

 <p>MALATTIERARELIGURIA</p>	<p><b>MALATTIE RARE E RARISSIME</b>  <b>SCHEDA Emergenza-Urgenza</b>  Molinari A.C.<sup>1</sup>, Godino A.<sup>2</sup>  <sup>1</sup>Responsabile del Centro Regionale di Riferimento per le Malattie Emorragiche - Unità Emostasi e Trombosi Istituto Ospedale Giannina Gaslini, Genova  <sup>2</sup>Centro Regionale di Riferimento per le Malattie Emorragiche - Unità Emostasi e Trombosi Istituto Ospedale Giannina Gaslini, Genova</p>	 <p>Versione del 04.05.2020</p>
---	---	--

## EMOFILIA

Carenza congenita dei fattori di coagulazione:  
Fattore VIII (Emofilia A); Fattore IX (Emofilia B)

**H24**

### IN CASO DI TRAUMA O EMORRAGIA GRAVE CONTATTARE SEMPRE

Centro Regionale di Riferimento per le Malattie Emorragiche

**H24**



**A disposizione PS Liguri**

#### Legenda:

Nel **box verde** indicazioni sulla valutazione del quadro clinico

Nel **box azzurro** indicazioni sul trattamento della patologia o delle sue manifestazioni

Nel **box arancione** i principi di gestione dell'Emofilia congenita con inibitori

#### Precauzioni di base

- Per i soggetti affetti da emofilia, il triage dovrebbe essere urgente (assegnare un codice colore superiore a quello apparentemente dovuto).
- Contattare sempre il Centro Regionale di Riferimento
- La terapia sostitutiva va somministrata anche se si ha solo un sospetto di emorragia.
- La terapia deve essere somministrata prima di eseguire esami strumentali (TC, RX, ecc.), soprattutto in caso di trauma cranico o di sospetta emorragia intracranica.
- La terapia sostitutiva deve essere somministrata prima dell'esecuzione di qualunque procedura invasiva (puntura lombare, emogasanalisi, artrocentesi, ecc.).
- Le iniezioni intramuscolari e l'anestesia spinale dovrebbero essere evitate. Se assolutamente necessarie, somministrare la terapia sostitutiva prima dell'esecuzione dell'iniezione.
- Ascoltare il paziente o i familiari, che spesso hanno una lunga e approfondita conoscenza della patologia e della sua gestione.



MALATTIERARELIGURIA

## MALATTIE RARE E RARISSIME SCHEMA Emergenza-Urgenza

Molinari A.C.<sup>1</sup>, Godino A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Responsabile del Centro Regionale di Riferimento per le Malattie Emorragiche - Unità Emostasi e Trombosi Istituto Ospedale Giannina Gaslini, Genova

<sup>2</sup>Centro Regionale di Riferimento per le Malattie Emorragiche - Unità Emostasi e Trombosi Istituto Ospedale Giannina Gaslini, Genova



Versione del  
04.05.2020

- Il Centro Regionale di Riferimento rilascia a tutti i pazienti con coagulopatia congenita un tesserino che indica la patologia, il livello, il gruppo sanguigno, il prodotto indicato per la terapia sostitutiva, la presenza di inibitori.

### Valutazione della gravità della patologia

- La gravità del quadro dipende dai livelli basali dei fattori della coagulazione (lieve se fattore >5%, moderato se  $\geq 1\%$ - $\leq 5\%$ , grave se <1%), i quali restano costanti durante la vita del soggetto.
- In caso di diagnosi già nota non sono richiesti esami di laboratorio, a meno che questi non vengano suggeriti dallo specialista del Centro di Riferimento.
- Se non si conosce il livello del fattore carente, assumere che sia 0%.

### Tattamento delle manifestazioni emorragiche

**Emofilia A:** somministrare fattore VIII ricombinante, oppure il prodotto normalmente utilizzato dal paziente. Per un'emorragia grave, la dose appropriata è 50 unità/kg.

In alternativa: concentrati di FVIII derivati del plasma se il fattore VIII ricombinante non è disponibile.

In caso di emorragia lieve con attività di base del FVIII almeno del 10%, è possibile somministrare la desmopressina, se il paziente ha dimostrato di rispondere a questo trattamento in passato. In tal caso la desmopressina costituisce un'opzione farmacologica. Dose 0,3 microgrammi/kg per via sottocutanea oppure endovenosa, in tal caso in 30 ml di soluzione fisiologica per 30 minuti. In alternativa spray intranasale 1,5 mg/ml (uno spray per ogni narice se peso corporeo >40 kg, in una sola narice se peso corporeo <40 kg).

**La DDAVP può causare iponatriemia, per cui è necessario monitorare con attenzione l'assunzione di liquidi, e presenta tachiflassi, dunque se sono necessarie somministrazioni ripetute queste non devono avvenire più di una volta al giorno. Le somministrazioni seguenti in genere forniscono una risposta meno efficace che si esaurisce nel giro di alcuni giorni.**

L'uso di crioprecipitato o di plasma fresco congelato non è raccomandato.

**Emofilia B:** somministrare fattore IX ricombinante, oppure il prodotto normalmente utilizzato dal paziente. Per emorragia grave, la dose appropriata è 100-120 unità/kg. Non vi sono indicazioni all'uso di desmopressina nell'emofilia B.

In alternativa: concentrati di FIX derivati del plasma se il fattore IX ricombinante non è disponibile. L'uso di plasma fresco congelato non è raccomandato. Il crioprecipitato non contiene il fattore IX.

La terapia sostitutiva deve essere somministrata tramite iniezione endovenosa, alla velocità di 1-2 ml/ml minuto.



MALATTIERARELIGURIA

## MALATTIE RARE E RARISSIME SCHEMA Emergenza-Urgenza

Molinari A.C.<sup>1</sup>, Godino A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Responsabile del Centro Regionale di Riferimento per le Malattie Emorragiche - Unità Emostasi e Trombosi Istituto Ospedale Giannina Gaslini, Genova

<sup>2</sup>Centro Regionale di Riferimento per le Malattie Emorragiche - Unità Emostasi e Trombosi Istituto Ospedale Giannina Gaslini, Genova



Versione del  
04.05.2020

**Come coadiuvante** ci si può avvalere dell'uso di acido tranexamico 25 mg/kg (escluse le emorragie dal tratto urinario).

**Per una lista di farmaci indicati nella patologia fare riferimento al [vademecum FedEmo](#) (pagg. 22-29), collegato in calce al presente documento.**

### Trattamento dell'emartro

L'emartro è la più frequente manifestazione clinica della patologia anche se non costituisce una emergenza. Esso può essere trattato associando alla terapia sostitutiva con concentrati di fattori della coagulazione il protocollo **PRICE** (Protection-Rest-Ice-Compression-Elevation).

Questo protocollo prevede di:

1. preservare l'arto colpito da potenziali insulti o attività che potrebbero causare dolore ("protection" e "rest");
2. porre l'arto in posizione elevata, al fine di facilitare il ritorno venoso ("elevation");
3. applicare freddo nell'area dolente, generalmente tramite borsa del ghiaccio o ghiaccio istantaneo ("ice");
4. applicare compressione all'arto per contenere l'emorragia ("compression"), generalmente tramite fasciatura.

Il dolore associato può essere trattato somministrando:

- paracetamolo o acetaminofene (NO ASPIRINA o altri FANS con attività antiaggregante piastrinica).  
in caso di inefficacia somministrare inibitori della COX-2<sup>1</sup>  
OPPURE  
paracetamolo/acetaminofene più codeina (3-4 volte al giorno)  
OPPURE  
paracetamolo/acetaminofene più tramadolo (3-4 volte al giorno).
- Morfina: utilizzare un prodotto a lento rilascio con la possibilità di rilascio rapido. Incrementare la dose di farmaco a lento rilascio se il rilascio rapido viene utilizzato più di 4 volte al giorno<sup>2</sup>.
- L'artrocentesi (solo dopo ottenuta l'emostasi con la terapia sostitutiva) può ridurre il dolore

### PAZIENTI EMOFILICI IN PROFILASSI CON EMICIZUMAB (HEMLIBRA)

Emicizumab (Hemlibra Roche) è un anticorpo monoclonale che simula l'attività del Fattore VIII della coagulazione nel favorire la formazione di fibrina.

- In caso di presa in carico del paziente per urgenza emorragica o trauma grave si raccomanda:
- Contattare immediatamente il nostro servizio h24: 3358745431- 3358745432

<sup>1</sup> p.e. celecoxib, meloxicam,. Gli inibitori della COX-2 dovrebbero essere utilizzati con cautela in soggetti affetti da ipertensione e disfunzioni renali.

<sup>2</sup> se per qualunque ragione la terapia con oppioidi viene interrotta per un periodo di tempo, ai soggetti che hanno assunto e tollerato alte dosi di narcotici dovrebbe essere ripresa la somministrazione a dosi inferiori, o utilizzati farmaci meno potenti, sotto la supervisione medica



MALATTIERARELIGURIA

## MALATTIE RARE E RARISSIME SCHEDA Emergenza-Urgenza

Molinari A.C.<sup>1</sup>, Godino A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Responsabile del Centro Regionale di Riferimento per le Malattie Emorragiche - Unità Emostasi e Trombosi Istituto Ospedale Giannina Gaslini, Genova

<sup>2</sup>Centro Regionale di Riferimento per le Malattie Emorragiche - Unità Emostasi e Trombosi Istituto Ospedale Giannina Gaslini, Genova



Versione del  
04.05.2020

- Non eseguire esami di laboratorio per studio della coagulazione (aPTT, dosaggio del FVIII, esami tromboelastometrici (ROTEM) o Tromboelastografici (TEG) in quanto fornirebbero risultati falsamente normali per interferenza del farmaco.
- Somministrare 50 U/Kg (dose massima) di Fattore VIII e.v per normalizzare la coagulazione.
- Eeguire le indagini diagnostiche necessarie al quadro clinico solo dopo la somministrazione del fattore VIII
- Concordare con il nostro servizio il follow up
  
- **NOTA bene:** in caso si ritenesse eseguire il dosaggio della attività del Fattore VIII nel plasma del paziente per monitorare la terapia eseguita in urgenza, dovrà utilizzarsi esclusivamente una metodica cromogenica basata su reagenti contenenti proteine bovine per evitare interferenze del farmaco.

### EMOFILIA CONGENITA CON INIBITORI

(allo anticorpi neutralizzanti diretti contro il FVIII o FIX esogeni; rendono inefficace la terapia sostitutiva con tali fattori)

**In caso di paziente con inibitori presenza di alloanticorpi anti-FVIII o anti-FIX): il trattamento deve essere discusso urgentemente con il Centro Regionale di Riferimento**

#### Principi generali:

- Utilizzare fattore VIIa ricombinante (Novoseven) dose 90 microgrammi/kg ogni 3-4 ore oppure complesso protrombinico attivato (FEIBA) dose 75-100 unità/kg fino a due volte al giorno (max 200 U/kg/die).
- Il complesso protrombinico attivato (FEIBA) è sconsigliato nei pazienti emofilici con inibitori in profilassi con emicizumab (Hemlibra).
- In pazienti con una storia di anticorpi anti-FIX e anafilassi, utilizzare solo Novoseven,

### EMOFILIA A CONGENITA CON INIBITORI IN PROFILASSI CON EMICIZUMAB (HEMLIBRA)

#### Principi generali:

- Contattare immediatamente il nostro servizio h24: 3358745431- 3358745432
- Non eseguire esami di laboratorio per studio della coagulazione (aPTT, dosaggio del FVIII, esami tromboelastometrici (ROTEM) o Tromboelastografici (TEG) in quanto fornirebbero risultati falsamente normali per interferenza del farmaco.
- Utilizzare fattore VIIa ricombinante (Novoseven) dose 90 microgrammi/kg ogni 3-4 ore
- Evitare se possibile il complesso protrombinico attivato (FEIBA)

 <p>MALATTIERARELIGURIA</p>	<p style="text-align: center;"><b>MALATTIE RARE E RARISSIME</b>  <b>SCHEDA Emergenza-Urgenza</b>  Molinari A.C.<sup>1</sup>, Godino A.<sup>2</sup>  <sup>1</sup>Responsabile del Centro Regionale di Riferimento per le Malattie Emorragiche - Unità Emostasi e Trombosi Istituto Ospedale Giannina Gaslini, Genova  <sup>2</sup>Centro Regionale di Riferimento per le Malattie Emorragiche - Unità Emostasi e Trombosi Istituto Ospedale Giannina Gaslini, Genova</p>	 <p style="text-align: center;">Versione del 04.05.2020</p>
---	---	--

#### Riferimenti:

- National Hemophilia Foundation “Guidelines for Emergency Department Management of Individuals with Hemophilia and Other Bleeding Disorders”  
<https://www.hemophilia.org/node/3652>
- Srivastava, A. K. Brewer, E. P. Mauser-Bunschoten, N. S. Key, S. Kitchen, A. Llinas, C. A. Ludlam, J. N. Mahlangu, K. Mulder, M. C. Poon, A. Street “Guidelines for the management of hemophilia” Haemophilia (2013), 19, e1–e47

#### Vademecum FedEmo:

<https://fedemo.it/wp-content/uploads/2017/11/Safefactor-Fedemo-26-06-2018-23-affiancate-email-e-sito.pdf>

#### Vedere anche Linee Guida di Emergenza Orphanet:

<https://www.orpha.net/data/patho/Pro/it/UrgenzaEmofilia.pdf>

#### **RACCOMANDAZIONI PER IL TRATTAMENTO DELL'EMOFILIA A E B – 2018-AICE (Associazione Italiana Centri Emofilia):**

<https://aiceonline.org/?p=9792>

#### **Raccomandazioni AICE per la gestione dell'emergenza nei pazienti in profilassi con emicizumab:**

<https://aiceonline.org/?p=12513>