

SafeFactor

# SafeFactor

6/19

La gestione dell'urgenza  
nei pazienti emofilici nei  
PRONTO SOCCORSO

La gestione dell'urgenza  
nei pazienti emofilici nei  
PRONTO SOCCORSO



Progetto realizzato con il  
contributo incondizionato di



grafica bettinidesign.it



# SafeFactor

6/19

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

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

**Prof.ssa Paola Giordano**

**Dott. Giuseppe Lassandro**

Centro Emofilia Pediatrico - Bari

## indice

- 5 Abbreviazioni
- 5 Glossario
- 6 Introduzione
- 6 ER Safe Factor
- 7 FedEmo
- 8 **Malattie Emorragiche Congenite (MEC)**
- 9 Sopravvivenza 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**
- 14 Trattamento
- 15 Prima infusione emorragie o traumi lievi
- 16 Emorragie o traumi di entità moderata
- 17 Emorragie e traumi gravi
- 19 Emofilici con inibitore o emofilia acquisita
- 19 Emofilia A con inibitore in trattamento con emicizumab
- 20 Trattamento delle piastrinopatie
- 20 Preparazione a interventi chirurgici e manovre invasive
- 21 Trattamenti anticoagulanti/antiaggreganti e antidolorifici
- 21 **I farmaci per le MEC**
- 22 Modalità di somministrazione dei farmaci
- 24 **Tabella dei farmaci disponibili per il trattamento delle malattie emorragiche**
- 32 **I centri emofilia in Italia**
- 45 Bibliografia
- 45 Siti web utili

## abbreviazioni

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

## glossario

### Autoinfusione

Somministrazione endovenosa dei preparati per 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.

## 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, la Prof.ssa Paola Giordano e il Dott. Giuseppe Lassandro 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 e SIMEUP, 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, sul 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 (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.

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](http://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: 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	Difetto totale	> 50mg/dL
Ipfibrinogenemia	< 85 mg/dL	
Disfibrinogenemia	< 85 mg/dL su base qualitativa	
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 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)

**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:** 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 allo-anticorpo 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 vW 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 responsabilità 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, ematridi, 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, sia di tipo plasmatico che ricombinante.

## considerazioni e raccomandazioni generali per la gestione delle mec in ps

**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. 19) 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 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.**

- **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;
- 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 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 (#)
	Concentrato FIX	40 UI/Kg
Emofilia B grave e moderata	Concentrato FIX	25 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	20 UI/kg
Difetto di FII ( $< 30\%$ ) (*)	protrombinico	
Difetto di FXIII ( $< 10\%$ ) (* ^)	Concentrato di FXIII	10 UI/Kg
Difetto di FXI ( $< 20\%$ ) (* ^ §)	Plasma fresco congelato	15-20 mL/Kg
Difetto di FV ( $< 20\%$ ) (*)		
Ipfibrinogenemia ( $< 50$ mg/dL) (* ^)		
Difetto FV + FVIII	Plasma fresco congelato	15-20 mL Kg +
(FV $< 20\%$ e FVIII $< 40\%$ ) (*)	+ DDAVP	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. 18



## 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
Difetto di FX ( $< 20\%$ ) (* ^)	rFVIIa (Novoseven)	20-30 mcg/Kg
Difetto di FII ( $< 30\%$ ) (*)	Complesso protrombinico	30 UI/kg
Difetto di FXIII ( $< 10\%$ ) (* ^)	Concentrato di FXIII	20 UI/Kg
Difetto di FXI ( $< 20\%$ ) (* ^ §)	Plasma fresco congelato	15-20 mL/Kg
Difetto di FV ( $< 20\%$ ) (*)		
Ipofibrinogenemia ( $< 50$ mg/dL) (* ^)		
Difetto FV + FVIII (FV $< 20\%$ e FVIII $< 40\%$ ) (*)	Plasma fresco congelato + concentrato di FVIII	15-20 mL/Kg + 30 UI/Kg
	Acido Tranexamico + misure locali	15-25 mg/Kg ogni 6-8h
	DDAVP	0,3 mcg/Kg (#)
Piastrinopatia	Trasfusione di PLT	1 U da aferesi o 6/8 U da donatore
se paziente allo-immunizzato o refrattario a trasfusioni di PLT®	rFVIIa	80 mcg/Kg

Vedi riferimenti a pag. 18

## 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	40 UI/Kg
Difetto di FX ( $< 20\%$ ) (* ^)	rFVIIa (Novoseven)	30-40 mcg/Kg
Difetto di FII ( $< 30\%$ ) (*)	Complesso protrombinico	30 UI/Kg
Difetto di FXIII ( $< 10\%$ ) (* ^)	Concentrato di FXIII	20 UI/Kg
Difetto di FXI ( $< 20\%$ ) (* ^ §)	Plasma fresco congelato	15-20 mL/Kg
Difetto di FV ( $< 20\%$ ) (*)		
Ipofibrinogenemia ( $< 50$ mg/dL) (* ^)		
Difetto FV + FVIII (FV $< 20\%$ e FVIII $< 40\%$ ) (*)	Plasma fresco congelato + concentrato di FVIII	15-20 mL/Kg + 60 UI/Kg
Piastrinopatie	Trasfusione di PLT	1U da aferesi o 6/8U da donatore random
	rFVIIa	80 mcg/Kg se paz. alloimmun/ refrattario a trasfusione PLT

Vedi riferimenti a pag. 18

## 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 contro i concentrati di FIX.

## emofilia a con inibitore in trattamento con emicizumab

Questo anticorpo monoclonale bispecifico mimetico del FVIII è utilizzato per la profilassi di routine con somministrazione sottocute settimanale, che riduce 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 A PAGG. 15, 16, 17

(#)

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, FXIII e di fibrinogeno 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 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 Referente 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.

- **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.

**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 impediscono 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 e centri emofilia in Italia

## farmaci

FARMACO	PRINCIPIO ATTIVO	TIPO	DOSAGGIO CONFEZIONI	INDICAZIONI	NOTE
ADVATE (Takeda)	octocog alfa (fattore VIII della coagulazione 'full-length')	ricombinante (prodotto da cellule ovariche di criceto cinese, CHO) albumin free	250 UI, 500 UI, 1000 UI, 1500 UI, 2000 UI, 3000 UI	Emofilia A, Difetto di FV+FVIII	
AFSTYLA (CSL Behring)	Lonocog alfa (Fattore VIII della coagulazione single-chain)	ricombinante (prodotto da cellule ovariche di criceto cinese, CHO) albumin free	250 UI, 500 UI, 1000 UI, 1500 UI, 2000 UI, 3000 UI	Emofilia A congenita	
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, Difetto di FV+FVIII, Von Willebrand	
ALPHANINE (Grifols)	fattore IX della coagulazione	plasma-derivato	500 UI, 1000 UI, 1500 UI	Emofilia B	
*ALPROLIX (Sobi)	eftrenonacog alfa (Fattore IX della coagulazione umano ricombinante, proteina di fusione Fc)	ricombinante (prodotto in cellule embrionali renali umane, HEK)	250 UI, 500 UI, 1000 UI, 2000 UI, 3000 UI	Emofilia B	
BENEFIX (Pfizer)	nonacog alfa (fattore IX della coagulazione)	ricombinante (prodotto da cellule ovariche di criceto)	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, Difetto di FV+FVIII	
CLUVIAT (CSL Behring)	fattore XIII umano della coagulazione	plasma-derivato	250 e 1250 UI	Deficit congenito del Fattore XIII	
CONFIDEX (CSL Behring)	Fattore II,VII,IX,X, della coagulazione, Proteina C, Proteina S	plasma-derivato	500UI, 1000UI	Deficit congenito o acquisito dei fattori II, X della coagulazione	
*ELOCTA (Sobi)	efmorocog alfa (proteina di fusione Fattore VIII della coagulazione-dominio Fc)	ricombinante (prodotto in cellule embrionali renali umane, HEK)	250 UI, 500 UI, 750 UI, 1000 UI, 1500 UI, 2000 UI, 3000 UI	Emofilia A, Difetto di FV+FVIII	
EMOCLOT (Kedrion)	fattore VIII della coagulazione	plasma-derivato	1000 UI	Emofilia A, Difetto di FV+FVIII	
EMOSINT (Kedrion)	desmopressina acetato triidrato	farmaco di sintesi: analogo sintetico della Vasopressina (ADH)	4 mcg, 20 mcg	Emofilia A lieve, Von Willebrand tipo I, 2A-2M-2N, Difetto FXI, Difetto FV+FVIII, Piastrinopatie	
FANHDI (Grifols)	fattore VIII+ fattore Von Willebrand	plasma-derivato	250 UI, 500 UI, 1000 UI, 1500 UI	Emofilia A, Difetto di FV+FVIII, Von Willebrand	
FEIBA (Takeda)	complesso protrombinico attivato (APCC)	plasma-derivato	1000 UI	Emofilia A con inibitore, Emofilia acquisita, pazienti con inibitore del FXI.	
FIBROGAMMIN P (CSL Behring)	fattore XIII della coagulazione	plasma-derivato	250 UI, 1250 UI	Deficit congenito di fattore XIII	Attenzione! Farmaco disponibile solo all'estero
FIXNOVE (Takeda - concessionario di vendita BioVilix)	fattore IX della coagulazione	plasma-derivato	1200 UI	Emofilia B	

\* EHL concentrato a più lunga emivita

## farmaci

FARMACO	PRINCIPIO ATTIVO	TIPO	DOSAGGIO CONFEZIONI	INDICAZIONI	NOTE
HAEMATE P (CSL Behring)	fattore VIII+fattore di Von Willebrand	plasma-derivato	500 UI, 1000 UI	Emofilia A, Difetto di FV+FVIII, Von Willebrand	
HAEMOCOMPLETTAN P (CSL Behring)	fibrinogeno (fattore I della coagulazione)	plasma-derivato	1 gr, 2 gr	Deficit congenito di fibrinogeno, Deficit acquisito di fibrinogeno	Attenzione! Farmaco disponibile solo all'estero
HAEMOCTIN (Biotest Pharma)	fattore VIII della coagulazione	plasma-derivato	250 UI, 500 UI, 1000 UI	Emofilia A, Difetto di FV+FVIII	
HELIXATE NEXGEN (CSL Behring)	octocog alfa (fattore VIII della coagulazione 'full-length')	ricombinante (prodotto in cellule renali di criceto neonato, BHK)	250 UI, 500 UI, 1000 UI, 2000 UI, 3000 UI	Emofilia A, Difetto di FV+FVIII	
HEMOLEVEN (LFB)	fattore XI della coagulazione	plasma-derivato	1000 UI	Deficit congenito di fattore XI	Attenzione! Farmaco disponibile solo all'estero
HEMLIBRA (Roche)	Emicizumab	anticorpo monoclonale ricombinante bispecifico mimetico del Fattore VIII	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)	Profilassi in pazienti con emofilia A congenita con inibitore	
*IDELVION (CSL Behring)	albutrepenonacog alfa (proteina ricombinante di fusione fattore IX della coagulazione con albumina, rIX-FP)	ricombinante	250 UI, 500 UI, 1000 UI, 2000 UI	Emofilia B	
IXED (Kedrion)	fattore IX della coagulazione del plasma umano	plasma-derivato	200, 500, 1000 UI	Emofilia B	
KEDCOM (Kedrion)	fattore II, IX e X della coagulazione (PCC: complesso protrombinico)	plasma-derivato	500 UI	Deficit congenito o acquisito dei Fattori II, IX, X	
KLOTT (Kedrion)	fattore VIII della coagulazione	plasma-derivato	500 UI, 1000 UI	Emofilia A, Difetto di FV+FVIII	
KOGENATE BAYER (Bayer)	octocog alfa (fattore VIII della coagulazione "full-length")	ricombinante (prodotto in cellule renali di criceto neonato, BHK)	250 UI, 500 UI, 1000 UI, 2000 UI, 3000 UI siringa preriempita	Emofilia A, Difetto di FV+FVIII	
KOVALTRY (Bayer)	octocog alfa (Fattore VIII della coagulazione "full-length")	ricombinante (prodotto in cellule renali di criceto neonato, BHK) protein free	250 UI, 500 UI, 1000 UI, 2000 UI, 3000 UI	Emofilia A, Difetto di FV+FVIII	
MINIRIN (Ferring)	desmopressina acetato idrato	farmaco di sintesi: analogo sintetico della Vasopressina (ADH)	4 mcg	Emofilia A lieve, Von Willebrand tipo I, 2A-2M-2N, Difetto FXI, Difetto FV+FVIII, 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 cellule di ovaio di criceto cinese, CHO)	250 UI, 500 UI, 1000 UI, 1500 UI, 2000 UI, 3000 UI	Emofilia A, Difetto di FV+FVIII	

\* EHL concentrato a più lunga emivita

## farmaci

FARMACO	PRINCIPIO ATTIVO	TIPO	DOSAGGIO CONFEZIONI	INDICAZIONI
NOVOSEVEN (NovoNordisk)	eptacog alfa (fattore VII attivato della coagulazione)	ricombinante (prodotto da cellule renali di criceto)	1 mg, 2 mg, 5 mg	Emofilia A e B con inibitore, Emofilia acquisita, Deficit congenito di FVII, Tromboastenia di Glanzmann
NOVOTHIRTEEN (NovoNordisk)	catridecacog (fattore XIII della coagulazione)	ricombinante (prodotto in cellule di lievito)	2500 UI	Trattamento di profilassi a lungo termine delle emorragie in pazienti adulti e pediatrici con deficit congenito della subunità A del Fattore XIII (o Tipo 2)
NUWIQ (Octapharma - concessionario di vendita Kedrion)	Simoctocog alfa (fattore VIII della coagulazione) B delecto	ricombinante (prodotto da cellule di rene embrionale umano HEK)	250 UI, 500 UI, 1000 UI, 2000 UI	Emofilia A, Difetto di FV+FVIII
OBIZUR (Takeda)	Susoctocog alfa (fattore VIII della coagulazione)	ricombinante prodotto da cellule renali di criceto neonato (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 multiplo 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 multiplo di fattori della coagulazione, Emorragia grave (in assenza di diagnosi certa di carenza di fattore)
PRONATIV (Octapharma)	fattore II, VII, IX, X, della coagulazione, Proteina C, Proteina S	plasma-derivato	500UI	Deficit congenito o acquisito dei fattori II, X della coagulazione
PROTROMPLEX TIM 3 (Takeda)	fattori II, IX, X della coagulazione (complesso protrombinico, PCC)	plasma-derivato	600 UI	Deficit congenito o acquisito dei fattori II, IX, X della coagulazione
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
RECOMBINATE (Takeda)	Octocog alfa (fattore VIII della coagulazione)	ricombinante (prodotto in cellule di ovaio di criceto cinese, CHO)	250, 500, 1000 UI	Emofilia A, Difetto di FV+FVIII
*^REFIXIA (Novo Nordisk)	Nonacog peta peghilato	ricombinante (prodotto da cellule di ovaio di criceto cinese, CHO), coniugato a PEG 40 kDa	500 UI, 1000 UI, 2000 UI	Emofilia B congenita, pazienti dai 12 anni in su
REFACTO AF (Pfizer)	moroctocog alfa (fattore VIII della coagulazione) B delecto	ricombinante (prodotto da cellule ovariche di criceto cinese, CHO) albumine free	250 UI, 500 UI, 1000 UI, 2000 UI, 3000 UI siringa	Emofilia A, Difetto di FV+FVIII
RIASTAP (CSL Behring)	Fibrinogeno umano	plasma-derivato	1g	Ipo-afibrinogenemia
TALATE (Takeda - concessionario di vendita BioVIIIx)	fattore VIII della coagulazione	plasma-derivato	1000 UI	Emofilia A, Difetto di FV+FVIII
TISSUCOL (Takeda)	colla di fibrina (fibrinogeno, fibronectina, F XIII:C plasminogeno, aprotinina, trombina)	plasma-derivato	0,5 ml-1 ml-2 ml-5 ml	tutte le malattie emorragiche congenite

\* EHL concentrato a più lunga emivita

^ autorizzato fascia C

## farmaci

FARMACO	PRINCIPIO ATTIVO	TIPO	DOSAGGIO CONFEZIONI	INDICAZIONI	NOTE
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)	plasma-derivato	500 UI	Deficit congenito o acquisito dei Fattori II, IX, X	
WILATE (Octapharma)	fattore VIII+fattore di Von Willebrand	plasma-derivato	1000 UI	Emofilia A, Difetto di FV+FVIII, Von Willebrand	
WILFACTIN (LFB - concessionario di vendita Kedrion)	fattore di Von Willebrand umano	plasma-derivato	1000 UI	Von Willebrand	

\* EHL concentrato a più lunga emivita



## i 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

tel 0116335329 - 6685  
Segreteria 0116334793 - 3387247738  
Centralino ospedale: 0116331633  
fax 0116963737 - 0116336864

Via Genova 3, 10126 Torino

Dr. Alessandra Borchellini  
Dr. Federica Valeri  
Sig. Stefania Arminio  
emofiliciadulti@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

tel 0113135621 - 0113135828  
Urgenze: 0113131628  
fax 0113135589

Piazza Polonia 94, 10126 Torino

Dr. Berardino Pollio  
Dr. Irene Ricca  
bpollio@cittadellasalute.to.it  
iricca@cittadellasalute.to.it

#### ALESSANDRIA

S.S. Emostasi e Trombosi – Ematologia  
Azienda Osp. SS. Antonio e Biagio

Ambulatorio: 0131206091 - 6092  
Segreteria: 0131206230  
Infermeria: 0131206093  
Segreteria Protocolli clinici: 0131206613

Via Venezia 16, 15121 Alessandria

fax 0131207911 - 0131 261029

Dr. Roberto Santi  
Dr. Patrizia Sciancalepore  
Dr. Laura Contino (Resp. Scientifico)  
rsanti@ospedale.al.it  
sc\_patrizia@libero.it  
lcontino@ospedale.al.it

#### IVREA

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

tel 0125414289 - 302  
Centralino 01254141  
fax 0125641154

Piazza della Credenza 2, 10015 Ivrea (TO)

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

tel 01056362551 - 2286  
Emergenze: 3358745431  
3358745432

fax 01056362421

Largo G. Gaslini 5, 16147 Genova

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

tel 0255035308 - 4682 - 5356  
- 5273 - 4072

fax 0255034439

Via Pace 9, 20122 Milano

Dr. Prof. Flora Peyvandi (Direttore)  
Dr. Elena Santagostino (Responsabile Unità Emofilia)  
Dr. Maria Elisa Mancuso  
Dr. Eugenia Biguzzi  
Dr. Simona Siboni  
segreteria.ambulatorioemofilia@policlinico.mi.it  
flora.peyvandi@policlinico.mi.it  
elena.santagostino@policlinico.mi.it  
mariaelisa.mancuso@policlinico.mi.it  
eugenia.biguzzi@policlinico.mi.it  
simonamaria.siboni@policlinico.mi.it

#### MILANO

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

tel 0264442451 - 3776 - 3777

fax 0264443948

Piazza Ospedale Maggiore 3, 20162 Milano

Dr. Maria Teresa Caimi  
Dr. Giovanni Mostarda  
emostasi@ospedaleniguarda.it

#### BRESCIA

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

0303996288 (DH)  
Urgenze: 0303995711  
(Reparto Oncoematologia)

Piazzale Spedali Civili 1, 25100 Brescia

fax 0303996005

Dr. Fulvio Porta (Direttore U.O.)  
Dr. Lucia Notarangelo (Referente)  
Dr. Elisa Bertoni  
Dr. Chiara Gorio  
lucidora.notarangelo@asst-spedalivicili.it  
eli.bertoni.1980@gmail.com  
chiaragorio@yahoo.it

## i centri emofilia in Italia

### LOMBARDIA

#### CREMONA

Centro Emostasi e Trombosi Ospedale di Cremona, ASST Cremona 0372405666 - 663  
Centralino ospedale: 0372405111

Viale Concordia 1, 26100 Cremona fax 0372405457

Dr. Sophie Testa centro.trombosi@ospedale.cremona.it  
Dr. Oriana Paoletti s.testa@ospedale.cremona.it  
Dr. Rossella Morandini

#### MANTOVA

Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi, Cura e Studio delle Malattie Emorragiche Ereditarie ASST Carlo Poma tel 0376201234  
fax 0376220144

Strada Lago Paiolo 10, 46100 Mantova

Dr. Massimo Franchini (Direttore) massimo.franchini@asst-mantova.it  
Dr. Carlo Bonfanti

#### PAVIA

Centro per l'Emofilia e Coagulopatie Congenite Medicina Generale 2 – Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo tel 0382502174

Piazzale Golgi 2, 27100 Pavia

Dr. Chiara Ambaglio (Responsabile) c.ambaglio@smatteo.pv.it  
Dr. Paola Stefania Preti p.preti@smatteo.pv.it

#### ROZZANO

U.O.C. Centro Trombosi e Malattie Emorragiche IRCCS Humanitas Research Hospital tel 0282244656 - 4651 - 7357  
Urgenze 0282248307

Via Manzoni 56 20089 Rozzano (Mi) fax 0282244691

Dr. Corrado Lodigiani (Direttore) corrado.lodigiani@humanitas.it  
Dr. Maria Chiara Beltrametti mariachiara.beltrametti@humanitas.it  
Dr. Paola Ferrazzi paola.ferrazzi@humanitas.it  
Dr. Luca Librè luca.libre@humanitas.it  
Dr. Veronica Pacetti veronica.pacetti@humanitas.it  
Dr. Clara Sacco sacco.clara@humanitas.it

### TRENTINO ALTO ADIGE

#### TRENTO

Servizio di Immunoematologia e Trasfusione Ospedale S. Chiara tel 0461903204  
Urgenze/emergenze: 0461/903111  
(Centralino Ospedale S. Chiara)

Largo Medaglie d'Oro 9, 38122 Trento fax 0461902125

Dr. Attilio Fabio Cristallo (Direttore) trento.trasfusionale@apss.tn.it  
Dr. Paola Agostini  
Dr. Grazia Gosetti

### FRIULI VENEZIA GIULIA

#### UDINE

SOS Malattie Emorragiche e Trombotiche Ambulatorio: 0432554488  
Dipartimento di Area Vasta di Medicina Trasfusionale Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine fax 0432552342  
Presidio Ospedaliero Universitario "S. Maria della Misericordia"  
Piazzale S. Maria della Misericordia 15, 33100 Udine

Dr. Giovanni Barillari giovanni.barillari@asuiud.sanita.fvg.it  
Dr. Antonella Bertone  
Dr. Elena Mosanghini  
Dr. Ugo Venturelli

## i centri emofilia in Italia

### VENETO

#### CASTELFRANCO VENETO (TV)

Centro Emofilia - U.O.C. Ematologia - tel 0423732346 (anche urgenze)  
 Ospedale S. Giacomo Apostolo -  
 Azienda ULSS 2 Marca Trevigiana fax 0423732337  
 Via dei Carpani 16Z, 31033 Castelfranco Veneto (TV)

Dr. Roberto Sartori (Direttore FF) roberto.sartori@aulss2.veneto.it  
 Dr. Paolo Radossi (Responsabile) paolo.radossi@aulss2.veneto.it

#### PADOVA

Centro Regionale multidisciplinare per prevenzione, tel 0498212665  
 profilassi e trattamento avanzato dell'artropatia  
 emofilica-Centro Emofilia – AOU di Padova fax 0498218731  
 Via Giustiniani 2, 35129 Padova

Dr. Ezio Zanon (Responsabile) centro.emofilia@aopd.veneto.it

#### VICENZA

Centro Malattie Emorragiche e Trombotiche tel 0444753679  
 Divisione di Ematologia Urgenze: 0444753607  
 ULSS 8 Berica  
 Via Rodolfi 36100 Vicenza fax 0444753922

Dr. Alberto Tosetto cmet@aulss8.veneto.it  
 Dr. Ilaria Nichele  
 Dr. Giuseppe Carli  
 Dr. Omar Perbellini (Responsabile Laboratorio)

#### VERONA

Centro Emofilia U.O.C. Medicina TrASFusionale tel 045 8124321- 4324  
 Ospedale Borgo Roma Urgenze: 0458124305  
 Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata  
 P.le L.A. Scuro 10, 37134 Verona fax 0458124626

Dr. Giorgio Gandini (Direttore) giorgio.gandini@aovr.veneto.it  
 Dr. Anna Chiara Giuffrida (Responsabile) annachiara.giuffrida@aovr.veneto.it  
 Dr. Sabrina Genesini sabrina.genesini@aovr.veneto.it

#### VERONA

Oncoematologia Pediatrica Ospedale Donna Bambino Reparto 0458127803 - 7816  
 Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Ambulatorio: 0458127812 - 7813  
 Piazzale Aristide Stefani 1, 37126 Verona Urgenze: 0458127893 (ore 20 - 8)

fax 0458127887 - 7830

Dr. Simone Cesaro (Direttore) oncoematologia.ped@aovr.veneto.it  
 Dr. Elisa Bonetti simone.cesaro@aovr.veneto.it  
 Dr. Rita Balter elisa.bonetti2@aovr.veneto.it

### EMILIA ROMAGNA

#### PARMA

S.S.D. Centro HubEmofilia e Malattie tel 0521703971 – 3487  
 Emorragiche Congenite Notturmi e festivi: 3357435730  
 Az. Ospedaliero-Universitaria di Parma  
 Via Gramsci 14, 43126 Parma fax 0521704332

Dr. Annarita Tagliaferri (Responsabile) centroemofilia@ao.pr.it  
 Dr. Antonio Coppola  
 Dr. Gabriele Quintavalle  
 Dr. Gianna Franca Rivolta  
 Dr. Federica Riccardi  
 CS Antonella Besagni  
 IP Angela Allodi

#### BOLOGNA

Centro MEC e Coagulopatie tel 0512142355 - 0512142694  
 U.O. Angiologia e Malattie della Coagulazione, disponibilità per urgenze cliniche:  
 Policlinico S.Orsola-Malpighi 335 7576697  
 Via Albertoni 15, 40138 Bologna fax 0512142376

Dr. Lelia Valdrè centromec@aosp.bo.it  
 Dr. Giuseppina Rodorigo  
 Dr. Lydia Piscitelli  
 IP Chiara Manzi

#### CESENA

Centro Emofilia - U.O.C. Medicina TrASFusionale tel 0547352927 – 352920  
 Dipartimento Patologia Clinica Ospedale M. Bufalini Notturmo e festivi: 0547352111  
 Viale Ghirelli 286, 47023 Cesena (FC) fax 0547300186

Dr. Vanessa Agostini (Direttore FF UOC) sit.ce@auslromagna.it  
 Dr. Chiara Biasoli (Responsabile Centro Emofilia) chiara.biasoli@auslromagna.it  
 Dr. Simona Bulgarelli  
 Dr. Michela De Lucia  
 Dr. Paola Pedrazzi

## i centri emofilia in Italia

### TOSCANA

#### 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  
CS Angelica Dionisi

giancarlo.castaman@unifi.it  
linaris@aou-careggi.toscana.it  
demartisf@aou-careggi.toscana.it  
lisa.pieri@unifi.it

#### 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  
Dr. Giulia Papini

alessandra.caremani@usl8.toscana.it

### ABRUZZO

#### PESCARA

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

Via Fonte Romana 8, 65124 Pescara

Sala medici: 0854252501  
Studio medico: 085425871  
fax 0854252957

Dr. Giovanna Summa  
Dr. Paola Ranalli

ematologia.emostasi@ausl.pe.it

#### CHIETI

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. Alberto Catalano (consulente scientifico)

patrizia.digregorio@asl2abruzzo.it

### UMBRIA

#### PERUGIA

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

Piazzale Menghini 1, 06132 Perugia

tel 3331044116  
0755782262  
Notturmi e festivi: 3487209431  
3487209395  
fax 0755784106

Prof. Giancarlo Agnelli (Direttore S.C.)  
Prof. Paolo Gresele  
Dr. Emanuela Marchesini  
Dr. Tiziana Fierro

giancarlo.agnelli@unipg.it  
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

07332572331 (medtrasf)  
07332572232  
portineria ospedale per il reperibile  
fax 0733233470

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

isabella.cantori@sanita.marche.it

### MOLISE

#### TERMOLI (CB)

Centro Emofilia – 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

## i centri emofilia in Italia

### LAZIO

#### ROMA

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

Centralino: 06857951  
Direzione: 0649974778  
Ambulatori: 0649974411 - 412 - 410  
Pronto Soccorso ematologico H24: 0649974704 - 703

Via Benevento 6, 00161 Roma

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

#### ROMA

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

tel 0630154438  
0630156329  
Urgenze: 3394820893

fax 0630155915

Largo A. Gemelli 8, 00168 Roma

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

raimondo.decrisofaro@unicatt.it  
segrsmet@policlinicogemelli.it

#### ROMA

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

tel 0668592129 - 2125 - 2364  
Urgenze: 3385390846

fax 0668592292

Piazza S. Onofrio 4, 00165 Roma

Dr. Matteo Luciani

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

### CAMPANIA

#### NAPOLI

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

Direzione: 0817462060  
Ambulatorio:  
0817462161  
0817462317  
fax 0817462060

Via S. Pansini 5, 80131 Napoli

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 Emocoagulopatie U.O.C. Ematologia Ospedale S. M. di Loreto Nuovo ASL Napoli 1 Centro Via Amerigo Vespucci n.15, 80142 Napoli

Direzione: 0812542791  
DH: 0812542790  
Emergenze: 0812542091 - 2793

fax 0812542792

Dr. Angiola Rocino (Responsabile)  
Dr. Alfredo Gagliardi  
Dr. Ruggiero Orlando  
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

ematologia.loretonuovo@aslnapoli1centro.it  
angiolar@tin.it

#### NAPOLI

Centro di Riferimento Regionale per le Emocoagulopatie - AORN Santobono Pausilipon

tel 0812205515  
Laboratorio:  
08122054140812205571  
fax 0812205515

Via Posillipo 226, 80122 Napoli

Dr. Michele Schiavulli  
Dr. Tiziana Izzo  
Dr. Aurora Lione  
Dr. Domenico Ripaldi

m.schiavulli@santobonopausilipon.it  
mischiavulli@gmail.com

#### VALLO DELLA LUCANIA (SA)

Centro di Riferimento Regionale per le Coagulopatie Ospedale San Luca

tel 3332219939 - 3474366127  
fax 0974711923 - 0828674416

Via F. Cammarota 84078, Vallo della Lucania (SA)

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

giulio\_feola@yahoo.it  
simopezz@yahoo.it

## i centri emofilia in Italia

### PUGLIA

#### BARI

S.S.D. Centro Emofilia e Trombosi Ospedale Policlinico Direzione: 0805594028  
Ambulatori: 0805592002 - 0805592928  
fax 0805593113

Piazza Giulio Cesare 11, 70124 Bari

Dr. Giuseppe Malcangi (Direttore) giuseppe.malcangi@policlinico.ba.it  
Dr. Valeria Iandolo  
Dr. Renato Marino renato.marino@policlinico.ba.it

#### BARI

Centro Emofilia Pediatrico - U.O.C. Pediatria Direzione: 0805592934  
Generale e Specialistica "B. Trambusti" Ambulatorio: 0805592950  
Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII" Reparto: 0805592286  
fax 0805592287

Via Amendola 207, 70126 Bari

Prof. Paola Giordano (Direttore) paola.giordano@uniba.it  
Dr. Giuseppe Lassandro giuseppelassandro@live.com

#### FOGGIA

U.O.C. Genetica Medica tel 0881733842  
Ospedali Riuniti - AOU Foggia 0881736243  
Viale Luigi Pinto 71122 Foggia (FG)

Prof. Maurizio Margaglione maurizio.margaglione@unifg.it

#### MONOPOLI

U.O.S.V.D. Medicina Trasfusionale tel 0807474460  
Centro Emofilia - ASL BA P.O. Monopoli fax 0804149284

Largo Simone Veneziani 21, 70043 Monopoli (BA)

Dr. Angelamaria Todisco (Responsabile) emofilia.monopoli@asl.bari.it  
Dr. Barbara Di Candia

#### SCORRANO (LE)

Centro Emofilia U.O. Medicina Interna tel 0836420677  
Ospedale Veris Delli Ponti 0836420452  
0836420434  
Via G. Veris Delli Ponti 73025, Scorrano (LE) fax 0836420677

Dr. Antonella Coluccia antonellacoluccia40@gmail.com

#### TARANTO

U.O.S. Coagulazione ed Emostasi tel 0994585272 - 5871  
U.O.C. Immunoematologia e Medicina Trasfusionale  
P.O. SS. Annunziata

Via Bruno 1, 74121 Taranto

Dr. Vincenzo Speciale vincenzo.speciale@asl.taranto.it

### CALABRIA

#### CATANZARO

Struttura Dipartimentale Emofilia,  
Emostasi e Trombosi  
AO Pugliese Ciaccio

Viale Pio X, 88100 Catanzaro

Direzione: 0961883879  
Ambulatori 0961883092 - 3296  
Laboratorio: 0961883003  
Segreteria: 0961883093  
Infermeria: 0961883094

fax: 0961883093

Dr. Rita Santoro (Direttore) ritacarlottasantoro@gmail.com  
Dr. Piergiorgio Iannaccaro

#### 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) filedaniele@libero.it  
Dr. Vincenza Rossi

#### 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 gianluca.sottilotta@virgilio.it  
Dr. Vincenzo Oriana voriana@libero.it

### 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  
Azienda Ospedaliera-Universitaria  
Policlinico Vittorio Emanuele

tel 0953781982 - 0953781984  
Emergenze: 3386713242  
(medico di guardia)

fax 095365174 - 0957435923

Via S.Sofia 78, 95123 Catania

Prof. Francesco Di Raimondo (Direttore)  
Dr. Dorina Cultrera (Referente) doricu@tiscali.it  
Dr. Gaetano Giuffrida (Referente) gaegiuffrida@gmail.com

## i centri emofilia in Italia

### SICILIA

#### PALERMO

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

Direzione: 0916554401  
Segreteria: 0916554403 - 4405

fax 091 6554402

Via del Vespro127, 90127 Palermo

Prof. Sergio Siragusa (Direttore)  
Dr. Marisanta Napolitano

sergio.siragusa@unipa.it  
mariasanta.napolitano@unipa.it

### SARDEGNA

#### CAGLIARI

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

Ambulatorio: 07052965537 - 5535  
Urgenze, notturni e festivi:  
07052965549 - 5650

fax 07052965540

Via Jenner snc, 09121 Cagliari

Dr. Rosamaria Mura (Responsabile SC)  
Dr. Anna Brigida Aru (Referente)  
Dr. Maria Bonaria Piludu  
Dr. Catia Atzeni  
Dr. Antonietta Sanna  
Dr. Antonella Nonnis  
Sig.ra Cinzia Zedda  
Sig.ra Luigia Martis  
Sig.ra Deborah Secci

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

#### SASSARI

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

tel 0792061613 - 2061180  
fax 0792061183

Via Enrico De Nicola 1, 07100 Sassari

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

lucia.mameli@aousassari.it

## 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](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](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.

**Franchini M, Castaman G, Coppola A, Santoro C, Zanon E, Di Minno G, Morfini M, Santagostino E, Rocino A, AICE Working Group.** Acquired inhibitors of clotting factors: AICE recommendations for diagnosis and management. *Blood Transfus* 2015;13:498-513.  
Versione italiana disponibile sul sito AICE: [http://www.aiceonline.org/?page\\_id=2220](http://www.aiceonline.org/?page_id=2220)

**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>

**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 (SISSET). *Thrombosis Research* 2009, 124(5): e13-e18.

**Rocino A, Coppola A, Franchini M, Castaman G, Santoro C, Zanon E, Santagostino E, Morfini M;** 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;12:575-9.  
Versione Italiana disponibile sul sito AICE: [http://www.aiceonline.org/?page\\_id=2401](http://www.aiceonline.org/?page_id=2401)

## siti web utili

**Federazione delle Associazioni degli Emofilici OnLus:** [www.fedemo.it](http://www.fedemo.it)  
**Associazione Italiana Centri Emofilia:** [www.aiceonline.org](http://www.aiceonline.org)  
**Società Italiana di Medicina d'Emergenza-Urgenza:** [www.simeu.it](http://www.simeu.it)  
**Società Italiana di Medicina Emergenza Urgenza Pediatrica:** [www.simeup.com](http://www.simeup.com)  
**SITO EMERGENZE MEC Emilia Romagna:** [www.emofiliaRER.it](http://www.emofiliaRER.it)  
**Società Italiana per lo studio dell'Emostasi e della Trombosi:** [www.sisset.org](http://www.sisset.org)  
**European Haemophilia Consortium:** [www.ehc.eu](http://www.ehc.eu)  
**World Federation of Hemophilia:** [www.wfh.org](http://www.wfh.org)

Handwriting practice lines on the left side of the page, consisting of 20 horizontal dotted lines.

Handwriting practice lines on the right side of the page, consisting of 20 horizontal dotted lines.



Handwriting practice lines on the left side of the page, consisting of 20 horizontal dotted lines.

Handwriting practice lines on the right side of the page, consisting of 20 horizontal dotted lines.

