

L'emofilia è una malattia rara. In un grande paese come la Francia la diagnosi di emofilia grave viene fatta in 30-35 casi all'anno. Nel 2003, 29 centri per il trattamento dell'emofilia (HTC) in Europa, Canada e Israele hanno avviato un progetto di collaborazione. L'obiettivo era quello di sviluppare un grande registro internazionale al fine di migliorare la conoscenza dei problemi clinici dei bambini affetti da emofilia. Ad oggi, un totale di 31 HTC in 16 paesi vi stanno partecipando.

I prodotti per i fattori di coagulazione sono essenziali per la prevenzione delle emorragie nei pazienti emofilici. L'effetto collaterale più grave del trattamento consiste nello sviluppo di inibitori. Questi ultimi si manifestano nel 25-30% dei bambini con emofilia grave di tipo A. Diversi fattori possono essere coinvolti, fra i quali il tipo di prodotto del fattore di coagulazione. I nuovi prodotti sono commercializzati solo nell'Unione Europea dopo l'approvazione da parte dell'Agenzia Europea per i medicinali (EMA). Anche se il processo di registrazione richiede studi clinici nei bambini, al momento della concessione delle licenze solo un piccolo numero di pazienti ha utilizzato il nuovo prodotto. Di conseguenza, la valutazione completa della sicurezza di un prodotto nuovo non è possibile prima della sua commercializzazione; è necessario seguirne gli sviluppi mentre il prodotto viene utilizzato in più pazienti. È perciò molto importante raccogliere ulteriori dati sui pazienti dopo l'ingresso sul mercato di un prodotto per la coagulazione.

## Il PedNet Haemophilia Registry

Il PedNet Registry utilizza un database di ricerca condiviso sul web con i dati dalla diagnosi in poi di tutti i bambini a cui è stata diagnosticata la malattia, trattati in uno dei centri partecipanti. La privacy dei bambini è protetta: i dati dei singoli pazienti sono codificati dal centro emofilia e inseriti in modo anonimo nel Registro. Prima che un nuovo paziente venga inserito, i genitori sono invitati a fornire il proprio consenso alla partecipazione dopo aver ottenuto tutte le informazioni sul progetto di studio. Ovviamente, per ottenere risultati di ricerca affidabili è molto importante che il maggior numero possibile di pazienti siano inclusi nel database. Ad oggi la percentuale di inserimento è superiore al 95%: abbiamo raccolto dati dettagliati di 1600 bambini affetti da emofilia di tipo A o B, oltre 900 dei quali soffrono di emofilia grave.

Il PedNet Registry è diventato una ricca risorsa che ci consente di rispondere a diversi quesiti di ricerca. Attualmente le tematiche principali sono: che cosa influenza lo sviluppo degli inibitori; quando dovrebbe iniziare la profilassi; quale è la dose giusta di profilassi. Il programma di ricerca annuale si può trovare sul nostro sito ([www.pednet.nl](http://www.pednet.nl)).

## Che cosa abbiamo appreso dai singoli pazienti?

A volte osservare ciò che accade a singoli pazienti può essere molto informativo. Per esempio per quanto riguarda il rischio di sviluppare inibitori, è molto interessante il caso di due gemelli identici con emofilia A grave di cui uno ha sviluppato inibitore e l'altro no. Analizzando le loro caratteristiche abbiamo appreso che il trattamento intensivo per le emorragie è un fattore di rischio per lo sviluppo di inibitori oltre che la predisposizione genetica. Le differenze di sviluppo di inibitore in coppie di gemelli permettono di comprendere meglio quali possano essere i fattori di rischio ambientali per lo sviluppo degli inibitori. Da ciò: potremmo anche ridurre il rischio di inibitori evitando i trattamenti intensivi?

**Lo Studio RODIN** - Samantha Gouw, medico e ricercatore. L'acronimo RODIN sta per *Research Of Determinants of INhibitor development among previously untreated patients with severe haemophilia (Ricerca di determinanti dello sviluppo di inibitori nei pazienti con emofilia grave non precedentemente trattati)*. Esso è stato il primo studio eseguito utilizzando i dati raccolti nell'ambito del Registro PedNet.

## Perché è stato necessario lo Studio RODIN?

Avevamo bisogno di saperne di più sui fattori che influenzano il rischio di sviluppo di inibitori nei bambini con emofilia A grave. Oggi, nel mondo occidentale, lo standard di cura per i pazienti con emofilia grave è la profilassi, che consiste nell'infusione regolare del fattore VIII, con l'obiettivo di consentire ai pazienti di poter condurre una vita normale evitando emorragie e danni alle articolazioni.



I membri del gruppo di studio al PedNet Meeting 2015

Con il trattamento di profilassi, i bambini con emofilia A grave hanno una buona qualità di vita ed una aspettativa di vita sovrapponibile a quella della popolazione generale non emofilica. Tuttavia, lo sviluppo di inibitori può complicare questo roseo futuro. Gli inibitori sono anticorpi prodotti dal sistema immunitario del bambino in risposta al fattore VIII infuso come terapia. Tali anticorpi si legano al fattore VIII rendendolo inefficace. In presenza di inibitori non è più possibile fare la profilassi e il controllo delle emorragie è meno efficace ed affidato a farmaci emostatici non così efficaci come il fattore VIII. Lo sviluppo degli inibitori si verifica in genere nei bambini entro i primi anni di trattamento con il fattore VIII. Essi possono scomparire spontaneamente o dopo un trattamento specifico, ma in alcuni pazienti gli inibitori persistono e causano problemi per tutta la vita.

Fortunatamente non tutti i bambini sviluppano inibitori, ma solo circa 1 bambino su 3 - 4. Volevamo capire perché alcuni bambini malati di emofilia sviluppano inibitori e altri no. Grazie a tali conoscenze in futuro potrebbero essere sviluppate misure preventive per evitare o ridurre lo sviluppo di inibitori in bambini malati di emofilia.

## Qual era l'obiettivo dello studio RODIN?

Lo scopo dello studio RODIN era l'identificazione di fattori di rischio per lo sviluppo di inibitori nei pazienti con emofilia A grave non precedentemente trattati.

## Quanti bambini hanno partecipato allo studio RODIN?

Oltre 600 bambini con emofilia A grave hanno preso parte allo studio RODIN. Questo rende lo studio RODIN il più grande studio mai effettuato su bambini con emofilia A grave non precedentemente trattati. Abbiamo bisogno di informazioni su un vasto numero di bambini al fine di comprendere le cause dello sviluppo di inibitori.



*Che cosa ci ha insegnato lo studio RODIN?*

Ci siamo concentrati su tre quesiti principali:

**1. La profilassi ha effetti sul rischio di sviluppare inibitori?**

Dallo studio RODIN abbiamo appreso che la profilassi *diminuisce* il rischio di sviluppo di inibitori. Le attuali linee guida per la cura dell'emofilia stabiliscono che la profilassi è lo standard di cura e che deve essere iniziata nei bambini piccoli prima che si verifichino frequenti emorragie articolari. Le scoperte dello studio RODIN non forniscono alcun motivo per modificare tale raccomandazione.

**2. Il trattamento con il fattore VIII ad alto dosaggio per le emorragie e gli interventi chirurgici influenza tale rischio?**

Nello studio RODIN abbiamo scoperto che il trattamento intensivo con il fattore VIII per vaste emorragie e interventi chirurgici *aumenta* il rischio di sviluppo di inibitori. Può quindi essere utile per cercare di evitare grandi emorragie e interventi chirurgici nei bambini con emofilia A grave, ad esempio iniziando presto la profilassi e, se possibile, posticipando eventuali interventi chirurgici.

**3. La natura del fattore VIII usato come terapia influenza tale rischio?**

Vi sono due principali fonti di fattore VIII usato per la terapia dell'emofilia: il fattore VIII derivato dal sangue dei donatori, e il fattore VIII prodotto artificialmente in laboratorio, cosiddetto ricombinante. Non è stata rilevata alcuna differenza di rischio tra l'utilizzo di fattore VIII derivato dal plasma umano e di quello ricombinante. Un risultato inaspettato, però, è stato che uno specifico concentrato di Fattore VIII ricombinante sembra causare un rischio più elevato di sviluppo di inibitori. Tale osservazione è stata confermata da altri due studi, uno francese e uno inglese. Ulteriori analisi sono in corso ad opera dell'Agenzia Europea dei Farmaci (EMA). Il medico che segue la malattia di vostro figlio potrà informarvi meglio sull'argomento.

Ulteriori informazioni e pubblicazioni sul gruppo di studio PedNet possono essere consultate sul nostro sito web: <http://www.pednet.nl>

**Altri studi satelliti eseguiti con i dati del PedNet Registry**

**1. Studi sugli inibitori**

- Uno studio sui determinanti endogeni (genetici) ed esogeni (correlati al trattamento) di sviluppo degli inibitori;
- Uno studio sulle incidenze degli inibitori ad alto e a basso titolo nel corso del tempo;
- Abbiamo sviluppato un modello di previsione per gli inibitori;
- I dati di follow-up raccolti nel corso di 3 anni per i pazienti con inibitori diagnosticati nel Registro PedNet saranno analizzati al più presto.

**2. Studi perinatali**

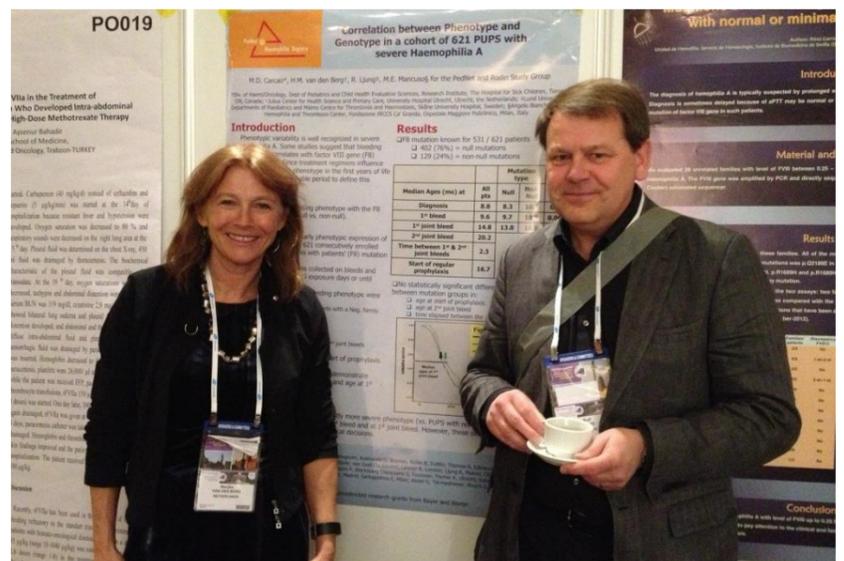
- Uno studio sul quali possano essere le migliori modalità di parto per i bambini affetti da emofilia.

**3. Studi sul fenotipo dell'emofilia**

- Uno studio sulla correlazione tra il genotipo (fattori ereditari) e fenotipo (risultato) nell'emofilia;
- Paragoniamo i fenotipi delle emorragie nell'emofilia di tipo A e di tipo B.

**5. Altri effetti collaterali dell'emofilia e suo trattamento**

- Uno studio sui risultati e la gestione dei cateteri venosi centrali (Port-A-Cath) come mezzo di infusione del fattore VIII nei bambini piccoli;
- Uno studio sulla frequenza delle emorragie intracraniche nei bambini sotto trattamento profilattico.



Il PedNet Registry non sarebbe mai nato senza la collaborazione dei genitori e dei tutori dei bambini. Vi ringraziamo a nome di tutto il gruppo di studio per la costante collaborazione e la volontà nell'aiutarci a raccogliere i dati dei trattamenti e delle emorragie. Solo grazie a dati sufficientemente affidabili saremo in grado di capire di più sull'emofilia e di migliorare la vita dei bambini.

*Marijke van den Berg e Rolf Ljung  
Ricercatori principali*

**Centri partecipanti al PedNet Registry**

**Århus**, Danimarca; **Atene**, Grecia; **Barcellona**, Spagna; **Birmingham**, Regno Unito; **Bonn**, Germania; **Brema**, Germania; **Dublino**, Irlanda; **Edinburgo**, Regno Unito; **Francoforte** (Goethe & Mörfelden-Walldorf), Germania; **Genova**, Italia; **Glasgow**, Regno Unito; **Graz**, Austria (fino al settembre 2015); **Helsinki**, Finlandia; **Leuven**, Belgio; **Londra**, Regno Unito; **Madrid**, Spagna; **Malmö**, Svezia; **Marsiglia**, Francia; **Milano**, Italia; **Monaco**, Germania; **Montreal**, Canada; **Parigi**, Francia; **Siviglia**, Spagna; **Stoccolma**, Svezia; **Tel Hashomer**, Israele; **Tolosa**, Francia; **Toronto**, Canada; **Utrecht**, Paesi Bassi; **Valencia**, Spagna; **Vienna**, Austria; **Wabern**, Svizzera.

