

SafeFactor

2022



Federazione
delle Associazioni
EMOFILICI

SafeFactor

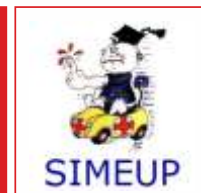
la gestione dell'urgenza
dei pazienti emofilici
nei pronto soccorso

Progetto realizzato con il
contributo incondizionato di



grafica:
betinidesign.it

la gestione dell'urgenza
dei pazienti emofilici
nei pronto soccorso



SafeFactor

Hanno partecipato alla realizzazione di questa guida:

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

Aggiornamenti alla presente edizione curati da:

D.ssa **Chiara Biasoli**
Centro Emofilia Ausl Romagna
Dott. **Antonio Coppola**
Centro Hub MEC Parma

Prof.ssa **Paola Giordano**
Dott. **Giuseppe Lassandro**
Centro Emofilia Pediatrico Bari
Dott.ssa **Emanuela Marchesini**
Centro Emofilia Perugia

**la gestione dell'urgenza
dei pazienti emofilici
nei pronto soccorso**

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
FVIIIc	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)
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 la profilassi o il trattamento delle emorragie, che avviene al di 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

Allo-anticorpo 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, 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.

indice

6	Introduzione
6	ER Safe Factor
7	FedEmo
8	Malattie Emorragiche Congenite (MEC)
9	Emivita dei fattori della coagulazione
9	Emofilia A e Emofilia B
10	Inibitore
10	Malattia di von Willebrand
11	Difetti emorragici rari
12	Emofilia acquisita
12	Triage
13	Considerazioni e raccomandazioni generali per la gestione delle MEC in PS
16	Trattamento
17	Prima infusione emorragie o traumi lievi
18	Emorragie o traumi di entità moderata
19	Emorragie e traumi gravi
21	Emofilici con inibitore o emofilia acquisita
21	Emofilia A con inibitore in trattamento con emicizumab
22	Trattamento delle piastrinopatie
22	Preparazione a interventi chirurgici e manovre invasive
23	Trattamenti anticoagulanti/antiaggreganti e antidolorifici
23	I farmaci per le MEC
24	Modalità di somministrazione dei farmaci
26	Farmaci disponibili per il trattamento delle malattie emorragiche
34	I centri emofilia in Italia
52	Bibliografia
53	Siti web utili

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

FedEmo ringrazia la D.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 D.ssa Laura Banov per la revisione del lavoro, la D.ssa Chiara Biasoli, il Dott. Antonio Coppola, la Prof.ssa Paola Giordano, il Dott. Giuseppe Lassandro e la D.ssa Emanuela Marchesini per gli aggiornamenti alla presente edizione.

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 da FedEmo e realizzato con il contributo incondizionato di Bayer.

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 (Società Italiana della Medicina di Emergenza-Urgenza), e SIMEUP (Società Italiana di Medicina Emergenza Urgenza Pediatrica), 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

La Federazione delle Associazioni Emofilici (FedEmo) è un'Organizzazione non Lucrativa di Utilità Sociale (ONLUS), legalmente costituitasi nel 1996, nel solco della Fondazione dell'Emofilia attiva a partire dagli anni '70. Dal 2013 FedEmo è anche Associazione di Promozione Sociale (APS).

E' l'unico organismo nazionale che riunisce le 33 associazioni locali che, sul territorio italiano, tutelano i bisogni sociali e clinici di circa 9.000 persone affette da disturbi congeniti della coagulazione e delle loro famiglie.

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

E' 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.

www.fedemo.it

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.



Federazione
delle Associazioni
EMOFILICI

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 e VWF (vari difetti quali-quantitativi)	NA
Difetto FVII	FVII <50%	>20%
Difetto FXI	FXI <50%	>20%
Difetto di Protrombina	FII <50%	>30%
Difetto di FV	FV <50%	>20%
Difetto FV+FVIII	FV + FVIII	FV>20% FVIII>40%
Difetto FX	FX <50%	>20%
Difetto FXIII	FXIII <50%	>5%
Afibrinogenemia	Difetto totale	>50mg/dL
Ipfibrinogenemia	<100 mg/dL	
Disfibrinogenemia	Livelli variabili, difetto funzionale	
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.

Emivita dei fattori della coagulazione

FATTORE	EMIVITA BIOLOGICA (ore)	TEMPO DI DIMEZZAMENTO IN VIVO
Fibrinogeno	72-120	36-48
Protrombina	48-72	24-36
FV	12-24	8-12
FVII	4-6	2-3
FVIII	10-14	5-6
FIX	24	4-6
FX	24-48	10-12
FXI	48-72	10-2
FXIII	72-100	72-96

emofilia a ed 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 a traumi o interventi)

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 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: 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'emoftoe, 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 sostitutiva: 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.

Terapia non sostitutiva: Attualmente è disponibile un prodotto in grado di mimare la funzione cofattoriale del FVIII attivato (FVIIIa) legandosi al FIX attivato (FIXa) ed al FX promuovendo così l'attivazione di quest'ultimo. Si tratta di un anticorpo monoclonale umanizzato bispecifico (emicizumab) che viene somministrato per via sottocutanea in profilassi con indicazione per pazienti affetti da emofilia A con e senza inibitore.

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 allo-anticorpo dotato di attività inibitoria diretta contro il FVIII/FIX che neutralizza il concentrato infuso, rendendo il trattamento in parte o totalmente inefficace. Può essere transitorio o 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 della Immunità tolleranza' (ITI), che si attua con la somministrazione continua di fattore carente ad alte dosi secondo protocolli standardizzati.

Chi somministra la terapia deve avere cura di informarsi, prima del trattamento, sull'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. I pazienti con VWD tipo 3 possono presentare emartri, come nell'emofilia grave. Pazienti con VWD tipo 2 possono avere emorragie digestive ricorrenti, dovute ad angiodisplasie. 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 responsabilità personale alla DDAVP. La DDAVP non è mai efficace nel Tipo 3 e tale trattamento risulta 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 risultano normali, ma può esservi storia di ripetuti sanguinamenti; tipico alla caduta del moncone ombelicale, frequenti le emorragie cerebrali; si tratta con lo specifico concentrato, sia di tipo plasmatico che ricombinante.

Piastrinopatie congenite: le più note, ma molto rare, 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 potenzialmente fatali.

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.19; di recente disponibile anche un concentrato di FVIII ricombinante di origine porcina) e sull'eradicazione dell'inibitore (terapia immunosoppressiva).

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 ad 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.
- Nel caso il paziente sia in grado di riferire ed è in trattamento (es. profilassi), con i concentrati di Fattore IX a lunga emivita, tipo IDELVION o APROLIX, è bene tenere in considerazione la data dell'ultima infusione e il dosaggio in quanto generalmente nelle prime 2/3 giornate post trattamento i buoni livelli di fattore garantiscono l'emostasi .
- E' 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 ematomi e va eventualmente riservata alla successiva fase terapeutica, previa consulenza di un Ortopedico esperto nel campo delle malattie emorragiche.
- Evitare la somministrazione di FANS.

E' 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;
- se il paziente è in profilassi con emicizumab (vedi paragrafo successivo);
- 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.

segue

Paziente in terapia non sostitutiva in PS

- Il paziente in trattamento con Emicizumab deve essere prontamente assistito.
- Il paziente dispone generalmente di una scheda informativa che riporta i contatti dello specialista del Centro Emofilia e le informazioni essenziali per la sua gestione in regime di emergenza/urgenza.
- Lo specialista del Centro Emofilia deve essere prontamente contattato per concordare la gestione del paziente, l'eventuale trattamento con concentrato di FVIII, terapie adiuvanti ed il successivo monitoraggio clinico e di laboratorio. In mancanza di una reperibilità istituzionale, far riferimento ai protocolli di gestione già in precedenza condivisi con il Centro Emofilia, fino alla possibilità di contatto effettivo.
- Possono essere utilizzati, in caso di trattamento sostitutivo con FVIII, tutti i concentrati disponibili, sia ad Emivita standard (SHL) che ad Emivita prolungata (EHL).
- In caso di traumi minori ed emorragie lievi è possibile considerare un accurato monitoraggio della sintomatologia, soprassedendo al trattamento con concentrato di FVIII e attuando, ove indicato, terapia con antifibrinolitici e misure di emostasi locale.
- Pazienti con traumi maggiori, emorragie gravi o a rischio di vita o di esiti invalidanti devono essere prontamente trattati con dosi di concentrato di FVIII simili a quelle generalmente raccomandate nel paziente con emofilia A grave per la tipologia e sede dell'evento (Tabella) ed essere valutati, nel più breve tempo possibile, dallo specialista del Centro Emofilia.
- Procedure invasive o chirurgiche minori possono essere gestite, previa indicazione dello specialista del Centro Emofilia, senza trattamento preliminare con concentrato di FVIII o utilizzando acido tranexamico; per procedure invasive a maggior rischio emorragico e chirurgia maggiore deve essere somministrata una dose pre-operatoria di concentrato di FVIII, in relazione alla sede e rischio emorragico correlato allo specifico intervento. Dosi e tempi di ulteriori somministrazioni andranno definite in relazione all'andamento clinico e al monitoraggio di laboratorio dei livelli di FVIII.

Tabella - Dosi per la prima infusione di concentrato di FVIII per il trattamento delle emorragie e per la profilassi del sanguinamento chirurgico in pazienti con emofilia A grave.

CONDIZIONE CLINICA	DOSE FVIII** (UI/Kg)
Emartro o ematoma di lieve o media gravità	20 - 30
Ematoma muscolare grave (ileopsoas o muscoli profondi, compressione vascolo-nervosa)	40 - 50
Emorragia cerebrale/spinale Emorragia gastro-intestinale Emorragia del collo-faringe [^]	50 - 100
Emorragia renale	20 - 30
Trauma accidentale di media gravità	30 - 50
Trauma cranico	50 - 100
Chirurgia maggiore*	50 - 100
Chirurgia minore*	30 - 40

** applicabili sia a concentrati di FVIII ad emivita standard che ad emivita prolungata.

[^] Emorragie con rischio di compressione delle vie aeree.

* Dose da somministrare prima dell'intervento.

trattamento

- La scelta del farmaco, la dose e la durata del trattamento sono legate a diverse variabili:
 - tipo e gravità 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 si 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:

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

Vedi riferimenti a pag. 20

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 rFVIIa (Novoseven)	40 UI/Kg 20-30 mcg/Kg
Difetto di FX ($< 20\%$) (* ^)	Complesso protrombinico	30 UI/Kg
Difetto di FII ($< 30\%$) (*)	Concentrato di FXIII	20 UI/Kg
Difetto di FXIII ($< 10\%$) (* ^)	Plasma fresco congelato	15-20 mL/Kg
Difetto di FXI ($< 20\%$) (* ^ §)		
Difetto di FV ($< 20\%$) (*)		
Ipfibrinogenemia (< 50 mg/dL) (* ^)	Plasma fresco congelato	15-20 mL/Kg +
Difetto FV + FVIII	+ concentrato di FVIII	30 UI/Kg
(FV $< 20\%$ e FVIII $< 40\%$) (*)	Acido Tranexamico	15-25 mg/Kg
	+ misure locali	ogni 6-8h
	DDAVP	0,3 mcg/Kg (#)
Piastrinopatia	Trasfusione di PLT	1 U da aferesi o 6/8 U da donatore
	rFVIIa	90 mcg/Kg se paz. alloimmun/ refrattario a trasfusione PLT

Vedi riferimenti a pag. 20

emorragie e traumi gravi

• Emorragia grave (gastroenterica, retroperitoneale compreso ileo-psoas, emoftoe, emo- torace, 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 rFVIIa (Novoseven)	40 UI/Kg 30-40 mcg/Kg
Difetto di FX ($< 20\%$) (* ^)	Complesso protrombinico	30 UI/Kg
Difetto di FII ($< 30\%$) (*)	Concentrato di FXIII	20 UI/Kg
Difetto di FXIII ($< 10\%$) (* ^)	Plasma fresco congelato	15-20 mL/Kg
Difetto di FXI ($< 20\%$) (* ^ §)		
Difetto di FV ($< 20\%$) (*)		
Ipfibrinogenemia (< 50 mg/dL) (* ^)	Plasma fresco congelato	15-20 mL/
Difetto FV + FVIII	+ concentrato di FVIII	Kg +
(FV $< 20\%$ e FVIII $< 40\%$) (*)		60 UI/Kg
Piastrinopatie	Trasfusione di PLT	1U da aferesi o 6/8U da donatore random
	rFVIIa	90 mcg/Kg se paz. alloimmun/ refrattario a trasfusione PLT

Vedi riferimenti a pag. 20

emofilici con inibitore o emofilia acquisita

Per la terapia occorre valutare il titolo attuale di inibitore anti-FVIII:

-se <5UB in pazienti lowresponder: 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 bypassanti" (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 pazienti **high responder con titolo attuale <5 UB in caso di emorragia grave** si può considerare l'uso dei concentrati di FVIII per sfruttare l'efficacia emostatica fino all'evidenza di risposta anamnestica (in genere a distanza di 5-7 giorni)

- Analoghe indicazioni possono essere seguite in soggetti con **emofilia A acquisita**, per i quali si può considerare anche l'utilizzo del rpFVIII (fattore VIII porcino ricombinante, 100-200 UI/Kg), nel caso sia possibile valutare l'attività inibitoria anti-FVIII porcino (possibile cross-reattività con l'inibitore anti-FVIII umano, in origine o sviluppo in corso di trattamento) e monitorare i livelli di FVIII ottenuti, in base ai quali definire tempi e dosi delle successive somministrazioni..

-In caso di **Emofilia B con inibitore** usare sempre i prodotti bypassanti (preferibile rFVIIa per la presenza di FIX nell'APCC) per il rischio di crisi anafilattiche a seguito della riesposizione a concentrati di FIX.

emofilia a con e senza inibitore in trattamento con emicizumab

Questo anticorpo monoclonale bispecifico mimetico del FVIII è utilizzato per la profilassi di routine con somministrazione sottocute ogni 1, 2 o 4 settimane, riducendo in maniera significativa il rischio di emorragie, in particolare spontanee.

E' fondamentale che il paziente in trattamento con emicizumab venga rapidamente riconosciuto mediante una scheda informativa o altro documento rilasciato dal Centro Emofilia. Ciò è importante per contattare prontamente lo specialista del Centro ma anche per il laboratorio, in quanto i test standard (APTT e FVIII dosato con metodo coagulativo) forniscono risultati falsamente normali.

In caso di emorragia acuta va somministrata una dose di rFVIIa non superiore a 90 mcg/Kg, ripetibile ogni 2-3 ore. L'uso dell'altro agente bypassante, APCC non è consigliato, alla luce di complicanze trombotiche ed episodi di microangiopatia trombotica verificatisi durante la sperimentazione del prodotto in alcuni pazienti che erano stati trattati con APCC a dosi superiori a 100 U/Kg per più di 24 ore; l'uso di APCC, pertanto, va considerato solo in caso di inefficacia del rFVIIa, su indicazione dello specialista del Centro Emofilia.

La risposta al trattamento va monitorata accuratamente, per valutare le dosi e gli intervalli di somministrazione del rFVIIa. E' consigliato monitoraggio di laboratorio per valutare segni di eccessiva attivazione della coagulazione o di microangiopatia trombotica (emocromo con conta piastrinica e ricerca schistociti, fibrinogeno, D-dimero, LDH, aptoglobina, funzione renale)

Riferimenti tabelle alle pagine 17, 18, 19.

(#)

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 ematoma 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, sono in commercio solo all'estero. E' 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.

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.

E' 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, quasi mai, 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, o in caso le piastrine non siano prontamente disponibili. La posologia è di 90 mcg/Kg. Le linee Guida Siset (Società Italiana Studio Emostasi e Trombosi), ne prevedono l'uso anche nelle altre piastrinopatie.

preparazione ad 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 cliniche 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, in particolare se il paziente non ha praticato terapia sostitutiva. Ove possibile, utilizzare gli inibitori della ciclossigenasi 2 (COX-2). 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.

- **ricombinanti a più lunga emivita:** proteine di fusione FVIII e FIX con Fc delle IgG (FVIII-Fc e FIX-Fc), proteina di fusione FIX con albumina (rIX-FP), FIX glicopeghilato. FVIII peghilati e glicopeghilato (aggiunta di Polietilenglicole -PEG- di differente peso molecolare).

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

- **prodotti di terapia non sostitutiva,** anticorpo monoclonale bispecifico mimetico del FVIII.

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 2-5 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 alla dose di 10 mg/Kg ogni 8 ore.

farmaci e centri emofilia in Italia



farmaci

FARMACO	PRINCIPIO ATTIVO	TIPO	DOSAGGIO CONFEZIONI	INDICAZIONI	NOTE
ADVATE Takeda	Octocog alfa (fattore VIII della coagulazione a catena intera)	ricombinante (prodotto in cellula CHO)	250 UI, 500 UI, 1000 UI, 1500 UI, 2000 UI, 3000 UI	Emofilia A	
ADYNOVI Takeda	Rurioctocog alfa pegol (octocog alfa peghilato)	ricombinante (prodotto in cellula CHO), EHL	250 UI, 500 UI, 1000 UI, 2000 UI	Emofilia A, sopra i 12 anni	
AFSTYLA CSL Behring	Lonocog alfa (Fattore VIII della coagulazione privo del dominio B e di alcuni aminoacidi dominio A2, a catena singola)	ricombinante (prodotto in cellula CHO)	250 UI, 500 UI, 1000 UI, 1500 UI, 2000 UI, 3000 UI	Emofilia A	
AIMAFIX Kedrion	Fattore IX della coagulazione	plasma-derivato	500 UI, 1000 UI	Emofilia B	
ALPHANATE Grifols	Fattore VIII+ fattore Von Willebrand	plasma-derivato	250 UI, 500 UI, 1000 UI, 1500 UI	Emofilia A, Malattia di von Willebrand	
ALPHANINE Grifols	Fattore IX della coagulazione	plasma-derivato	500 UI, 1000 UI, 1500 UI	Emofilia B	
ALPROLIX Sobi	Eftrenocog alfa (rFIX-Fc, proteina ricombinante di fusione fattore IX della coagulazione con frammento Fc delle immunoglobuline G1)	ricombinante (prodotto in cellula HEK), EHL	250 UI, 500 UI, 1000 UI, 2000 UI, 3000 UI	Emofilia B	
BENEFIX Pfizer	Nonacog alfa (fattore IX della coagulazione)	ricombinante (prodotto in cellula CHO)	250 UI, 500 UI, 1000 UI, 2000 UI, 3000 UI	Emofilia B	
BERIATE P CSL Behring	Fattore VIII della coagulazione	plasma-derivato	1000 UI	Emofilia A	
CLUVIAT CSL Behring	Fattore XIII della coagulazione	plasma-derivato	250 e 1250 UI	Deficit congenito FXIII	
CONFIDEX CSL Behring	Fattori II, VII, IX, X della coagulazione, Proteina C, Proteina S (complesso protrombinico, PCC, a 4 fattori)	plasma-derivato	500UI, 1000UI	Deficit congenito (in assenza di prodotti specifici) o acquisito dei fattori vitamina K dipendenti (FII, FVII, FIX, FX)	
ELOCTA Sobi	Efmorocog alfa (rFVIII-Fc, proteina ricombinante di fusione fattore VIII della coagulazione con frammento Fc delle immunoglobuline G1)	ricombinante (prodotto in cellula HEK), EHL	250 UI, 500 UI, 750 UI, 1000 UI, 1500 UI, 2000 UI, 3000 UI	Emofilia A	
EMOCLOT Kedrion	Fattore VIII della coagulazione	plasma-derivato	1000 UI	Emofilia A	
EMOSINT Kedrion	Desmopressina acetato triidrato	Farmaco di sintesi: analogo sintetico della vasopressina (ADH)	4 mcg, 20 mcg	Emofilia A lieve o moderata e malattia di von Willebrand	Nei pazienti responsivi. Uso descritto in letteratura anche per deficit di FXI e alcune piastrinopatie

note

EHL concentrato ad emivita prolungata
BHK prodotto in cellula renale di criceto neonato
CHO prodotto in cellula ovarica di criceto
HEK prodotto in cellula embrionale renale umana

Ove non specificato, per emofilia si intende la forma congenita. Alcuni prodotti plasmderivati di FVIII presentano indicazione specifica in scheda tecnica per i pazienti con inibitore con emofilia A acquisita, ma in letteratura è previsto il possibile uso di tutti i concentrati di FVIII. I prodotti contenenti FVIII e la desmopressina possono essere utilizzati anche in caso di deficit combinato di FV e FVIII.

farmaci

FARMACO	PRINCIPIO ATTIVO	TIPO	DOSAGGIO CONFEZIONI	INDICAZIONI	NOTE
ESPEROCT Novo Nordisk	Turoctocog alfa pegol (fattore VIII della coagulazione troncato del dominio B, glicopeghilato)	ricombinante (prodotto in cellula CHO), EHL	250 UI, 500 UI, 1000 UI, 2000 UI, 3000 UI	Emofilia A, sopra i 12 anni	
FANHDI Grifols	Fattore VIII+ fattore Von Willebrand	plasma-derivato	250 UI, 500 UI, 1000 UI, 1500 UI	Emofilia A, Malattia di von Willebrand	
FEIBA Takeda	Fattori II, IX, X della coagulazione attivati (complesso protrombinico attivato APCC)	plasma-derivato	1000 UI	Emofilia A con inibitore, emofilia A acquisita, Inibitore del FXI	
FIBRICLOTTE LFB, concessionario di vendita BioVIIIx	Fibrinogeno (fattore I della coagulazione)	plasma-derivato	1,5 g	Deficit congenito di fibrinogeno	
FIXNOVE Takeda - concessionario di vendita BioVIIIx	Fattore IX della coagulazione	plasma-derivato	1200 UI	Emofilia B	
HAEMATE P CSL Behring	Fattore VIII+fattore di Von Willebrand	plasma-derivato	500 UI, 1000 UI	Emofilia A, Malattia di von Willebrand	
HAEMOCOMPLETTAN P CSL Behring	Fibrinogeno (fattore I della coagulazione)	plasma-derivato	1 g, 2 g	Deficit congenito e acquisito di fibrinogeno	Disponibile per importazione diretta nominativa (autorizzata da AIFA su responsabilità del prescrittore)
HAEMOCTIN Biotest Pharma	Fattore VIII della coagulazione	plasma-derivato	250 UI, 500 UI, 1000 UI	Emofilia A	
HEMOLEVEN LFB	Fattore XI della coagulazione	plasma-derivato	1000 UI	Deficit congenito di fattore XI	Disponibile per importazione diretta (autorizzata da AIFA su responsabilità del prescrittore)
HEMLIBRA Roche	Emicizumab (anticorpo monoclonale bispecifico mimetico del fattore VIII)	ricombinante (prodotto in cellula CHO)	30 mg/ml, 1 ml; 150 mg/ml, 0,4 ml (60 mg); 150 mg/ml, 0,7 ml (105 mg); 150 mg/ml, 1 ml (150 mg)	Emofilia A congenita con inibitore ed emofilia A grave senza inibitore	Profilassi di Routine delle emorragie. Per i pazienti con inibitore, in caso di FVIII <=2% e inibitore ad alta risposta anamnestica ->5 BU (monitor. AIFA)
IDELVION CSL Behring	Albutrepenonacog alfa (rIX-FP, proteina ricombinante di fusione fattore IX della coagulazione con albumina)	ricombinante (prodotto in cellula CHO), EHL	250 UI, 500 UI, 1000 UI, 2000 UI	Emofilia B	
IXED Kedrion	Fattore IX della coagulazione	plasma-derivato	200, 500, 1000 UI	Emofilia B	
JIVI Bayer	Damoctocog alfa pegol (fattore VIII della coagulazione delecto del dominio B peghilato)	ricombinante (prodotto in cellula BHK), EHL	500 UI, 1000 UI, 1500 UI, 2000 UI, 3000 UI	Emofilia A, sopra i 12 anni	
KEDCOM Kedrion	Fattore II, IX e X della coagulazione (complesso protrombinico, PCC)	plasma-derivato	500 UI	Deficit congenito (in assenza di prodotto specifico) acquisito dei Fattori II, IX, X	

note

EHL concentrato ad emivita prolungata
BHK prodotto in cellula renale di criceto neonato
CHO prodotto in cellula ovarica di criceto
HEK prodotto in cellula embrionale renale umana

Ove non specificato, per emofilia si intende la forma congenita. Alcuni prodotti plasmdaderivati di FVIII presentano indicazione specifica in scheda tecnica per i pazienti con inibitore con emofilia A acquisita, ma in letteratura è previsto il possibile uso di tutti i concentrati di FVIII. I prodotti contenenti FVIII e la desmopressina possono essere utilizzati anche in caso di deficit combinato di FV e FVIII.

farmaci

FARMACO	PRINCIPIO ATTIVO	TIPO	DOSAGGIO CONFEZIONI	INDICAZIONI	NOTE
KLOTT Kedrion	Fattore VIII della coagulazione	plasma-derivato	500 UI, 1000 UI	Emofilia A	
KOVALTRY Bayer	Octocog alfa (fattore VIII della coagulazione a catena intera)	ricombinante (prodotto in cellula BHK)	250 UI, 500 UI, 1000 UI, 2000 UI, 3000 UI	Emofilia A	
MINIRIN Ferring	Desmopressina acetato idrato	Farmaco di sintesi: analogo sintetico della vasopressina (ADH)	4 mcg	Emofilia A lieve o moderata e malattia di von Willebrand.	Nei pazienti responsivi. Uso descritto in letteratura anche per deficit di FXI e alcune piastrinopatie
MONONINE CSL Behring	Fattore IX della coagulazione	plasma-derivato	500 UI, 1000 UI	Emofilia B	
NOVOEIGHT NovoNordisk	Turoctocog alfa (fattore VIII della coagulazione) B troncato	ricombinante (prodotto in cellula CHO)	250 UI, 500 UI, 1000 UI, 1500 UI, 2000 UI, 3000 UI	Emofilia A	
NOVOSEVEN NovoNordisk	Eptacog alfa (fattore VII attivato della coagulazione)	ricombinante (prodotto in cellula BHK)	1 mg, 2 mg, 5 mg, 8 mg	Emofilia A e B con inibitore. Emofilia A e B acquisita. Deficit congenito di FVII. Tromboastenia di Glanzmann	
NOVOTHIRTEEN NovoNordisk	Catridecacog (subunità A fattore XIII della coagulazione)	ricombinante (prodotto in cellule di lievito)	2500 UI	Deficit congenito della subunità A del FXIII	Profilassi a lungo termine delle emorragie
NUWIQ Octapharma, concessionario di vendita Kedrion	Simoctocog alfa (fattore VIII della coagulazione B delecto)	ricombinante (prodotto in cellula HEK)	250 UI, 500 UI, 1000 UI, 2000 UI, 3000 UI, 4000 UI	Emofilia A	
OBIZUR Takeda	Susoctocog alfa (fattore VIII porcino delecto del dominio B)	ricombinante (prodotto in cellula BHK)	500 UI	Emofilia A acquisita	
OCTANATE Octapharma	Fattore VIII della coagulazione	plasma-derivato	250 UI, 500 UI, 1000 UI	Emofilia A	
OCTAPLAS Octapharma	Proteine plasmatiche umane	plasma-derivato	sacca da 200 ml	Deficit di singolo fattore della coagulazione (in mancanza di concentrato specifico). Deficit multipli di fattori della coagulazione. Emorragia grave (in assenza di diagnosi certa di carenza di fattore)	
PLASMASAFE Kedrion	Proteine plasmatiche umane	plasma-derivato	sacca da 200 ml	Deficit di singolo fattore della coagulazione (in mancanza di concentrato specifico). Deficit multipli di fattori della coagulazione. Emorragia grave (in assenza di diagnosi certa di carenza di fattore)	
PRONATIV Octapharma	Fattori II, VII, IX, X della coagulazione, Proteina C, Proteina S (complesso protrombinico, PCC, a 4 fattori)	plasma-derivato	500UI	Deficit congenito (in assenza di prodotti specifici) o acquisito dei fattori vitamina K dipendenti (FII, FVII, FIX, FX)	
PROTROMPLEX TIM 3 Takeda	Fattori II, IX, X della coagulazione (complesso protrombinico, PCC, a 3 fattori)	plasma-derivato	600 UI	Deficit congenito (in assenza di prodotti specifici) o acquisito dei fattori II, IX, X della coagulazione	

note

*EHL concentrato ad emivita prolungata
BHK prodotto in cellula renale di criceto neonato
CHO prodotto in cellula ovarica di criceto
HEK prodotto in cellula embrionale renale umana*

Ove non specificato, per emofilia si intende la forma congenita. Alcuni prodotti plasmderivati di FVIII presentano indicazione specifica in scheda tecnica per i pazienti con inibitore con emofilia A acquisita, ma in letteratura è previsto il possibile uso di tutti i concentrati di FVIII. I prodotti contenenti FVIII e la desmopressina possono essere utilizzati anche in caso di deficit combinato di FV e FVIII.

farmaci

FARMACO	PRINCIPIO ATTIVO	TIPO	DOSAGGIO CONFEZIONI	INDICAZIONI	NOTE
PROVERTIN-UM TIM 3 Takeda, concessionario di vendita BioVIIIx	Fattore VII della coagulazione	plasma-derivato	600 UI	Deficit congenito o acquisito di FVII della coagulazione	
RECOMBIMATE Takeda, concessionario di vendita BioVIIIx	Octocog alfa (fattore VIII della coagulazione a catena intera)	ricombinante, I generazione* (prodotto in cellula CHO)	250, 500, 1000 UI	Emofilia A	
REFACTO AF Pfizer	Morococog alfa (fattore VIII della coagulazione) B delecto	ricombinante (prodotto in cellula CHO)	250 UI, 500 UI, 1000 UI, 2000 UI, 3000 UI siringa preriempita	Emofilia A	
REFIXIA Novo Nordisk	Nonacog beta pegol (fattore IX della coagulazione glicopeghilato)	ricombinante (prodotto in cellula CHO), EHL	500 UI, 1000 UI, 2000 UI	Emofilia B, sopra i 12 anni	In corso approvazione in fascia A, attualmente autorizzato in fascia C
RIASTAP CSL Behring	Fibrinogeno umano	plasma-derivato	1 g	Deficit congenito di fibrinogeno	
RIXUBIS Takeda	Nonacog gamma (fattore IX della coagulazione)	ricombinante (prodotto in cellula CHO)	250 UI, 500 UI, 1000 UI, 2000 UI, 3000 UI	Emofilia B	
TALATE Takeda, concessionario di vendita BioVIIIx	Fattore VIII della coagulazione	plasma-derivato	1000 UI	Emofilia A	
TISSUCOL Takeda	Colla di fibrina (fibrinogeno, fibronectina, FXIII, plasminogeno, aprotinina, trombina)	plasma-derivato	0,5 ml, 1 ml, 2 ml, 5 ml	Tutte le malattie emorragiche congenite	
TRANEX Malesci	Acido tranexamico	Farmaco di sintesi	250 mg, 500 mg	Tutte le malattie emorragiche congenite	
UGUROL Rottapharm	Acido tranexamico	Farmaco di sintesi	250 mg, 500 mg	Tutte le malattie emorragiche congenite	
UMAN COMPLEX Kedrion	Fattori II, IX, X della coagulazione (complesso protrombinico, PCC, a 3 fattori)	plasma-derivato	500 UI	Deficit congenito (in assenza di prodotto specifico) o acquisito dei Fattori II, IX, X	
WILATE Octapharma	Fattore VIII+fattore von Willebrand	plasma-derivato	1000 UI	Emofilia A, Malattia di von Willebrand	
WILFACTIN LFB - concessionario di vendita Kedrion	Fattore von Willebrand	plasma-derivato	1000 UI	Malattia di von Willebrand	In caso di chirurgia in urgenza/emergenza, va associato un concentrato di FVIII

note

EHL concentrato ad emivita prolungata
BHK prodotto in cellula renale di criceto neonato
CHO prodotto in cellula ovarica di criceto
HEK prodotto in cellula embrionale renale umana

*albumina umana in coltura e come stabilizzante

Ove non specificato, per emofilia si intende la forma congenita. Alcuni prodotti plasmderivati di FVIII presentano indicazione specifica in scheda tecnica per i pazienti con inibitore con emofilia A acquisita, ma in letteratura è previsto il possibile uso di tutti i concentrati di FVIII. I prodotti contenenti FVIII e la desmopressina possono essere utilizzati anche in caso di deficit combinato di FV e FVIII.

centri emofilia in Italia

Piemonte

Torino

Centro di Riferimento Regionale per le Malattie Trombotiche ed Emorragiche dell'adulto S.C.Ematologia
AOU Città della Scienza e della Salute di Torino

Via Genova 3, 10126 Torino
tel 0116335329 - 6685
Segreteria 0116334793 - 3387247738
Centralino ospedale 0116331633
fax 0116963737 - 0116336864

Dr. Alessandra Borchiellini
Dr. Federica Valeri
Sig. Stefania Arminio

emofiliaciadulti@acep-piemonte.it

Torino

Centro di Riferimento Regionale per le Malattie Emorragiche e Trombotiche Ereditarie - S.S.D. Medicina Trasfusionale Materno-infantile Traumatologica Ospedale Infantile Regina Margherita

Piazza Polonia 94, 10126 Torino
tel 0113135621 - 0113135828 - 0113135305
Urgenze 0113131628
fax 0113135589

Dr. Berardino Pollio
Dr. Irene Ricca

bpollio@cittadellasalute.to.it
iricca@cittadellasalute.to.it

Alessandria

P.O. Gardella
Azienda Ospedaliera "SS. Antonio e Biagio"
Dipartimento di Medicina Interna
SSD Centro Emostasi e Trombosi

Via Don Gasparolo 4, 15121 Alessandria
Ambulatorio 0131206091 - 6092
Segreteria 0131206230
Infermeria 0131206093
Segreteria Protocolli Clinici 0131206613
fax 0131207911

Dr. Roberto Santi
Dr. Patrizia Sciancalepore
Dr. Laura Contino (Resp. Scientifico)
Monica Amelotti (Infermiera)
Lucrezia Panzarella (Infermiera)
Patrizia Patrucco (Infermiera)

centroemostasitrombosi@ospedale.al.it
rsanti@ospedale.al.it
sc_patrizia@libero.it
lcontino@ospedale.al.it

Ivrea

S.C. Servizio Trasfusionale
SIMT ASL TO4
Ospedali Riuniti del Canavese

Piazza della Credenza 2, 10015 Ivrea (TO)
tel 0125414289 - 302
Centralino 01254141
fax 0125641154

Dr. Grazia Delios (Referente)
Dr. Gabriele Aitoro

gdelios@aslto4.piemonte.it
gaitoro@aslto4.piemonte.it

Liguria

Genova

UOSD Emostasi e Trombosi
Centro di Riferimento Regionale per le Malattie Emorragiche e l'individuazione del Rischio Trombotico Ereditario
IRCCS Giannina Gaslini

Largo G. Gaslini 5, 16147 Genova
tel 01056362551 - 2286
Emergenze 3358745431 - 3358745432
fax 01056362421

Dr. Angelo Claudio Molinari (Responsabile)
Dr. Laura Banov
Dr. Marta Bertamino
Dr. Johanna Svahn

emofiliaetrombosi@gaslini.org

Lombardia

Milano

Centro Emofilia e Trombosi
"Angelo Bianchi Bonomi"
U.O.C. Medicina Generale
Emostasi e Trombosi
Fondazione IRCCS Ca' Granda
Ospedale Maggiore Policlinico

Via Pace 9, 20122 Milano
tel 0255035308 - 4682 - 5356
fax 0255034439

segreteria
Prof. Flora Peyvandi (Direttore)
Dr. Eugenia Biguzzi
Dr. Simona Siboni
Dr. Roberta Gualtierotti
Dr. Sara Acudi
Dr. Alessandro Ciavarella

segreteria.ambulatorioemofilia@policlinico.mi.it
flora.peyvandi@policlinico.mi.it

centri emofilia in Italia

Lombardia

Milano

Struttura Complessa di Ematologia
Struttura Semplice di Emostasi
ASST Grande Ospedale Metropolitano
Niguarda

Piazza Ospedale Maggiore 3, 20162 Milano
tel 0264442451 - 3776 - 3777
fax 0264443948

Dr. Maria Teresa Caimi
Dr. Giovanni Mostarda

emostasi@ospedaleniguarda.it

Milano

Centro Emostasi e Trombosi
Struttura Complessa di Ematologia e
Medicina TrASFusionale (EMT)
Ospedale Luigi Sacco
ASST Fatebenefratelli Sacco

Via GB Grassi 74, 20154 Milano
tel 0250319895 - 02 39042365
Segreteria 393 4676633
fax 0250319897

Dr. Augusto B. Federici
(Direttore SC)

augusto.federici@unimi.it

Bergamo

U.O.C. Servizio di Immunoematologia
e Medicina TrASFusionale
Centro Emofilia e Coagulopatie Congenite
ASST Papa Giovanni XXIII

Piazza OMS 1, 24127 Bergamo
0352675057 (segreteria lun-ven 9.00-15.00)
0352678192
fax 0352674832

Prof. Anna Falanga (Direttore)
Dr. Chiara Ambaglio
Dr. Luca Barcella
Dr. Teresa Lerede
Dr. Anna Maggioni
Dr. Marina Marchetti (resp. del laboratorio
diagnostica malattie emorragiche e trombotiche)

cambaglio@asst-pg23.it

Brescia

U.O. Oncoematologia Pediatrica
Presidio Ospedale dei Bambini
ASST Spedali Civili

Piazzale Spedali Civili 1, 25100 Brescia
tel 0303996288 (DH)
Urgenze 0303995711 (Reparto Oncoematologia)
fax 0303996005

Dr. Fulvio Porta (Direttore U.O.)
Dr. Lucia Notarangelo (Referente)
Dr. Elisa Bertoni
Dr. Chiara Gorio

luciadora.notarangelo@asst-spedalivicivili.it
eli.bertoni.1980@gmail.com
chiaragorio@yahoo.it

Cremona

Centro Emostasi e Trombosi Ospedale
di Cremona,
ASST Cremona

Viale Concordia 1, 26100 Cremona
tel 0372405666 - 663
Centralino ospedale 0372405111 - 0372405457
fax 0372405457

Dr. Sophie Testa
Dr. Oriana Paoletti
Dr. Rossella Morandini

centro.trombosi@ospedale.cremona.it
s.testa@ospedale.cremona.it

Mantova

Centro di Riferimento Regionale per la
Diagnosi, Cura e Studio delle Malattie
Emorragiche Ereditarie
ASST Carlo Poma

Strada Lago Paiolo 10, 46100 Mantova
tel 0376201234
fax 0376220144

Dr. Massimo Franchini (Direttore)
Dr. Carlo Bonfanti

massimo.franchini@asst-mantova.it

Pavia

Centro per l'Emofilia e Coagulopatie
Congenite Medicina Generale 2
Fondazione IRCCS
Policlinico San Matteo

Piazzale Golgi 2, 27100 Pavia
tel 0382502174

Dr. Mariaconcetta Russo
Dr. Paola Stefania Preti

p.preti@smatteo.pv.it

centri emofilia in Italia

Lombardia

Rozzano

U.O.C. Centro Trombosi e Malattie Emorragiche
IRCCS Humanitas Research Hospital

Via Manzoni 56, 20089 Rozzano (MI)
tel 0282244656 - 4651 - 5981 - 4602
Urgenze 0282241
fax 0282244691

Dr. Corrado Lodigiani (Responsabile)
Dr. Paola Ferrazzi
Dr. Luca Librè
Dr. Maria Elisa Mancuso
Dr. Veronica Pacetti
Dr. Clara Sacco

corrado.lodigiani@humanitas.it
paola.ferrazzi@humanitas.it
luca.libre@humanitas.it
mariaelisa.mancuso@humanitas.it
veronica.pacetti@humanitas.it
sacco.clara@humanitas.it

Trentino Alto Adige

Trento

Servizio di Immunoematologia e Trasfusione
Ospedale S. Chiara

Largo Medaglie d'Oro 9, 38122 Trento
tel 0461903204
Urgenze/Emergenze 0461903111
(Centralino Ospedale S. Chiara)
fax 0461902125

Dr. Attilio Fabio Cristallo (Direttore)
Dr. Paola Agostini
Dr. Grazia Gosetti

trento.trasfusionale@apss.tn.it

Friuli Venezia Giulia

Udine

SOS Malattie Emorragiche e Trombotiche
Dipartimento di Area Vasta di Medicina
Trasfusionale - Azienda Sanitaria Universitaria
Integrata di Udine - Presidio Ospedaliero
Universitario "S. Maria della Misericordia"

Piazzale S. Maria della Misericordia, 15
33100 Udine
Ambulatorio 0432554488
fax 0432552342

Dr. Giovanni Barillari
Dr. Antonella Bertone
Dr. Elena Mosanghini
Dr. Alessandra Poz
Dr. Ugo Venturelli

giovanni.barillari@asuiud.sanita.fvg.it

Veneto

Castelfranco Veneto (TV)

Centro Emofilia - U.O.C. Ematologia
Ospedale S. Giacomo Apostolo
Azienda ULSS 2 Marca Trevigiana

Via dei Carpani 16Z, 31033 Castelfranco Veneto
tel 0423732346 (anche urgenze)
fax 0423732337

Dr. Roberto Sartori (Direttore FF)
Dr. Paolo Radossi (Responsabile)

roberto.sartori@aulss2.veneto.it
paolo.radossi@aulss2.veneto.it

Padova

Centro Regionale multidisciplinare per la
prevenzione, profilassi e trattamento
avanzato dell'artropatia emofilica-Centro
Emofilia - AOU di Padova

Via Giustiniani 2, 35129 Padova
tel 0498212665
fax 0498218731

Dr. Ezio Zanon (Responsabile)

centro.emofilia@aopd.veneto.it

Verona

Centro Emofilia
U.O.C. Medicina Trasfusionale
Ospedale Borgo Roma
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata

P.le L.A. Scuro 10, 37134 Verona
tel 0458124321 - 4324
Urgenze 0458124305
fax 0458124626

Dr. Giorgio Gandini (Direttore)
Dr. Anna Chiara Giuffrida (Responsabile)
Dr. Sabrina Genesini

giorgio.gandini@aovr.veneto.it
annachiara.giuffrida@aovr.veneto.it
sabrina.genesini@aovr.veneto.it

Verona

Oncoematologia Pediatrica Ospedale
Donna Bambino Azienda Ospedaliera
Universitaria Integrata

Piazzale Aristide Stefani 1, 37126 Verona
Reperto 0458127803 - 7816
Ambulatorio 0458127812 - 7813
Urgenze 0458127893 (ore 20.00 - 8.00)
fax 0458127887 - 7830

Dr. Simone Cesaro (Direttore)
Dr. Elisa Bonetti
Dr. Rita Balter

oncoematologia.ped@aovr.veneto.it
simone.cesaro@aovr.veneto.it
elisa.bonetti2@aovr.veneto.it

centri emofilia in Italia

Veneto

Vicenza

Centro Malattie Emorragiche e Trombotiche
Divisione di Ematologia
ULSS 8 Berica

Via Rodolfi, 36100 Vicenza
tel 0444753679
Urgenze 0444753607
fax 0444753922

Dr. Alberto Tosetto
Dr. Ilaria Nichele
Dr. Giuseppe Carli
Dr. Omar Perbellini (Resp. Laboratorio)

cmet@aulss8.veneto.it

Emilia Romagna

Parma

S.S.D. Centro Hub Emofilia e Malattie
Emorragiche Congenite
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

Via Gramsci 14, 43126 Parma
tel 0521703971 - 3487
Notturni e festivi 3357435730
fax 0521704332

Dr. Annarita Tagliaferri (Responsabile)
Dr. Antonio Coppola
Dr. Gabriele Quintavalle
Dr. Gianna Franca Rivolta
Dr. Federica Riccardi (Biologo molecolare)
CS Antonella Besagni
IP Roberta Bedini

centroemofilia@ao.pr.it

Bologna

SSD Malattie Emorragiche Congenite
Policlinico di S. Orsola - Malpighi

Via Albertoni 15, 40138 Bologna
tel 0512142355 - 0512142694
Urgenze cliniche 3357576697
fax 0512142376

Dr. Lelia Valdrè
Dr. Lydia Piscitelli
IP Chiara Manzi

centromec@aosp.bo.it

Cesena

Centro Emofilia - U.O.C. Medicina
Trasfusionale
Dipartimento Patologia Clinica
Ospedale M. Bufalini

Viale Ghirotti 286, 47023 Cesena (FC)
tel 0547352927 - 352920
Notturni e festivi 0547352111
fax 0547300186

Dr. Roberto Biguzzi (Direttore f.f.)
Dr. Chiara Biasoli (Resp. Centro Emofilia)
Dr. Simona Bulgarelli
Dr. Paola Pedrazzi

sit.ce@auslromagna.it

chiara.biasoli@auslromagna.it

Umbria

Perugia

Centro Emofilia
S.C. Medicina Vascolare e d'Urgenza
Ospedale S. Maria della Misericordia

Piazzale Menghini1, 06132 Perugia
tel 0755782257 - 2262
Mobile di riferimento 3492370414 - 3331044116
Notturni e festivi 0755782311 - 2765
fax 0755784106

Prof. Paolo Gresele
Dr. Emanuela Marchesini

paolo.gresele@unipg.it
emanuela.marchesini@ospedale.perugia.it

Marche

Macerata

Centro di Riferimento Regionale per la
Diagnosi e Cura delle Malattie Emorragiche
Congenite e Trombofilia,
U.O. Medicina Trasfusionale
Ospedale di Macerata

Via S. Lucia 2, 62100 Macerata
tel 07332572331
Notturni e festivi 07332571 (centralino)
07332572232
fax 0733233470

Dr. Giovanni Ribichini (Direttore)
Dr. Isabella Cantori (Referente)
Dr. Silvia Cicconi
Dr. Elena Inglese
IP Antonella Sassano

zt9sit@sanita.marche.it
isabella.cantori@sanita.marche.it

centri emofilia in Italia

Toscana

Arezzo

U.O.S. Ematologia
Ospedale San Donato

Via Pietro Nenni 20, 52100 Arezzo
Day Hospital 0575255399
Reparto 0575254556 - 3395465166
fax 0575255398

Dr. Ubaldo Occhini (Responsabile UO)
Dr. Alessandra Caremani

alessandra.caremani@usl8.toscana.it

Firenze

SODc Malattie Emorragiche e della
Coagulazione, Azienda Ospedaliero
Universitaria Careggi

Largo G.A. Brambilla 3, Palazzina 14 b - I piano
50134 Firenze
tel 0557947587
fax 0557947794

Dr. Giancarlo Castaman (Direttore)
Dr. Silvia Linari
Dr. Francesco Demartis
Dr. Lisa Pieri
Dr. Rajmonda Fjerza
CS Angelica Dionisi

giancarlo.castaman@unifi.it
linaris@aou-careggi.toscana.it
demartisf@aou-careggi.toscana.it
pierili@aou-careggi.toscana.it
pfjerzar@aou-careggi.toscana.it

Abruzzo

Chieti

UOC Servizio di Medicina TrASFusionale
Aziendale ASL 2 Abruzzo
Policlinico Santissima Annunziata

Via dei Vestini, 66100 Chieti
Direzione 0871358264
Medicheria 0871358249
Segreteria 0871358201
fax 0871358201

Dr. Patrizia Di Gregorio (Direttore)
Dr. Raniero Malizia
Dr. Fabrizio Paolini
Dr. Marialuisa Di Cocco
Dr. Sandra Verna

patrizia.digregorio@asl2abruzzo.it

Pescara

Centro Emofilia e Malattie Rare del Sangue
Dipartimento di Ematologia, Medicina
TrASFusionale e Biotecnologie
Ospedale Spirito Santo

Via Fonte Romana 8, 65124 Pescara
Direzione 0854252501
In orari di chiusura 085425518 - 0854252726
Studio medico 085452871
fax 0854252957

Dr. Patrizia Accorsi (Direttore Dip.
Oncoematologico)
Dr. Giovanna Summa
Dr. Paola Ranalli

patrizia.accorsi@ausl.pe.it
ematologia.emostasi@ausl.pe.it

Molise

Termoli (CB)

Centro Emofilia
U.O. Medicina TrASFusionale
Ospedale San Timoteo

Viale San Francesco 1, 73025 Termoli
tel 08757159215 - 238 - 201
Urgenze 08757159216
fax 08757159201 - 217

Dr. Pasquale Marino (Direttore FF)
Dr. Eva D'Attilio (Referente)
Dr. Antonella Defilippis
Dr. Marianna De Cinque

trasfusionale.termoli@asrem.org
eva.dattilio@libero.it

Lazio

Roma

Servizio Emostasi e Trombosi – Centro di
Riferimento e Coordinamento Regionale per
le Malattie Emorragiche Congenite
Ematologia Università Sapienza
Policlinico Umberto I

Via Benevento 6, 00161 Roma
Centralino 06857951
Direzione 0649974778
Ambulatori 0649974411 - 412 - 410
Pronto Soccorso ematologico H24
tel 0649974704 - 703
fax 0644241984

Dr. Cristina Santoro
Dr. Erminia Baldacci
Dr. Antonietta Ferretti
Dr. Antonio Chistolini

santoro@bce.uniroma1.it
ermi.b@virgilio.it
ferretti@bce.uniroma1.it
chistolini@bce.uniroma1.it

centri emofilia in Italia

Lazio

Roma

Servizio Malattie Emorragiche e Trombotiche
Polo di Scienze Oncologiche ed Ematologiche
Area di Ematologia - Fondazione Policlinico
Universitario "Agostino Gemelli"

Largo A. Gemelli 8, 00168 Roma
tel 0630154438 - 0630156329
Urgenze 3394820893
fax 0630155915

Prof. Raimondo De Cristofaro (Direttore)
Dr. Maria Basso
Dr. Erica De Candia
Dr. Leonardo Di Gennaro

raimondo.decristofaro@unicatt.it
segrsmet@policlinicogemelli.it

Roma

Centro di Riferimento Emostasi e Trombosi
Dipartimento di Ematologia, Oncologia e
Medicina TrASFusionale
IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

Piazza S. Onofrio 4, 00165 Roma
tel 06685994072
Urgenze 3385390846 - 0668592125
Segreteria 0668592129 - 2178
fax 0668592292

Dr. Matteo Luciani (Responsabile Centro)
Dr. Michela Massoud
Dr. Jolanda Pianese

psp.ematologia@opbg.net
matteo.luciani@opbg.net
michela.massoud@opbg.net

Campania

Napoli

Centro di Coordinamento Regionale per le
Emocoagulopatie
Medicina Interna, Malattie Emorragiche e
Trombotiche
AOU Federico II

Via S. Pansini, 5, 80131 Napoli
Direzione 0817462060
Ambulatorio 0817462161 - 0817462317
fax 0817462060

Prof. Giovanni Di Minno (Direttore)
Dr. Anna Maria Cerbone
Dr. Ernesto Cimino
Dr. Paolo Conca
Dr. Antonella Tufano

diminno@unina.it

Napoli

Centro Emofilia e Trombosi
Centro di Riferimento Regionale per le
Emocoagulopatie - U.O.C. Ematologia
Ospedale S.M. di Loreto Nuovo
ASL Napoli 1 Centro

Via Amerigo Vespucci n.15, 80142 Napoli
Direzione 0812542765
Medici di riferimento 0812542786
DH 0812542767
Emergenze 0812542730 - 0812542786

Dr. Angiola Rocino (Responsabile)
Dr. Paola Della Cioppa
Dr. Maria Rosaria Esposito
Dr. Salvatore Improta
Dr. Lucia Liguori
Dr. Anna Lucania
Dr. Maria Maddalena Spiezia
Dr. Maria Rosaria Villa

angiola.rocino@aslnapoli1centro.it
anrocino@gmail.com

Napoli

Centro di Riferimento Regionale per le
Emocoagulopatie
AORN Santobono Pausilipon

Via Posillipo 226, 80122 Napoli
tel 0812205515
Laboratorio 0812205414
fax 0812205381

Dr. Michele Schiavulli
Dr. Maria Luisa Tramontano
Dr. Gennaro Tesone (Laboratorio)

m.schiavulli@santobonopausilipon.it
m.tramontano1@santobonopausilipon.it
g.tesone@i@santobonopausilipon.it

Vallo della Lucania (SA)

Centro di Riferimento Regionale per le
Coagulopatie
Ospedale San Luca

Via F. Cammarota
84078 Vallo della Lucania (SA)
tel 0974711923 - 3332219939 - 3474366127
fax 0828674416

Dr. Giulio Feola
Dr. Simona Pezzella (Osp. Battipaglia)

giulio_feola@yahoo.it
simopezz@yahoo.it

Puglia

Bari

S.S.D. Centro Emofilia e Trombosi
Ospedale Policlinico

Piazza Giulio Cesare 11, 70124 Bari
Direzione 0805594028
Ambulatori 0805592002 - 0805592928
fax 0805593113

Dr. Giuseppe Malcangi (Direttore)
Dr. Renato Marino
Dr. Valeria Iandolo

giuseppe.malcangi@policlinico.ba.it
renato.marino@policlinico.ba.it

centri emofilia in Italia

Puglia

Bari

Centro Emofilia Pediatrico -U.O.C. Pediatria Generale e Specialistica "B. Trambusti"
Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

Via Amendola 207, 70126 Bari
Direzione 0805592934
Reperto 0805592286
Ambulatorio 0805592950
fax 0805592287

Prof. Paola Giordano (Direttore)
Dr. Giuseppe Lassandro

paola.giordano@uniba.it
giuseppelassandro@live.com

Foggia

U.O.C. Genetica Medica
Ospedali Riuniti
AOU Foggia

Viale Luigi Pinto, 71122 Foggia (FG)
tel 0881733842
fax 0881736243

Prof. Maurizio Margaglione

maurizio.margaglione@unifg.it

Scorrano (LE)

Centro Emofilia
U.O. Medicina Interna
Ospedale Veris Delli Ponti

Via G. Veris Delli Ponti, 73025 Scorrano (LE)
tel 0836420677 - 0836420452 - 0836420434
fax 0836420677

Dr. Antonella Coluccia

antonellacoluccia40@gmail.com

Taranto

U.O.S. di Coagulazione ed Emostasi
U.O.C. Immunoematologia e Medicina
Trasfusionale P.O "S.S. Annunziata"

Via Bruno Francesco 1, 74100 Taranto
tel 0994585272 - 0994585871

Dr. Vincenzo Speciale
(Responsabile)

vincenzo.speciale@asl.taranto.it

Calabria

Catanzaro

Struttura Dipartimentale Emofilia,
Emostasi e Trombosi
AO Pugliese Ciaccio

Viale Pio X, 88100 Catanzaro
Direzione 0961883879
Laboratorio 0961883003
Ambulatori 0961883092 - 3296
Segreteria 0961883093
Infermeria 0961883094
fax 0961883093

Dr. Rita Carlotta Santoro (Direttore)
Dr. Antonella Ierardi
Dr. Marzia Leotta
Dr. Alessandra Strangio

ritacarlottasantoro@gmail.com

Cosenza

Struttura Semplice Patologie Coagulative
Ospedale dell'Annunziata

Via F. Migliori 1, 87100 Cosenza
Ambulatorio 0984681070 - 0968 - 1840
Infermeria 0984681069
Laboratorio 0984681408
fax 0984681854

Dr. Filomena Daniele (Responsabile)
Dr. Vincenza Rossi
Dr. Caterina Santoro

fildaniele@libero.it

Reggio Calabria

Centro Emofilia - Servizio Emostasi e
Trombosi - Grande Ospedale Metropolitano
"Bianchi Malacrino Morelli"

Viale Europa 21, 89127 Reggio Calabria
tel 0965393841 - 0965393786
Segreteria 0965393852 - 3853
Laboratorio 0965393785
fax 0965393840 - 39

Dr. Gianluca Sottilotta
Dr. Vincenzo Oriana

gianluca.sottilotta@virgilio.it
voriana@libero.it

centri emofilia in Italia

Sicilia

Catania

UOC Ematologia con Trapianto di Midollo Osseo - Centro di Riferimento Regionale per la Prevenzione, Diagnosi e Cura delle Malattie Rare della Coagulazione nel Bambino e nell'Adulto
P.O. Policlinico "G.Rodolico"

Via S.Sofia 7, 895123 Catania
tel 0953781982 - 0953781984
Emergenze 3386713242 (medico di guardia)
fax 0953781997

Prof. Francesco Di Raimondo (Direttore)
Dr. Dorina Cultrera (Referente)
Dr. Gaetano Giuffrida (Referente)

d.cultrera@policlinico.unict.it
gaegiuffrida@gmail.com

Palermo

Centro di Riferimento Regionale per le Emocoagulopatie
UOC Ematologia - Policlinico
"P. Giaccone", Palermo

Via del Vespro, 127, 90127 Palermo
tel 0916554519
fax 0916554519

Prof. Sergio Siragusa (Direttore)
Dr. Marisanta Napolitano

sergio.siragusa@unipa.it
marisanta.napolitano@unipa.it

Sardegna

Cagliari

S.C. Oncoematologia Pediatrica e Patologia della Coagulazione
Ospedale Pediatrico Microcitemico
"Antonio Cao"
Azienda Ospedaliera "G. Brotzu"

Via Jenner snc, 09121 Cagliari
Ambulatorio 07052965537 - 5535
Urgenze, notturni e festivi 07052965650
fax 07052965540

Dr. Rosamaria Mura (Responsabile SC)
Dr. Anna Brigida Aru (Referente)
Dr. Antonietta Sanna
Dr. Antonella Nonnis
Dr. L. Cara

oncoematologia.microcitemico@aob.it
annab.aru@aob.it

Sassari

UO Malattie della Coagulazione,
Centro Emofilia e Trombosi
AOU SS. Annunziata

Via Enrico De Nicola 1, 07100 Sassari
tel 0792061613 - 2061180
fax 0792061183

Dr. Lucia Anna Mameli
Dr. Luisa Fenu
Dr. Maddalena Serra
Dr. Mariangela Pulcina

lucia.mameli@aousassari.it

bibliografia

Castaman G, Santoro C, Coppola A, Mancuso ME, Santoro RC, Bernardini S, et al; ad hoc Working Group. Emergency management in patients with haemophilia A and inhibitors on prophylaxis with emicizumab: AICE practical guidance in collaboration with SIBioC, SIMEU, SIMEUP, SIPMeL and Siset. Blood Transfus. 2020;18(2):143-151.

Versione italiana disponibile sul sito web dell'AICE alla pagina - <https://aiceonline.org/?p=12513>

Connell NT, Flood VH, Brignardello-Petersen R, Abdul-Kadir R, Arapshian A, Couper S, et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease. Blood Adv. 2021; 5(1): 301-325.

Coppola A, Castaman G, Santoro RC, Mancuso ME, Franchini M, Marino R, et al; ad hoc Working Group. Management of patients with severe haemophilia a without inhibitors on prophylaxis with emicizumab: AICE recommendations with focus on emergency in collaboration with SIBioC, SIMEU, SIMEUP, SIPMeL and Siset. Haemophilia. 2020;26(6):937-945.

Versione italiana disponibile sul sito web dell'AICE alla pagina - <https://aiceonline.org/?p=14929>

Coppola A, Franchini M, Tripodi A, Santoro RC, Castaman G, Marino R, et al; ad hoc Working Group. Acquired haemophilia A: Italian Consensus Recommendations on diagnosis, general management and treatment of bleeding. Blood Transfus. 2022; in press.

Versione italiana disponibile sul sito web dell'AICE alla pagina - <https://aiceonline.org/?p=14938>

Giangrande PLF, Hermans C, O'Mahony B, de Kleijn P, Bedford M, Batorova A, et al. on behalf of the European Haemophilia Consortium (EHC) and the European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD). European principles of inhibitor management in patients with haemophilia. OrphanetJ Rare Dis. 2018;13(1):66.

Mannucci PM, Franchini M, Castaman G, Federici AB, Italian Association of Hemophilia Centers. Evidence-based recommendations on the treatment of von Willebrand disease in Italy. Blood Transfusion 2009; 7: 117-126.

Medical and Scientific Advisory Council (MASAC) of the National Hemophilia Foundation. Guidelines for emergency department management of individuals with Hemophilia: MASAC Recommendation #257. 2019. Disponibile alla pagina web - <https://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/257.pdf>

Mumford AD, Ackroyd S, Alikhan R, Bowles L, Chowdary P, Grainger J, et al. Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol 2014; 167:304-326.

Rocino A, Coppola A, Franchini M, Castaman G, Santoro C, Zanon E, et al; Italian Association of Haemophilia Centres (AICE) Working Party. Principles of treatment and update of recommendations for the management of haemophilia and congenital bleeding disorders in Italy. Blood Transfus. 2014;12(4):575-98.
Versione italiana (aggiornamento 2018) disponibile sul sito web dell'AICE alla pagina - <https://aiceonline.org/?p=9792>

Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia. 3rd edition. Haemophilia. 2020;26 Suppl 6:1-158.

Tagliaferri A, Di Perna C, Biasoli C, et al; Haemophilia Centres and Emergency Department Network of the Region of Emilia-Romagna. A Web Site to Improve Management of Patients with Inherited Bleeding Disorders in the Emergency Department: Results at 2 Years. SeminThrombHemost. 2016;42(5):589-98.

siti web utili

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

Associazione Italiana Centri Emofilia: www.aiceonline.org

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

Società Italiana di Medicina Emergenza Urgenza Pediatrica: www.simeup.com

Portale Emergenze MEC Emilia Romagna: www.emofiliaRER.cup2000.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

