

FedEmo



Federazione
delle Associazioni
EMOFILICI



SAFE
FACTOR

La gestione
dell'urgenza
nei pazienti
emofilici nei
**PRONTO
SOCCORSO**

Hanno partecipato alla realizzazione di questo tascabile:

D.ssa **Annarita Tagliaferri**

D.ssa **Gianna Franca Rivolta**

D.ssa **Caterina Di Perna**

Centro Hub Emofilia Regione Emilia Romagna

Azienda Ospedaliero - Universitaria di Parma

Dott. **Corrado Pattacini**

Azienda Ospedaliero - Universitaria di Parma

Revisione a cura di:

Dott. **Angelo Claudio Molinari**

D.ssa **Laura Banov**

Centro Regionale di Riferimento per le Malattie Emorragiche

Istituto Giannina Gaslini, Genova

FedEmo



Federazione
delle Associazioni
EMOFILICI



**SAFE
FACTOR**

La gestione
dell'urgenza
nei pazienti
emofilici nei
**PRONTO
SOCCORSO**

INDICE

Abbreviazioni.....	3
Glossario.....	3
Introduzione.....	4
Malattie Emorragiche Congenite.....	6
Sopravvivenza dei fattori della coagulazione.....	7
Emofilia A e Emofilia B.....	7
Inibitore.....	8
Malattia di von Willebrand.....	8
Difetti emorragici rari.....	9
Emofilia acquisita.....	10
Triage.....	10
Considerazioni e raccomandazioni generali per la gestione delle MEC in PS.....	11
Tattamento.....	12
Prima infusione.....	13
Emorragie o traumi di entità moderata.....	14
Emorragie e traumi gravi.....	15
Emofilici con inibitore o emofilia acquisita.....	17
Tattamento delle piastrinopatie.....	17
Preparazione a interventi chirurgici e manovre invasive.....	18
Tattamenti anticoagulanti/antiaggreganti e antidolorifici.....	18
I farmaci per le MEC.....	18
Modalità di somministrazione dei farmaci.....	19
Tabella dei farmaci disponibili per il trattamento delle malattie emorragiche.....	20
I centri emofilia in Italia.....	22
Bibliografia.....	26
Siti web utili.....	26

ABBREVIAZIONI

aPCC	Concentrato di complesso protrombinico attivato
aPTT	Tempo di tromboplastina parziale attivata
BHK	Baby Hamster Kidney Cells
CE	Centro Emofilia
CHO	Chinese Hamster Ovary Cells
DDAVP	Desamino-8-D-arginina vasopressina (Desmopressina)
DE	Dipartimento di Emergenza
FVIII:C	Attività coagulante del fattore VIII
MEC	Malattia Emorragica Congenita
PCC	Concentrato di complesso protrombinico
PLT	Piastrine
RBD	Rare bleeding disorders (difetti emorragici rari).
rFVIIa	Fattore VII ricombinante attivato (Novoseven)
SISET	Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi
UB	Unità Bethesda
VWD	Malattia di von Willebrand
vWF	Fattore von Willebrand
vWF:Ag	Fattore von Willebrand misurato nel plasma con metodica EMSA
vWF:RCo	Fattore von Willebrand espresso come attività di cofattore della Ristocetina

GLOSSARIO

Autoinfusione

Somministrazione endovenosa dei preparati per il trattamento delle emorragie, che avviene al fuori dell'ambiente ospedaliero da parte dei pazienti stessi o dei caregivers, senza sorveglianza di personale sanitario, che può essere eseguita solo dopo il superamento di un corso formativo specifico attraverso cui si ottiene l'abilitazione.

Inibitore

Alloanticoipo contro il fattore carente della coagulazione che riduce o annulla l'efficacia dell'infusione del concentrato del fattore stesso, rendendo necessarie altre strategie terapeutiche.

On Demand

Modalità di somministrazione del trattamento sostitutivo con il fattore della coagulazione carente, che si effettua immediatamente dopo il verificarsi di un evento emorragico.

Profilassi

Modalità di somministrazione programmata del trattamento sostitutivo con il fattore della coagulazione carente, fatta a cadenza bi/trisettimanale, allo scopo di prevenire le emorragie e le relative complicanze.

Immunotolleranza

Anche detto trattamento di 'Induzione dell'Immunotolleranza', o ITI, è una terapia basata sulla somministrazione continua di fattore carente ad alte dosi, secondo protocolli standardizzati, nel tentativo di eradicare l'inibitore.

INTRODUZIONE

Questo tascabile si realizza nell'ambito del progetto "Safe Factor" con lo scopo di fornire al Medico di Emergenza-Urgenza uno strumento agile e fruibile per la gestione dell'emergenza emorragica nei pazienti affetti da emofilia e, più in generale, da malattie emorragiche congenite (MEC).

In particolare, la FedEmo ripropone a livello nazionale un'iniziativa che nasce dai Centri Emofilia e dai Dipartimenti di Emergenza della Regione Emilia-Romagna.

La FedEmo ringrazia la dott.ssa Annarita Tagliaferri e il suo gruppo, la Regione Emilia-Romagna, per questo essenziale contributo alla "sicurezza" dei pazienti emofilici in condizione di emergenza – urgenza, il dott. Angelo Claudio Molinari e la dott.ssa Laura Banov per la revisione del lavoro.

ER Safe Factor

Gestire l'emergenza emorragica del paziente affetto da emofilia e malattie emorragiche congenite (MEC) nel setting del Pronto Soccorso e della Medicina di Urgenza è l'obiettivo principale del progetto "ER Safe Factor", promosso dalla FedEmo e realizzato con il contributo di Bayer.

La FedEmo considera la promozione della sicurezza del paziente emofilico una priorità da perseguire in collaborazione con gli esperti dei Centri di cura dell'emofilia e delle MEC.

Il contributo dei professionisti delle altre discipline, in particolare specialisti di Medicina di Urgenza e Farmacisti, unito alla disponibilità e sicurezza dei farmaci indicati nel trattamento sostitutivo e all'efficacia della terapia domiciliare, risultano determinanti per il raggiungimento di questo obiettivo.

ER Safe Factor, che si sviluppa grazie alla collaborazione con SIMEU e FIMEUC, prevede la realizzazione di interventi educativi e di aggiornamento degli specialisti in Medicina di Urgenza, attraverso incontri e iniziative editoriali, finalizzati a promuovere una migliore conoscenza, in base alle evidenze scientifiche disponibili, sulla gestione clinica dei pazienti affetti da MEC nell'emergenza Pre-Ospedaliera ed Ospedaliera.

FedEmo

www.fedemo.it

La Federazione delle Associazioni Emofilici (FedEmo) è una Organizzazione Non Lucrativa di Utilità Sociale (ONLUS) legalmente costituitasi nel 1996, sul solco della Fondazione dell'Emofilia attiva a partire dagli anni '70.

È l'unico organismo nazionale che riunisce le 33 associazioni locali che, sul territorio italiano, tutelano i bisogni sociali e clinici di circa 8.800 persone affette da disturbi congeniti della coagulazione e delle loro famiglie.

Dalla sua nascita collabora con l'Associazione Italiana dei Centri Emofilia (A.I.C.E.) e con la Fondazione Paracelso promuovendo la ricerca e l'adozione di standard di assistenza omogenei su tutto il territorio nazionale.

È componente attivo della *World Federation of Hemophilia* (WFH) e dell'*European Hemophilia Consortium* (EHC). Ha sede legale a Roma, dove è presente anche l'ufficio di Presidenza; a Milano è attiva la Segreteria operativa.

La FedEmo persegue gli obiettivi definiti dal proprio Statuto, tra cui:

- informare, educare, promuovere e coordinare tutte le attività volte al miglioramento dell'assistenza clinica e sociale degli emofilici in Italia e al potenziamento della ricerca scientifica e della terapia genica nel settore delle malattie della coagulazione;
- stimolare e sostenere i Centri per l'Emofilia esistenti in ogni Regione e contribuire al sorgere di servizi di emergenza emorragica più prossimi ai luoghi di domicilio dei pazienti;
- rappresentare le istanze e i bisogni della comunità degli emofilici italiani dinanzi alle Istituzioni, sia a livello locale che nazionale e sovranazionale, anche attraverso la partecipazione ai tavoli di lavoro degli organismi tecnici delle stesse Istituzioni;
- promuovere attività di counselling e informazione ai pazienti e diffondere la conoscenza della malattia presso l'opinione pubblica.

MALATTIE EMORRAGICHE CONGENITE

MALATTIA	FATTORE CARENTE O DIFETTO	LIVELLO EMOSTATICO
Emofilia A grave	FVIII < 1%	>50%
Emofilia A moderata	FVIII 1% - 5%	
Emofilia A lieve	FVIII >5%-40%	
Emofilia B grave	FIX < 1%	>50%
Emofilia B moderata	FIX 1% - 5%	
Emofilia B lieve	FIX >5% - 40%	
Malattia di von Willebrand	FVIII: vWF (vari difetti quali-quantitativi)	NA
Difetto FVII	FVII < 62%	> 20%
Difetto FXI	FXI < 70%	> 20%
Difetto di Protrombina	FII < 50%	> 30%
Difetto di FV	FV < 70%	>20%
Difetto FV+FVIII	FV + FVIII	FV>20% FVIII>40%
Difetto FX	FX < 66%	> 20%
Difetto FXIII	FXIII < 70%	> 5%
Afibrinogenemia Ipfibrinogenemia Disfibrinogenemia	Difetto totale < 85 mg/dL < 85 mg/dL su base qualitativa	> 50mg/dL
Piastrinopatie	Vari	NA

N.B. Il "livello emostatico" è quello che generalmente assicura, in vivo, una emostasi adeguata. In casi particolari potrebbe essere tuttavia indicato trattare anche pazienti che presentino una concentrazione del fattore carente superiore al valore del livello emostatico.

SOPRAVVIVENZA DEI FATTORI DELLA COAGULAZIONE

FATTORE	EMIVITA BIOLOGICA (ore)	TEMPO DI DIMEZZAMENTO IN VIVO
Fibrinogeno	72-120	36-48
Protrombina	48-72	24-36
F. V	12-24	8-12
F. VII	4-6	2-3
F. VIII	10-14	5-6
F. IX	24	4-6
F. X	24-48	10-12
F. XI	48-72	10-2
F. XIII	72-100	72-96

EMOFILIA A e EMOFILIA B

Definizione: Emofilia A (carenza di FVIII) ed Emofilia B (carenza di FIX) sono malattie genetiche X-linked, recessive, in cui i soggetti maschi sono affetti, mentre le femmine sono portatrici sane (carrier).

Si distinguono 3 livelli di gravità sulla base della concentrazione del fattore carente nel sangue:

- **GRAVE:** fattore <1% (emorragie spontanee e frequenti)
- **MODERATA:** fattore 1-5% (emorragie secondarie a traumi o interventi, occasionalmente spontanee)
- **LIEVE:** fattore >5-40% (emorragie generalmente secondarie)

Diagnosi: si ottiene dosando il FVIII o il FIX in soggetti con aPTT allungato corretto da miscela con plasma normale. In alcuni laboratori specialistici viene effettuata la ricerca della mutazione causativa e la diagnosi genetica di carrier.

Clinica: le emorragie possono verificarsi in varie sedi, sono spesso imprevedibili, spontanee e possono comparire piuttosto tardivamente ("l'emofilico sanguina a casa"), anche a seguito di traumi anche lievi o interventi/manovre invasive minori (es. estrazioni dentarie). Le manifestazioni emorragiche più tipiche sono:

- **emartro:** si manifesta principalmente a livello di ginocchio, gomito, caviglie, spesso fin dalla prima infanzia. Emartri ripetuti conducono alla artropatia emofilica, complicazione estremamente invalidante.
- **ematomi muscolari:** a carico, più spesso, degli arti, ma anche del muscolo ileo-psoas: e questo è un ematoma grave e subdolo, in grado di causare emoperitoneo e/o compressione del fascio vascolo-nervoso femorale.

Altre emorragie, meno frequenti, sono, tuttavia, da considerare urgenze mediche:

- l'emorragia cerebrale, particolarmente grave nell'emofilico con un rischio alto dopo traumi anche di lieve entità;
- l'emofioite, le emorragie di lingua e collo, l'ematemesi e la melena, più rare ma potenzialmente pericolose per le funzioni vitali.

Alcune emorragie considerate "minori" (es. epistassi, gengivorragie, ematuria) necessitano comunque di una terapia adeguata.

Terapia: Si usano i concentrati del fattore carente (di derivazione plasmatica o ricombinanti) oppure la Desmopressina, nei pazienti con Emofilia A lieve rispondenti al farmaco. Nelle emorragie cutanee e mucose di grado lieve si possono utilizzare gli antifibrinolitici, spesso in associazione agli altri farmaci. Molti dei pazienti affetti da emofilia grave sono sottoposti a regimi di profilassi regolare. I concentrati plasma derivati sono stati responsabili negli anni '80 delle infezioni da HBV, HCV e HIV, che hanno colpito, purtroppo diffusamente, i pazienti con MEC (30% degli emofilici gravi sono stati colpiti da HIV e quasi tutti i soggetti trattati si sono infettati con i virus dell'epatite, soprattutto HCV). Gli emofilici più anziani possono presentare oggi le complicanze dell'epatite C: cirrosi ed epatocarcinoma.

INIBITORE

È la principale complicanza della terapia sostitutiva con concentrato di fattore carente. Nel 25-30% degli emofilici A gravi e nel 3-5% degli emofilici B compare un alloanti-corpo dotato di attività inibitoria diretta contro il FVIII/FIX che neutralizza il concentrato infuso, rendendo il trattamento parzialmente o totalmente inefficace.

Può essere transitorio oppure può persistere nel tempo.

Il livello di inibitore viene misurato in Unità Bethesda (UB).

I pazienti vengono definiti come:

- "**low responder**" se il livello massimo di inibitore è stato sempre <5UB
- "**high responder**" se il livello di inibitore massimo è >5UB e se il titolo cresce anche notevolmente in seguito a una nuova esposizione al concentrato.

Per eradicare un inibitore che persiste nel tempo è necessario il trattamento di 'Induzione dell'Immunotolleranza' (ITI), che si attua con la somministrazione continua di fattore carente ad alte dosi secondo protocolli standardizzati.

Deve essere cura di chi somministra la terapia di informarsi, prima del trattamento, sulla eventuale presenza di inibitore e in tal caso contattare sempre il CE.

MALATTIA DI VON WILLEBRAND

Definizione: è la malattia emorragica congenita più frequente (prevalenza 0,1-1%) e colpisce maschi e femmine, essendo trasmessa con modalità autosomica (gene presente sul cromosoma 12). È dovuta a un deficit di tipo quantitativo o qualitativo del vWF, il quale presenta principalmente due funzioni: favorire l'adesione e l'aggregazione piastrinica, nonché legare il FVIII circolante impedendone una precoce degradazione.

Diagnosi: è complessa in quanto l'aPTT può anche non essere allungato; spesso è necessario ricorrere a test di screening della funzione piastrinica (tempo di emorragia o

PFA-100) e ad altri test di 2° livello miranti a esplorare le varie funzioni del fattore vWF e a misurarne quantitativamente la presenza, come ad esempio vWF:Ag - vWF:Rco.

Si riconoscono 3 tipi di vWD:

- Tipo 1 (difetto quantitativo): il più frequente (70% casi), autosomico dominante
- Tipo 2 (difetto qualitativo) con diversi sottotipi: 2A, 2B, 2M, 2N
- Tipo 3: completa assenza in circolo di vWF con grave sintomatologia emorragica; autosomico recessivo.

Clinica: le manifestazioni emorragiche sono prevalentemente a carico di cute e mucose. Più frequentemente si possono avere: ecchimosi spontanee o per traumi minimi, epistassi talora gravi e con necessità di tamponamento, gengivorragie, menorragie. Non sono rare le emorragie al momento del menarca, del post-partum e a carico del tratto gastrointestinale. In donne in età fertile è frequente la formazione di corpo luteo emorragico. Il rischio di emorragie gravi è associato generalmente a traumi importanti, interventi chirurgici e alle forme più severe della malattia.

Terapia: si avvale di farmaci che aumentano i livelli circolanti di FVIII/vWF (DDAVP, concentrati di FVIII ricchi di vWF) e degli antifibrinolitici. La scelta del farmaco dipende dal Tipo/Sottotipo e dalla severità di vWD, dall'entità dell'episodio emorragico e dalla responsività personale alla DDAVP.

La DDAVP non è mai efficace nel Tipo 3 e tale trattamento risulta addirittura controindicato nel Tipo 2B. L'utilizzo dei concentrati è da preferire in caso di forme gravi, emorragie o interventi chirurgici maggiori, quando il trattamento va protratto oltre i cinque giorni, nonché quando la risposta alla DDAVP tende ad esaurirsi.

DIFETTI EMORRAGICI RARI

L'Emofilia A e B e il vWD rappresentano oltre il 95% di tutte le MEC; gli altri difetti si definiscono 'Rare Bleeding Disorders' (RBD) e hanno una prevalenza variabile da 1:500.000 a 1:2.000.000 individui. I RBD più frequenti sono:

1. **Difetto di FVII:** sindrome emorragica di intensità variabile, non sempre correlabile con il livello di FVII, ma che al di sotto del 2% può essere grave, caratterizzata da metrorragie, emartri, emorragie cerebrali. La terapia si avvale di infusioni di rFVIIa o di concentrato di FVII plasma-derivato, che vanno condotte tenendo presente che l'emivita del FVII è di 3-4 ore.
2. **Difetto di FXI** (detto in passato Emofilia C): il quadro clinico è scarsamente correlato con i livelli di FXI circolanti; le manifestazioni emorragiche sono solitamente post-traumatiche o post-chirurgiche. La terapia consiste nella somministrazione di plasma fresco congelato o concentrato di FXI plasma-derivato (in commercio solo all'estero e importato in Italia per uso compassionevole).

Ancora più rari:

1. **Carenza di FX:** si tratta con concentrati del complesso protrombinico o plasma;
2. **Carenza di FV:** si ha a disposizione solo il plasma;
3. **Carenza di FXIII:** i test di coagulazione sono di solito normali, ma può esservi storia di ripetuti sanguinamenti alla caduta del moncone ombelicale; si tratta con lo specifico concentrato (in commercio solo all'estero, ma in genere disponibile nei Centri che seguono questi pazienti).

Piastrinopatie congenite: le più note sono la Tromboastenia di Glanzmann (difetto di GPIIb/IIIa di varie gravità) e la Malattia di Bernard-Soulier (difetto di GPIb-IX-V), ma esiste tutta una serie di anomalie dei granuli e degli enzimi intrapiastrinici. Provocano emorragie in genere muco-cutanee. Il trattamento è complesso (vedi pagina 17).

EMOFILIA ACQUISITA

Definizione: è un raro disturbo emorragico, non congenito (incidenza di 1,5 casi/milione/anno), provocato dallo sviluppo di autoanticorpi diretti contro il FVIII circolante. In più del 50% dei casi è la conseguenza di alcune patologie (malattie autoimmuni, tumori solidi, sindromi linfoproliferative) e talvolta può essere secondario a una gravidanza o a un aborto.

Diagnosi: si manifesta con emorragie spontanee (tipici i vasti ematomi sottocutanei) associate ad allungamento isolato dell'aPTT non corretto dalla miscela con plasma normale, in pazienti con anamnesi negativa per malattie emorragiche congenite.

Quadro clinico: può presentarsi con una diatesi emorragica relativamente lieve, ma più spesso comporta emorragie severe anche "life-threatening".

Terapia: data l'alta morbilità e mortalità della malattia, sono indispensabili una diagnosi e un trattamento tempestivi. I pazienti necessitano di assistenza qualificata presso i CE ove devono essere indirizzati. La strategia terapeutica si basa sulla terapia della malattia di base, sul trattamento degli episodi emorragici ("agenti by-passanti", vedi terapia degli emofilici con inibitore, o concentrati di FVIII, p. 17) e sull'eradicazione dell'inibitore (terapia immunosoppressiva, plasmaferesi, ecc).

TRIAGE

I pazienti con MEC che giungono al PS per una emorragia (che deve sempre essere sospettata) o un trauma necessitano di una valutazione urgente in quanto devono ricevere come **primo intervento la somministrazione del fattore carente**. A tal fine dovrà essere assegnato un codice superiore (giallo o rosso) rispetto a quello attribuibile in base alla presentazione clinica secondo i protocolli vigenti. Il corretto triage è cruciale in quanto il ritardo nella somministrazione del fattore carente comporta l'aggravamento della condizione emorragica con aumentate morbilità e mortalità.

I traumi cranici e toraco-addominali devono essere sottoposti a adeguata diagnostica strumentale (TAC, ecografia...) per escludere la presenza di lesioni organiche. Qualora la diagnostica risulti negativa, è comunque necessario mantenere il paziente in osservazione per 24-48 ore continuando la copertura con dosi adeguate del prodotto in terapia.

Il paziente e i suoi familiari hanno in genere una lunga esperienza nella valutazione degli episodi emorragici anche in fase iniziale e nelle modalità di trattamento: il loro parere è importante e deve essere tenuto in considerazione.

CONSIDERAZIONI E RACCOMANDAZIONI GENERALI PER LA GESTIONE DELLE MEC IN PS

- **Il trattamento sostitutivo dell'episodio emorragico in corso (anche se solo sospettato) deve essere immediato.** L'esecuzione degli accertamenti diagnostici ritenuti indicati dovrà essere posticipata a dopo l'infusione del fattore carente (o, in sua assenza, del prodotto indicato per il tipo di malattia), poiché la terapia sostitutiva è tanto più efficace quanto più precocemente iniziata.
- Ogni paziente seguito da un CE dovrebbe essere in possesso di una lettera o tessera che precisa tipo ed entità della patologia, nonché quale/i farmaco/i sono indicato/i per il suo trattamento.
- Nel caso di un evento emorragico in un paziente di cui non è noto il livello del fattore di cui è carente, bisogna assumere che questo sia $<1\%$.
- Ogni paziente ha di solito a domicilio alcune dosi per il primo intervento: è pertanto probabile che il paziente arrivi al Pronto Soccorso già in possesso del prodotto in terapia.
- È regola generale infondere al paziente il prodotto che usa abitualmente: questa prassi sembra ridurre il rischio di insorgenza di inibitori.
- In caso di emergenza, qualora il paziente non sia in grado di specificare il tipo di prodotto usato, andrà somministrato il preparato disponibile.
- Sono assolutamente da evitare le iniezioni intramuscolari, in considerazione dell'elevato rischio di sviluppo di ematomi muscolari nella sede di iniezione e, nel limite del possibile, l'anestesia spinale e i tentativi di incannulamento delle vene maggiori (ad esempio, giugulari e femorali). Anche l'artrocentesi non è consigliata di routine nella diagnostica degli ematriti e va eventualmente riservata alla successiva fase terapeutica, previa consulenza di un Ortopedico esperto nel campo delle malattie emorragiche.
- Evitare la somministrazione di FANS.

È **auspicabile** una procedura condivisa da tutti i medici del PS che indichi chiaramente dove sono conservati i concentrati e dove reperirli con urgenza immediata.

Il Centro Emofilia andrà sempre contattato nelle seguenti situazioni:

- se il paziente è portatore di inibitore;
- se il paziente non sa riferire la diagnosi certa della sua MEC;
- se non si conosce il concentrato utilizzato dal paziente;
- per le indicazioni terapeutiche successive alla prima infusione di farmaco;
- per qualsiasi dubbio sulla diagnosi e/o terapia dell'evento che ha condotto il paziente con MEC al PS.

TRATTAMENTO

- La scelta del farmaco, la dose e la durata del trattamento sono legate a diverse variabili:
 - tipo e severità dell'Emofilia
 - gravità dell'episodio emorragico
 - tipo di intervento chirurgico/manovra invasiva
 - responsività personale alla DDAVP.
- La terapia sostitutiva di scelta per i difetti congeniti dei fattori della coagulazione è rappresentata dai preparati ottenuti attraverso la tecnica del DNA-ricombinante per le patologie per le quali tali prodotti sono disponibili. Per le carenze per il cui trattamento non sono invece disponibili preparati ricombinanti, la terapia sostitutiva di scelta è rappresentata dai concentrati commerciali plasma-derivati in quanto sottoposti a più estensivo trattamento d'inattivazione ed esclusione virale rispetto al plasma fresco congelato e al crioprecipitato e si associano quindi a un rischio minore di trasmissione patogena.
- Occorre far firmare un consenso informato tutte le volte che si somministra un prodotto di derivazione plasmatica e tutte le volte che in stato di necessità s'infonde un prodotto diverso da quello usato abitualmente dal paziente. Inoltre, va segnalato il numero del lotto del farmaco riportandolo nel consenso informato o nella cartella clinica.
- Nel caso in cui s'imposti un programma di terapia sostitutiva con infusioni ripetute e monitoraggio del dosaggio del fattore infuso, si raccomanda di eseguire il prelievo per il dosaggio precedente l'infusione da un accesso venoso diverso da quello dove è eseguita l'infusione (per evitare inquinamenti e valori falsamente elevati) e di non attendere il risultato del dosaggio per procedere alle infusioni successive (per evitare ritardo nell'infusione).
- Sebbene il dosaggio del fattore carente sia il modo corretto di verificare l'efficacia della terapia praticata, poiché i dosaggi dei fattori non sono eseguibili 24 ore su 24 in tutte le situazioni, la normalizzazione dei test di screening valutati prima delle infusioni successive può essere uno strumento accettabile.
- In generale, la dose di fattore da infondere si calcola secondo il seguente schema:

Dose del FVIII:

Unità FVIII necessarie = Kg X aumento desiderato X 0.5.

Dose del FIX:

Bambini: Unità FIX necessarie = Kg X aumento desiderato X 0.7

Adulti: Unità FIX necessarie = Kg X aumento desiderato X 0.8

PRIMA INFUSIONE

EMORRAGIE O TRAUMI LIEVI

• Emorragia articolare o muscolare sospetta o accertata • Insorgenza di severo dolore o tumefazione localizzata • Ferite cutanee che necessitano di sutura • Emorragia minore, ma persistente (epistassi, gengivorragie, ematuria, metrorragia) • Frattura, distorsione, slogatura.

MALATTIA	FARMACO	POSOLOGIA
Emofilia A grave o moderata	Concentrato FVIII	30 UI/Kg
Emofilia A lieve	Concentrato FVIII	20 UI/Kg (#)
	DDAVP	0,3 mcg/Kg (#)
Emofilia B grave e moderata	Concentrato FIX	40 UI/Kg
Emofilia B lieve	Concentrato FIX	25 UI/Kg
Malattia di von Willebrand:		
- Tipo 1 con FVIII:C e vWF:RCo $\geq 10\%$ - Tipo 2A, 2M, 2N	DDAVP	0,3 mcg/ Kg (#)
- Tipo 1 con FVIII:C e vWF:RCo $< 10\%$ - Tipo 2B, Tipo 3 - pazienti non responsivi o con controindicazioni alla DDAVP	Concentrato di vWF/FVIII	20 UI/Kg
Difetto di FVII ($< 20\%$) (*)	Concentrato FVII	30 UI/Kg
	rFVIIa (Novoseven)	10-20 mcg/ Kg
Difetto di FX ($< 20\%$) (* ^) Difetto di FII ($< 30\%$) (*)	Complesso protrombinico	20 UI/kg
Difetto di FXIII ($< 10\%$) (* ^)	Concentrato di FXIII	10 UI/Kg
Difetto di FXI ($< 20\%$) (* ^ §) Difetto di FV ($< 20\%$) (*) Ipfibrinogenemia (< 50 mg/dL) (* ^)	Plasma fresco congelato	15-20 mL/Kg
Difetto FV + FVIII (FV $< 20\%$ e FVIII $< 40\%$) (*)	Plasma fresco congelato + DDAVP	15-20 mL Kg + 0,3 mcg/ kg (#)
Piastrinopatia	Acido Tranexamico + misure emostatiche locali o chirurgiche	15-25 mg/Kg ogni 6-8h
	DDAVP	0,3 mcg/kg (#)

Vedi riferimenti a pag. 16

EMORRAGIE O TRAUMI DI ENTITÀ MODERATA

- Trauma toraco-addominale, con rischio di emorragia interna
- Frattura traumatica di ossa lunghe
- Trauma cranico lieve senza deficit neurologici

MALATTIA	FARMACO	POSOLOGIA
Emofilia A grave o moderata	Concentrato FVIII	50 UI/Kg
Emofilia A lieve	Concentrato FVIII	40 UI/Kg
Emofilia B grave e moderata	Concentrato FIX	60 UI/Kg
Emofilia B lieve	Concentrato FIX	40 UI/Kg
Malattia di Von Willebrand:		
- Tipo 1 con FVIII:C e vWF:RCO $\geq 10\%$ - Tipo 2A, 2M, 2N	DDAVP	0,3 mcg/Kg (#)
- Tipo 1 con FVIII:C e vWF:RCO $< 10\%$ - Tipo 2B, Tipo 3 - Pazienti non responsivi o con controindicazioni alla DDAVP	Concentrato di vWF/FVIII	40 UI/Kg
Difetto di FVII ($< 20\%$) (*)	Concentrato FVII	40 UI/Kg
	rFVIIa (Novoseven)	20-30 mcg/Kg
Difetto di FX ($< 20\%$) (* ^)	Complesso protrombinico	30 UI/kg
Difetto di FII ($< 30\%$)(*)		
Difetto di FXIII ($< 10\%$)(* ^)	Concentrato di FXIII	20 UI/Kg
Difetto di FXI ($< 20\%$)(* ^ §)	Plasma fresco congelato	15-20 mL/Kg
Difetto di FV ($< 20\%$)(*)		
Ipfibrinogenemia (< 50 mg/dL)(* ^)		
Difetto FV + FVIII (FV $< 20\%$ e FVIII $< 40\%$)(*)	Plasma fresco congelato + concentrato di FVIII	15-20 mL/Kg + 30 UI/Kg
Piastrinopatia	Acido Tranexamico + misure locali	15-25 mg/Kg ogni 6-8h
	DDAVP	0,3 mcg/Kg(#)
	Trasfusione di PLT	1 U da aferesi o 6/8 U da donatore
	se paziente allo-immunizzato o refrattario a trasfusioni di PLT®	rFVIIa

Vedi riferimenti a pag. 16

EMORRAGIE E TRAUMI GRAVI

• Emorragia grave (gastroenterica, retroperitoneale compreso ileo-psoas, emoftoe, emotorace, emopericardio, emorragia con calo Hb >2 g%) • Shock emorragico • Emorragia cerebrale, trauma cranico grave, trauma toraco-addominale grave, emorragie di collo, lingua, occhio (eccetto congiuntiva) • Interventi di chirurgia maggiore.

MALATTIA	FARMACO	POSOLOGIA
Emofilia A grave o moderata	Concentrato FVIII	80 -100 UI/Kg
Emofilia A lieve	Concentrato FVIII	60 - 80 UI/Kg
Emofilia B grave e moderata	Concentrato FIX	100 UI/Kg
Emofilia B lieve	Concentrato FIX	80 UI/Kg
Malattia di Von Willebrand:		
- Tipo 1 con FVIII:C e vWF:RCo >10% - Tipo 2A, 2M, 2N	Concentrato di vWF/FVIII	50 UI/Kg
- Tipo 1 con FVIII:C e vWF:RCo <10% - Tipo 2B, tipo 3 - Pazienti non responsivi o con controindicazioni a DDAVP	Concentrato di vWF/FVIII	60 UI/Kg
Difetto di FVII (<20%) (*)	Concentrato FVII	40 UI/Kg
	rFVIIa (Novoseven)	30-40 mcg/Kg
Difetto di FX (<20%) (* ^) Difetto di FII (<30%) (*)	Complesso protrombinico	30 UI/Kg
Difetto di FXIII (<10%)(* ^)	Concentrato di FXIII	20 UI/Kg
Difetto di FXI (<20%)(* ^ §) Difetto di FV (<20%)(* ^) Ipfibrinogenemia (<50 mg/dL)(* ^)	Plasma fresco congelato	15-20 mL/Kg
Difetto FV + FVIII (FV <20% e FVIII <40%)(* ^)	Plasma fresco congelato + concentrato di FVIII	15-20 mL/Kg + 60 UI/Kg
	Trasfusione di PLT	1U da aferesi o 6/8U da donatore random
Piastrinopatia	rFVIIa	80 mcg/Kg se paz. alloimmun/ refrattario a trasfusione PLT

Vedi riferimenti a pag. 16

RIFERIMENTI TABELLE A PAGG. 13, 14, 15

- (#) Si consiglia di usare la DDAVP invece del concentrato in pazienti noti per essere già stati trattati e responsivi al farmaco. La DDAVP è controindicata nei bambini inferiori ai 2 anni di età, negli adulti con patologie cardiovascolari o a rischio di complicazioni ischemiche. Limitatamente alla sola emofilia A lieve, i concentrati sono comunque preferibili in caso di emartro o ematoma muscolare voluminosi e/o di non recente insorgenza.
- (*) Per i difetti di FVII, FX, FII, FXI, FV e FXIII con livelli plasmatici superiori al livello emostatico si consiglia di consultare il referente del CE prima di eseguire eventuale infusione.
- (^) I concentrati di FX, FXI, FXIII e di fibrinogeno sono in commercio solo all'estero. È possibile che alcuni Centri che seguono pazienti con tali difetti in forma grave abbiano scorte di questi concentrati. Valutare l'associazione con acido tranexamico (in particolare nel caso di epistassi, gengivorragie, metrorragie).
- (§) Nei difetti lievi di FXI (livello fattore carente >20%) si può valutare l'utilizzo di DDAVP o rFVIIa, previo contatto con il referente del CE.

EMOFILICI CON INIBITORE O EMOFILIA ACQUISITA

Per la terapia occorre valutare il titolo attuale di inibitore:

- **se <5UB in pazienti low responder:** utilizzare il fattore carente infondendo la dose prevista (dose incrementante) più una dose 'neutralizzante' (40 x peso pz x titolo inibitore in UB), seguite da dosi di mantenimento (stesso dosaggio della dose incrementante).
- **se >5UB o <5UB in paziente high responder:** sono indicati "agenti by passanti" (rFVIIa 90-120 mcg/Kg ogni 2-3 h o aPCC 80-100 UI/Kg ogni 8-12 h, max 200 UI/Kg / die).
- In caso di **emorragia minore** in soggetti con **emofilia acquisita** e titolo anticorpale inferiore a 5 UB e/o FVIII dosabile, può essere utilizzata la DDAVP o il concentrato di Fattore VIII. In caso d'inefficacia di tale strategia usare agenti bypassanti.
- In caso di **Emofilia B** con inibitore usare sempre i prodotti bypassanti (aPCC; rFVIIa) per il rischio di crisi anafilattiche contro i concentrati di FIX.

TRATTAMENTO DELLE PIASTRINOPATIE

La rarità della malattia e la variabilità fisiopatologica e genetica non consentono di avere a disposizione evidenze cliniche sufficienti a dare raccomandazioni di grado elevato. È quindi sempre opportuno consultare il referente del CE.

Sono considerazioni generalmente condivise:

1. le **misure locali di emostasi** (tamponamento, compressione, agenti emostatici topici, endoscopie operative) sono sempre indicate, a volte risolutive nei casi più lievi;
2. l'**acido tranexamico** è indicato nelle emorragie mucose (anche menorragie) lievi-moderate e nelle procedure odontostomatologiche (sciacqui orali);
3. la **DDAVP** è indicata nelle emorragie lievi-moderate e chirurgia minore nei pazienti responsivi; è soprattutto efficace nelle forme non gravi di 'Storage Pool Disease', difetti intrapiastrinici, Malattia di Bernard-Soulier e, più raramente, nella Tromboastenia di Glanzmann;
4. i **concentrati piastrinici** (preferibilmente da aferesi HLA compatibili) sono indicati nelle emorragie non controllate da misure locali o da altri farmaci e nella chirurgia maggiore nei pazienti senza allo-anticorpi:
 - a. **adulti:** 1 U di aferesi o 6-8 U da donatore singolo (1 U ogni 10 Kg di peso)
 - b. **bambini:** 10-15 mL/Kg.
5. **rFVIIa:** attualmente è approvato in Europa nella Tromboastenia di Glanzmann in pazienti con alloimmunizzazione e refrattarietà ai concentrati piastrinici. La posologia è di 80 mcg/Kg. Le linee Guida Siset ne prevedono l'uso anche nelle altre piastrinopatie.

PREPARAZIONE A INTERVENTI CHIRURGICI E MANOVRE INVASIVE

1. È sempre **consigliabile consultare il Reperibile del CE** prima di procedere a interventi chirurgici o manovre invasive, tassativo in caso di pazienti con inibitore.
2. La **terapia** sostitutiva deve essere somministrata **almeno 30 minuti prima** dell'intervento.
3. Verificare sempre la **disponibilità** di una quantità adeguata di **concentrato** per coprire 48 ore di terapia.
4. È consigliabile **allertare il laboratorio** per eseguire il monitoraggio dei livelli del fattore carente nel periodo peri-operatorio
5. Evitare l'anestesia spinale per il rischio emorragico.

TRATTAMENTI ANTICOAGULANTI/ANTIAGGREGANTI E ANTIDOLORIFICI

1. In caso di condizioni associate nelle quali siano indicati antiaggreganti/anticoagulanti o trombolitici (es: sindromi coronariche, ictus cerebrale, arteriopatia acuta) è necessario **consultare il Referente del CE**.
2. Tra gli analgesici l'**aspirina è controindicata** nei pazienti con MEC; i FANS devono essere somministrati con cautela. Molti altri analgesici non hanno interferenze con la coagulazione e sono permessi: paracetamolo, noramidopirina, tramadolo, codeina o narcotici.

I FARMACI PER LE MEC

In passato le MEC si curavano solo con il plasma: l'avvento dei concentrati di fattore carente, per la maggiore efficacia, la disponibilità in forma liofilizzata e i bassi volumi da somministrare, ha permesso di trattare più efficacemente le emorragie, di eseguire l'autoinfusione domiciliare e di affrontare interventi chirurgici.

I concentrati possono essere:

- **plasma-derivati ottenuti da pool di donatori**: attualmente sottoposti a metodiche di doppia inattivazione virale.
- **ricombinanti**: ottenuti in colture cellulari grazie a ricombinazione genica; varie generazioni di prodotti hanno progressivamente escluso le proteine di origine umana, assicurando ormai la certezza quasi assoluta di non trasmettere infezioni virali.

Effetti collaterali possibili: sviluppo di inibitore e rare reazioni allergiche (specie coi plasma-derivati).

La DDAVP (somministrata ev o sc) è indicata nella Emofilia A lieve e in alcuni tipi di vWD moderato/lieve in quanto aumenta il livello di FVIII e di vWF di 2-3 volte, liberandolo dai siti di deposito (ma non tutti i soggetti rispondono). Non si usa nell'Emofilia B. Può essere ripetuta dopo 12-24 ed eventualmente 48 h; successivamente l'efficacia si riduce fino a scomparire (tachifilassi). La DDAVP è controindicata in soggetti con grave ipertensione, malattie cardiovascolari di rilievo e nei bambini sotto i 2 anni.

Gli antifibrinolitici (acido tranexamico per os ed ev) agiscono stabilizzando il coagulo di fibrina e impedendone una precoce lisi. Si usano per emorragie cutanee e mucose di grado lieve e sono controindicati nelle ematurie per il rischio di provocare ostruzione delle vie urinarie.

MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE DEI FARMACI

1. I concentrati devono essere diluiti con il solvente presente nella confezione e somministrati direttamente ev in bolo lento (1-2 ml/min). Non diluire ulteriormente in fleboclisi o altre soluzioni.
2. Una volta calcolata la dose ottimale del concentrato da infondere, si consiglia di usare le confezioni con il dosaggio più adeguato; è comunque accettabile un arrotondamento della dose di +/- 10%.
3. La DDAVP è reperibile in due formulazioni:
 - a. Minirin (fiale da 4 mcg) deve essere diluito in fisiologica 100 mL e infuso per via ev in 20-30 minuti, può essere somministrato anche sc senza diluizione.
 - b. Emosint (fiale da 4 e 20 mcg) deve essere somministrato per via sottocutanea.
4. L'acido tranexamico viene usato generalmente per os alla dose di 20 mg/Kg ogni 6-8 ore. Può essere utilizzato in alternativa (quando non sia possibile la somministrazione orale o in casi di emorragia grave) per via endovenosa a 10 mg/Kg ogni 8 ore.

FARMACI DISPONIBILI PER IL TRATTAMENTO DELLE MALATTIE EMORRAGICHE

PREPARATO		
Concentrato FVIII plasma-derivato		
Concentrato FVIII+vWF plasma-derivato		
Concentrato vWF plasma-derivato		
Concentrato FVIII ricombinante	Octocog alfa:	
	Moroctocog alfa:	
Concentrato FIX plasma-derivato		
Concentrato FIX ricombinante (Nonacog alfa):		
Concentrati complesso protrombinico (PCC) plasmaderivato	FII, FIX, FX	
	FII, FVII, FIX, FX	
Complesso protrombinico attivato (aPCC) plasma-derivato		
Concentrato FVII plasmaderivato		
Concentrato FVII attivato Ricombinante (Eptacog alfa):		
Concentrato FIX e FX plasma-derivato (*)		
Concentrato FXI plasma-derivato (*)		
Concentrato FXIII plasma-derivato (*)		
Concentrato fibrinogeno plasma-derivato (*)		
Plasma fresco congelato, <u>virus inattivato</u>		
Colla di fibrina (fibrinogeno, fibronectina, FXIII, plasminogeno)		
Desmopressina (DDAVP)		
Acido Tranexamico		

* Vedi pagina 16

DISTRIBUTORE	SPECIALITÀ	CONFEZIONI
Kedrion	Emoclot	500, 1000 UI
Baxter	Talate	1000 UI
CSL Behring	Beriate P	1000 UI
Biotest Pharma	Haemoctin	250, 500, 1000 UI
CSL Behring	Haemate P	500, 1000 UI
Grifols	Fanhdì	250, 500, 1000 UI
Alpha Therapeutics	Alphanate	500, 1000 UI
Kedrion	Wilfactin	1000 UI
CSL Behring	Helixate Nex Gen(**)	250, 500, 1000, 2000, 3000 UI
Bayer	Kogenate Bayer (**)	250, 500, 1000, 2000, 3000 UI
Baxter	Advate (***)	250, 500, 1000, 1500, 2000, 3000 UI
Pfizer	ReFacto AF (***)	250, 500, 1000, 2000 UI
Kedrion	Aimafix	500, 1000 UI
Baxter	Fixnove	1200 UI
Alpha Therapeutics	Alphanine	500, 1000, 1500 UI
CSL Behring	Mononine	500, 1000 UI
Pfizer	Benefix	250, 500, 1000, 2000 UI
Baxter	Protromplex Tim3	600 UI
Kedrion	Uman Complex, D.I.	500 UI
CSL Behring	Confidex 500	500 UI
Baxter	FEIBA	1000 UI
Baxter	Provertin-UM Tim3	600 UI
NovoNordisk	NovoSeven	1 mg, 2 mg, 5 mg
CSL Behring	Factor X P Behring	600, 1200 UI FX + 600 UI FIX
LFB	Hemoleven	1000 UI
CSL Behring	Fibrogammin P	250, 1250 UI
CSL Behring	Haemocompletan P	1, 2 g
Octapharma	Octaplas	200 mL
Kedrion	Plasmasafe	200 mL
Baxter	Tissucol	0,5-1-2-5 mL
Kedrion	Emosint	4, 20 mcg
Ferring	Minirin	4 mcg
Malesci	Tranex	250, 500 mg
Rottapharm	Ugurol	250, 500 mg

**farmaco da coltura cellulare BHK

*** farmaco da coltura cellulare CHO "albumin free"

I CENTRI EMOFILIA IN ITALIA

PIEMONTE		
1	<p>Centro Emostasi e Trombosi Dipartimento di Ematologia Azienda Ospedaliera "SS. Antonio e Biagio" via Venezia 12 - 15100 Alessandria lcantino@ospedale.ai.it rsanti@ospedale.ai.it</p>	<p>Tel 0131 206230 0131 206091 Fax 0131 207911</p>
2	<p>Medicina Trasfusionale ed Ematologia piazza della Credenza 2 - 10015 Ivrea trasfusionale@asito4.piemonte.it</p>	<p>Tel 0125 414289 Fax 0125 541164</p>
3	<p>Centro di Riferimento Regionale per le malattie emorragiche e trombotiche ereditarie in età pediatrica Servizio Trasfusionale, Osp. Infantile Regina Margherita piazza Polonia 94 - 10126 Torino maria.messina@oirmsantanna.piemonte.it</p>	<p>Tel 011 3135652 011 3135605 011. 3135621 Fax 011 3135589</p>
4	<p>Centro di Riferimento Regionale per le Malattie Trombotiche ed Emorragiche dell'adulto Ospedale Molinette corso Bramante, 88 - 10126 Torino pschinco@molinette.piemonte.it</p>	<p>Tel 011 6335329 011 6335109 011 6336685 Fax 011 6963737</p>
LIGURIA		
5	<p>Centro di Riferimento Regionale per le Malattie Emorragiche e l'individuazione del Rischio Trombotico Ereditario, Dipartimento di Emato-Oncologia Pediatrica IRCCS Giannina Gaslini I.go G. Gaslini, 5 - 16147 Genova aclaudiomolinari@ospedale-gaslini.ge.it</p>	<p>Tel 010 5636286 010 5636551 Fax 010 5636714</p>
FRIULI VENEZIA GIULIA		
6	<p>Centro Emofilia e Trombofilia, Dip. Provinciale Medicina Trasfusionale Az. Osp. Santa Maria della Misericordia p.zzale S.M.Misericordia 13 - 33100 Udine barillari.giovanni@aoud.sanita.fvg.it</p>	<p>Tel 0432 552341 0432 554488/9 Fax 0432 552342</p>
LOMBARDIA		
7	<p>S.S. Trombosi ed Emostasi, Div. Ematologia Ospedale di Niguarda ca' Grande piazza Ospedale maggiore 3- 20162 Milano emostasi@ospedaleniguarda.it francesco.baudo@ospedaleniguarda.it</p>	<p>Tel 02 64442970 02 64442451 Fax 02 64443777 02 6443948</p>
8	<p>Centro Emofilia e Trombosi "A. Bianchi Bonomi" c/o Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore - Policlinico via Pace 9 - 20122 Milano flora.peyvandi@unimi.it</p>	<p>Tel 02 55035308 02 55035279 Fax 02 5457074</p>
9	<p>Centro Emofilia e Coagulopatie Congenite Policlinico S. Matteo piazzale Golgi - 27100 Pavia gamba@smatteo.pv.it</p>	<p>Tel 0382 502560 0382 502560</p>

TRENTINO ALTO ADIGE		
10	Centro Emofilia - Servizio Trasfusionale SIT (2° piano) P.O. S. Chiara largo Medaglie D'Oro 9 - 38100 Trento gina.rossetti@apss.tn.it	Tel 0461 903204 0461 902114 Fax 0461 903554
VENETO		
11	Azienda Ospedaliera di Padova via Giustiani 2 - 35100 Padova ezio.zanon@unipd.it	Tel 049 8212666 Fax 049 8212661
12	Servizio Trasfusionale-Centro Regionale Malattie del Sangue, Servizio Assistenza Emofilie, Ospedale Civile via dei cartani 16/Z - 31033 Castelfranco Veneto (TV) giuseppe.tagariello@ulssasolo.ven.it	Tel 0423 732336 Fax 0423 732337
13	U.O.C. di Medicina Trasfusionale Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona piazzale Stefani 1 - 37126 Verona giorgiogandini@ospedaleuniverona.it annachiara.giuffrida@ospedaleuniverona.it	Tel 045 8123987 045 8122150 045 8124321 Fax 045 8123306
14	Centro per lo Studio delle Malattie Emorragiche e Trombotiche, Dip. di Terapie cellulari ed Ematologia Ospedale S. Bortolo viale Rodolfi 37 - 36100 Vicenza castaman@hemato.ven.it	Tel 0444 753679 0444 753626 Fax 0444 753922
EMILIA ROMAGNA		
15	U.O. di Angiologia e Malattie della Coagulazione "Marino Golinelli", Policlinico S.Orsola-Malpighi via Albertoni 15 - 40138 Bologna lelia.valdre@aosp.bo.it	Tel 051 6362694 Fax 051 6362517
16	Servizio Trasfusionale Ospedale Bufalini viale Ghiotti 286 - 47023 Cesena (Forlì) cbiasoli@ausl-cesena.emr.it	Tel 0547 352927 Nott. - Urg. - Fest.: 0547 352113 Fax 0547 300186
17	Centro Trasfusionale P.O. Faenza viale Stradone 9 - 48018 Faenza d.vincenzi@ausl.ra.it	Tel 0546 601249 Fax 0546 601140
18	Centro di Riferimento Regionale per la cura dell' Emofilia e delle Malattie Emorragiche Congenite, Dip. Medico Polispecialistico, A.O.U. di Parma via Gramsci 14 - 43126 Parma centroemofilia@ao.pr.it	Tel 0521 703971 0521 703847 Fax 0521 704332
19	Centro Emofilia-Medicina Trasfusionale Presidio Ospedaliero di Ravenna viale Randi 5 - 48100 Ravenna s.macchi@ausl.ra.it	Tel 0544 285575 Fax 0544 285751
20	Centro Emostasi e Trombosi, I Divisione di Medicina Interna, Az. Ospedaliera di Reggio Emilia Arcispedale S. Maria Nuova via Risorgimento 80 - 42122 Reggio Emilia dinca.marco@asmn.re.it	Tel 0522 296860 0522 296622 0522 296535 Fax 0522 296853
TOSCANA		
21	Sezione di Ematologia Ospedale San Donato via P. Nenni 8 - 52100 Arezzo a.accorsi@usl8.toscana.it	Tel 0575 254556 0575 255399 Fax 0575 255398

22	Agenzia per l'emofilia-Centro Regionale Riferimento Coagulopatie Congenite viale G.B. Morgagni 85 - 50134 Firenze massimo.morfini@unifi.it	Tel 055 7947587 348 2306928 Fax 055 7947794
UMBRIA		
23	S.S. Ambulatorio e Laboratorio Emostasi e Trombosi Ospedale S. Maria della Misericordia via Dottori, loc. S. Andrea delle Fratte - 06132 Perugia emofilia@unipg.it	Tel 075 5782309 Fax 075 5784227
MARCHE		
24	Centro di Riferimento Regionale per i Difetti Ereditari della Coagulazione U.O. di Medicina Trasfusionale, Ospedale di Macerata via S. Lucia 2 - 62100 Macerata mariateresa.carloni@sanita.marche.it	Tel 0733 2572331 0733 2572324 Fax 0733233470
LAZIO		
25	Centro Emofilia e Malattie Trombo-emboliche U. O. C. di Ematologia con Trapianto di midollo Osp. S. Maria Goretti via Canova - 04100 Latina carlociabatta@libero.it	Tel 0773 6553064 0773 6553710 Fax 0773 6553712
26	Dipartimento di OncoEmatologia, Servizio Emostasi e Trombosi Ospedale Pediatrico Bambin Gesù piazza S. Onofrio 4 - 00165 Roma m.luciani@opbg.net	Tel 06 68592125 06 68592129 06 68592364 Fax 06 69582292
27	Servizio Malattie Emorragiche e Trombotiche Dip. Medicina Interna e Scienze Specialistiche Policlinico Universitario Gemelli largo A. Gemelli 8 - 00100 Roma rdecrisofaro@rm.unicatt.it	Tel 06 30154438 06 30155915
28	Dipartimento di Biotecnologie Cellulari ed Ematologia Sezione di Ematologia, Sapienza Università di Roma via Benevento 6 - 00161 Roma mazzuconi@bce.uniroma1.it	Tel 0685795411 06 85795412 06 857951 Fax 06 44241984 P.S. 24/24: 06 85795704 06 85795703
ABRUZZO		
29	Servizio Prevenzione e Cura Sindromi Emorragiche e Trombotiche, Dipartimento di Ematologia Ospedale Civile dello Spirito Santo via Fonte Romana 8 - 65124 Pescara ematologia.emostasi@ausl.pe.it	Tel 0854 252501 0854 252957
CAMPANIA		
30	Centro di Riferimento Regionale per le Emocoagulopatie Dipartimento Assistenziale di Clinica Medica Az. Ospedaliera Universitaria Federico II via S. Pansini 5 - 80131 Napoli diminno@unina.it	Tel 081 7462060 081 7462317 Fax 081 5466152 081 7462060
31	Centro Emofilia e Trombosi, Ospedale S. Giovanni Bosco via F.M. Briganti 255 - 80144 Napoli angiolari@tin.it	Tel 081 2545299 081 2545343 081 2545218 Fax 081 2545301

32	Servizio di Immunoematologia e Trasfusione via F. Cammarota - 84078 Vallo della Lucania (SA) giulio_feola@yahoo.it	Tel 0974 75020 0974 711248 Fax 0974 75020
PUGLIA		
33	U.O.S. di Coagulazione (Emostasi e Trombosi) Azienda Ospedaliera Policlinico piazza G. Cesare 11 - 70124 Bari mino.ettore@tiscali.it	Tel 080 5594028 080 5592928 080 5592002 Fax 080 5593113
34	Centro Emofilia Coagulopatie Rare P.O. di Scorrano, Lecce marioschiavoni@gmail.com antonellacoluccia40@gmail.com	Tel 0836 420523 0836 420523
CALABRIA		
35	Centro Emofilia, Servizio Emostasi e Trombosi Azienda Ospedaliera "Pugliese - Ciaccio" viale Pio X - 88100 Catanzaro centroemofilia@aocatanzaro.it	Tel 0961 883093 0961 883296 Fax 0961 883093
36	Centro Emostasi e Trombosi, Ospedale Annunziata via F. Migliori 1 - 87100 Cosenza enza.rossi@libero.it	Tel 0984 681501 0984 681404 Fax 0984 681501
37	Servizio Emostasi e Trombosi, Centro Emofilia Az. Ospedaliera Melacrino Bianchi Morelli via Melacrino - 89100 Reggio Calabria caterinalatella.emo@virgilio.it	Tel 0965 397619 0965 397441 0965 397617 Fax 0965 397913
SICILIA		
38	Centro di Riferimento Regionale per Emofilia e Trombosi, Modulo Dipartimentale Emofilia, A.O.U. Vittorio Emanuele, Ferrarotto via S. Citelli 6 - 95124 Catania	Tel 095 7436275 095 7436273 095 7435923 Fax 095 365174
39	Centro di Riferimento Regionale di Emostasi e Trombosi in età Pediatrica, Clinica Pediatrica via Benedettini 1 - 90134 Palermo gagliano.fabio@fastwebnet.it fabiogagliano@ospedalecivicopa.org	Tel 091 6666014 Fax 091 6666234
40	Centro Riferimento Regionale per le coagulopatie rare nel bambino e nell'adulto, U.O. di Ematologia con Trapianto, A.O.U. Policlinico "C.T.O. Giaccone" via del Vespro 129 - 90127 Palermo emostasi@unipa.it	Tel 091 6554431 091 6554574 Fax 091 6554574
SARDEGNA		
41	Centro Emofilia, Istituto Clinica Pediatrica via Jenner - 09100 Cagliari targhetta@tiscali.it	Tel 070 485124 070 6095659 Fax 070 6095540
42	U.O. di Malattie della Coagulazione-Centro Emofilia e Trombosi, Ospedale SS Annunziata - ASL 1 via E. De Nicola - 07100 Sassari gpiseddu@aslsassari.it	Tel 079 2061730 079 2061954 079 2061082 Fax 079 218439 079 2061783

BIBLIOGRAFIA

Gringeri A. e P. M. Mannucci. Italian guidelines for the diagnosis and treatment of patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia* 2005, 11(6): 611-619.

Guidelines for the management of Hemophilia.

World Federation of Hemophilia 2005.

http://www.wfh.org/2/docs/Publications/Diagnosis_and_Treatment/Guidelines_Mng_Hemophilia.pdf

Hoots W.K. "Emergency Care Issues in Hemophilia", in *Treatment of Hemophilia*. World Federation of Hemophilia, november 2007, 43.

http://www.wfh.org/2/docs/Publications/Diagnosis_and_Treatment/TOH-43-Emergency-Care.pdf

Huth-Kuhne A., Baudo F., Collins P., Ingerslev J., Kessler C.M. Levesque H., Castellano M.E., Shima M., and St-Louis J. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Haematologica* 2009, 94(4):566-575.

Medical and Scientific Advisory Council (MASAC) of the National Hemophilia Foundation. *Guidelines for emergency department management of individuals with Hemophilia: MASAC Recommendation #175.* National Hemophilia Foundation. 2006.

<http://www.hemophilia.org/NHFWeb/MainPgs/MainNHF.aspx?menuid=57&contentid=691>

Santagostino E. *Linee Guida per la terapia sostitutiva dell'emofilia e dei difetti ereditari della coagulazione.* Associazione Italiana Centri Emofilia, 2003.

http://www.aiceonline.it/documenti%5CLineeGuida%5Citalia_Coagulopatie.pdf

Tosetto A., Balduini C. L., Cattaneo M., De Candia E., Mariani G., Molinari A.C., Rossi E., and Siragusa S. Management of bleeding and of invasive procedures in patients with platelet disorders and/or thrombocytopenia: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISET). *Thrombosis Research* 2009, 124(5): e13-e18.

SITI WEB UTILI

Federazione delle Associazioni degli Emofilici OnLus: www.fedemo.it

Società Italiana di Medicina d'Emergenza-Urgenza: www.simeu.it

Federazione Italiana di Medicina d'Emergenza-Urgenza-Catastrofi: www.fimeuc.org

SITO EMERGENZE MEC Emilia Romagna: www.emofiliaRER.it

Società Italiana per lo studio dell'Emostasi e della Trombosi: www.siset.org

European Haemophilia Consortium: www.ehc.eu

World Federation of Hemophilia: www.wfh.org

Bayer: www.emofilia.it

Realizzato grazie a un
contributo educativo



Realizzato grazie a un
contributo educativo

