

AFERESI PRODUTTIVA : Evoluzione ed uso clinico di plasma, prodotti di aferesi e plasmaderivati

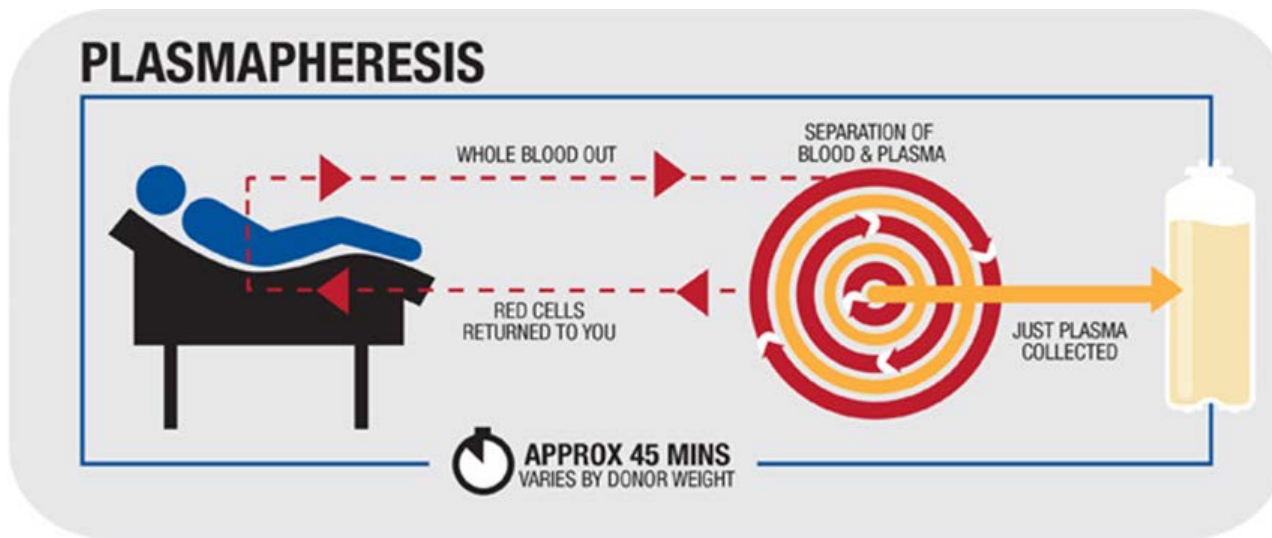
Gianpaolo Russi, Nicola Romano
Medicina Trasfusionale
Az. USL IRCCS-ASMN di Reggio Emilia

CONFLITTO DI INTERESSI

Il Sottoscritto, in qualità di Relatore,

Dichiara:

- che nell'esercizio della sua funzione e per l'evento in oggetto, **NON È** in alcun modo portatore di interessi commerciali propri o di terzi;
- **di non aver avuto negli ultimi due anni rapporti con soggetti portatori di interessi commerciali** in grado di influenzare le sue funzioni al fine di trarne vantaggio



PLASMA FRESCO CONGELATO (PFC): si ottiene da donazioni volontarie, periodiche, responsabili, anonime e gratuite principalmente tramite **AFERESI PRODUTTIVA**.

Materia prima per la produzione, attraverso processi di separazione e frazionamento industriale, di **Medicinali Plasma Derivati (MPD)**, (farmaci “salva-vita”, nel trattamento di molte condizioni cliniche acute e croniche).

PFC:

Metodi di inattivazione virale

- **Trattamento solvente/detergente (Triton X, Tween 80)**
Il plasma inattivato è ottenuto per inattivare eventuali virus incapsulati presenti, quali HBV, HCV, HIV.
Il trattamento non ha effetto sull'HAV e sul Parvovirus B19.
Il contenuto in fattori della coagulazione è sovrapponibile a quello del PFC (contenuto >70%), ad eccezione della riduzione dei multimeri ad alto peso molecolare del vWF.
- **Pastorizzazione** (riscaldamento in soluzione acquosa, 60°C, 10h)
- **Calore a secco**
- **Basso pH**
- **Nanofiltrazione**
- **Cromatografia**
- **Fotochimici**

PFC: Metodi di frazionamento produttivo

METODI DI PRECIPITAZIONE

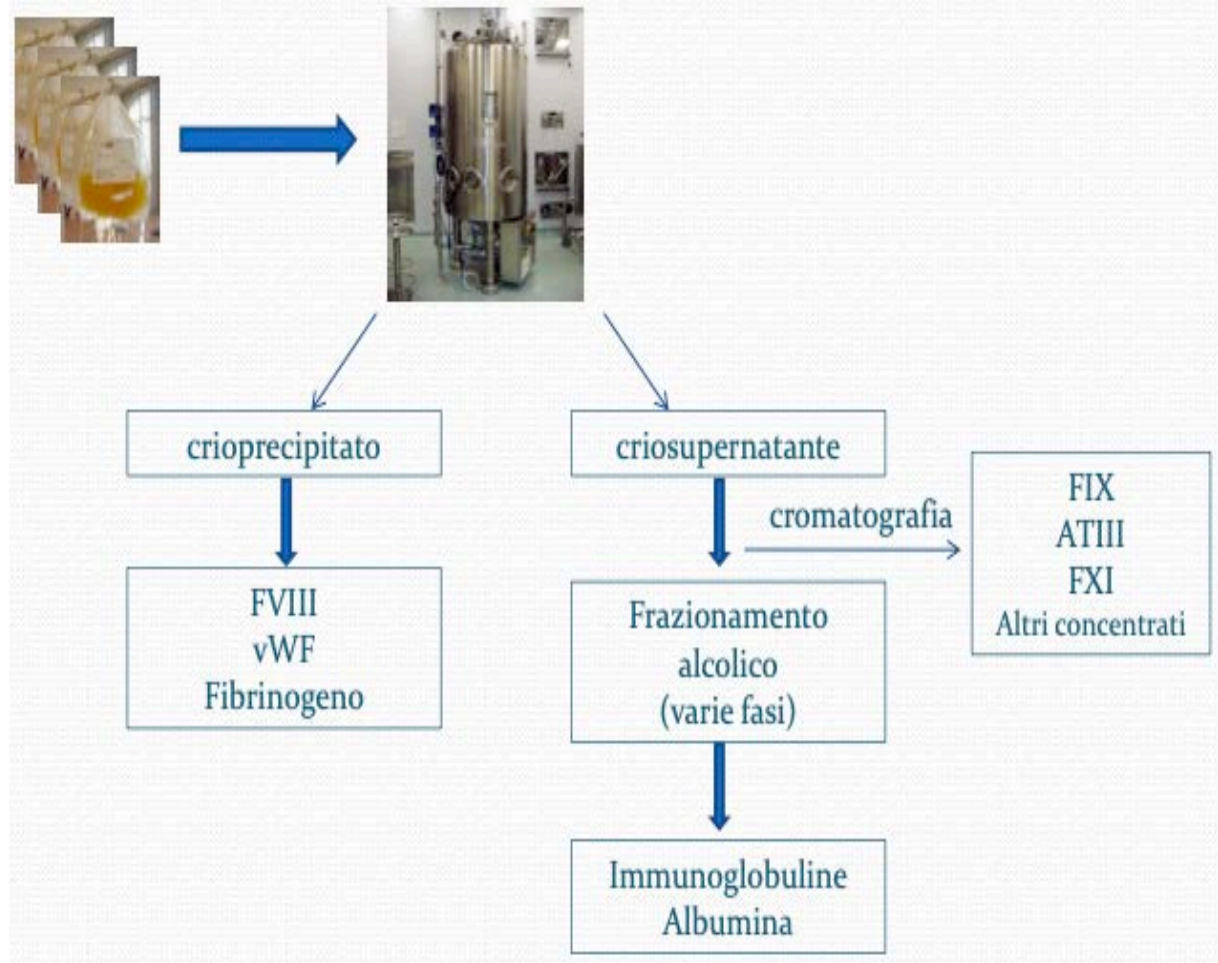
Fisici:
crioprecipitazione
Fisico-chimici:
frazionamento alcolico

METODI CROMATOGRAFICI

Gel filtrazione
Cromatografia a scambio ionico
Cromatografia di affinità

PROCEDURE COMPLEMENTARI

Digestione enzimatica
Modificazione chimica
Metodi cromatografici



PFC: USO CLINICO

- **Fase acuta della Coagulazione Intravascolare Disseminata (CID), in presenza di diatesi emorragica.**
In assenza di emorragia l'impiego del PFC non è indicato. Non esiste evidenza che l'uso profilattico possa prevenire la DIC o ridurre il fabbisogno trasfusionale.
- **Terapia delle Microangiopatie Trombotiche (PTT - SEU - HELLP):**
utilizzato come liquido sostitutivo nelle procedure di plasma-exchange e/o per infusione endovenosa.
- **Deficit congeniti o acquisiti di singoli fattori della coagulazione, in presenza di emorragia, quando non siano disponibili i concentrati dei singoli fattori (FV, FXI) con PT e/o aPTT ratio > 1.5**
- **Sanguinamento microvascolare in corso di trasfusione massiva**
- Nei deficit coagulativi (patologie epatiche, AVK) in caso di emorragia e per la prevenzione del sanguinamento in caso di intervento o manovra invasiva-chirurgica ad alto rischio di sanguinamento.

Effetti collaterali e Controindicazioni

- **Reazioni allergiche acute:**
 - **gravi dovute a deficit di IgA con presenza documentata di anticorpi anti-IgA.**
 - **lievi per ipersensibilità alle proteine plasmatiche infuse e/o precedenti reazioni alla somministrazione di PFC.**
- **Tossicità da citrato:** velocità di infusione elevate possono causare effetti cardiovascolari specialmente in pazienti con disordini della funzione epatica.
- **Scompenso cardiaco latente o manifesto; Edema polmonare.**
- **TRALI:** insufficienza respiratoria con quadro clinico e radiologico di edema polmonare non cardiogeno (ARDS) dovuta alla presenza nel PFC trasfuso di anticorpi in grado di reagire con i leucociti del ricevente

Non è corretto utilizzarlo per espandere il volume plasmatico o come apporto di sostanze nutritive

La donazione multicomponent

Nata negli USA nel 1983 da un'idea di Gail Rock, in Europa è arrivata nei primi anni '90 e attualmente rappresenta l'avanguardia nell'ambito delle procedure di prelievo. Permette, utilizzando separatori cellulari, la raccolta simultanea di diversi emocomponenti da un singolo donatore.

Dalla donazione multicomponent, si ottiene:

1. Emazie e plasma: **eritroplasmaferesi**;
2. Emazie e piastrine: **eritropiastrinoferesi**;
3. Plasma e piastrine: **plasmapiastrinoferesi**;
4. Due unità di globuli rossi: **eritrocitoferesi**;
5. Donazione di **piastrine in aferesi raccolte in due sacche**.

È utile per razionalizzare le risorse trasfusionali disponibili.

La qualità del prodotto permette di ottenere emocomponenti particolarmente adatti per il trattamento e la cura di specifiche patologie.

Eritrocitoaferesi e Piastrinoaferesi

Uso Clinico

ERITROCITOAFERESI:

si ottengono 2 unità di globuli rossi che vengono utilizzati in **Neonatologia e Pediatria** o in pazienti **con gruppo sanguigno raro**.

PIASTRINOAFERESI:

alla fine del processo di aferesi, della durata di circa un'ora e mezza, si ottengono 2 sacche di piastrine.

Le sacche di piastrine, conservate in agitatore a 22°, vengono utilizzate, entro 5 giorni dal prelievo, nella terapia delle **neoplasie ematologiche**, nei **pazienti oncologici in chemioterapia** e come supporto fondamentale nei **trapianti di midollo osseo** e nei pazienti **politrasfusi**

Medicinali Plasmaderivati: MPD

La produzione dei plasmaderivati (MPD) è coordinata, supervisionata e garantita dal SSN attraverso il Centro Nazionale Sangue.

Gli attuali Contratti in conto-lavorazione tra Regioni e Aziende di trasformazione prevedono **la produzione dei seguenti Medicinali Plasmaderivati (MPD):**

- **Albumina,**
- **Immunoglobuline (IVIG),**
- **Fattori della coagulazione (Fattore VIII, Fattore IX, Concentrati di Complesso Protrombinico, Antitrombina III)**

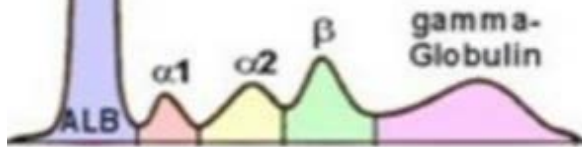
A livello nazionale e internazionale, si osserva un **aumento significativo e costante della domanda di MPD.**

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) identifica come principali drivers per i programmi di autosufficienza e per la produzione di MPD le ImmunoGlobuline (IG) polivalenti, l'Albumina e il FVIII.

L'autosufficienza nazionale in MPD attraverso il conto-lavorazione è in teoria definita raggiungendo il 90% del fabbisogno di Immunoglobuline e Albumina

ALBUMINA

Costituisce il 55-64% delle proteine plasmatiche totali (3,6-4;9 g/dL)



La sua principale funzione è quella di **mantenere costante il valore della pressione oncotica**, cioè la pressione necessaria al nostro organismo per mantenere una distribuzione dei liquidi corretta nei tessuti e nei vasi sanguigni.

Altre funzioni:

- **trasportare gli ormoni (es tiroide), gli acidi grassi liberi, la bilirubina non coniugata, molti farmaci**
- **legarsi competitivamente agli ioni calcio (Ca^{2+})**
- **tamponare il pH**

ALBUMINA – INDICAZIONI APPROPRIATE

L'impiego, sulla base delle evidenze cliniche, può essere indicato in condizioni acute, nelle quali è necessaria **l'espansione di volume e il mantenimento del circolo**, e in alcune condizioni croniche con **bassa albuminemia**.

Essa va utilizzata, inoltre, in tutti i casi in cui vi è **controindicazione all'impiego dei colloidali non proteici**.

INDICAZIONE	NOTE	GDR
INDICAZIONI APPROPRIATE (per le quali esiste ampio consenso e condivisione)		
Paracentesi	5 g di albumina/L di liquido ascitico estratto, dopo paracentesi di volumi > 5 L	1C+
Plasmaferesi terapeutica	Per scambi > 20 mL/kg in una seduta o > 20 mL/kg/settimana in sedute successive	2C+
Peritonite batterica spontanea in cirrosi	Associata alla somministrazione di antibiotici	1C+

Albumina:

Indicazioni occasionalmente appropriate

INDICAZIONE	NOTE
Shock ipovolemico,	Indicazione di seconda scelta albumina se vi sono controindicazioni e non responsività ai plasma expanders (prima scelta)
Ustioni	ustioni >50% della superficie del corpo con grave proteinodispersione
Cardiochirurgia	nel by pass cardiopolmonare, per evitare accumulo di liquidi nel polmone
Trapianto di fegato,	se l'albuminemia scende nel post-trapianto sotto i 2,5 g/dl;
Sindrome nefrosica	
Enteropatie proteinodisperdenti o malnutrizione	Se il tasso di albuminemia è inferiore a 2 g/dl; se c'è diarrea grave; se il paziente è defedato.
Iperbilirubinemia del neonato	
Emorragia subaracnoidea	solo se c'è vasospasmo sintomatico
Ascite non responsiva ai diuretici	Nota AIFA 156: una diminuzione dei tempi di ricovero, un miglioramento della risposta ai diuretici ed una riduzione delle recidive di ascite. Ampio consenso tra i clinici che l'uso di albumina in questi pazienti sia associato ad un miglioramento delle condizioni generali, in particolare in presenza di ipoalbuminemia e segni clinici di ipovolemia.

Corso E.C.M.

La gestione dell'aferesi di plasma e multicomponent nelle Unità di Raccolta

AISF-SIMTI POSITION PAPER

L'USO APPROPRIATO DELL'ALBUMINA

Indicazioni cliniche basate sull'evidenza

- Prevenzione della disfunzione circolatoria post-paracentesi
- Prevenzione dell'insufficienza renale dopo peritonite batterica spontanea (PBS)
- Diagnosi e trattamento della sindrome epatorenale

Indicazioni cliniche non basate su evidenze scientifiche certe

- Trattamento a lungo termine dell'ascite
- Trattamento dell'iponatremia

Indicazioni cliniche in corso di valutazione

- Prevenzione dell'insufficienza renale dopo infezioni diverse dalla PBS
- Trattamento dello shock settico
- Trattamento dell'encefalopatia epatica

PREVENZIONE DELLA DISFUNZIONE CIRCOLATORIA POST-PARACENTESI (DCPP)

L'albumina somministrata dopo paracentesi superiore a 5 L alla dose di 6-8 g/L di ascite rimossa, riduce l'incidenza di DCPP e migliora l'esito clinico del paziente (A1).

L'uso di espansori plasmatici alternativi non è consigliato perchè sono meno efficaci nella prevenzione della DCPP (A1).

Inoltre non è raccomandato l'uso combinato dell'albumina e altri espansori plasmatici per ridurre la dose di albumina (D1).

Se la quantità di ascite rimossa è inferiore a 5 L, l'albumina può essere utilizzata in presenza di possibili rischi legati alla somministrazione di cristalloidi o colloidi sintetici (sovraccarico di volume, insufficienza renale, coagulopatia) (B1)

L'uso di vasocostrittori invece dell'albumina o l'uso di dosi ridotte di albumina dovrebbe essere limitato a studi clinici controllati (C1)

PREVENZIONE DELLA INSUFFICIENZA RENALE DOPO PARACENTESI

La **peritonite batterica spontanea (PBS)** è la più frequente infezione batterica nei pazienti con cirrosi e ascite ed è spesso causa di insufficienza renale (IR) e insufficienza epatica acuta a cui si associa una elevata mortalità.

L'albumina deve essere somministrata in associazione con la terapia antibiotica nei pazienti cirrotici con PBS, dal momento che questo approccio riduce l'incidenza d'insufficienza renale e migliora la sopravvivenza (A1).

L'uso di cristalloidi e colloidi sintetici al posto dell'albumina o in associazione all'albumina non è raccomandato (D1).

I pazienti con bilirubina sierica <4 mg/dL e creatinina sierica <1 mg/dL hanno un basso rischio di sviluppare insufficienza renale dopo PBS.

In questo gruppo di pazienti il beneficio dell'albumina non è chiaro e la decisione della sua somministrazione dovrebbe essere individualizzata (B1).

DIAGNOSI E TRATTAMENTO DELLA SINDROME EPATORENALE (SER)

Va somministrata con terlipressina in pazienti con SER di tipo 1 (rapidamente progressiva) alla dose di 1 g/kg di peso corporeo il giorno 1 seguita da 20-40 g al giorno fino a quando la terlipressina viene sospesa (A1).

La dose dell'albumina va calibrata in base al livello della pressione venosa centrale. In presenza di segni clinici di sovraccarico di volume e/o edema polmonare dovrebbe essere ridotta o interrotta (A1).

L'albumina può essere somministrata con altri vasocostrittori (noradrenalina o midodrina e octreotide) in pazienti con SER di tipo 1 alle stesse dosi usate con la terlipressina (A1).

Se i pazienti con **SER di tipo 2 (lentamente progressiva)** sono trattati con vasocostrittori, l'albumina dovrebbe essere aggiunta con i dosaggi utilizzati nella SER di tipo 1 (B1).

PLASMAFERESI TERAPEUTICA

Caratteristiche delle sostanze da rimuovere

- Sostanze “sufficientemente grandi” (p.m.>15000 Dalton)
- Emivita “sufficientemente lunga” con velocità di riproduzione inferiore al tasso di rimozione
- Tossicità acuta

Volume scambiato	% sostanza rimossa
1 volume	63%
2 volumi	86%
3 volumi	95%

La quantità di plasma da scambiare è definita dal volume plasmatico del paziente
 $0,065 \times \text{Peso corporeo(Kg)} \times (1 - \text{ematocrito})$

NUMERO DI PEX	variabile (velocità di sintesi della sostanza da rimuovere - velocità di riequilibrio intra ed extravascolare)
LIQUIDI di SOSTITUZIONE	<ul style="list-style-type: none">• ALBUMINA (4-5%)• PLASMA FRESCO CONGELATO• SOLUZIONI DI SCAMBIO (collodi, cristalloidi)
	Diversi per patologia (es. PFC si utilizza nella PTT)

IMMUNOGLOBULINE (Ig)

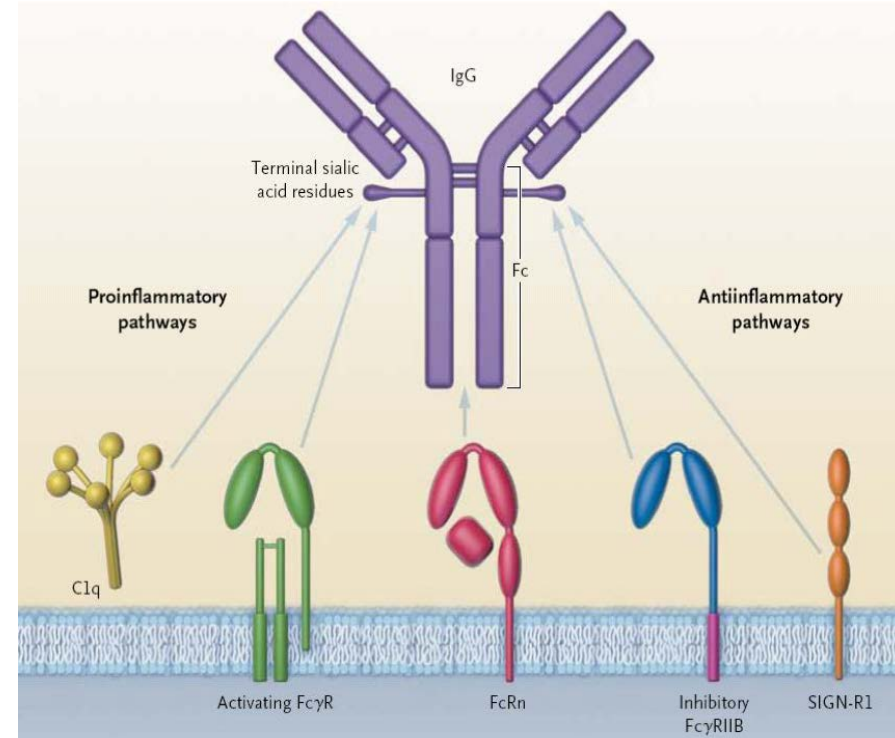
- **Principale *driver*** per via del costante aumento della loro domanda a livello mondiale.
- **Sono preparate utilizzando pool di plasma umano; da questo deriva una significativa diversità idiotipica, che garantisce una più alta copertura anticorpale al ricevente.**
- **Le preparazioni contengono IG strutturalmente e funzionalmente intatte**, con normale emivita e proporzione di sottoclassi: 95% di IgG monomeriche, piccole quantità di dimeri, quantità variabili di IgA e di IgM con bassissimo rischio di anafilassi grave.
- Vi è tuttavia **la possibilità di reazione anafilattica soprattutto se somministrate a soggetti con deficit congenito di IgA.**

Attività mediata dal frammento Fab

- Soppressione o neutralizzazione degli autoanticorpi
- Soppressione o neutralizzazione delle citochine
- Neutralizzazione dei componenti derivati dall'attivazione del complemento
- Network idiotipo-antidiotipo
- Blocco del legame con le proteine di adesione
- Effetto su specifici recettori cellulari
- Modulazione della maturazione e funzione delle cellule dendritiche

Attività mediata dal frammento Fc

- Blocco dell'FcRn
- Blocco degli Fcγs attivatori
- Aumentata espressione di FcγRIIB con attività inibitoria
- Immunomodulazione attraverso la componente glicosilata delle IgG



Il legame delle IgG a componenti potenzialmente dannosi del Complemento (**C3a, C3b, C4b e C5a**) blocca la deposizione di questi frammenti sui tessuti bersaglio, prevenendo il danno tissutale dovuto alla distruzione cellulare che aggrava l'infiammazione.

Dopo trattamento con IVIG l'uptake del Complemento si riduce.

Corso E.C.M.

La gestione dell'aferesi di plasma e multicomponent nelle Unità di Raccolta

Uso Clinico delle IgG: alte dosi vs basse dosi

E' universalmente accettato che la terapia con Ig rappresenta una terapia salva-vita nei pazienti affetti da immunodeficienze primitive.

Non è una mera terapia sostitutiva con trasferimento passivo di anticorpi, ma ha anche un ruolo attivo nel regolare le risposte auto-immuni and anti-infiammatorie, modulando la funzione di linfociti B

Il picco sierico di IgG raggiunto nei pazienti in terapia sostitutiva è di circa 12–14 mg/ml, mentre quello raggiunto nei pazienti in terapia immunomodulante è di 25– 35 mg/ml.

L'attività anti-infiammatoria viene indotta da immunoglobuline somministrate ad alte dosi

Il diverso dosaggio nella somministrazione di IVIG può indurre molteplici effetti su diverse funzioni del sistema immunitario come:

- soppressione della differenziazione e maturazione delle DC (IVIG ad alte dosi);
- stimolazione della maturazione delle DC (IVIG a basse dosi)

TERAPIE CON IVIG

Indication	Dose	Frequency of injections
Replacement therapy		
Primary immunodeficiency	starting dose: 0.4 - 0.8 g/kg thereafter: 0.2 - 0.8 g/kg	every 3 - 4 weeks to obtain IgG trough level of at least 5 - 6 g/l
Secondary Immunodeficiencies	0.2 - 0.4 g/kg	every 3 - 4 weeks to obtain IgG trough level of at least 5 - 6 g/l
Immunomodulation		
Primary immune thrombocytopenia	0.8 - 1 g/kg or 0.4 g/kg/d	on day 1, possibly repeated once within 3 days for 2 - 5 days
Guillain Barré syndrome	0.4 g /kg/d	for 5 days
Kawasaki disease	2 g/kg	in one dose in association with ASA
Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP)*	starting dose: 2 g/kg maintenance dose: 1 g/kg or 2 g/kg	in divided doses over 2-5 days every 3 weeks over 1-2 days
Multifocal Motor Neuropathy (MMN)*	starting dose: 2 g/kg maintenance dose: 1 g/kg or 2 g/kg	in divided doses over 2-5 days every 2-4 weeks or every 4-8 weeks over 2-5 days

Corso E.C.M.

La gestione dell'afèresi di plasma e multicomponent nelle Unità di Raccolta

**TABLE
115.5**

Hyperimmune and Intramuscular Immunoglobulins

Antithymocyte globulin
Botulism immunoglobulin
Cytomegalovirus immunoglobulin
Hepatitis A immunoglobulin
Hepatitis B immunoglobulin
Rabies immunoglobulin
Respiratory syncytial virus immunoglobulin
Rh(D) immunoglobulin
Tetanus immunoglobulin
Vaccinia immunoglobulin
Varicella-zoster immunoglobulin
Western equine encephalitis immunoglobulin

**IG SPECIFICHE AD
ALTO TITOLO con
titolo anticorpale
noto contro agenti
infettivi o specifici.**

- **Profilassi di Epatite da HAV e HBV, Varicella, Rabbia, Tetano.**
- **CMV-IVIG** utilizzato nella profilassi delle infezioni da CMV nel post-trapianto.
- **VRS-IVIG** è utilizzato nei bambini < 2 anni con cardiopneumopatie croniche ad alto rischio infettivo per virus respiratorio sinciziale.
- **Rh(D)-IVIG** è utilizzato nei soggetti Rh-negativi, (spt. donne gravide), esposti a sensibilizzazione con eritrociti Rh-positivi e nella trombocitopenia immunologica in soggetti D-positivi

IG UMANE STANDARD PER USO GENERICO

Indicated

Ataxia-telangiectasia
Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy
Chronic lymphocytic leukemia
Common variable immunodeficiency
Cytomegalovirus-interstitial pneumonia after bone marrow transplantation
Guillain-Barré syndrome
Graft-versus-host disease after bone marrow transplantation
Hemolytic disease of the fetus and newborn
Idiopathic thrombocytopenic purpura
Immunoglobulin G subclass deficiency
Inflammatory myopathies (refractory dermatomyositis and polymyositis)
Myasthenia gravis
Mucocutaneous lymph node syndrome (Kawasaki disease)
Neonatal alloimmune thrombocytopenia
Parvovirus infection
Pediatric human immunodeficiency virus infection
Persistent deficit in antibody production after bone marrow transplantation
Posttransfusion purpura
Primary immunodeficiency syndromes
Secondary hypogammaglobulinemia
Severe combined immunodeficiency
Stiff-person syndrome
Wiskott-Aldrich syndrome
X-linked agammaglobulinemia

Possibly Indicated

Antiphospholipid syndrome in pregnancy
Autoimmune hemolytic anemia (warm type unresponsive to prednisone)
Factor VIII inhibitors (refractory)
Graves ophthalmopathy
Immune neutropenia
Multiple myeloma (stable disease, high risk for infections)
Pemphigus

Solid organ transplantation (kidney)
Systemic lupus erythematosus (refractory, severe, active)
Thrombocytopenia refractory to platelet transfusion
Vasculitis (refractory to standard therapy)

Investigational

Acquired von Willebrand disease
Amyotrophic lateral sclerosis
Burn patients
Chronic fatigue syndrome
Chronic human parvovirus B19 infection
Chronic idiopathic pericarditis
Chronic pain syndromes
Congestive heart failure
Dilated cardiomyopathy
Graft-versus-host disease
Human immunodeficiency virus infection
Immune-mediated aplastic anemia
Inflammatory bowel disease
Intractable childhood epilepsy
Multiple sclerosis
Myocarditis
Necrotizing fasciitis
Neonatal sepsis
Neonatal hemochromatosis
Postpartum cardiomyopathy
Prevention of nosocomial postoperative infections
Prophylaxis in transplant recipients against cytomegalovirus infection
Recurrent unexplained spontaneous abortions
Rheumatoid arthritis
Sepsis and septic shock
Toxic epidermal necrolysis/Stevens-Johnson syndrome
Toxic shock syndrome

Corso E.C.M.

La gestione dell'aferesi di plasma e multicomponent nelle Unità di Raccolta

- Possono insorgere durante l'infusione (tra il 2% e il 10% delle terapie) febbre, cefalea, nausea, vomito, stanchezza, mal di schiena, crampi agli arti, orticaria, flushing, ipertensione, e tromboflebiti.
- I pazienti con IgG anti-IgA da carenza di IgA possono avere reazioni anafilattiche. Questa complicazione è rara e può essere evitata usando prodotti a bassa concentrazione di IgA.
- Le preparazioni di IVIg che contengono Anticorpi contro i Globuli Rossi possono produrre emolisi o interferenze con gli esami immunoematologici (test di compatibilità o test di Coombs).
Possiamo avere positività ai test sierologici per l'epatite e il CMV.
- Può anche insorgere la Malattia da siero.
- Terapie con alte dosi di IVIg sono state associate a trombosi, insufficienza renale acuta reversibile, TRALI, e meningite asettica.

FATTORI DELLA COAGULAZIONE PLASMADERIVATI

Derivano dalla lavorazione di pool di plasma ottenuti da migliaia di donatori.

I singoli fattori della coagulazione purificati dal plasma mediante varie metodiche di frazionamento danno origine a prodotti con diverso grado di purezza, che viene espressa in termini di attività specifica per mg di proteina.

Sono tutti sottoposti a metodiche di inattivazione virale

PRINCIPALI CARENZE CONGENITE DEI FATTORI DELLA COAGULAZIONE

FATTORE CARENTE	INCIDENZA	EREDITARIETÀ	CROMOSOMA	PRODOTTI PER LA TERAPIA
VWF (MALATTIA DI VON WILLEBRAND)	1:5000	Autosomica dominante	12	Plasma-derivati, Fattori ricombinanti
FVIII (EMOFILIA A)	1:10000	X-linked recessiva	X	Plasma-derivati, Fattori ricombinanti
FIX (EMOFILIA B)	1:60000	X-linked recessiva	X	Plasma-derivati, Fattori ricombinanti
FVII	1:500000	Autosomica recessiva	13	Plasma-derivati, Fattori ricombinanti
FXI	1:1.000000	Autosomica recessiva	4	PFC, Plasma-derivati
FXIII	1:1.000000	Autosomica recessiva	6 (sub. A) 1 (sub. B)	PFC, Plasma-derivati, Fattori ricombinanti
FX	1:1.000000	Autosomica recessiva	13	Concentrati di complesso protrombinico, Plasma-derivati
FIBRINOGENO (AFIBRINOGENEMIA)	1:1.000000	Autosomica recessiva	4	Plasma-derivati
FV (PARAEMOFILIA)	1:1.000000	Autosomica recessiva	1	PFC
FII	1:2.000000	Autosomica recessiva	11	Concentrati di complesso protrombinico

FATTORI DELLA COAGULAZIONE RICOMBINANTI

Sono prodotti in colture cellulari grazie alle tecniche di ricombinazione genica.

Si presentano in forma liofilizzata e sono **stabili a temperatura ambiente** permettendo l'utilizzo in infusione continua e consentendo il trattamento domiciliare.

Eliminazione del rischio associato alla trasmissione di agenti patogeni.
Non ci sono casi documentati di trasmissione di malattie infettive attraverso prodotti ricombinanti.

La disponibilità non dipende dalle donazioni di plasma e dalle eventuali restrizioni imposte ai donatori.

EMOFILIA A (FVIII)

Malattia ereditaria, recessiva legata al sesso (X-linked).

In base al livello di attività del FVIII circolante, si distinguono forme di emofilia A gravi (FVIII < 1%), moderate (tra 1 e 5%) e lievi (fra 30-40%).

Terapia sostitutiva con Fattore VIII Plasmaderivato (trattato con SD, con TNBP/Tween 80 e caldo secco) o **Fattore VIII Ricombinante (rFVIII)**

Entrambi i prodotti (Ricombinanti e Plasmaderivati) sono altamente efficaci nel controllo e nella prevenzione del sanguinamento e hanno un alto grado di sicurezza dal rischio infettivo.

Lo sviluppo di Inibitori è la principale complicazione.

Non vi sono differenze statistiche significative nella percentuale di sviluppo di inibitori tra prodotti plasma-derivati e ricombinanti di FVIII.

La terapia intravenosa limita la compliance e l'aderenza terapeutica dei pazienti

L'avvento dei prodotti ricombinanti ha profondamente modificato la strategia terapeutica del paziente emofilico con inevitabili ripercussioni sull'andamento della domanda del prodotto plasmatico.

Ragioni per passare dai Plasmaderivati ai Fattori Ricombinanti

Miglioramento della sicurezza (reale o percepita)

- Minor rischio di infezioni
- Minor sviluppo di inibitori
- Minor effetti collaterali (es. reazioni allergiche)

Emivita più lunga

Volume del prodotto finale

Preferenza del paziente / famiglia del paziente

Partecipazione a trial clinici / studi di ricerca

Generazione di Prodotti più recenti

Vantaggi nella somministrazione e nel magazzinaggio

Prezzo dei contratti di fornitura



I **concentrati ricombinanti** rappresentano i prodotti di scelta per:

- il trattamento dei PUPs (pazienti emofilici A gravi di nuova diagnosi) , dei pazienti precedentemente minimamente trattati (MTPs) e dei PTPs precedentemente esposti esclusivamente a concentrati ricombinanti;
- il trattamento dei pazienti HIV-positivi con chiari segni di immunodepressione, che potrebbero essere a rischio di infezione da Parvovirus o da potenziali altri agenti patogeni trasmissibili per via ematogena, attualmente non noti;
- i PTPs già precedentemente esposti a concentrati a derivazione plasmatica che non abbiano contratto alcuna infezione da agenti virali trasmissibili per via ematogena e i pazienti infettati da HCV che abbiano eliminato il virus

I pazienti già precedentemente esposti a concentrati a derivazione plasmatica (PTPs) che presentino infezione persistente da HCV (HCV-RNA positivi) e i pazienti HIV-positivi che non presentino segni di immunodepressione possono continuare a ricevere il trattamento sostitutivo con prodotto plasmaderivato o ricombinante già in uso, in base alla scelta del Centro Emofilia.

In ogni caso, l'AICE raccomanda che tanto per l'insorgenza di complicanze infettive, quanto per lo sviluppo d'inibitore, la sorveglianza debba essere attenta e continua anche per i pazienti pluritrattati ed, in particolare, in caso venga attuato un cambiamento di prodotto.

Corso E.C.M.

La gestione dell'aferesi di plasma e multicomponent nelle Unità di Raccolta

Fattore VII (FVII) e Fattore IX (FIX): indicazioni

Fattore VII (FVII):

Anomalia genetica del cromosoma 13 trasmessa con modalità autosomica recessiva. Prevalenza stimata pari a 1/500.000

La terapia sostitutiva è essenziale nei pazienti con fenotipo severo.

➤ Fattore VIIa Ricombinante

- Carenza Congenita del FVII
- Emofilia A e B con inibitori verso FVIII e FIX
- Tromboastenia di Glanzmanns

Fattore IX (FIX):

utilizzato nella **terapia sostitutiva dell'EMOFILIA B**, (malattia di Christmas), malattia ereditaria, recessiva legata al cromosoma x, con prevalenza stimata pari a 2-3/100.000 soggetti maschi.

In base al livello di attività del fattore circolante, si distinguono forme di emofilia B gravi (FIX < 1%), moderatamente gravi (FIX tra 1% e 5%) e lievi (FIX > 5%).

CONCENTRATI DI COMPLESSO PROTROMBINICO (CCP)

I CCP, ad azione procoagulante, si usano per la **correzione acuta e temporanea della carenza dei fattori del complesso protrombinico.**

Attraverso **tecniche cromatografiche** possono essere prodotti:

CCP a 3 fattori (FII, FIX e FX),

CCP a 4 fattori (FII, FVII, FIX, FX).

Nei CCP sono presenti inibitori naturali e fisiologici della coagulazione come la proteina C, la proteina S e tracce di AT, eparina e vitronectina. È disponibile un **CCP con fattori della coagulazione attivati (FEIBA).**

Le misure di riduzione virale includono trattamenti con solvente detergente e nanofiltrazione.

DEFICIT CONGENITI DI SINGOLI FATTORI:

Profilassi o Trattamento dell'emorragia solo in caso di documentato deficit dei singoli fattori per manovre invasive o chirurgiche.

Se non disponibile, in alternativa, può essere utilizzato il plasma fresco congelato (PFC);

DEFICIT CONGENITI DI FVII E FIX:

si ricorre al **CCP non attivato** solo in assenza di concentrati di fattore specifici.

Il **CCP attivato (FEIBA)**, rappresenta un'alternativa terapeutica, insieme con il fattore VII attivato ricombinante (rFVIIa), per il trattamento di episodi emorragici in **emofilia A con inibitori**.

Indicato inoltre nel trattamento dei pazienti con inibitore del Fattore XIa

DEFICIT ACQUISITI:

Presidio di seconda scelta il CCP può essere somministrato in alternativa al PFC (rischio di sovraccarico del circolo o per necessità di emostasi immediata) valutandone il maggior rischio trombotico.

- Patologia epatica severa con grave emorragia
- Preparazione di interventi chirurgici programmati con rischio di emorragia (trapianto di fegato);
- Deficit singoli o multifattoriali del complesso protrombinico o Carenza di vitamina K (da terapia antibiotica, diarrea persistente, malassorbimento, malnutrizione), in presenza di emorragie a rischio di vita.
- Correzione di un eccesso di anticoagulazione da dicumarolici o sospensione della TAO in situazioni di emergenza (emorragia acuta maggiore, intervento chirurgico indifferibile).

Il CCP può essere il farmaco di prima scelta anche se va sempre valutato l'utilizzo di altri presidi terapeutici, come la vitamina K e/o il PFC.

CRIOPRECIPITATO

Porzione del plasma (10-15 ml) insolubile a freddo che resta dopo aver scongelato il plasma a 4° gradi (crioprecipitazione)

- **Contiene (dopo trattamento con SD)**
 - Fattore di von Willebrand (Fibronectina-FXIII 50-60 mg)
 - Fattore VIII (80-100 UI)
 - Fibrinogeno (100-250 mg)
- **Indicazioni**
 - Malattia di Von Willebrand
 - Ipofibrinogenemia (usato per trattare sanguinamenti associati a carenza di fibrinogeno)

Antitrombina III

Meccanismo d'azione

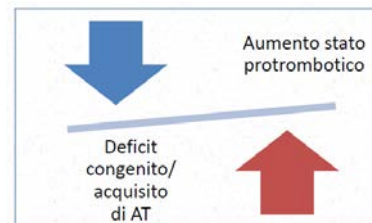
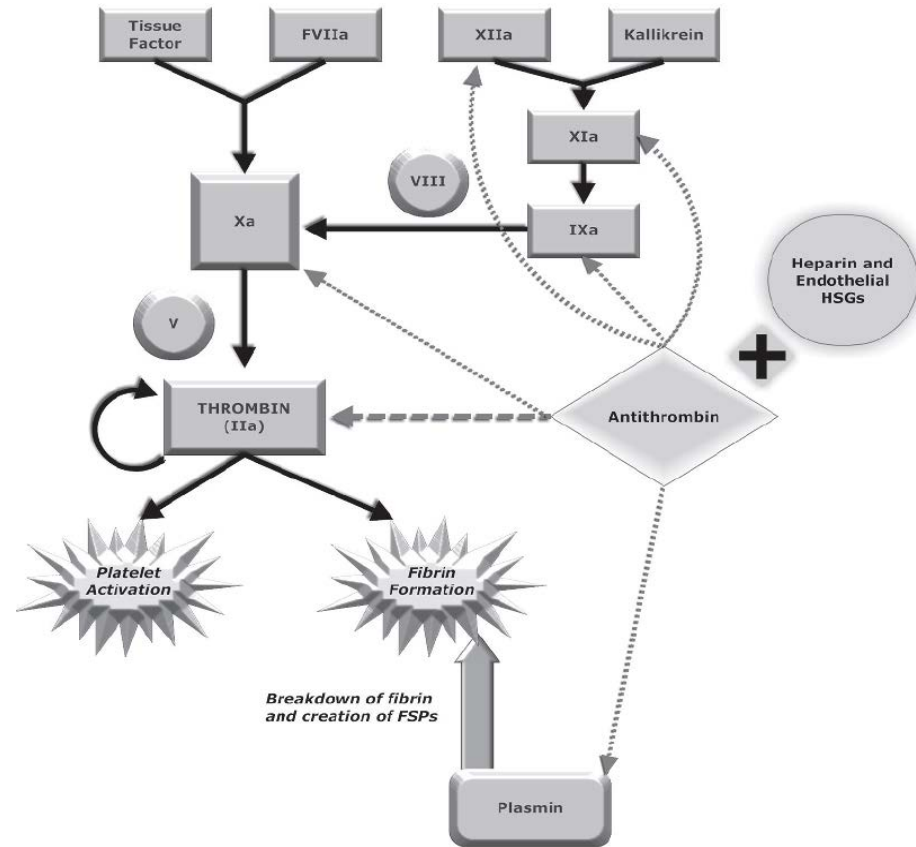
L'antitrombina (inibitore fisiologico delle proteasi seriniche della coagulazione) **inibisce l'azione di tutti i fattori della coagulazione attivati, eccetto il fattore V e il fattore VIII.** In particolare inibisce la Trombina (FIIa) e il FXa oltre a FIXa, FXIa e FXIIa.

L'Antitrombina media l'azione anticoagulante dell'eparina.

Ha proprietà anti-infiammatorie e anti-aggreganti mediate dalla liberazione di prostaciline da parte delle cellule endoteliali

L'equilibrio fisiologico risulta dalla bilancia tra i livelli di AT e quelli di trombina.

Il deficit di AT può essere congenito o acquisito.



DEFICIT CONGENITO DI AT

TRASMISSIONE AUTOSOMICA DOMINANTE

Maggior parte dei soggetti eterozigoti hanno livelli plasmatici di AT tra 40% e 70% del normale

FREQUENZA: 1:2000–5000 (2-3% in eventi trombotici)

CRITERI DI APPROPRIATEZZA TERAPEUTICA

- La carenza congenita, in assenza di sintomatologia o di fattori di rischio, non costituisce indicazione alla terapia sostitutiva con concentrati di AT.
- Va riservata, in associazione a terapia eparinica, temporaneamente, alle **condizioni di profilassi della TVP ed EP in situazioni ad alto rischio**:
 - interventi di chirurgia maggiore,
 - procedure ostetriche (quali parto o aborto),
 - traumi,
 - Immobilizzazione,
 - trattamento di manifestazioni trombotiche in atto, fino al raggiungimento del livello di anticoagulazione orale indicato.
- **I pazienti con deficit congenito di AT e ripetuti episodi di tromboembolismo devono essere sottoposti a terapia anticoagulante orale a tempo indeterminato**

Deficit acquisiti di AT

Ridotta produzione:

- Malattie epatiche acute e croniche;
- Neonati prematuri;
- Terapia con L-asparaginasi.

Aumentata eliminazione/perdite:

- Malattie infiammatorie croniche intestinali;
- Sindrome nefrosica;
- ustioni.

Diluizione:

- Trasfusione massiva;
- plasma exchange;
- Circolazione extracorporea.

Aumentato consumo:

- Coagulazione intravascolare disseminata (DIC);
- chirurgia maggiore;
- In corso di terapia con eparina;
- politrauma;
- Sepsi severa/shock settico;
- Trombosi acuta;
- sindrome emolitico-uremica;
- pre-eclampsia.

CRITERI DI APPROPRIATEZZA TERAPEUTICA

La terapia con AT può trovare giustificazione, *anche se il livello delle evidenze non è elevato*, nella **CID associata a sepsi severa**, nella quale l'impiego di alte dosi, non associate a eparina, potrebbe migliorare la sopravvivenza dei pazienti.

Grazie per
l'attenzione

Corso E.C.M.
La gestione dell'aferesi di plasma e multicomponent nelle Unità di Raccolta