



Congresso SIMEU Regione Liguria
MEDICINA D' EMERGENZA E
URGENZA:
Genova, 23 ottobre 2018

Gestione delle malattie emorragiche
congenite (MEC) in Pronto Soccorso

Laura Banov

Centro Regionale di Riferimento per le Malattie Emorragiche
UOSD Emostasi e Trombosi
IRCCS Giannina Gaslini Genova
laurabanov@gaslini.org

Outline

- Malattie emorragiche congenite
- Tipologie di trattamento: dosi, durata, frequenza
- Raccomandazioni esistenti
- Situazione territoriale nazionale, regionale

BACKGROUND

- ✓ L'emofilia è una malattia congenita, cronica, per la quale non esiste, al momento, un trattamento definitivo
- ✓ Il trattamento sostitutivo con concentrati del fattore carente è il fondamento della terapia.
- ✓ Dose e frequenza delle infusioni dipendono da:
 - Minimo livello emostatico ed emivita del fattore in causa
 - Tipo di emorragia
- ✓ Obiettivi principali del trattamento sono la prevenzione e terapia delle manifestazioni emorragiche e delle complicanze croniche

IL PROCESSO DELL'EMOSTASI

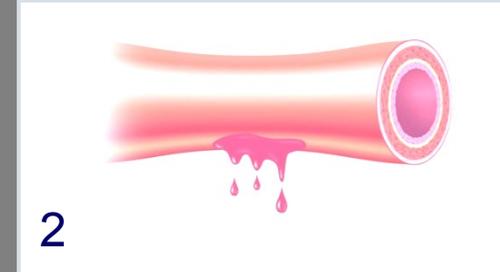
Normale

Coagulopatico

Inizio emorragia



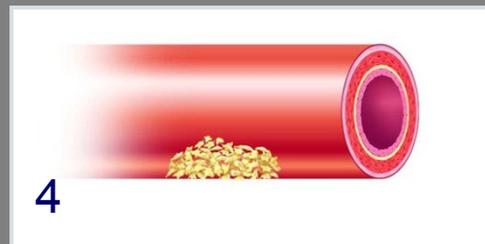
Vaso costrizione



Tappo piastrinico



Fase coagulativa



LA PROTEZIONE IN EMOFILIA

La protezione dalle emorragie è condizionata dalla attività residua del FVIII



Classificazione in lieve, moderata e grave

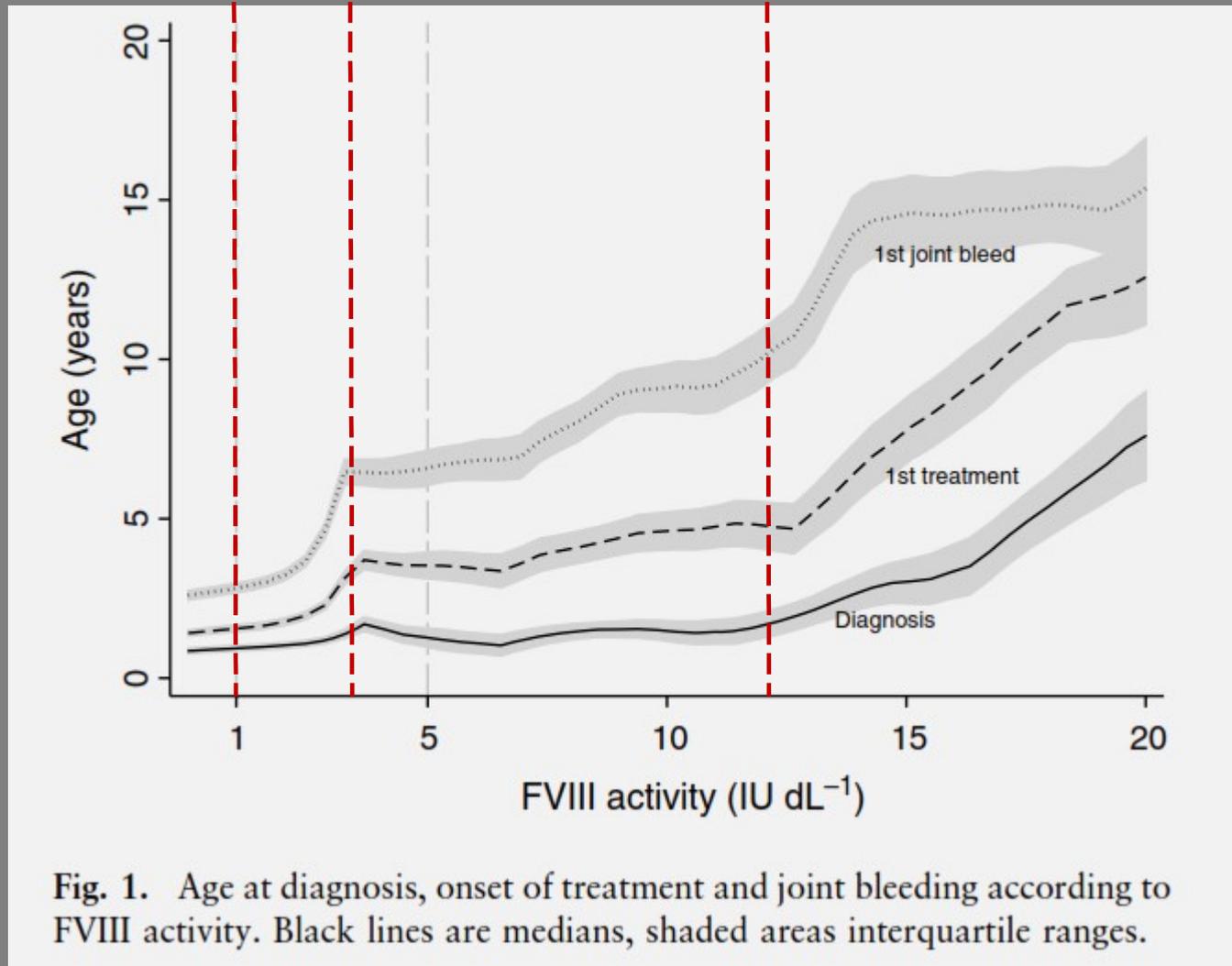
Factor level	Classification
< 0.01 IU/ml (<1% of normal)	severe
0.01 - 0.05 IU/ml (1%-5% of normal)	moderate
> 0.05 - <0.40 IU/ml (>5%-<40 % of normal)	mild

Emorragie spontanee

Emorragie per traumi

Emorragie post chirurgiche

GRAVITA' DI LABORATORIO E GRAVITA' CLINICA



Den UIJL, Haemophilia. 2011

ATTIVITA' RESIDUA DEL FATTORE CARENTE E INCIDENZA ANNUALE DI EMORRAGIE

Il numero di emartri è quasi ridotto a zero in pazienti con attività del FVIII >12%

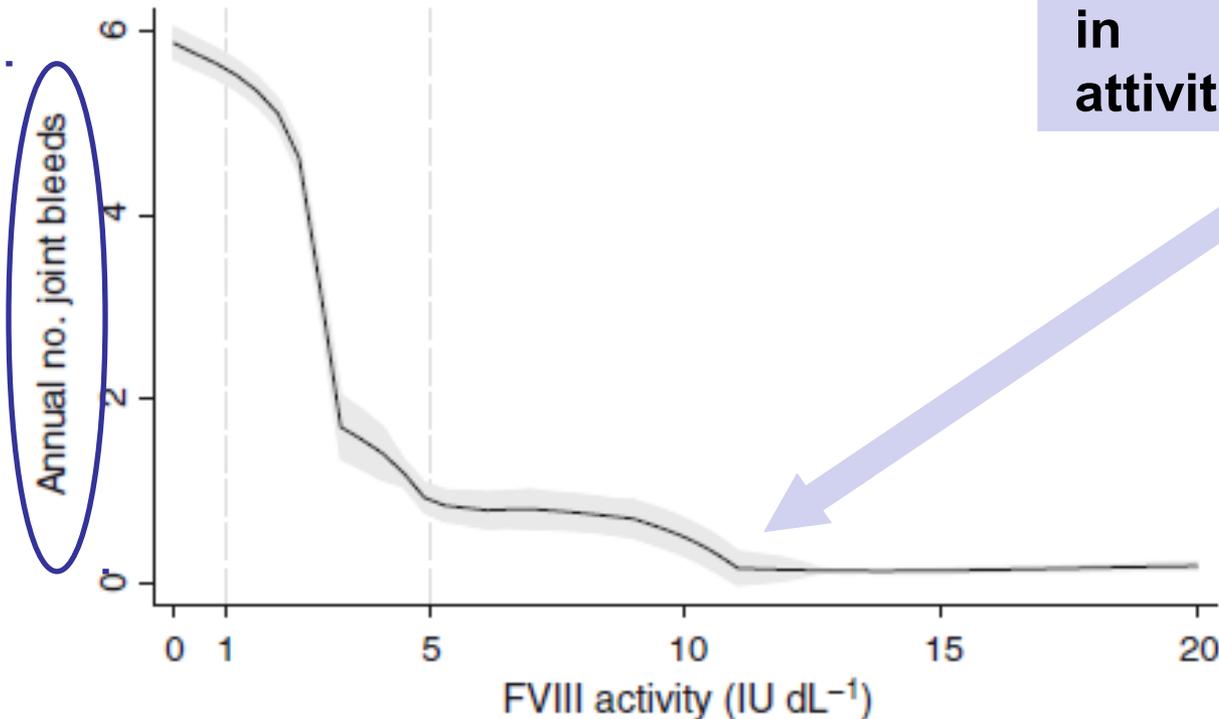
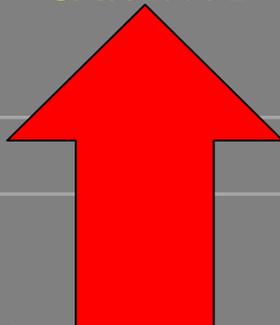


Fig. 2. Annual number of joint bleeds according to FVIII activity. Black lines are medians, shaded areas interquartile ranges.

PATOLOGIA	COAGULOPATIA	PIASTRINOPATIA	PIASTRINOPENIA
DIFETTO EMOSTATICO	DEFICIT COMPLETO O PARZIALE DI UNO O PIU' FATTORI DELLA COAGULAZIONE	DIFETTO DI FUNZIONALITA' PIASTRINICA	PIASTRINE < 100000/mmc
EMOSTASI LOCALE	SCARSAMENTE EFFICACE	GENERALMENTE EFFICACE	GENERALMENTE EFFICACE
PROCEDURA PIU' IMPORTANTE PER RISTABILIRE L'EMOSTASI	INFUSIONE DEL FATTORE CARENTE	EMOSTASI LOCALE DDAVP NOVOSEVEN PIASTRINE	EMOSTASI LOCALE NOVOSEVEN PIASTRINE



- Rischio di importanti sanguinamenti → gravi conseguenze per la sopravvivenza o per la funzione di organi → **TRATTAMENTO URGENTE!** 
- Una emorragia dalle conseguenze potenzialmente gravi o mortali si può verificare sia spontaneamente sia come risultato di un trauma.
- I sintomi iniziali possono essere minimi ma le condizioni cliniche si possono rapidamente deteriorare in assenza di trattamento.
- Il tipo di trauma, la diagnosi sottostante, e la gravità della patologia determineranno il tipo di trattamento.

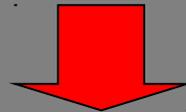
IL TRATTAMENTO TEMPESTIVO



INTERROMPE IL SANGUINAMENTO



**RIDUCE LE COMPLICANZE
A LUNGO TERMINE**



PUO' SALVARE LA VITA



FACTOR FIRST



**TREAT FIRST
AND
INVESTIGATE LATER**

PRINCIPI FONDAMENTALI

Anamnesi accurata sull' evento

Anamnesi personale del paziente emofilico (tipo, entità, inibitore, ultima dose infusa e orario, farmaci attuali, e storia clinica)

Esame obiettivo sulla sede dell'emorragia

Principi generali (1)

- Sanguinamenti minori: terapia sostitutiva per **1-2 giorni**. Non richiesto monitoraggio
- Sanguinamenti più significativi: terapia sostitutiva **prolungata**. Monitoraggio del trough level

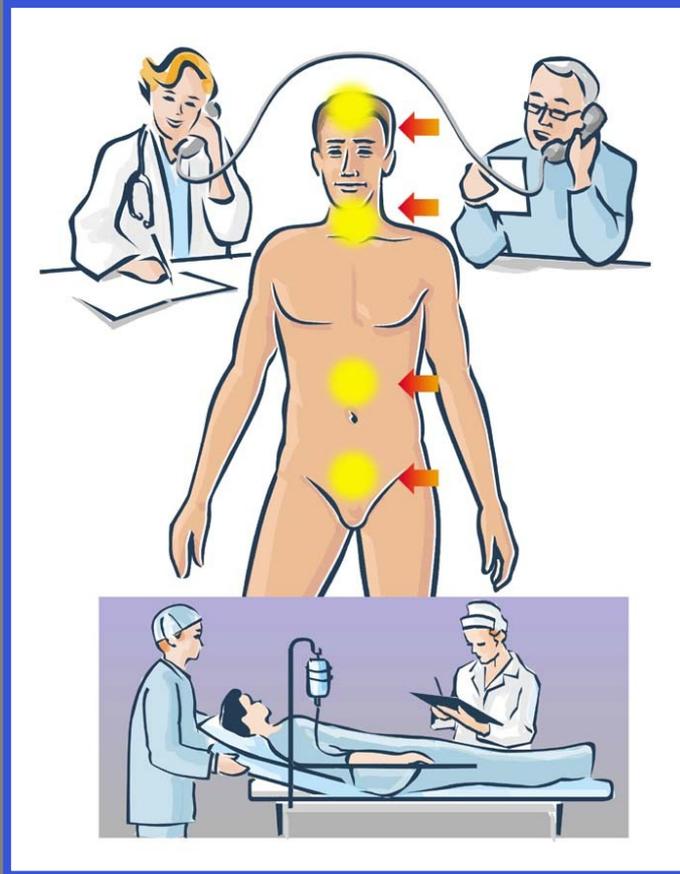
Principi generali (2)

- 1 UI/Kg di FVIII aumenta il livello plasmatico di FVIII:C del 2%
- 1UI/kg di FIX di concentrato pd aumenta il livello del FIX:C del 1%
- 1 UI/Kg di concentrato ricombinante aumenta il livello del FIX:C del 0.8%

Principi generali (3)

- La frequenza delle infusioni:
 - situazione clinica
 - emivita concentrato
- **FIX**: 12-24h
- **FVIII**: 8-12h

5 major sites of bleeding



- Sanguinamenti intracranici o del midollo spinale
- Sanguinamenti della regione del collo
- Sanguinamenti intra-addominali
- Sindrome compartimentale degli arti (avambraccio, braccio, polpaccio, coscia)
- Sanguinamenti regione oculare

EMORRAGIE DEL SNC (INTRACRANICHE E SPINALI)

- Il più grave evento emorragico per il soggetto emofilico (20-50 volte + frequente rispetto ai non coagulopatici).
- Prevalentemente post traumatico.
- Rare forme spontanee (malformazioni anatomiche, o antecedenti emorragie SNC).

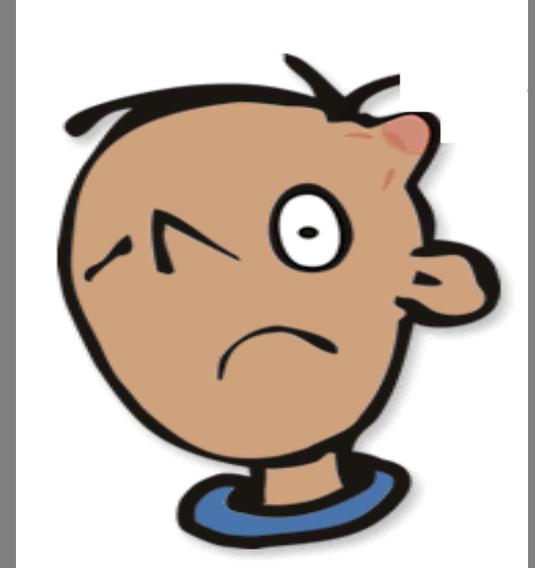
Fattori di rischio

- Inibitore
- Età < 5 anni o > 51
- Ipertensione arteriosa
- Infezione HIV
- *Tutti i fenotipi interessati (lievi rischio < 50% dei gravi).*

EMORRAGIE INTRACRANICHE

SINTOMI “D’ALLARME”:

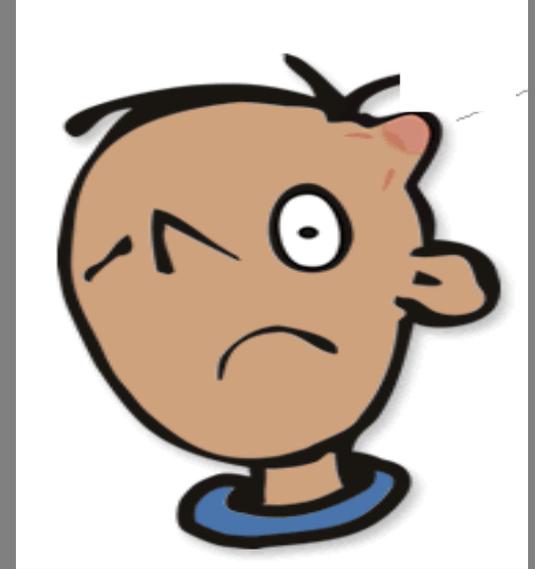
- Cefalea
- Diplopia o visione offuscata
- Sonnolenza
- Confusione mentale
- Irritabilità
- Vertigini
- Nausea e vomito
- Convulsioni, anche settimane dopo un trauma lieve (comparsa di sintomi spesso tardiva).



EMORRAGIE INTRACRANICHE

SINTOMI “D’ALLARME”:

- Cefalea
- Diplopia o visione offuscata
- Sonnolenza
- Confusione mentale
- Irritabilità
- Vertigini
- Nausea e vomito
- Convulsioni, anche settimane dopo un trauma lieve (comparsa di sintomi spesso tardiva).



**LA MANCANZA DI SINTOMI E UN ESAME NEUROLOGICO
NEGATIVO **NON ESCLUDONO** LA PRESENZA DI
EMORRAGIA CEREBRALE !**

EMORRAGIE INTRACRANICHE

ANCHE SOLO NEL SOSPETTO



**Infondere immediatamente il concentrato
per aumentare il livello del fattore carente**

**ANCHE PRIMA DI AVERE DOCUMENTATO IL
SANGUINAMENTO CON ESAMI STRUMENTALI**

EMORRAGIE DELLA REGIONE DEL COLLO

CAUSE:

- trauma acuto al collo,
- emorragia retrofaringea DOPO chirurgia odontoiatrica
- ematoma facciale
- tentativi impropri di venipuntura della giugulare

POSSIBILE COMPRESSIONE DELLE VIE AEREE

Intervallo variabile, anche di ore

Tracheostomia!



EMORRAGIE DELLA REGIONE DEL COLLO



EMORRAGIE MUSCOLARI

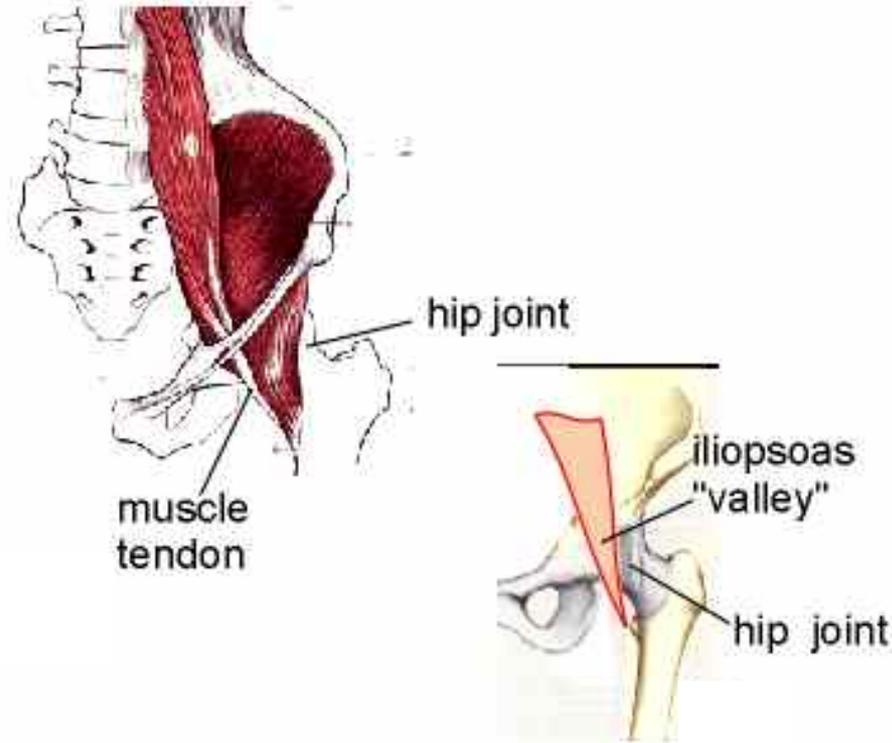
Il 2° tipo più frequente di emorragia dopo l'emartro.

Più del 10% delle complicanze emorragiche nell'emofilico si verificano nei muscoli.

L'emorragia del muscolo ILEOPSOAS è una nota e grave complicanza dell'emofilico poco diagnosticata!



EMERGENZE: EMATOMA DEL MUSCOLO ILEOPSOAS



Iliopsoas muscle flexes
the hip joint

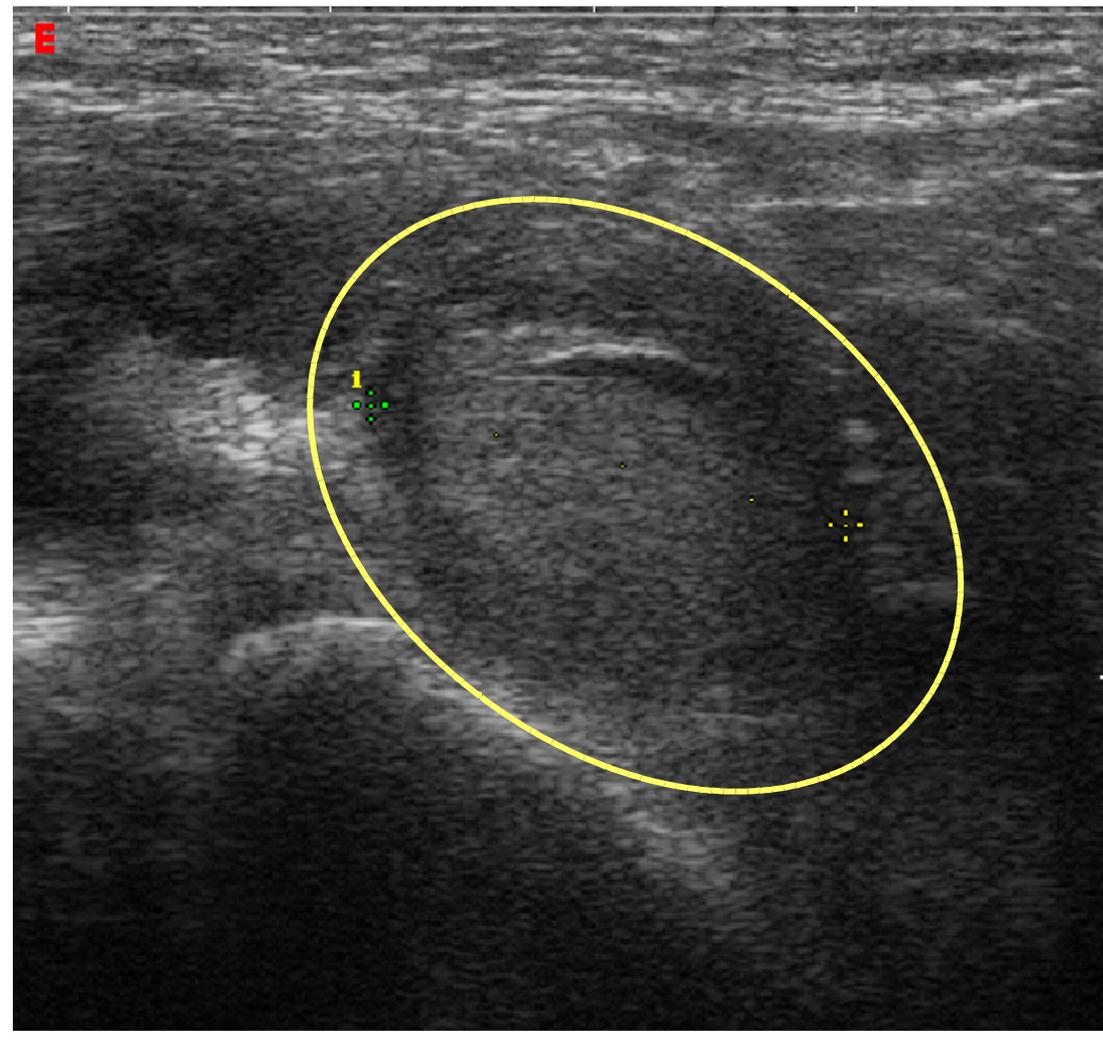
EMERGENZE: EMATOMA DEL MUSCOLO ILEOPSOAS



- *Dolore quadranti inferiori dell'addome e inguine*
- *Flessione antalgica della coscia sull'addome dal lato colpito*
- *Importante limitazione funzionale*
- *Emorragia retroperitoneale anemia- shock*
- *Possibile paralisi del nervo femorale: riduzione o perdita sensibilità superficie anteriore della coscia e/o assenza di estensione spontanea della coscia!*
- *Scoliosi*
- *Paralisi del quadricipite*
- *Ipertensione*
- *Pseudotumor*
- Diagnosi: ecografia, TAC
- **Trattamento precoce, anche nel dubbio**

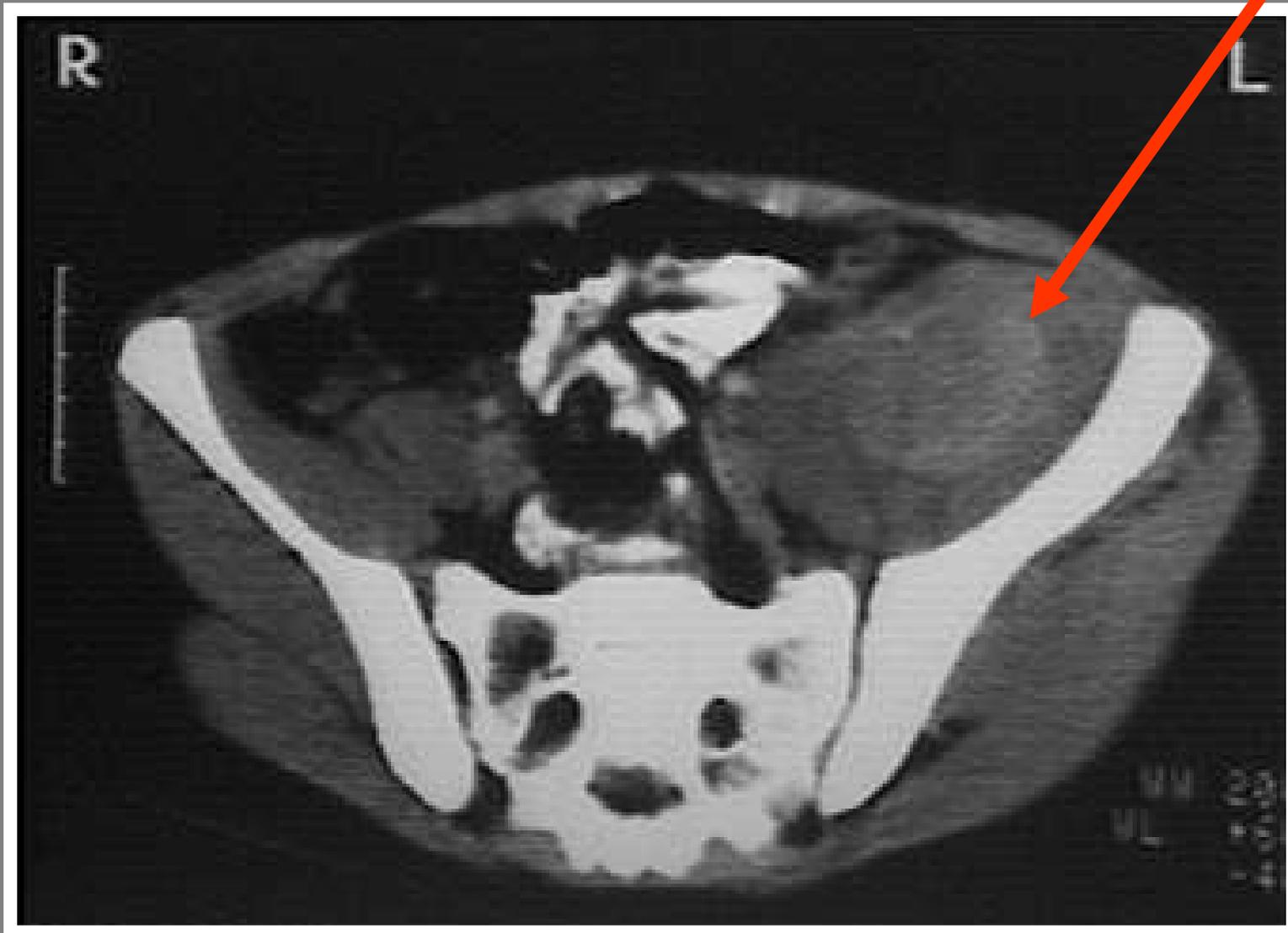


EMERGENZE: EMATOMA DEL MUSCOLO ILEOPSOAS



Nel contesto del muscolo ileo-psoas di DX si apprezza una formazione ovoidale iperecogena con orletto anecogeno anteriore, di circa cm 2,6 X 1,8 X 1,6, compatibile con ematoma muscolare.

EMERGENZE: EMATOMA DEL MUSCOLO ILEOPSOAS



EMORRAGIE GASTRO-INTESTINALI

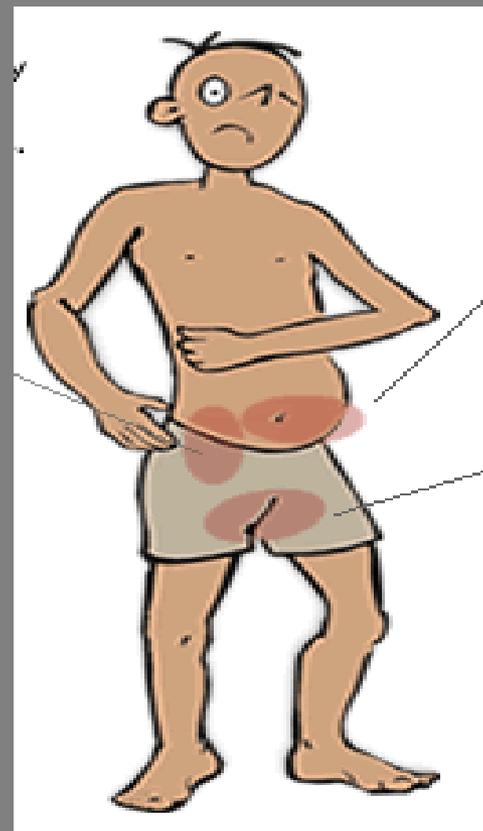
- **Secondarie:**

- Traumi
- Farmaci
- Tosse
- Varici

- **Spontanee**

- Infiammazioni
- Ulcere
- Angiodisplasie

- Sanguinamenti occulti precedenti



ROTTURA DI ORGANI O EMATOMA CAPSULARE DI UN ORGANO VISCERALE

- Rottura o lacerazione:
- Splenica/Epatica
 - Capsula renale
 - Ematoma parete intestinale
 - Appendice
 - Pseudotumor pelvico o addominale (ILEOPSOAS!).

- Possibili cause:
- Trauma addominale
 - Vomito, accessi di tosse
 - Sanguinamento e distensione di un viscere che determina rottura senza anamnesi di trauma.



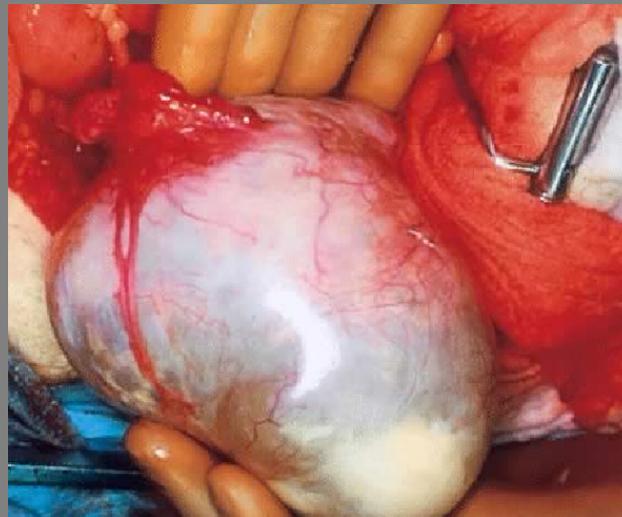
Brusca anemizzazione



Shock

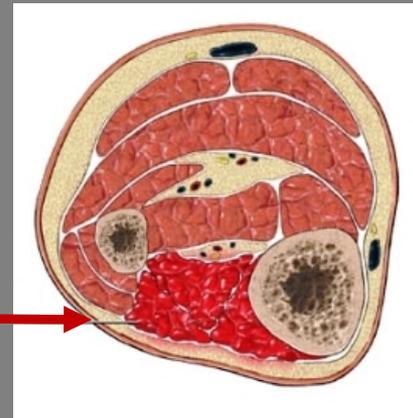
ROTTURA DI ORGANI O EMATOMA CAPSULARE DI UN ORGANO VISCERALE

- Il dolore addominale può essere l'unico sintomo che indica la presenza di una emorragia.
- Il mancato riconoscimento di un ematoma in espansione e l'assenza di immediato trattamento può comportare la rottura dell'ematoma.



EVENTI EMORRAGICI MAGGIORI: SINDROME COMPARTIMENTALE

Complicanza di emorragie nella guaina muscolare da traumi o a seguito di manovre invasive
Anche 6 gg dal trauma, di solito 12h-3gg



- Trauma radicolare
- Incannulazione di arterie
- Rottura di grandi vene durante tentativi di venipuntura (**neonati o bambini**).



- Tumefazione che comporta perdita di polso ed estremità fredde
- Parestesia e paresi da compressione nervosa
- Ileopsoas, quadricipite, gastrocnemio, superficie flessoria avambraccio



Compressione di radici nervose e vasi che innervano/irrorano le estremità



Funzionalità degli arti compromessa

EVENTI EMORRAGICI MAGGIORI: SINDROME COMPARTIMENTALE E COMPRESSIONE DI NERVI



Importante riconoscere precocemente la tumefazione di una estremità per eseguire il trattamento, prima che sia compromessa la funzione del fascio neurovascolare.

Fasciotomia!.

VENIPUNTURE IN BAMBINI CON INIBITORE!!!

EMORRAGIE OCULARI

- Spontanee, post-trauma
- Glaucoma, cataratta, retiniti
- Sintomi: diplopia, fotofobia, visione offuscata, lacrimazione, prurito, secrezione

ALTRE EMORRAGIE....

Ematuria macroscopica

- La terapia sostitutiva può non essere necessaria
- Considerare Eco-reni e esame urine/urinocoltura
- Evitare Tranex
- Mantenere buona idratazione
- Livello desiderato: 40-60% fino a cessazione emorragia (3-5 giorni)

Come identificare il paziente emofilico ?

	Centro Emofilia Istituto Giannina Gaslini Genova Tel.: 010/56362286 Fax: 010/56362421	
Emergenza: 335/8745431 oppure 335/8745432		
Cognome: _____	Nome: _____	
Nata/o il: _____	Gruppo: _____	RH: _____
Diagnosi: _____	Tipo/ livello: _____	
Inibitore: SI <input type="checkbox"/> UB: _____	Allergie: _____	
Prodotto raccomandato: _____		
Prodotto alternativo: _____		
Medico: DR. A.C. MOLINARI	Firma _____	
Familiare x emergenza: _____	Data: 15/09/2016	

Istituto Giannina Gaslini Genova		
	Centro Regionale di Riferimento per le Malattie Emorragiche Congenite	
ATTENZIONE: EMOFILICO!		
RISCHIO DI EMORRAGIE!		
ATTENTION: HAEMOPHILIAC		
RISK OF BLEEDING		
A.R.L.A.F.E. - Onlus		
	www.arlafeliguria.it	
<small>~7111241.bmp Tipo: File BMP Dimensioni: 1,29 MB Formato: 815 x 553 pixel</small>		577

Centro Emofilia va sempre contattato, soprattutto se

- 1) storia di emofilia con inibitore
- 2) se il paziente non sa riferire la sua diagnosi
- 3) non si conosce il tipo di concentrato utilizzato dal paziente
- 4) per indicazioni terapeutiche dopo la prima infusione

Interventi chirurgici e manovre invasive

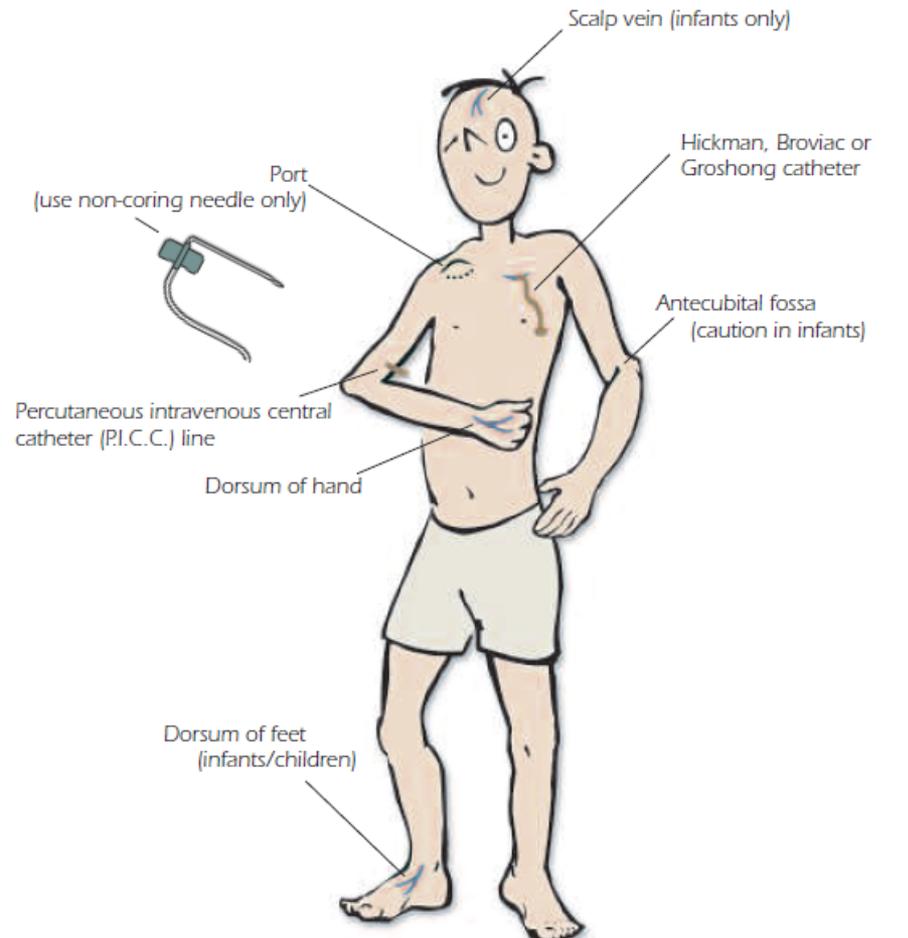
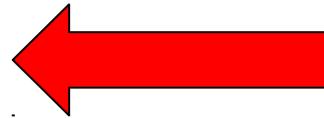
- Consultare il Centro Emofilia
- Somministrare terapia 15-30 minuti prima della manovra o chirurgia
- Evitare anestesia spinale
- Disponibilità in ospedale per 48 ore di terapia

ACCESSO VENOSO

Do not use the affected or injured limb for venous access.

No jugular or femoral sticks except in life-saving situations.

Use 25g or 23g "winged" needles. After the needlestick, apply pressure and bandage.





TAKE HOME MESSAGES

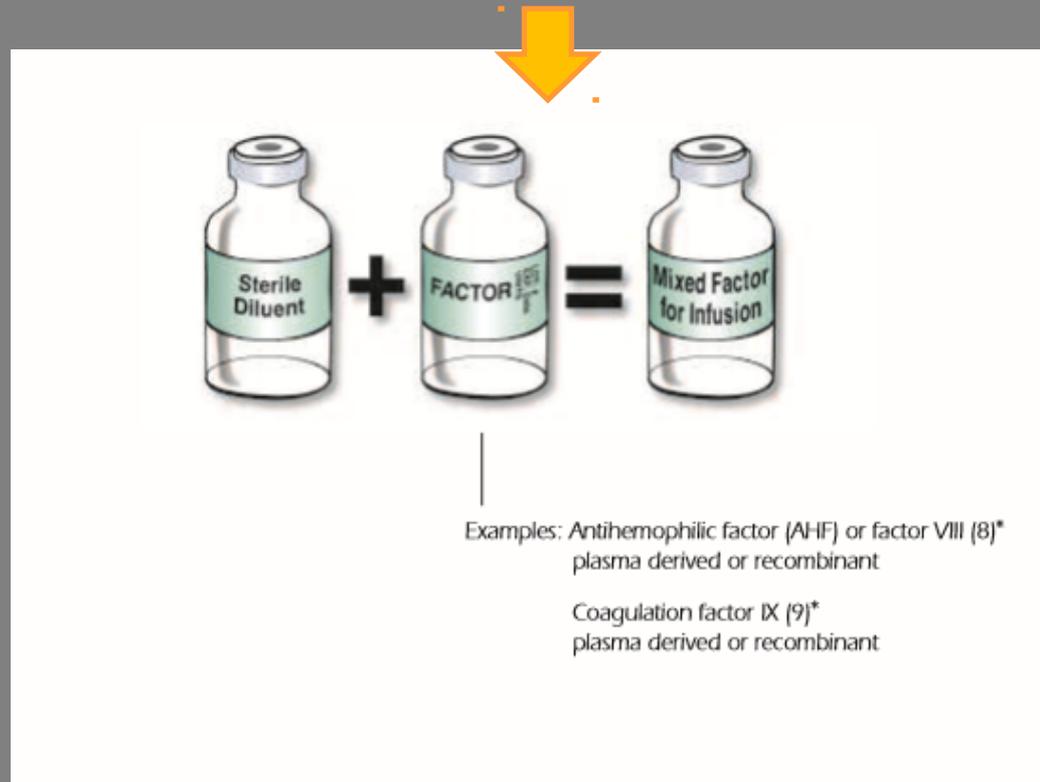
- Il soggetto coagulopatico può presentare emorragie gravi spontaneamente o a seguito di traumi minimi.
- Le emorragie possono svilupparsi in sedi inusuali anche dopo giorni dall'evento.
- Il trattamento col fattore carente deve precedere ogni altra procedura.
- Dopo la gestione in acuzie il paziente coagulopatico necessita di un follow up adeguato.
- Contattare sempre il Centro Emofilia

DOSAGGI DEI CONCENTRATI

	Emofilia A (FVIII)		Emofilia B (FIX)		Malattia di Willebrand (FVW)
Tipo di emorragia	lieve	moderata a- grave	lieve	moderata - grave	
Livello da ottenere (%)	40	60	40	60	50
Dose (IU/Kg)	20	30	40*-50^	60*-70^	25
Intervallo tra le infusioni	24 ore	12-24 ore	24 ore	12-24 ore	12-24 ore

*FIX plasma derivato ^FIX Ricombinante

Preparazione del Concentrato



DOSAGGI DEI CONCENTRATI

Emorragie intracraniche

	Emofilia A	Emofilia B	Willebrand (RCo)
Livello desiderato	100 %	100%	100%
Dose iniziale	50 IU/Kg	100* -120^ IU/Kg	50 IU/Kg
Intervallo tra le infusioni	8-12 ore	18-24 ore	12 ore
Durata giorni	1-7	1-7	1-7
	<i>*FIX plasma derivato</i>	<i>^FIX Ricombinante</i>	

DOSAGGI DEI CONCENTRATI

		Emofilia A	Emofilia B	Willebrand (RCo)
Livello desiderato (%)	Emorragie oculari:	80-100	80	100
	Ematoma del muscolo ileo-psoas	80-100	80	100
	Emorragia della regione del collo	80-100	80	100
	Emorragie gastrointestinali:	80	80	80
Dose iniziale (UI/kg)	Emorragie oculari: Ematoma del muscolo ileo-psoas Emorragia della regione del collo Emorragie gastrointestinali	40-50	80* -90^	50
Giorni di trattamento	Emorragie oculari:	1-3	1-3	1-3
	Ematoma del muscolo ileo-psoas	1-14	1-14	1-14
	Emorragia della regione del collo	1-7	1-7	1-7
	Emorragie gastrointestinali:	1-3	1-3	1-3
Frequenza infusioni		ogni 12 ore	ogni 18-24 ore	ogni 12-24 ore

*FIX plasma derivato ^FIX Ricombinante

TRATTAMENTO DELLE EMORRAGIE NEI PAZIENTI CON INIBITORE: LOW - RESPONDERS

Alte dosi di fattore VIII:

Dose iniziale = Dose neutralizzante
+ Dose incrementante

Dose neutralizzante = BU x 40x Kg

Dose incrementante = 20 – 50 UI / Kg

TRATTAMENTO DELLE EMORRAGIE NEI PAZIENTI CON INIBITORE: **HIGH - RESPONDERS**

PRODOTTO	DOSE/Kg	INFUSIONI	INTERVALLO
rFVIIa	90-120 μ g	1 - 4	3 +/- 1 ore
	270 μ g	1 - 2	
aPCC*	50-100 UI	1-2	6-8 ore

*Max. 200 U/Kg/giorno

TRATTAMENTO DELLE EMORRAGIE NEI PAZIENTI CON INIBITORE: HIGH – RESPONDERS CON INIBITORE A BASSO TITOLO

In caso di gravi emorragie (*a rischio di vita o che compromettano in maniera grave il sistema muscolo-scheletrico*) o interventi chirurgici importanti ed improcrastinabili, si può sfruttare il basso titolo ed utilizzare la formula dei low responders (anche se ciò indurrà risposta anamnestica in 5-6 gg).

TRATTAMENTO DELLE EMORRAGIE NEI PAZIENTI CON EMOFILIA B E INIBITORE

- reazioni anafilattoidi descritte dopo esposizione al Fattore IX in Emofilici B con inibitore (IG fissanti il complemento).
- sconsigliato l'uso di prodotti contenenti il Fattore IX.

Trattamento raccomandato:

Infusione di rFVIIa alla dose di 90-120 μ /Kg ogni 3-4 h x 3-4 volte.

Altri presidi terapeutici

DDAVP (desmopressina)

Emofilia A lieve e Malattia di Willebrand

- Dosaggio: 0,3 mcg/Kg sottocute (Emosint fiala da 4 e 20 mcg)

Acido Tranexamico (Ugurol o Tranex)

- Dosaggio: 25 mg/Kg/dose per os o
10 mg/Kg/dose per ev (ogni 8-12h)

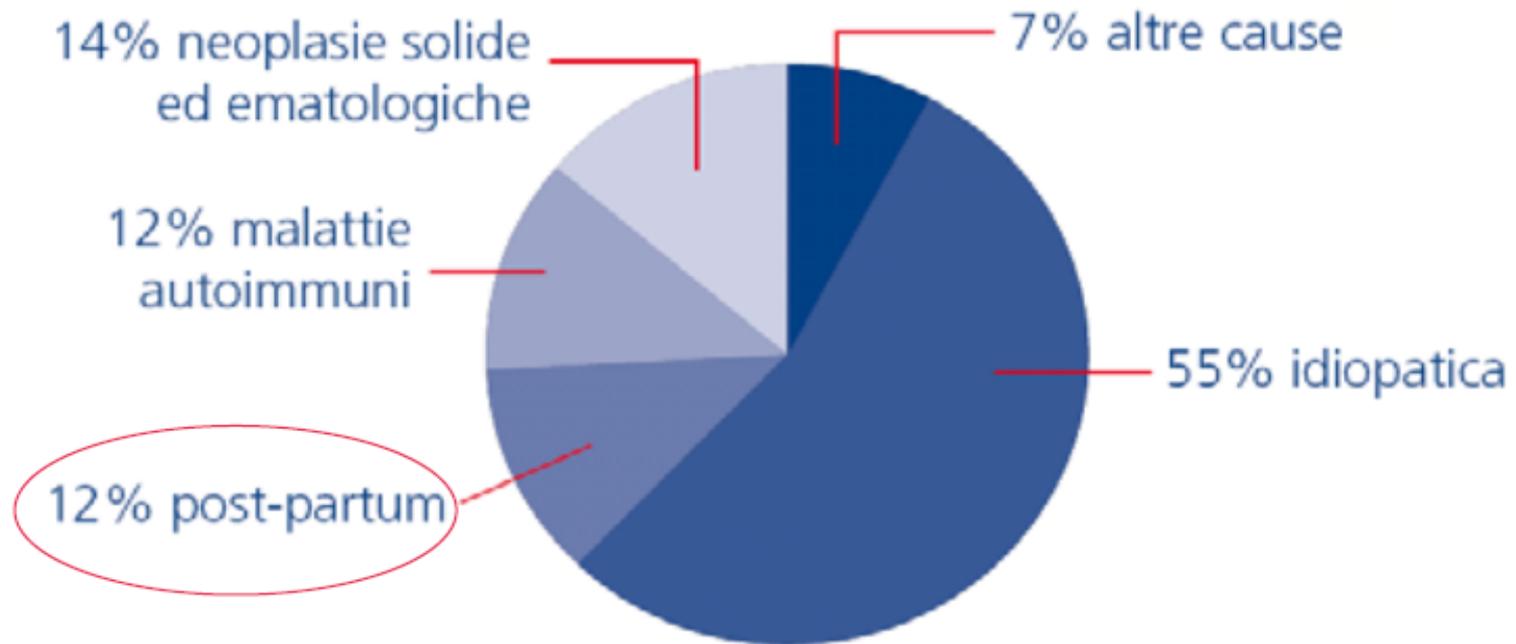
Emofilia Acquisita

- Disordine emorragico autoimmune spontaneo caratterizzato da:
 - Sviluppo di auto-anticorpi diretti contro i fattori della coagulazione (FVIII e il FIX)
 - IgG (raramente IgA e IgM)
- Sanguinamenti severi, spesso fatali in PAZIENTI CON STORIA FAMILIARE NEGATIVA PER PATOLOGIE EMORRAGICHE ⁽¹⁾
- Incidenza: 0.2-1.0 casi per milione di abitanti all'anno
- Complicanze emorragiche possono essere molto severe
- Mortalità può raggiungere il 20% ⁽²⁾

1. Acquired Hemophilia, Nordic Guidelines for diagnosis and treatment versione,2007

2. Green D, Thromb Haemost 1981

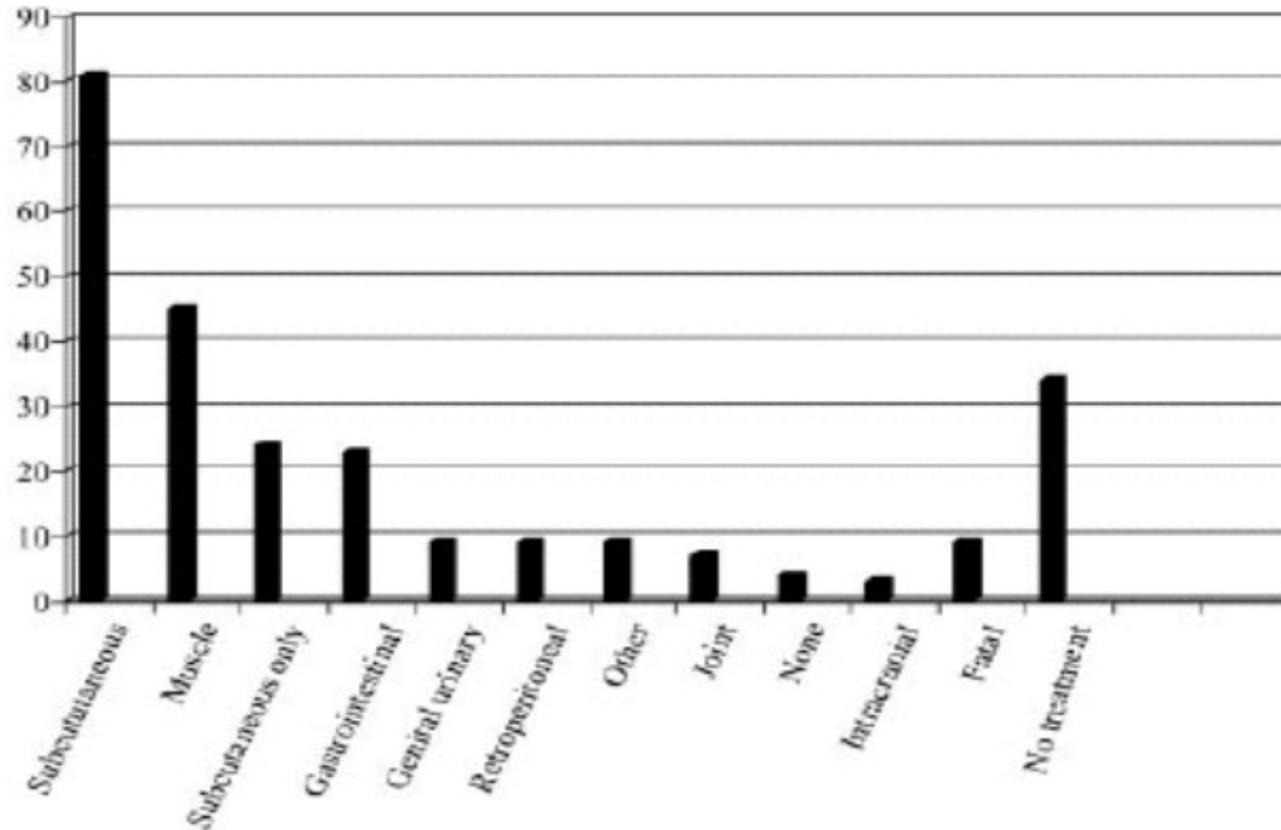
Epidemiologia



Nota: le percentuali variano leggermente a seconda dei lavori clinici considerati

Collins PW et al. Blood 2007;109(5):1870-7.
M. Franchini Hematology, April 2006; 11(2): 119-125
M. Franchini et al. American Journal of Hematology 80:55-63 (2005)

Site of bleedings



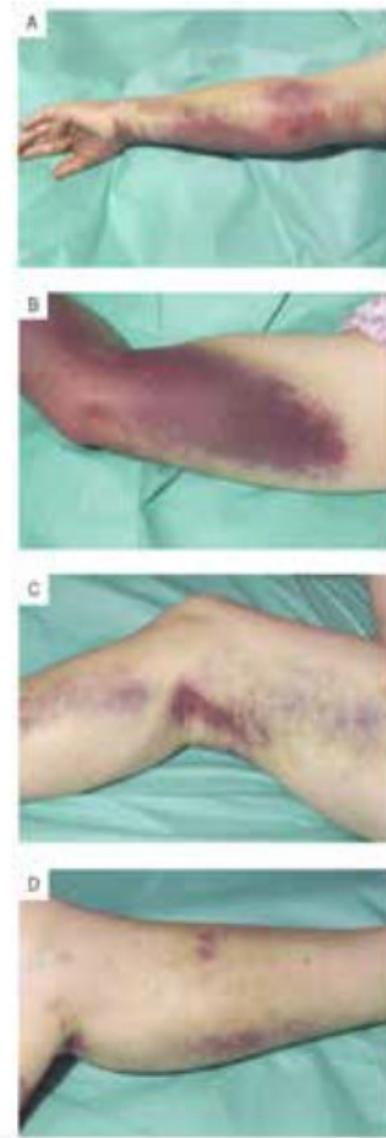
Collins P. Blood, 2007;109:1870

Extensive subcutaneous ecchymoses of the limbs, thorax and abdomen



Emofilia acquisita diagnosi

- ✓ Sospetto clinico: ecchimosi diffuse, ematomi muscolari, emorragie tessuti molli, emorragie interne, emorragia dopo il parto ecc... in paziente senza anamnesi personale o familiare di patologie emorragiche più:
 - Allungamento dell' aPTT non corretto dal "mixing test" (incubazione del plasma del paziente con un volume equivalente di plasma normale),
 - riduzione dei livelli di FVIII,
 - presenza degli inibitori contro il FVIII
- ✓ La gravità e la frequenza degli episodi emorragici non sono correlati ai livelli di FVIII o al titolo di inibitore
- ✓ La diagnosi precoce (clinica e di laboratorio) è fondamentale per iniziare appena possibile il trattamento appropriato



Terapia :

- agenti by passanti
- trattamento della malattia di base, immunosoppressione

By passanti	Tipo	Dosaggio
Feiba (Baxter)*	Complesso Protrombinico Attivato (Plasmaderivato)	75-80 UI/kg ogni 8-12 ore
Novoseven (Novonordisk)	FVII Attivato (Ricombinante)	90 mcg/kg ogni 2-3 ore,

* Possibile utilizzo in profilassi 3 volte la settimana al dosaggio da 75 a 100 unità/kg adattato in funzione della tendenza al sanguinamento del paziente.

Terapia Immunosoppressiva

Cortisone, Ciclofosfamide, Immunoglobuline, Rituximab, ecc

TABLE 2 Options for first-line hemostatic agents in AHA

Agent	Recommended dose	Comments
Replacement therapy		
Recombinant porcine FVIII (rpFVIII)	<p><i>If no anti-porcine FVIII inhibitor^a:</i> 50–100 U/kg initially then monitor every 2–3 h with FVIII activity and redose as needed</p> <p><i>If detectable anti-porcine FVIII inhibitor^a:</i> 200 U/kg initially for severe bleeding 50–100 U/kg for less severe bleeding Monitor and redose as above</p>	<p>ADVANTAGE Can be monitored with one stage FVIII clotting assay Replaces missing component Proven efficacy</p> <p>DISADVANTAGE Less effective in case of cross-reactive anti-porcine antibody May develop anti-porcine FVIII antibody during therapy = needs close monitoring</p> <p>CONSIDER First LINE Where drug readily available No underlying rpFVIII inhibitor FVIII activity measurement readily available Life-threatening/limb-threatening bleeding</p>
Bypassing Therapy		
Activated prothrombin complex concentrate (aPCC)	50–100 U/kg every 8–12 h Do not exceed 200 U/kg/d	<p>ADVANTAGE Proven efficacy for clinical bleeding</p> <p>DISADVANTAGE No laboratory to monitor underdosing or overdosing Potential arterial or venous thrombotic risk</p> <p>CONSIDER First LINE Where drug readily available If underlying high titer rpFVIII inhibitor (>10 BU) FVIII activity measurement not readily available Non-life-threatening/limb-threatening bleeding</p>
Recombinant FVII activated (rFVIIa)	70–90 mcg/kg every 2–3 h until hemostasis achieved, then prolong dosing interval	<p>ADVANTAGE Proven efficacy for clinical bleeding</p> <p>DISADVANTAGE No laboratory to monitor underdosing or overdosing Short half-life (2 h) Potential arterial or venous thrombotic risk</p> <p>CONSIDER First LINE Where drug readily available If underlying high titer rpFVIII inhibitor (>10 BU) FVIII activity measurement not readily available Non-life-threatening/limb-threatening bleeding</p>

Haemophilia



Haemophilia (2012), 18, e126–e131

DOI: 10.1111/j.1365-2516.2011.02721.x

ORIGINAL ARTICLE *Clinical haemophilia*

Emergency and out of hours care of patients with inherited bleeding disorders

H. FOWLER,* R. LACEY,* J. KEANEY,† C. KAY-JONES,† V. MARTLEW† and J. THACHIL†

**School of Medicine, University of Liverpool, Liverpool; and †Roald Dahl Haemostasis and Thrombosis Centre, Royal Liverpool University Hospital, Liverpool, UK*

ORIGINAL ARTICLE

RHC

ABSTRACT

Introduction: The objectives of this study were to (a) evaluate the emergency department management of pediatric patients with bleeding disorders, specifically regarding time intervals from triage to administration of replacement therapy, and (b) to review resultant patient outcomes.

Methods: A retrospective review was performed of charts from June 1996 to June 1998 for all patients with known bleeding disorders

Pediatric Patients With Bleeding Dyscrasias: What is the Cause of Delays in Initiating Replacement Therapy?



Ghazala Q. Sharieff, MD, Douglas R. Trocinski, MD,
& Kay Thompson, RN

Sharieff J.Pediatr.Health Care 2001

“An underlying assumption exists that once a patient with a known bleeding diathesis presents with an injury, replacement therapy should be administered rapidly to avoid potential advancement of bleeding and resultant increased morbidity.”

“To properly care for patients with bleeding disorders, triage personnel must be aware that although these patients’ initial complaints may be benign, their conditions can deteriorate suddenly without rapid initiation of treatment.”

TABLE Time intervals to replacement therapy

Intervals	Mean (min)	Range (min)	SD
Triage to placement in a room	34.3	0-105	±32.6
Placement in a room to placement of an order for therapy	26.7	0-103	±27.4
Placement of an order for therapy to therapy administration	34.2	0-60	±15.9
Total time: Triage to therapy administration	103	7-175	±38.8

RACCOMANDAZIONI

Haemophilia (2008), 14, 361–374

DOI: 10.1111/j.1365-2516.2007.01625.x

SPECIAL ARTICLE

European Association for Haemophilia and associated disorders (EHAD)

European principles of haemophilia care

B. T. COLVIN,* J. ASTERMARK,† K. FISCHER,‡ A. GRINGERI,§ R. LASSILA,¶
W. SCHRAMM,* * A. THOMAS†† and J. INGERSLEV‡‡ FOR THE INTER DISCIPLINARY
WORKING GROUP

Contents

Section 1: European principles of haemophilia care

Section 2: European principles of haemophilia care
– detail & references

Section 3: Compendium of haemophilia care
guidelines

Section 4: Authorship

Colvin et al. European principles of haemophilia care. Haemophilia 2008

RACCOMANDAZIONI

Specialist Services and Emergency Care

Haemophilia care requires the co-ordination of a number of services to make sure that the particular needs of those with haemophilia are met. In critical situations, people with haemophilia need immediate access to treatment as well as to skilled care through Accident & Emergency departments and to the range of specialists required to ensure their safety.

Emergency care

It is dangerous for people with haemophilia to wait in Accident & Emergency departments where many sick patients compete for resources.

A **special medical card** or other portable record should be issued to patients or parents to facilitate the management of this policy.

In the future **electronic alerts** will serve best to:

- recognize the medical urgency of replacement therapy in haemophilia before other measures are taken;
- identify the appropriate individual replacement therapy and dose;
- list other medical conditions affecting treatment, i.e. HIV/AIDS and hepatitis C and - provide advice on the importance of immediate consultation with a CCC.



NATIONAL HEMOPHILIA FOUNDATION

for all bleeding disorders

MASAC Document #252

Replaces Doc #175

**GUIDELINES FOR EMERGENCY DEPARTMENT MANAGEMENT OF
INDIVIDUALS WITH HEMOPHILIA AND OTHER BLEEDING DISORDERS**

The document was approved by the Medical and Scientific Advisory Council (MASAC) of the National Hemophilia Foundation (NHF) on August 26, 2017, and adopted by the NHF Board of Directors on September 17, 2017.

**IL TRIAGE DEVE ESSERE URGENTE
ED
IL TRATTAMENTO TEMPESTIVO**

Triage should be urgent because delays in administering factor concentrate treatment significantly affect morbidity and mortality in individuals with hemophilia.

Remember... FactorFirst

PROMPT INFUSION will halt bleeding, minimize long-term complications and can save life. If bleeding persists, follow the guidelines for life or limb-threatening bleeds and call the:

Hemophilia Treatment Centre

Physician: _____

Nurse: _____

Day Phone: _____

Night Phone: _____

Delay in the restoration of hemostasis to the patient with hemophilia or von Willebrand disease may be life or limb-threatening.

• PROMPT TRIAGE AND ASSESSMENT.

- Determine the severity of the bleed.
- Recognize that bleeding in the head, spine, abdomen or pelvis may initially be occult and potentially life-threatening.
- **TREAT FIRST AND INVESTIGATE LATER – “FACTOR FIRST”.**
- Avoid invasive procedures such as arterial punctures unless the patient has factor replacement.
- **NO IM injections and NO ASA.**
- The patient or guardian may be your most important resource, so do ask about specific treatment protocols.
- Contact the patient’s Hemophilia Treatment Centre where a hematologist is always on call.
- Provide clear discharge instructions and arrange a follow-up plan or admit to hospital if necessary.

Patient Information:

Name: _____

Date of Birth: _____

Diagnosis: _____

Severity: _____ Level: _____

Response to desmopressin (DDAVP): no yes to _____ %

Inhibitors: no yes

Other Medical Information: _____

Date of Recommendation: ____ / ____ / ____

Signature of Physician _____

Recommended Treatment:

Product and Dose/kg for Life or Limb-threatening Bleeds:

Product and Dose/kg for Moderate/Minor Bleeds:

Use Universal Precautions

LIFE OR LIMB-THREATENING BLEEDS

- Head (intracranial) and neck
- Chest, abdomen, pelvis, spine
- Iliopsoas muscle and hip
- Massive vaginal hemorrhage
- Extremity muscle compartments
- Fractures or dislocations
- Any deep laceration
- Any uncontrolled bleeding

MODERATE/MINOR BLEEDS

- Nose (epistaxis)
- Mouth (including gums)
- Joints (hemarthroses)
- Menorrhagia
- Abrasions and superficial lacerations

TREATMENT FOR LIFE OR LIMB-THREATENING BLEEDS

PATIENT MUST RECEIVE PRODUCT URGENTLY

Hemophilia A: (all severities)
Recombinant factor VIII concentrate 40-50 units/kg

Hemophilia B: (all severities)
Recombinant factor IX concentrate 100-120 units/kg >15 yrs
Recombinant factor IX concentrate 135-160 units/kg <15 yrs
The dosage for recombinant factor IX is substantially higher because of its lower recovery, particularly in children.

Von Willebrand Disease:
A VV factor concentrate containing factor VIII such as Humate-P 60-80 Ristocetin cofactor units/kg

It is critical to raise the factor level to 80-100% urgently for all life or limb-threatening bleeds.

TREATMENT FOR MODERATE/MINOR BLEEDS

PATIENT MUST RECEIVE PRODUCT WITHIN 30 MINUTES WHENEVER POSSIBLE

Hemophilia A: (severe/moderate)
Recombinant factor VIII concentrate 20-30 units/kg

Hemophilia A: (mild)
Desmopressin (Octostim/DDAVP) 0.3 mcg/kg (max. 20 mcg) –SC/IV

Hemophilia B: (severe/moderate/mild)
Recombinant factor IX concentrate 35-50 units/kg >15 yrs
Recombinant factor IX concentrate 50-70 units/kg <15 yrs
The dosage for recombinant factor IX is substantially higher because of its lower recovery, particularly in children.

Von Willebrand Disease:
Type 1 and Type 2A or 2B known to have used desmopressin safely and effectively – (Octostim/DDAVP) 0.3 mcg/kg (max. 20 mcg) –SC/IV

For patients not responding to desmopressin (such as Type 3 or Type 2B) use a VV factor concentrate containing factor VIII such as Humate-P 60-80 Ristocetin cofactor units/kg

For mucosal bleeds in all above add:
Tranexamic Acid (Cyklokapron) 25 mg/kg po tid 1-7 days (contraindicated if hematuria)

Dosages are patient specific – these are general guidelines only. Round doses up to the nearest vial. If the products listed are not available, please call the nearest Canadian Blood Services or Héma-Québec Centre.

GUIDELINES FOR EMERGENCY MANAGEMENT OF HEMOPHILIA AND VON WILLEBRAND DISEASE

FactorFirst



Canadian Hemophilia Society
Help Stop the Bleeding



Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada

www.hemophilia.ca/emergency

Em* m SIMEU *Journal*

Organo ufficiale della Società Italiana di Medicina d'Emergenza-Urgenza

novem



In questo numero

- 2 Introduzione
- 2 Tema clinico: le Malattie Emorragiche Congenite
- 8 Casi clinici
- 11 Contributi originali

The cover of the 'SAFE FACTOR' journal issue features a red background with a white box containing the title 'SAFE FACTOR' and a graphic of two figures. Logos for FedEmo and the Italian Society of Emergency Medicine (SIMEU) are visible at the top. The text 'La gestione dell'urgenza nei pazienti emofilici' is prominently displayed.

The cover of the 'Safe Factor' journal issue has a red background with white text. The title 'Safe Factor' is at the top. Below it, the subtitle reads 'La gestione dell'urgenza nei pazienti emofilici nel PRONTO SOCCORSO'. Logos for FedEmo, SIMEU, and SIMEUP are located at the bottom.

SERIE GENERALE

Spediz. abb. post. - art. 1, comma 1
Legge 27-02-2004, n. 46 - Filiale di Roma

Anno 154° - Numero 107

GAZZETTA UFFICIALE



DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA

Roma - Giovedì, 9 maggio 2013

SI PUBBLICA TUTTI I
GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DELLA GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARENULA, 70 - 00186 ROMA
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - VIA SALARIA, 1027 - 00138 ROMA - CENTRALINO 06-85061 - LIBRERIA DELLO STATO
PIAZZA G. VERDI, 1 - 00198 ROMA

La Gazzetta Ufficiale, Parte Prima, oltre alla Serie Generale, pubblica cinque Serie speciali, ciascuna contraddistinta da autonoma numerazione:

- 1° Serie speciale: Corte costituzionale
- 2° Serie speciale: Comunità europee
- 3° Serie speciale: Regioni (pubbliche)
- 4° Serie speciale: Concorsi ed esami
- 5° Serie speciale: Contratti pubblici

La Gazzetta Ufficiale, Parte Seconda, "F

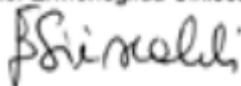
2. RETE REGIONALE PER LA GESTIONE DELLE EMERGENZE EMORRAGICHE

2.1 Le Regioni e le Province Autonome definiscono, anche attraverso accordi interregionali, il modello assistenziale ed organizzativo per la gestione delle emergenze emorragiche e per la consulenza telefonica da parte di personale medico esperto di MEC.

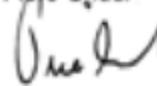
2.2. Le Regioni promuovono protocolli, percorsi assistenziali ed attività di formazione, anche in accordo con la rete dell'Emergenza-Urgenza e la rete dei presidi accreditati MEC, finalizzati alla corretta gestione dell'emergenza nel paziente affetto da MEC nel territorio. I protocolli contengono indicazioni in merito all'assegnazione del codice di triage e ai percorsi di trattamento del paziente.

3. In attuazione del presente accordo le Regioni e le Province Autonome si impegnano a:
- a) definire un approccio integrato al percorso assistenziale per la diagnosi e terapia dei pazienti affetti da MEC;
 - b) attuare un modello assistenziale per la gestione delle emergenze emorragiche;
 - c) predisporre specifiche iniziative per rendere effettivo il trattamento domiciliare delle MEC;
 - d) consolidare la raccolta dati e l'attività di sorveglianza attiva delle MEC a livello regionale, in collegamento con il Registro nazionale malattie rare presso l'ISS secondo le modalità già definite dall'Accordo del 10 maggio 2007;
 - e) promuovere iniziative volte a garantire la disponibilità di competenze professionali idonee alla gestione clinica dei pazienti affetti da MEC;
 - f) definire i collegamenti tra la rete dei presidi accreditati di diagnosi e cura delle MEC già individuati ai sensi del DM 279/2001 e le altre strutture regionali ed interregionali coinvolte nel percorso assistenziale del paziente di cui al punto 2;
 - g) recepire, con propri provvedimenti, il presente Accordo entro sei mesi dalla definizione dello stesso.
4. Le Regioni e le Province Autonome si impegnano a verificare il funzionamento della rete di assistenza alle persone con MEC in base allo stato attuale delle evidenze scientifiche ed ai principi di massima appropriatezza, intesa come garanzia di efficacia, sicurezza ed economicità. A tal riguardo, sono fortemente raccomandabili azioni di controllo dell'appropriatezza prescrittiva e dell'adeguato utilizzo di prodotti ricombinanti e plasmaderivati.
5. Il monitoraggio delle attività previste dal presente Accordo verrà effettuato in collaborazione tra le Regioni e le Province autonome, il Ministero della salute, il Centro nazionale sangue e le altre Istituzioni ed Enti interessati.
6. Per l'attuazione del presente Accordo si provvede nei limiti delle risorse umane, strumentali e finanziarie disponibili a legislazione vigente e comunque senza nuovi o maggiori oneri a carico della finanza pubblica.

IL SEGRETARIO
Cons. Ermenegilda Siniscalchi




IL PRESIDENTE
Dott. Pietro Gnudi



Delibera GR 1729 del 27/12/13

SCHEMA N.....NP/26715
DEL PROT. ANNO.....2013



REGIONE LIGURIA - Giunta Regionale

Dipartimento Salute e Servizi Sociali
Affari Giuridici, Programmazione, Organizzazione e Politiche del Farmaco - Settore

OGGETTO : Recepimento dell'Accordo Stato/Regioni/Prov. Autonome, ai sensi dell'art. 4 del decreto lgs 28 agosto 1997, n. 281 sulla "definizione dei percorsi regionali o interregionali di assistenza per le persone affette da Malattie Emorragiche Congenite"

DELIBERAZIONE

N.

1729

IN

27/12/2013

del REGISTRO ATTI DELLA GIUNTA

DATA

DELIBERA

1. **di procedere** al formale recepimento nell'ordinamento regionale dell'Accordo sopra richiamato;
2. **di istituire** presso l'Agenzia Regionale, che ne garantisce il coordinamento, un Tavolo regionale, con la composizione individuata nella proposta di adozione del documento tecnico dell'ARS (nota prot. n. 6591/2013 sopra richiamata) e cioè:
 - il Direttore del Centro Regionale di Riferimento per le malattie Emorragiche dell'Istituto Gaslini;
 - un referente per ciascuna Azienda sanitaria/IRCCS/Ente equiparato del SSR;
 - un funzionario del Dipartimento Salute e Servizi Sociali;
 - un delegato dell'Associazione ARLAFE;

Delibera GR 1729 del 27/12/13

3. **di demandare** al Tavolo regionale, come sopra individuato:

 la definizione del percorso assistenziale integrato per le persone affette da MEC, al fine di garantire qualità, sicurezza ed efficienza nell'erogazione dei LEA, in particolare, con riferimento a:

- la formulazione della diagnosi, comprese l'informazione e l'eventuale definizione diagnostica dei familiari del paziente;
- il processo di cura, che puo' includere diversi trattamenti tra cui anche la prescrizione e la somministrazione dei concentrati di fattore della coagulazione;
- la gestione delle emergenze emorragiche e l'attuazione del relativo modello assistenziale, in accordo col GORE, di cui alla DGR 1392/2005;
- la prevenzione e il trattamento delle complicanze dirette ed indirette della patologia;

 l'identificazione dei Presidi di diagnosi e cura delle MEC (ai sensi del DM 279/2001) sul territorio ligure, in possesso di specifica e documentata competenza ed esperienza nella diagnosi e nel trattamento delle MEC, che erogano le prestazioni direttamente e/o attraverso strutture/unità operative funzionalmente collegate, al fine dell'istituzione, con successivo provvedimento della Giunta Regionale, della Rete regionale dei Presidi accreditati di diagnosi e cura delle MEC, ferma restando l'individuazione dell'Istituto G. Gaslini, quale Centro Regionale di Riferimento per le Malattie Emorragiche e il Rischio trombotico ereditario;

→ la definizione dei collegamenti tra la rete dei Presidi accreditati di diagnosi e cura delle MEC e le altre strutture regionali e interregionali coinvolte nel percorso assistenziale del paziente affetto da MEC;

→ l'individuazione delle attività che i Presidi accreditati per la diagnosi e la cura delle MEC sono tenuti a svolgere, ai sensi di quanto definito nella parte II dell'Allegato a) dell'Accordo Stato/Regioni 66/2013;

→ l'elaborazione di un programma attuativo dell'Accordo 66/2013 che individui:

- le specifiche iniziative per rendere effettivo il trattamento domiciliare delle MEC;
- le modalità di raccolta dati e dell'attività di sorveglianza attiva delle MEC a livello regionale, in collegamento con il Registro Nazionale malattie rare presso l'ISS;

→ le modalità di approvvigionamento dei prodotti medicinali per il trattamento delle MEC, con il coinvolgimento delle strutture regionali di coordinamento per le attività trasfusionali,;

→ le attività di formazione e di aggiornamento degli operatori sanitari, dei medici di base e dei pediatri di libera scelta;

4. **di assegnare** al suddetto Tavolo regionale un termine di tre mesi dalla costituzione, con provvedimento Direttore Generale del Dipartimento Salute, per l'adozione degli atti sopra indicati;

5. **di demandare** all'ARS:

- le azioni di monitoraggio, nonché di controllo sull'appropriatezza prescrittiva dei prodotti medicinali per il trattamento delle MEC;
- la predisposizione di una relazione annuale per l'Assessorato alla Salute

Decreto del Direttore Generale Sanità Regione Liguria numero 251 del 21/07/2014

DECRETA

di formalizzare la costituzione del Tavolo Regionale MEC, così composto:

- Direttore Generale ARS Liguria, in qualità di coordinatore del tavolo;
- Direttore del Centro regionale di riferimento per le Malattie Emorragiche dell'Ist. G. Gaslini;
- Direttore Sanitario dell'Asl 1 Imperiese
- Direttore Sanitario dell'Asl 2 Savonese
- Direttore Sanitario dell'Asl 3 Genovese
- Direttore Sanitario dell'Asl 4 Chiavarese
- Direttore Sanitario dell'Asl 5 Spezzino
- Direttore Sanitario dell'IRCCS AOU San Martino IST
- Direttore Sanitario dell'IRCCS Ist. G. Gaslini
- Direttore Sanitario dell'E.O. Galliera;
- Direttore Sanitario dell'Ospedale Evangelico Internazionale
- Dirigente del Settore Affari Giuridici, Programmazione, Organizzazione e Politiche del Farmaco del Dipartimento Salute e Servizi Sociali
- Presidente dell'Associazione ARLAFE

di confermare ruolo e funzioni del Centro di Riferimento Regionale per le Malattie Emorragiche di prevedere:

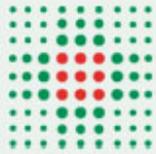
- che i componenti del tavolo possano delegare sostituti di volta in volta, nel caso siano impossibilitati a partecipare;
- che, nel corso dell'attività, i componenti del tavolo possano di volta in volta estendere la partecipazione a esperti del settore, qualora se ne ravvisi l'opportunità;

di assegnare al Tavolo di lavoro il termine di 3 mesi, dalla costituzione con il presente atto, per l'adozione degli atti individuati dalla DGR 1729/2013;

Criticità relative alla gestione delle MEC

- Mancanza piani regionali per le MEC
- Mancanza di un riconoscimento strutturale di tipo aziendale e regionale
- Grande disomogeneità assistenziale
- Presidi inadeguati per la gestione delle emergenze (reti di collegamento tra centri MEC e dipartimenti di emergenza, competenze operatori sanitari, disponibilità concentrati)

**Notevoli differenze inter-regionali
(poche realtà all'avanguardia, molte
strutture non adeguate a gestire
l'emergenza nel paziente emofilico
con efficacia e tempestività)**



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA



Il portale per le **emergenze** nei pazienti con **Emofilia e Malattie Emorragiche Congenite** della Regione Emilia-Romagna

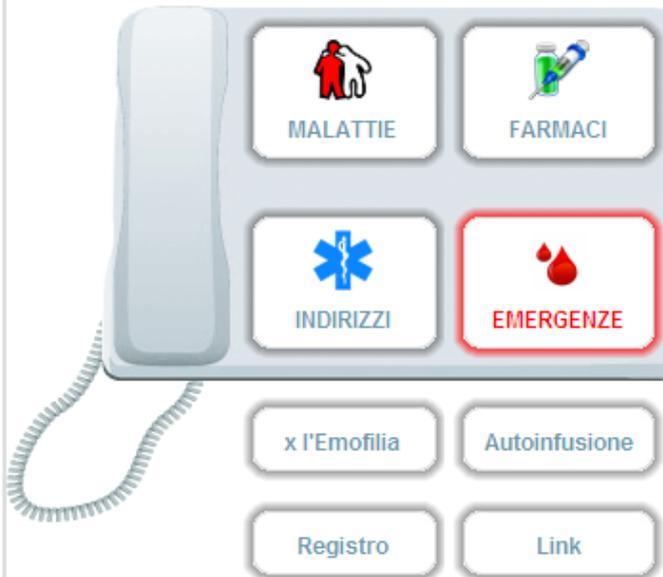


medico PS

paziente

Il portale per le emergenze nei pazienti con Emofilia e Malattie Emorragiche Congenite della Regione Emilia-Romagna

Pronto Soccorso



Accesso Area Riservata

Codice Utente

Password

CONFERMA

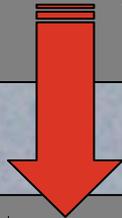
DALLA TEORIA ALLA REAL LIFE

PF; 14 mesi, emofilia A moderata, FVIII:C 1,8%

13 novembre 2017

**h 5.06 – la mamma chiama Help Desk – caduto dal letto.
Mamma dotata di concentrato ma non sa
infondere -- Consigliato accesso al PS**

**h 6.09 – Medico PS contatta Help Desk per
istruzioni**



H 7.00 cambio turno – consegne.....

**h 7.34 – Infermiera PS contatta colleghe ematologia
x istruzioni su ricostituzione e infusione
concentrato**

Grazie per
l'attenzione!