 <p><b>ASP RAGUSA</b> AZIENDA SANITARIA PROVINCIALE</p>	<p><b>GESTIONE IN URGENZA ED EMERGENZA DEL PAZIENTE CON DIFETTI EREDITARI ED ACQUISITI DELLA COAGULAZIONE</b></p>	<p><b>EMA/DEAC</b> Rev. 00 21/06/2012</p> <p>Pag. 1 di 17</p>
--	---	---


## **INDICE**

<b>1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE.....</b>	<b>3</b>
<b>2. PAROLE CHIAVE.....</b>	<b>3</b>
<b>3. PERSONALE INTERESSATO.....</b>	<b>3</b>
<b>4. MODALITA' OPERATIVE .....</b>	<b>3</b>
<b>4.1. INTRODUZIONE .....</b>	<b>3</b>
<b>4.2. ATTIVITA' PROGRAMMABILE, URGENZE ED EMERGENZE .....</b>	<b>4</b>
<b>4.3. PRINCIPALI DIFETTI COAGULATIVI CONGENITI.....</b>	<b>4</b>
<b>4.3.1. EMOFILIA A.....</b>	<b>5</b>
<b>4.3.2. EMOFILIA B.....</b>	<b>8</b>
<b>4.3.3. EMOFILIA ACQUISITA.....</b>	<b>9</b>
<b>4.3.4. MALATTIA DI VON WILLEBRAND.....</b>	<b>10</b>
<b>4.3.5. ALTRI DIFETTI DELL'EMOSTASI .....</b>	<b>14</b>
<b>4.4. TRIAGE .....</b>	<b>15</b>
<b>4.5. CONSIDERAZIONI E RACCOMANDAZIONI GENERALI PER LA GESTIONE DELLE COAGULOPATIE CONGENITE IN PS.....</b>	<b>15</b>
<b>5. RIFERIMENTI NORMATIVI E/O BIBLIOGRAFICI .....</b>	<b>17</b>
<b>6. ELENCO DOCUMENTI COLLEGATI ALLA PROCEDURA .....</b>	<b>17</b>

 <p><b>ASP RAGUSA</b> AZIENDA SANITARIA PROVINCIALE</p>	<p><b>GESTIONE IN URGENZA ED EMERGENZA DEL PAZIENTE CON DIFETTI EREDITARI ED ACQUISITI DELLA COAGULAZIONE</b></p>	<p><b>EMA/DEAC</b> Rev. 00 21/06/2012</p> <p>Pag. 2 di 17</p>
--	---	---

## TABELLA REVISIONI

N° Rev.	Data Revisione	Tipo di modifica	Elaborazione	Verifica	Approvazione
00	21/06/2012	Prima emissione	<b>Gruppo di lavoro Cobus</b>	<i>Direttore SIMT Dott. Pietro Bonomo</i>	<i>Presidente CoBUS Dott. Pasquale Granata</i>
			<i>Dott. Francesco Bennardello</i>		
			<i>Dott. Enzo Fidone</i>		
			<i>Dott.ssa Salvina Meli</i>	<i>Capo Dipartimento Emergenza Dott. Francesco Palumbo</i>	
			<i>Dott. Romualdo Polara</i>		
			<i>Dott.ssa Maria Grazia Stella</i>		
01					
02					
03					
04					
05					
06					
07					
08					

 <p>ASP RAGUSA AZIENDA SANITARIA PROVINCIALE</p>	<p><b>GESTIONE IN URGENZA ED EMERGENZA DEL PAZIENTE CON DIFETTI EREDITARI ED ACQUISITI DELLA COAGULAZIONE</b></p>	<p>EMA/DEAC Rev. 00 21/06/2012  Pag. 3 di 17</p>
---	---	--

## 1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE

Descrivere le modalità di gestione in urgenza ed emergenza dei pazienti affetti da emofilia e, più in generale, da difetti ereditari e acquisiti della coagulazione.

## 2. PAROLE CHIAVE

Emorragia, coagulopatia, emofilia, ematoma, ecchimosi, malattia di von Willebrand

## 3. PERSONALE INTERESSATO


- DIRM = Dirigenti Medici dei SIMT, del Dipartimento di Emergenza e degli altri reparti medici e chirurgici
- DIRF = Dirigenti farmacisti
- PI = Personale infermieristico

## 4. MODALITA' OPERATIVE

### 4.1. INTRODUZIONE

Il Centro Emostasi e Trombosi del Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale dell'ASP n. 7 di Ragusa (in seguito definito come Centro) fornisce assistenza ai pazienti affetti da emofilia A, B, malattia di von Willebrand ed altri difetti rari della coagulazione. Riferimento regionale per le attività di assistenza di livello superiore per le coagulopatie congenite (diagnostica genetica, consulenze varie, approvazione piani terapeutici) è il Centro Emofilia di Catania sito presso l'Ospedale Ferrarotto.

I difetti della coagulazione sono stati riconosciuti come malattie rare e, in quanto tali, gli eventi clinici vanno affrontati in sinergia con gli specialisti del Centro di Emostasi. Pertanto diventa indispensabile la condivisione di percorsi diagnostico-terapeutici comuni con il fine di ottimizzare l'efficacia clinica.

 <p><b>ASP RAGUSA</b> AZIENDA SANITARIA PROVINCIALE</p>	<p><b>GESTIONE IN URGENZA ED EMERGENZA DEL PAZIENTE CON DIFETTI EREDITARI ED ACQUISITI DELLA COAGULAZIONE</b></p>	<p><b>EMA/DEAC</b> Rev. 00 21/06/2012</p> <p>Pag. 4 di 17</p>
--	---	---

#### 4.2. ATTIVITA' PROGRAMMABILE, URGENZE ED EMERGENZE

L'attività del Centro è articolata in un servizio ambulatoriale con controlli periodici, visite programmabili e attività diagnostico-terapeutica svolta su appuntamento. In caso di urgenza-emergenza il paziente può ricorrere al Pronto Soccorso (P.S), dove verranno prestate le prime cure in attesa di consulenza specialistica.


In caso di necessità di ricovero il paziente andrà ricoverato in settore specialistici in base alla tipologia della manifestazione emorragica (Medicina, Rianimazione, Ortopedia, Pediatria, Chirurgia, ORL, Ostetricia, etc.).

#### 4.3. PRINCIPALI DIFETTI COAGULATIVI CONGENITI

MALATTIA	FATTORE CARENTE O DIFETTO	LIVELLO EMOSTATICO*
Emofilia A grave	<b>FVIII &lt; 1%</b>	
Emofilia A moderata	<b>FVIII 1% - 5%</b>	<b>&gt;50%</b>
Emofilia A lieve	<b>FVIII 5% - 40%</b>	
Emofilia B grave	<b>FIX &lt; 1%</b>	
Emofilia B moderata	<b>FIX 1% - 5%</b>	<b>&gt;50%</b>
Emofilia B lieve	<b>FIX 5% - 40%</b>	
Malattia di von Willebrand	<b>FVIII:vWF (vari difetti quali-quantitativi)</b>	<b>NA</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.

Una tabella riepilogativa sul trattamento delle urgenze ed emergenze emorragiche di emofilia A, emofilia B e malattia di von Willebrand è disponibile nell'allegato **EMA/DEAC/A2**.

 <p>ASP RAGUSA AZIENDA SANITARIA PROVINCIALE</p>	<p><b>GESTIONE IN URGENZA ED EMERGENZA DEL PAZIENTE CON DIFETTI EREDITARI ED ACQUISITI DELLA COAGULAZIONE</b></p>	<p>EMA/DEAC Rev. 00 21/06/2012  Pag. 5 di 17</p>
---	---	--

#### 4.3.1. EMOFILIA A

L'emofilia A è data dalla carenza congenita (o più raramente acquisita) di FVIII. E' una malattia genetica X-linked, recessiva, 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)

#### QUADRO CLINICO

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


Le manifestazioni emorragiche più tipiche sono:

- **emartro:** si manifesta principalmente a livello di ginocchio, gomito, caviglie, spesso fin dalla prima infanzia. Emartri ripetuti conducono alla artropatia emofilica, complicazione estremamente invalidante.
- **ematomi muscolari:** a carico, più spesso, degli arti, ma anche del muscolo ileo-ipoas: si tratta di 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:

- **emorragia cerebrale,** particolarmente grave nell'emofilico con un rischio alto dopo traumi anche di lieve entità;
- **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.

 <p><b>ASP RAGUSA</b> AZIENDA SANITARIA PROVINCIALE</p>	<p><b>GESTIONE IN URGENZA ED EMERGENZA DEL PAZIENTE CON DIFETTI EREDITARI ED ACQUISITI DELLA COAGULAZIONE</b></p>	<p><b>EMA/DEAC</b> Rev. 00 21/06/2012</p> <p>Pag. 6 di 17</p>
--	---	---

## TERAPIA

Si usano i concentrati di fattore VIII (di derivazione plasmatica o ricombinanti) oppure la Desmopressina (DDAVP Minirin), nei pazienti con Emofilia A lieve rispondenti al farmaco.

Nelle emorragie cutanee e mucose di grado lieve si possono utilizzare gli antifibrinolitici quali l'acido tranexamico (TRANEX o UGUROL), spesso in associazione agli altri farmaci. Molti dei pazienti affetti da emofilia grave sono sottoposti a regimi di profilassi regolare.

<b>EMOFILIA A LIEVE</b>	<b>FVIII</b>	<b>DDAVP (Minirin)</b>
Emorragia minore o trauma cranico, toraco addominale o articolare anche in assenza di sanguinamento documentato da diagnostica strumentale.	20 U/Kg (in caso di fallimento del DDAVP)	0.3ug/Kg ev o sc ripetibile dopo 1 e 4 ore***
Emorragia maggiore	20 – 50 U/Kg	-
<b>EMOFILIA A MODERATA-GRAVE</b>		
Emorragia minore o trauma cranico, toraco addominale o articolare anche in assenza di sanguinamento documentato da diagnostica strumentale.	20 U/Kg	
Emorragia maggiore**	40 - 100 U/Kg	


\*La dose del fattore VIII può essere anche calcolata con formula: Unità FVIII necessarie = Kg x % aumento desiderato x 0,5

\*\*Sono considerate emorragie maggiori: le emorragie intracraniche, oculari, intra-articolari, retroperitoneali, le emorragie che richiedono un intervento chirurgico o una manovra invasiva, le emorragie che provocano un calo di Hb > 2 g% o rendono necessaria una trasfusione con 2 o più unità di emazie concentrate, le emorragie che sono causa di ricovero ospedaliero. Sono considerati eventi emorragici minori quelli che non rientrano nell'elenco precedente.

\*\*\* Può essere utile nelle emorragie minori l'uso di antifibrinolitici per 3-7 giorni: Acido tranexamico (Tranex o Ugurol) 20mg/Kg ogni 8 ore. Questi farmaci sono controindicati in caso di ematuria.

## PROFILASSI IN CASO DI EMERGENZA CHIRURGICA

<b>EMOFILIA A LIEVE</b>	<b>FVIII</b>	<b>DDAVP (Minirin)</b>
Copertura pre-chirurgica (prima dose)	25-50 U/Kg	0.3ug/Kg sc 30'-60' prima dell'intervento, ripetibili dopo 6 ore
Copertura chirurgica (dosi successive)	Dosaggio medio: 15 U/Kg ogni 12 ore, In modo da garantire FVIII > 40% per 7-15 giorni.	
<b>EMOFILIA A GRAVE</b>		
Copertura pre-chirurgica (prima dose)	50-100 U/Kg	
Copertura chirurgica (dosi successive)	Dosaggio medio: 25 U/Kg ogni 12 ore In modo da garantire FVIII > 40% per 7-15 giorni.	

 <p><b>ASP RAGUSA</b> AZIENDA SANITARIA PROVINCIALE</p>	<p><b>GESTIONE IN URGENZA ED EMERGENZA DEL PAZIENTE CON DIFETTI EREDITARI ED ACQUISITI DELLA COAGULAZIONE</b></p>	<p><b>EMA/DEAC</b> Rev. 00 21/06/2012</p> <p>Pag. 7 di 17</p>
--	---	---

## FARMACI DISPONIBILI

### FATTORE VIII


Esistono prodotti purificati con adsorbimento/precipitazione (intermedia purezza), purificati con cromatografia o con anticorpi monoclonali (elevata purezza) ed infine prodotti di ingegneria genetica (ricombinanti). Sono in genere disponibili in flaconi da 500-1000 U. Nella tabella sono indicati alcuni dei fattori VIII disponibili in commercio.

Nome Commerciale	Caratteristiche del prodotto	Utilità nella M. di von Willebrand
<b>EMOCLOT D.I.</b> (Kedrion)	PURIFICAZIONE CON CROMATOGRAFIA	NO
<b>FANHDI</b> (Grifols)		SI
<b>IMMUNATE STIM PLUS</b> (Baxter)		SI
<b>BERIATE P</b> (Aventis Behring)		SI
<b>HAEMATE P</b> (Aventis Behring)	PURIFICAZIONE CON ADSORBIMENTO / PRECIPITAZIONE	SI
<b>HEMOFIL M</b> (Baxter)	PURIFICAZIONE CON ANTICORPI MONOCLONALI	NO
<b>HELIXATE</b> (Aventis Behring)	FATTORE VIII RICOMBINANTE	NO
<b>KOGENATE</b> (Bayer)		NO
<b>RECOMBINATE</b> (Baxter)		NO
<b>REFACTO</b> (Wyeth Lederle)		NO

E' consigliabile che sia utilizzato il concentrato di fattore VIII usato generalmente dal paziente. In condizioni di urgenza ed emergenza, qualora questo farmaco non sia prontamente disponibile, si utilizza il fattore VIII disponibile presso il P.S.

**Presso ciascun P.S. di Ragusa, Modica e Vittoria sono disponibili 5 flaconi di EMOCLOT da 1.000 U per un totale di 15.000 U.**

La scheda tecnica di **EMOCLOT** è disponibile nell'allegato **EMA/DEAC/A1**.

 <p>ASP RAGUSA AZIENDA SANITARIA PROVINCIALE</p>	<p><b>GESTIONE IN URGENZA ED EMERGENZA DEL PAZIENTE CON DIFETTI EREDITARI ED ACQUISITI DELLA COAGULAZIONE</b></p>	<p>EMA/DEAC Rev. 00 21/06/2012  Pag. 8 di 17</p>
---	---	--

## DDAVP o DESMOPRESSINA

- **(MINIRIN)** fiale ev. sc. da 4 mcg/ml

Agisce consentendo il rilascio del FVIII e del FvW dai depositi (aumento di 4 volte dei valori circolanti). E' ripetibile dopo 4-12 ore ma perde di efficacia se sono necessarie dosi ripetute. In caso di chirurgia maggiore o di sanguinamento prolungato è meglio usare i prodotti della coagulazione. Può causare iponatriemia e ritenzione idrica: da non usare in bambini < 2 anni, anziani e cardiopatici.

In ciascuno dei tre P.S. di Ragusa, Modica e Vittoria sono disponibili 10 fiale ev. sc. da 4 mcg/ml di **(MINIRIN DDAVP INIET 10F 4MCG M)** .

La scheda tecnica di **MINIRIN DDAVP** è disponibile nell'allegato **EMA/DEAC/A1**.

### 4.3.2. EMOFILIA B

L'emofilia B è data dalla carenza congenita di FIX e viene definita grave per FIX < 1%, moderata per FIX 1-5%, lieve per FIX > 5%. La coagulazione si ritiene normale quando il FIX > 40%. La terapia sostitutiva si fonda sull'uso di concentrati di fattore purificato. E' una malattia genetica X-linked, recessiva, in cui i soggetti maschi sono affetti, mentre le femmine sono portatrici sane (carrier).


## QUADRO CLINICO

Le manifestazioni cliniche sono simili all'emofilia A e dipendono dalla gravità della malattia.

## TERAPIA

<b>EMOFILIA B LIEVE</b>	<b>FIX</b>
Emorragia minore	15 U/Kg
Emorragia maggiore	20 – 50 U/Kg
<b>EMOFILIA B GRAVE</b>	<b>FIX</b>
Emorragia minore	30 U/Kg
Emorragia maggiore	40-100 U/Kg



 <p><b>ASP RAGUSA</b> AZIENDA SANITARIA PROVINCIALE</p>	<p><b>GESTIONE IN URGENZA ED EMERGENZA DEL PAZIENTE CON DIFETTI EREDITARI ED ACQUISITI DELLA COAGULAZIONE</b></p>	<p><b>EMA/DEAC</b> Rev. 00 21/06/2012</p> <p>Pag. 9 di 17</p>
--	---	---

## PROFILASSI DELLE EMERGENZE CHIRURGICHE

EMOFILIA B GRAVE	FIX
Copertura pre-chirurgica (prima dose)	50 - 100 U/Kg
Copertura chirurgica (dosi successive)	Dosaggio medio: 35 U/Kg ogni 24 ore, In modo da garantire FIX > 40% per 7-15 giorni.

## FARMACI DISPONIBILI

### FATTORE IX

Esistono prodotti purificati con cromatografia o con anticorpi monoclonali e prodotti di ingegneria genetica (ricombinanti).

Nome Commerciale	Caratteristiche del prodotto
<b>AIMAFIX</b> (Kedrion)	PURIFICAZIONE CON
<b>IMMUNINE STIM PLUS</b> (Baxter-Immuno)	CROMATOGRAFIA
<b>MONONINE</b> (Aventis Behring)	PURIFICAZIONE CON
<b>BENEFIX</b> (Baxter)	ANTICORPI MONOCLONALI
	FATTORE IX RICOMBINANTE

E' consigliabile che sia utilizzato il concentrato di fattore IX usato generalmente dal paziente. In condizioni di urgenza ed emergenza, qualora questo farmaco non sia prontamente disponibile, si utilizza il fattore IX disponibile presso il P.S.


**Presso ciascun P.S. di Ragusa, Modica e Vittoria sono disponibili 5 flaconi di AIMAFIX da 1.000 U per un totale di 15.000 U.**

La scheda tecnica di **AIMAFIX** è disponibile nell'allegato **EMA/DEAC/A1**.

### 4.3.3. EMOFILIA ACQUISITA

#### DEFINIZIONE

E' 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

 <p>ASP RAGUSA AZIENDA SANITARIA PROVINCIALE</p>	<p><b>GESTIONE IN URGENZA ED EMERGENZA DEL PAZIENTE CON DIFETTI EREDITARI ED ACQUISITI DELLA COAGULAZIONE</b></p>	<p>EMA/DEAC Rev. 00 21/06/2012  Pag. 10 di 17</p>
---	---	---

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. La strategia terapeutica si basa sulla terapia della malattia di base, sul trattamento degli episodi emorragici ("agenti by-passanti" o concentrati di FVIII) e sull'eradicazione dell'inibitore (terapia immunosoppressiva, plasmaferesi, ecc).


## FATTORE VII ATTIVATO

Ricombinante o eptacog alfa: **NOVOSEVEN** (Novo Nordisk) fl 1,2 mg = 60 kUI. Trova indicazione nei pazienti con emofilia acquisita, negli emofilici che hanno sviluppato un'alta percentuale di anticorpi inibitori e nei pazienti con deficit di fattore VII grave.

La scheda tecnica di **NOVOSEVEN** è disponibile nell'allegato **EMA/DEAC/A1**.

### 4.3.4. MALATTIA DI VON WILLEBRAND

E' la malattia emorragica congenita più frequente (prevalenza 0,1-1%) e colpisce maschi e femmine, essendo trasmessa con modalità autosomica. 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.

	<b>GESTIONE IN URGENZA ED EMERGENZA DEL PAZIENTE CON DIFETTI EREDITARI ED ACQUISITI DELLA COAGULAZIONE</b>	<b>EMA/DEAC</b> Rev. 00 21/06/2012  Pag. 11 di 17
---	--	---

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.


### **QUADRO CLINICO**

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

### **TERAPIA**

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

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

 <p>ASP RAGUSA AZIENDA SANITARIA PROVINCIALE</p>	<p><b>GESTIONE IN URGENZA ED EMERGENZA DEL PAZIENTE CON DIFETTI EREDITARI ED ACQUISITI DELLA COAGULAZIONE</b></p>	<p>EMA/DEAC Rev. 00 21/06/2012</p> <p>Pag. 12 di 17</p>
---	---	---

## TERAPIA E PROFILASSI DELLA MALATTIA DI VON WILLEBRAND

<p>TIPO I e TIPO IIa</p> <p>TERAPIA EMORRAGIE MINORI e PROFILASSI INTERVENTI CHIRURGICI</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DDAVP (<b>MINIRIN</b>) 0.3 mcg/Kg ev o sc.*60' prima di intervento.</li> <li>• Antifibrinolitici: Acido Tranexamico (<b>TRANEX</b> o <b>UGUROL</b>). Dose ev: 10 mg/Kg ogni 8 ore. Dose per os 25 mg/Kg ogni 8 ore.</li> </ul>
<p>TIPO IIb e TIPO III</p> <p>PROFILASSI INTERVENTI CHIRURGICI ED EMORRAGIE MINORI</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fattore von Willebrand umano (<b>WILFACTIN</b>) da 40 a 60 UI/kg. In caso di intervento chirurgico, somministrare WILFACTIN 1 ora prima della procedura.</li> <li>• FVIII concentrati ricchi anche in Fattore von Willebrand (<b>HAEMATE P, FANHDI</b>): circa 25 UI/Kg ripetibili dopo 12 ore.</li> </ul>
<p>EMORRAGIE MAGGIORI</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fattore von Willebrand umano (<b>WILFACTIN</b>) da 40 a 80 UI/kg</li> <li>• FVIII concentrati ricchi anche in Fattore von Willebrand (<b>HAEMATE P, FANHDI</b>): circa 50 UI/Kg ripetibili dopo 12 ore.</li> <li>• Concentrati piastrinici in caso di fallimento terapeutico.</li> </ul>


## FARMACI DISPONIBILI

### FATTORE VON WILLEBRAND: WILFACTIN

Fattore von Willebrand umano: un flaconcino contiene 1000 U.I. di fattore von Willebrand umano per 10 ml di soluzione ricostituita.

**WILFACTIN** è indicato per la prevenzione e il trattamento dell'emorragia o del sanguinamento chirurgico nella malattia di von Willebrand (VWD) quando il solo trattamento con desmopressina (DDAVP) sia inefficace o controindicato.

L'emostasi non può essere garantita fintanto che l'attività coagulante del fattore VIII (FVIII:C) non abbia raggiunto 0,4 U.I./ml (40%). Occorrono almeno 6-12 ore affinché FVIII:C raggiunga il valore massimo dopo l'iniezione del solo fattore von Willebrand. Il livello di FVIII:C non può essere corretto immediatamente. Pertanto, se il livello plasmatico basale di FVIII:C del paziente è al di sotto di questa soglia critica, in tutte le situazioni nelle quali si dovesse rendere necessaria una rapida correzione dell'emostasi, come nel trattamento di emorragie, traumi gravi o nella chirurgia d'emergenza, bisogna associare un concentrato di fattore VIII alla prima iniezione di fattore von Willebrand affinché si raggiungano livelli plasmatici di FVIII:C tali da assicurare l'emostasi.

 <p>ASP RAGUSA AZIENDA SANITARIA PROVINCIALE</p>	<p><b>GESTIONE IN URGENZA ED EMERGENZA DEL PAZIENTE CON DIFETTI EREDITARI ED ACQUISITI DELLA COAGULAZIONE</b></p>	<p><b>EMA/DEAC</b> Rev. 00 21/06/2012  Pag. 13 di 17</p>
---	---	--

Tuttavia, ove non sia necessario un immediato aumento di FVIII:C, qualora per esempio il livello basale dello stesso sia tale da garantire l'emostasi o nel caso di un intervento chirurgico programmato, il medico può decidere di omettere la co-somministrazione del fattore VIII con la prima iniezione di VWF.

Il concentrato di fattore Von Willebrand WILFACTIN può essere richiesto in Farmacia.

La scheda tecnica di **WILFACTIN** è disponibile nell'allegato **EMA/DEAC/A1**.

## **ANTIFIBRINOLITICI**


- Acido Tranexamico (**TRANEX, UGUROL**): fiale im, iv e os 500 mg

Agiscono inibendo selettivamente l'attivazione del plasminogeno a plasmina. Utili nelle emorragie muco-cutanee, negli interventi odontoiatrici ed in associazione con il DDAVP.

E' controindicato in pazienti con malattia tromboembolica, ematurie di origine renale, in caso di terapia con concentrati protrombinici. Può essere invece associato a concentrati di FVIII e FVII.

**Presso ciascun P.S. di Ragusa, Modica e Vittoria sono disponibili almeno 12 fiale di TRANEX/UGUROL 500 mg.**

Le schede tecniche di **TRANEX** e **UGUROL** sono disponibili nell'allegato **EMA/DEAC/A1**.

 <p>ASP RAGUSA AZIENDA SANITARIA PROVINCIALE</p>	<p><b>GESTIONE IN URGENZA ED EMERGENZA DEL PAZIENTE CON DIFETTI EREDITARI ED ACQUISITI DELLA COAGULAZIONE</b></p>	<p>EMA/DEAC Rev. 00 21/06/2012</p> <p>Pag. 14 di 17</p>
---	---	---

#### 4.3.5. ALTRI DIFETTI DELL'EMOSTASI

L'Emofilia A e B e il vWD rappresentano oltre il 95% di tutte le Malattie Emorragiche Congenite; 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:

Tipo di difetto (Carenza)	
<b>VII</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Concentrati fattore VII (PROVERTIN TIM 3)</li> <li>2. Fattore VII ricombinante (NOVOSEVEN)</li> </ol>
<b>XI (EMOFILIA C)</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. DDAVP (MINIRIN) + ANTIFIBRINOLITICI (TRANEX o UGUROL) in pazienti con anamnesi silente, emorragia lieve e FXI &gt; 15%</li> <li>2. PFC in altre situazioni 15 ml/Kg</li> </ol>
<b>II o X</b>	Concentrati Complesso Protrombinico (PROTROMPLEX o UMAN COMPLEX) 15U/Kg
<b>FV</b>	PFC 15 ml /Kg
<b>FIBRINOGENO FXIII</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Concentrato specifico (FIBRINOGENO TIM 3 e FIBROGAMMIN P)</li> <li>2. PFC 15 ml /Kg</li> </ol>

#### FARMACI DISPONIBILI

#### CONCENTRATI DI COMPLESSO PROTROMBINICO


- NON ATTIVATO: **UMAN COMPLEX** (Kedrion): Flaconi 500 UI.

Presso ciascun P.S. di Ragusa, Modica e Vittoria sono disponibili 10 flaconi di **UMAN COMPLEX** da 500 U per un totale di 15.000 U.

La scheda tecnica di **UMAN COMPLEX** è disponibile nell'allegato **EMA/DEAC/A1**.

#### PLASMA FRESCO CONGELATO

Il Plasma fresco congelato (PFC) è preparato dal sangue intero di un unico donatore o tramite procedura aferetica. Il quantitativo presente in una sacca varia da circa 250 cc per quello ricavato da sangue intero, a 400-600 per quello di aferesi. Il contenuto medio dei

 <p>ASP RAGUSA AZIENDA SANITARIA PROVINCIALE</p>	<p><b>GESTIONE IN URGENZA ED EMERGENZA DEL PAZIENTE CON DIFETTI EREDITARI ED ACQUISITI DELLA COAGULAZIONE</b></p>	<p>EMA/DEAC Rev. 00 21/06/2012  Pag. 15 di 17</p>
---	---	---

fattori della coagulazione è di 8 U/ml di FVIII, di FIX e FvW. E' disponibile inoltre del plasma fresco congelato proveniente da pool di plasma e sottoposto a processi di inattivazione virale. I prodotti sono disponibili presso il SIMT e vanno richiesti con il modulo di richiesta trasfusionale.

#### 4.4. TRIAGE


I pazienti con Coagulopatia congenita 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 di priorità superiore rispetto a quello attribuibile in base alla presentazione clinica secondo i protocolli vigenti. Il corretto triage è cruciale in quanto il ritardo nella somministrazione del fattore carente comporta l'aggravamento della condizione emorragica con aumentate morbilità e mortalità.

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

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


#### 4.5. CONSIDERAZIONI E RACCOMANDAZIONI GENERALI PER LA GESTIONE DELLE COAGULOPATIE CONGENITE IN PS

- Il trattamento sostitutivo dell'episodio emorragico in corso (anche se solo sospettato) **deve essere immediato**. L'esecuzione degli accertamenti diagnostici ritenuti indicati dovrà essere posticipata a dopo l'infusione del fattore carente, poiché la terapia sostitutiva è tanto più efficace quanto più precocemente iniziata.
- 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%.

	<b>GESTIONE IN URGENZA ED EMERGENZA DEL PAZIENTE CON DIFETTI EREDITARI ED ACQUISITI DELLA COAGULAZIONE</b>	<b>EMA/DEAC</b> Rev. 00 21/06/2012  Pag. 16 di 17
---	--	---

- Ogni paziente seguito da un centro emostasi 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.
- Ogni paziente con patologia grave-moderata ha di solito a domicilio alcune dosi per il primo intervento delle emorragie: è pertanto probabile che il paziente arrivi al Pronto Soccorso già in possesso del prodotto in terapia.
- E' regola generale infondere al paziente il prodotto che utilizza abitualmente: questa prassi sembra ridurre il rischio di insorgenza di inibitori anticorpali.
- In caso di emergenza e/o di carenza del prodotto usualmente utilizzato dal paziente, andrà somministrato il preparato disponibile.
- Occorre far firmare il CONSENSO INFORMATO tutte le volte che si somministra un prodotto di derivazione plasmatica e tutte le volte che in stato di necessità si infonde un prodotto diverso da quello usato abitualmente dal paziente. Inoltre va segnalato il numero del lotto del farmaco.
- Sono assolutamente **da evitare le iniezioni intramuscolari**, in considerazione dell'elevato rischio di sviluppo di ematomi muscolari nella sede di iniezione e, nel limite del possibile, l'anestesia spinale e i tentativi di incannulamento delle vene maggiori (ad esempio, giugulari e femorali). Anche l'artrocentesi non è consigliata di routine nella diagnostica degli ematriti e va eventualmente riservata alla successiva fase terapeutica, previa consulenza di un Ortopedico esperto nel campo delle malattie emorragiche.
- Evitare la somministrazione di FANS.
- 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.



 <p>ASP RAGUSA AZIENDA SANITARIA PROVINCIALE</p>	<p><b>GESTIONE IN URGENZA ED EMERGENZA DEL PAZIENTE CON DIFETTI EREDITARI ED ACQUISITI DELLA COAGULAZIONE</b></p>	<p>EMA/DEAC Rev. 00 21/06/2012</p> <p>Pag. 17 di 17</p>
---	---	---

## 5. RIFERIMENTI NORMATIVI E/O BIBLIOGRAFICI

- Antithrombotic Therapy and the Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-based Guidelines (February 2012)
- 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.
- 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/MainPg/MainNHFA.aspx?menuid=57&contentid=691>
- Santagostino E. Linee Guida per la terapia sostitutiva dell'emofilia e dei difetti ereditari della coagulazione. Associazione Italiana Centri Emofilia, 2003. [http://www.aiceonline.it/documenti%5CLineeGuida%5Citalia\\_Coagulopatie.pdf](http://www.aiceonline.it/documenti%5CLineeGuida%5Citalia_Coagulopatie.pdf)
- Tosetto A., Balduini C. L., Cattaneo M., De Candia E., Mariani G., Molinari A.C., Rossi E., and Siragusa S. Management of bleeding and of invasive procedures in patients with platelet disorders and/or thrombocytopenia: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISST). Thrombosis Research 2009, 124(5): e13-e18.

## 6. ELENCO DOCUMENTI COLLEGATI ALLA PROCEDURA

CODICE	DESCRIZIONE
EMA/DEAC/A1	MONOGRAFIE FARMACI ANTICOAGULANTI E ANTIEMORRAGICI
EMA/DEAC/A2	TABELLA RIEPILOGATIVA TRATTAMENTO IN URGENZA DI EMOFILIA A, EMOFILIA B E MALATTIA DI VON WILLEBRAND
EMA/DEAC/A3	FARMACI EMOSTATICI DISPONIBILI PRESSO I PRONTO SOCCORSO DI MODICA, VITTORIA E RAGUSA