

Linee di Indirizzo per l'assistenza in urgenza ed emergenza dei pazienti affetti da Emofilia e malattia di von Willebrand – Direttiva.

1	INTRODUZIONE E CONTESTO REGIONALE	4
2	IL GRUPPO DI LAVORO MULTIDISCIPLINARE REGIONALE	4
3	SCOPO DEL DOCUMENTO	5
4	PRINCIPALI DIFETTI COAGULATIVI CONGENITI.....	5
4.1	Emofilia A, Emofilia B	5
4.2	Malattia di Von Willebrand	5
5	INDICATORI DI PROCESSO	6
5.1	Recepimento del documento da parte delle aziende sanitarie mediante delibera aziendale ..	6
5.2	Tempo di attesa tra chiamata al 118 e intervento da parte del personale del 118.....	6
5.3	Tempo di attesa tra arrivo del personale del 118 e la somministrazione del farmaco	6
5.4	Tempo di attesa tra chiamata al 118 e arrivo in PS.....	6
5.5	Tempo di attesa tra arrivo in PS e somministrazione del farmaco.....	6
5.6	Tempo di permanenza in Pronto Soccorso (PS)	6
5.7	Tempo di attesa tra richiesta di consulenza e risposta da parte dello specialista.....	7
6	MODALITA' OPERATIVE	7
6.1	Farmaci disponibili in urgenza per l'Emofilia A – Emofilia B:	7
6.2	Farmaci disponibili in urgenza per la malattia di Von Willebrand:.....	7
7	QUADRI CLINICI PER EMOFILIA E MALATTIA DI VON WILLEBRAND	7
8	DISPONIBILITA' E TIPOLOGIA DEI FARMACI IN PRONTO SOCCORSO	8
9	PAZIENTI EMOFILICI CON INIBITORI ALTO TITOLO	8
9.1	Fattore VII attivato ricombinante, rFVIIa.....	8
9.2	Concentrato di complesso protrombinico attivato, aPCC.....	9
10	TRIAGE FASE PRE-OSPEDALIERA.....	9
10.1	Fase di allarme	9
10.1.1	Codice ROSSO	10
10.1.2	Codice ARANCIONE.....	10
10.2	Invio del mezzo	10
10.2.1	Codice ROSSO.....	10
10.2.2	Codice ARANCIONE.....	10
10.3	Fase di risposta.....	11
10.4	Trasporto del paziente.....	11
11	TRIAGE OSPEDALIERA	11
11.1	Urgenze ed Emergenze	11
12	CONSIDERAZIONI E RACCOMANDAZIONI GENERALI PER LA GESTIONE DELLE COAGULOPATIE CONGENITE IN PS	12
13	LINEE GENERALI DI TRATTAMENTO IN CASO DI URGENZA-EMERGENZA PER EMOFILIA A – EMOFILIA B – M WILLEBRAND, TRATTAMENTO DI SPECIFICHE EMORRAGIE:	13
13.1	Calcolo dose da infondere:.....	13
14	MONITORAGGIO E IMPLEMENTAZIONE DEGLI INDICATORI	14
14.1	Tabella “Indicatori”.....	14
15	FLOW CHART	15
15.1	Flow Chart 1.....	15

15.2	Flow Chart 2a.....	16
15.3	Flow Chart 2b.....	16
15.4	Calcolo PRIMA dose da infondere:	17
15.5	Dosi per la prima infusione di concentrato di FVIII per il trattamento delle emorragie e per la profilassi del sanguinamento chirurgico in pazienti con emofilia A grave.....	17
15.6	Influenza di emicizumab sui test coagulativi utilizzati per il monitoraggio di pazienti con emofilia A	18
16	MODULI.....	19
17	RIFERIMENTI NORMATIVI E/O BIBLIOGRAFICI	21

1 INTRODUZIONE E CONTESTO REGIONALE

L' Emofilia e la Malattia di Von Willebrand sono riconosciute come malattie rare e, in quanto tali, per le attività di assistenza, la gestione degli eventi clinici acuti deve essere affrontata in sinergia con gli specialisti dei Centri di Riferimento regionale.

Il Rapporto ISTISAN 25/2, Istituto Superiore di Sanità Registro Nazionale Coagulopatie Congenite, analizza i dati relativi al 2023, con particolare approfondimento per le patologie più rilevanti: emofilia A, emofilia B e malattia di Von Willebrand.

Il Registro Nazionale delle Coagulopatie Congenite (RNCC) raccoglie e analizza i dati relativi ai pazienti affetti da malattie emorragiche congenite (MEC), con particolare attenzione alla sorveglianza delle complicanze e al fabbisogno dei prodotti necessari per le terapie. Nel 2023 i Centri Emofilia (CE) rispondenti sono stati 35/49 (71,4%). I pazienti registrati sono stati in totale 9.043, di cui il 29,3% affetto da emofilia A, 6,3% da emofilia B, il 30,0% da malattia di Von Willebrand e il rimanente 34,4% da carenze di altri fattori della coagulazione, di cui il 54,8% con difetto di Fattore VII. I soggetti con inibitore presente durante il 2023 sono stati 138, l'82,6% con emofilia A grave. I piani terapeutici inviati sono stati relativi a 2.387 pazienti: la profilassi è risultata il regime di trattamento più utilizzato nelle emofilie gravi. I pazienti in trattamento con fattori della coagulazione a emivita prolungata (EHL) sono stati 908; i pazienti trattati con emicizumab, compresi quelli con inibitore, sono stati 300. Il FVIII prescritto nell'anno 2023 è stato circa 328.700.000 Unità Internazionali (UI), il FIX è stato circa 38.500.000 UI, entrambi in forma prevalentemente ricombinante EHL.

2 IL GRUPPO DI LAVORO MULTIDISCIPLINARE REGIONALE

Il presente documento è stato realizzato dal Gruppo di lavoro multidisciplinare composto da:

G. Scalzo	Dirigente Generale DASOE
M. Ventura	Servizio 6 DASOE
D. Buttiglieri	Consulente Regione Siciliana
G. Buonasorte	UO 8.1 DASOE
F. Arancio	UOC MCAU, AO Cannizzaro, Catania
P. Cananzi	Servizio 7 DPS
S. Cabibbo	UOSD Ematologia, ASP Ragusa – (Delegato Regionale AICE)
G. Carpinteri	UOC MCAU, AOU Policlinico, Catania
Colletti	Ass. paz. Emofilici, Palermo
F. Cucuzza	Ass. paz. Emofilici, Catania
D. Cultrera	UOC Ematologia, AOU Policlinico Catania
F. Genco	Responsabile 118 Palermo
G. Giuffrida	UOC Ematologia, AOU Policlinico Catania
M. Napolitano	UOC Ematologia, AOU Cervello, Palermo
P. Noto	UOC MCAU AO San Marco, Catania (SIMEU Regionale)
S. Siragusa	UOC Ematologia, AOU P. Giaccone, Palermo

A. Ferrante Bannera	CRAE Arnas Civico, Palermo
R. Murè	DS AOU Policlinico, Palermo
I. Bartoli,	Responsabile 118 Catania
G. Misuraca	Responsabile 118 Caltanissetta - Agrigento
D. Runci	Responsabile 118 Messina
D. Alfonzo	Consulente Regione Siciliana

3 SCOPO DEL DOCUMENTO

Rendere operativa la condivisione di percorsi diagnostico-terapeutici comuni per la gestione in urgenza ed emergenza dei pazienti affetti da emofilia e malattia di Von Willebrand al fine di ottimizzare l'efficacia clinica e l'appropriatezza, in particolare in condizioni di emergenza e urgenza.

4 PRINCIPALI DIFETTI COAGULATIVI CONGENITI

4.1 Emofilia A, Emofilia B

L'emofilia A e l'emofilia B sono determinate dalla carenza congenita (o più raramente acquisita) rispettivamente di FVIII e FIX della coagulazione, ~~rispettivamente~~. Sono malattie genetiche X-linked, recessiva, in cui i soggetti maschi sono affetti, mentre le femmine sono portatrici sane (carrier) se presentano livelli di FVIII o FIX superiori al 40%, altrimenti, per livelli di Fattore VIII o FIX inferiore a 40% le femmine sono definite anch'esse affette da emofilia.

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

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

Le manifestazioni emorragiche dei pazienti affetti da emofilia sono tuttavia determinate da molteplici altri fattori: età (rischio maggiore di traumi in età infantile, genitori inesperti/spaventati), stile di vita (pratica regolare di attività sportiva, sedentarietà), attività lavorativa, comorbidità, artropatia emofilica, aderenza alla profilassi. Oggi i pazienti affetti da emofilia A e B grave o moderata con fenotipo emorragico grave praticano regolarmente profilassi a domicilio, ricevendo (con cadenza variabile a seconda del tipo di trattamento) il fattore carente, come terapia sostitutiva o, in emofilia A, la terapia non-sostitutiva con emicizumab allo scopo di prevenire emorragie spontanee.

4.2 Malattia di Von Willebrand

È 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 Fattore di Von Willebrand, (vWF), il quale presenta principalmente due funzioni: favorire l'adesione e l'aggregazione piastrinica, nonché legare il FVIII circolante impedendone una precoce degradazione.

Si riconoscono 3 tipi di: Malattia di Von Willebrand (MvW):

- **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.

Il documento è strutturato in tre parti:

- indicatori di processo per l'ottimizzazione del percorso di cura;
- elementi utili per l'organizzazione del Percorso di cura per il paziente al fine di garantire alle persone affette da emofilia e malattia di von Willebrand un approccio assistenziale, in urgenza ed emergenza, uniforme e omogeneo in tutto il territorio regionale;
- monitoraggio e implementazione degli Standard regionali.

5 INDICATORI DI PROCESSO

Il Gruppo di lavoro ha individuato i seguenti indicatori di processo:

- recepimento del documento da parte delle Aziende sanitarie mediante delibera aziendale;
- tempo di attesa tra chiamata al 118 e intervento da parte del personale del 118;
- tempo di attesa tra arrivo del personale del 118 e la somministrazione del farmaco;
- tempo di attesa tra chiamata al 118 e arrivo in Pronto Soccorso (PS);
- tempo di attesa tra arrivo in PS e somministrazione del farmaco;
- tempo di permanenza in (PS);
- tempo di attesa tra richiesta di consulenza e risposta da parte dello specialista.

5.1 Recepimento del documento da parte delle aziende sanitarie mediante delibera aziendale

Valore atteso: Delibera Aziendale

5.2 Tempo di attesa tra chiamata al 118 e intervento da parte del personale del 118

I pazienti affetti da emofilia e malattia di von Willebrand in urgenza ed emergenza, devono essere valutati da parte del personale del 118 al loro arrivo.

Valore Atteso: entro 20 minuti

5.3 Tempo di attesa tra arrivo del personale del 118 e la somministrazione del farmaco

I pazienti affetti da emofilia e malattia di von Willebrand in urgenza ed emergenza, devono essere sottoposti a terapia da parte del personale del 118.

Valore atteso: entro 10 minuti

5.4 Tempo di attesa tra chiamata al 118 e arrivo in PS

I pazienti affetti da emofilia e malattia di von Willebrand in urgenza ed emergenza, devono essere trasportati in PS.

Valore atteso: le linee guida prevedono la stabilizzazione del paziente con lo "stay and play", o il trasferimento presso una struttura specializzata, "scoop and run"; (ambedue le dinamiche non sono collegate a tempi predefiniti.)

5.5 Tempo di attesa tra arrivo in PS e somministrazione del farmaco

I pazienti affetti da emofilia e malattia di von Willebrand in urgenza ed emergenza, devono essere sottoposti a terapia da parte del personale del PS, (se codice Rosso, se codice Arancione entro 20 min)

Valore atteso: entro 20 min

5.6 Tempo di permanenza in Pronto Soccorso (PS)

Valore Atteso: entro 6 h

5.7 Tempo di attesa tra richiesta di consulenza e risposta da parte dello specialista

Le evidenze disponibili indicano in modo chiaro che il paziente, a causa della complessità clinica e dell'elevato rischio di complicanze, richieda un modello di assistenza multidisciplinare integrata e che sia gestito fin dall'ingresso in PS con il supporto multidisciplinare.

Valore atteso: entro 30 minuti

La qualità del percorso assistenziale dipende dal raggiungimento degli obiettivi espressi come indicatori di processo sopra indicati. Il mancato raggiungimento di uno solo degli indicatori di processo prefissati rischia di compromettere la qualità e la sicurezza dell'intero percorso assistenziale integrato.

6 MODALITA' OPERATIVE

6.1 Farmaci disponibili in urgenza per l'Emofilia A – Emofilia B:

CONCENTRATI DI FATTORE VIII – FATTORE IX

Esistono fattori di derivazione plasmatica, purificati tramite tecniche di adsorbimento/precipitazione (intermedia purezza), purificati con cromatografia o con anticorpi monoclonali (elevata purezza) ed anche prodotti ottenuti in laboratorio tramite tecniche di ingegneria genetica (fattori ricombinanti).

- Concentrati di complesso protrombinico (APCC)
- Concentrati di fattore VII Ricombinante (rFVIIa)

6.2 Farmaci disponibili in urgenza per la malattia di Von Willebrand:

CONCENTRATI DI FATTORE VON WILLEBRAND

Sono indicati per la prevenzione e il trattamento dell'emorragia o del sanguinamento chirurgico nella malattia di von Willebrand. 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.

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 DDAVP può causare iponatriemia e ritenzione idrica: da non usare in bambini < 2 anni, anziani e cardiopatici.

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.

7 QUADRI CLINICI PER EMOFILIA E MALATTIA DI VON WILLEBRAND

Le manifestazioni cliniche dipendono dalla gravità della malattia.

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. Ematri ripetuti conducono alla artropatia emofilica, complicazione estremamente invalidante.
- **ematomi muscolari:** a carico, più spesso, degli arti, ma anche del muscolo ileo-psoas: 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 e tempestiva in quanto possono protrarsi e recidivare per giorni determinando una anemizzazione secondaria.

Alcuni pazienti affetti da emofilia A ed emofilia B possono inoltre presentare un inibitore e cioè un anticorpo che blocca l'azione di eventuale terapia sostitutiva, tale condizione determina un elevato rischio emorragico e richiede una gestione ancora più specifica.

Nella malattia di von Willebrand, oltre alle emorragie gravi a carico di organi vitali che possono verificarsi in particolare nelle forme più severe della patologia, sono alquanto frequenti i sanguinamenti muco/cutanei, epistassi, ecchimosi, gengivorragia, flussi mestruali eccessivi, recidivanti in assenza di terapia specifica sistemica e misure emostatiche locali. Altra complicanza, della malattia di von Willebrand correlata alla associazione con angiodisplasie intestinali, è la insorgenza di sanguinamenti del tratto gastrointestinale (ip melena)

8 DISPONIBILITA' E TIPOLOGIA DEI FARMACI IN PRONTO SOCCORSO

Al fine di garantire un adeguato trattamento terapeutico deve essere reso fruibile NEL MINOR TEMPO POSSIBILE, in tutti i PS della rete dell'emergenza regionale, il concentrato di FVIII, di FIX plasma-derivati (pdFVIII, pdFIX) e di Von Willebrand prodotto in conto lavorazione in quantità sufficiente a supplire l'urgenza nella misura di:

- **10 flaconi** di concentrato di pdFVIII in conto lavorazione
- **10 flaconi** di concentrato pdFIX in conto lavorazione
- **10 flaconi** di concentrato di FVW in conto lavorazione
- **10 flaconi** di concentrato di complesso protrombinico attivato, aPCC per i pazienti affetti da Emofilia con Inibitori
- 3 dosi di Fattore FVII attivato ricombinante, rFVIIa per i pazienti affetti da Emofilia con Inibitori

9 PAZIENTI EMOFILICI CON INIBITORI ALTO TITOLO

Per la terapia in emergenza del paziente affetto da **emofilia A o B con inibitore** ad alto titolo, condizione nella quale 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:

9.1 Fattore VII attivato ricombinante, rFVIIa

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. 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, indipendentemente dai valori di test di coagulazione di I livello che possono risultare normali per effetto del farmaco. 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 lo specialista del Centro Emofilia di Riferimento (oppure con il medico ematologo/trasfusionista/internista consulente) l'ematologo/internista secondo le modalità descritte nei paragrafi a seguire

9.2 Concentrato di complesso protrombinico attivato, aPCC.

Per quanto riguarda l'aPCC, il dosaggio è di 60-100 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 UI). Pertanto, per un uomo di 70 kg, la quantità di farmaco che serve per la copertura delle prime 2 dosi è pari a 14000 UI. Tale prodotto bypassante rappresenta un presidio terapeutico salvavita ma la dose totale consigliata non deve superare le 100UI/Kg e non deve essere somministrato per più di 24 ore.

10 TRIAGE FASE PRE-OSPEDALIERA

La gestione dell'emergenza pre-ospedaliera da parte del SEUS 118 dei pazienti con difetti ereditari della coagulazione deve essere incentrata su tre cardini fondamentali:

- ricordarsi sempre che il paziente con difetto ereditario deve essere SEMPRE sottoposto a over triage;
- precoce somministrazione del farmaco se in possesso del paziente;
- centralizzazione di questi pazienti presso DEA di secondo e terzo livello dove possibilmente è presente una guardia attiva ematologica.

10.1 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:
 - o per comunicazione diretta del paziente, che si identifica come emofilico;
 - o per comunicazione indiretta da parte di parenti o conoscenti;
 - o attraverso il rinvenimento, da parte degli astanti, della tessera di patologia, tra gli effetti personali, che il paziente emofilico porta, di solito, con sé in cui sono presenti le informazioni sanitarie essenziali ai fini del trattamento del paziente stesso;
 - o l'operatore della centrale operativa, 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, qualora il paziente o i suoi familiari siano in possesso del farmaco questo

deve essere somministrato immediatamente dall'equipaggio di soccorso. In tal caso è necessario la compilazione del modulo A (allegato);

- assegnazione del codice triage.

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

10.1.1 *Codice ROSSO*

- 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.

10.1.2 *Codice ARANCIONE*

- 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.

10.2 *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.

10.2.1 *Codice ROSSO*

- DEVONO INVIARE 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.

10.2.2 *Codice ARANCIONE*

- 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.

10.3 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. I pazienti sono dotati di una scheda anagrafica 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 il modulo che permetta all'equipaggio di somministrare al paziente il farmaco.
- 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.

10.4 Trasporto del paziente

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

- tutti i pazienti dovranno essere centralizzati in DEA di 2 o 3 livello ponendo particolare attenzione se si dovesse trattare di sospette emorragie intracraniche di centralizzare in presidi dove è presente anche la neurochirurgia. Se necessario anche mediante mezzo elisoccorso.
- 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 affetto da emofilia, consegnerà le dosi del farmaco eventualmente acquisito o ne segnalerà la somministrazione;

11 TRIAGE OSPEDALIERA

11.1 Urgenze ed Emergenze

In caso di urgenza-emergenza il paziente deve ricorrere al Pronto Soccorso (P.S), dove verranno prestate le prime cure *secondo quanto stabilito nei paragrafi successivi 8.2 e paragrafo 9.0 del presente documento.*

In caso di necessità di ricovero il paziente andrà ricoverato in settori specialistici in base alle caratteristiche della manifestazione emorragica (Medicina, Rianimazione, Ortopedia, Pediatria, Chirurgia, ORL, Ostetricia, etc.). *In tal caso, i medici del reparto provvederanno a contattare il centro di riferimento che ha in carico il paziente.*

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 sempre tenuto in considerazione.

12 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 $<1\%$.
- 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. In questo caso sarà necessario far firmare al paziente un modulo che attesti la giusta conservazione del farmaco in suo possesso.
- È 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) prima di una adeguata copertura con la terapia sostitutiva. Anche l'artrocentesi non è consigliata di routine nella diagnostica degli ematomi e va eventualmente riservata alla successiva fase terapeutica, previa consulenza di un Ortopedico esperto nel campo delle malattie emorragiche.
- Evitare la somministrazione di FANS.
- 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.

13 LINEE GENERALI DI TRATTAMENTO IN CASO DI URGENZA-EMERGENZA PER EMOFILIA A – EMOFILIA B – VON WILLEBRAND, TRATTAMENTO DI SPECIFICHE EMORRAGIE:

- **Emorragia intracranica:** immediata terapia, immediata ospedalizzazione e valutazione neurologica
- **Emorragia renale:** immediata terapia, immediata ospedalizzazione, adeguata idratazione, riposo a letto
- **Emorragia gastrointestinale:** immediata terapia, immediata ospedalizzazione, trattamento della causa.
- **Emorragia articolare:** immediata terapia, Riposo, Ghiaccio, Compressione, elevazione, terapia fisica e riabilitazione.
- **Emorragia oftalmica:** immediata terapia, monitoraggio ogni 6-8 h fino a risoluzione
- **Emorragia orale:** immediata terapia, non necessita ospedalizzazione, consulto dentistico
- **Epistassi:** immediata terapia, non necessita ospedalizzazione tranne che episodi ripetuti
- **Emorragia del collo e della gola:** immediata terapia, immediata ospedalizzazione e visita ORL.
- **Sono inoltre considerate emorragie maggiori:** le emorragie che richiedono un intervento chirurgico o una manovra invasiva, le emorragie che provocano un calo di emoglobina superiore a 2g/dL rispetto al valore basale o rendono necessaria una trasfusione con due o più unità di emazie concentrate

Tipo di Emorragia	Emofilia A	Emofilia B	M. Willebrand
	Livello richiesto	Livello richiesto	Livello richiesto
Articolare	FVIII 40-60%	FIX 40-60%	FVIII-VWF >50%
Ileopsoas	FVIII 80-100%	FIX 60-80%	FVIII-VWF >50%
Intracranica	FVIII 80-100%	FIX 60-80%	FVIII-VWF >50%
Collo e gola	FVIII 80-100%	FIX 60-80%	FVIII-VWF >50%
Gastrointestinale	FVIII 80-100%	FIX 60-80%	FVIII-VWF >50%
Renale	FVIII 80-100%	FIX 60-80%	FVIII-VWF >50%

13.1 Calcolo dose da infondere:

Calcolo PRIMA dose da infondere in pronto soccorso in attesa della consulenza ematologica:

- **Emofilia A senza inibitore:** peso Kg X % FVIII desiderata / 2 → esempio 70Kg X 100 / 2=3.500 UI
- **Emofilia B senza inibitore:** peso Kg X % FIX desiderata → esempio 70Kgx100= 7.000 UI
- **MVW:** peso Kg X % FVW desiderata → esempio 70Kg x 50= 3500 UI
- **Emofilia con inibitore:**
 - o Fattore VII attivo ricombinante (rFVIIa): peso Kg X 90 µg ogni 3-4 ore → esempio 70 kg x 90 µg = 6 mg (1 fiala da 1 mg e 1 fiala da 5 mg)
 - o Concentrato di complesso protrombinico attivato (aPCC) nel caso di mancata disponibilità di rFVIIa: peso Kg X 80-100 UI ogni 12 ore → esempio 70 kg x 100=7000 U
- **Terapia di supporto con acido tranexamico** (controindicato in ematuria): peso Kg X 20 mg ogni 6-8 ore → esempio 70 kg x 20 mg = 1500 mg (3 fiale in fisiologica 500 ml a 80 ml/h in infusione continua fino alla risoluzione di emorragia)

***Pazienti in terapia con Emicizumab hanno valori di aPTT nella norma**, ma in caso di emorragie vanno trattati con gli stessi dosaggi di fattore VIII come pazienti in terapia sostitutiva nel caso di emofilia senza inibitore, o con terapia by-passante nel caso di presenza di inibitore

14 MONITORAGGIO E IMPLEMENTAZIONE DEGLI INDICATORI

Tutte le aziende sanitarie pubbliche e private accreditate della Regione Siciliana devono:

- Formalizzare e adottare un Documento Aziendale per il perseguimento degli Standard Regionali per la gestione in urgenza ed emergenza dei pazienti affetti da Emofilia e Malattia di von Willebrand al fine di ottimizzare l'efficacia clinica e l'appropriatezza, in particolare in condizioni di emergenza e urgenza
- Costituire un gruppo di lavoro aziendale per l'implementazione del documento;
- Monitorare e produrre relativa reportistica (annuale);
- Condurre Audit clinico-organizzativo;

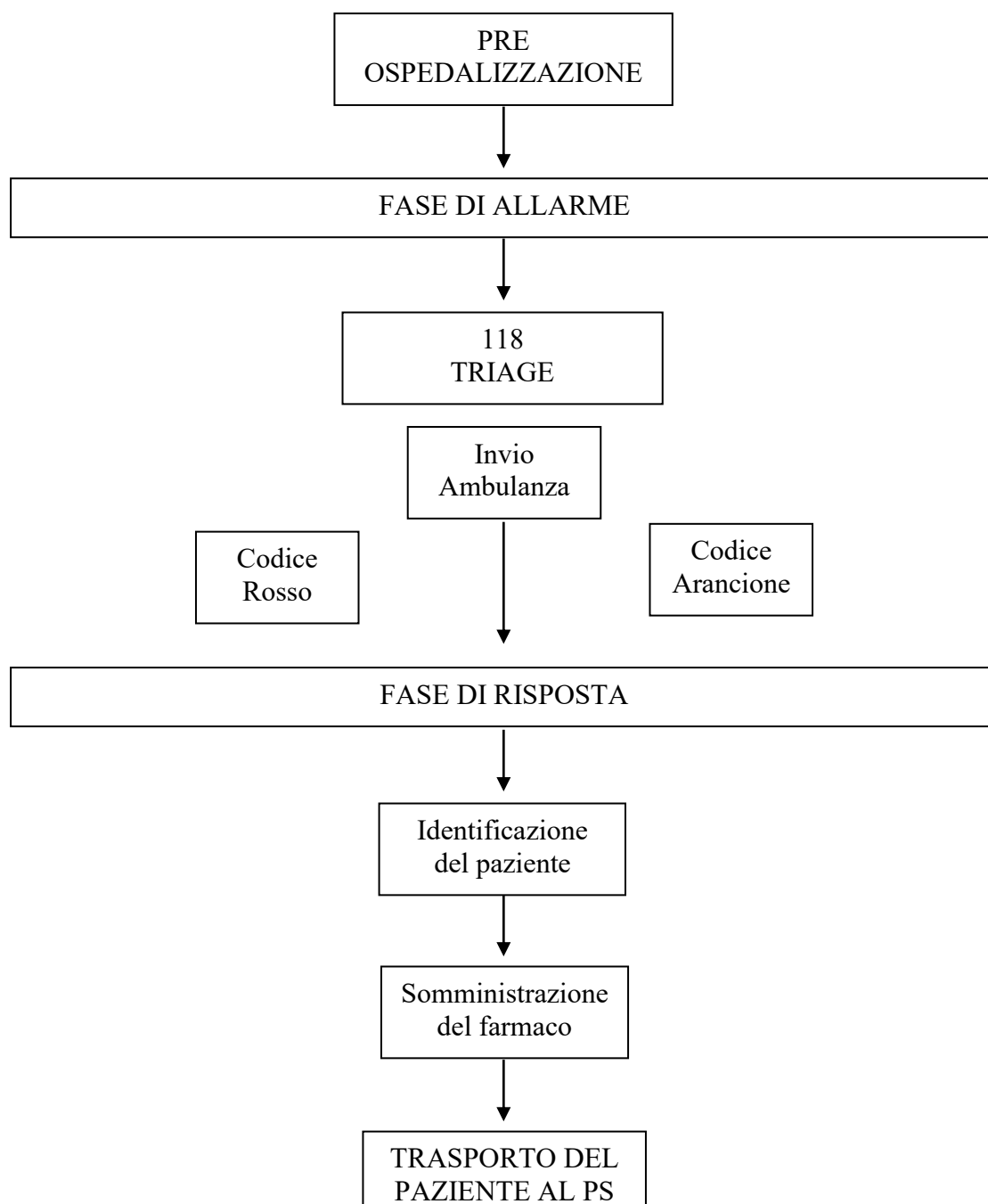
Per l'attuazione delle azioni sopra descritte tutte le aziende devono utilizzare gli indicatori e i valori attesi riportati nella sottostante tabella.

14.1 Tabella "Indicatori"

	Indicatori	Standard	Fonte
1	Recepimento del documento da parte delle Aziende sanitarie mediante delibera aziendale	Si	Delibera Aziendale
2	Tempo di attesa tra chiamata al 118 e intervento da parte del personale del 118	Si	Diario clinico 118
3	Tempo di attesa tra arrivo del personale del 118 e la somministrazione del farmaco	Si	Diario clinico 118
4	Tempo di attesa tra chiamata al 118 e arrivo in PS	Si	Diario clinico 118
5	Tempo di attesa tra arrivo in PS e presa in carico	Si	Diario clinico PS
6	Tempo di permanenza in Pronto Soccorso (PS)	Si	Diario clinico PS
7	Tempo di attesa tra richiesta di consulenza e risposta da parte dello specialista	Si	Diario clinico PS

15 FLOW CHART

15.1 Flow Chart 1



15.2 *Flow Chart 2a*



15.3 *Flow Chart 2b*

TIPO DI EMORRAGIA	Emofilia A	Emofilia B	M. V. Willebrand
	Livello richiesto FVIII	Livello richiesto FIX	Livello richiesto FVIII-VWF
ARTICOLARE	40-60%	40-60%	>50%
ILEOPSOAS	80-100%	60-80%	>50%
INTRACRANICA	80-100%	60-80%	>50%
COLLO E GOLA	80-100%	60-80%	>50%
GASTROINTESTINALE	80-100%	60-80%	>50%
RENALE	80-100%	60-80%	>50%

Gestione in emergenza-urgenza del paziente con difetti emorragici ereditari (emofilia e malattia di Von Willebrand)	Rev. 00 Pag. 17 di 21
--	--------------------------

15.4 Calcolo PRIMA dose da infondere:

Emofilia A senza inibitore	peso Kg X % FVIII desiderata / 2	esempio 70Kg X 100 / 2=3.500 UI
Emofilia B senza inibitore	peso Kg X % FIX desiderata	esempio 70Kg x 100= 7.000 UI
M. V. Willebrand	peso Kg X % FVW desiderata	esempio 70Kg x 50= 3500 UI
Emofilia con inibitore	Fattore VII attivo ricombinante (rFVIIa) peso Kg X 90 µg ogni 3-4 ore	esempio 70 kg x 90 µg = 6 mg (1 fiala da 1 mg e 1 fiala da 5 mg)
	Concentrato di complesso protrombinico attivato (aPCC)* peso Kg X 80-100 UI ogni 12 ore	esempio 70 kg x 100=7000UI

*nel caso di mancata disponibilità di rFVIIa

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

Condizione clinica	Dose FVIII** (UI/Kg)
Ematoma o ematoma di lieve o media gravità	20 – 30
Ematoma muscolare grave (ileopsoas o muscoli profondi, compressione vascolo-nervosa)	40 – 50
Emorragia cerebrale/spinale	50 – 100
Emorragia gastro-intestinale	
Emorragie del collo-faringe^	
Emorragia renale	20 – 30
Trauma accidentale di media gravità	30 – 50
Trauma cranico	50 – 100
Chirurgia maggiore°	50 – 100
Chirurgia minore°	30 – 40

**applicabili sia a concentrati di FVIII ad emivita standard che ad emivita prolungata. ^Emorragie con rischio di compressione delle vie aeree. °Dose da somministrare prima dell'intervento.

15.6 Influenza di emicizumab sui test coagulativi utilizzati per il monitoraggio di pazienti con emofilia A

Test	Risultati in presenza di emicizumab	Indicazioni
Tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT)	Iper-reattivo (accorciamento)	Non utile, non interpretabile
FVIII coagulante - metodo one stage	Iper-reattivo (valori normali o al di sopra della norma)	Non deve essere usato/non interpretabile
FVIII coagulante – metodo cromogenico, reagenti di origine umana	Reattivo ad emicizumab (dose-dipendente)	Può essere usato per misurare la concentrazione di emicizumab (attività FVIII-surrogata)
FVIII coagulante – metodo cromogenico, reagenti di origine bovina	Reattivo a FVIII, non sensibile ad emicizumab	Può essere usato per misurare i livelli di FVIII
Ricerca inibitore - metodo Bethesda basato su test one stage	Falsi negativi	Non deve essere usato per misurare i livelli di inibitore anti-FVIII
Ricerca inibitore - metodo Bethesda basato su test cromogenico, reagenti di origine bovina	Reattivo al FVIII e agli inibitori anti-FVIII	Da usare per misurare i livelli di inibitore anti-FVIII

16 Moduli

MODULO A: DICHIARAZIONE PER LA SOMMINISTRAZIONE DURANTE IL SOCCORSO IN EMERGENZA URGENZA DI FARMACI PERSONALI PER L'EMOFILIA - MODULO 118

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 118 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 ARES118 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 all'efficacia e la sicurezza del farmaco da me consegnato e successivamente infuso, l'ARES 118 nonché gli operatori sanitari della medesima.

Data _____

Firma del dichiarante

Modulo B: SCHEDA ANAGRAFICA DEL PAZIENTE

Cognome	
Nome	
Data di nascita	
Codice Fiscale	
Residenza	
Comune di Residenza	
Recapito Telefonico Familiare 1	
Recapito Telefonico Familiare 2	
Diagnosi	
Centro che ha in cura il paziente	
Trattamento Terapeutico Attuale	

17 RIFERIMENTI NORMATIVI E/O BIBLIOGRAFICI

- **AICE:** ASSOCIAZIONE ITALIANA CENTRI EMOFILIA.
- **AICE online,** <https://aiceonline.org>
- **PRINCIPI DI GESTIONE E RACCOMANDAZIONI PER IL TRATTAMENTO DELL'EMOFILIA A E B CON E SENZA INIBITORE.** 3^a edizione Ottobre 2025
- **RACCOMANDAZIONI: GESTIONE DEI PAZIENTI CON EMOFILIA A GRAVE SENZA INIBITORE IN PROFILASSI CON EMICIZUMAB, CON PARTICOLARE RIFERIMENTO ALL'EMERGENZA/URGENZA.** Inserito da Redazione AICE | 28 Apr 2020
- **ISS:** Linee guida concluse, Terapia della malattia di von Willebrand, <https://www.iss.it/web/guest/ricerca?categoryId=8342166>
- **Il Rapporto ISTISAN 25/2, Istituto Superiore di Sanità Registro Nazionale Coagulopatie Congenite.** Rapporto 2023. Francesca Abbonizio, Mauro Biffoni, Romano Arcieri, Associazione Italiana Centri Emofilia (AICE), Adele Giampaolo 2025, iii, 50 p.