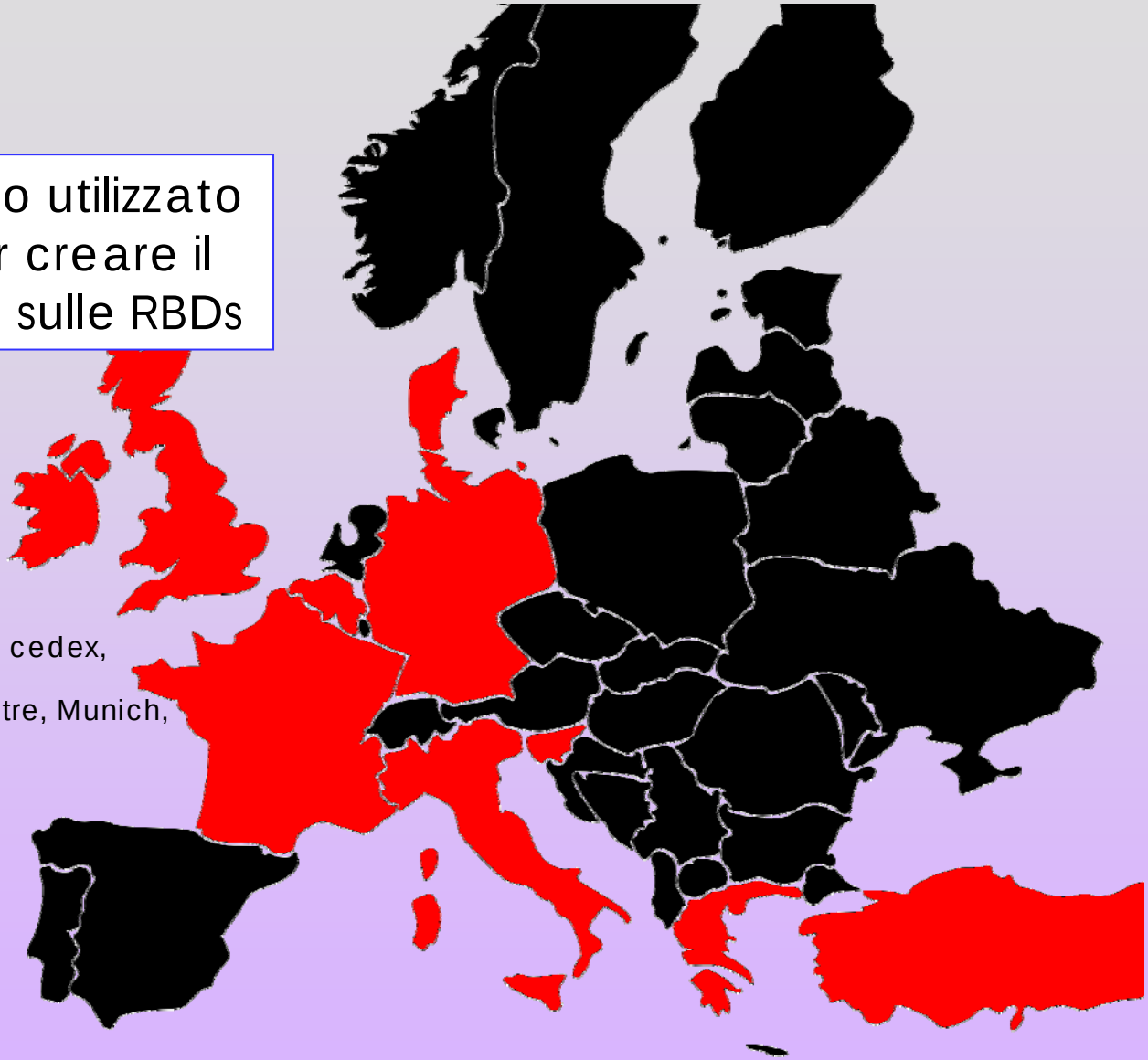


I principali scopi sono valutare:

- la prevalenza dei problemi ginecologici e complicanze (es. nemia)
- l'associazione fra quantità di perdita mestruale e gravità clinica
- quali siano i trattamenti più opportuni
- la ricorrenza di aborti ed altre complicanze della gravidanza

EN-RBD

Il database RBDD è stato utilizzato come piattaforma per creare il primo network europeo sulle RBDs



RACCOLTA DATI e ORGANIZZAZIONE
- Università di Milano, Italia

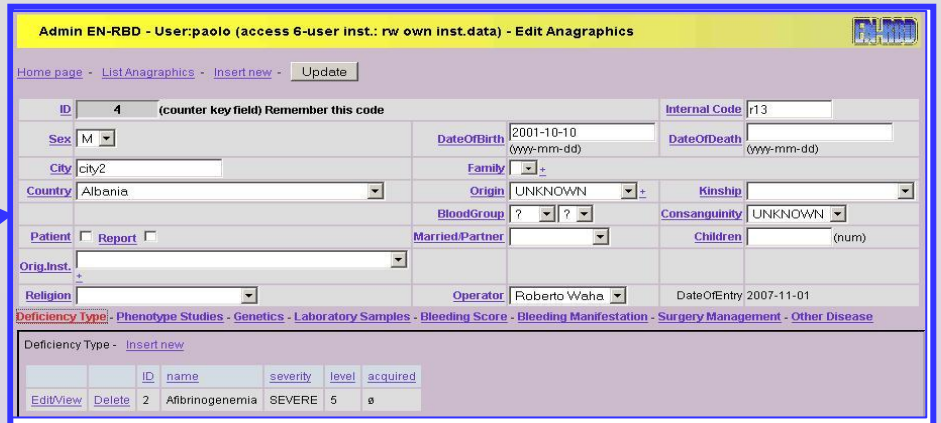
RACCOLTA DATI
- Hemofilie Centrum Leuven, Belgio
- University Hospital Skejbi, Aarhus, Danimarca
- Institut de veille sanitaire, Saint Maurice cedex, Francia
- Pediatric Hemophilia & Thrombosis Centre, Munich, Germania
- Haemophillia Center, Athens, Grecia
- NCHCD, St James's Hospital, Dublin, Irlanda
- National Hemophilia Center, Ljubljana, Slovenia
- University of Istanbul, Turchia
- Churchill Hospital, Oxford, Regno Unito

CREAZIONE DEL DATABASE ON-LINE
- Alekos, Milano, Italia

www.rbdd.eu



✓ Pubblicato un sito web (**www.rbdd.eu**) che spiega scopi e risultati del progetto



✓ Il database è stato pubblicato on-line con metodologie che rispettino tutti i parametri di privacy e sicurezza dei dati

EN-RBD



✓ Nel Novembre 2007 si è svolto a Milano il primo EN-RBD workshop
✓ Il 16 Dicembre 2008 si svolgerà il secondo workshop a Copenhagen

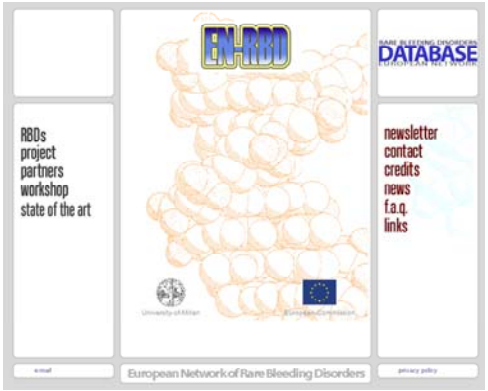
✓ **Fase di Testing**: è in corso l'inserimento dei dati da parte di tutti i partner per verificare le potenzialità del database e del network

REGISTRO NAZIONALE ITALIANO

- ✓ L'Associazione Italiana Centri Emofilia (AICE) è stata coinvolta in qualità di rappresentante di tutti i centri di trattamento Italiani

Istituto Superiore di Sanità italiano

- ✓ L'applicativo informatico di AICE (Emocard) è stato comparato a quello di RBDD
- ✓ Campi ritenuti indispensabili per le RBDs saranno aggiunte all'applicativo Emocard



- ✓ Pagine dedicate al Registro Italiano saranno pubblicate sul sito www.rbdd.eu
- ✓ Saranno sfruttate anche altre forme di divulgazione dei risultati (newsletter, libretti informativi)

- ✓ **Fase di migrazione dati**: i dati saranno periodicamente estrapolati da Emocard e inviati ad RBDD

RISULTATI ATTESI

- Creazione di un unico strumento per tutti i centri di trattamento
- Disegno di studi prospettici multi-centrici
- Ottimizzazione del trattamento, compreso quello profilattico
- Valutazione degli effetti collaterali legati al trattamento
- Standardizzazione dei sistemi diagnostici
- Analisi genetica e capire effetto di ogni gene difettosa
- Aumento dell'interesse delle industrie farmaceutiche nello sviluppo di nuovi e più sicuri concentrati
- Il database Internazionale potrebbe rappresentare una risorsa sicura di informazioni per indagini cliniche da parte di organizzazioni sanitarie Nazionali e Internazionali



RINGRAZIAMENTI

- Tutti i collaboratori presso il centro Emofilia e Trombosi A. Bianchi Bonomi di Milano


Andrea Cairo, Dr
Carenza di FII, FV+FVIII, FXIII


Marzia Menegatti, PhD
Carenza di FX; RBDD; EN-RBD


Roberta Palla, PhD
RBDD; EN-RBD


Marta Spreafico, PhD
RBDD; EN-RBD


Isabella Garagiola, PhD
Carenza di FVII


Simona Maria Siboni, MD
RBDD


Sandra Maccarone, Dr
EN-RBD: segreteria organizzativa

- Tutti i pazienti e i clinici che collaborano con noi alla raccolta di dati sulle malattie rare della coagulazione (http://www.rbdd.org/alreadyjoined.htm)

- Prof Mannucci, Dr Rocino e Dr Iorio (AICE, www.aiceonline.it) per il loro supporto e collaborazione

- La Federazione Mondiale dell'Emofilia per il suo continuo impegno nella raccolta dati per l'annuale survey globale

- L'Istituto Superiore di Sanità Italiano e la Commissione Europea (PHEA) per il supporto finanziario