



Decreto del Commissario ad acta

(delibera del Consiglio dei Ministri del 10 aprile 2018)

N. 000327 del 7 AGO. 2019

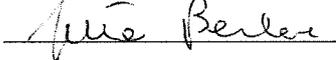
Proposta n. 12727 del 18/07/2019

Oggetto:

Approvazione del protocollo operativo del percorso assistenziale in emergenza-urgenza per i pazienti affetti dalla malattia rara Emofilia e da altre coagulopatie emorragiche comprese nella definizione di Malattie Emorragiche Congenite (MEC).

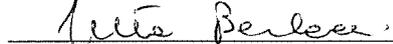
Estensore

BARBACCI SIMONETTA



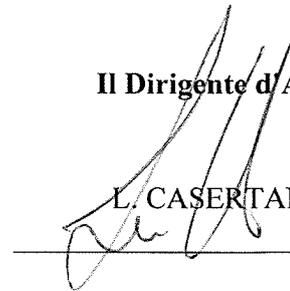
Responsabile del Procedimento

BARBACCI SIMONETTA



Il Dirigente d'Area

L. CASERTANO



Il Direttore Regionale


R. BOFFI

Oggetto: Approvazione del protocollo operativo del percorso assistenziale in emergenza-urgenza per i pazienti affetti dalla malattia rara Emofilia e da altre coagulopatie emorragiche comprese nella definizione di Malattie Emorragiche Congenite (MEC).

**IL PRESIDENTE
IN QUALITA' DI COMMISSARIO AD ACTA**

VISTI

- La legge Costituzionale 18 ottobre 2001, n. 3;
- lo Statuto della Regione Lazio;
- la Legge Regionale 18 febbraio 2002, n. 6 “Disciplina del sistema organizzativo della Giunta e del Consiglio e disposizioni relative alla dirigenza ed al personale regionale” e successive modifiche ed integrazioni;
- il Regolamento Regionale del 6 settembre 2002, n. 1, “Regolamento di organizzazione degli uffici e dei servizi della Giunta regionale” e successive modifiche ed integrazioni;
- la deliberazione del Consiglio dei Ministri del 10 aprile 2018 con la quale è stato conferito al Presidente pro-tempore della Giunta della Regione Lazio, dr. Nicola Zingaretti, l’incarico di Commissario ad acta per l’attuazione del vigente piano di rientro dai disavanzi del settore sanitario della regione Lazio, secondo i Programmi operativi di cui all’articolo 2, comma 88, della legge 23 dicembre 2009, n. 191 e successive modifiche ed integrazioni;
- la delibera di Giunta regionale del 24.04.2018 n. 203 concernente: “Modifica al Regolamento regionale 6 settembre 2002, n. 1 Regolamento di organizzazione degli uffici e dei servizi della Giunta regionale e successive modificazioni” che ha istituito la Direzione regionale Salute e Integrazione Socio-sanitaria;
- la delibera di Giunta regionale del 05.06.2018 n. 271 di conferimento di incarico al dott. Renato Botti della direzione regionale Salute e Integrazione socio-sanitaria ai sensi del Regolamento di organizzazione 6 settembre 2001, n. 1. Approvazione schema di contratto;
- la determinazione della Direzione Salute e Integrazione Sociosanitaria n. G07633 del 13.06.2018 di istituzione delle strutture organizzative di base denominate Aree e Uffici della Direzione regionale Salute e integrazione socio-sanitaria;
- la determinazione n. G12275 del 02.10.2018 di riorganizzazione delle strutture organizzative della Direzione Salute e Integrazione socio sanitaria che ha confermato l’Area Programmazione della rete ospedaliera e risk management con rimodulazione delle competenze e con denominazione “Rete Ospedaliera e Specialistica”;

VISTO il D.P.C.M. 29.11.2001 recante "Definizione dei Livelli essenziali di assistenza" e successivo aggiornamento con il DPCM 12.1.2017;

VISTO il Decreto del Commissario ad Acta n. U0057 del 12 luglio 2010 concernente “Rete assistenziale delle Malattie Emorragiche Congenite”;

VISTO il Decreto del Commissario ad Acta n. U00034 del 29 gennaio 2015 concernente: “Recepimento dell’Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano sulla definizione dei percorsi regionali o interregionali di assistenza per le persone affette da Malattie Emorragiche Congenite (MEC) – Repertorio Atti n. 66/CSR del 13.03.2013”;

VISTO il Decreto del Commissario ad Acta n. U00387 del 06.8.2015 concernente: “Recepimento Accordo Stato/Regioni Rep. Atti n.140 del 16.10.2014 che ha approvato il Piano Nazionale Malattie Rare 2013 – 2016. Individuazione del Coordinamento Regionale delle Malattie Rare. Primo riassetto della rete assistenziale per le malattie rare. Disposizioni transitorie;

VISTO il Decreto del Commissario ad Acta 15.09.2017, n. U00413 con il quale è stato recepito il DPCM 12.1.2017 e, in particolare, l'Allegato 7 - Elenco malattie rare esentate dalla partecipazione al costo;

VISTO il Decreto del Commissario ad Acta n. U00063 del 27/02/2018 concernente: "Aggiornamento della Rete regionale malattie rare in attuazione del Decreto del Commissario ad Acta 15.09.2017, n. U00413- Individuazione Centri e Presidi di riferimento";

ATTESO che il DCA sopra descritto n. U00063/2018 ha confermato n. 7 Centri della Rete Malattie Emorragiche Congenite già riconosciuti con il Decreto del Commissario ad Acta n. U0057/2010, in particolare il Policlinico Umberto I con funzioni di coordinamento (III livello-HUB), Fondazione Policlinico A. Gemelli e l'Ospedale Bambino Gesù (Presidi di II livello-Spoke-II, Presidi ospedalieri provinciali di Frosinone, Viterbo, Rieti e Latina (Presidi di I livello-Spoke-I);

VISTA la Determinazione dirigenziale n. G13890 del 2.11.2018 concernente: Rinnovo del Centro di Coordinamento regionale delle Malattie Rare, ai sensi del Decreto del Commissario ad Acta n. U00387 del 06.8.2015;

ATTESO che a seguito della richiesta dell'Associazione Emofilici Lazio (AEL) di avviare un progetto per risolvere le problematiche del Pronto Soccorso per i pazienti emofilici sono state convocate numerose riunioni presso gli uffici regionali con gli attori a vario titolo coinvolti nella materia;

CONSIDERATO che nel corso delle riunioni è stato elaborato un protocollo operativo risultato del lavoro, coordinato dalla Direzione Salute e Integrazione Sociosanitaria, dei rappresentanti di ARES 118, del Centro Regionale Sangue (CRS), del Coordinamento Regionale Emergenza-Urgenza e dell'Associazione Emofilici Lazio (AEL), ed è stato condiviso con i responsabili dei Centri Emofilia del Policlinico Umberto I (Hub), della Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli e dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (Presidi di II livello);

ATTESO che il suddetto protocollo nasce dall'esigenza condivisa da parte dei pazienti emofilici del Lazio, per il tramite dell'Associazione AEL e della Regione Lazio di definire un percorso operativo nella gestione del paziente emofilico in emergenza-urgenza;

ATTESO che l'emofilia è una malattia genetica recessiva, X linked, causata da mutazioni del gene del fattore VIII (FVIII, emofilia A) o del fattore IX (FIX, emofilia B). Oltre all'emofilia ci sono anche altre coagulopatie emorragiche, come la malattia di Von Willebrand (dovuta ad un difetto quantitativo o qualitativo del fattore di Von Willebrand), e i cosiddetti difetti rari della coagulazione (Rare Bleeding Disorders, RBDs) che comprendono alterazioni quantitative o qualitative del fibrinogeno, FII, FV, FV + FVIII, FVII, FX, FXI, FXIII, e la carenza multipla dei fattori vitamina K dipendenti. Tutte le suddette coagulopatie vengono comprese nella definizione di Malattie Emorragiche Congenite (MEC);

CONSIDERATO che in caso di emofilia grave il paziente manifesta frequenti emorragie spontanee e/o post-traumatiche a livello articolare e muscolare; gli episodi emorragici, anche se più raramente, possono interessare anche altri apparati e organi. Nel caso di emofilia moderata o lieve gli episodi emorragici sono meno frequenti e solitamente correlati a traumi o manovre invasive ed interventi chirurgici;

CONSIDERATO che la maggior parte degli interventi in urgenza per pazienti con emofilia sono dovuti al sanguinamento primario o secondario e possono verificarsi in corso di profilassi o in pazienti

che eseguono solo terapia a domanda e che in condizioni di emergenza emorragica si deve sempre procedere all'immediata somministrazione di adeguate quantità del fattore carente;

ATTESO che, al fine di garantire un percorso terapeutico efficace e tempestivo per i pazienti emofilici che si trovino in condizioni cliniche di emergenza/urgenza, è stato elaborato il protocollo operativo sopra descritto con l'obiettivo di rispondere a criteri di equità nell'accessibilità alle cure su tutto il territorio regionale e determinare la realizzazione di un percorso di continuità delle cure stesse in un'ottica di rete che coinvolge i Centri Emofilia di riferimento, i servizi di emergenza territoriale ed i Pronto Soccorso (PS) della rete dell'emergenza;

TENUTO CONTO che il protocollo operativo, in merito alle procedure da attuare per l'assistenza in emergenza/urgenza ai pazienti affetti da emofilia e, in particolare, per la somministrazione del concentrato di fattore VIII e IX, stabilisce che oltre ai Pronto Soccorso del Centro di riferimento di III livello e dei Presidi di II e I livello per le MEC, tutti i Pronto Soccorso della Rete regionale dell'emergenza-urgenza devono essere dotati di una scorta base dei suddetti prodotti al fine di affrontare il primo trattamento del paziente;

CONSIDERATO che il protocollo è soggetto a revisione periodica annuale o su richiesta motivata dall'AEL o dei Centri Emofilia Hub-Spoke;

RITENUTO, pertanto, di approvare il protocollo operativo del percorso assistenziale in emergenza-urgenza per i pazienti affetti dalla malattia rara Emofilia e da altre coagulopatie emorragiche comprese nella definizione di Malattie Emorragiche Congenite (MEC), parte integrante del presente provvedimento;

RITENUTO di dare mandato alle Aziende di attuare il protocollo operativo;

DECRETA

Per le motivazioni espresse in premessa che si intendono integralmente accolte e che formano parte sostanziale del presente provvedimento:

- di approvare il protocollo operativo del percorso assistenziale in emergenza-urgenza del paziente affetto dalla malattia rara Emofilia e da altre coagulopatie emorragiche comprese nella definizione di Malattie Emorragiche Congenite (MEC), parte integrante del presente provvedimento;
- di dare mandato alle Aziende di attuare il protocollo operativo.

Avverso il presente provvedimento è ammesso ricorso giurisdizionale dinanzi al Tribunale Amministrativo Regionale del Lazio entro 60 giorni dalla sua pubblicazione, ovvero ricorso straordinario al Presidente della Repubblica entro 120 giorni dalla sua pubblicazione.

Il presente provvedimento sarà pubblicato sul Bollettino Ufficiale della Regione Lazio.


Nicola Zingaretti

INDICE

1.0 PREMESSA

2.0 L'EMOFILIA

- *La patologia*
- *La terapia*

3.0 MODELLO ORGANIZZATIVO RETE MEC

4.0 PROCEDURE PER LA DISPONIBILITA' E TIPOLOGIA DEI FARMACI IN PRONTO SOCCORSO

- *Disponibilità e tipologia*
- *Approvvigionamento*

5.0 FASE PRE-OSPEDALIERA (118)

5.1 Fase di allarme:

Richiesta di intervento al Sistema di Emergenza Sanitaria 118

- *Assegnazione del codice triage*
- *Invio del mezzo*

5.2 Fase di risposta:

Arrivo sulla scena dei mezzi di soccorso e dei relativi equipaggi

- *Trasporto del paziente*

6.0 FASE OSPEDALIERA

6.1 Triage

6.2 Visita

6.3 Diagnostica

6.4 Consulto ematologico/internistico

6.5 Terapia

6.6 Esito

APPENDICI

Appendice 1

- A. TERAPIA SOSTITUTIVA DELL'EMOFILIA PER EVENTI EMORRAGICI IN CONDIZIONI DI EMERGENZA: *Raccomandazioni generali***
- B. TERAPIA SOSTITUTIVA "A DOMANDA" PER L'EMOFILIA "A" e "B" SENZA INIBITORE PER EPISODI INTERCORRENTI: *Dosi del concentrato del fattore carente espresse in Unità Internazionali/Kg (UI/Kg)***
- C. TERAPIA SOSTITUTIVA PER L'EMOFILIA "A" e "B" SENZA INIBITORE IN CASO DI INTERVENTI CHIRURGICI: *Dosi del concentrato del fattore carente (UI/Kg) FVIII o FIX***
- D. TERAPIA ANTIEMORRAGICA PER L'EMOFILIA "A" e "B" CON INIBITORE: *Dosi degli agenti by-passanti***
- E. FARMACI CHE DEVONO ESSERE PRESENTI IN TUTTI I PS**
- F. FARMACI PER LA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INIBITORE**
- G. MODULO RICHIESTA DEL CONCENTRATO DI FVIII E FIX AL CENTRO REGIONALE SANGUE**
- H. DICHIARAZIONE DI CONSENSO AL TRATTAMENTO DEL PAZIENTE IN PRONTO SOCCORSO CON IL PRODOTTO UTILIZZATO IN REGIME DI AUTO SOMMINISTRAZIONE**
- I. DICHIARAZIONE DI CONSENSO PER LA SOMMINISTRAZIONE DURANTE IL SOCCORSO IN EMERGENZA URGENZA DI FARMACI PERSONALI PER L'EMOFILIA - MODULO ARES 118**
- J. MODALITA' D'INTERVENTO E SOMMINISTRAZIONE DEI CONCENTRATI DEI FATTORI COAGULATIVI**
- K. PUNTI CHIAVE IN EMERGENZA**
- L. FACSIMILE TESSERA PAZIENTE CON EMOFILIA**

Appendice 2

- A. MALATTIA DI VON WILLEBRAND**
- B. DIFETTI EMORRAGICI EREDITARI RARI**
- C. TRATTAMENTO DELLE PIASTRINOPATIE**
- D. PREPARAZIONE A INTERVENTI CHIRURGICI E MANOVRE INVASIVE**
- E. TRATTAMENTI ANTIDOLORIFICI**

“La gestione del paziente con emofilia congenita A e B in emergenza-urgenza”

1.0 PREMESSA

Il presente documento nasce dall'esigenza condivisa da parte dei pazienti emofilici del Lazio, per tramite dell'AEL (Associazione Emofilici del Lazio), e della Regione Lazio di definire un percorso operativo nella gestione del paziente emofilico in emergenza-urgenza. L'elaborato integra i precedenti documenti regionali dedicati ai percorsi dei pazienti con malattie emorragiche congenite (MEC):

- Decreto del Commissario ad Acta n. U0057 del 12.07.2010 “Rete Assistenziale delle Malattie Emorragiche Congenite”;
- Decreto del Commissario ad Acta n. U00034 del 29.01.2015 “Recepimento dell'Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sulla definizione dei percorsi regionali o interregionali di assistenza per le persone affette da Malattie Emorragiche Congenite (MEC) – Rep. Atti n. 66/CSR del 13.03.2013”;
- Decreto del Commissario ad Acta n. U00063 del 27.02.2018 “Aggiornamento della Rete regionale malattie rare in attuazione del Decreto del Commissario ad Acta 15.09.2017, n. U00413- Individuazione Centri e Presidi di riferimento”.

Il documento è il risultato del lavoro, coordinato dalla Direzione Salute e Integrazione Sociosanitaria, dei rappresentanti di ARES 118, del Centro Regionale Sangue (CRS), del Coordinamento Regionale Emergenza-Urgenza e dell'Associazione dei pazienti Emofilici del Lazio (AEL), ed è stato condiviso con i responsabili dei Centri Emofilia del Policlinico Umberto I (Hub), della Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli e dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (presidi di secondo livello).

Il documento è soggetto a revisione periodica annuale o su richiesta motivata dell'AEL o dei centri Hub-Spoke.

2.0 L'EMOFILIA

La patologia

L'emofilia è una malattia genetica recessiva, X linked, causata da mutazioni del gene del fattore VIII (FVIII, emofilia A) o del fattore IX (FIX, emofilia B).

La malattia colpisce, rispettivamente, 1:5000 e 1:30000 nati maschi, e si segnala la possibilità, anche se rarissima, di potere avere delle donne affette da emofilia A o B congenita. Oltre all'emofilia vanno citate anche le altre coagulopatie emorragiche, come la malattia di Von Willebrand (dovuta ad un difetto quantitativo o qualitativo del fattore di Von Willebrand), e i cosiddetti difetti rari della coagulazione (Rare Bleeding Disorders, RBDs) che comprendono alterazioni quantitative o qualitative del fibrinogeno, FII, FV, FV + FVIII, FVII, FX, FXI, FXIII, e la carenza multipla dei fattori vitamina K dipendenti. Tutte le suddette coagulopatie vengono comprese nella definizione di Malattie Emorragiche Congenite (MEC).

L'emofilia viene definita grave, moderata o lieve sulla base dei livelli di fattore carente. In particolare se il FVIII o il FIX sono $<1\%$ si parla di emofilia grave, per livelli $\geq 1\%$ $<5\%$ e $\geq 5\%$ - $<40\%$ l'emofilia viene definita rispettivamente moderata o lieve. In caso di emofilia grave, il paziente manifesta frequenti emorragie spontanee e/o post-traumatiche a livello articolare e muscolare; gli episodi emorragici, anche se più raramente, possono interessare anche altri apparati e organi. Nel caso di emofilia moderata o lieve gli episodi emorragici sono meno frequenti e solitamente correlati a traumi o manovre invasive ed interventi chirurgici.

E' importante sottolineare come entità nosologica a parte, per la gravità della situazione clinica, l'emofilia A o B congenita con presenza di inibitore ad alto titolo del FVIII o FIX.

L'inibitore è un allo-anticorpo che si sviluppa soprattutto nei pazienti affetti da emofilia A o B grave (~30% dei casi di emofilia A grave, 1-5% dei casi di emofilia B grave) a seguito dell'infusione del fattore carente (solitamente entro le prime 20 giornate di esposizione al FVIII o FIX), poiché il sistema immunitario non riconosce come "self" il FVIII o il FIX. L'insorgenza dell'inibitore fa sì che il FVIII o il FIX infusi vengano neutralizzati e pertanto rende inefficace la terapia sostitutiva con i suddetti concentrati dei fattori.

La terapia

Il trattamento di scelta dell'emofilia è la terapia sostitutiva. Si attua mediante la somministrazione endovena del concentrato del fattore carente, a posologia ed intervalli diversificati, a seconda della gravità della patologia e dell'evento occorso. La modalità di trattamento può essere a domanda (cioè al verificarsi dell'evento emorragico) o in profilassi (in prevenzione dell'evento stesso).

La maggior parte degli interventi in urgenza per pazienti con emofilia sono, ovviamente, dovuti al sanguinamento primario o secondario e possono verificarsi in corso di profilassi o in pazienti che eseguono solo terapia a domanda. In condizioni di emergenza emorragica si deve sempre procedere all'immediata somministrazione di adeguate quantità del fattore carente. Tale procedura infatti deve precedere ogni altro atto diagnostico-terapeutico.

I pazienti con emofilia A o B congenita con inibitore ad alto titolo, per i quali la terapia sostitutiva non è efficace, devono essere trattati con gli agenti bypassanti, così definiti proprio perché fanno avvenire il processo coagulativo "bypassando" il FVIII o il FIX [fattore VII attivato ricombinante (rFVIIa), concentrato di complesso protrombinico attivato (aPCC)].

Attualmente, inoltre, per la profilassi degli episodi emorragici nei soli pazienti con emofilia A congenita ed inibitore è registrato e disponibile un anticorpo monoclonale bispecifico, Emicizumab. Tale anticorpo mima l'azione del FVIII legandosi al fattore IXa e al fattore X ripristinando il normale processo coagulativo.

Per quanto su esposto, al fine di garantire un percorso terapeutico efficace e tempestivo per i pazienti emofilici che si trovino in condizioni cliniche di emergenza/urgenza, è stato concordato un protocollo operativo che possa rispondere a criteri di equità nell'accessibilità alle cure su tutto il territorio regionale e determinare la realizzazione di un percorso di continuità delle cure stesse in un'ottica di rete che coinvolge i centri emofilia di riferimento, i servizi di emergenza territoriale ed i Pronto Soccorso (PS) della rete dell'emergenza.

3.0 MODELLO ORGANIZZATIVO DELLA RETE MEC

Nel 2010 è stato istituito un piano di riorganizzazione della Rete delle *Malattie Emorragiche Congenite (MEC)* (DCA U0057/2010) in cui sono state identificate 7 strutture ospedaliere, di cui una con funzione di centro di riferimento e coordinamento regionale di III livello (Hub), due con funzione di presidio di II livello (Spoke-II), e 4 con funzioni di I livello di prossimità (Spoke-I).

Le funzioni diagnostico-assistenziali di elevata complessità sono garantite in particolare da:

- Policlinico Umberto I (HUB)
- Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli (Spoke-II)
- Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (Spoke-II)

Le funzioni di I livello di prossimità (Spoke-I) sono collocate negli ospedali provinciali di:

- Belcolle di Viterbo,
- San Camillo De Lellis di Rieti,
- Santa Maria Goretti di Latina,
- Fabrizio Spaziani di Frosinone.

In relazione alle procedure da attuare per l'assistenza in emergenza/urgenza ai pazienti affetti da emofilia e, in particolare, per la somministrazione del concentrato di fattore VIII e IX, oltre ai PS del Centro di Riferimento di III livello e dei Presidi di II e I livello di Riferimento per le MEC, con il presente documento si stabilisce che **tutti i PS della rete regionale dell'emergenza-urgenza devono essere dotati di una scorta base dei suddetti prodotti al fine di affrontare il primo trattamento del paziente.**

Qualora il paziente giunga, autonomamente o tramite 118, presso un PS di una struttura non sede di centro MEC, se le condizioni cliniche e la patologia riscontrata in acuzie lo indichino, il PS che accoglie il paziente dovrà riferirsi, per attività di consulenza o per trasferimento in continuità di soccorso, a una delle 7 strutture sede del centro MEC presso il quale lo stesso paziente è seguito.

Nel caso in cui le condizioni cliniche e la patologia riscontrata in acuzie non siano gestibili da una delle strutture sede del centro MEC che assistono ordinariamente il paziente, lo stesso dovrà essere riferito a strutture di livello superiore secondo le afferenze della figura 1.

Per i pazienti pediatrici (età 0-17 anni), qualora il minore giunga, autonomamente o tramite 118, presso un PS di una struttura non sede di centro MEC, se le condizioni cliniche e la patologia riscontrata in acuzie lo indichino, il PS che accoglie il paziente dovrà riferirsi, per attività di consulenza o per trasferimento in continuità di soccorso, a una delle 7 strutture sede

del centro MEC presso il quale lo stesso è seguito. Nel caso in cui le condizioni cliniche e la patologia riscontrata in acuzie non siano gestibili da una delle strutture sede del centro MEC che assistono ordinariamente il paziente, lo stesso dovrà essere riferito alla Struttura individuata nell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (figura 1).

Le afferenze descritte nella figura 1 saranno utilizzate anche per i pazienti che non sono seguiti presso uno dei centri MEC regionali o per i quali non si riesca ad individuare il centro di riferimento e, infine, per ogni eventuale evenienza in urgenza non definita nel presente documento.

Per i pazienti affetti da emofilia congenita A e B le afferenze per i soggetti adulti relative alle reti emergenza, cardiologica/cardiochirurgica, trauma grave, neurotrauma e ictus sono unificate e rimodulate così come riportato nella figura 1.

Le afferenze della figura 1 si applicano anche per la rete dell'emergenza pediatrica integrata dalle seguenti precisazioni:

- **Per la rete cardiochirurgica pediatrica e la rete di chirurgia pediatrica il centro unico di riferimento è l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù,**
- **Per la neurochirurgia pediatrica i centri di riferimento rimangono il Policlinico Gemelli, secondo le afferenze descritte in figura 1, e l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù per tutti gli altri presidi.**

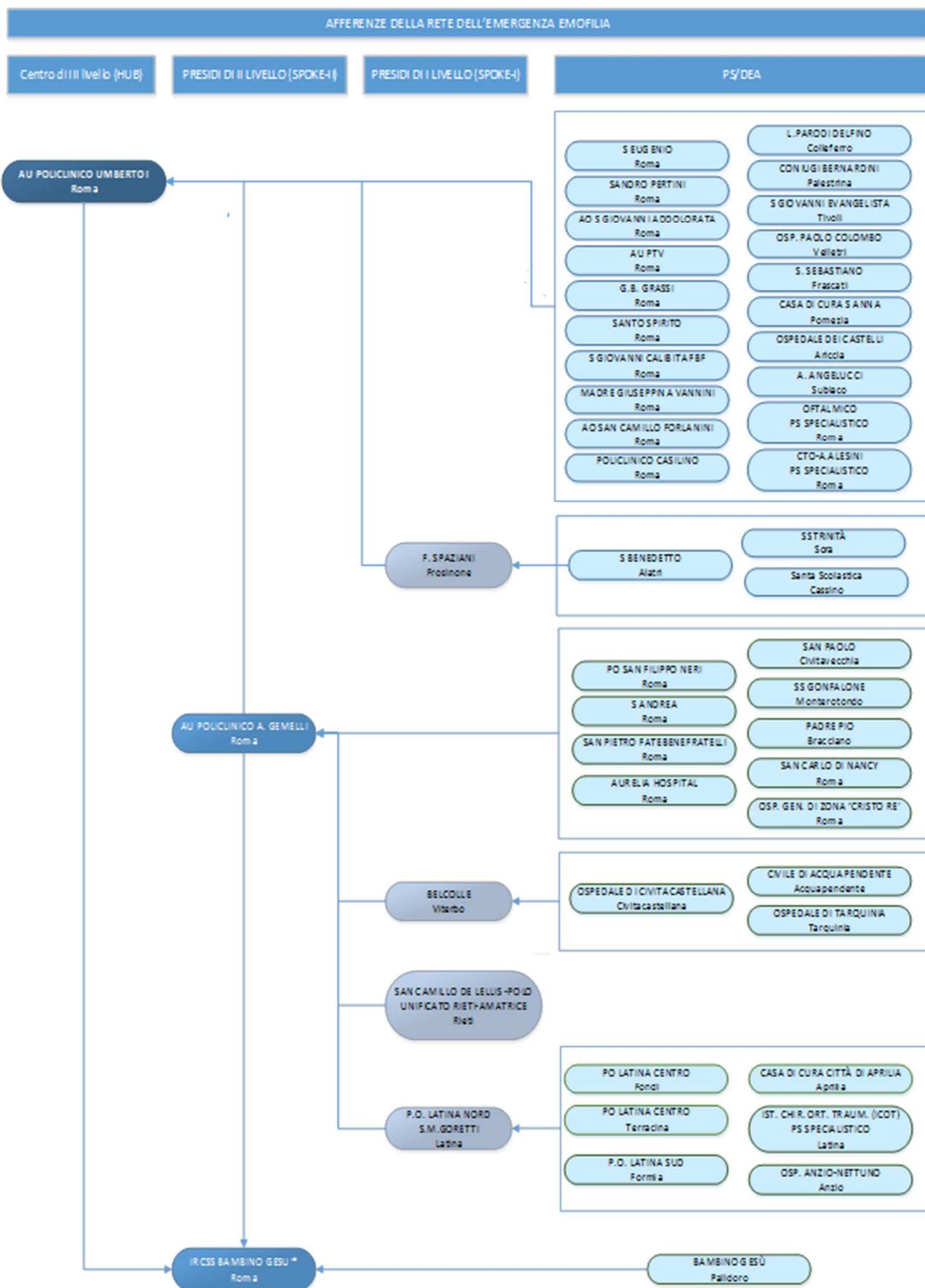


Fig.1 La Rete per la gestione del paziente con Emofilia A e B congenita in emergenza-urgenza

4.0 PROCEDURE PER LA DISPONIBILITA' E TIPOLOGIA DEI FARMACI IN PRONTO SOCCORSO

Disponibilità e tipologia

In caso di ricovero in PS di un assistito affetto da emofilia A o B, sarà disponibile presso il PS, una scorta del concentrato del fattore carente.

A tal fine deve essere reso fruibile, in tutti i PS della rete dell'emergenza regionale, il concentrato di FVIII e di FIX plasma derivato (pdFVIII, pdFIX), prodotto in conto lavorazione in quantità sufficiente a supplire l'urgenza nella misura di:

- **10 flaconi** di concentrato di pdFVIII in conto lavorazione (al momento distribuito con il nome di Klott), da 1000 UI (dose massima di 100 UI/kg per un paziente con peso massimo di 100 kg affetto da emofilia A)
- **10 flaconi** di concentrato pdFIX in conto lavorazione (al momento distribuito con il nome di IXED), da 1000 UI (dose massima di 100 UI/kg per un paziente con peso massimo di 100 kg, affetto da emofilia B).

Per la terapia in emergenza del paziente affetto da emofilia A o B con inibitore ad alto titolo, condizione nella quale come descritto nel paragrafo 2.0 i concentrati di fattori VIII e IX non sono efficaci e, in particolare, la somministrazione di concentrato di FIX è controindicata, è necessario che al verificarsi di un evento emorragico o in preparazione di un intervento chirurgico o manovra invasiva, i pazienti vengano trattati con i prodotti cosiddetti bypassanti:

- Fattore VII attivato ricombinante, rFVIIa;
- Concentrato di complesso protrombinico attivato, aPCC.

In particolare, per quanto riguarda il rFVIIa, il dosaggio è pari a 90 µg/kg/dose, e la frequenza iniziale di infusione è ogni 3 ore. Il dosaggio totale verrà poi approssimato per eccesso o per difetto tenendo conto del dosaggio attuale delle fiale (1 mg, 2 mg, 5 mg). Pertanto, per un uomo di circa 70 kg, la quantità di farmaco che serve per la copertura delle prime 3 dosi è pari a 6 mg dose (approssimato per difetto da 6,3 mg), per un totale di 18 mg.

Per quanto riguarda l'aPCC, il dosaggio è di 80-100 UI/kg/dose e la frequenza di infusione è circa ogni 12 ore. Il dosaggio totale verrà poi approssimato per eccesso o per difetto tenendo conto del dosaggio attuale delle fiale (1000 U). Pertanto, per un uomo di 70 kg, la quantità di farmaco che serve per la copertura delle prime 2 dosi è pari a 14000 U.

Tali prodotti bypassanti rappresentano un presidio terapeutico salvavita.

Il rFVIIa inoltre è l'unica opzione terapeutica in caso di emofilia tipo B con inibitore.

Inoltre, nei soli pazienti con emofilia A ed inibitore che sono in profilassi con Emicizumab (terapia non sostitutiva), in caso di indicazione al trattamento con agenti bypassanti, il rFVIIa rappresenta, il prodotto di prima scelta, mentre l'uso di aPCC deve essere riservato a casi di mancata risposta al rFVIIa o a situazioni in cui non vi siano alternative disponibili. In questo caso, la dose iniziale di rFVIIa da utilizzarsi è 90 µg/kg ma la frequenza di somministrazione delle dosi successive alla prima, andrà concordata tramite consulto con l'ematologo/internista secondo le modalità descritte nei paragrafi a seguire.

Ogni PS deve fornirsi di protocolli clinico-gestionali che assicurino la tempestività della terapia in emergenza del paziente affetto da emofilia A o B con inibitore ad alto titolo.

Approvvigionamento

Per quanto riguarda l'approvvigionamento dei farmaci si specifica di seguito che:

- **La prima fornitura** di concentrati di fattori VIII e IX derivanti dai prodotti in conto lavorazione plasma nelle quantità previste, deve essere assicurata dal Centro Regionale Sangue (CRS) che invierà le confezioni necessarie alle farmacie interne degli ospedali pubblici o convenzionati in cui è presente il PS.
- **Le farmacie** all'atto della ricezione annoteranno lotto e scadenza prima dell'invio al reparto di PS.
- **Il reparto di PS**, una volta ricevuti i concentrati, sarà responsabile della loro conservazione e dovrà, in caso di mancato utilizzo, renderli alla farmacia con una validità residua di almeno 6 mesi. In caso di invio alla farmacia di prodotti scaduti o di imminente scadenza questi non saranno accettati ma rimarranno in carico al PS che dovrà motivare la mancata restituzione nei tempi previsti, al fine di ulteriore fornitura.
 - In caso di utilizzo dei concentrati in PS, quest'ultimo dovrà inviare richiesta di reintegro delle quantità utilizzate alla farmacia interna
 - La farmacia inoltrerà, nel più breve tempo possibile, richiesta di approvvigionamento al Centro Regionale Sangue per il ripristino delle scorte.
 - I farmaci resi dal reparto con una validità residua di almeno 6 mesi, saranno presi in carico dalla farmacia ospedaliera che provvederà a restituirli al CRS per un loro utilizzo presso il territorio o altre strutture ospedaliere.
 - Il CRS, una volta ricevuti i farmaci, consegnerà alla farmacia che ha effettuato il reso una medesima quantità di concentrati con più lunga scadenza per il ripristino delle scorte in PS.

In appendice 1, sezione G, è presente il modulo necessario per la richiesta dei concentrati di FVIII e di FIX al Centro Regionale Sangue.

5.0 FASE PRE-OSPEDALIERA

La gestione dell'emergenza pre-ospedaliera da parte dell'**ARES 118** è articolata in due fasi distinte:

- **fase di allarme:** l'operatore sanitario, presso la centrale operativa, riceve la chiamata, valuta e definisce il caso, assegna il codice di gravità ed invia il mezzo di soccorso più adeguato in base alle disponibilità;
- **fase di risposta:** il mezzo di soccorso, attivato dalla centrale operativa, giunge sul luogo dell'evento dove, dopo aver effettuato i rilievi situazionali, anamnestici e clinici, nonché i trattamenti del caso, procede al trasporto del paziente presso l'ospedale più idoneo.

5.1 Fase di allarme:

L'operatore riceve la richiesta di intervento e procede con l'intervista per l'assegnazione del codice triage:

- durante l'intervista, l'operatore sanitario di triage della centrale operativa 118, definisce la natura dell'evento e le condizioni del paziente valutando specifici item situazionali, clinici e fattori fisiopatologici aggravanti, in particolare vengono poste domande per la localizzazione dell'evento, valutazione dello scenario e relative caratteristiche;
- nella gestione dell'evento, gli operatori della centrale operativa di competenza, possono essere informati dello stato di emofilia del paziente, residente o turista, con diverse modalità:
 - per comunicazione diretta del paziente, che si identifica come emofilico;
 - per comunicazione indiretta da parte di parenti o conoscenti;
 - eventualmente attraverso il rinvenimento, da parte degli astanti, della tessera di patologia (Appendice 1, sezione L), tra gli effetti personali, e che il paziente emofilico porta, di solito, con sé; alcuni pazienti sono portatori di un braccialetto con dispositivo USB in cui sono presenti le informazioni sanitarie essenziali ai fini del trattamento del paziente stesso;
- l'operatore della centrale operativa, qualora possibile, si adopera per acquisire ulteriori informazioni dal paziente o dagli astanti, indaga sulla possibile presenza di shock

emorragico grave (pallore cutaneo e/o mucoso, astenia marcata, polso flebile, sintomi suggestivi di ipotensione, altri parametri eventualmente possibili);

- l'operatore richiede informazioni su traumi recenti, ricoveri ospedalieri recenti (soprattutto chirurgici);
- l'operatore richiede se il paziente disponga di farmaci per il trattamento sostitutivo del paziente emofilico, in caso affermativo chiede che vengano messi a disposizione dell'equipaggio di soccorso.

Assegnazione del codice triage

In base alle informazioni ricevute durante l'intervista telefonica, l'operatore di Centrale assegna il codice triage, nello specifico:

- **Codice rosso (emergenza)** in presenza di almeno una delle seguenti condizioni:
 - paziente incosciente e/o che non respira;
 - emorragia massiva;
 - trauma grave e/o neuro-trauma;
 - ustioni estese;
 - recenti interventi di chirurgia maggiore;
 - sospetto ictus;

Per il paziente riconosciuto come emofilico il **codice rosso sarà assegnato come codice superiore** rispetto a quello attribuibile in base alla presentazione clinica secondo i protocolli vigenti, in presenza di almeno una delle seguenti condizioni:

- trauma toraco-addominale;
 - frattura traumatica di ossa lunghe;
 - trauma cranico lieve senza deficit neurologici;
 - emorragie di collo, lingua, occhio;
- **Codice giallo** per traumi ed emorragie lievi:
 - emorragia articolare o muscolare sospetta o accertata;
 - insorgenza di dolore severo agli arti o tumefazione localizzata;
 - ferite cutanee che necessitano di sutura;
 - emorragia minore, ma persistente (epistassi, gengivorragie, ematuria etc.);

- sospetta frattura, distorsione, slogatura.

Invio del mezzo:

Una volta assegnato il codice di gravità, l'operatore di centrale operativa procede all'invio del mezzo più idoneo tra quelli disponibili.

- **Codice rosso:**

- in prima battuta, se disponibile, mezzo medicalizzato più vicino e libero, eventualmente anche secondo la procedura di “*rendez-vous*”;
- in caso di indisponibilità o eccessiva lontananza di ambulanza medicalizzata/automedica si invia, in prima battuta, ambulanza con personale infermieristico (più vicina e disponibile) e subito a seguire mezzo medicalizzato, se resosi disponibile.

- **Codice giallo**

- invio di ambulanza con personale infermieristico, con possibile supporto medicalizzato su richiesta dell'infermiere alla Centrale Operativa in seguito alla rivalutazione sul posto;
- nei casi in cui l'equipaggio, arrivato sul luogo dell'evento, stabilisca la condizione di codice rosso, è possibile effettuare un *rendez-vous* con un mezzo di soccorso medicalizzato, auto-medica/ambulanza o eliambulanza.

5.2 Fase di risposta:

L'arrivo sulla scena dei mezzi e dei relativi equipaggi consente di :

- identificare il paziente: in particolare gli equipaggi potrebbero venire a conoscenza della condizione di emofilia, se questo non fosse stato già segnalato al momento della ricezione della richiesta di soccorso, direttamente dal paziente o, in caso di paziente incosciente, dagli astanti o dai documenti in possesso dello stesso. Alcuni pazienti sono dotati di un braccialetto con dispositivo USB in cui sono contenute le informazioni sanitarie essenziali, e quasi tutti sono dotati di un tesserino (Appendice 1, sezione L) in cui si attesta

la patologia e il tipo di terapia sostitutiva da somministrare in caso di evento emorragico. Il personale informa la Centrale Operativa qualora venisse a conoscenza della condizione di emofilia;

- valutare le condizioni cliniche: alla luce delle rilevazioni cliniche ed anamnestiche, l'operatore sanitario, sul luogo dell'evento, conferma il codice triage assegnato dalla Centrale Operativa, oppure assegna un diverso codice di gravità;
- richiedere al paziente o agli astanti, ove possibile, se sono in possesso dei concentrati del fattore carente usualmente utilizzato, e prendere in consegna il farmaco;
- qualora il paziente fosse in regime di auto-somministrazione valutare le condizioni cliniche e i tempi di percorrenza verso la struttura ospedaliera, eventualmente acquisire il consenso (Appendice 1, sezione I) e procedere alla somministrazione del farmaco in dotazione al paziente (su indicazione del medico di centrale in caso di equipaggio infermieristico);
- allertare il centro di riferimento più vicino o altra struttura ospedaliera della rete individuata per la gestione in urgenza del paziente emofilico in relazione alle condizioni cliniche del paziente, attraverso la mediazione della Centrale Operativa.

Trasporto del paziente

L'obiettivo del trasporto è la centralizzazione primaria secondo i seguenti criteri:

- in caso di trasporto con mezzo medicalizzato, una volta verificate le condizioni cliniche, le competenze necessarie, i tempi di percorrenza, il paziente va trasportato, prioritariamente, al centro di riferimento della rete MEC presso il quale è usualmente seguito o altro presidio sede di centro MEC (Policlinico Umberto I, Policlinico Gemelli, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Ospedale Belcolle di Viterbo, Ospedale San Camillo De Lellis di Rieti, Ospedale Santa Maria Goretti di Latina e Ospedale Fabrizio Spaziani di Frosinone), oppure ad un diverso presidio ospedaliero in presenza di condizioni di instabilità respiratoria e/o emodinamica con tempi non compatibili per l'accesso al centro di riferimento;

- in caso di trasporto con mezzo con solo personale infermieristico, il paziente, in condizioni di instabilità respiratoria e/o emodinamica, dovrà essere condotto presso il presidio ospedaliero più vicino, oppure, in caso di rendez-vous con mezzo medicalizzato, se disponibile, si procederà come indicato al punto precedente;
- all'arrivo presso il presidio ospedaliero, l'equipaggio segnalerà al personale del PS che il paziente è portatore di emofilia, consegnerà le dosi del farmaco eventualmente acquisito o ne segnalerà la somministrazione;
- l'invio dell'eliambulanza verrà gestito dalla centrale operativa secondo i protocolli correnti in uso.

6.0 FASE OSPEDALIERA

I pazienti adulti che accedono in PS con diagnosi di emofilia possono presentarsi o per la comparsa di problematiche cliniche o per un' accidentale carenza a domicilio del concentrato del fattore carente oppure per problemi gestionali, come la mancanza di un accesso venoso.

Il sanguinamento spontaneo si può determinare in qualsiasi sede anatomica anche se l' emartro - emorragia intra-articolare - è il quadro clinico più tipico, spesso preceduto dal solo dolore a livello dell' articolazione interessata in assenza di reperti obiettivi.

Altri sanguinamenti sono rappresentati da ematomi (tipico l' ematoma del muscolo ileo psoas), emorragia cerebrale, epistassi, gengivorragie, sanguinamenti dell' oro-faringe, sanguinamenti delle vie aeree superiori e inferiori, ematemesi, melena, sanguinamenti intra-addominali post-traumatici, ematuria, sanguinamenti da ferite chirurgiche. L' emorragia traumatica è ovviamente connessa alla sede e all' entità del trauma. Per i rarissimi casi di donne affette da emofilia la meno-metrorragia può rappresentare un evento emorragico di notevole rilievo.

Le condizioni cliniche non correlate a sanguinamento per cui il paziente può presentarsi presso il PS sono molteplici. In una recente review sugli accessi ai dipartimenti di emergenza statunitensi di pazienti emofilici, inaspettatamente la categoria principale di sintomi lamentati dai pazienti quale motivo di presentazione al PS è quella dei problemi cardiovascolari, con un picco per le problematiche connesse all' ipertensione, condizione rispetto alla quale, peraltro, l' emofilia rappresenta un fattore di rischio indipendente.

Nella maggior parte dei casi i pazienti, comunque, necessitano della terapia sostitutiva con il concentrato di fattore carente e del consulto ematologico/internistico. Ad esempio, in caso di una problematica infettiva per la quale si ritenga necessario effettuare delle manovre invasive (puntura lombare, posizionamento CVC etc..), il paziente dovrà essere adeguatamente trattato con la terapia sostitutiva prima dell' esecuzione della manovra stessa.

In caso di ischemia cardiaca e necessità di procedura di angioplastica, il paziente dovrà essere trattato prima dell' effettuazione del cateterismo.

Ancora, in caso di presentazione del paziente per addome acuto, ad esempio da appendicite, con necessità di intervento chirurgico, il paziente dovrà essere trattato con il concentrato del fattore carente prima di iniziare l'intervento chirurgico.

Questi sono alcuni esempi per sottolineare ulteriormente che, anche in caso di emergenza non di tipo emorragico, è fondamentale avere a disposizione in PS i concentrati dei fattori carenti per la gestione del paziente emofilico.

6.1 Triage

I pazienti con emofilia che giungono, con ambulanza o autonomamente al PS, devono essere presi in carico con la massima premura sia per le condizioni eventualmente in atto che per la potenziale rapida evolutività del quadro clinico.

Ogni ritardo nel processo assistenziale espone il paziente ad un aumentato rischio di morbidità e mortalità.

La prima fase di valutazione del paziente si realizza al triage dove gli infermieri addetti definiscono il livello di priorità di accesso. Al triage è necessario acquisire l'informazione anamnestica di emofilia dall'equipaggio del 118, dal paziente stesso o dagli accompagnatori. Il personale al triage deve avere la massima cura nel ricercare ogni fonte emorragica e ogni condizione collegabile ad un evento emorragico, in particolare traumatico, anche in via ipotetica, dando massimo rilievo alle indicazioni del paziente e degli accompagnatori. Gli infermieri verificano, inoltre, la possibilità che l'equipaggio del 118, il paziente o gli accompagnatori abbiano portato in PS eventuali quantitativi dei farmaci specifici con cui il paziente è in trattamento, che verranno presi in carico dal personale.

Ai fini dell'assegnazione del codice di priorità si ritiene necessario aumentare di un grado il livello che si sarebbe assegnato al paziente sulla base della presentazione clinica, qualora lo stesso non fosse stato affetto da emofilia. È, inoltre, opportuno valutare se, nell'ambito del livello di codice assegnato, il paziente emofilico debba acquisire un livello ulteriore di priorità interno al codice stesso.

6.2 Visita

La regola aurea da rispettare nella valutazione di un paziente con emofilia in PS è che il concentrato del fattore carente deve essere somministrato al solo sospetto di un quadro clinico potenzialmente connesso a problemi emorragici. In questo senso deve essere tenuta nella massima considerazione l'opinione del paziente e dei suoi familiari nel momento in cui riferiscano di ritenere che un'emorragia possa essere in corso. I pazienti, peraltro, si possono presentare in PS portando con sé il farmaco da somministrare e il contatto telefonico con il medico o il centro di riferimento che li tiene in cura. L'obiettivo della valutazione è di evidenziare ogni possibile condizione a maggior rischio emorragico, anche solo in via ipotetica.

6.3 Diagnostica

Nella gestione di questi pazienti la diagnostica strumentale (TC, ecografia, radiografia) è sempre successiva alla somministrazione della terapia sostitutiva con il concentrato del fattore carente e, anzi, in alcune situazioni particolari, come gli emartri, non vi è necessariamente l'indicazione all'esecuzione di una diagnostica radiologica (es. Rx). Nella maggioranza dei casi, in un paziente affetto da emofilia nota, anche la valutazione di laboratorio della coagulazione non è indicata a meno che non sia richiesta dal centro di riferimento ematologico o vi sia una situazione in cui si possa supporre un'alterazione aggiuntiva oltre quella di base.

6.4 Consulto ematologico/internistico

La consultazione di un ematologo/internista del Centro per la cura delle MEC che segue il paziente è fortemente raccomandata come parte integrante della gestione del paziente affetto da emofilia, fermo restando che tale attività non deve ritardare in alcun modo la somministrazione dei concentrati del fattore carente al paziente. Oltre, o in alternativa, al contatto con gli ematologi/internisti di riferimento, è possibile ricorrere al consulto con l'ematologo/internista di guardia dell'istituto a cui afferisce il centro di riferimento per le MEC, consulto che potrà essere telefonico o, ove possibile, nell'ambito della rete di telemedicina in emergenza, secondo la modalità di teleconsulto (teleadvice).

6.5 Terapia

La gravità dei quadri clinici da cui possono essere affetti i pazienti emofilici è correlata alla entità della carenza del fattore. Nelle forme gravi (FVIII, o FIX <1%) gli episodi di sanguinamento sono frequenti e spesso non determinati da traumi. Nelle forme moderate (FVIII, o FIX 1-5%) il sanguinamento spontaneo è meno frequente ma sono sufficienti traumi

minori per indurlo. Nelle forme lievi (FVIII o FIX 5-40%) il sanguinamento in genere è determinato da traumi rilevanti.

I pazienti con emofilia A o B e inibitore ad alto titolo, presentano una diatesi emorragica severa. La somministrazione della terapia sostitutiva con il concentrato del fattore carente o la somministrazione degli agenti bypassanti è preliminare alla diagnostica strumentale.

Indicazioni al trattamento in emergenza:

- Politrauma o evento traumatico con sospetto o evidenza di sanguinamento esterno/interno;
- Trauma cranico in assenza di alcun sintomo/segno di emorragia in corso;
- Evento traumatico in assenza di alcun sintomo/segno di emorragia in corso;
- Distorsioni, lussazioni, fratture, ematomi ed ematomi muscolari anche solo sospetti;
- Ogni lesione di testa, collo, bocca e occhi con evidenza di sanguinamento;
- Qualsiasi ferita aperta che richieda sutura chirurgica o con colla o con steri-strips;
- Dolore intenso o tumefazione di nuova insorgenza in qualsiasi sito;
- Qualsiasi procedura invasiva o atto chirurgico;
- Sanguinamento massivo o persistente da qualsiasi sito;
- Emorragie gastrointestinali – emottisi;
- Ogni cefalea di nuova insorgenza o inusuale per il paziente specie se comparsa dopo trauma.

Si rimanda all'appendice per i dettagli della somministrazione della terapia sostitutiva e con agenti bypassanti.

NB. Qualora il paziente, i congiunti o il personale del 118 abbiano portato in PS il farmaco usualmente utilizzato dal paziente e la struttura, per qualsiasi motivo, non ne sia in possesso, previa compilazione di un apposito modulo autorizzativo (Appendice 1, sezione H) e su richiesta del paziente o del legale rappresentante, si dovrà utilizzare il farmaco personale dell'assistito.

6.6 Esito

Il paziente con emofilia trattato in emergenza presso il PS, effettuato il trattamento con i concentrati dei fattori specifici e stabilizzato sul piano clinico, dovrà essere valutato congiuntamente tra medico d'emergenza e:

- ematologo dell'ospedale sede del PS, ove presente e

- ematologo/internista del centro di riferimento MEC del paziente (possibilmente sempre)
o
- ematologo/internista di guardia della struttura UOC cui afferisce il centro di riferimento MEC del paziente.

Qualora, per le condizioni del paziente, si renda necessario un consulto con il centro HUB o con uno dei due presidi di riferimento di II livello, lo stesso potrà avvenire telefonicamente o, ove possibile, utilizzando la rete del teleconsulto anche per decidere la dimissibilità del paziente, il ricovero nella struttura sede del PS o l'eventuale trasferimento presso la struttura di riferimento sede del centro MEC che segue usualmente il paziente, se in grado di gestire il caso, oppure presso la struttura più competente in ragione della patologia riscontrata e nel rispetto delle afferenze definite precedentemente. In caso di trasferimento si raccomanda la comunicazione da parte del PS inviante al PS della struttura di riferimento.

In ogni caso si sottolinea che i pazienti con traumi cranici e toraco-addominali che abbiano presentato una diagnostica strumentale negativa e ricevuto il trattamento iniziale con i concentrati, sono comunque da tenere in osservazione per 24-48 ore, continuando la copertura con dosi adeguate del prodotto in terapia.

Un cenno finale deve essere riservato alla corretta codifica ICD di pronto soccorso. L'analisi degli accessi al sistema di emergenza dei PS regionali negli ultimi 10 anni evidenzia un numero medio annuale di casi codificati con i corretti codici dell'emofilia pari a 70. Deve essere, tuttavia, considerata la possibilità dello svolgimento di procedure di codifica non corrette sia perché potrebbero essere limitate soltanto alla diagnosi principale definita, senza considerare la patologia di base (ad esempio inserimento del codice di ematoma senza quello di emofilia), sia per l'utilizzo di codifiche affini ma non specifiche dell'emofilia (es. carenza congenita di altri fattori della coagulazione – 286.3). Al fine di poter identificare correttamente tutti i casi di pazienti emofilici che si presentano in PS, sia per una corretta quantificazione degli accessi che di precisazione delle problematiche cliniche in emergenza correlate all'emofilia, è necessario utilizzare come prima codifica ICD il problema principale diagnosticato (es. ematoma, emorragia cerebrale etc..) e come seconda codifica la condizione emofilica di base con i codici 286.0 - DISTURBI CONGENITI DEL FATTORE VIII e 286.1 - DISTURBI CONGENITI DEL FATTORE IX.

APPENDICI

Appendice 1

Appendice 2

APPENDICE 1

- A) TERAPIA SOSTITUTIVA DELL'EMOFILIA PER EVENTI EMORRAGICI IN CONDIZIONI DI EMERGENZA: RACCOMANDAZIONI GENERALI**
- B) TERAPIA SOSTITUTIVA "A DOMANDA" PER L'EMOFILIA "A" E "B" SENZA INIBITORE PER EPISODI INTERCORRENTI: DOSI DEL CONCENTRATO DEL FATTORE CARENTE ESPRESSE IN UNITÀ INTERNAZIONALI/KG (UI/KG)**
- C) TERAPIA SOSTITUTIVA PER L'EMOFILIA "A" E "B" SENZA INIBITORE IN CASO DI INTERVENTI CHIRURGICI: DOSI DEL CONCENTRATO DEL FATTORE CARENTE (UI/KG) FVIII O FIX**
- D) TERAPIA ANTI EMORRAGICA PER L'EMOFILIA "A" E "B" CON INIBITORE: DOSI DEGLI AGENTI BY-PASSANTI**
- E) FARMACI CHE DEVONO ESSERE PRESENTI IN TUTTI I PS**
- F) FARMACI PER LA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INIBITORE**
- G) MODULO RICHIESTA DEL CONCENTRATO DI FVIII E FIX AL CENTRO REGIONALE SANGUE**
- H) DICHIARAZIONE DI CONSENSO AL TRATTAMENTO DEL PAZIENTE IN PRONTO SOCCORSO CON IL PRODOTTO UTILIZZATO IN REGIME DI AUTO-SOMMINISTRAZIONE**
- I) DICHIARAZIONE DI CONSENSO PER LA SOMMINISTRAZIONE DURANTE IL SOCCORSO IN EMERGENZA URGENZA DI FARMACI PERSONALI PER L'EMOFILIA - MODULO ARES 118**
- J) MODALITÀ D'INTERVENTO E SOMMINISTRAZIONE DEI FATTORI COAGULATIVI**
- K) PUNTI CHIAVE IN EMERGENZA**
- L) FACSIMILE TESSERA PAZIENTE EMOFILICO**

A. TERAPIA SOSTITUTIVA DELL'EMOFILIA PER EVENTI EMORRAGICI IN CONDIZIONI DI EMERGENZA

Raccomandazioni generali

1	Il trattamento sostitutivo dell'episodio emorragico in corso (anche se solo sospettato) deve essere immediato. La terapia sostitutiva è tanto più efficace quanto più precocemente iniziata.
2	L'esecuzione degli accertamenti diagnostici ritenuti indicati dovrà essere posticipata a dopo l'infusione del fattore carente.
3	I prelievi devono essere eseguiti con la massima delicatezza ed esattezza per evitare traumatismi e quindi sanguinamenti e risultati incongrui.
4	Ogni paziente seguito dovrebbe essere in possesso di una lettera o tessera rilasciata dal Centro Emofilia, che precisa tipo ed entità della patologia, nonché i farmaci indicati per il suo trattamento.
5	Nel caso di un evento emorragico in un paziente di cui non è noto il livello del fattore di cui è carente, bisogna assumere come valore indicativo quello <1%.
6	Ogni paziente ha di solito a domicilio alcune dosi del farmaco in uso per il primo intervento: è pertanto probabile che il paziente arrivi al Pronto Soccorso già in possesso del prodotto utilizzato per la terapia domiciliare.
7	Se disponibile, infondere al paziente il prodotto che usa abitualmente, previa acquisizione del Consenso Informato
8	In caso di emergenza, qualora il paziente non sia in grado di specificare il tipo di prodotto usato, andrà somministrato il preparato disponibile (ricombinante o plasmatico). <u>In caso di trauma o sanguinamento gravi ed in mancanza della disponibilità di fattore plasmatico o ricombinante, usare plasma fresco congelato alle dosi usuali di trattamento.</u> Tuttavia, questa evenienza deve essere considerata eccezionale nelle coagulopatie per le quali esistono in commercio preparati per la terapia sostitutiva.
9	Sono 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). E comunque non prima di aver infuso il fattore carente.
10	Anche l'artrocentesi non è consigliata di routine nella diagnostica degli ematriti e va eventualmente riservata alla successiva fase terapeutica, previa consulenza di un ortopedico esperto nel campo delle malattie emorragiche.
10	Non somministrare FANS.

B. TERAPIA SOSTITUTIVA “A DOMANDA” PER L’EMOFILIA “A” E “B” SENZA INIBITORE PER EPISODI INTERCORRENTI

Dosi del concentrato del fattore carente espresse in Unità Internazionali/Kg (UI/Kg)

Episodio emorragico	Dose di concentrato di FVIII (UI/kg)	Dose di concentrato di FIX (UI/kg)
Emorragie o traumi lievi (emartro, ematoma, ferite cutanee, epistassi, gengivorragie, ecc.)	20-30	25-40
Emorragie o traumi di moderata entità (emartro o ematoma grave, sanguinamento esterno con anemizzazione, frattura traumatica ossa lunghe, trauma accidentale toraco-addominale con rischio di emorragia interna)	40-50	40-60
Emorragie e traumi gravi (trauma cranico, emorragia cerebrale, gastrointestinale, retroperitoneale, emoftoe, emotorace, emopericardio, shock emorragico, emorragie di collo, lingua, ecc.) Profilassi emostatica pre-chirurgica di chirurgia maggiore	60-100	80-100

Bisogna considerare che l'emivita del FVIII trasfuso è di 8-12 h, mentre quella del FIX è di 18-24 h. Per ogni UI/kg di FVIII trasfuso, si prevede una resa di 2U/dl, mentre per ogni UI/kg di FIX, la resa prevista è 1U/dl. Per ogni singolo episodio la dose iniziale deve essere ripetuta ogni 12-24 ore a seconda dell'entità e della tipologia dell'episodio emorragico.

Si fa presente che attualmente sono disponibili dei concentrati di FVIII e FIX ad emivita prolungata (EHL-FVIII e EHL-FIX).

Per quanto riguarda il concentrato EHL-FVIII l'emivita media è di 19 ore e per quanto riguarda i prodotti EHL-FIX l'emivita media varia tra le 82 e le 102 ore.

L'utilizzo di tali nuovi presidi terapeutici non cambia l'approccio di emergenza del paziente emofilico.

C. TERAPIA SOSTITUTIVA PER L'EMOFILIA "A" E "B" SENZA INIBITORE IN CASO DI INTERVENTI CHIRURGICI

Dosi del concentrato del fattore carente (UI/Kg) FVIII o FXI

Intervento chirurgico maggiore	Intervento chirurgico minore	Estrazioni dentarie/manovre invasive
100 UI/kg 1h pre-intervento e 50 UI/kg a 12-24-36-48-60-72h dalla prima dose nel post-intervento, quindi ~50 →30 UI/kg ogni 12 ore fino all'8 ^a giornata post-operatoria, a seconda della situazione clinica. Successiva rivalutazione clinica.	50-60 UI/kg: 1 h prima e a 12-24-48 h dopo la prima dose. Quindi proseguire con 30 UI/kg/die fino alla 7 ^a giornata post-operatoria. Successiva rivalutazione clinica.	50-60 UI/kg: 1 h prima e a 12-24-48 h dopo la prima dose. Successiva rivalutazione clinica.

La copertura emostatica successiva all'intervento chirurgico deve essere mantenuta per 7-15 giorni con dosaggi di FVIII o FIX tali da assicurare livelli plasmatici tra l'80 e il 100% nelle prime 72 ore e del 40-50% successivamente. È buona norma eseguire controlli seriatì dei parametri coagulativi durante il periodo post-operatorio, con il monitoraggio dell'attività del fattore trasfuso. Inoltre, prima di un intervento programmato, è necessario rivalutare il paziente, specie se affetto da emofilia grave o moderata, per la presenza di inibitore.

Per quanto riguarda l'estrazione dentaria, la copertura emostatica deve proseguire per le prime 48-72 ore, salvo complicazioni.

Per quanto riguarda gli interventi chirurgici minori, la copertura emostatica deve proseguire per la prima settimana, salvo complicazioni.

Nelle emorragie cutanee e mucose di grado lieve si possono utilizzare con successo gli anti-fibrinolitici (Acido Tranexamico, 10-15 mg/kg). Essi possono essere anche associati alla terapia sostitutiva, con eventuali cautele, se presente un rischio trombotico. Non devono essere mai usati in caso di ematuria. La somministrazione per via sistemica può essere per via orale (diluìto in un bicchiere di acqua) o per via endovenosa (diluìto in soluzione fisiologica 250 o 500 cc).

D. TERAPIA ANTI EMORRAGICA PER L'EMOFILIA "A" E "B" CON INIBITORE

Dosi degli agenti by-passanti

Attualmente la complicanza maggiore della terapia sostitutiva nei pazienti affetti da Emofilia è lo sviluppo di allo-anticorpi inibitori, rivolti verso il FVIII o il FIX, riconosciuti come estranei.

Essi si distinguono in inibitore:

- *a basso titolo* (<5 UB/ml)
- *alto titolo* (>5 UB/ml).

I problemi maggiori sono provocati dagli inibitori "ad alto titolo". Gli inibitori, pertanto, in base al loro titolo, neutralizzano, totalmente o in parte, l'attività coagulante del fattore infuso. In caso di eventi emorragici in pazienti affetti da emofilia con inibitore, si utilizzano i cosiddetti "agenti bypassanti": concentrato di complesso protrombinico attivato (aPCC), e fattore VII attivato ricombinante (rFVIIa). In particolare, in caso di emofilia "A" con inibitore, possono essere utilizzati entrambi i prodotti, mentre per l'emofilia B con inibitore, soltanto il rFVIIa.

DOSI DEGLI AGENTI BY PASSANTI

aPCC	80-100 UI/kg ogni 12h (non superare 200 UI/kg/die)
rFVIIa	90 µg/kg ogni 3 h

Per decidere l'approccio terapeutico, occorre valutare il titolo dell'inibitore al momento dell'evento. Infatti, qualora si tratti di un inibitore a basso titolo, **<5UB**, il paziente può essere ancora trattato con il concentrato di FVIII a dosi incrementate, tali da neutralizzare l'attività dell'inibitore; qualora si tratti di un inibitore ad alto titolo, **>5 UB**, si deve ricorrere al trattamento con gli agenti bypassanti. Il dato relativo al livello di inibitore si può acquisire dal paziente se ne è a conoscenza o dai medici del Centro di riferimento. In particolare, nei pazienti con inibitore a basso titolo, **<5UB**, si può utilizzare il fattore carente infondendo la dose prevista [dose incrementante; esempio: UI x peso del paziente in kg (50 U x 70 kg) = 3500 U] più una dose neutralizzante l'attività dell'inibitore [40 x peso del paziente x titolo inibitore in UB; esempio: 40 x 70 (peso del paziente in kg) x 3 (titolo inibitore in UB) = 8400 U (dose neutralizzante)], seguite da dosi di mantenimento allo stesso dosaggio della dose incrementante. Nei pazienti con inibitori ad alto titolo, **>5 UB** utilizzare gli agenti bypassanti ai dosaggi indicati in tabella. Qualora non si sia a conoscenza del titolo dell'inibitore bisogna considerare il paziente come se avesse un inibitore ad alto titolo.

Nei soli pazienti con emofilia A ed inibitore che sono in profilassi con Emicizumab (terapia non sostitutiva), in caso di indicazione al trattamento con agenti bypassanti, il rFVIIa rappresenta, il prodotto di prima scelta, mentre l'uso di aPCC deve essere riservato a casi di mancata risposta al rFVIIa o a situazioni in cui non vi siano alternative disponibili. In questo caso, la dose iniziale di rFVIIa da utilizzarsi è 90 µg/kg ma la frequenza di somministrazione delle dosi successive alla prima, andrà concordata tramite consulto con l'ematologo/internista secondo le modalità descritte in precedenza (sezione 6, paragrafo 6.6).

E. FARMACI CHE DEVONO ESSERE PRESENTI IN TUTTI I PS*

Prodotto	Metodi di purificazione	Metodi di inattivazione virale	Attività specifica (UI/mg proteina)	A.I.C. in Italia e confezioni disponibili	Conservazione	Quantità da tenere a disposizione in PS
Concentrato di FVIII plasma derivato in conto lavoro (attualmente KLOTT)	Precipitazione con idrossido di alluminio, cromatografia a scambio ionico, filtrazione	Solvente/detergente (TNBP/Tween 80) + calore secco per 30 min a 100°C	~80	041649017 500UI + FL10mL solv 041649029 1000UI + FL10mL solv	Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare. Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno, per proteggere il medicinale dalla luce. Prima dell'utilizzo ed entro la data di scadenza, il flaconcino contenente la polvere può essere conservato a temperatura ambiente, non superiore ai 25°C, per un massimo di 6 mesi consecutivi. Dopo questo periodo il flaconcino contenente la polvere deve essere smaltito. In ogni caso, questo flaconcino non può più essere riposto in frigorifero se conservato a temperatura ambiente	10 flaconi da 1000 U
Concentrato di FIX plasma derivato in conto lavoro (attualmente IXED)	Scambio ionico, cromatografia per affinità con eparina, filtrazione	Solvente/detergente (TNBP/Tween 80) + nanofiltrazione (35nm + 15nm) + calore secco 30 min a 100°C	100	041799 026 500 UI/10 ml "polvere e solvente per soluzione per infusione" 1 flaconcino polvere + 1 flaconcino solvente da 10 ml 041799 038 "1000 UI/10 ml "polvere e solvente per soluzione per infusione" 1 flaconcino polvere + 1 flaconcino solvente da 10 ml	Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno, per proteggere il medicinale dalla luce.	10 flaconi da 1000 U

*Si intende identificare la dotazione minima che deve essere presente in tutti i PS regionali. Naturalmente, quantomeno nei centri MEC, potranno essere presenti anche gli altri prodotti in commercio eventualmente utilizzati dai pazienti.

F. FARMACI PER LA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INIBITORE.

Prodotto	Metodi di purificazione	Metodi di inattivazione virale	Attività specifica (UI/mg proteina)	A.I.C. in Italia E confezioni disponibili	Conservazione	Quantità da tenere a disposizione e in PS
FVII attivato ricombinante (rFVIIa)	Cromatografia a scambio ionico: · Prima cromatografia a scambio anionico · Inattivazione virale · Cromatografia per immunoaffinità · Seconda cromatografia a scambio anionico · Terza cromatografia a scambio anionico	Inattivazione virale: i processi di purificazione prevedono uno step di trattamento del prodotto con solventi-detergenti.	1mg= 50 KUI	A.I.C. 029447087/E 1 mg (50 KUI) A.I.C. 029447099/E 2 mg (100 KUI) A.I.C. 029447101/E 5 mg (250 KUI) A.I.C. 029447113/E 8 mg (400 KUI)	Il periodo di validità in confezionamento integro è 3 anni quando il prodotto è conservato sotto 25°C. Dopo la ricostituzione, la stabilità chimico fisica è stata dimostrata per 6 ore a 25 °C e 24 ore a 5 °C.	18 mg dose totale
Concentrato di complesso protrombinico attivato (APCC)	Prima adsorbimento e filtrazione e poi nanofiltrazione. La nanofiltrazione è ottenuta usando una filtrazione attraverso un filtro da 75 nm e un altro da 35 nm.	L'inattivazione virale a due step con il vapore è condotta per 10 ore a 60° ± 0.5°C seguita da 1 ora a 80° ± 0.5°C.	400-800 mg di proteine ogni 1000 UF	A.I.C. 024744043 – “500 U.F./20 ml polvere e solvente per soluzione per infusione” 1 flaconcino di polvere + 1 flaconcino solvente da 20 ml A.I.C. 024744056 – “1000 U.F./20 ml polvere e solvente per soluzione per infusione” 1 flaconcino di polvere + 1 flaconcino solvente da 20 ml A.I.C. 024744068 – “500 U.F./20 ml polvere e solvente per soluzione per infusione” 1 flaconcino di polvere + 1 flaconcino solvente da 20 ml + 1 dispositivo BAXJECT II Hi-Flow A.I.C. 024744070 – “1000 U.F./20 ml polvere e solvente per soluzione per infusione” 1 flaconcino di polvere + 1 flaconcino solvente da 20 ml + 1 dispositivo BAXJECT II Hi-Flow	2 anni, se correttamente conservato nel confezionamento integro. Dopo la ricostituzione il prodotto non deve essere conservato in frigorifero. La stabilità chimica e fisica dopo ricostituzione è stata provata per 3 ore ad una temperatura compresa tra 20°C e 25°C. Da un punto di vista microbiologico, il prodotto, dopo ricostituzione, deve essere usato immediatamente. Se la soluzione ricostituita non è usata immediatamente, le condizioni e il tempo di conservazione sono responsabilità dell'utilizzatore. Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Non congelare. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.	16-20.000 U dose totale

G. MODULO RICHIESTA DEL CONCENTRATO DI FVIII E FIX AL CENTRO REGIONALE SANGUE



Paziente Emofilico in Pronto Soccorso

A seguito degli incontri promossi dall'AEL (Associazione Emofilici del Lazio), la Regione Lazio, il Centro Regionale Sangue, il Coordinamento Regionale Emergenza-Urgenza, i rappresentanti di ARES 118, e i responsabili dei Centri Emofilia del Policlinico Umberto I, Fondazione Policlinico Gemelli e Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, è stato definito il "Progetto regionale per un percorso operativo nella gestione del paziente emofilico in emergenza-urgenza", che stabilisce quanto segue:

- in caso di ricovero in Pronto Soccorso (PS) di assistito affetto da Emofilia A o B con episodi di sanguinamento, è necessario avere disponibilità di concentrati di fattore VIII e fattore IX, per garantire il primo trattamento del paziente in urgenza;
- a tal fine deve essere reso fruibile il concentrato prodotto in conto lavorazione in quantità sufficiente a supplire l'urgenza;
- in merito all'approvvigionamento, le farmacie dei presidi ospedalieri DEA II e DEA I livello dovranno fare richiesta al **Centro Regionale Sangue (CRS)** di:
 - n. 10 flaconi di Klott da 1000 U.I., (fattore VIII, dose massima di 100 UI/kg per un paziente con peso massimo di 100 kg affetto da emofilia A);
 - n. 10 flaconi di fattore IX IXED da 1000 U.I. (dose massima di 100 UI/kg per un paziente con peso massimo di 100 kg, affetto da emofilia B).

Le scorte dovranno essere immediatamente reintegrate in caso di utilizzo.

A tal fine la farmacia, su richiesta del PS, inoltrerà segnalazione al Centro Regionale Sangue.

- Qualora il concentrato non risulti utilizzato e la validità residua sia di 6 mesi, il PS restituirà i flaconi alla farmacia, la quale a sua volta, tempestivamente, comunicherà al CRS, telefonicamente (tel. 06.33775195) o via e-mail (vpalmieri@ospedalesantandrea.it), la necessità di redistribuzione degli stessi al fine di impedirne la scadenza.

Contestualmente il CRS provvederà al reintegro del prodotto.

VP

Centro Regionale Sangue – Regione Lazio
presso Azienda Ospedaliera Universitaria Sant' Andrea
Via di Grottarossa, 1035-1039, 00189 Roma
Recapito Telefonico: 06.33775190
fax 06/3377 6360
[Email: CRSLazio@ospedalesantandrea.it](mailto:CRSLazio@ospedalesantandrea.it)
pec: CRSLazio@pec.ospedalesantandrea.it

H. DICHIARAZIONE DI CONSENSO PER LA SOMMINISTRAZIONE IN PRONTO SOCCORSO DI FARMACI PERSONALI PER L'EMOFILIA

Il sottoscritto*, nella qualità di

- Paziente
- Tutore legale di.....
- Genitore/tutore esercente la responsabilità genitoriale sul minore.....

affetto da.....

Dichiara

di essere stato informato dettagliatamente dal

Dott./Dott.ssa..... della necessità che mi venga somministrato in regime di urgenza il concentrato die che in pronto soccorso tale prodotto è presente nella sola formulazione di derivato del plasma umano.

Essendo il sottoscritto*.....

- paziente in terapia in regime di somministrazione domiciliare con il prodotto.....,
- tutore legale di..... in terapia in regime di somministrazione domiciliare con il prodotto.....,
- genitore/tutore esercente la responsabilità genitoriale sul minore in terapia in regime di somministrazione domiciliare con il prodotto.....,

e in considerazione del fatto che è regola generale infondere al paziente il prodotto che usa abitualmente, prescritto su piano terapeutico dal clinico curante, e che la terapia prevede una disponibilità almeno mensile del farmaco per la terapia domiciliare:

- Chiedo che venga somministrato a me stesso/al paziente..... il suddetto prodotto, da me portato in pronto soccorso.
- Dichiaro che il prodotto che ho consegnato agli operatori del PS è stato conservato fino ad oggi nelle condizioni richieste dal foglietto illustrativo del farmaco.
- Sono altresì a conoscenza che la conservazione non adeguata del farmaco può determinare una riduzione dell'attività del prodotto e quindi una minore efficacia dello stesso.
- Dichiaro inoltre che esonero da ogni responsabilità, inerente l'efficacia e la sicurezza del farmaco da me consegnato agli operatori sanitari del pronto soccorso e successivamente infuso, la struttura sanitaria, nonché gli operatori sanitari del pronto soccorso.

Data.....

Firma

*Barrare e compilare una delle voci a seguire

I. DICHIARAZIONE PER LA SOMMINISTRAZIONE DURANTE IL SOCCORSO IN EMERGENZA URGENZA DI FARMACI PERSONALI PER L'EMOFILIA - MODULO ARES I18

Il sottoscritto nella qualità di*

- paziente
- tutore legale di.....
- genitore/tutore esercente la responsabilità genitoriale sul minore.....

Essendo il paziente affetto da.....
dichiara

di essere stato informato dettagliatamente dal personale sanitario:

- dott.....
- dotttramite
l'infermiere.....

della necessità che mi venga somministrato in regime di urgenza il concentrato di che ARES I18 non presenta nella dotazione farmaci afferenti a tale tipologia

Essendo il sottoscritto*.....

- paziente in terapia in regime di somministrazione domiciliare con il prodotto.....
- tutore legale di..... in terapia in regime di somministrazione domiciliare con il prodotto.....
- genitore/tutore esercente la responsabilità genitoriale sul minore in terapia in regime di somministrazione domiciliare con il prodotto.....,

e in considerazione del fatto che è regola generale, ove possibile, infondere al paziente il prodotto che usa abitualmente, prescritto su piano terapeutico dal clinico curante, e che la terapia prevede una disponibilità almeno mensile del farmaco per la terapia domiciliare:

- chiedo che venga somministrato a me stesso/al paziente..... il suddetto prodotto, in proprio possesso per la terapia domiciliare;
- dichiaro che il prodotto che ho consegnato agli operatori di ARES I18 è stato conservato fino ad oggi nelle condizioni richieste dal foglietto illustrativo del farmaco;
- sono, altresì, a conoscenza che la conservazione non adeguata del farmaco può determinare una riduzione dell'attività del prodotto e quindi una minore efficacia dello stesso;
- dichiaro, inoltre, di esonerare da ogni responsabilità, inerente l'efficacia e la sicurezza del farmaco da me consegnato e successivamente infuso, l'ARES I18 nonché gli operatori sanitari della medesima

Data.....

Firma del dichiarante

*Barrare e compilare una delle voci a seguire

J. MODALITÀ D'INTERVENTO E SOMMINISTRAZIONE DEI FATTORI COAGULATIVI

Ottenere un accesso venoso periferico congruo, il più velocemente possibile ricordando che ogni tentativo fallito costituisce una ulteriore sede di sanguinamento.

Infondere appropriate quantità di FVIII (emofilia A) o FIX (emofilia B) alla dose sufficiente ad ottenere IMMEDIATAMENTE il raggiungimento dei livelli fisiologici degli stessi.

L'infusione si effettua per via endovenosa in bolo.

I concentrati di FVIII o di FIX disponibili sono tutti costituiti da un diluente (in flaconcino o in siringa pre-riempita) e da un soluto (flaconcino). Diluire il soluto con il diluente fornito con il prodotto e poi infondere il farmaco a bolo.

Altri farmaci adiuvanti sono rappresentati dall'Acido Tranexamico 25 mg/kg ogni 8-12 ore PER OS o 10 mg/kg ogni 8-12 ore EV. Non va mai somministrato Acido Tranexamico in caso di EMATURIA per evitare la facile formazione di coaguli delle vie urinarie.

K. PUNTI CHIAVE IN EMERGENZA

**Valutazione da parte dell'ARES
del paziente emofilico e dell'episodio emorragico in corso**

**Trasporto preferenziale verso i centri di riferimento regionali per le MEC,
compatibilmente con le condizioni cliniche del paziente**

Tutti i PS regionali hanno una scorta di concentrato plasmaderivato di FVIII e FIX

TRIAGE
L'emofilia rappresenta fattore di incremento di un livello del codice di triage

PRIMA IL FARMACO
**Infusione del concentrato/prodotto specifico al solo sospetto di un episodio
emorragico e prima di ogni indagine o manovra invasiva**

Se non viene prima infuso il concentrato di fattore specifico
EVITA
Iniezioni intramuscolari
Anestesi spinali o punture lombari
Tentativi di incannulamento di vene maggiori (giugulare, femorale)
Artrocentesi

Ricorda di considerare attentamente quello che riferisce il paziente e/o i suoi familiari/accompagnatori

NON somministrare FANS come antidolorifici

Contattare il centro di riferimento per il consulto con l'esperto

Trasferisci il paziente per competenze non presenti nell'ospedale di primo accesso

L. FACSIMILE TESSERA PAZIENTE CON EMOFILIA

**PAZIENTE AFFETTO DA COAGULOPATIA EMORRAGICA
IN CASO DI EMORRAGIA E/O INCIDENTE CONTATTARE
IMMEDIATAMENTE IL CENTRO DI RIFERIMENTO
(VEDI RETRO)**

DIAGNOSI _____

DIAGNOSIS _____

**PATIENT AFFECTED BY HEMORRHAGIC
COAGULOPATHY IN CASE OF BLEEDING OR TRAUMA,
IMMEDIATELY CONTACT THE REFERENCE CENTER
(SEE BACK)**



FARMACO _____

THERAPY _____

CENTRO DI RIFERIMENTO / REFERENCE CENTER

Numero di telefono / Telephone number

Ambulatori / Clinic _____

Centralino / Switchboard _____

APPENDICE 2

- A. MALATTIA DI VON WILLEBRAND**
- B. DIFETTI EMORRAGICI EREDITARI RARI**
- C. TRATTAMENTO DELLE PIASTRINOPATIE**
- D. PREPARAZIONE A INTERVENTI CHIRURGICI E MANOVRE INVASIVI**
- E. TRATTAMENTI ANTIDOLORIFICI**

APPENDICE 2

A integrazione del presente documento si forniscono le informazioni di diagnosi e terapia delle altre coagulopatie congenite comprese nella definizione di MEC.

A. MALATTIA DI VON WILLEBRAND

Si tratta di un complesso disordine emorragico congenito causato da differenti alterazioni qualitative e/o quantitative del Fattore di Von Willebrand (VWF). Tale proteina è coinvolta sia nell'emostasi primaria, poiché permette l'aggregazione delle piastrine a livello della lesione endoteliale, sia nell'emostasi secondaria, poiché è legata covalentemente al FVIII e ne impedisce una precoce proteolisi. Tale patologia si trasmette con ereditarietà autosomica.

Si distinguono 3 tipi principali di Malattia di von Willebrand:

- tipo 1, carenza quantitativa parziale;
- tipo 2, alterazione qualitativa del FVW (2A, 2B, 2M, 2N);
- tipo 3, carenza quantitativa totale del FVW.

Clinica: le manifestazioni emorragiche sono prevalentemente a carico di cute e mucose: ecchimosi spontanee o per traumi minimi, epistassi talora gravi, 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 gravi della malattia.

Terapia: si usano i concentrati di FVIII ricchi di vWF, la desmopressina (DDAVP) e gli antifibrinolitici. La scelta del farmaco dipende dal Tipo/Sottotipo, dalla gravità della malattia, dall'entità dell'episodio emorragico e dalla risposta individuale alla DDAVP. 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.

Trattamento degli episodi emorragici

Terapia con Desmopressina

La terapia con DDAVP è indicata nei pazienti affetti da malattia di von Willebrand tipo 1 e nella malattia di von Willebrand tipo 2, escluso il tipo 2B; è inefficace nel Tipo 3.

La dose singola è pari a 0,3µg/kg: è somministrabile per infusione venosa (diluata in 50cc di soluzione salina ed infusa per 30 minuti) o per via sottocutanea. Deve essere usata con cautela nel trattamento dei pazienti ipertesi e/o cardiopatici, perché può provocare tachicardia, rialzo pressorio, ritenzione idrica ed inoltre, cefalea e vampate di calore. Non deve essere usata nei bambini al di sotto dei 2 anni, perché può determinare grave iponatriemia. In ogni caso, durante la somministrazione di DDAVP deve essere eseguita una restrizione dell'apporto di liquidi (nell'adulto non più di 1 litro/die) e deve essere monitorato il bilancio idro-elettrolitico. Nella Malattia di von Willebrand la risposta alla DDAVP si valuta non soltanto sull'incremento del FVIII:C, ma anche su quello del VWF:Ag e del VWF:RCo (cioè dell'antigene correlato e del cofattore ristocetinico, rispettivamente). In genere, persistono nel plasma alti livelli di FVIII-VWF per 6-8 ore. Dopo 3-5 dosi vi può essere riduzione od esaurimento della risposta (fenomeno della tachifilassi).

Terapia sostitutiva

È il trattamento di scelta nei pazienti con malattia di von Willebrand tipo 3 e nei pazienti non rispondenti o che hanno controindicazioni alla terapia con DDAVP. Sono attualmente utilizzati concentrati plasma derivati che contengono von Willebrand Factor (VWF) in alta concentrazione e FVIII. Il contenuto di VWF:Ag e di VWF:RCo è documentato nei singoli prodotti: il rapporto VWF:RCo/FVIII oscilla tra 0,91±0,2 e 2,45±0,3 nei tre prodotti disponibili in Italia. Nei pazienti con VWD Tipo 3 la vita media del FVIII:C dopo infusione di tali prodotti è circa 2 volte quella del VWF:Ag, per la cosiddetta produzione endogena del FVIII. La terapia sostitutiva si effettua a domanda in occasione di eventi emorragici o in profilassi, in concomitanza di manovre invasive o di interventi chirurgici.

INDICAZIONI DI TRATTAMENTO CON CONCENTRATI DI FVIII/VWF (I SOMMINISTRAZIONE, RIPETIBILE SE DEL CASO A CIRCA 12 ORE)

Episodi emorragici	Dosi di concentrato FVIII/VWF (UI/kg)
Emorragie o traumi lievi	20 -30
Emorragie o traumi di entità moderata	40-50
Emorragie e traumi gravi	60-80
Profilassi pre-chirurgica	60-80

B. DIFETTI EMORRAGICI EREDITARI RARI

I 'Rare Bleeding Disorders' (RBD) rappresentano circa il 5% di tutte le Malattie Emorragiche Congenite e hanno una prevalenza variabile da 1:500.000 a 1:2.000.000 individui. Il quadro clinico è scarsamente correlato con i livelli dei fattori circolanti; le manifestazioni emorragiche sono solitamente post-traumatiche o post-chirurgiche.

Approccio terapeutico: per i RBDs, come per le altre coagulopatie emorragiche congenite, l'approccio terapeutico si basa sulla somministrazione del fattore carente in occasione di episodi emorragici o in profilassi per manovre invasive ed interventi chirurgici. In alcuni casi selezionati di carenze gravi e con grave tendenza emorragica od in seguito a sanguinamenti spontanei, che hanno messo in pericolo la vita (ad esempio emorragie intracraniche, gravi e ripetute emorragie gastrointestinali), si può anche instaurare una terapia di profilassi "long-term" come nelle Emofilie. Ad esempio, per la carenza grave di FXIII è raccomandata la profilassi a vita con il concentrato specifico. Tuttavia, non per tutte le carenze rare è disponibile un concentrato commerciale plasma derivato o un prodotto ricombinante specifico.

Vengono di seguito riportati i vari presidi per l'approccio terapeutico di ogni singola coagulopatia:

- 1) Deficit di Fibrinogeno. Concentrato commerciale plasma derivato di fibrinogeno; plasma fresco congelato omogruppo elettivamente virus-inattivato, anche in preparazione commerciale.
- 2) Deficit di FII e di FX. Complesso protrombinico plasma derivato, che è un concentrato commerciale di FII, FIX, FX, disponibile in Italia. Per il deficit di FX esiste anche un concentrato plasma derivato commerciale ad alto contenuto di FX (ma con tracce anche di FIX), non disponibile in Italia.
- 3) Deficit di FV. Plasma fresco congelato omogruppo elettivamente virus-inattivato, anche in preparazione commerciale.
- 4) Deficit di FXI. Plasma fresco congelato omogruppo elettivamente virus-inattivato, anche in preparazione commerciale. Esiste anche un concentrato commerciale plasma derivato di FXI, attualmente non disponibile in Italia, se non per importazione diretta. Nella carenza lieve/moderata di FXI può essere usata anche la DDAVP, previo test di valutazione di efficacia, agli stessi dosaggi utilizzati nella Malattia di von Willebrand e nell'Emofilia A lieve.
- 5) Deficit di FV+FVIII. Plasma fresco congelato omogruppo elettivamente virus-inattivato, anche in preparazione commerciale. In questa coagulopatia combinata, in aggiunta al plasma e se i livelli di FVIII sono molto ridotti, si può somministrare concentrato di FVIII (plasma derivato o ricombinante), oppure, se il test di valutazione di efficacia risulta positivo ed i livelli di FVIII basali sono superiori al

5%, in alternativa al concentrato di FVIII, si può usare la DDAVP, se il paziente non presenta controindicazioni.

- 6) Deficit di FVII. Concentrato plasma derivato commerciale di fattore VII; Fattore VII attivato ricombinante (rFVIIa). Entrambi disponibili in Italia.
- 7) Deficit di FXIII. Concentrato commerciale plasma derivato di FXIII e concentrato ricombinante di FXIII.

Nella tabella che segue sono indicate le modalità di trattamento per i singoli RBDs in rapporto all'emivita ed ai livelli efficaci per l'emostasi dei singoli fattori.

Trattamento delle coagulopatie ereditarie rare in base ai livelli plasmatici di fattore carente necessari per l'emostasi.

Fattore carente	Livelli plasmatici per emostasi	Emivita fattore (ore)	Dose di concentrato specifico	PCC* (U/kg)	Dose di plasma** (ml/kg)
Fibrinogeno	>50mg/dl	72	°conc pd 30-50mg/kg	-	15-20
Protrombina	20-30U/dl	72	-	20-30	15-20
Fattore V	15-20U/dl	36	-	-	15-20
F VII	15-20U/dl	3-4	°conc pd 30-40 U/kg °°rFVIIa 25-30µg/kg	-	-
Fattore X	15-20U/dl	40-60	-	20-30	15-20
Fattore XI	30-45U/dl	60	-	-	15-20
Fattore XIII	5-10U/dl	10-14 giorni	°conc. pd 20-40 U/kg °°°conc. ric 35 U/kg	-	5-10

* PCC= Concentrato di Complesso Protrombinico (FII, FIX, FX)

** Preferibile il plasma virus inattivato; ° conc. pd: concentrato plasma derivato;

°° rFVIIa: fattore VII attivato ricombinante; °°°conc. ric: concentrato ricombinante

C. TRATTAMENTO DELLE PIASTRINOPATIE

Le piastrinopatie congenite sono alterazioni qualitative della funzionalità piastrinica.

Non vi sono raccomandazioni terapeutiche univoche, in quanto si tratta di patologie rare e con elevata variabilità fisiopatologica.

Sono considerazioni generalmente condivise:

1. Soprattutto nei casi più lievi le misure locali di emostasi (tamponamento, compressione, agenti emostatici topici, endoscopie operative) sono sempre indicate;
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.
4. 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 (in questo caso, 1 U ogni 10 Kg di peso corporeo);
 - b. Bambini: 1 U ogni 10 Kg di peso corporeo.
5. rFVIIa: attualmente è approvato in Europa nella Tromboastenia di Glanzman in pazienti con alloimmunizzazione e refrattarietà ai concentrati piastrinici. La posologia è di 90 mcg/Kg.

D. PREPARAZIONE A INTERVENTI CHIRURGICI E MANOVRE INVASIVE

La terapia sostitutiva deve essere somministrata almeno 30 minuti prima dell'intervento. Verificare sempre la disponibilità di una quantità adeguata di concentrato per coprire 48 ore di terapia. In caso di Emofilia A o B, Malattia di von Willebrand e difetti rari della Coagulazione, è consigliabile allertare il laboratorio per eseguire il monitoraggio dei livelli del fattore carente nel periodo peri-operatorio.

E. TRATTAMENTI ANTIDOLORIFICI

Tra gli analgesici l'aspirina è controindicata nei pazienti con MEC; i farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) devono essere somministrati con cautela. Molti altri analgesici non hanno interferenze con la coagulazione e sono permessi: *paracetamolo, noramidopirina, tramadolo, codeina o narcotici*.

Bibliografia:

1. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, Ludlam CA, Mahlangu JN, Mulder K, Poon MC, Street A; Treatment Guidelines Working Group on Behalf of The World Federation Of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013; 19(1): e1-47.
2. 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(4): 575-98.
3. Collins PW, Chalmers E, Hart DP, Liesner R, Rangarajan S, Talks K, Williams M, Hay CR; UK Haemophilia Centre Doctors. Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition). UK Haemophilia Centre Doctors Organization. *Br J Haematol*. 2013; 160(2): 153-70.
4. Hartmann J, Croteau SE. 2017 Clinical trials update: Innovations in hemophilia therapy. *Am J Hematol*. 2016; 91(12): 1252-1260.
5. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU, Young G, Santagostino E, Kruse-Jarres R, Negrier C, Kessler C, Valente N, Asikanius E, Levy GG, Windyga J, Shima M. Efficacy of Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med*. 2017;377(9):809-818.
6. Mumford AD, Ackroyd S, Alikhan R, Bowles L, Chowdary P, Grainger J, Mainwaring J, Mathias M, O'Connell N; BCSH Committee. 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(3): 304-26.
7. Collins PW, Liesner R, Makris M, Talks K, Chowdary P, Chalmers E, Hall G, Riddell A, Percy CL, Hay CR, Hart DP. Treatment of bleeding episodes in haemophilia A complicated by a factor VIII inhibitor in patients receiving Emicizumab. Interim guidance from UKHCDO Inhibitor Working Party and Executive Committee. *Haemophilia*. 2018; 24(3): 344-347.
8. Giangrande PLF, Hermans C, O'Mahony B, de Kleijn P, Bedford M, Batorova A, Blatný J, Jansone K; European Haemophilia Consortium (EHC) and the European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD). European principles of inhibitor management in patients with haemophilia. *Orphanet J Rare Dis*. 2018 ; 13(1):66.
9. Zakieh A, Siddiqui AH. Emergency department utilization by haemophilia patients in United States. *Haemophilia*. 2017; 23(3): e188-e193.

10. Tagliaferri A, Di Perna C, Biasoli C, Rivolta GF, Quintavalle G, Cervellin G, Barozzi M, Benedettini L, Pattacini C; 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. *Semin Thromb Hemost.* 2016; 42(5): 589-98.
11. Schwartz KR, Rubinstein M. Hemophilia And Von Willebrand Disease In Children: Emergency Department Evaluation And Management. *Pediatr Emerg Med Pract.* 2015; 12(9): 1-20.
12. Rahul Bhat, Whitney Cabey. Evaluation and Management of Congenital Bleeding Disorders. *Emergency Medicine Clinics of North America.* 2014; 32 (3); 673-690.
13. Beverley J. Hunt. Bleeding and Coagulopathies in Critical Care. *N Engl J Med.* 2014; 370: 847-859.

Elenco Centri Regionali di Riferimento delle Malattie Emorragiche Congenite (MEC)

ISTITUTO	CENTRO	REFERENTE	TELEFONO	MAIL
AOU Policlinico Umberto I	HUB	Cristina Santoro	06.49974412-411-410	santoro@bce.uniroma1.it
Fondazione Pol. Univ. A. Gemelli	SPOKE II LIVELLO	Raimondo De Cristofaro	06 30156329	raimondo.decrisofaro@unicatt.it
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù	SPOKE II LIVELLO	Matteo Luciani	06 68592125-2129-4073	matteo.luciani@opbg.net
ASL Latina - Osp. S. Maria Goretti	SPOKE I LIVELLO	Giuseppe Cimino	0773 6553710	cimino@bce.uniroma1.it
ASL Viterbo - Osp. S. Anna di Ronciglione	SPOKE I LIVELLO	Marco Montanaro	0761 339034	emat.mon@asl.vt.it
ASL Rieti - Osp. S. Camillo De Lellis	SPOKE I LIVELLO	Stefano Venarubea	0746 278414	s.venarubea@asl.rieti.it
ASL Frosinone - Osp. F. Spaziani	SPOKE I LIVELLO	Roberta Sala	0775 8822177	roberta.sala@aslfrosinone.it

Gruppo di Lavoro

Raimondo de Cristofaro	<i>Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli</i>
Matteo Luciani	<i>Ospedale Pediatrico Bambino Gesù</i>
Massimo Magnanti	<i>Ospedale S. Filippo Neri- Asl Roma I</i>
Alessandra Mecozzi	<i>Ospedale Santa Maria Goretti Latina</i>
Valentina Palmieri	<i>Centro Regionale Sangue</i>
Maria A. Parafati	<i>ARES 118</i>
Cristina Santoro	<i>Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Umberto I</i>

Per la Direzione Regionale Salute e Integrazione Sociosanitaria – Area Rete Ospedaliera e Specialistica

Simonetta Barbacci
Luca Casertano
Domenico Di Lallo
Marco Pichiorri

Per l'Associazione Emofilici Lazio – AEL

Ernesto Borrelli