



PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE PER LE PERSONE AFFETTE DA MALATTIA EMORRAGICA CONGENITA

REDAZIONE	VERIFICA E CONTROLLO	APPROVAZIONE	Repertorio Interno
Elenco nominativi	U.O. Immunoematologia e trasfusione Il Direttore f.f. Dr.ssa Paola Boccagni Servizio Governance clinica Il Direttore ff Dr. ssa Camilla Mattiuzzi	Il Direttore Sanitario Dr. Giuliano Mariotti	Data:
DOCUMENTO PRECEDENTE	CAUSALE DELLA REVISIONE		
REPERIBILITÀ DEL DOCUMENTO		PAROLE CHIAVE	
Intranet: PPDTA →		Emofilia, Malattie emorragiche congenite, von Willebrand	



*Azienda Provinciale
per i Servizi Sanitari
Provincia Autonoma di Trento*

**PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE
PER LE PERSONE AFFETTE DA MALATTIE EMORRAGICHE
CONGENITE**

Revisione 00

Dicembre 2022

Pagina 2 di 34



Componenti del gruppo di lavoro:

Nome e Cognome	Qualifica	Struttura di appartenenza
Paola Agostini	Dirigente medico	U.O.M. Immunoematologia e trasfusione
Simone Cecchetto	Dirigente professioni sanitarie riabilitazione	Dipartimento transmurale riabilitazione
Attilio Fabio Cristallo	già Direttore	U.O.M. Immunoematologia e trasfusione
Michela Cerzani	Dirigente farmacista	U.O. Politiche del farmaco e ass. farmaceutica
Massimiliano Lanzafame	Direttore	U.O. Malattie Infettive- Ospedale di Trento
Lorenzo Leveghi	Dirigente medico	U.O. Reumatologia - Ospedale di Trento
Marina Mastellarò	Dirigente medico (con funzioni di coordinamento)	U.O. Governance clinica
Linda Novarese	Dirigente medico	U.O. Medicina d'urgenza e Pronto soccorso - Ospedale di Trento
Damiano Papadia	Dirigente medico	U.O. Ortopedia - Ospedale di Trento
Annalisa Pedrolli	Dirigente medico	Centro provinciale di coordinamento malattie rare - U.O. Pediatria - Ospedale di Trento
Riccardo Pertile	Statistico	U.O. Epidemiologia clinica e valutativa
Angelamaria Petrone	Dirigente medico	U.O. Pediatria Ospedale di Trento
Marco Poletti	Dirigente medico	U.O. Medicina Fisica e Riabilitazione 3 sede Rovereto
Francesca Rivieri	Dirigente medico	U.O.M. Laboratorio – Genetica medica
Fabrizio Taddei	Direttore	Dipartimento transmurale Ostetrico e Ginecologico
Fabrizio Filippi	Presidente	Associazione Emofilia in Trentino (OdV)
Massimo Molinari	Vicepresidente	Associazione Emofilia in Trentino (OdV)
Claudio Castegnaro	Socio (paziente esperto)	Associazione Emofilia in Trentino (OdV)



*Azienda Provinciale
per i Servizi Sanitari
Provincia Autonoma di Trento*

**PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE
PER LE PERSONE AFFETTE DA MALATTIE EMORRAGICHE
CONGENITE**

Revisione 00

Dicembre 2022

Pagina 4 di 34



INDICE

1. INTRODUZIONE	6
2. SCOPO.....	8
3. AMBITO DI APPLICAZIONE	9
4. ACRONIMI E DEFINIZIONI.....	9
5. DESCRIZIONE DELLE ATTIVITÀ.....	10
5.1 Individuazione dei soggetti a rischio.....	10
5.2 Diagnosi, inquadramento specialistico e stadiazione	11
5.3 Presa in carico e follow-up.....	13
5.4 Valutazioni specialistiche	14
5.5 Gestione dell'emergenza - urgenza per eventi emorragici o traumi.....	17
5.6 Interventi chirurgici/manovre invasive	17
5.7 Gravidanza e parto.....	18
5.8 Principali interventi terapeutici	20
6. DIAGRAMMA DI FLUSSO	23
7. DOCUMENTAZIONE	24
8. DATI E INDICATORI	25
9. DIFFUSIONE E IMPLEMENTAZIONE.....	26
10. MONITORAGGIO DEL PERCORSO	26
11. ALLEGATI	26
12. ELENCO DESTINATARI.....	26
13. BIBLIOGRAFIA.....	27
14. DOCUMENTI AZIENDALI COLLEGATI.....	28



1. INTRODUZIONE

Le Malattie Emorragiche Congenite (MEC) sono riconosciute come malattie rare ai sensi del D.M. n. 279 del 18/05/2001 e, come tali, rientrano nell'elenco di cui all'allegato 7 del DPCM 12/1/2017, identificate nel gruppo dei "Difetti ereditari della Coagulazione" (codice di esenzione RDG020). Sono caratterizzate da un disordine emorragico ereditario causato dalla carenza (quantitativa o qualitativa) di uno o più fattori plasmatici coinvolti nella coagulazione del sangue (tabella 1).

Le più frequenti sono l'emofilia A, l'emofilia B e la malattia di von Willebrand che rappresentano il 90% di tutti i difetti emorragici ereditari.

La gravità della patologia e le manifestazioni cliniche dipendono dal ruolo che il fattore della coagulazione carente riveste nella cascata della coagulazione e dall'entità del deficit.

Le MEC sono patologie ad alta intensità di cura (soprattutto nei pazienti con difetto grave o moderato), che richiedono un approccio sanitario multidisciplinare.

Le principali MEC per fattore carente sono riportate in tabella 1.

Tabella 1 Principali malattie emorragiche congenite

Malattia emorragica congenita	OMIM	Fattore carente	Prevalenza	Locus cromosomico	Ereditarietà
Emofilia A	306700	Fattore VIII	13,9/100.000 maschi ^(§)	Xq28	XLR
Emofilia B	306900	Fattore IX	3/100.000 maschi ^(§)	Xq27.1	XLR
Von Willebrand tipo 1	193400	Fattore di von Willebrand	5,4/100.000 ^(§)	12p13.31	AD
Von Willebrand tipo 2A, 2B, 2M, 2N	613554				AD, AR
Von Willebrand tipo 3	277480				AR
A-/Ipo-fibrinogenemia congenita	202400	Fibrinogeno	1:1.000.000 ^(*)	4q31.3	AR
Disfibrinogenemia congenita	616004				
Dis/Ipo-protrombinemia	613679	Protrombina	1:2.000.000 ^(*)	11p11.2	AR
Deficit del Fattore V	227400	Fattore V	1:1.000.000 ^(*)	1q24.2	AR
Deficit fattore VII	227500	Fattore VII	1,5/100.000 ^(§)	13q34	AR
Deficit fattore X	227600	Fattore X	1:1.000.000 ^(*)	13q34	AR
Deficit fattore XI	612416	Fattore XI	1:1.000.000 ^(*)	4q35.2	AR
Deficit fattore XIII A	613225	Fattore XIII A	1:3.000.000 ^(*)	6p25.1	AR
Deficit fattore XIII B	613235	Fattore XIII B		1q31.3	AR
Deficit combinato Fattore V e Fattore VIII	227300	Fattore V e VIII	1:1.000.000 ^(*)	18q21.32	AR
Deficit multiplo di Fattori vitamina k dipendenti	277450	Fattore II, VII, IX e X	riportata in circa 50 famiglie ^(*)	2p11.2	AR

Legenda: AR: Autosomica recessiva; AD: Autosomica dominante; XLR : X-linked recessiva

Fonte: ^(§) Dati del Registro Nazionale Italiano delle Coagulopatie congenite 2016 (Abbonizio F et al, 2020); ^(*) Menegatti M. & Palla R, 2020



Nello specifico:

- Emofilia A ed Emofilia B sono causate rispettivamente da carenza o difetto funzionale del Fattore VIII (FVIII) e del Fattore IX (FIX); entrambe sono trasmesse come carattere recessivo legato al cromosoma X (X linked recessive). Solitamente, i maschi risultano affetti dalla malattia mentre le donne sono portatrici per lo più asintomatiche. La gravità della malattia e la severità delle manifestazioni emorragiche sono generalmente correlate ai livelli plasmatici di FVIII o FIX; sulla base della severità del difetto si distinguono quindi tre forme di Emofilia A e B (tabella 2). I pazienti con emofilia lieve solitamente presentano complicanze emorragiche dopo traumi o in occasione di interventi chirurgici o manovre invasive, mentre i pazienti con emofilia grave presentano emorragie spontanee o dopo traumi molto lievi già nei primi mesi di vita. Le manifestazioni più frequenti sono gli ematridi, seguiti dagli ematomi muscolari. Nell'emofilia grave, in assenza di trattamento adeguato, il continuo ripetersi di ematridi recidivanti sin dalla prima infanzia porta ad un'artropatia cronica progressiva ed invalidante, nota come artropatia emofilica.

Tabella 2 Classificazione delle Emofilie A e B

Grado di severità	Livello plasmatico fattore carente (%)	Manifestazioni emorragiche
Grave	< 1%	Emorragie spontanee prevalentemente a carico di articolazioni (ematridi) o muscolari
Moderata	1-5%	Occasionali emorragie spontanee; sanguinamento prolungato in seguito a traumi minori o chirurgia
Lieve	5-40%	Sanguinamenti severi in seguito a traumi maggiori o chirurgia; rari sanguinamenti spontanei.

- Malattia di von Willebrand (vWD) è causata da un difetto qualitativo o quantitativo del fattore di von Willebrand (vWF), che ha la funzione di favorire l'adesione e l'aggregazione piastrinica nonché di legare e trasportare il Fattore VIII della coagulazione circolante impedendone la precoce degradazione. Il vWF svolge quindi un ruolo sia nell'emostasi primaria che in quella secondaria. La modalità di trasmissione è di tipo autosomico (dominante o recessivo a seconda delle forme), interessando in uguale misura entrambi i sessi. La vWD è classificata in diversi tipi (tabella 3) a seconda che il difetto sia quantitativo (tipo 1, il più frequente), qualitativo (2A,2B,2M,2N) o con livelli di vWF non misurabili (tipo 3 la forma più grave). La vWD è caratterizzata da emorragie mucose: epistassi, sanguinamenti gastroenterici e menorragia di varia gravità, in genere correlata con l'entità della riduzione dei livelli plasmatici di vWF e FVIII. La forma più grave (tipo 3) si associa a grave diatesi emorragica sia muco-cutanea sia articolare (ematridi) e muscolare.

Tabella 3 Classificazione della malattia di von Willebrand

vWD	Trasmissione	Meccanismo patogenetico
Tipo 1	Autosomica dominante	Difetto quantitativo parziale del vWF, funzionalmente normale
Tipo 2		Difetto qualitativo del vWF
2A	Autosomica dominante	↓funzione piastrino-dipendente del vWF Assenza multimeri HMW del vWF
2B	Autosomica dominante	↑funzione piastrino-dipendente del vWF Associato a piastrinopenia lieve/moderata



vWD	Trasmissione	Meccanismo patogenetico
2M	Autosomica dominante	↓funzione piastrino-dipendente del vWF Presenza multimeri HMW del vWF
2N	Autosomica recessiva	↓affinità di legame col FVIII ↓ livelli circolanti FVIII
Tipo 3	Autosomica recessiva	Livelli vWF non misurabili ↓↓ FVIII circolante

- Altri rari disordini emorragici congeniti: sono i deficit congeniti di Fibrinogeno (afibrinogenemia, ipofibrinogenemia, disfibrinogenemia), Fattore II (protrombina), Fattore V, Fattore VII, Fattore X, Fattore XI, Fattore XIII, combinato di FV e FVIII, multiplo di fattori vitamina k dipendenti (deficit di gamma glutamil carbossilasi); sono difetti congeniti coagulativi rari, generalmente trasmessi come carattere autosomico recessivo, che interessano quindi entrambi i sessi. Le manifestazioni emorragiche sono piuttosto eterogenee per tipo e gravità, e non sempre vi è una correlazione diretta tra entità delle manifestazioni emorragiche e livelli plasmatici del fattore carente. Epistassi e menorragia sono sintomi frequenti. Il sintomo più tipico è il sanguinamento eccessivo a seguito di procedure invasive, o dopo il parto nelle donne e dopo la circoncisione negli uomini.

Al 31 dicembre 2020, nella provincia autonoma di Trento le persone con codice di esenzione RDG020 presenti nel Registro malattie rare sono 297; di queste 192 sono affette da malattie emorragiche congenite mentre le restanti 105 persone sono affette da difetti ereditari trombofilici, che non sono oggetto del presente PDTA. L'età media dei pazienti affetti da malattie emorragiche congenite e presenti nel Registro malattie rare è di 42,2 anni.

Tabella 4 Persone con codice RDG020 presenti nel Registro provinciale delle malattie rare al 31/12/2020: distribuzione per fasce di età

Fascia di età	N. pazienti
0-17 anni	27
18-64 anni	136
≥ 65 anni	29
Totale	192*

Legenda: *: di cui n. 3 non residenti in PAT

2. SCOPO

Scopo di questo documento è descrivere il percorso dedicato all'assistenza della persona/paziente con MEC (o sospetto diagnostico di MEC) attraverso un inquadramento diagnostico, terapeutico e assistenziale che garantisca la continuità di presa in carico omogenea e condivisa a livello provinciale.

Il Percorso si pone i seguenti obiettivi:

- individuazione precoce della MEC nelle persone/pazienti con o a rischio di MEC;
- appropriatezza degli interventi;
- monitoraggio attivo dell'andamento della patologia per prevenire l'insorgenza/ritardare l'evoluzione delle possibili complicanze, riducendo il ricorso all'ospedalizzazione e gli accessi non appropriati al pronto soccorso;



- informazione e formazione/educazione della persona/paziente e dei suoi familiari rispetto all'aderenza alla terapia e alla gestione della malattia per scelte consapevoli, condivise con l'équipe multidisciplinare di cura;
- miglioramento della qualità di vita e della soddisfazione dei pazienti e dei professionisti sanitari;
- coinvolgimento delle associazioni dei pazienti.

3. AMBITO DI APPLICAZIONE

Il percorso si applica negli ambulatori dei MMG/PLS, nelle strutture e nei servizi dell'APSS, in particolare nel Centro Provinciale per la diagnosi e la cura dell'emofilia presso il Servizio Immunoematologia e Trasfusione (SIT) – sede Ospedale S. Chiara di Trento (di seguito definito solo Centro), dove operano i professionisti che gestiscono le diverse fasi della malattia.

Il percorso non si applica ai pazienti con diatesi emorragiche acute e croniche secondarie a patologie d'organo o a terapia anticoagulante.

4. ACRONIMI E DEFINIZIONI

APSS	Azienda provinciale per i servizi sanitari della Provincia Autonoma di Trento
Centro	Centro Provinciale per la diagnosi e la cura dell'emofilia presso il SIT
CUP	Centro unico di prenotazione
CD	Cure domiciliari
DEMA	Ricetta dematerializzata
DDAVP	Desmopressina
DIC	Coagulazione disseminata intravascolare
DPCM	Decreto presidente consiglio dei ministri
EDs	Giorni di esposizione alla terapia sostitutiva
FANS	Farmaci antinfiammatori non steroidei
IFC	Infermiere di famiglia e comunità
IgG	Immunoglobuline di tipo G
ITI	Induzione dell'immunosoppressione
LAC	Lupus anticoagulante
MEC	Malattie emorragiche congenite
MFR	Medicina Fisica e Riabilitazione
MMG	Medici di medicina generale
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man
PCC	Concentrato di complesso protrombinico
aPCC	Concentrato di complesso protrombinico attivato
PLS	Pediatri di Libera Scelta
PT	Tempo di protrombina
aPTT	Tempo di tromboplastina parziale attivata
PS	Pronto soccorso



PUA	Punto unico di accesso
PTPs	Pazienti precedentemente trattati con terapia sostitutiva
PUPs	Pazienti mai precedentemente trattati con terapia sostitutiva
RAO	Raggruppamento di attesa omogenea
RSA	Residenza sanitaria assistenziale
SIT	Servizio Immunoematologia e Trasfusione - <i>Ospedale S. Chiara di Trento</i>
SIO	Sistema informativo ospedaliero
SOP	Servizio Ospedaliero Provinciale
SSN	Servizio Sanitario Nazionale
vWD	Malattia di von Willebrand

5. DESCRIZIONE DELLE ATTIVITÀ

5.1 Individuazione dei soggetti a rischio

Il MMG, il PLS, il pediatra ospedaliero o altro specialista è il professionista che individua la persona con condizione che fa sospettare la presenza di un disordine ereditario emorragico, come riportato in tabella 5.

Tabella 5 Condizioni di sospetto per MEC

Anamnesi personale e familiare	<ul style="list-style-type: none"> - Diagnosi confermata di MEC in uno o più consanguinei - Anamnesi personale o familiare positiva per manifestazioni emorragiche spontanee o dopo traumi lievi; storia di complicanze emorragiche superiori all'atteso (in particolare con necessità di supporto trasfusionale) dopo interventi chirurgici, manovre invasive, post-partum
Esami di laboratorio	<ul style="list-style-type: none"> - Alterazione di uno o più test di coagulazione di primo livello (PT = tempo di protrombina; aPTT = tempo di tromboplastina parziale attivata) non attribuibile a condizioni acquisite (es. patologia epatica, neoplastica, terapie anticoagulanti in atto – eparina e/o anticoagulanti orali, presenza di lupus anticoagulant – LAC) - Riscontro occasionale di alterazione di PT e/o aPTT alle indagini preoperatorie (generalmente in pre-post ricovero)

È importante considerare/escludere/valutare altre possibili cause di sanguinamento quali:

- condizioni cliniche di base come neoplasie in fase attiva, abuso di alcol, malattie epatiche, malattie renali, disordini del tessuto connettivo e ipotiroidismo;
- assunzione di medicinali, preparati a base di erbe e integratori alimentari che interferiscono con l'emostasi primaria e secondaria e che possono aumentare il rischio di sanguinamento (Allegato n. 2).

In presenza di una o più delle condizioni riportate in tabella 5, il MMG/PLS o altro medico:

- prescrive visita ematologica per “screening emorragico” su ricetta SSN, specificando il quesito diagnostico;
- fornisce alla persona/paziente (di seguito paziente) e/o familiare/caregiver (di seguito familiare) le informazioni per una corretta preparazione all'esecuzione della visita ematologica per

screening emorragico: il paziente non deve assumere farmaci che interferiscono con la funzionalità piastrinica nei 14 giorni prima della visita e deve essere in pieno benessere (non presentarsi in caso di sintomatologia febbrile e/o infettiva o infiammatoria nelle 2-3 settimane precedenti, in quanto alcuni fattori coagulativi si comportano come proteine di fase acuta e possono risultare falsamente alterati).

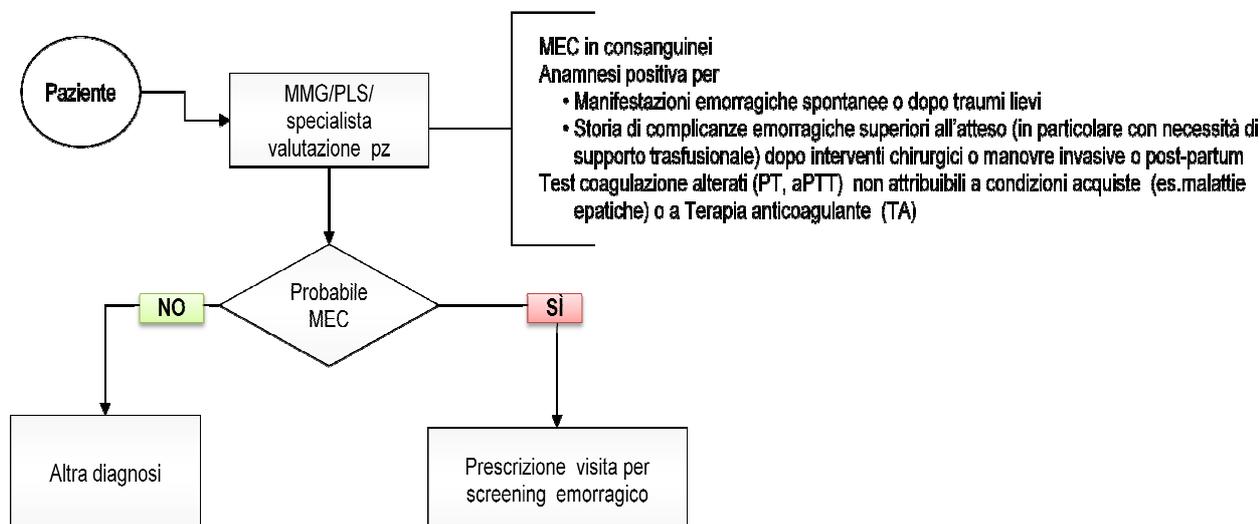
N.B.: Lo screening emorragico non va prescritto o eseguito in corso di terapia anticoagulante

Il paziente o il familiare prenota la visita ematologica per “Screening emorragico” contattando la Segreteria del Servizio Immunoematologia e Trasfusione (SIT) al numero telefonico 0461/903204 dal lunedì al venerdì dalle ore 10-12.30 e 13.30-15.00.

Nel caso di paziente individuato a rischio di MEC da uno specialista ospedaliero in corso di indagini preparatorie ad interventi chirurgici o manovre a rischio emorragico, lo specialista ospedaliero prescrive la visita per “screening emorragico” sulla modulistica in uso in APSS per le richieste di prestazioni in pre e post ricovero e programma la visita telefonando alla segreteria del SIT al 0461/903204 dal lunedì al venerdì dalle ore 10-12.30 e 13.30-15.00. Il prescrittore nella richiesta deve indicare il tipo di intervento previsto e, se possibile, il rischio emorragico legato al tipo di intervento e ulteriori informazioni ritenute utili.

Il percorso per l'individuazione del paziente a rischio è rappresentato nella figura 1.

Figura 1 Flowchart individuazione precoce dei pazienti



5.2 Diagnosi, inquadramento specialistico e stadiazione

La visita specialistica di “screening emorragico” viene effettuata presso il Centro. Lo specialista del Centro, sulla base della storia clinica e dei referti delle indagini coagulative di primo livello eventualmente già eseguite (es. PT, aPTT, conta piastrinica), prescrive gli eventuali approfondimenti diagnostici (test coagulativi di secondo livello), che vengono eseguiti presso il laboratorio del Centro (tabella 6).

In caso di riscontro di dati di laboratorio suggestivi per MEC, lo specialista del Centro prescrive una visita di controllo per conferma della diagnosi e in occasione di tale visita vengono ripetuti i test



alterati e, a giudizio dello specialista del Centro, eseguiti eventuali altri approfondimenti. La visita e i test sono prescritti in esenzione con l'utilizzo del codice R99.

Lo specialista del Centro, qualora necessario, invia la persona/paziente a consulenza presso Centri extraprovinciali per lo studio delle coagulopatie, previ accordi diretti, per eventuali ulteriori approfondimenti diagnostici.

Al paziente cui viene diagnosticata Emofilia A lieve o malattia di von Willebrand tipo 1, lo specialista del Centro prescrive (salvo presenza di controindicazioni) il test alla Desmopressina (DDAVP) per valutare la risposta al farmaco.

Il test viene eseguito presso il Centro stesso; la data del test viene fissata direttamente dalla segreteria del Centro o telefonando al numero 0461/903204 dal lunedì al venerdì dalle ore 10.00 alle 12.30 e dalle 13.30 alle 15.00.

Tabella 6 Test coagulativi di secondo livello che vengono eseguiti presso il Centro-SIT

Test coagulativi		Indicazioni
Dosaggi Fattori della Coagulazione	Fattore II	
	Fattore V	
	Fattore VII	
	Fattore VIII (metodica coagulativa e cromogenica)	
	Fattore IX (metodica coagulativa e cromogenica)	Diagnosi MEC (Emofilia A o B, malattia di von Willebrand, disordini coagulativi rari)
	Von Willebrand Factor Ag (vWFAg)	
	Von Willebrand Factor Cofattore Ristocetinico (vWFRi:Cof)	
	Fattore X	
	Fattore XI	
	Fattore XII	
Ricerca inibitori e loro titolazione (met. Bethesda)	Inibitori Fattore VIII	Diagnosi Emofilia acquisita, insorgenza inibitori in Emofilia congenita
	Inibitori Fattore IX	
Test funzionalità piastrinica (Born)	Aggregazione piastrinica ADP	
	Aggregazione piastrinica Collagene	Diagnosi piastrinopatia, malattia di von Willebrand
	Aggregazione piastrinica Ristocetina	
	Aggregazione piastrinica Adrenalina	
Tempo di emorragia		Diagnosi disturbi emostasi primaria
Test alla Desmopressina (DDAVP)		Valutazione risposta al farmaco in Emofilia A lieve o malattia di von Willebrand tipo 1

Contestualmente alla conferma della diagnosi di MEC, lo specialista del Centro rilascia al paziente:

- il certificato di diagnosi di malattia rara mediante il Registro provinciale malattie rare necessario per il rilascio dell'attestato di esenzione (codice RDG020) da parte del distretto di residenza del paziente;
- i referti degli esami di laboratorio effettuati;
- la relazione clinica dettagliata contenente: diagnosi, terapia, follow-up e ogni altra indicazione utile per la gestione della coagulopatia (in particolare il tipo di trattamento da effettuare in profilassi o in emergenza); una copia della relazione viene conservata nella cartella ambulatoriale del paziente. Compito del paziente è conservare la relazione che va presentata

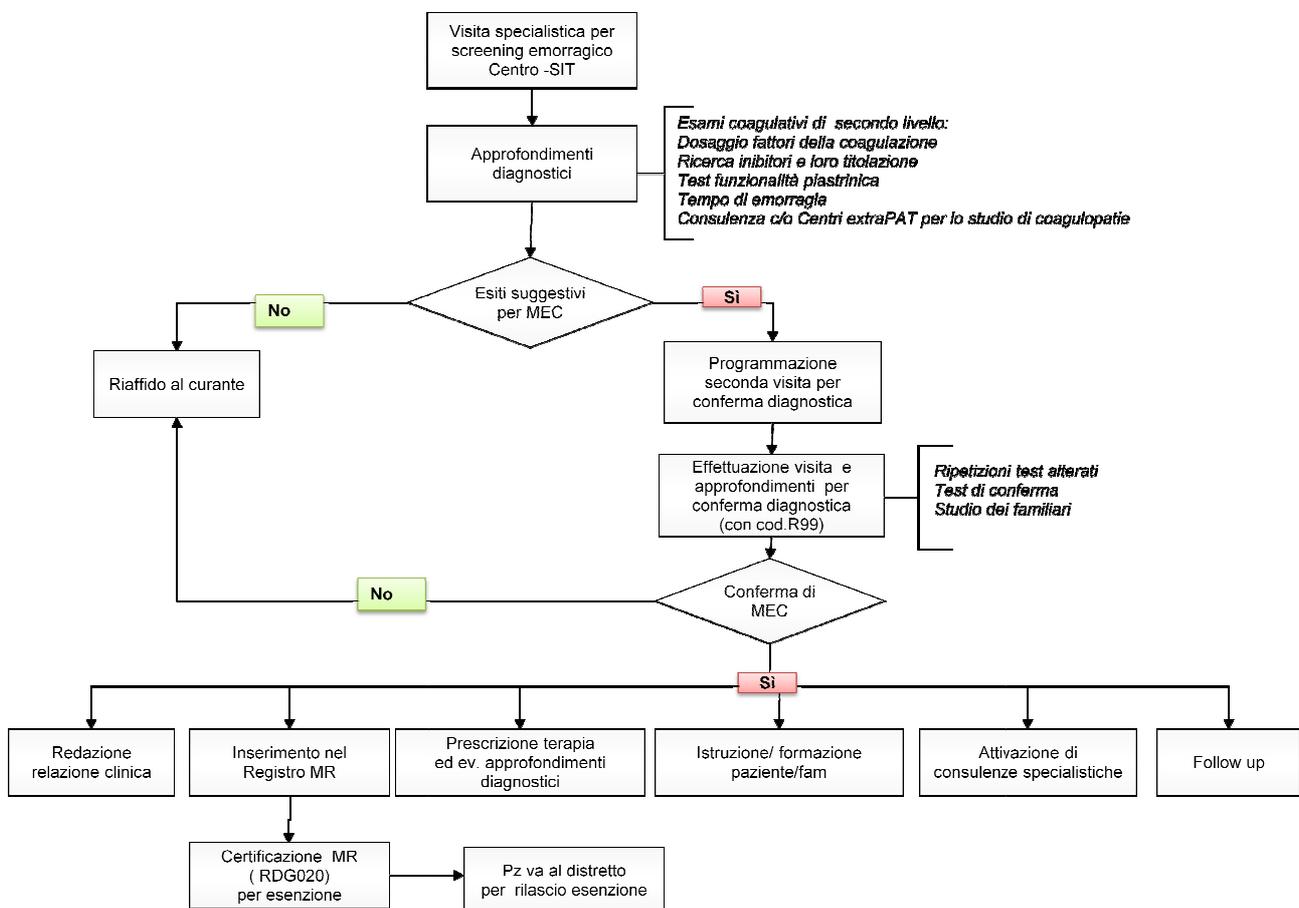


in caso di accesso al PS o in occasione di altre visite specialistiche come parte integrante della documentazione clinica personale;

- la prescrizione della terapia sostitutiva con concentrato di fattore di coagulazione carente da utilizzare, comprensiva della relativa posologia.

Lo specialista del Centro fornisce inoltre al paziente o familiare le indicazioni utili per la gestione di episodi emorragici minori e i riferimenti a cui rivolgersi in caso di necessità; informa inoltre sulla possibilità di attivare il trattamento domiciliare. Qualora necessario, attiva le eventuali consulenze specialistiche.

Figura 2 Flowchart diagnosi inquadramento specialistico



5.3 Presa in carico e follow-up

La periodicità dei controlli per i pazienti con MEC varia a seconda della gravità della malattia: annuale nei casi lievi, più frequente nei casi gravi e/o con complicanze. Lo specialista del Centro prescrive e programma le visite di controllo presso il Centro ad intervalli stabiliti in relazione alle necessità cliniche del paziente.

Durante la visita di controllo viene valutata:

- l'aderenza del paziente alla terapia;
- la frequenza e la gravità degli episodi emorragici;
- la presenza di eventuali complicanze, soprattutto a carico delle articolazioni;



- l'idoneità all'autoinfusione (qualora il paziente o eventuale caregiver sia stato addestrato all'autoinfusione domiciliare).

Gli esami da eseguire nel follow-up sono:

- dosaggio del fattore della coagulazione carente;
- ricerca e monitoraggio di eventuale inibitore;
- funzionalità epatica e renale;
- indagini sierologiche per eventuali infezioni contratte, specie nei pazienti più anziani, in seguito a contatto con prodotti plasmaderivati (epatiti, HIV).

Lo sviluppo di inibitori (alloanticorpi dotati di attività neutralizzante l'attività coagulante del fattore esogeno) è la complicanza più temuta della terapia sostitutiva con concentrato di fattore carente, specie nei pazienti mai precedentemente trattati (PUPs) nei primi 50 giorni di esposizione (EDs).

Per questo motivo la ricerca dell'insorgenza dell'inibitore deve essere particolarmente accurata e puntuale nei pazienti che iniziano terapia sostitutiva con fattore carente.

I PUPs trattati con qualsiasi concentrato di fattore VIII o IX devono essere sottoposti ad attento monitoraggio per lo sviluppo dell'inibitore, eseguendo periodicamente un test Bethesda modificato Nijmegen fino al raggiungimento dei 150 giorni di esposizione.

Analogo monitoraggio deve essere eseguito sui pazienti già precedentemente trattati (PTPs) in caso di switch ad altro prodotto concentrato di fattore della coagulazione.

La ricerca dell'inibitore va inoltre sempre eseguita quando vi sia un sospetto clinico (es. mancata o perdita di risposta alla terapia sostitutiva) o quando il paziente venga sottoposto ad infusione periodica del fattore carente o debba essere sottoposto a interventi chirurgici o manovre invasive.

Lo specialista del Centro, in caso di complicanze correlate alla coagulopatia, prescrive le visite specialistiche necessarie.

Il paziente con MEC esegue i controlli strumentali (Rx, ecografia, TC, RMN) come da indicazione dello specialista (fisiatra/ortopedico/infettivologo/gastroenterologo,...).

5.4 Valutazioni specialistiche

5.4.1 Consulenza genetica medica e Test genetici

La visita per consulenza genetica viene di solito prescritta dallo specialista del Centro.

La caratterizzazione molecolare del difetto genetico non è essenziale nei casi in cui la malattia emorragica ereditaria sia stata chiaramente identificata sulla base dei test di coagulazione e dei dati clinici (e pertanto, in tali situazioni, si può procedere con il rilascio del certificato di malattia rara con il codice RDG020).

L'analisi molecolare viene proposta nelle seguenti situazioni:

- conferma della diagnosi fenotipica nelle persone affette,
- definizione diagnostica del difetto coagulativo nelle persone con test di coagulazione dubbi o borderline,
- identificazione dei familiari portatori del difetto coagulativo, sia a fini diagnostici che per la valutazione dei rischi riproduttivi. È particolarmente indicata per identificare le donne portatrici di emofilia (che per il fenomeno della lyonizzazione, possono presentare valori coagulativi entro i limiti di norma) e anche quando viene diagnosticato un soggetto con emofilia grave-moderata sporadico in famiglia (che occorre in circa il 30% dei casi).

Sono portatrici obbligate di emofilia le donne che sono:

- o figlie di pazienti con emofilia;
- o madri di due o più figli maschi con emofilia;



- madri di un figlio maschio con emofilia con un altro familiare affetto nel ramo materno.

La consulenza genetica, da effettuarsi presso il Servizio di Genetica medica, è parte integrante del percorso diagnostico che utilizza i test genetici secondo criteri di appropriatezza prescrittiva indicati dal D.M. 9 dicembre 2015.

Nell'ambito della consulenza genetica, i consultandi sono informati sulle conseguenze della malattia emorragica in esame, sulla probabilità di averla ereditata e di trasmetterla alla prole e sulle possibili modalità di cura e prevenzione (tra le quali la diagnosi prenatale invasiva in caso di gravidanza e/o la diagnosi preimpianto mediante procreazione medicalmente assistita), sulla opportunità di eseguire test genetici con discussione della validità clinica e analitica nonché dei limiti di tali indagini.

I consultandi che intendono procedere con tale percorso diagnostico devono sottoscrivere, in piena autonomia e consapevolezza, un consenso informato scritto prima di effettuare il test genetico (da eseguirsi in regime di esenzione - R99).

Data la complessità dei vari aspetti trattati nella consulenza genetica, il test genetico è rivolto essenzialmente ai soggetti maggiorenni affinché possano esprimere un consenso informato cosciente e ragionato.

Per le donne e le coppie in età riproduttiva, l'epoca più indicata è quella preconcezionale.

Le coppie con un partner affetto da MEC che considerano l'opzione della diagnosi preimpianto ai fini procreativi devono rivolgersi a un centro di procreazione medicalmente assistita (PMA) per la loro presa in carico e la valutazione della fattibilità di tale procedura (che dipende dai dati anamnestici dei consultandi) insieme alla discussione delle potenzialità, dei limiti e dei rischi ad essa correlati da parte di un'equipe multispecialistica. Il centro provinciale di PMA dell'U.O. di Ostetricia e Ginecologia dell'ospedale di Arco è riconosciuto dal SSP quale centro di riferimento per la diagnosi preimpianto in Trentino.

5.4.2 Valutazione ortopedica

La valutazione ortopedica viene richiesta per pazienti con artropatia acuta e cronica conclamata in pazienti con forma grave e moderata di emofilia (in genere bambini che iniziano la profilassi) al fine di identificare precocemente i segni di possibile danno articolare e ottimizzare il trattamento medico e/o fisioterapico.

L'obiettivo è di prevenire e gestire in modo integrato e multidisciplinare gli ematomi ed ematridi recidivanti, il danno articolare e il dolore con progressiva compromissione della funzionalità articolare. Gli ematomi muscolari devono essere diagnosticati il prima possibile, monitorati e sottoposti a trattamento fino a completa risoluzione, in quanto associati al rischio di gravi complicanze (sindromi compartimentali e pseudotumori). La permanenza di sangue libero in articolazione attiva il tessuto sinoviale determinando una "sinovite" con progressiva irreversibile alterazione della cartilagine, osso subcondrale e dei tessuti molli determinando l'"artropatia emofilica". Gli ematridi (postraumatici o spontanei) interessano il ginocchio, la caviglia, il gomito l'anca e la spalla. Queste articolazioni sono definite "target joints" quando si realizzano 3 o più ematridi in un periodo di 6 mesi. L'artrocentesi (estrazione di sangue intra-articolare) è indicata nei casi di ematrito acuto e profuso previa adeguata copertura emostatica e in accordo con lo specialista del Centro. (vedi Gestione dell'emergenza - urgenza per eventi emorragici o traumi).

Le strategie del paziente cronico comprendono un approccio conservativo ed uno chirurgico nelle forme aggressive e nelle artropatie sintomatiche non controllabili. L'approccio nelle forme di sinovite ed iniziale artropatia è generalmente quello conservativo (tutori, educazione ad attività fisica e sportiva) e medico (analgesici e antinfiammatori) o infiltrativo (cicli di



viscosupplementazione con acido ialuronico, cortisonici, radiocolloidi) da associare a cicli di fisioterapia finalizzati a prevenire e o ritardare le complicanze. Nelle forme più avanzate va valutato un approccio chirurgico mininvasivo (sinoviectomia artroscopica parziale /subtotale, debridement articolare) o di chirurgia maggiore (sostituzione protesica, artrodesi) per migliorare la qualità di vita del paziente.

5.4.3 Valutazione fisiatrice e assistenza riabilitativa

In caso di:

- nuova diagnosi di emofilia grave oppure in caso di diagnosi perinatale quando viene ritenuta opportuna dallo specialista del Centro);
- evento acuto in cui ematridi o emorragie muscolari limitino il movimento;
- post-intervento chirurgico ortopedico-traumatologico;

lo specialista del Centro prescrive la visita fisiatrice e segnala il paziente via mail alla segreteria dell'U.O. MFR territoriale 3 – area Trentino Sud presso il Servizio di Riabilitazione di Rovereto (fisioterapia.rovereto@apss.tn.it) per la successiva valutazione. La mail deve contenere i riferimenti per contattare il paziente. Le segnalazioni vengono valutate dal personale dell'U.O. di MFR 3 che provvede a contattare il paziente e programmare la visita fisiatrice con tempistiche adeguate al bisogno clinico (solitamente entro 10 giorni).

La visita fisiatrice può essere effettuata in presenza o da remoto (televisita), coinvolgendo eventualmente il Servizio di Riabilitazione più prossimo al paziente per residenza.

In base alla necessità di assistenza riabilitativa viene prescritto un percorso di fisioterapia presso il Servizio di Riabilitazione (Arco, Borgo, Cavalese, Cles, Pergine, Rovereto, Tione, Trento) più vicino al domicilio del paziente.

La valutazione e il trattamento riabilitativo sono eseguiti da fisioterapista adeguatamente formato e prevede l'utilizzo di una scheda di sintesi delle principali strategie e attenzioni da adottare nella valutazione e nel trattamento riabilitativo.

In caso di necessità di degenza riabilitativa dopo intervento chirurgico ortopedico, l'UO di Ortopedia chiede una consulenza fisiatrice all'UO Medicina fisica e riabilitazione dell'Ospedale riabilitativo Villa Rosa per l'eventuale trasferimento e la prosecuzione del percorso riabilitativo.

5.4.5 Valutazione Infettivologica, Gastroenterologica/epatologica

Al paziente con MEC che ha contratto infezioni virali post-trasfusionali (epatite C, HIV) negli anni '80, lo specialista del Centro prescrive una visita specialistica infettivologica o gastroenterologica/epatologica qualora non già richiesta dal medico curante (MMG/PLS). Lo specialista infettivologo o gastroenterologo sulla base dei bisogni clinici rilevati imposta il percorso terapeutico e la periodicità dei controlli, prescrivendo gli esami necessari per il follow-up del paziente.

5.4.6 Pazienti Pediatrici

Per la gestione dei pazienti pediatrici con diagnosi di MEC lo specialista del Centro può richiedere la collaborazione dei Colleghi dell'U.O. di Pediatria, sia in caso di urgenza (rivolgendosi al Pronto Soccorso Pediatrico) sia per la gestione della profilassi a lungo termine (specie per i piccoli pazienti che presentano difficoltà di accesso venoso) e di eventuali altre problematiche di pertinenza pediatrica, previ accordi tra specialista del Centro e il Pediatra ospedaliero, nell'ottica di una gestione condivisa.



5.5 Gestione dell'emergenza - urgenza per eventi emorragici o traumi

Per le situazioni di emergenza, si rimanda alla procedura "Emergenza nei pazienti emofilici. Procedura per la gestione pre-ospedaliera" e "Gestione urgenze emorragiche pazienti emofilici in regime di pronta disponibilità".

Il Centro gestisce h24 i pazienti con MEC per quanto concerne le problematiche emorragiche.

In caso di urgenza per eventi emorragici o traumi, il paziente con MEC possono accedere previo contatto telefonico al Centro in orario di servizio dal lunedì al venerdì, non festivi, dalle ore 8.00 alle ore 16.00. Il paziente viene valutato nell'ambulatorio del Centro dal medico di turno, il quale prescrive la terapia sostitutiva con fattore carente che viene somministrata dal personale medico/infermieristico del Centro; inoltre, se sono necessarie indagini laboratoristiche, strumentali o valutazioni specialistiche in urgenza, previo accordo telefonico con il medico di PS, il paziente viene inviato al Pronto Soccorso dell'Ospedale S. Chiara di Trento (generale per pazienti adulti, pediatrico per i bambini).

A partire dalle ore 16.00 dei giorni feriali fino alle 8.00 del mattino successivo, il sabato e nei giorni festivi, il paziente con MEC, in caso di emergenze emorragiche o traumi anche minori, dovrà accedere direttamente al Pronto Soccorso dell'Ospedale S. Chiara di Trento (generale se adulti o pediatrico per i bambini), riferendo al momento dell'accettazione la patologia emorragica di cui è affetto (possibilmente mostrando la relazione clinica rilasciata dal Centro alla diagnosi), al fine di evitare attese che possano ritardare un eventuale trattamento sostitutivo.

Nel caso di accesso del paziente con MEC presso i PS degli ospedali periferici, il medico di PS prende contatti con il medico del Centro e il medico del PS dell'Ospedale S. Chiara di Trento per concordare la gestione del paziente e l'eventuale invio all'ospedale S. Chiara di Trento (la gestione verrà concordata caso per caso).

Le informazioni sanitarie necessarie ai medici di PS in caso di emergenza-urgenza (il tipo di difetto, il livello fattore carente e il farmaco sostitutivo utilizzato) sono disponibili nel file "Pazienti coagulopatici", aggiornato dai medici del Centro. In SIO è presente una scheda "Bisogni speciali" in via di implementazione che andrà a sostituire il file condiviso in Documenti lavoro.

Il medico del PS contatta, tramite il Centralino dell'Ospedale S. Chiara di Trento, il medico reperibile del Centro per consulenza specialistica ematologica al fine di concordare la gestione del paziente e stabilire la necessità di infusione del fattore carente.

Il paziente con MEC residente fuori Provincia dovrà accedere direttamente al Pronto Soccorso con la documentazione clinica rilasciata dal Centro MEC di riferimento.

5.6 Interventi chirurgici/manovre invasive

Nel caso sia necessario un intervento chirurgico o una manovra invasiva a rischio di sanguinamento (es. manovre endoscopiche con necessità di biopsie, estrazioni dentarie, ecc.) in regime di urgenza o di elezione, il paziente deve essere inviato a consulenza ambulatoriale presso il Centro (intervento programmato) o richiesta consulenza urgente al Centro se l'intervento è in urgenza. Il medico del Centro fornisce indicazioni scritte sulla profilassi emostatica da somministrare al paziente nel pre e post-operatorio e le modalità di follow-up clinico e laboratoristico da effettuarsi nel post-operatorio (referto ambulatoriale o referto di consulenza in SIO).

Per il paziente con MEC potrebbe essere raccomandata un'osservazione in regime di ricovero ordinario anche per procedure che solitamente vengono eseguite in day surgery.



E' opportuno che tutti gli interventi e le procedure invasive a rischio di sanguinamento (es. endoscopia) siano eseguite presso l'Ospedale S. Chiara di Trento e, se programmati, vengano eseguiti nei giorni dal lunedì al giovedì evitando i venerdì, i prefestivi e i festivi.

5.7 Gravidanza e parto

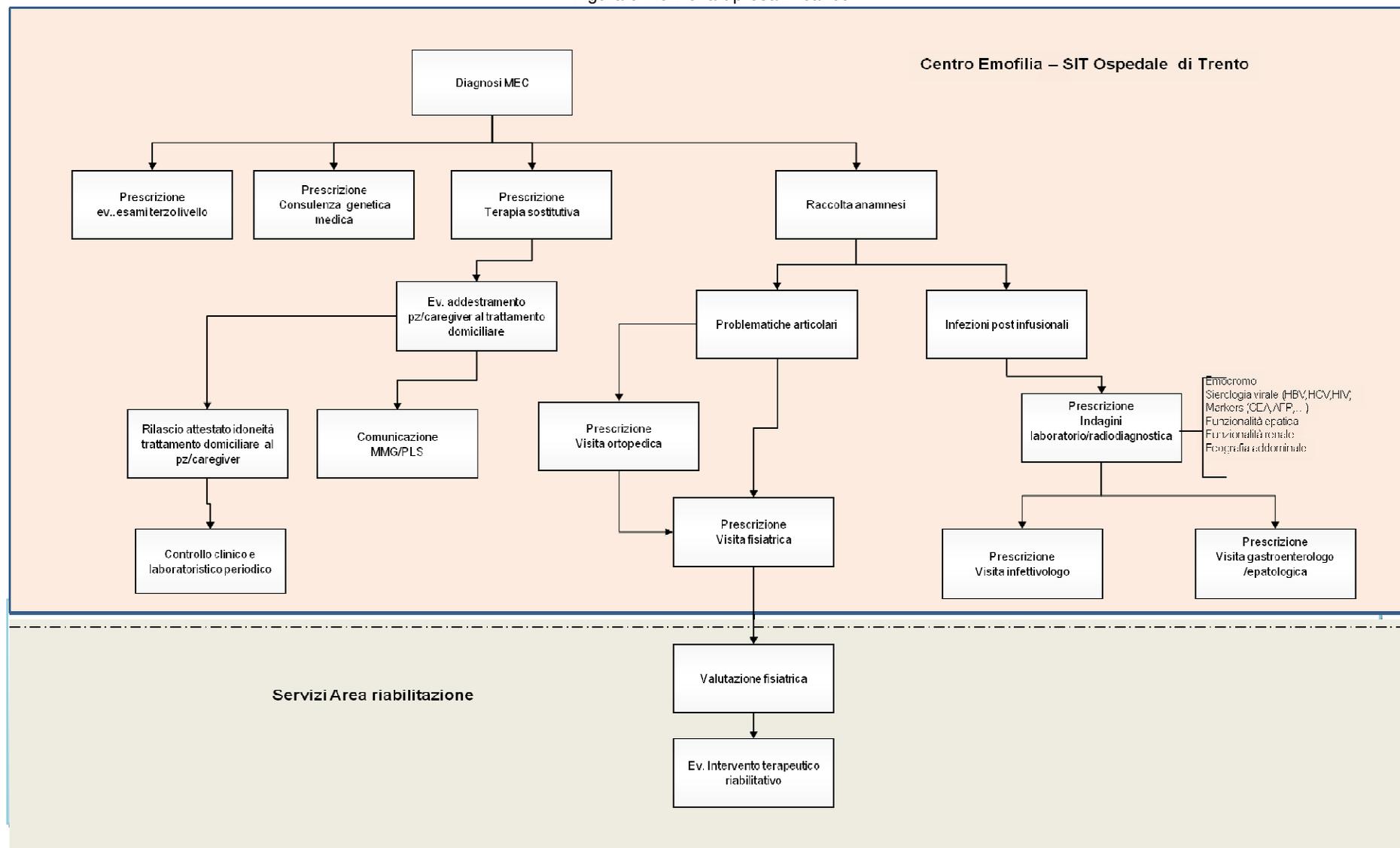
Per le gravide con MEC o portatrici di Emofilia, è necessario richiedere una consulenza allo specialista del Centro alla prima valutazione ostetrica e comunque prima di qualsiasi manovra invasiva prenatale; lo specialista del Centro darà le indicazioni per i successivi controlli.

Le gravide con MEC dovranno essere prese in carico dall'Ambulatorio Gravidanze a Rischio e il parto espletato presso l'U.O. di Ostetricia dell'Ospedale S. Chiara di Trento.

La gestione della gravidanza e del parto nelle donne con MEC o portatrici di Emofilia richiede la collaborazione di un team multidisciplinare formato da ginecologo, anestesista, genetista, neonatologo e medico esperto in patologie della coagulazione; il parto deve avvenire in struttura dotata di laboratorio per il dosaggio dei fattori coagulativi carenti, Terapia Intensiva Neonatale, Servizio Trasfusionale e disponibilità di concentrati di fattori della coagulazione per il trattamento sostitutivo.



Figura 6 Flow-chart presa in carico





5.8 Principali interventi terapeutici

Il trattamento dei pazienti con MEC si fonda essenzialmente sull'infusione, per via endovenosa, del fattore della coagulazione carente (terapia sostitutiva), allo scopo di prevenire e/o trattare eventi emorragici che possono essere di estrema gravità e talora life-threatening.

La terapia di scelta delle MEC si attua mediante somministrazione di concentrati del fattore carente, a posologia ed intervalli diversificati a seconda della gravità della forma e dell'evento occorso. I concentrati dei fattori della coagulazione si trovano in commercio sotto forma di polvere liofilizzata, da ricostituire con il solvente presente nella confezione e da somministrare per via endovenosa in bolo lento. L'emivita varia a seconda del tipo di concentrato e determina una diversa frequenza di somministrazione, anche in base alla farmacocinetica che può variare nei diversi pazienti.

I regimi terapeutici per le MEC sono:

1. Profilassi: si pratica in genere nelle forme gravi o moderate. Consiste nella somministrazione a cadenza regolare (di solito bi o tri-settimanale) del concentrato di fattore carente al fine di prevenire i sanguinamenti e le complicanze a lungo termine degli stessi.
2. Terapia a domanda: si pratica in genere nelle forme lievi. Consiste nella somministrazione endovenosa del fattore carente in presenza di un evento emorragico, allo scopo di limitarne l'entità e di consentirne la risoluzione, o in previsione di interventi chirurgici o manovre invasive a rischio di sanguinamento o in seguito a traumi (per prevenire o limitare le complicanze emorragiche). Per una efficacia ottimale, il trattamento sostitutivo dovrebbe essere iniziato il più tempestivamente possibile al verificarsi dell'evento emorragico ed essere protratto fino alla completa risoluzione dello stesso.

Sia nel trattamento di episodi traumatici e/o emorragici che per la gestione degli interventi chirurgici è raccomandato un attento monitoraggio della risposta clinica individuale e dei livelli del fattore carente secondo le indicazioni fornite dallo specialista del Centro.

La durata del trattamento va valutata in relazione all'andamento clinico.

Nell'allegato n. 3 vengono riportati i farmaci disponibili per il trattamento farmacologico.

Altre Terapie Emostatiche

▪ **Agenti antifibrinolitici**

Acido tranexamico: è utilizzato per via topica e/o generale nel trattamento di emorragie mucose e ferite, in preparazione ad interventi odontoiatrici. È controindicato in caso di ematuria e in pazienti con malattia tromboembolica. Dose: 10 mg/Kg x 3/die per via endovenosa, 25 mg/Kg x 3/die per via orale. Sconsigliata l'associazione con PCC o aPCC, mentre può essere impiegato in associazione con rFVIIa.

▪ **Desmopressina (DDAVP)**

È una valida opzione terapeutica per i pazienti con emofilia A lieve e malattia di von Willebrand responsivi a tale farmaco. Dose: 0.3 mcg/Kg di peso corporeo per via endovenosa (diluata in soluzione fisiologica ed infusa in circa 20-30 minuti) o per via sottocutanea. E' necessario valutare preventivamente la risposta individuale mediante test alla desmopressina.

Il suo uso è tuttavia limitato dal verificarsi di un fenomeno di tachifilassi, che comporta una progressiva riduzione di efficacia dopo ripetute somministrazioni. A causa del rischio di ritenzione idrica e iponatremia, richiede monitoraggio di diuresi ed elettroliti sierici: in particolare nei bambini di età inferiore ai due anni in cui tale complicanza, con conseguente rischio di crisi epilettiche, può



essere frequente. Va utilizzato con cautela nei pazienti anziani e con malattie cardiovascolari.

- **Misure emostatiche locali**

Es. colla di fibrina.

- **Terapie di più recente introduzione**

- Concentrati di fattore VIII e fattore IX a emivita prolungata

- Anticorpo monoclonale umanizzato bispecifico mimetico del fattore VIII (Emicizumab)¹
sommministrato per via sottocutanea; autorizzato in Italia dal dicembre 2018 per la profilassi degli episodi emorragici in pazienti con emofilia A con livello di FVIII <2% ed inibitore ad alta risposta anamnestica (picco storico >5 UB/ml) di qualunque età. Nel marzo 2020 il farmaco è stato registrato anche per la profilassi delle emorragie nei pazienti affetti da emofilia A grave (FVIII < 1%) senza inibitori, in tutte le fasce d'età.

Trattamento domiciliare

Il paziente/caregiver, dopo adeguata formazione e addestramento, può effettuare il trattamento mediante autoinfusione/infusione domiciliare di concentrati di fattori della coagulazione.

L'addestramento al trattamento domiciliare avviene presso il Centro. Al termine del percorso di formazione, superata la verifica di apprendimento, il Centro rilascia al paziente/caregiver un attestato di idoneità al trattamento domiciliare. L'autoinfusione domiciliare fornisce al paziente la possibilità di un trattamento tempestivo degli episodi emorragici e consente l'esecuzione a domicilio della profilassi.

Il paziente/caregiver che pratica l'autoinfusione a domicilio deve registrare su apposita modulistica fornita dal Centro (allegato 6) le infusioni effettuate (indicando data e ora di infusione, tipo di concentrato, unità infuse, numero del lotto) e gli episodi emorragici (indicando data, ora di insorgenza e tipo di emorragia). Il paziente consegna i moduli compilati al personale del Centro in occasione dell'approvvigionamento del farmaco. In occasione della visita di controllo annuale viene verificata la permanenza dell'idoneità al trattamento domiciliare.

Rifornimento e distribuzione dei farmaci concentrati di fattori della coagulazione

I concentrati di fattori della coagulazione necessari alla terapia sostitutiva dell'Emofilia e delle altre MEC vengono forniti direttamente dal Centro.

Il Centro gestisce le scorte a livello provinciale, che devono essere sufficienti sia a garantire il fabbisogno dei pazienti che praticano la profilassi a domicilio sia a garantire la terapia sostitutiva in caso di urgenze/emergenze (eventi emorragici, traumi) o necessità di interventi chirurgici o procedure a rischio di sanguinamento.

I farmaci concentrati dei fattori della coagulazione vengono conservati in frigoriferi dedicati a temperatura controllata all'interno dei locali del Centro.

I pazienti che praticano la profilassi domiciliare si riforniscono periodicamente, con cadenza all'incirca mensile (entro il 10° giorno di ogni mese), presso il Centro, che consegna direttamente al paziente, al genitore/tutore o a un delegato una scorta di farmaco sufficiente a coprire il

¹ Questi prodotti al momento della stesura del documento non sono utilizzati presso l'APSS di Trento ma potrebbero essere utilizzati in futuro dopo valutazione.



fabbisogno per circa un mese, sulla base delle dosi e dello schema di somministrazione prescritto dal Medico del Centro in occasione delle visite specialistiche periodiche.

Nel caso in cui un paziente con Emofilia o altra MEC venga ricoverato (es. per un intervento chirurgico o un evento emorragico), il Centro consegnerà all'UO di ricovero (che dovrà farne specifica richiesta) il concentrato di fattore della coagulazione necessario per la terapia sostitutiva del paziente, a dosi e modalità di somministrazione stabilite dallo specialista del Centro, previa opportuna consulenza specialistica.

Nelle tabelle presenti nell'allegato "Trattamento farmacologico" (Allegato 3) sono riportati i concentrati di fattori della coagulazione (ricombinanti e plasmaderivati) con rispettivi nomi commerciali e confezioni attualmente disponibili presso il Centro.

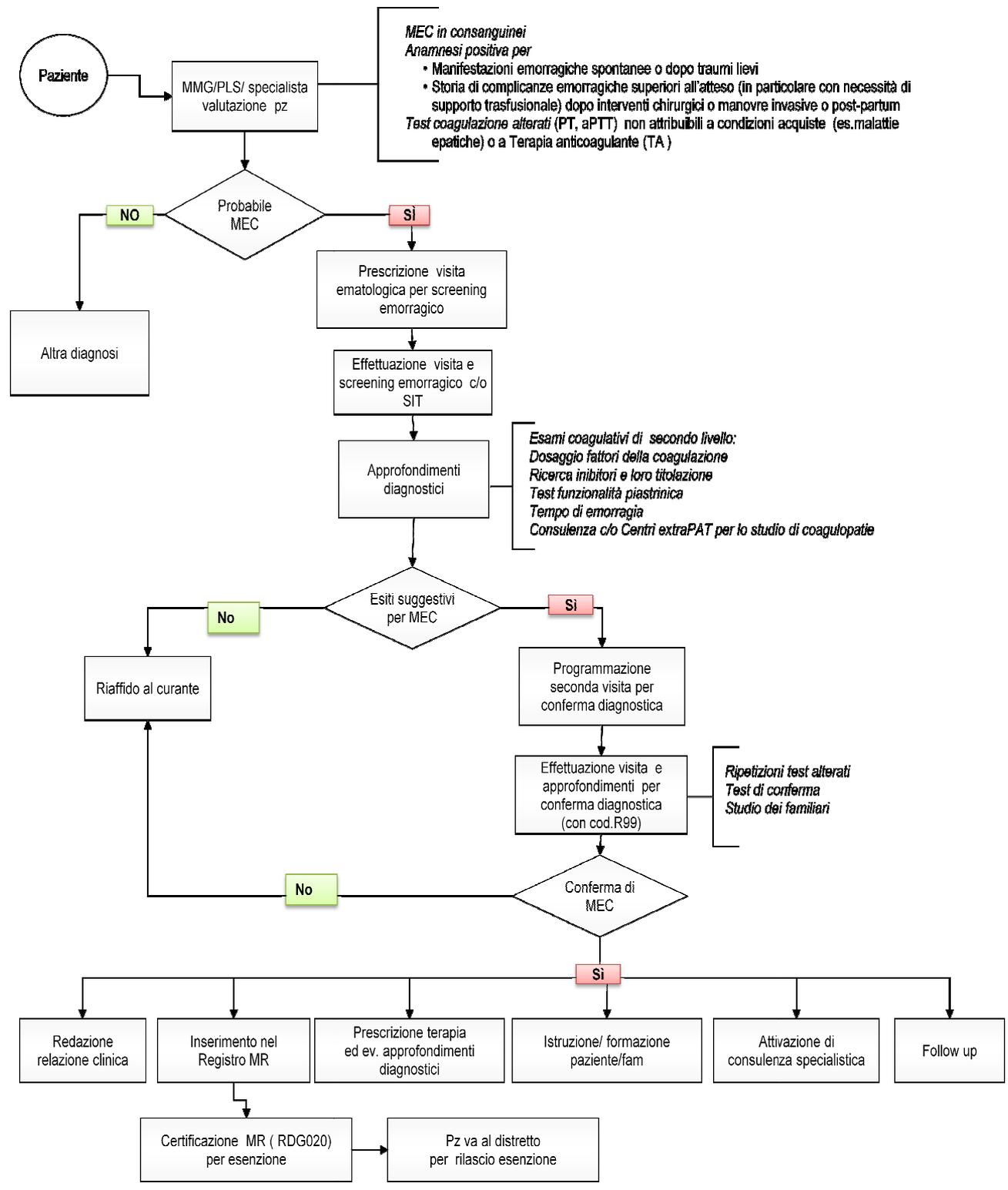
Complicanze della terapia

La complicanza più grave e temuta della terapia sostitutiva è la comparsa di alloanticorpi (soprattutto IgG) con attività neutralizzante l'attività coagulante dei concentrati di fattore esogeni utilizzati come terapia nei pazienti non precedentemente trattati (PUPs).

In presenza di inibitore il trattamento delle complicanze emorragiche richiede l'uso di dosi molto elevate di concentrati di fattore VIII/IX o il ricorso ad agenti emostatici alternativi, noti come agenti bypassanti, quali il concentrato di fattore VII ricombinante attivato rFVIIa o il concentrato di complesso protrombinico attivato aPCC.

In presenza di inibitore, trova anche indicazione il trattamento di induzione dell'immunotolleranza (ITI), utilizzando infusioni quotidiane di fattore carente, più frequentemente usando schemi ad alte dosi (100-200 UI/Kg/die), al fine di eradicare la risposta immunitaria al FVIII/IX.

6. DIAGRAMMA DI FLUSSO





7. DOCUMENTAZIONE

I professionisti che gestiscono il paziente con MEC in una qualunque delle fasi del percorso utilizzano i sistemi informativi aziendali per la condivisione delle informazioni all'interno delle strutture aziendali e con i MMG e i PLS.



8. DATI E INDICATORI

Codifica dato	PDTA MEC_1
Denominazione	Prevalenza di persone affette da MEC
Descrizione	Numero di persone residenti o domiciliate in PAT con diagnosi di MEC al 31/12/ anno riferimento
Fonti dei dati	Registro malattie rare, Anagrafe sanitaria
Periodicità di recupero dei dati	Annuale
Criteri di esclusione	Residenza fuori PAT. Sono inclusi i residenti fuori PAT ma domiciliati in PAT

Codifica dato	PDTA MEC_2
Denominazione	Incidenza delle MEC in PAT
Descrizione	Numero di pazienti residenti in PAT con nuova diagnosi di MEC nel periodo di riferimento
Fonte dati	Registro malattie rare
Periodicità di recupero dei dati	Annuale

Codifica dato	PDTA MEC_3
Denominazione	Visite di controllo
Descrizione	Numero di visite di controllo (codice 89.01) effettuate presso il Centro per persone residenti o domiciliate in PAT con diagnosi di MEC, nel periodo di riferimento
Fonti dei dati	SIO
Periodicità di recupero dei dati	Annuale

Codifica dato	PDTA MEC_4
Denominazione	Pazienti con MEC in profilassi
Descrizione	Numero di persone residenti o domiciliate in PAT con MEC che effettuano il regime di profilassi nel periodo di riferimento
Fonti dei dati	Centro
Periodicità di recupero dei dati	Annuale

Periodicamente (ogni 3 anni), in collaborazione con le Associazione dei cittadini/pazienti, sono condotte indagini per rilevare la soddisfazione delle persone prese in carico con le modalità



previste nel Percorso.

Gli indicatori proposti saranno oggetto di valutazione da parte dei competenti servizi aziendali rispetto alla loro calcolabilità e, pertanto, potranno essere suscettibili di modifica.

9. DIFFUSIONE E IMPLEMENTAZIONE

- Nota informativa a tutti i destinatari del PDTA
- Presentazione del documento a tutti i professionisti coinvolti a vario titolo nel percorso e alle Associazioni
- Pubblicazione del documento nell'apposita sezione del portale intranet APSS
- Materiale informativo predisposto in collaborazione con le Associazioni pazienti del Trentino

Le Associazioni partecipano allo sviluppo di attività di sensibilizzazione ed informazione della popolazione.

10. MONITORAGGIO DEL PERCORSO

A distanza di un anno dalla prima applicazione è previsto un incontro del gruppo di lavoro per la verifica del percorso attuato e delle eventuali criticità nell'applicazione del Percorso stesso.

11. ALLEGATI

Allegato 1. Cause di anomalie dei test tempo di protrombina (PT) e/o tempo di tromboplastina parziale attivato (aPTT)

Allegato 2 Farmaci e sostanze che interferiscono con l'emostasi primaria e secondaria

Allegato 3 Trattamento farmacologico

Allegato 4 Percorso assistenziale per MEC: accesso in urgenza/emergenza

Allegato 5 Modulo di registrazione per il paziente in trattamento domiciliare

12. ELENCO DESTINATARI

- Personale medico e delle professioni sanitarie delle UU.OO./Servizi ospedalieri e territoriali di APSS
- Centro Provinciale per la diagnosi e la cura dell'emofilia presso il Servizio Immunoematologia e trasfusione – Ospedale S.Chiera di Trento
- Medici di medicina generale
- Pediatri di libera scelta
- Specialisti ambulatoriali interni
- Servizio Programmazione e controllo di gestione
- Consulta Provinciale per la Salute



13. BIBLIOGRAFIA

- D.M. n. 279 del 18/05/2001 "Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie ai sensi dell'articolo 5, comma 1, lettera b) del decreto legislativo 29 aprile 1998, n. 124." G.U. 12 luglio 2001, n. 160 Supplemento Ordinario n.180/L
- Accordo tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano "Indicazioni nazionali per l'erogazione di prestazioni in telemedicina". Rep. Atti n. 215/CSR del 17 dicembre 2020
- Accordo Conferenza Stato-Regioni rep att n.66/CSR del 13 marzo 2013 sulla definizione dei percorsi regionali e interregionali di assistenza per le persone affette da malattie emorragiche congenite (MEC)
- Deliberazione della Giunta provinciale della PAT n. 810 del 3/05/2013 Recepimento dell'Accordo Stato-Regioni rep att n.66/CSR del 13 marzo 2013 sulla definizione dei percorsi regionali e interregionali di assistenza per le persone affette da malattie emorragiche congenite (MEC)
- Deliberazione della Giunta provinciale della PAT n. 1390 del 24/06/2011 "Disciplina del trattamento domiciliare dell'emofilia"
- D.P.C.M. 12/01/2017 Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502. G.U. Serie Generale n.65 del 18-03-2017 - Suppl. Ordinario n. 15
- Deliberazione della Giunta provinciale della PAT n. 1913 del 16/11/2017 Attuazione del d.P.C.M. 12 gennaio 2017 "Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'art. 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502" in materia di malattie rare: definizione e adeguamento dei processi di certificazione e di assistenza e aggiornamento della rete dei Centri Interregionali di riferimento dell'area vasta. Modifica deliberazione della Giunta provinciale n. 1644 del 23 settembre 2016.
- Deliberazione della Giunta provinciale della PAT n. 427 del 16/03/2018 Aggiornamento della disciplina della Procreazione Medicalmente Assistita (PMA) e disposizioni in materia di prevenzione
- Srivastava A, Santagostino E, Dougall A , et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia 2020; 26 (Suppl 6): 1 - 158. <https://doi.org/10.1111/hae.14046>
- Romano Arcieri, Gabriele Calizzani, Fabio Candura, Pier Mannuccio Mannucci Published online: 28/07/2016Nr 3 2017 Doi 10.2450/2016.0156-16 New data from the Italian National Register of Congenital Coagulopathies, 2016 Annual Survey.
- M Franchini, G Lippi Approccio multidisciplinare alla diagnosi delle malattie emorragiche congenite
- F Abbonizio, H J Hassan, R Riccioni, E Santagostino, R Arcieri, A Giampaolo, Italian Association of Haemophilia Centres. New data from the Italian National Register of Congenital Coagulopathies, 2016 Annual Survey. Blood Transfus 2020 Jan;18(1):58-66. doi: 10.2450/2019.0211-18. Epub 2019 Feb 13. PMID: 30865582



- M. Menegatti, R. Palla. Clinical and laboratory diagnosis of rare coagulation disorders (RCDs). Thromb Res.2020 Dec;196:603-608. doi: 10.1016/j.thromres.2019.09.006. Epub 2019 Sep 7. PMID: 31515069
- ISS Linea guida 26 Emorragia post partum: come prevenirla, come curarla

14. DOCUMENTI AZIENDALI COLLEGATI

- Modalità di gestione delle televisite (Telemedicina). Procedura APSS di Trento <https://intranet.apss.tn.it/covid-19/9-gestione-delle-attivit-ambulatoriali/09-1-procedura-modalita-gestione-delle-televisite-telemedicina.pdf>
- Modalità di avvio della gestione del teleconsulto (Telemedicina). Fase Pilota. Procedura APSS di Trento <https://intranet.apss.tn.it/covid-19/9-gestione-delle-attivit-ambulatoriali-1>
- Manuale RAO 2018 revisione 11. <https://www.apss.tn.it/Documenti-e-dati/Documenti-tecnici-di-supporto/Manuale-RAO-2018>
- Servizio di Immunoematologia e Trasfusione Multizonale <https://intranet.apss.tn.it/gdl/jci/servizio-di-immunoematologia-e-trasfusione-multizonale/servizio-di-immunoematologia-e-trasfusione-multizonale>
- Procedura SITM-PR-42 Gestione urgenze emorragiche in pazienti emofilici in regime di pronta disponibilità <https://intranet.apss.tn.it/sop/dip/sitm/DOCUMENTI%20SQ/PROCEDURE/sitm-pr-42-gestione-urgenze-emorragiche-in-pazienti-emofilici-in-regime-di-pronta-disponibilita/view>
- Emergenza nei pazienti emofilici procedura per la gestione preospedaliera <https://intranet.apss.tn.it/sop/dip/sitm/DOCUMENTI%20SQ/PROCEDURE/sitm-pr-41-emergenza-nei-pazienti-emofilici-procedura-per-la-gestione-preospedaliera/view>



Cause di anomalie dei test tempo di protrombina (PT) e/o tempo di tromboplastina parziale attivato (aPTT)

TEST DI LABORATORIO		CAUSE DI RISULTATO ANOMALO DEL TEST	
Tempo di protrombina (PT)	Tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT)	Ereditaria	Acquisita
Prolungato	Normale	Deficit di fattore VII (più frequente), II, V, X	Lieve deficit di vitamina K
			Patologia epatica
			Warfarin*
			Coagulazione disseminata intravascolare (DIC)
Normale	Prolungato	Deficit dei fattori VIII, IX, or XI	Eparina, dabigatran, inibitori diretti del fattore Xa inhibitors (variabili)*
		Deficit del fattore XII, precallecreina o chinogeno ad elevato peso molecolare (non associato a diatesi emorragica)	Inibitori acquisiti dei fattori VIII, IX, XI, or XII
		Malattia di Von Willebrand disease (variabile)	Sindrome di Von Willebrand acquisita
Prolungato	Prolungato	Deficit di protrombina, fibrinogeno, fattore V o fattore X	Patologia epatica
		Carenze combinate di fattori	Coagulazione disseminata intravascolare
			Deficit severo di Vitamina K
			Anticoagulanti (dosi sovratrapieutiche di molti anticoagulanti, l'associazione eparina e warfarin, inibitori diretti della trombina, anticoagulanti, avvelenamento da rodenticida*)
			Inibitori acquisiti di protrombina, fibrinogeno, fattore V o fattore X
			Lupus anticoagulante (più associate con rischio trombotico e non a rischio emorragico)
Deficit del fattore X associata ad amiloidosi			

*In linea di principio, molti anticoagulanti influenzano la via comune della coagulazione e possono prolungare sia il PT che il aPTT se presenti a livelli sufficientemente elevati



Farmaci e sostanze che interferiscono con l'emostasi primaria e secondaria

Classi di farmaci o sostanze	Meccanismo	Esempi
Anticoagulanti	Interferiscono con la formazione del coagulo (emostasi secondaria)	Antagonisti della Vitamina K (es. warfarin, acenocumarolo) Eparine Nuovi anticoagulanti orali (es. dabigatran, rivaroxaban)
Antiaggreganti inclusi i FANS	Interferiscono con la funzione piastrinica (emostasi primaria)	Acido acetilsalicilico, clopidogrel, ticlopidina, prasugrel
Glucocorticoidi	Interferiscono con l'integrità vascolare	
Antibiotici	Causano carenza di vitamina K, soprattutto con un uso prolungato Alcuni interferiscono con la funzione piastrinica	Ciprofloxacina, tetracicline
Inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI)	Interferiscono con la funzione piastrinica (emostasi primaria)	Citalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina, escitalopram
Alcol	Le complicanze della malattia epatica possono influenzare la formazione di coaguli e possono causare trombocitopenia Può causare trombocitopenia a causa della tossicità diretta sul midollo	
Vitamina E	In alcuni individui interferisce con il metabolismo della vitamina K	
Aglione	In alcuni individui interferisce con la funzione piastrinica	
Gingko biloba	Non nota	
Chemioterapici		



TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

TRATTAMENTO SCHEMA DI PROFILASSI NELL'EMOFILIA A E B

	Emofilia A	Emofilia B
Concentrati a emivita standard	25-40 UI/Kg 3 giorni la settimana	40 UI/Kg 2 giorni la settimana
Concentrati a lunga emivita	Schemi variabili a seconda del principio attivo e della risposta individuale	

TRATTAMENTO A DOMANDA NELL'EMOFILIA A E B

Condizione clinica	Emofilia A Dose FVIII (UI/Kg)	Emofilia B Dose FIX (UI/Kg)	Durata del trattamento (giorni)
Ematoma o ematoma di lieve o media gravità	20-30	40-60	1-2
Ematoma muscolare grave (ileopsoas o muscoli profondi, compressione vascolo-nervosa)	Trattamento iniziale 40-50	60-80	1-2
	Mantenimento 20-30	30-60	3-5
Emorragia cerebrale/spinale, Emorragia gastro-intestinale, Emorragie del collo-faringe	Trattamento iniziale 50-100	50-100	1-7
	Mantenimento 20-30	20-40	8-21
Emorragia renale	20-30	30-40	5-7
Trauma accidentale di media gravità	30-50	40-60	
Trauma cranico	50-100	50-100	
Chirurgia maggiore	50-100	50-100	7-15
Chirurgia minore	30-40	50-80	1-5



TRATTAMENTO A DOMANDA NELLA MALATTIA DI VON WILLEBRAND

	vWF (UI/Kg)	Durata terapia (giorni)
Episodi emorragici minori	20-40	2-4
Episodi emorragici maggiori	40-60	2-5
Chirurgia maggiore	50-60	5-10
Chirurgia minore	30-60	2-4

TRATTAMENTO A DOMANDA NEI DEFICIT CONGENITI RARI DEI FATTORI DELLA COAGULAZIONE

	Livelli emostatici	Emivita fattore	Concentrato specifico	PCC*	Plasma**
Fibrinogeno	50 mg/dl	72-96 h	30-50 mg/Kg	/	15-20 ml/Kg
FII	20-30%	48-72h	/	20-30 UI/Kg	15-20 ml/Kg
FV	15-20%	24-36 h	/	/	15-20 ml/Kg
FVII	15-20%	4-6 h	15-30 mcg/Kg rFVIIa	/	
FX	15-20%	40-60 h	/	20-30 UI/Kg	15-20 ml/Kg
FXI	15-20%	40-72 h	15-20 UI/KG	/	15-20 ml/Kg
FXIII	3-5%	11-14 giorni	10-20 UI/Kg pdFXIII	/	

*Concentrato di Complesso Protrombinico

**In assenza del concentrato specifico



PERCORSO ASSISTENZIALE per MEC: ACCESSO IN URGENZA/EMERGENZA

Orario	Sede di accesso	Modalità gestione
8:00 - 16:00 Lunedì - Venerdì (giorni feriali)	Immunoematologia e Trasfusionale Accesso diretto (previo contatto telefonico)	Il paziente è preso in carico dal Medico del Centro; se sono necessarie indagini strumentali invia il paziente al PS, previa telefonata al medico di PS
16:00 - 8:00 Lunedì - Venerdì (giorni feriali) Sabato, Domenica e giorni Festivi	Pronto Soccorso (Pediatico e Adulti)	Come da percorso/procedura condivisa Il medico reperibile del SIT viene contattato dal Collega del PS tramite Centralino Ospedale



FACSIMILE SCHEDA PER LA REGISTRAZIONE DEGLI EVENTI EMORRAGICI

Centro Provinciale per la Diagnosi e la Cura dell'Emofilia
e delle Coagulopatie - Ospedale S. Chiara - TRENTO

SCHEDA PER LA REGISTRAZIONE DEGLI EVENTI EMORRAGICI

□ □ □

Cognome: _____ Nome: _____

EVENTO data □ □ □ □ □ □ ora □ □ □ □ □ □

Emorragia

Tipo Emartro

Ematoma sottocutaneo

Ematoma muscolare

Ferita

Trauma

Epistassi

Gengivorragia

Ematuria

Altro: _____

Sede

Spalla

dx

sx

Gomito

dx

sx

Polso

dx

sx

Mano

dx

sx

Anca

dx

sx

Ginocchio

dx

sx

Caviglia

dx

sx

Piede

dx

sx

Arto sup.

dx

sx

Arto inf.

dx

sx

Fianco

dx

sx

Gluteo

dx

sx

Coscia

dx

sx

Polpaccio

dx

sx

Dorso

Addome

Gengive

Lingua

Emorroidi

Altro: _____

Profilassi per: _____

Altro: _____

TERAPIA data □ □ □ □ □ □ ora □ □ □ □ □ □

prodotto : _____ UI : _____

lotto : _____ quantità : _____ lotto : _____ quantità : _____

lotto : _____ quantità : _____

procurato : Al Centro
 In farmacia esterna

Firma _____