



RAPPORTI ISTISAN 14|12

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

Registro Nazionale delle Coagulopatie Congenite. Rapporto 2012

F. Abbonizio, A. Giampaolo, C. Chelucci, R. Arcieri, H.J. Hassan
e Associazione Italiana Centri Emofilia (AICE)



EPIDEMIOLOGIA
E SANITÀ PUBBLICA

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

**Registro Nazionale
delle Coagulopatie Congenite.
Rapporto 2012**

Francesca Abbonizio (a), Adele Giampaolo (a),
Cristiana Chelucci (a), Romano Arcieri (b, c), Hamisa Jane Hassan (a)
e Associazione Italiana Centri Emofilia (AICE)

*(a) Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare,
Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(b) Dipartimento del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità, Roma

(c) Federazione delle Associazioni Emofilici, Milano

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

**Rapporti ISTISAN
14/12**

Istituto Superiore di Sanità

Registro Nazionale Coagulopatie Congenite. Rapporto 2012.

Francesca Abbonizio, Adele Giampaolo, Cristiana Chelucci, Romano Arcieri, Hamisa Jane Hassan e Associazione Italiana Centri Emofilia (AICE)
2014, iii, 67 p. Rapporti ISTISAN 14/12

Il Registro Nazionale delle Coagulopatie Congenite fornisce i dati epidemiologici sulla prevalenza delle diverse coagulopatie in Italia, sulle complicanze delle terapie, in particolare infezioni e comparsa di anticorpi inibitori, e sui fabbisogni dei farmaci necessari al trattamento. I dati contenuti nel Registro 2012 sono relativi a 51/54 Centri Emofilia presenti sul territorio nazionale e si riferiscono a un totale di 9.097 soggetti: il 41% affetto da emofilia A, il 24% da malattia di von Willebrand, l'8% da emofilia B e il 17% da difetti di altri fattori della coagulazione. I pazienti segnalati con anamnesi positiva agli anticorpi inibitori verso i fattori infusi sono 400, il 78% (312 soggetti) dei quali è affetto da emofilia A grave. Tra i soggetti analizzati, 266 pazienti risultano HIV positivi, nessun nuovo caso è stato segnalato negli ultimi 20 anni; i pazienti HCV positivi sono in totale 1.576. Nel 2012, il consumo di Fattore VIII, stimato sulla base dei piani terapeutici forniti dai Centri Emofilia, è stato di 514.000.000 Unità Internazionali (UI) (il 77% in forma ricombinante); il consumo stimato di Fattore IX è stato di 67.000.000 UI.

Parole chiave: Centri Emofilia; Coagulopatie; Emofilia; Fattore VIII; Prodotti Plasmaderivati; Fattori della Coagulazione Ricombinanti

Istituto Superiore di Sanità

National Registry of congenital bleeding disorders. Report 2012.

Francesca Abbonizio, Adele Giampaolo, Cristiana Chelucci, Romano Arcieri, Hamisa Jane Hassan and Associazione Italiana Centri Emofilia (AICE)
2014, iii, 67 p. Rapporti ISTISAN 14/12 (in Italian)

The National Registry of congenital bleeding disorders supplies epidemiological data on the prevalence of the different congenital bleeding disorders in Italy, on therapy complications, in particular infections and onset of inhibitor antibodies, and on the needs of drugs for the treatment therapy. Data collected in the Registry 2012 are relative to 51/54 Italian Hemophilia Centers and refer to 9,097 subjects: 41% of these are Hemophilia A patients; 24% has von Willebrand disease, 8% Hemophilia B and 17% defects of other coagulation factors. The total number of patients recorded with inhibitor history is 400; 78% (312 patients) with severe Hemophilia A. In the analyzed patients, 266 are HIV-positive, no new case recorded in the last 20 years; HCV-positive patients are 1,576 in total. During 2012 the amount of Factor VIII (FVIII), estimated on the basis of data supplied, was 514,000,000 International Units (IU) (77% recombinant FVIII); the estimated consumption of Factor IX was 67,000,000 IU.

Key words: Hemophilia Centres; Bleeding Disorders; Hemophilia; Factor VIII; Plasma-derived Products; Recombinant Clotting Factors

Per informazioni su questo documento scrivere a: jane.hassan@iss.it

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it.

Citare questo documento come segue:

Abbonizio F, Giampaolo A, Chelucci C, Arcieri R, Hassan HJ e Associazione Italiana Centri Emofilia (AICE). *Registro Nazionale Coagulopatie Congenite. Rapporto 2012*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (Rapporti ISTISAN 14/12).

Legale rappresentante dell'Istituto Superiore di Sanità: *Gualtiero Ricciardi*

Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 114 (cartaceo) e n. 115 (online) del 16 maggio 2014

Direttore responsabile della serie: *Paola De Castro*

Redazione: *Paola De Castro* e *Sandra Salinetti*

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.



Associazione Italiana Centri Emofilia (AICE)

| | |
|----------------------------|--|
| Accorsi Arianna | <i>Ospedale San Donato, Arezzo</i> |
| Amaddii Giovanni | <i>Ospedale Civile, Bolzano</i> |
| Arbasi Maria Cristina | <i>Ospedale Piacenza, Piacenza</i> |
| Aru Anna Brigida | <i>Università degli Studi, Cagliari</i> |
| Baldacci Erminia | <i>Università La Sapienza – Policlinico Umberto I, Roma</i> |
| Barillari Giovanni | <i>Azienda Ospedaliera S. Maria della Misericordia, Udine</i> |
| Biasoli Chiara | <i>Ospedale M. Bufalini, Cesena</i> |
| Billio Atto | <i>Ospedale Civile, Bolzano</i> |
| Bonetti Elisa | <i>Ospedale GB Rossi, Verona</i> |
| Caimi Maria Teresa | <i>Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano</i> |
| Carloni Maria Teresa | <i>Ospedale di Macerata, Macerata</i> |
| Castaman Giancarlo | <i>Ospedale San Bortolo, Vicenza</i> |
| Cerbone Anna Maria | <i>Azienda Universitaria Policlinico Federico II, Napoli</i> |
| Cesaro Simone | <i>Ospedale GB Rossi, Verona</i> |
| Ciabatta Carlo | <i>Ospedale S. Maria Goretti, Latina</i> |
| Contino Laura | <i>Azienda Ospedaliera SS. Antonio e Biagio, Alessandria</i> |
| Coppola Antonio | <i>Azienda Universitaria Policlinico Federico II, Napoli</i> |
| Cristallo Attilio Fabio | <i>Ospedale di Trento, Trento</i> |
| Cultrera Dorina | <i>Ospedale Ferrarotto, Catania</i> |
| De Cristofaro Raimondo | <i>Policlinico A. Gemelli, Roma</i> |
| Delios Grazia | <i>Ospedali Riuniti del Canavese, Ivrea</i> |
| Di Gregorio Patrizia | <i>Ospedale SS. Annunziata, Chieti</i> |
| Di Minno Giovanni | <i>Azienda Universitaria Policlinico Federico II, Napoli</i> |
| D'Inca Marco | <i>Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia</i> |
| Dragani Alfredo | <i>Ospedale Civile dello Spirito Santo, Pescara</i> |
| Ettore Pietro Cosimo | <i>Azienda Ospedaliero-Universitaria Consorziale Policlinico, Bari</i> |
| Feola Giulio | <i>Ospedale San Luca, Vallo della Lucania, Salerno</i> |
| Gagliano Fabio | <i>Ospedale dei Bambini G. di Cristina, Palermo</i> |
| Gamba Gabriella | <i>Policlinico San Matteo, Pavia</i> |
| Gandini Giorgio | <i>Azienda Ospedaliera di Verona, Verona</i> |
| Giordano Paola | <i>Azienda Ospedaliera-Universitaria Consorziale Policlinico, Bari</i> |
| Iannacaro Piergiorgio | <i>Azienda Ospedaliera Pugliese-Ciaccio, Catanzaro</i> |
| Lassandro Giuseppe | <i>Azienda Ospedaliera-Universitaria Consorziale Policlinico, Bari</i> |
| Latella Caterina | <i>Azienda Ospedaliera Bianchi Melacrino Morelli, Reggio Calabria</i> |
| Luciani Matteo | <i>Ospedale Bambino Gesù, Roma</i> |
| Macchi Silvia | <i>Presidio Ospedaliero di Ravenna, Ravenna</i> |
| Mameli Lucia Anna | <i>Ospedale SS Annunziata, Sassari</i> |
| Marietta Marco | <i>Divisione Ematologia – Ospedale Policlinico, Modena</i> |
| Messina Maria | <i>Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino</i> |
| Mazzucconi Maria Gabriella | <i>Università La Sapienza – Policlinico Umberto I, Roma</i> |
| Molinari Angelo Claudio | <i>Istituto Giannina Gaslini, Genova</i> |
| Morfini Massimo | <i>Azienda Ospedaliera Careggi, Firenze</i> |
| Notarangelo Lucia | <i>Spedali Civili di Brescia, Brescia</i> |
| Oliovecchio Emily | <i>Ospedale Santa Maria della Misericordia, Perugia</i> |
| Perricone Corrado | <i>Ospedale AORN Santobono – Pausilipon, Napoli</i> |
| Peyvandi Flora | <i>Ospedale Maggiore Policlinico, Milano</i> |
| Radossi Paolo | <i>Ospedale Castelfranco Veneto, Treviso</i> |
| Rivolta Franca | <i>Azienda Ospedaliera di Parma, Parma</i> |
| Rocino Angiola | <i>Ospedale San Giovanni Bosco, Napoli</i> |
| Rodeghiero Francesco | <i>Ospedale San Bortolo, Vicenza</i> |
| Rodorigo Giuseppina | <i>Azienda Ospedaliera S. Orsola- Malpighi, Bologna</i> |
| Rossi Vincenza | <i>Ospedale Civile dell'Annunziata, Cosenza</i> |

| | |
|-----------------------|---|
| Santagostino Elena | <i>Ospedale Maggiore Policlinico, Milano</i> |
| Santoro Cristina | <i>Università La Sapienza – Policlinico Umberto I, Roma</i> |
| Santoro Rita Carlotta | <i>Azienda Ospedaliera Pugliese-Ciaccio, Catanzaro</i> |
| Schiavoni Mario | <i>Presidio Ospedaliero I. Veris delli ponti, Scorrano, Lecce</i> |
| Schiavulli Michele | <i>Ospedale AORN Santobono Pausilipon, Napoli</i> |
| Schincò Pier Carla | <i>Ospedale le Molinette, Torino</i> |
| Serino Maria Luisa | <i>Azienda Ospedaliera – Università di Ferrara</i> |
| Siragusa Sergio | <i>Azienda Universitaria Policlinico, Palermo</i> |
| Spagnuolo Pasquale | <i>Ospedale San Timoteo, Termoli</i> |
| Speciale Vincenzo | <i>Ospedale San Giacomo, Monopoli</i> |
| Tagariello Giuseppe | <i>Ospedale Castelfranco Veneto, Treviso</i> |
| Tagliaferri Annarita | <i>Azienda Ospedaliera di Parma, Parma</i> |
| Testa Sophie | <i>Azienda Ospedaliera Cremona, Cremona</i> |
| Valdrè Lelia | <i>Azienda Ospedaliera S. Orsola-Malpighi, Bologna</i> |
| Vincenzi Daniele | <i>Presidio Ospedaliero Faenza-Lugo, Ravenna</i> |
| Zanon Ezio | <i>Azienda Ospedaliera di Padova, Padova</i> |

INDICE

| | |
|--|----|
| Introduzione | 1 |
| Raccolta dei dati | 3 |
| Risultati | 5 |
| Centri Emofilia..... | 5 |
| Pazienti..... | 5 |
| Anticorpi inibitori..... | 8 |
| Sierologia virale..... | 8 |
| Deceduti..... | 9 |
| “Stato in vita” non indicato..... | 9 |
| Trattamento terapeutico e consumi..... | 10 |
| Conclusioni | 11 |
| Riferimenti bibliografici | 14 |
| Appendice A | |
| Dati nazionali del Registro Nazionale delle Coagulopatie Congenite..... | 17 |
| Appendice B | |
| Dati riepilogativi del Registro Nazionale delle Coagulopatie Congenite, per Regione..... | 31 |
| Appendice C | |
| Elenco dei Centri Emofilia e delle organizzazioni presenti sul territorio nazionale..... | 53 |

INTRODUZIONE

Le malattie congenite della coagulazione sono malattie rare, caratterizzate dalla carenza delle proteine responsabili della coagulazione del sangue. I pazienti con tali patologie vengono seguiti regolarmente dai Centri Emofilia (CE), distribuiti sul territorio nazionale e coordinati dall'Associazione Italiana Centri Emofilia (AICE). Lo scopo di tale associazione, in accordo a quanto sancito dal recente accordo della Conferenza Stato Regioni (1), consiste nella promozione di un approccio uniforme alla gestione delle malattie emorragiche, nello sviluppo di strategie terapeutiche uniformi sul territorio nazionale e nella promozione di ricerche cliniche collaborative finalizzate a una migliore conoscenza, gestione e trattamento delle coagulopatie.

L'emofilia è la condizione emorragica ereditaria più frequente, trasmessa come carattere recessivo attraverso il cromosoma X, caratterizzata dalla carenza di fattore VIII (FVIII) nel caso dell'emofilia A e di fattore IX (FIX) nel caso dell'emofilia B. Le due emofilie comportano entrambe un aumento del rischio emorragico, sia spontaneo che post-traumatico. Dal punto di vista clinico, esse presentano le stesse manifestazioni emorragiche, di maggiore o minore gravità a seconda dell'entità del difetto di FVIII e FIX e vengono trattate tramite l'infusione per via endovenosa del fattore della coagulazione carente. Negli ultimi anni vi sono stati numerosi progressi nel campo della terapia dell'emofilia: le tecniche di purificazione e inattivazione virale hanno permesso l'utilizzo di concentrati plasmaderivati più sicuri e i progressi della tecnologia da DNA ricombinante hanno consentito l'eliminazione di proteine di origine umana e animale nelle varie fasi della lavorazione dei prodotti. Inoltre, nuove molecole innovative sono attualmente in fase di sperimentazione o addirittura in via di registrazione (2).

La malattia di von Willebrand (vWD), trasmessa come carattere autosomico dominante, è dovuta alla riduzione o all'alterato funzionamento del fattore di von Willebrand (vWF). La terapia di prima scelta consiste nella somministrazione di desmopressina; nei casi in cui essa risulti inefficace o controindicata, i concentrati di FVIII, ricchi di vWF, rappresentano la terapia consigliata. Recentemente, a seconda della gravità e del tipo della malattia, essa può essere trattata con specifici concentrati contenenti prevalentemente vWF.

La carenza di altri fattori della coagulazione dà origine a malattie emorragiche congenite ancora più rare quali il difetto di fattore VII (FVII), fattore XI (FXI), fattore V, fattore XII, ecc. A tutt'oggi, la terapia di alcuni di questi difetti consiste nella somministrazione di plasma o di concentrati plasmaderivati virus-inattivati contenenti più fattori della coagulazione, perché non sono disponibili i fattori specifici carenti.

Le coagulopatie sono malattie rare a bassa prevalenza, ma a elevata intensità di cure; la loro gestione richiede un approccio sanitario multidisciplinare e competenze specifiche sia per la diagnosi che per la gestione globale del paziente, dovendo prevedere l'interazione di diverse figure specialistiche (ortopedico, fisiatra, pediatra, odontoiatra, epatologo, infettivologo ecc.). Inoltre, in seguito al miglioramento delle terapie e all'incremento dell'aspettativa di vita di questi pazienti, la popolazione affetta da coagulopatie presenta, oltre alle complicanze tipiche della patologia di base (artropatia emofilica, sviluppo di inibitori ecc.), anche morbosità concomitanti tipiche dell'età avanzata (malattie cardiovascolari, tumorali, dismetaboliche, ecc.) che richiedono la partecipazione di ulteriori figure mediche specialistiche (3).

Il documento della Commissione Europea "Malattie rare: la sfida dell'Europa" (4) e la successiva Raccomandazione del Consiglio dell'Unione Europea (5) raccomandano lo sviluppo di specifici registri di patologia al fine di implementare una sorveglianza epidemiologica, prevenzione ed educazione sanitaria, tutte azioni possibili grazie alla raccolta, conservazione ed

elaborazione di dati relativi a soggetti affetti da una data patologia, in una specifica area geografica ed in un periodo di tempo definito.

Nello specifico, per quanto concerne le coagulopatie, la *World Federation of Hemophilia* (WFH), la *European Association of Hemophilia and Allied Disorders* (EAHAD) e lo *European Haemophilia Consortium* (EHC) da tempo raccomandano l'istituzione di uno specifico Registro di patologia, finalizzato alla conoscenza della prevalenza delle varie coagulopatie e di supporto alla pianificazione e programmazione sanitaria di una patologia il cui trattamento richiede consumo di risorse e utilizzo di farmaci molto costosi (6-10).

In Italia, dal 1988 al 1999 è stato attivo un Registro nazionale delle coagulopatie congenite, istituito dal Gruppo Italiano Coagulopatie Congenite presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) (11-13). Lo scopo principale di tale Registro consisteva nella sorveglianza della popolazione coagulopatica relativamente alle infezioni da *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) e da *Hepatitis C Virus* (HCV) che a quel tempo rappresentavano il più grave evento avverso durante la terapia delle malattie emorragiche congenite.

Dal 2001 è stato istituito il Registro Nazionale delle Malattie Rare dell'ISS, strumento della Rete Nazionale delle Malattie Rare (14), contenente un elenco di variabili obbligatorie di informazioni sulle malattie rare, tra cui anche le malattie emorragiche congenite, da inviare al Registro delle Malattie Rare.

Nel 2005, grazie alla collaborazione tra il Reparto di Metodologie Trasfusionali (Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare dell'ISS), l'AICE e la Federazione delle Associazioni Emofilici (FedEmo) è stato attivato un nuovo Registro Nazionale delle Coagulopatie Congenite (RNCC), inteso come registro di patologia dedicato alle sole malattie emorragiche congenite.

Nell'ambito dell'AICE è presente la Fondazione Paracelso, nata nel 2004 a favore degli emofilici che negli anni Ottanta del secolo scorso hanno contratto l'HIV attraverso i farmaci plasmaderivati. La Fondazione Paracelso elabora, finanzia, sostiene e attua progetti scientifici e sociali per l'emofilia e i deficit ereditari della coagulazione; conduce programmi di aiuti umanitari all'estero e in Italia, e accompagna gli emofilici e i loro familiari nel percorso non sempre facile di accettazione della malattia, fornendo assistenza sociale e pratica.

L'RNCC fornisce i dati epidemiologici sulla prevalenza delle diverse coagulopatie in Italia, sulle complicanze delle terapie e sui fabbisogni dei farmaci necessari al trattamento, a seconda della gravità della patologia, delle complicanze e dei vari regimi terapeutici (15-17).

La conoscenza dei fabbisogni/consumi dei farmaci sostitutivi è indispensabile per consentire, agli organi preposti, una corretta programmazione e un adeguato approvvigionamento dei prodotti; l'analisi dei dati regionali permette di identificare, da parte delle singole Regioni, aspetti critici che necessitano di interventi correttivi e migliorativi.

Dal 2006 l'RNCC è stato inserito nel Sistema Statistico Nazionale che stabilisce le rilevazioni statistiche di interesse pubblico; l'inserimento dell'RNCC è stato mantenuto anche per il prossimo triennio.

In questo rapporto vengono analizzati, e in parte confrontati con quanto riportato nella precedente elaborazione, i dati sulle coagulopatie congenite relativi all'anno 2012, con particolare approfondimento per l'emofilia A, l'emofilia B, la malattia di von Willebrand e la carenza di FVII.

RACCOLTA DEI DATI

L'RNCC analizza i dati relativi ai pazienti affetti da malattie emorragiche congenite seguiti presso i 54 CE presenti sul territorio (Tabella A1).

La partecipazione dei CE all'RNCC è su base volontaria e la raccolta delle informazioni avviene tramite un sistema informatico, ideato dall'AICE. I dati dei pazienti, resi anonimi, vengono acquisiti previa autorizzazione del Responsabile del CE attraverso estrazione informatica e inviati dai database locali al database nazionale; in seguito tali informazioni vengono analizzate ed elaborate dall'ISS (Reparto di Metodologie Trasfusionali) (flusso indiretto).

Per quanto riguarda la richiesta di informazioni aggiuntive relative ai fabbisogni/consumi dei fattori della coagulazione, i responsabili dei CE compilano un questionario appositamente preparato dall'ISS e inviano direttamente all'ISS (flusso diretto) i dati relativi ai piani terapeutici redatti ai singoli pazienti coagulopatici.

In entrambe le modalità di trasmissione i dati personali relativi ai pazienti sono trattati con modalità idonee a garantire l'assoluta riservatezza, confidenzialità e sicurezza degli stessi, in conformità alle Norme di Buona Pratica Clinica (DM 15 luglio 1997) e a quelle per la tutela delle persone e di altri soggetti rispetto al trattamento di dati personali (L. 675/1996 del 31 dicembre 1996 e successive modifiche e integrazioni).

La qualità delle informazioni raccolte viene verificata attraverso controlli logico-formali e di congruità quali: presenza di duplicati, appropriatezza delle date di nascita e di decesso, verifica delle diagnosi, della compilazione dello stato in vita e di altri parametri in relazione alle caratteristiche del singolo paziente. I dati che presentano anomalie vengono segnalati ai CE per la relativa verifica ed eventuale correzione. Nell'impossibilità di chiarire i dati anomali, i relativi soggetti sono esclusi dalle elaborazioni dell'RNCC.

I pazienti emofilici A e B sono suddivisi in base alla quantità di fattore (FVIII/FIX) presente nel sangue, secondo criteri generalmente riconosciuti: pazienti affetti da forme gravi (FVIII/FIX <1%), forme moderate (FVIII/FIX = 1-5%) e forme lievi (FVIII/FIX = 5-40%); i pazienti affetti da malattia di von Willebrand sono classificati come tipo 1, tipo 2 e tipo 3 che rappresenta la forma più grave.

I soggetti con difetto di FVII sono classificati in base al livello di fattore carente indicato: <1%, 1-10% e >10% poiché non è possibile analizzare i dati relativi ai pazienti secondo i criteri di classificazione oggi comunemente utilizzati e riferibili alla gravità e all'ubicazione delle emorragie (18). Contrariamente a quanto accade nell'emofilia, sussiste una correlazione relativamente scarsa tra i livelli di FVII carente e la severità delle manifestazioni emorragiche (19). I pazienti con difetti di altri fattori della coagulazione sono raggruppati in base al fattore della coagulazione alterato.

L'RNCC registra anche informazioni relative a pazienti affetti da emofilia acquisita, malattia di von Willebrand acquisita e piastrinopatie; vengono inoltre riportati i dati relativi alle portatrici di emofilia A e B.

I pazienti che, nel corso della terapia, hanno sviluppato anticorpi inibitori contro il fattore infuso sono distinti in pazienti con inibitore *High responder* e *Low responder*, a seconda del titolo massimo di inibitore riscontrato (*High responder* \geq 5 Unità Bethesda; *Low responder* < 5 Unità Bethesda).

Il fabbisogno/consumo di FVIII e FIX nel 2012 è calcolato sulla base dei piani terapeutici inviati. Nei piani terapeutici i responsabili dei CE indicano la diagnosi di coagulopatia, il periodo di copertura del trattamento, che varia a seconda della patologia e delle condizioni

individuali del paziente, il farmaco prescritto, la ditta produttrice, la posologia e il totale delle unità internazionali (UI) assegnate durante l'anno. La stima del consumo dei fattori della coagulazione è calcolata per singolo paziente, su base annua e in relazione al regime di trattamento (profilassi, a domanda, immunotolleranza), ma non tiene conto dei prodotti dispensati in regime di ricovero o ambulatorialmente.

Nel CE della Provincia Autonoma di Trento non vengono redatti piani terapeutici: i farmaci vengono distribuiti direttamente dal CE a tutti i pazienti, che restituiscono i dati di effettivo consumo non più tardi della consegna successiva.

L'Appendice A contiene dati riepilogativi nazionali relativi ai pazienti coagulopatici, l'Appendice B contiene dati riepilogativi regionali e l'Appendice C contiene gli identificativi dei CE presenti sul territorio nazionale suddivisi per regione, le associazioni locali appartenenti a FedEmo e i recapiti di Fondazione Paracelso.

La popolazione di riferimento per i calcoli relativi alle normalizzazioni è quella fornita dall'ISTAT, aggiornata al 01 gennaio 2013 (<http://demo.istat.it/>).

RISULTATI

Centri Emofilia

I CE presenti sul territorio italiano sono in totale 54, localizzati 10 nel Nord-Ovest, 16 nel Nord-Est, 9 nel Centro, 14 nel Sud e 5 nelle Isole (Tabella A1). Il 94% dei CE ha partecipato all'invio dei dati per l'elaborazione dell'RNCC; tale partecipazione è stata calcolata sia in base all'invio dei dati tramite estrazione dal software gestionale (flusso indiretto, vedi Metodi) sia tramite l'invio, direttamente all'ISS, delle informazioni relative ai fabbisogni/consumi di fattori della coagulazione (flusso diretto). I centri che non hanno partecipato ad alcuna modalità di trasmissione dei dati sono stati tre: uno a Bolzano, uno in Umbria e uno in Calabria.

I dati provenienti da un'indagine svolta dalla FedEmo, relativa all'implementazione della gestione dell'emergenza/urgenza emorragica presso le strutture ospedaliere delle varie Regioni, vengono presentati in Tabella A2. I dati, forniti dai referenti delle Associazioni Locali, sono relativi a 19 Regioni: nel 63% delle Regioni non esiste un protocollo regionale per la gestione delle emergenze nei pazienti coagulopatici; nel 32% delle Regioni i farmaci per il trattamento delle coagulopatie non sono immediatamente disponibili presso le strutture di emergenza; nel 42% delle Regioni non è prevista la reperibilità un medico specialista di coagulopatie e nel 58% delle Regioni non è disponibile un laboratorio per la titolazione degli inibitori, in particolare nelle fasce orarie notturne e festive.

Pazienti

Il totale dei pazienti valutati nel 2012 è 9.097, comprese le portatrici di emofilia A e di emofilia B; i pazienti seguiti in più centri sono stati 823 (Tabella A3).

I pazienti con emofilia A e con emofilia B rappresentano rispettivamente il 41% e l'8% del totale registrato (Tabella A4). Le pazienti di sesso femminile affette da emofilia A e B sono 28 e 6 rispettivamente, per la maggior parte affette dalla forma lieve.

I soggetti con malattia di von Willebrand costituiscono il 24% del totale dei pazienti inseriti nell'RNCC, oltre la metà di essi è rappresentato da soggetti di sesso femminile; sono inoltre segnalati 1.522 soggetti con difetti di altri fattori della coagulazione.

A partire dal 1° gennaio 2011 sono state registrate 46 nuove nascite di bambini affetti da malattie emorragiche congenite, di cui 27 affetti da emofilia A e 14 da emofilia B (Tabella A5). Dei 19 nuovi nati con emofilia A grave, 2 bambini sono stati segnalati con inibitore *High Responder*. Tra i bambini nati con difetti di altri fattori della coagulazione uno è affetto da deficit di FXI (emofilia C), uno da difetto di fattore XIII e uno da disfibrinogenemia; 2 bambini hanno vWD di tipo 2.

In Tabella A6 viene mostrata la distribuzione dei pazienti inseriti nell'RNCC, distinti per patologia e sesso. Circa la metà dei pazienti affetti da emofilia A è rappresentata da emofilici A gravi e il 40% da emofilici A lievi. Nel 2012 la prevalenza dell'emofilia A nella popolazione italiana totale risulta 6,2/100.000 abitanti (intervallo di confidenza 95%: 6,0-6,4); nella popolazione italiana maschile risulta 12,7/100.000 abitanti (intervallo di confidenza 95%: 12,3-13,1). La prevalenza dell'emofilia A grave nella popolazione maschile, distinta per classi di età, è indicata in Figura 1. Nella forma moderata la prevalenza risulta simile nelle varie fasce di età.

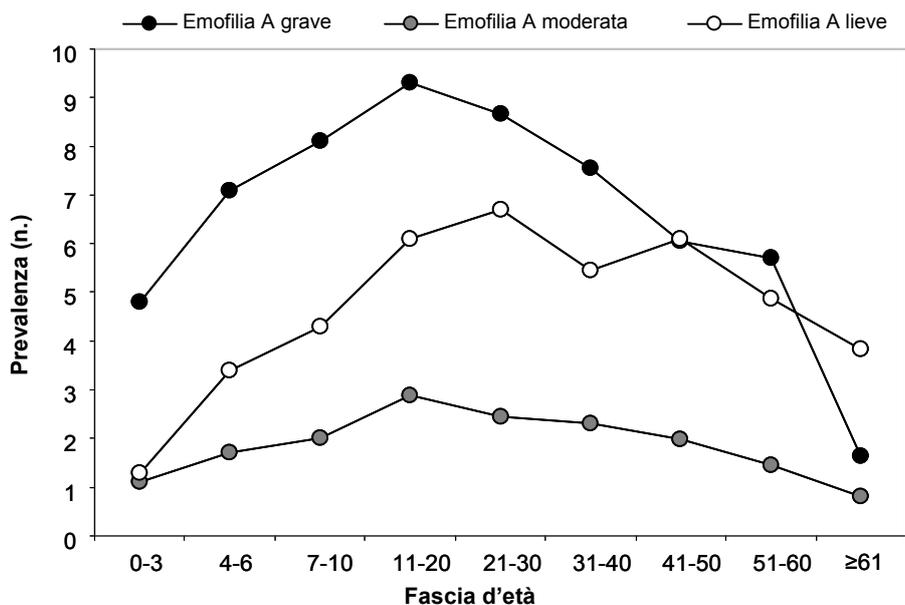


Figura 1. Prevalenza dell'emofilia A nella popolazione maschile, distinta per gravità clinica e fasce di età (2012)

I soggetti con emofilia B rappresentano circa l'8% del totale dei pazienti coagulopatici: 276 con emofilia B grave, 161 con forma moderata e 307 con forma lieve (Tabella A6). La prevalenza dell'emofilia B nella popolazione italiana totale risulta 1,2/100.000 abitanti (intervallo di confidenza 95%: 1,1-1,3); nella popolazione italiana maschile risulta 2,6/100.000 abitanti (intervallo di confidenza 95%: 2,4-2,7). La prevalenza dell'emofilia B grave, moderata e lieve nella popolazione maschile, distinta per fasce di età, è riportata in Figura 2. Nella forma lieve la prevalenza si alza considerevolmente dopo i 6 anni, indicando presumibilmente una diagnosi tardiva.

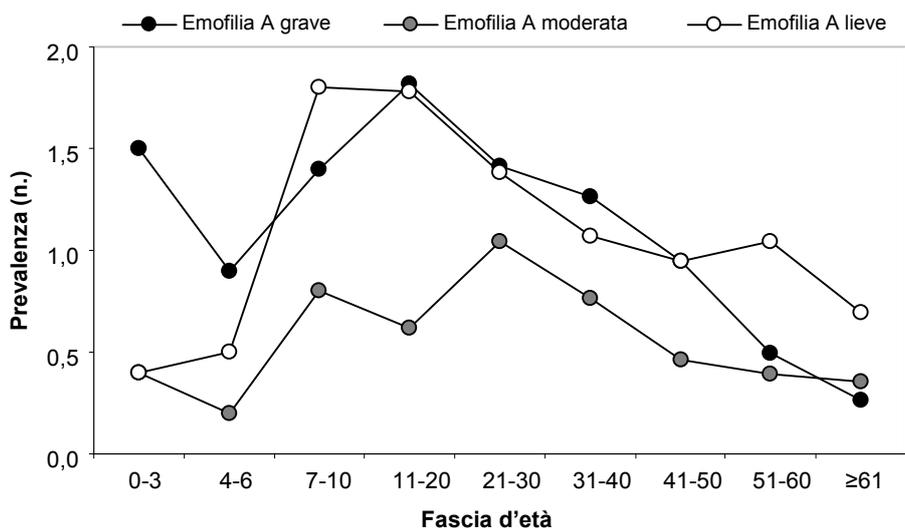


Figura 2. Prevalenza dell'emofilia B nella popolazione maschile, distinta per gravità clinica e fasce di età (2012)

I pazienti con malattia di von Willebrand rappresentano il 24% del totale dei pazienti; di questi l'81% è affetto da vWD di tipo 1, il 15% dal tipo 2 e il 4% dal tipo 3 (Tabella A6). Nel 2012 la prevalenza di questa patologia (3,7/100.000 abitanti con un intervallo di confidenza 95%: 3,6-3,9) nella popolazione italiana risulta leggermente aumentata rispetto al 2011 (3,4/100.000 abitanti) a causa di una maggiore segnalazione dei pazienti affetti, soprattutto da vWD di tipo 1. La prevalenza di vWD di tipo 3, che rappresenta la forma più grave, risulta simile in tutte le classi di età ed è riportata in Figura 3.

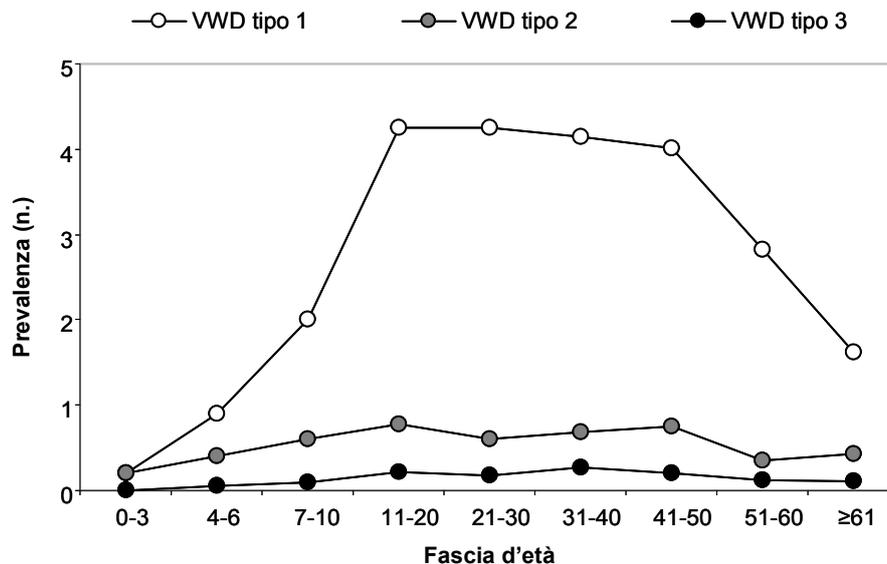


Figura 3. Prevalenza della malattia di von Willebrand, nella popolazione italiana, distinta per tipo e fasce di età (2012)

I pazienti con difetto di altri fattori della coagulazione, pari al 17% del totale dei soggetti inseriti nell'RNCC, sono stati analizzati separatamente in Tabella A7. I pazienti con difetto di FVII sono aumentati del 36% rispetto alla precedente rilevazione e rappresentano il 39% del totale dei soggetti indicati con difetti di altri fattori della coagulazione.

I pazienti con difetto di FVII sono stati analizzati in dettaglio in Tabella A8: la maggior parte di essi (65%) ha età ≤ 40 anni; 4 di essi sono stati indicati HCV positivi e 1, nella fascia di età 21-40 anni, è stato indicato HIV positivo. La segnalazione del livello di FVII carente è relati va al 57%; per il 5% dei pazienti è stato segnalato un livello di FVII $<1\%$, mentre per la maggior parte di essi (80%) è stato indicato un livello di FVII $>10\%$.

La prevalenza del difetto di FVII, nella popolazione italiana, è di 1,0/100.000 abitanti (intervallo di confidenza 95%: 0,9-1,1). La prevalenza del difetto di FVII, distinta per classi di età è riportata in Figura 4.

Nell'RNCC sono inoltre segnalati 209 pazienti affetti da piastrinopatie, 437 portatrici di Emofilia A, 128 portatrici di Emofilia B e 92 soggetti con malattie emorragiche acquisite (Tabella A6).

Il 9% dei pazienti è stato seguito da più CE; oltre la metà di essi è affetto da emofilia A grave e il 59% ha età ≤ 40 anni (Tabella A9).

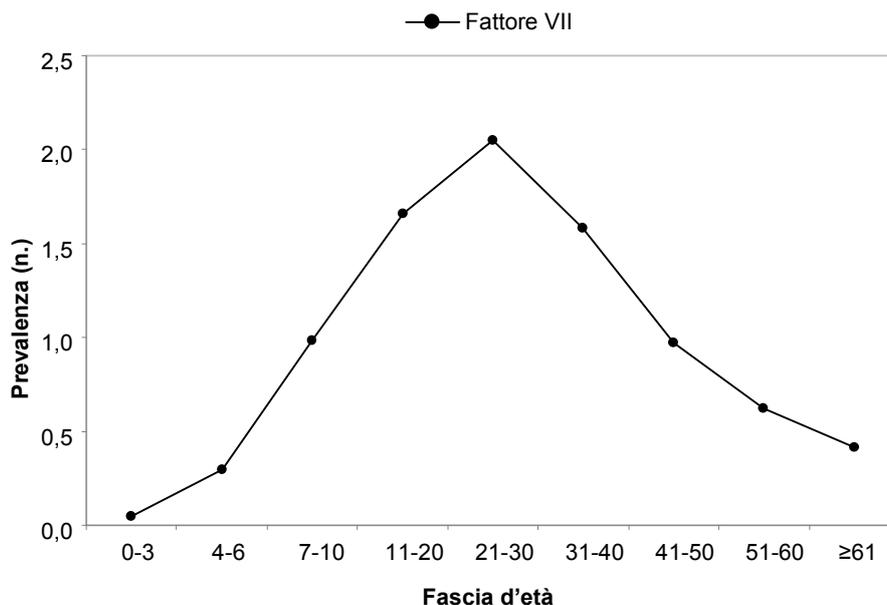


Figura 4. Prevalenza del difetto di Fattore VII, nella popolazione italiana, distinta per fasce di età (2012)

Anticorpi inibitori

I pazienti con anamnesi positiva per l'anticorpo inibitore sono 400, pari al 9,6% del totale dei pazienti a rischio (Tabella A10). In particolare, tra i pazienti emofilici A gravi e B gravi, rispettivamente il 18% e il 3% è stato segnalato positivo all'anamnesi di inibitore; tra i pazienti con vWD di tipo 3, 1 paziente è stato indicato positivo all'inibitore.

Il 58% dei pazienti con anamnesi di inibitore positiva è stato classificato *high responder*; il 91% di questi è affetto da emofilia A grave e l'1% da emofilia B grave. Tra gli emofilici A gravi con inibitore e B gravi con inibitore, rispettivamente il 68 e il 38% sono stati classificati come *high responder*. Per il 20% dei pazienti non è stata fornita l'indicazione sul tipo dell'inibitore. In Tabella A11 sono riportati i pazienti con anamnesi di inibitore positiva, distinti per coagulopatia e fasce di età. Il 36% del totale è rappresentato da soggetti nella fascia di età ≤ 20 anni, all'interno di questi l'87% è rappresentato da pazienti con emofilia A grave. Anche all'interno delle classi di età 21-40 e 41-60 anni i soggetti affetti da emofilia A grave rappresentano circa l'80% dei pazienti, mentre nella fascia > 60 anni circa la metà dei pazienti è segnalato con inibitore acquisito, probabilmente correlato ad altre patologie tipiche dell'età avanzata.

Tra i pazienti affetti da emofilia B grave, positivi all'anamnesi di inibitore, 7 su 8 appartengono alla classe di età ≤ 20 anni

Sierologia virale

I pazienti segnalati positivi all'HIV sono in totale 266, pari al 3% dei pazienti inseriti; il 74% di essi è rappresentato da pazienti con emofilia A e il 20% da soggetti con emofilia B (Tabella A12). I pazienti indicati positivi all'HCV rappresentano il 17% del totale pazienti inseriti nell'RNCC; il 77% di essi è affetto da emofilia A e l'11% da emofilia B.

Il dettaglio dei pazienti segnalati con infezione da HIV e HCV è riportato in Tabella A13.

I pazienti HIV positivi emofilici A gravi rappresentano il 10% del totale dei pazienti con emofilia A grave; quelli HIV positivi B gravi sono pari al 15% del totale dei soggetti con emofilia B grave.

L'85% dei pazienti HIV positivi risulta coinfecto con HCV. Il 69% dei soggetti coinfecti è rappresentato da pazienti con emofilia A grave e il 14% da pazienti con emofilia B grave; mentre i pazienti con emofilia A moderata e lieve, coinfecti, rappresentano entrambi il 5% dei soggetti coinfecti.

I pazienti positivi solo all'HIV sono in totale 39 (15% del totale dei pazienti HIV positivi), di cui la maggior parte (38%) è affetta da emofilia A grave e il 26% da emofilia B grave. Sono inoltre segnalati positivi al solo HIV 5 pazienti con vWD, 3 con difetto di FVII e 1 affetto da piastrinopatie.

L'analisi della positività all'HIV, distinta per fasce di età (Tabella A14), evidenzia che nella fascia di età <20 anni non è segnalato alcun paziente positivo all'HIV e che la maggior parte (64%) dei pazienti HIV positivi appartiene alla fascia di età 41-60 anni; di questi il 63% è rappresentato da pazienti con emofilia A grave e il 18% da pazienti con emofilia B grave.

Il 32% dei soggetti HIV positivi è compreso nella fascia di età 21-40 anni: l'età minima è 29 anni (1 soggetto con emofilia B moderata). L'86% dei pazienti HIV positivi nella classe di età 21-40 anni è affetto da emofilia di tipo grave (73% A grave e 13% B grave). Dei 13 pazienti HIV positivi >60 anni, 5 sono affetti da emofilia A grave.

Per quanto riguarda l'infezione da HCV, risultano HCV positivi il 43% degli emofilici A gravi, il 36% dei B gravi e il 24% dei pazienti con vWD di tipo 3 (Tabella A13).

L'analisi dei pazienti HCV positivi, per fasce di età, ha segnalato 10 soggetti positivi con età ≤20 anni, il più giovane ha 11 anni e gli altri hanno età ≥ 14 anni. Tra tali pazienti 5 di questi risultano attualmente in terapia presso centri italiani, ma hanno precedentemente fatto uso di plasma e plasmaderivati all'estero (Tabella A15). Circa la metà dei pazienti HCV positivi si distribuisce nella fascia di età 41-60 anni; il 79% dei pazienti è rappresentato da soggetti con emofilia A. Il 18% del totale degli HCV positivi ha età superiore a 60 anni.

Deceduti

L'aggiornamento sui nuovi decessi, a partire dal 1° gennaio 2011, ha rilevato 39 pazienti deceduti, il 64% affetti da emofilia A (Tabella A16).

Per l'87% dei pazienti è stata indicata la causa del decesso (Tabella A17). I motivi di decesso più frequenti sono stati tumori (38% dei casi) ed emorragie (24%).

I pazienti di cui viene mantenuta traccia nell'RNCC, segnalati come deceduti, risultano in totale 659. Per il 67% dei deceduti viene indicata la causa del decesso (Tabella A18). I decessi per malattie infettive, che risultano in percentuale i più frequenti (36%), sono per lo più correlati all'infezione da HIV che negli anni '80-90 ha afflitto la popolazione emofilica. Le cause di mortalità più frequenti sono state le emorragie e i tumori, pari entrambi al 18% delle cause di decesso indicate. Per un terzo dei pazienti non è stata specificata alcuna causa di mortalità.

“Stato in vita” non indicato

Le informazioni relative ai 330 pazienti per i quali non è stato specificato lo stato in vita sono state analizzate in Tabella A19. Queste informazioni sono state mantenute al fine di consentire un possibile completamento e quindi un futuro inserimento nelle elaborazioni relative ai pazienti valutabili dell'RNCC.

Trattamento terapeutico e consumi

In questa sezione vengono presentate le informazioni relative al regime terapeutico dei pazienti in terapia con concentrati di FVIII e FIX, e i dati sul fabbisogno/consumo di prodotti contenenti FVIII e FIX, sia in forma plasmaderivata che ricombinante, assegnati nella terapia dell'emofilia A, emofilia B e vWD.

Le modalità di acquisizione ed elaborazione di questi dati sono descritte nella sezione "Metodi".

In Tabella A20 vengono presentati i dati relativi al regime terapeutico dei pazienti, distinti per patologia, e forniti tramite piano terapeutico redatto dai medici specialisti responsabili dei CE. La percentuale di copertura dei pazienti con emofilia A grave e B grave, per cui è stato redatto piano terapeutico, è stata rispettivamente del 74% e 68%, entrambe aumentate rispetto alla precedente rilevazione (63% e 66%). Per la maggior parte dei pazienti emofilici sia A gravi che B gravi, la profilassi è il regime più utilizzato (circa 70%), mentre la terapia a domanda risulta il trattamento di scelta per le emofilie moderate e per il vWD di tipo 1 e 2. Per la terapia della forma più grave di vWD (tipo 3), la profilassi è stata utilizzata nel 50% dei casi. I pazienti indicati in regime di immunotolleranza sono stati 39.

La stima di consumo di FVIII, assegnato ai pazienti affetti da emofilia A tramite piano terapeutico, viene riportata in Tabella A21. Le unità di FVIII assegnate nell'anno 2012 sono risultate pari a 408.000.000 Unità Internazionali (UI), con un incremento del 23% rispetto alla rilevazione del 2011, incremento dovuto soprattutto ad una maggiore copertura dei pazienti A gravi e a una migliore segnalazione delle informazioni contenute nei piani stessi.

Se a questo quantitativo viene aggiunta la stima del consumo degli emofilici A gravi per i quali non sono stati forniti i piani terapeutici, il consumo totale di FVIII, per l'intera popolazione con emofilia A, nel 2012 risulta pari a circa 514.000.000 UI.

Le unità assegnate sono prevalentemente in forma ricombinante; l'86% del totale assegnato è stato destinato a pazienti con emofilia A grave, il 6% a soggetti con emofilia A moderata, il 3% a pazienti con emofilia A lieve e il rimanente a pazienti con vWD (tutti i gradi di severità). Il FVIII assegnato a questi ultimi pazienti è stato ovviamente in forma plasmaderivata poiché il vWF, di cui questi pazienti necessitano, non è presente nel FVIII ricombinante.

Il FIX assegnato tramite piano terapeutico ai pazienti con emofilia B è stato pari a circa 52.000.000 UI, prevalentemente in forma ricombinante (Tabella A22); se a questo quantitativo viene aggiunta la stima del consumo degli emofilici B gravi per i quali non sono stati forniti i piani terapeutici, il consumo totale stimato di FIX, per l'intera popolazione con emofilia B, nel 2012 risulta pari a circa 67.000.000 di UI.

Nelle tabelle A23 e A24 vengono indicati i dati relativi alle terapie dei pazienti emofilici con inibitore, suddivisi per tipo di trattamento (con agenti bypassanti, ITI e ITI + agenti bypassanti) e per consumo di prodotto utilizzato nella terapia per la gestione dell'inibitore (gli agenti bypassanti Feiba e NovoSeven, FVIII per ITI e FIX per ITI). La maggior parte dei pazienti (70%) viene trattata con agenti bypassanti, mentre il 14% viene trattato con ITI; 21 pazienti ricevono due terapie nel corso dell'anno: bypassanti + ITI.

Il consumo di Feiba è stato di circa 23.000.000 UI, quello di NovoSeven circa 96.000 mg, il consumo di FVIII e FIX, utilizzati per l'ITI, è stato di circa 48.000.000 UI e 3.500.000 UI, rispettivamente.

CONCLUSIONI

I pazienti con emofilia e con malattie emorragiche possono contare su una rete di 54 CE distribuiti per tutto il territorio nazionale, specializzati in diagnosi, assistenza e trattamento delle coagulopatie e coordinati dall'AICE. Una rete di questo genere rappresenta un'eccellenza che differenzia le malattie emorragiche dalle altre malattie rare, dove ancora ad oggi la ricerca di strumenti diagnostici rappresenta il focus principale. Questa rete presenta comunque alcune criticità, che riflettono differenze esistenti tra Regioni e anche tra CE all'interno di una stessa Regione, soprattutto per quanto riguarda le dimensioni e i servizi offerti dai CE ai pazienti.

In Emilia-Romagna, i CE sono organizzati in una rete strutturata, con un centro di coordinamento e centri satellite (modello "Hub and Spoke"); mentre in altre Regioni, le reti territoriali sono state programmate ma non sono attive. Riguardo al livello di assistenza, esistono CE di eccellenza in grado di gestire il paziente coagulopatico in tutto il suo percorso assistenziale, dalla presa in carico (diagnosi, cura, trattamento e gestione delle complicanze) fino al trattamento multidisciplinare (ortopedico, fisiatrico e riabilitativo, di pronto soccorso, pediatrico, odontoiatrico, epatologico e infettivologico). D'altra parte esistono CE di molte Regioni che non sono in grado di gestire in maniera globale il paziente affetto da coagulopatie congenite, rendendo necessario lo spostamento dei pazienti non solo per interventi particolari ma anche per interventi di diagnosi e cura.

L'ampia variabilità regionale, che si riscontra nell'assistenza dei pazienti coagulopatici, si riflette anche nella gestione dell'urgenza emorragica affrontata dai Centri di Pronto Soccorso, determinando una variabilità regionale anche nei tempi di accesso alle cure. Secondo l'indagine condotta dalla FedEmo, nelle strutture di emergenza della maggior parte delle Regioni non esiste un protocollo per la gestione delle emergenze nei pazienti coagulopatici e non è disponibile un laboratorio di coagulazione adeguato a situazioni di emergenza, in particolare nelle fasce orarie notturne e festive, inoltre, i farmaci per il trattamento delle coagulopatie non sono immediatamente disponibili presso le strutture di emergenza nel 32% delle Regioni.

La recente legislazione in materia di malattie emorragiche si pone come obiettivo una uniforme assistenza sanitaria per la diagnosi, la cura, la gestione delle emergenze e il trattamento domiciliare dei pazienti affetti da coagulopatie (1). La sua attuazione rappresenterebbe il superamento della disomogeneità dell'offerta assistenziale che si riscontra oggi e che è alla base del "pendolarismo" dei pazienti coagulopatici da un CE all'altro.

Comunque, deve essere sottolineato che la qualità di vita dei pazienti emofilici ha subito un notevole miglioramento in seguito alla possibilità di effettuare la terapia domiciliare a cura del paziente stesso o di un familiare, secondo quanto riportato da un'indagine FedEmo (20). Questa possibilità è regolamentata da una specifica normativa regionale solo in alcune Regioni.

Secondo il report 2012 della WFH, in base a una indagine condotta su 109 paesi, con una copertura della popolazione mondiale del 91%, il numero totale di persone con disordini della coagulazione è pari a circa 274.000 di cui la metà affetta da emofilia A, il 10% da emofilia B, il 24% da vWD e il 13% da altri difetti (21). I dati registrati nell'RNCC sono in linea con tali percentuali mondiali: in Italia, infatti, su un totale di circa 8.000 pazienti, il 43% è affetto da emofilia A (46% con emofilia A grave), il 9% da emofilia B, il 26% da vWD e il 18% da difetti di altri fattori della coagulazione.

In questo rapporto, la copertura di segnalazione delle forme gravi, che richiedono un'assistenza terapeutica continua e difficilmente eludibile, si può ritenere quasi completa, con un'incidenza costante negli anni. La segnalazione delle forme lievi di emofilia e di malattia di

von Willebrand, la cui sintomatologia è spesso silente, risulta incrementata rispetto ai precedenti rapporti, anche se si ritiene ancora sottostimata.

La rilevazione di un leggero aumento della prevalenza dell'emofilia A rispetto a quella calcolata nel 2011 (6,2 vs 5,9/100.000 abitanti) riflette una migliore qualità dei dati inseriti e una migliore classificazione e segnalazione dei pazienti, anche se permangono alcuni *bias* (date di nascita/decesso inverosimili, imprecisioni nell'indicazione della diagnosi, mancanza o incompletezza di informazioni nella sezione anagrafica) già evidenziati nei precedenti rapporti (15-17).

La sorveglianza infettivologica dei pazienti con malattie emorragiche, pur non avendo evidenziato negli ultimi anni alcuna segnalazione, deve essere mantenuta alta considerando che questa popolazione rappresenta una popolazione sentinella potenzialmente esposta ad agenti infettivi. Per quanto riguarda la sierologia virale, la segnalazione di pazienti coagulopatici riportati positivi all'HIV e all'HCV non è variata rispetto ai precedenti rapporti. L'utilizzo di metodi di inattivazione virale nei processi produttivi e di saggi di amplificazione genica per l'individuazione dei componenti virali nei controlli "in process" ha reso estremamente sicuri anche i prodotti a derivazione plasmatica. In questo senso deve essere considerata l'assenza di segnalazioni di HIV nei pazienti con età <29 anni. Dei 10 soggetti positivi all'HCV con età ≤20 anni, segnalati nel database, 4, di origine straniera, hanno precedentemente ricevuto trattamenti con prodotti plasmatici nei loro paesi di origine e sono attualmente in terapia presso CE italiani, per gli altri devono essere ancora chiarite le cause.

Le malattie infettive che, negli anni 1980-1990, hanno rappresentato la più frequente causa di morte nella popolazione coagulopatica, negli ultimi anni rappresentano il 9% delle cause di decesso e non sono comunque AIDS-correlate. Le cause di morte della popolazione coagulopatica sono sovrapponibili a quelle della popolazione generale (malattie tumorali, cardiovascolari e dismetaboliche), ad eccezione ovviamente delle cause di decesso per emorragia (3).

Nell'era dei concentrati sicuri e della prevenzione dell'artropatia per mezzo della profilassi, l'evento avverso di maggior rilievo nei pazienti con emofilia consiste nello sviluppo di alloanticorpi inibitori verso il fattore carente che rendono inefficace la terapia sostitutiva. La ricerca in questo campo è indirizzata alla comprensione dell'origine dell'inibitore e alla possibilità di eliminarlo. Molti fattori di rischio (genetici, legati all'intensità e al regime di trattamento o al tipo di prodotto utilizzato) sono stati studiati in correlazione alla comparsa di inibitori (22-24) e, attualmente, risultati contrastanti indicano la necessità di ulteriori indagini.

Sicuramente la gestione di questa complicanza, anche solo per quanto riguarda il trattamento farmacologico, sia tramite ITI che agenti bypassanti, risulta estremamente costosa rispetto a quanto sostenuto per un paziente che non ha sviluppato inibitore. Comunque, restaurare il regime di profilassi in un paziente, tramite eradicazione dell'inibitore attraverso l'ITI, può risultare a lungo termine economicamente vantaggioso (25).

Nell'RNCC relativo all'anno 2012, il 18% dei pazienti con emofilia A grave e il 3% dei pazienti con emofilia B grave è stato segnalato positivo ad anamnesi di inibitore, il 36% dei quali con età <20 anni. La raccolta dei dati relativi alla comparsa di inibitore tramite RNCC non è ancora ottimale, risultano incomplete le informazioni relative al momento di insorgenza, durata e natura dell'inibitore e all'eventuale risposta al trattamento, per cui spesso le informazioni sono state integrate da specifiche richieste, inviate dall'ISS direttamente ai Responsabili dei CE.

I dati relativi al regime di trattamento dei pazienti e alla stima di consumo di prodotti plasmaderivati e ricombinanti utilizzati dai pazienti coagulopatici nel 2012, provengono prevalentemente dai piani terapeutici forniti dai CE attraverso il flusso informativo diretto. Per avere un dato completo di utilizzo dei fattori, andrebbero registrati i prodotti usati in regime di

ricovero ospedaliero o ambulatoriale che sono stati inseriti solo sporadicamente nei piani terapeutici.

I piani terapeutici analizzati si riferiscono al 74% dei pazienti emofilici A gravi e al 68% degli emofilici B gravi, con un incremento del 17% e 3% rispettivamente, in confronto alla rilevazione del 2011. La profilassi rappresenta il regime più utilizzato per i pazienti emofilici gravi, mentre la terapia a domanda rappresenta il trattamento di scelta per le forme di emofilia moderate e lievi e per la malattia di von Willebrand di tipo 1 e 2. La profilassi, utilizzata ampiamente nella popolazione più giovane, rappresenta lo strumento più efficace per permettere la conduzione di una vita “normale” e per prevenire una serie di complicanze e co-morbidità associate all'emofilia. Il numero di pazienti con inibitore sottoposti a terapia di immunotolleranza sono stati 39, in linea con quanto riportato in un altro studio (24).

Nel 2012 il quantitativo di FVIII assegnato ai pazienti con emofilia A e malattia di von Willebrand è stato di circa 408.000.000 UI (77% in forma ricombinante), con un incremento del 23% rispetto al 2011 dovuto soprattutto alla maggiore copertura dei pazienti con emofilia A grave con piano terapeutico (74%) e a una migliore segnalazione delle informazioni contenute nei piani stessi. La mediana di trattamento dei pazienti in profilassi (312.000 UI) si mantiene ai livelli di quanto riportato in uno studio relativo ai consumi di concentrati della coagulazione in Italia relativo all'anno 2007 (26). Se al quantitativo assegnato ai pazienti A gravi viene aggiunta la stima del consumo degli emofilici A gravi per i quali non sono stati forniti i piani terapeutici, il consumo totale stimato di FVIII, per l'intera popolazione emofilica A grave, nel 2012 risulta pari a 8,5 UI/abitante. Tale valore risulta in linea con quanto riportato per altri Paesi economicamente sviluppati (27, 28).

Il FIX utilizzato dai pazienti con emofilia B è stato di 51.000.000 UI, anch'esso leggermente aumentato rispetto alla precedente rilevazione, con una percentuale di FIX ricombinante del 78%. Se a questi risultati si aggiunge la stima del consumo di FIX relativo agli emofilici B gravi per cui non è stato fornito alcun piano terapeutico, il consumo totale di FIX stimato per l'intera popolazione con emofilia B grave risulta di circa 1,1 UI/abitante (26).

Per quanto riguarda i pazienti con inibitore, la maggior parte di essi è in terapia con agenti bypassanti - il complesso protrombinico attivato, derivato dal plasma (aPCC, FEIBA) e il FVII attivato, ricombinante (rFVIIa, NovoSeven). Il consumo di tali prodotti, registrato sempre da piano terapeutico, risulta in linea con quanto riportato in una recente pubblicazione (29) sulla domanda in Italia dei principali medicinali plasmaderivati e ricombinanti che rivestono un ruolo di particolare interesse, sia dal punto di vista clinico che economico per l'impatto che esercitano sulla spesa sanitaria nazionale.

I risultati delle numerose sperimentazioni cliniche in corso sull'utilizzo di nuove molecole e nuovi farmaci potrebbero a breve modificare significativamente il quadro dei consumi dei prodotti utilizzati da parte della popolazione coagulopatica; sarà importante monitorare l'utilizzo anche di questi nuovi farmaci di trattamento (2).

In Italia il Registro Nazionale delle Coagulopatie Congenite collabora con il Registro Nazionale delle Malattie Rare e interagisce strettamente con l'AICE (30) e si propone come registro di patologia nell'ambito delle malattie emorragiche, consentendo il monitoraggio della prevalenza delle diverse forme di coagulopatie, degli eventi avversi e della stima dei fabbisogni e consumi di farmaci necessari al trattamento.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Accordo Stato Regioni sulla “Definizione dei percorsi regionali o interregionali di assistenza per le persone affette da Malattie Emorragiche Congenite (MEC)”, 13 marzo 2013. *Gazzetta Ufficiale* n. 107 del 9 maggio 2013.
2. Peyvandi F, Garagiola I, Seregni S. Future of factor replacement treatment. *J Thromb Haemost* 2013;11(1): 84-98.
3. Tagliaferri A, Rivolta GF, Iorio A, Oliovecchio E, Mancuso ME, Morfini M, Rocino A, Mazzucconi MG, Franchini M, on behalf of the Italian Association of Hemophilia Centers. Mortality and causes of death in Italian persons with haemophilia, 1990-2007. *Haemophilia* 2010;16:437-46.
4. Commission of the European Communities. *Communication from the Commission to the European parliament, the Council, the European economic and social committee and the committee of the regions on rare diseases: Europe challenges*. (COM(2008) 679 final). Brussels: Commission of the European Communities; 2008. Disponibile all’indirizzo: http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/rare_com_en.pdf; ultima consultazione 15/4/2013.
5. Europe. Council recommendation of 8 June 2009 on the action in the field of rare diseases. *Official Journal of the European Union* C 151/7, 3/7/2009. Disponibile all’indirizzo: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2009:151:0007:0010:EN:PDF>; ultima consultazione 23/08/2013.
6. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP *et al.* Treatment Guidelines Working Group on behalf of the World Federation of Haemophilia. Guidelines for the management of haemophilia. *Haemophilia* 2013;19:e1-47.
7. World Federation of Hemophilia. *Guidelines for the management of Hemophilia*. Montréal (Québec), Canada: World Federation of Hemophilia; 2005.
8. European Haemophilia Consortium. *Haemophilia – Awareness and disparity of care within the EU*. Vienna, Austria: EHC; 2006. Disponibile all’indirizzo: http://www.ehc.eu/fileadmin/about_EHC/members/surveys/EHC_Report_Survey_EP_2006.pdf; ultima consultazione 23/8/2013.
9. Hay CR. The UK Haemophilia database: a tool for research, audit and healthcare planning. *Haemophilia* 2004;10(3): 21.
10. Colvin BT, Astermark J, Fischer K, *et al.* European principles of haemophilia care. *Haemophilia* 2008;14(2):361-74.
11. Ghirardini A, Schinaia N, Chiarotti F, Greco D (Ed.). *Registro nazionale delle coagulopatie congenite in Italia. Rapporto 1990*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 1991. (Rapporti ISTISAN 91/33).
12. Ghirardini A, Puopolo M, Mannucci PM, Chiarotti F, Schinaia N. Gruppo Italiano Coagulopatie Congenite (Ed.). *Registro nazionale dell'emofilia del Gruppo Italiano Coagulopatie Congenite (GICC): Rapporto 1993*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 1994. (Rapporti ISTISAN 94/13).
13. Ghirardini A, Puopolo M, Chiarotti F, Farchi F, Mannucci PM e il Gruppo Italiano Coagulopatie Congenite (Ed.). *Registro nazionale dell'emofilia del Gruppo Italiano Coagulopatie Congenite (GICC): Rapporto 1996*. (Draft non pubblicato).
14. Ministero della Sanità. DM 279/2001, art. 3, “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”. *Gazzetta Ufficiale – Supplemento Ordinario* n. 180/L, del 12 luglio 2001.
15. Abbonizio F, Giampaolo A, Palmieri S, Calizzani G, Hassan HJ, Associazione Italiana Centri Emofilia (AICE). *Registro nazionale delle Coagulopatie Congenite. Rapporto 2006-2007*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2008. (Rapporti ISTISAN 08/46).

16. Abbonizio F, Giampaolo A, Calizzani G, Hassan HJ, Associazione Italiana Centri Emofilia (AICE). *Registro nazionale delle Coagulopatie Congenite. Rapporto 2008*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2010. (Rapporti ISTISAN 10/31).
17. Abbonizio F, Giampaolo A, Arcieri R, Hassan HJ e Associazione Italiana Centri Emofilia (AICE). *Registro nazionale delle Coagulopatie Congenite. Rapporto 2011*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (Rapporti ISTISAN 12/55).
18. Lapecorella M, Mariani G for the International Registry on Congenital FVII Deficiency. Factor VII deficiency: defining the clinical picture and optimizing therapeutic options. *Haemophilia* 2008;14:1170-5.
19. Peyvandi F, Palla R, Menegatti M *et al.* Coagulation factor activity and clinical bleeding severity in rare bleeding disorders: results from the European network of rare bleeding disorders. *J Thromb Haemost* 2012;10:615-21.
20. Alioto A, Garnero A, Calizzani G, Arcieri R. Lo sviluppo dei percorsi per la gestione delle emergenze emorragiche nelle regioni italiane. *Blood Transfus* 2011; 9(S6): 6.
21. World Federation of Hemophilia. *Report on The Annual Global Survey 2012*. Montreal, Canada: WFH, 2013. Disponibile all'indirizzo: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1574.pdf>; ultima consultazione 15/7/2014.
22. Gouw SC, van den Berg HM, Oldenburg J *et al.* F8 gene mutation type and inhibitor development in patients with severe haemophilia A: systematic review and meta-analysis. *Blood* 2012;119:2922-34.
23. Mancuso ME, Mannucci PM, Rocino A *et al.* Source and purity of factor VIII products as risk factors for inhibitor development in patients with hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2012;10(5):781-90.
24. Coppola A, Margaglione M, Santagostino E *et al.* Factor VIII gene (F8) mutations as predictors of outcome in immune tolerance induction (ITI) of hemophilia A patients with high-responding inhibitors. *J Thromb Haemost* 2009;7:1809-15.
25. Abbonizio F, Giampaolo A, Coppola A *et al.* Therapeutic management and costs of severe haemophilia A patients with inhibitors in Italy. *Haemophilia* 2014;20(4):243-50.
26. Giampaolo A, Abbonizio F, Puopolo M *et al.* Consumption of recombinant and plasma-derived clotting factors in severe haemophilic patients undergoing prophylaxis and on-demand treatment in Italy. *Transfusion Medicine* 2011;21:280-4.
27. O'Mahoni B, Noone D, Giangrande PLF and Pihodova L. Haemophilia care in Europe: a survey of 19 countries. *Haemophilia* 2011;17:35-40.
28. Stonebraker JS, Brooker M, Amand RE, Farrugia A and Srivastava A. A study of reported factor VIII use around the world. *Haemophilia* 2010;16:33-46.
29. Calizzani G, Lanzoni M, Candura F, Profili S, Catalano L, Vaglio S, Biffoli C, Grazzini G. *Analisi della domanda dei principali medicinali plasmaderivati in Italia. Anni 2007-2011*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (Rapporti ISTISAN 12/53).
30. Hassan HJ, Morfini M, Taruscio D *et al.* Current status of Italian Registries on inherited bleeding disorders. *Blood Transf* 2014;12(3):576-81.

APPENDICE A
Dati nazionali del Registro Nazionale
delle Coagulopatie Congenite

Tabella A1. Distribuzione regionale dei Centri Emofilia (2012)

| Regioni | Centri presenti | Centri rispondenti |
|-------------------------------|------------------------|---------------------------|
| Abruzzo | 3 | 3 |
| Basilicata | - | - |
| Calabria | 3 | 2 |
| Campania | 4 | 4 |
| Emilia Romagna | 8 | 8 |
| Friuli-Venezia Giulia | 1 | 1 |
| Lazio | 4 | 4 |
| Liguria | 1 | 1 |
| Lombardia | 5 | 5 |
| Marche | 1 | 1 |
| Molise | 1 | 1 |
| Piemonte | 4 | 4 |
| Provincia Autonoma di Bolzano | 1 | - |
| Provincia Autonoma di Trento | 1 | 1 |
| Puglia | 3 | 3 |
| Sardegna | 2 | 2 |
| Sicilia | 3 | 3 |
| Toscana | 2 | 2 |
| Umbria | 2 | 1 |
| Valle d'Aosta | - | - |
| Veneto | 5 | 5 |
| Totale | 54 | 51 |

Tabella A2. La gestione dell'emergenza emorragica (Fonte FedEmo, 2011)

| Variabili | Sì |
|---|---------------------|
| Presenza di protocolli regionali per la gestione delle emergenze nei pz. coagulopatici | 7/19 Regioni (37%) |
| Accessibilità dei farmaci per il trattamento delle coagulopatie nelle strutture di emergenza | 13/19 Regioni (68%) |
| Reperibilità almeno telefonica di un medico specialista di coagulopatie | 11/19 Regioni (58%) |
| Disponibilità di un laboratorio di coagulazione, soprattutto nei giorni festivi e nelle fasce orarie notturne | 8/19 Regioni (42%) |

Tabella A3. Totale dei pazienti analizzati nel Registro Nazionale Coagulopatie Congenite (2012)

| Pazienti | Maschi | Femmine | Totale |
|----------------------------------|---------------|----------------|---------------|
| Valutati | 6.253 | 2.844 | 9.097 |
| - Seguiti da più Centri Emofilia | 758 | 65 | 823 |
| Totale deceduti | 607 | 52 | 659 |
| Con stato in vita non indicato | 234 | 96 | 330 |

Tabella A4. Totale dei pazienti con coagulopatie congenite (2012)

| Patologia | Maschi | Femmine | Totale |
|----------------------------|--------|---------|--------------|
| Emofilia A | 3.668 | 28 | 3.696 |
| Emofilia B | 738 | 6 | 744 |
| Malattia di von Willebrand | 939 | 1.273 | 2.212 |
| Difetti di altri fattori | 756 | 766 | 1.522 |

Tabella A5. Nuove nascite, dal 01.01.2011, distinte per patologia e sesso

| Patologia | Maschi | Femmine | Totale |
|---|-----------|----------|-----------|
| Emofilia A grave | 19 | - | 19 |
| Emofilia A moderata | 5 | - | 5 |
| Emofilia A lieve | 3 | - | 3 |
| Emofilia B grave | 10 | - | 10 |
| Emofilia B moderata | 3 | 1 | 4 |
| Malattia di von Willebrand tipo 2 | 1 | 1 | 2 |
| Difetti di altri fattori della coagulazione | 2 | 1 | 3 |
| Totale | 43 | 3 | 46 |

Tabella A6. Totale dei pazienti inseriti nel Registro, distinti per patologia e sesso (2012)

| Patologia | Maschi | Femmine | Totale | Variatione rispetto al 2011 |
|---|--------------|--------------|--------------|-----------------------------|
| Emofilia A grave | 1.696 | 2 | 1.698 | 8 |
| Emofilia A moderata | 516 | 2 | 518 | 27 |
| Emofilia A lieve | 1.456 | 24 | 1.480 | 70 |
| Emofilia B grave | 275 | 1 | 276 | 3 |
| Emofilia B moderata | 160 | 1 | 161 | 2 |
| Emofilia B lieve | 303 | 4 | 307 | 11 |
| Malattia di von Willebrand tipo 1 | 746 | 1.043 | 1.789 | 137 |
| Malattia di von Willebrand tipo 2 | 150 | 179 | 329 | 10 |
| Malattia di von Willebrand tipo 3 | 43 | 51 | 94 | -4 |
| Difetti di altri fattori della coagulazione | 756 | 766 | 1.522 | 307 |
| Piastrinopatie | 87 | 122 | 209 | 37 |
| Emofilia A acquisita | 35 | 47 | 82 | 4 |
| Malattia di von Willebrand acquisita | 5 | 5 | 10 | 4 |
| Altro | 25 | 32 | 57 | 1 |
| Carrier Emofilia A | - | 437 | 437 | 60 |
| Carrier Emofilia B | - | 128 | 128 | 9 |
| Totale | 6.253 | 2.844 | 9.097 | 686 |

Tabella A7. Dettaglio dei pazienti con difetti di altri fattori della coagulazione (2012)

| Patologia | Maschi | Femmine | Totale | Variazione rispetto al 2011 |
|---------------------|------------|------------|--------------|-----------------------------|
| Dis-Fibrinogenemia | 31 | 34 | 65 | 31 |
| Ipo-Fibrinogenemia | 25 | 32 | 57 | 6 |
| FII | 10 | 10 | 20 | 4 |
| FV | 60 | 72 | 132 | 7 |
| FV + VIII | 14 | 16 | 30 | 5 |
| FVII° | 325 | 272 | 597 | 117 |
| FX | 49 | 46 | 95 | 31 |
| FXI | 163 | 205 | 368 | 91 |
| FXII | 59 | 55 | 114 | 14 |
| FXIII | 20 | 21 | 41 | 1 |
| Fattore di Fletcher | - | 3 | 3 | - |
| Totale | 756 | 766 | 1.522 | 307 |

° Sono inclusi 3 pazienti con difetto di Fattore VII + X

Tabella A8. Dettaglio dei pazienti con difetto di fattore VII (2012)

| Pazienti | N. | ≤20 | 21-40 | 41-60 | >60 |
|----------------------------------|------------|------------|------------|-----------|-----------|
| Maschi | 325 | 83 | 137 | 38 | 42 |
| Femmine | 272 | 40 | 129 | 43 | 23 |
| Totale pazienti | 597 | 123 | 266 | 81 | 65 |
| HIV+ | 3 | - | 1 | 2 | - |
| HCV+ | 17 | - | 4 | 8 | 5 |
| Livello fattore carente indicato | | | | | |
| <1% | 18 | 4 | 5 | 8 | 1 |
| 1-10% | 49 | 3 | 18 | 15 | 13 |
| >10% | 274 | 63 | 133 | 58 | 20 |
| Totale | 341 | 70 | 156 | 81 | 34 |

Tabella A9. Totale dei pazienti seguiti da più Centri Emofilia, distinti per patologia e fasce di età (2012)

| Patologia | ≤20 | 21-40 | 41-60 | >60 | Totale |
|---|------------|--------------|--------------|---------------|---------------|
| Emofilia A grave | 98 | 161 | 166 | 32 | 457 |
| Emofilia A moderata | 21 | 26 | 32 | 3 | 82 |
| Emofilia A lieve | 12 | 41 | 28 | 16 | 97 |
| Emofilia B grave | 30 | 20 | 15 | 3 | 68 |
| Emofilia B moderata | 2 | 7 | 9 | 2 | 20 |
| Emofilia B lieve | 3 | 7 | - | - | 10 |
| Malattia di von Willebrand tipo 1 | 5 | 10 | 5 | 4 | 24 |
| Malattia di von Willebrand tipo 2 | 5 | 2 | 2 | 4 | 13 |
| Malattia di von Willebrand tipo 3 | 1 | 2 | 3 | - | 6 |
| Difetti di altri fattori della coagulazione | 10 | 12 | 5 | 2 | 29 |
| Piastrinopatie | 1 | 1 | - | - | 2 |
| Emofilia A acquisita | - | 1 | - | 1 | 2 |
| Malattia di von Willebrand acquisita | - | - | - | - | - |
| Altro | - | - | - | - | - |
| Carrier Emofilia A | - | 4 | 3 | 1 | 8 |
| Carrier Emofilia B | - | 1 | 3 | 1 | 5 |
| Totale | 188 | 295 | 271 | 69 | 823 |

Tabella A10. Pazienti con anamnesi di inibitore positiva, distinti per coagulopatia (2012)

| Patologia | Pz con anamnesi positiva | % pz con anamnesi positiva | High responder | Low responder | Non indicato |
|--------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|-----------------------|----------------------|---------------------|
| Emofilia A grave | 312 | <i>18,4</i> | 211 | 57 | 44 |
| Emofilia A moderata | 19 | <i>3,7</i> | 5 | 9 | 5 |
| Emofilia A lieve | 14 | <i>0,9</i> | 6 | 6 | 2 |
| Emofilia B grave | 8 | <i>2,9</i> | 3 | 1 | 4 |
| Malattia di von Willebrand tipo 3 | 1 | <i>1,1</i> | - | - | 1 |
| Emofilia A acquisita | 45 | <i>54,9</i> | 8 | 16 | 21 |
| Malattia di von Willebrand acquisita | 1 | <i>1,0</i> | - | - | 1 |
| Totale | 400 | 9,6 | 233 | 89 | 78 |

Tabella A11. Pazienti con anamnesi di inibitore positiva, distinti per coagulopatia e fasce di età (2012)

| Patologia | Nr. | ≤20 | 21-40 | 41-60 | >60 |
|--------------------------------------|------------|------------|--------------|--------------|---------------|
| Emofilia A grave | 312 | 124 | 90 | 78 | 20 |
| Emofilia A moderata | 19 | 8 | 4 | 6 | 1 |
| Emofilia A lieve | 14 | 2 | 4 | 5 | 3 |
| Emofilia B grave | 8 | 7 | 1 | - | - |
| Malattia di von Willebrand tipo 3 | 1 | - | - | 1 | - |
| Emofilia A acquisita | 45 | 1 | 8 | 11 | 25 |
| Malattia di von Willebrand acquisita | 1 | - | - | - | 1 |
| Totale | 400 | 142 | 107 | 101 | 50 |

Tabella A12. Pazienti segnalati con infezione da HIV e HCV (2012)

| Patologia | Totale pazienti inseriti | HIV+ | HIV+/HCV+ | HCV+ |
|---|---------------------------------|-------------|------------------|--------------|
| Emofilia A | 3.696 | 17 | 181 | 1.030 |
| Emofilia B | 744 | 13 | 39 | 139 |
| Malattia di von Willebrand | 2.212 | 5 | 4 | 105 |
| Difetti di altri fattori della coagulazione | 1.522 | 3 | - | 48 |
| Piastrinopatie | 209 | 1 | 1 | 10 |
| Emofilia A acquisita | 82 | - | - | 1 |
| Malattia di Von Willebrand acquisita | 10 | - | - | - |
| Altro | 57 | - | - | 2 |
| Carrier Emofilia A | 437 | - | 1 | 13 |
| Carrier Emofilia B | 128 | - | 1 | 1 |
| Totale | 9.097 | 39 | 227 | 1.349 |

Tabella A13. Dettaglio dei pazienti segnalati con infezione da HIV e HCV (2012)

| Patologia | HIV+ | | | HCV+ | | |
|---|-----------|------------|-------------|--------------|------------|--------------|
| | HIV+ | HIV+/HCV+ | Totale HIV+ | HCV+ | HIV+/HCV+ | Totale HCV+ |
| Emofilia A grave | 15 | 157 | 172 | 571 | 157 | 728 |
| Emofilia A moderata | 1 | 12 | 13 | 175 | 12 | 187 |
| Emofilia A lieve | 1 | 12 | 13 | 284 | 12 | 296 |
| Emofilia B grave | 10 | 32 | 42 | 68 | 32 | 100 |
| Emofilia B moderata | 2 | 5 | 7 | 36 | 5 | 41 |
| Emofilia B lieve | 1 | 2 | 3 | 35 | 2 | 37 |
| Malattia di von Willebrand | | | | | | |
| tipo 1 | 4 | - | 4 | 58 | - | 58 |
| tipo 2 | - | 2 | 2 | 26 | 2 | 28 |
| tipo 3 | 1 | 2 | 3 | 21 | 2 | 23 |
| Difetti di altri fattori della coagulazione | 3 | - | 3 | 48 | - | 48 |
| Piastrinopatie | 1 | 1 | 2 | 10 | 1 | 11 |
| Emofilia A acquisita | - | - | - | 1 | - | 1 |
| Malattia di von Willebrand acquisita | - | - | - | - | - | - |
| Altro | - | - | - | 2 | - | 2 |
| Carrier Emofilia A | - | 1 | 1 | 13 | 1 | 14 |
| Carrier Emofilia B | - | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 |
| Totale | 39 | 227 | 266 | 1.349 | 227 | 1.576 |

Tabella A14. Dettaglio dei pazienti segnalati con infezione da HIV, distinti per fasce di età (2012)

| Patologia | ≤20 | | 21-40 | | 41-60 | | >60 | | Totale |
|---|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|----------|-----------|------------|
| | HIV+ | HIV+/HCV+ | HIV+ | HIV+/HCV+ | HIV+ | HIV+/HCV+ | HIV+ | HIV+/HCV+ | |
| Emofilia A grave | - | - | 8 | 53 | 6 | 100 | 1 | 4 | 172 |
| Emofilia A moderata | - | - | - | 2 | 1 | 8 | - | 2 | 13 |
| Emofilia A lieve | - | - | - | 2 | 1 | 9 | - | 1 | 13 |
| Emofilia B grave | - | - | 2 | 9 | 8 | 22 | - | 1 | 42 |
| Emofilia B moderata | - | - | 1 | 1 | 1 | 2 | - | 2 | 7 |
| Emofilia B lieve | - | - | 1 | - | - | 2 | - | - | 3 |
| Malattia di von Willebrand | | | | | | | | | |
| tipo 1 | - | - | - | - | 2 | - | 2 | - | 4 |
| tipo 2 | - | - | - | - | - | 2 | - | - | 2 |
| tipo 3 | - | - | 1 | 2 | - | - | - | - | 3 |
| Difetti di altri fattori della coagulazione | - | - | 1 | - | 2 | - | - | - | 3 |
| Piastrinopatie | - | - | - | - | 1 | 1 | - | - | 2 |
| Carrier A | - | - | - | - | - | 1 | - | - | 1 |
| Carrier B | - | - | - | 1 | - | - | - | - | 1 |
| Totale | - | - | 14 | 70 | 22 | 147 | 3 | 10 | 266 |

Tabella A15. Dettaglio dei pazienti segnalati con infezione da HCV, distinti per fasce di età (2012)

| Patologia | ≤20 | | 21-40 | | 41-60 | | >60 | | Totale |
|---|-----------|-----------|------------|-----------|------------|------------|------------|-----------|--------------|
| | HCV+ | HIV+/HCV+ | HCV+ | HIV+/HCV+ | HCV+ | HIV+/HCV+ | HCV+ | HIV+/HCV+ | |
| Emofilia A grave | 5 | - | 219 | 53 | 278 | 100 | 69 | 4 | 728 |
| Emofilia A moderata | 1 | - | 49 | 2 | 92 | 8 | 33 | 2 | 187 |
| Emofilia A lieve | 1 | - | 42 | 2 | 158 | 9 | 83 | 1 | 296 |
| Emofilia B grave | 1 | - | 29 | 9 | 25 | 22 | 13 | 1 | 100 |
| Emofilia B moderata | - | - | 10 | 1 | 14 | 2 | 12 | 2 | 41 |
| Emofilia B lieve | - | - | 5 | - | 20 | 2 | 10 | - | 37 |
| Malattia di von Willebrand | | | | | | | | | |
| tipo 1 | - | - | 9 | - | 30 | - | 19 | - | 58 |
| tipo 2 | - | - | 6 | - | 11 | 2 | 9 | - | 28 |
| tipo 3 | 1 | - | 6 | 2 | 8 | - | 6 | - | 23 |
| Difetti di altri fattori della coagulazione | - | - | 9 | - | 24 | - | 15 | - | 48 |
| Piastrinopatie | 1 | - | 2 | - | 4 | 1 | 3 | - | 11 |
| Emofilia A acquisita | - | - | - | - | 1 | - | - | - | 1 |
| Altro | - | - | - | - | 2 | - | - | - | 2 |
| Carrier Emofilia A | - | - | 4 | - | 5 | 1 | 4 | - | 14 |
| Carrier Emofilia B | - | - | - | 1 | - | - | 1 | - | 2 |
| Totale | 10 | - | 390 | 70 | 672 | 147 | 277 | 10 | 1.576 |

Tabella A16. Nuovi decessi, dal 01.01.2011, distinti per patologia e sesso

| Patologia | Maschi | Femmine | Totale |
|---|-----------|----------|-----------|
| Emofilia A grave | 14 | - | 14 |
| Emofilia A moderata | 4 | - | 4 |
| Emofilia A lieve | 7 | - | 7 |
| Emofilia B grave | 1 | - | 1 |
| Emofilia B moderata | 4 | - | 4 |
| Emofilia B lieve | - | - | - |
| Malattia di von Willebrand tipo 1 | 1 | 2 | 3 |
| Malattia di von Willebrand tipo 2 | - | 1 | 1 |
| Malattia di von Willebrand tipo 3 | 1 | - | 1 |
| Difetti di altri fattori della coagulazione | - | - | - |
| Piastrinopatie | - | 1 | 1 |
| Emofilia A acquisita | 1 | 1 | 2 |
| Malattia di von Willebrand acquisita | - | 1 | 1 |
| Altro | - | - | - |
| Totale | 33 | 6 | 39 |

Tabella A17. Cause di mortalità nella popolazione coagulopatica dal 01.01.2011

| Patologia | Malattie infettive | Emorragia | Tumore | Patologie app. digerente | Patologie app. circolatorio | Altro | Totale |
|--------------------------------------|---------------------------|------------------|---------------|---------------------------------|------------------------------------|--------------|---------------|
| Emofilia A grave | 1 | 3 | 6 | 1 | - | 1 | 12 |
| Emofilia A moderata | - | 1 | 2 | - | 1 | - | 4 |
| Emofilia A lieve | 1 | 2 | 2 | 1 | - | - | 6 |
| Emofilia B grave | - | - | - | 1 | - | - | 1 |
| Emofilia B moderata | 1 | 1 | 1 | - | - | - | 3 |
| Emofilia B lieve | - | - | - | - | - | - | - |
| Malattia di von Willebrand | | | | | | | |
| tipo 1 | - | 1 | - | 1 | - | - | 2 |
| tipo 2 | - | - | 1 | - | - | - | 1 |
| tipo 3 | - | - | 1 | - | - | - | 1 |
| Piastrinopatie | - | - | - | 1 | - | - | 1 |
| Emofilia A acquisita | - | - | - | - | 1 | 1 | 2 |
| Malattia di von Willebrand acquisita | - | - | - | - | 1 | - | 1 |
| Totale | 3 | 8 | 13 | 5 | 3 | 2 | 34 |

Tabella A18. Cause di mortalità nel totale della popolazione coagulopatica (2012)

| Patologia | Totale Deceduti | Malattie infettive | Emorragia | Tumore | Patologie app. digerente | Patologie app. circolatorio | Altro | Non indicato |
|---|-----------------|--------------------|-----------|-----------|--------------------------|-----------------------------|-----------|--------------|
| Emofilia A grave | 300 | 88 | 47 | 32 | 18 | 11 | 32 | 72 |
| Emofilia A moderata | 48 | 8 | 9 | 6 | 3 | 2 | 4 | 16 |
| Emofilia A lieve | 82 | 8 | 6 | 19 | 3 | 3 | 9 | 34 |
| Emofilia B grave | 73 | 39 | 7 | 5 | 4 | - | 3 | 15 |
| Emofilia B moderata | 24 | 5 | 3 | 6 | 1 | 2 | 1 | 6 |
| Emofilia B lieve | 10 | 1 | 2 | 2 | - | - | 1 | 4 |
| Malattia di von Willebrand tipo 1 | 36 | 2 | 5 | 3 | 1 | 5 | 1 | 19 |
| tipo 2 | 16 | 3 | 1 | 5 | - | - | 1 | 6 |
| tipo 3 | 8 | - | 3 | 1 | - | - | - | 4 |
| Difetti di altri fattori della coagulazione | 27 | 3 | 1 | 4 | - | 1 | 4 | 14 |
| Piastrinopatie | 4 | - | - | - | 1 | - | - | 3 |
| Emofilia A acquisita | 23 | - | - | - | 1 | 1 | 1 | 20 |
| Malattia di von Willebrand acquisita | 2 | - | - | - | - | 1 | - | 1 |
| Altro | 2 | - | - | - | - | - | - | 2 |
| Carrier Emofilia A | 2 | - | 1 | - | - | - | 1 | - |
| Carrier Emofilia B | 2 | - | 1 | - | - | - | - | 1 |
| Totale | 659 | 157 | 86 | 83 | 32 | 26 | 58 | 217 |

Tabella A19. Pazienti con stato in vita non specificato (2012)

| Patologia | Totale | Variatione rispetto al 2011 |
|--|------------|-----------------------------|
| Emofilia A grave | 33 | -2 |
| Emofilia A moderata | 21 | - |
| Emofilia A lieve | 38 | -3 |
| Emofilia B grave | 2 | -2 |
| Emofilia B moderata | 2 | - |
| Emofilia B lieve | 6 | - |
| Malattia di von Willebrand | | |
| tipo 1 | 29 | -4 |
| tipo 2 | 4 | -1 |
| tipo 3 | 2 | - |
| Difetti di altri fattori della coagulazione* | 40 | -2 |
| Piastrinopatie | 3 | - |
| Emofilia A acquisita | 2 | - |
| Malattia di von Willebrand acquisita | - | - |
| Altro | 137 | 93 |
| Carrier Emofilia A | 8 | - |
| Carrier Emofilia B | 3 | 1 |
| Totale | 330 | 80 |

*Dis-Fibrinogenemia: 8; Ipo-fibrinogenemia: 3; FII: 1; FV: 3; FVII: 12; FX: 2; FXI: 6; FXII: 4; FXIII: 1

Tabella A20. Regime terapeutico dei pazienti (2012)

| Patologia | Totale pz. inseriti nel Registro | Totale pz. con piano terapeutico | Profilassi | A domanda | Immunotolleranza |
|----------------------------|----------------------------------|----------------------------------|------------|------------|------------------|
| Emofilia A grave* | 1.698 | 1.263 | 910 | 317 | 36 |
| Emofilia A moderata | 518 | 214 | 72 | 142 | - |
| Emofilia A lieve | 1.480 | 348 | 25 | 322 | 1 |
| Emofilia B grave* | 276 | 188 | 127 | 59 | 2 |
| Emofilia B moderata | 161 | 69 | 20 | 49 | - |
| Emofilia B lieve | 307 | 68 | 5 | 63 | - |
| Malattia di von Willebrand | 2.212 | 237 | 47 | 190 | - |
| tipo 1 | 1.789 | 125 | 14 | 111 | - |
| tipo 2 | 329 | 70 | 12 | 58 | - |
| tipo 3 | 94 | 42 | 21 | 21 | - |

* Percentuale di copertura dei pazienti 74%

* Percentuale di copertura dei pazienti 68%

Tabella A21. Stima di consumo di Fattore VIII assegnato ai pazienti coagulopatici, secondo piano terapeutico (2012)

| Patologia | FVIII (Unità Internazionali) | % Plasmaderivato | % Ricombinante |
|----------------------------|---|-----------------------------|---------------------------|
| Emofilia A grave | 351.400.000 | 21 | 79 |
| Emofilia A moderata | 25.600.000 | 10 | 90 |
| Emofilia A lieve | 14.000.000 | 25 | 75 |
| Malattia di von Willebrand | 17.200.000 | 100 | - |
| tipo 1 | 4.400.000 | 100 | - |
| tipo 2 | 5.800.000 | 100 | - |
| tipo 3 | 7.000.000 | 100 | - |
| Totale FVIII | 408.200.000 | 23 | 77 |

Tabella A22. Stima di consumo di Fattore IX assegnato ai pazienti coagulopatici, secondo piano terapeutico (2012)

| Patologia | FIX (Unità Internazionali) | % Plasmaderivato | % Ricombinante |
|---------------------|---------------------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| Emofilia B grave | 42.700.000 | 21 | 79 |
| Emofilia B moderata | 6.700.000 | 31 | 69 |
| Emofilia B lieve | 2.200.000 | 10 | 90 |
| Totale FIX | 51.600.000 | 22 | 78 |

Tabella A23. Gestione dei pazienti emofilici con inibitore, secondo piano terapeutico (2012)

| Patologia | Emofilia A grave | Emofilia B grave |
|--|-------------------------|-------------------------|
| Totale pazienti con piano terapeutico | 127 | 3 |
| In terapia con: | | |
| - Agenti bypassanti | 90 | 1 |
| - Induzione all'immunotolleranza | 17 | 1 |
| - Induzione all'immunotolleranza + Agenti bypassanti | 20 | 1 |

Tabella A24. Stima di consumo di agenti bypassanti e fattori per ITI assegnati ai pazienti emofilici con inibitore, secondo piano terapeutico (2012)

| Patologia | Unità Internazionali | Mg |
|------------------|-----------------------------|-----------|
| Feiba | 23.000.000 | - |
| NovoSeven | | 96.000 |
| FVIII per ITI | 48.000.000 | |
| FIX per ITI | 3.500.000 | |

APPENDICE B
Dati riepilogativi del Registro Nazionale
delle Coagulopatie Congenite, per Regione

| REGIONE ABRUZZO | |
|--|-----------|
| Centri Emofilia presenti | 3 |
| Centri Emofilia rispondenti | 3 |
| Pazienti con Emofilia A | 78 |
| % <i>A grave</i> | 19 |
| Pazienti con Emofilia B | 17 |
| % <i>B grave</i> | 47 |
| Pazienti con malattia di von Willebrand | 9 |
| % <i>tipo 3</i> | - |
| Pazienti con difetto di Fattore VII | 1 |
| Pazienti positivi all'anamnesi di inibitore | 5 |
| % <i>Emofilia A grave</i> | 60 |
| % <i>Emofilia B grave</i> | - |
| Pazienti HIV+ | 3 |
| % <i>Emofilia A grave</i> | 67 |
| % <i>Emofilia B grave</i> | 33 |
| Pazienti HCV+ | 27 |
| % <i>Emofilia A grave</i> | 37 |
| % <i>Emofilia B grave</i> | 7 |
| - di cui coinfezioni | 2 |
| % <i>Emofilia A grave</i> | 100 |
| % <i>Emofilia B grave</i> | - |
| FVIII totale assegnato in regione (UI) | 8.200.000 |
| % <i>plasmaderivato</i> | 4 |
| % <i>ricombinante</i> | 96 |
| - Mediana di FVIII assegnato in profilassi (UI) | 468.000 |
| - Mediana di FVIII assegnato a domanda (UI) | 45.000 |
| % copertura pazienti A gravi | 100 |
| FIX totale assegnato in regione (UI) | 2.500.000 |
| % <i>plasmaderivato</i> | 39 |
| % <i>ricombinante</i> | 61 |
| - Mediana di FIX assegnato in profilassi (UI) | 312.000 |
| - Mediana di FIX assegnato a domanda (UI) | 24.000 |
| % copertura pazienti B gravi | 88 |

| REGIONE CALABRIA | |
|--|-----------|
| Centri Emofilia presenti | 3 |
| Centri Emofilia rispondenti | 2 |
| Pazienti con Emofilia A | 88 |
| % A grave | 28 |
| Pazienti con Emofilia B | 16 |
| % B grave | 44 |
| Pazienti con malattia di von Willebrand | 71 |
| % tipo 3 | - |
| Pazienti con difetto di Fattore VII | 10 |
| Pazienti positivi all'anamnesi di inibitore | 6 |
| % Emofilia A grave | 100 |
| % Emofilia B grave | - |
| Pazienti HIV+ | 5 |
| % Emofilia A grave | 60 |
| % Emofilia B grave | - |
| Pazienti HCV+ | 33 |
| % Emofilia A grave | 33 |
| % Emofilia B grave | 12 |
| - di cui coinfezti | 4 |
| % Emofilia A grave | 50 |
| % Emofilia B grave | - |
| FVIII totale assegnato in regione (UI) | 8.800.000 |
| % plasmaderivato | 12 |
| % ricombinante | 88 |
| - Mediana di FVIII assegnato in profilassi (UI) | 306.000 |
| - Mediana di FVIII assegnato a domanda (UI) | 12.000 |
| % copertura pazienti A gravi | 95 |
| FIX totale assegnato in regione (UI) | 700.000 |
| % plasmaderivato | - |
| % ricombinante | 100 |
| - Mediana di FIX assegnato in profilassi (UI) | 150.000 |
| - Mediana di FIX assegnato a domanda (UI) | 15.000 |
| % copertura pazienti B gravi | 86 |

| REGIONE CAMPANIA | |
|--|------------|
| Centri Emofilia presenti | 4 |
| Centri Emofilia rispondenti | 4 |
| Pazienti con Emofilia A | 311 |
| % A grave | 44 |
| Pazienti con Emofilia B | 60 |
| % B grave | 38 |
| Pazienti con malattia di von Willebrand | 147 |
| % tipo 3 | 6 |
| Pazienti con difetto di Fattore VII | 96 |
| Pazienti positivi all'anamnesi di inibitore | 53 |
| % Emofilia A grave | 62 |
| % Emofilia B grave | 6 |
| Pazienti HIV+ | 22 |
| % Emofilia A grave | 64 |
| % Emofilia B grave | - |
| Pazienti HCV+ | 173 |
| % Emofilia A grave | 43 |
| % Emofilia B grave | 3 |
| - di cui coinfecti | 21 |
| % Emofilia A grave | 67 |
| % Emofilia B grave | - |
| FVIII totale assegnato in regione (UI) | 55.000.000 |
| % plasmaderivato | 10 |
| % ricombinante | 90 |
| - Mediana di FVIII assegnato in profilassi (UI) | 312.000 |
| - Mediana di FVIII assegnato a domanda (UI) | 42.000 |
| % copertura pazienti A gravi | 100 |
| FIX totale assegnato in regione (UI) | 9.200.000 |
| % plasmaderivato | - |
| % ricombinante | 100 |
| - Mediana di FIX assegnato in profilassi (UI) | 416.000 |
| - Mediana di FIX assegnato a domanda (UI) | 40.000 |
| % copertura pazienti B gravi | 78 |

| REGIONE EMILIA ROMAGNA | |
|--|------------|
| Centri Emofilia presenti | 8 |
| Centri Emofilia rispondenti | 8 |
| Pazienti con Emofilia A | 286 |
| % A grave | 34 |
| Pazienti con Emofilia B | 84 |
| % B grave | 20 |
| Pazienti con malattia di von Willebrand | 305 |
| % tipo 3 | 2 |
| Pazienti con difetto di Fattore VII | 74 |
| Pazienti positivi all'anamnesi di inibitore | 31 |
| % Emofilia A grave | 77 |
| % Emofilia B grave | - |
| Pazienti HIV+ | 13 |
| % Emofilia A grave | 38 |
| % Emofilia B grave | 8 |
| Pazienti HCV+ | 127 |
| % Emofilia A grave | 28 |
| % Emofilia B grave | 5 |
| - di cui coinfezioni | 10 |
| % Emofilia A grave | 40 |
| % Emofilia B grave | 20 |
| FVIII totale assegnato in regione (UI) | 36.600.000 |
| % plasmaderivato | 23 |
| % ricombinante | 77 |
| - Mediana di FVIII assegnato in profilassi (UI) | 288.000 |
| - Mediana di FVIII assegnato a domanda (UI) | 20.000 |
| % copertura pazienti A gravi | 100 |
| FIX totale assegnato in regione (UI) | 4.500.000 |
| % plasmaderivato | 25 |
| % ricombinante | 75 |
| - Mediana di FIX assegnato in profilassi (UI) | 240.000 |
| - Mediana di FIX assegnato a domanda (UI) | 24.000 |
| % copertura pazienti B gravi | 88 |

| REGIONE FRIULI-VENEZIA GIULIA | |
|--|-----------|
| Centri Emofilia presenti | 1 |
| Centri Emofilia rispondenti | 1 |
| Pazienti con Emofilia A | 28 |
| % A grave | 25 |
| Pazienti con Emofilia B | 8 |
| % B grave | 25 |
| Pazienti con malattia di von Willebrand | 122 |
| % tipo 3 | 1 |
| Pazienti con difetto di Fattore VII | 30 |
| Pazienti positivi all'anamnesi di inibitore | - |
| % Emofilia A grave | - |
| % Emofilia B grave | - |
| Pazienti HIV+ | 1 |
| % Emofilia A grave | - |
| % Emofilia B grave | 100 |
| Pazienti HCV+ | 18 |
| % Emofilia A grave | 22 |
| % Emofilia B grave | 11 |
| - di cui coinfetti | 1 |
| % Emofilia A grave | - |
| % Emofilia B grave | 100 |
| FVIII totale assegnato in regione (UI) | 2.800.000 |
| % plasmaderivato | 1 |
| % ricombinante | 99 |
| - Mediana di FVIII assegnato in profilassi (UI) | 312.000 |
| - Mediana di FVIII assegnato a domanda (UI) | 60.000 |
| % copertura pazienti A gravi | 100 |
| FIX totale assegnato in regione (UI) | 800.000 |
| % plasmaderivato | - |
| % ricombinante | 100 |
| - Mediana di FIX assegnato in profilassi (UI) | 312.000 |
| - Mediana di FIX assegnato a domanda (UI) | - |
| % copertura pazienti B gravi | 100 |

| REGIONE LAZIO | |
|--|------------|
| Centri Emofilia presenti | 4 |
| Centri Emofilia rispondenti | 4 |
| Pazienti con Emofilia A | 383 |
| % A grave | 43 |
| Pazienti con Emofilia B | 44 |
| % B grave | 30 |
| Pazienti con malattia di von Willebrand | 211 |
| % tipo 3 | 5 |
| Pazienti con difetto di Fattore VII | 85 |
| Pazienti positivi all'anamnesi di inibitore | 32 |
| % Emofilia A grave | 94 |
| % Emofilia B grave | - |
| Pazienti HIV+ | 31 |
| % Emofilia A grave | 58 |
| % Emofilia B grave | 16 |
| Pazienti HCV+ | 160 |
| % Emofilia A grave | 35 |
| % Emofilia B grave | 6 |
| - di cui coinfezioni | 26 |
| % Emofilia A grave | 65 |
| % Emofilia B grave | 19 |
| FVIII totale assegnato in regione (UI) | 68.400.000 |
| % plasmaderivato | 29 |
| % ricombinante | 71 |
| - Mediana di FVIII assegnato in profilassi (UI) | 312.000 |
| - Mediana di FVIII assegnato a domanda (UI) | 40.000 |
| % copertura pazienti A gravi | 100 |
| FIX totale assegnato in regione (UI) | 4.700.000 |
| % plasmaderivato | 12 |
| % ricombinante | 88 |
| - Mediana di FIX assegnato in profilassi (UI) | 208.000 |
| - Mediana di FIX assegnato a domanda (UI) | 36.000 |
| % copertura pazienti B gravi | 100 |

| REGIONE LIGURIA | |
|--|------------|
| Centri Emofilia presenti | 1 |
| Centri Emofilia rispondenti | 1 |
| Pazienti con Emofilia A | 128 |
| % A grave | 25 |
| Pazienti con Emofilia B | 45 |
| % B grave | 38 |
| Pazienti con malattia di von Willebrand | 102 |
| % tipo 3 | 5 |
| Pazienti con difetto di Fattore VII | 6 |
| Pazienti positivi all'anamnesi di inibitore | 10 |
| % Emofilia A grave | 80 |
| % Emofilia B grave | - |
| Pazienti HIV+ | 9 |
| % Emofilia A grave | 78 |
| % Emofilia B grave | - |
| Pazienti HCV+ | 51 |
| % Emofilia A grave | 25 |
| % Emofilia B grave | 10 |
| - di cui coinfecti | 9 |
| % Emofilia A grave | 78 |
| % Emofilia B grave | - |
| FVIII totale assegnato in regione (UI) | 16.000.000 |
| % plasmaderivato | 26 |
| % ricombinante | 74 |
| - Mediana di FVIII assegnato in profilassi (UI) | 350.000 |
| - Mediana di FVIII assegnato a domanda (UI) | 20.000 |
| % copertura pazienti A gravi | 78 |
| FIX totale assegnato in regione (UI) | 5.100.000 |
| % plasmaderivato | 18 |
| % ricombinante | 82 |
| - Mediana di FIX assegnato in profilassi (UI) | 285.000 |
| - Mediana di FIX assegnato a domanda (UI) | 20.000 |
| % copertura pazienti B gravi | 82 |

| REGIONE LOMBARDIA | |
|--|------------|
| Centri Emofilia presenti | 5 |
| Centri Emofilia rispondenti | 5 |
| Pazienti con Emofilia A | 858 |
| % A grave | 50 |
| Pazienti con Emofilia B | 146 |
| % B grave | 40 |
| Pazienti con malattia di von Willebrand* | 567 |
| % tipo 3* | 5 |
| Pazienti con difetto di Fattore VII | 11 |
| Pazienti positivi all'anamnesi di inibitore | 114 |
| % Emofilia A grave | 92 |
| % Emofilia B grave | 2 |
| Pazienti HIV+ | 93 |
| % Emofilia A grave | 82 |
| % Emofilia B grave | 12 |
| Pazienti HCV+ | 424 |
| % Emofilia A grave | 57 |
| % Emofilia B grave | 6 |
| - di cui coinfezti | 88 |
| % Emofilia A grave | 83 |
| % Emofilia B grave | 10 |
| FVIII totale assegnato in regione (UI) | 42.100.000 |
| % plasmaderivato | 23 |
| % ricombinante | 77 |
| - Mediana di FVIII assegnato in profilassi (UI) | 312.000 |
| - Mediana di FVIII assegnato a domanda (UI) | 20.000 |
| % copertura pazienti A gravi | 50 |
| FIX totale assegnato in regione (UI) | 2.000.000 |
| % plasmaderivato | 12 |
| % ricombinante | 88 |
| - Mediana di FIX assegnato in profilassi (UI) | 234.000 |
| - Mediana di FIX assegnato a domanda (UI) | 12.000 |
| % copertura pazienti B gravi | 31 |

* I dati relativi ai pazienti con malattia di von Willebrand sono stati forniti separatamente dal Centro Emofilia di Milano "Angelo Bianchi Bonomi"

| REGIONE MARCHE | |
|--|-----|
| Centri Emofilia presenti | 1 |
| Centri Emofilia rispondenti | 1 |
| Pazienti con Emofilia A | 53 |
| % A grave | 34 |
| Pazienti con Emofilia B | 21 |
| % B grave | 19 |
| Pazienti con malattia di von Willebrand | 25 |
| % tipo 3 | - |
| Pazienti con difetto di Fattore VII | 9 |
| Pazienti positivi all'anamnesi di inibitore | 3 |
| % Emofilia A grave | 100 |
| % Emofilia B grave | - |
| Pazienti HIV+ | 4 |
| % Emofilia A grave | 25 |
| % Emofilia B grave | 25 |
| Pazienti HCV+ | 9 |
| % Emofilia A grave | 44 |
| % Emofilia B grave | - |
| - di cui coinfecti | 1 |
| % Emofilia A grave | 100 |
| % Emofilia B grave | - |
| FVIII totale assegnato in regione (UI) | - |
| % plasmaderivato | - |
| % ricombinante | - |
| - Mediana di FVIII assegnato in profilassi (UI) | - |
| - Mediana di FVIII assegnato a domanda (UI) | - |
| % copertura pazienti A gravi | - |
| FIX totale assegnato in regione (UI) | - |
| % plasmaderivato | - |
| % ricombinante | - |
| - Mediana di FIX assegnato in profilassi (UI) | - |
| - Mediana di FIX assegnato a domanda (UI) | - |
| % copertura pazienti B gravi | - |

| REGIONE MOLISE | |
|--|---|
| Centri Emofilia presenti | 1 |
| Centri Emofilia rispondenti | 1 |
| Pazienti con Emofilia A | 1 |
| % A grave | - |
| Pazienti con Emofilia B | - |
| % B grave | - |
| Pazienti con malattia di von Willebrand | - |
| % tipo 3 | - |
| Pazienti con difetto di Fattore VII | - |
| Pazienti positivi all'anamnesi di inibitore | - |
| % Emofilia A grave | - |
| % Emofilia B grave | - |
| Pazienti HIV+ | - |
| % Emofilia A grave | - |
| % Emofilia B grave | - |
| Pazienti HCV+ | 1 |
| % Emofilia A grave | - |
| % Emofilia B grave | - |
| - di cui coinfezioni | - |
| % Emofilia A grave | - |
| % Emofilia B grave | - |
| FVIII totale assegnato in regione (UI) | - |
| % plasmaderivato | - |
| % ricombinante | - |
| - Mediana di FVIII assegnato in profilassi (UI) | - |
| - Mediana di FVIII assegnato a domanda (UI) | - |
| % copertura pazienti A gravi | - |
| FIX totale assegnato in regione (UI) | - |
| % plasmaderivato | - |
| % ricombinante | - |
| - Mediana di FIX assegnato in profilassi (UI) | - |
| - Mediana di FIX assegnato a domanda (UI) | - |
| % copertura pazienti B gravi | - |

| REGIONE PIEMONTE | |
|--|------------|
| Centri Emofilia presenti | 4 |
| Centri Emofilia rispondenti | 4 |
| Pazienti con Emofilia A | 154 |
| % A grave | 36 |
| Pazienti con Emofilia B | 33 |
| % B grave | 36 |
| Pazienti con malattia di von Willebrand | 165 |
| % tipo 3 | 1 |
| Pazienti con difetto di Fattore VII | 27 |
| Pazienti positivi all'anamnesi di inibitore | - |
| % Emofilia A grave | - |
| % Emofilia B grave | - |
| Pazienti HIV+ | 5 |
| % Emofilia A grave | 40 |
| % Emofilia B grave | 20 |
| Pazienti HCV+ | 46 |
| % Emofilia A grave | 22 |
| % Emofilia B grave | 7 |
| - di cui coinfetti | 4 |
| % Emofilia A grave | 25 |
| % Emofilia B grave | 25 |
| FVIII totale assegnato in regione (UI) | 39.300.000 |
| % plasmaderivato | 36 |
| % ricombinante | 64 |
| - Mediana di FVIII assegnato in profilassi (UI) | 324.000 |
| - Mediana di FVIII assegnato a domanda (UI) | 36.000 |
| % copertura pazienti A gravi | 95 |
| FIX totale assegnato in regione (UI) | 4.300.000 |
| % plasmaderivato | 45 |
| % ricombinante | 55 |
| - Mediana di FIX assegnato in profilassi (UI) | 240.000 |
| - Mediana di FIX assegnato a domanda (UI) | 48.000 |
| % copertura pazienti B gravi | 95 |

| REGIONE PUGLIA | |
|--|------------|
| Centri Emofilia presenti | 3 |
| Centri Emofilia rispondenti | 3 |
| Pazienti con Emofilia A | 189 |
| % A grave | 69 |
| Pazienti con Emofilia B | 47 |
| % B grave | 77 |
| Pazienti con malattia di von Willebrand | 138 |
| % tipo 3 | 7 |
| Pazienti con difetto di Fattore VII | 81 |
| Pazienti positivi all'anamnesi di inibitore | 15 |
| % Emofilia A grave | 100 |
| % Emofilia B grave | - |
| Pazienti HIV+ | 14 |
| % Emofilia A grave | 36 |
| % Emofilia B grave | 50 |
| Pazienti HCV+ | 64 |
| % Emofilia A grave | 63 |
| % Emofilia B grave | 13 |
| - di cui coinfezti | 7 |
| % Emofilia A grave | 57 |
| % Emofilia B grave | 43 |
| FVIII totale assegnato in regione (UI) | 37.300.000 |
| % plasmaderivato | 24 |
| % ricombinante | 76 |
| - Mediana di FVIII assegnato in profilassi (UI) | 312.000 |
| - Mediana di FVIII assegnato a domanda (UI) | 91.500 |
| % copertura pazienti A gravi | 79 |
| FIX totale assegnato in regione (UI) | 6.100.000 |
| % plasmaderivato | 35 |
| % ricombinante | 65 |
| - Mediana di FIX assegnato in profilassi (UI) | 208.000 |
| - Mediana di FIX assegnato a domanda (UI) | 44.000 |
| % copertura pazienti B gravi | 75 |

| REGIONE SARDEGNA | |
|--|-----------|
| Centri Emofilia presenti | 2 |
| Centri Emofilia rispondenti | 2 |
| Pazienti con Emofilia A | 91 |
| % A grave | 46 |
| Pazienti con Emofilia B | 3 |
| % B grave | - |
| Pazienti con malattia di von Willebrand | 52 |
| % tipo 3 | 19 |
| Pazienti con difetto di Fattore VII | 26 |
| Pazienti positivi all'anamnesi di inibitore | 10 |
| % Emofilia A grave | 30 |
| % Emofilia B grave | - |
| Pazienti HIV+ | - |
| % Emofilia A grave | - |
| % Emofilia B grave | - |
| Pazienti HCV+ | 8 |
| % Emofilia A grave | 63 |
| % Emofilia B grave | - |
| - di cui coinfezioni | - |
| % Emofilia A grave | - |
| % Emofilia B grave | - |
| FVIII totale assegnato in regione (UI) | 5.100.000 |
| % plasmaderivato | 18 |
| % ricombinante | 82 |
| - Mediana di FVIII assegnato in profilassi (UI) | 270.000 |
| - Mediana di FVIII assegnato a domanda (UI) | 11.000 |
| % copertura pazienti A gravi | 43 |
| FIX totale assegnato in regione (UI) | - |
| % plasmaderivato | - |
| % ricombinante | - |
| - Mediana di FIX assegnato in profilassi (UI) | - |
| - Mediana di FIX assegnato a domanda (UI) | - |
| % copertura pazienti B gravi | - |

| REGIONE SICILIA | |
|--|------------|
| Centri Emofilia presenti | 3 |
| Centri Emofilia rispondenti | 3 |
| Pazienti con Emofilia A | 193 |
| % A grave | 59 |
| Pazienti con Emofilia B | 37 |
| % B grave | 38 |
| Pazienti con malattia di von Willebrand | 76 |
| % tipo 3 | 3 |
| Pazienti con difetto di Fattore VII | 28 |
| Pazienti positivi all'anamnesi di inibitore | 9 |
| % Emofilia A grave | 67 |
| % Emofilia B grave | - |
| Pazienti HIV+ | 9 |
| % Emofilia A grave | 56 |
| % Emofilia B grave | 11 |
| Pazienti HCV+ | 63 |
| % Emofilia A grave | 54 |
| % Emofilia B grave | 3 |
| - di cui coinfezioni | 6 |
| % Emofilia A grave | 67 |
| % Emofilia B grave | 17 |
| FVIII totale assegnato in regione (UI) | 30.000.000 |
| % plasmaderivato | 27 |
| % ricombinante | 73 |
| - Mediana di FVIII assegnato in profilassi (UI) | 200.000 |
| - Mediana di FVIII assegnato a domanda (UI) | 74.000 |
| % copertura pazienti A gravi | 82 |
| FIX totale assegnato in regione (UI) | 2.400.000 |
| % plasmaderivato | 6 |
| % ricombinante | 94 |
| - Mediana di FIX assegnato in profilassi (UI) | 224.000 |
| - Mediana di FIX assegnato a domanda (UI) | 40.000 |
| % copertura pazienti B gravi | 64 |

| REGIONE TOSCANA | |
|--|------------|
| Centri Emofilia presenti | 2 |
| Centri Emofilia rispondenti | 2 |
| Pazienti con Emofilia A | 320 |
| % A grave | 59 |
| Pazienti con Emofilia B | 74 |
| % B grave | 41 |
| Pazienti con malattia di von Willebrand | 325 |
| % tipo 3 | 5 |
| Pazienti con difetto di Fattore VII | 61 |
| Pazienti positivi all'anamnesi di inibitore | 52 |
| % Emofilia A grave | 60 |
| % Emofilia B grave | 6 |
| Pazienti HIV+ | 30 |
| % Emofilia A grave | 73 |
| % Emofilia B grave | 10 |
| Pazienti HCV+ | 115 |
| % Emofilia A grave | 39 |
| % Emofilia B grave | 9 |
| - di cui coinfezti | 26 |
| % Emofilia A grave | 73 |
| % Emofilia B grave | 12 |
| FVIII totale assegnato in regione (UI) | 27.500.000 |
| % plasmaderivato | 32 |
| % ricombinante | 68 |
| - Mediana di FVIII assegnato in profilassi (UI) | 312.000 |
| - Mediana di FVIII assegnato a domanda (UI) | 120.000 |
| % copertura pazienti A gravi | 47 |
| FIX totale assegnato in regione (UI) | 3.700.000 |
| % plasmaderivato | 27 |
| % ricombinante | 73 |
| - Mediana di FIX assegnato in profilassi (UI) | 285.000 |
| - Mediana di FIX assegnato a domanda (UI) | 90.000 |
| % copertura pazienti B gravi | 40 |

| REGIONE TRENINO-ALTO ADIGE | |
|--|-----------|
| Centri Emofilia presenti | 2 |
| Centri Emofilia rispondenti | 1 |
| Pazienti con Emofilia A | 61 |
| % A grave | 15 |
| Pazienti con Emofilia B | 30 |
| % B grave | 7 |
| Pazienti con malattia di von Willebrand | 151 |
| % tipo 3 | 1 |
| Pazienti con difetto di Fattore VII | 11 |
| Pazienti positivi all'anamnesi di inibitore | - |
| % Emofilia A grave | - |
| % Emofilia B grave | - |
| Pazienti HIV+ | 1 |
| % Emofilia A grave | 100 |
| % Emofilia B grave | - |
| Pazienti HCV+ | 26 |
| % Emofilia A grave | 19 |
| % Emofilia B grave | 4 |
| - di cui coinfecti | 1 |
| % Emofilia A grave | 100 |
| % Emofilia B grave | - |
| FVIII totale assegnato in regione (UI)* | 2.600.000 |
| % plasmaderivato | 4 |
| % ricombinante | 96 |
| - Mediana di FVIII assegnato in profilassi (UI) | 180.000 |
| - Mediana di FVIII assegnato a domanda (UI) | 10.500 |
| % copertura pazienti A gravi | 100 |
| FIX totale assegnato in regione (UI) | 250.000 |
| % plasmaderivato | - |
| % ricombinante | 100 |
| - Mediana di FIX assegnato in profilassi (UI) | 100.000 |
| - Mediana di FIX assegnato a domanda (UI) | 6.500 |
| % copertura pazienti B gravi | 50 |

* Nella Provincia Autonoma di Trento non vengono redatti piani terapeutici; i farmaci vengono distribuiti direttamente dal Centro Emofilia a tutti i pazienti, che restituiscono i dati di consumo non più tardi della consegna successiva.

| REGIONE UMBRIA | |
|--|-----------|
| Centri Emofilia presenti | 2 |
| Centri Emofilia rispondenti | 1 |
| Pazienti con Emofilia A | 74 |
| % A grave | 24 |
| Pazienti con Emofilia B | 17 |
| % B grave | 24 |
| Pazienti con malattia di von Willebrand | 95 |
| % tipo 3 | 3 |
| Pazienti con difetto di Fattore VII | 17 |
| Pazienti positivi all'anamnesi di inibitore | 8 |
| % Emofilia A grave | 87 |
| % Emofilia B grave | - |
| Pazienti HIV+ | 5 |
| % Emofilia A grave | 40 |
| % Emofilia B grave | 20 |
| Pazienti HCV+ | 36 |
| % Emofilia A grave | 28 |
| % Emofilia B grave | 5 |
| - di cui coinfecti | 5 |
| % Emofilia A grave | 40 |
| % Emofilia B grave | 20 |
| FVIII totale assegnato in regione (UI) | 5.000.000 |
| % plasmaderivato | 37 |
| % ricombinante | 63 |
| - Mediana di FVIII assegnato in profilassi (UI) | 288.000 |
| - Mediana di FVIII assegnato a domanda (UI) | 70.000 |
| % copertura pazienti A gravi | 90 |
| FIX totale assegnato in regione (UI) | 1.300.000 |
| % plasmaderivato | 30 |
| % ricombinante | 70 |
| - Mediana di FIX assegnato in profilassi (UI) | 288.000 |
| - Mediana di FIX assegnato a domanda (UI) | 22.000 |
| % copertura pazienti B gravi | 100 |

| REGIONE VENETO | |
|--|------------|
| Centri Emofilia presenti | 5 |
| Centri Emofilia rispondenti | 5 |
| Pazienti con Emofilia A | 400 |
| % A grave | 56 |
| Pazienti con Emofilia B | 62 |
| % B grave | 47 |
| Pazienti con malattia di von Willebrand | 193 |
| % tipo 3 | 10 |
| Pazienti con difetto di Fattore VII | 21 |
| Pazienti positivi all'anamnesi di inibitore | 52 |
| % Emofilia A grave | 73 |
| % Emofilia B grave | - |
| Pazienti HIV+ | 21 |
| % Emofilia A grave | 43 |
| % Emofilia B grave | 33 |
| Pazienti HCV+ | 195 |
| % Emofilia A grave | 56 |
| % Emofilia B grave | 7 |
| - di cui coinfecti | 16 |
| % Emofilia A grave | 38 |
| % Emofilia B grave | 38 |
| FVIII totale assegnato in regione (UI) | 22.400.000 |
| % plasmaderivato | 19 |
| % ricombinante | 81 |
| - Mediana di FVIII assegnato in profilassi (UI) | 208.000 |
| - Mediana di FVIII assegnato a domanda (UI) | 50.000 |
| % copertura pazienti A gravi | 57 |
| FIX totale assegnato in regione (UI) | 3.800.000 |
| % plasmaderivato | 46 |
| % ricombinante | 54 |
| - Mediana di FIX assegnato in profilassi (UI) | 208.000 |
| - Mediana di FIX assegnato a domanda (UI) | 40.000 |
| % copertura pazienti B gravi | 72 |

Pazienti con emofilia A grave e utilizzo di FVIII in profilassi per Regione

| Regioni | Popolazione totale | Pazienti con emofilia A grave | Utilizzo di FVIII in profilassi | |
|-----------------------|--------------------|-------------------------------|---------------------------------|----------------|
| | | | media | mediana |
| Toscana | 3.692.828 | 188 | 326.407 | 312.000 |
| Lazio | 5.557.276 | 163 | 323.609 | 312.000 |
| Puglia | 4.050.803 | 131 | 301.222 | 312.000 |
| Liguria | 1.565.127 | 32 | 396.591 | 350.000 |
| Campania | 5.769.750 | 136 | 364.252 | 312.000 |
| Lombardia | 9.794.525 | 427 | 308.110 | 312.000 |
| Piemonte | 4.374.052 | 55 | 443.746 | 324.000 |
| Sardegna | 1.640.379 | 42 | 265.429 | 270.000 |
| Sicilia | 4.999.932 | 114 | 256.500 | 244.000 |
| Emilia Romagna | 4.377.487 | 96 | 276.861 | 288.000 |
| Veneto | 4.881.756 | 222 | 217.293 | 208.000 |
| Abruzzo | 1.312.507 | 15 | 423.818 | 468.000 |
| Calabria | 1.958.238 | 25 | 256.565 | 306.000 |
| Umbria | 886.239 | 18 | 252.222 | 288.000 |
| Friuli-Venezia Giulia | 1.221.860 | 7 | 300.444 | 312.000 |
| Trentino-Alto Adige | 1.039.934 | 9 | 189.056 | 180.000 |
| Basilicata* | 576.194 | - | - | - |
| Valle d'Aosta* | 127.844 | - | - | - |
| Marche° | 1.545.155 | 18 | - | - |
| Molise° | 313.341 | - | - | - |
| Italia | 59.685.227 | 1.698 | 321.802 | 312.000 |

* Non è presente un Centro Emofilia

° Dati non pervenuti

APPENDICE C
Elenco dei Centri Emofilia e delle organizzazioni
presenti sul territorio nazionale

**DISTRIBUZIONE DEI CENTRI EMOFILIA SUL TERRITORIO NAZIONALE
(distribuzione Nord, Centro, Sud e Isole secondo la ripartizione ISTAT)**



ABRUZZO

Centro Emofilia Chieti

Dr.ssa Patrizia Di Gregorio
Servizio di Immunoematologia e Medicina trasfusionale
Ospedale SS. Annunziata
Via dei Vestini
66100 Chieti
Tel: 0871.358249
Fax: 0871.358201
E-mail: patrizia.digregorio@asl2abruzzo.it

Centro Emofilia Pescara

Dr. Alfredo Dragani
Dipartimento Ematologia - Servizio Prevenzione e Cura delle Sindromi Emorragiche e Trombotiche
Ospedale Civile dello Spirito Santo
Via Fonte Romana 8
65125 Pescara
Tel: 085 4252957-2501-2939-2467
Fax: 085 4252957
e-mail: ematologia.emostasi@ausl.pe.it; alfredo.dragani@tin.it

CALABRIA

Centro Emofilia Catanzaro

Dr. Piergiorgio Iannaccaro
Servizio Emostasi e Trombosi
Azienda Ospedaliera "Pugliese-Ciaccio"
Viale Pio X
88100 Catanzaro
Tel: 0961 883296, 0961 883092-03, 0961 883879-779
Fax: 0961 883093, 0961 883296
e-mail: centroemofilia@aocatanzaro.it; piannaccaro@alice.it

Centro Emofilia Cosenza

Dr.ssa Vincenza Rossi
Servizio Emostasi e Trombosi
Ospedale Civile dell'Annunziata
Via Felice Migliori, 1
87100 Cosenza
Tel: 0984 681501-404, 0984 681249
Fax: 0984 681501
e-mail: enza.rossi@libero.it; fildaniele@libero.it

Centro Emofilia Reggio Calabria

Dr.ssa Caterina Latella
Servizio Emostasi e Trombosi
Azienda Ospedaliera Bianchi Melacrino Morelli
Via Melacrino
89100 Reggio Calabria
Tel: 0965 397620-15-19, 0965 397441-36
Fax: 0965 397913, 0965 397620
e-mail: centroemofilia@virgilio.it

CAMPANIA

Centro Emofilia Napoli Federico II

Prof. Giovanni Di Minno – Dr.ssa Anna Maria Cerbone
Centro di Coordinamento Regionale per le Emocoagulopatie
Dipartimento Assistenziale di Clinica Medica
Azienda Universitaria Policlinico Federico II
Via S. Pansini, 5
80131 Napoli
Tel: 081 7462317, 081 7462060, 081 7432317
Fax: 081 5466152, 081 7462060
e-mail: diminno@unina.it; antocopp@unina.it; ancerbon@unina.it

Centro Emofilia Napoli Pausilipon

Prof. Corrado Perricone
Centro Emocoagulopatie Pediatriche
Ospedale Aorn Santobono – Pausilipon
Via Mario Fiore 6
80123 Napoli
Tel: 081 2205516, 081 2205414
Fax: 081 2205516
e-mail: sitpausilipon@libero.it

Centro Emofilia Napoli San Giovanni Bosco

Dr.ssa Angiola Rocino
Unità Operativa Complessa di Ematologia
Centro Emofilia e Trombosi – Centro delle Microcitemie

Ospedale San Giovanni Bosco
Via F. M. Briganti, 255 (Capodichino)
80144 Napoli
Tel: 081 2545343-218-299-302-315
Fax: 081 2545301
e-mail: angiolar@tin.it

Centro Emofilia Vallo della Lucania (SA)

Dr. Giulio Feola
Ospedale San Luca
Via F. Cammarota
84078 Vallo della Lucania (SA)
Tel: 0974 75020, 0974 711258
Fax: 0974 75020
e-mail: speme@stargatenet.it; giulio_feola@yahoo.it

EMILIA ROMAGNA

Centro Emofilia Bologna

Dr.ssa Giuseppina Rodorigo
Dipartimento Cardiovascolare
UO Angiologia e Malattie della Coagulazione Marino Golinelli
Azienda Ospedaliera S. Orsola - Malpighi
Via Albertoni 15
40138 Bologna
Tel: 051 6362301
Fax: 051 6362517
e-mail: dhmalattiemorragiche@orsola-malpighi.med.unibo.it; grodorigo@aosp.bo.it;
lvaldre@aosp.bo.it

Centro Emofilia Cesena

Dr.ssa Chiara Biasoli
Medicina Trasfusionale
Ospedale M. Bufalini
V.le Ghirotti, 286
47023 Cesena (FO)
Tel: 0547 352927-24-20
Fax: 0547 300186, 0547 352924
e-mail: cbiasoli@ausl-cesena.emr.it

Centro Emofilia Ferrara

Dr.ssa Maria Luisa Serino
Centro Studi Emostasi e Trombosi – Servizio Fisiopatologia della Coagulazione
Azienda Ospedaliera – Università di Ferrara
Corso Giovecca, 203
44100 Ferrara
Tel: 0532 237496, 0532 237290-91, 0532 295363
Fax: 0532 237496-97, 0532 209010
e-mail: srnmls@unife.it

Centro Emofilia Modena

Dr. Marco Marietta
Divisione Ematologia – Ospedale Policlinico
Via del Pozzo, 71
41100 Modena
Tel: 059 4224640-2745-2600-2111
Fax: 059 4224549
e-mail: marietta@unimo.it

Centro Emofilia Parma

Dr.ssa Annarita Tagliaferri
Centro di Riferimento Regionale per la Cura dell'Emofilia e delle Malattie Emorragiche Congenite –
Dipartimento Medico Polispecialistico
Via Gramsci 14
43100 Parma
Tel: 0521 703971, 0521 702239-33-34-64, 0521 702084
Fax: 0521 702256
e-mail: atagliaferri@ao.pr.it

Centro Emofilia Piacenza

Dr.ssa Maria Cristina Arbasi
Unità Operativa di Medicina Trasfusionale – Ospedale Piacenza
Via Taverna, 49
29100 Piacenza
Tel: 0523 337970, 0523 302361, 0523 301111
Fax: 0523 302397
e-mail: m.arbasi@ausl.pc.it

Centro Emofilia Ravenna

Dr.ssa Silvia Macchi
Azienda Usl Ravenna
Presidio Ospedaliero di Ravenna
V.le Randi, 5
48100 Ravenna
Tel: 0544 285575-632
Fax: 0544 285751
e-mail: s.macchi@ausl.ra.it

Centro Emofilia Reggio Emilia

Dr. Marco D'Inca
Dipartimento Area Medica I
Arcispedale S. Maria Nuova Reggio Emilia
Via Risorgimento 80
42100 Reggio Emilia
Tel: 0522 296562-535-876, 0522 295916, 0522 296622
Fax: 0522 296853
e-mail: marco.dinca@asmn.re.it

FRIULI-VENEZIA GIULIA

Centro Emofilia Udine

Dr. Giovanni Barillari
Immunoematologia e Medicina Trasfusionale
Azienda Ospedaliera S. Maria della Misericordia
P.zza S. Maria della Misericordia, 13
33100 Udine
Tel: 0432 554488-89, 0432 552341-51-45-43
Fax: 0432 552342-52
e-mail: barillari.giovanni@aoud.sanita.fvg.it

LAZIO

Centro Emofilia Latina

Dr. Carlo Ciabatta
Ospedale S. Maria Goretti
Via Canova
04100 Latina (LT)

Tel: 0773 6553064
Fax: 0773 6553813
e-mail: carlociabatta@libero.it; asllat.emofilia@libero.it; emato@online.latina.it

Centro Emofilia Roma Bambino Gesù

Dr. Matteo Luciani
Servizio Emostasi e Trombosi
Divisione di Ematologia Pediatrica Bambino Gesù IRCCS
P.zza S. Onofrio, 4
00165 Roma
Tel: 06 68592129-2125-2931
Fax: 06 68592292-2392
e-mail: luciani@opbg.net

Centro Emofilia Roma Gemelli

Dr. Raimondo De Cristofaro
Servizio Malattie Emorragiche e Trombotiche
Policlinico A. Gemelli
Largo A. Gemelli, 8
00168 Roma
Tel: 06 30155915-4453- 4438-4030-4031-4034-4036, 4037
Fax: 06 30155915, 06 3057968
e-mail: rdecristofaro@rm.unicatt.it

Centro Emofilia Roma Università La Sapienza

Prof.ssa Maria Gabriella Mazzucconi
Dipartimento Biotecnologie Cellulari ed Ematologia
Università La Sapienza – Azienda Policlinico Umberto I
Via Benevento, 6
00161 Roma
Tel: 06 857951, 06 85795411-5412-5203-5204
Fax: 06 44241984
e-mail: mazzucconi@bce.uniroma1.it; santoro@bce.uniroma1.it

LIGURIA

Centro Emofilia Genova

Dr. Angelo Claudio Molinari
Centro di Riferimento Regionale per le Malattie Emorragiche e per l'Individuazione del Rischio
Trombotico Ereditario
Modulo Coagulazione ed Emofilia
Largo Gerolamo Gaslini, 5
16148 Genova Quarto
Tel: 010 5636694-709-286-331-277
Fax: 010 5636714-421, 010 386204
e-mail: aclaudiomolinari@ospedale-gaslini.ge.it

LOMBARDIA

Centro Emofilia Brescia

Dr.ssa Lucia Notarangelo
Dipartimento Ematologia -Clinica Pediatrica
Spedali Civili di Brescia
P.le Spedali Civili
25123 Brescia
Tel: 030 3995711-5796-5705
Fax: 030 3995041-5646-030 3388099
e-mail: ematped@med.unibs.it; lucinot@tin.it

Centro Emofilia Cremona

Dr.ssa Sophie Testa
Azienda Ospedaliera Cremona
Viale Concordia 1
26100 Cremona
Tel: 0372 405662-3, 0372 405456
Fax: 0372 405457
e-mail: sotesta@tin.it; cet_cr@yahoo.it

Centro Emofilia Milano Niguarda

Dr.ssa Maria Teresa Caimi
Emostasi e Trombosi - Ospedale Niguarda Ca' Granda
P.zza Ospedale Maggiore, 3
20162 Milano
Tel: 02 64442970-2451
Fax: 02 64443948-3777
e-mail: emostasi@ospedaleniguarda.it; teresa.caimi@ospedaleniguarda.it

Centro Emofilia Milano Policlinico

Dr.ssa Flora Peyvandi - Dr.ssa Elena Santagostino
Centro Emofilia e Trombosi Angelo Bianchi Bonomi
Fondazione Ospedale Maggiore Policlinico
Via Pace, 9
20122 Milano
Tel: 02 55035308-421-356-414-273-290
Fax: 02 5457074, 02 5516093
e-mail: e_santagostino@hotmail.com; hemophilia_ctr@policlinico.mi.it; flora.peyvandi@unimi.it

Centro Emofilia Pavia

Prof.ssa Gabriella Gamba
Centro Emofilia e Coagulopatie Congenite
Clinica Medica III
Policlinico San Matteo
Piazzale Golgi 2
27100 Pavia
Tel: 0382 502560-43, 0382 502174, 0382 502748
Fax: 0382 526223, 0382 502560
e-mail: gamba@smatteo.pv.it

MARCHE

Centro Emofilia Macerata

Dr.ssa Isabella Cantori
Centro Regionale di Diagnosi e Trattamento dell'Emofilia
e delle Malattie dell'Emostasi e della Trombosi
SIT - Ospedale di Macerata
Piazza Santa Lucia, 2
62100 Macerata
Tel: 0733 257331-24, 0733 257232, 0733 257475
Fax: 0733 233470
e-mail: isacantori@libero.it

MOLISE

Centro Emofilia Termoli (CB)

Dr. Pasquale Spagnuolo
Azienda Ospedaliera S. Timoteo
Via San Francesco

86039 Termoli (CampoBasso)
Tel: 0875 7159201, 0875 7159456-457
Fax: 0733 233470

PIEMONTE

Centro Emofilia Alessandria

Dr.ssa Laura Contino
Azienda Ospedaliera SS. Antonio e Biagio
Via Venezia, 12
15100 Alessandria
Tel: 0131 206230, 0131 206972
Fax: 0131 206859
e-mail: emostasi@ospedale.al.it; lcontino@ospedale.al.it

Centro Emofilia Ivrea

Dr.ssa Grazia Delios
Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale
Ospedali Riuniti del Canavese
Piazza della Credenza, 2
10015 Ivrea
Tel: 0125 414289, 0125 414302
Fax: 0125 641154
e-mail: trasfusionale@aslto4.piemonte.it

Centro Emofilia Torino

Dr.ssa Maria Messina
Centro di Riferimento Regionale per le Malattie Emorragiche
e Trombotiche Ereditarie in Età Pediatrica
Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale
Ospedale Infantile Regina Margherita
P.zza Polonia, 94
10126 Torino
Tel: 011 3135652-21-53
Fax: 011 3135589-95
e-mail: trasf@oirmsantanna.piemonte.it; maria_messina@libero.it

Centro Emofilia Torino Le Molinette

Dr.ssa Piercarla Schinco
Centro Regionale Malattie Emorragiche e Trombotiche –
Ospedale San Giovanni Battista - Le Molinette
Via Genova 3
10126 Torino
Tel: 011 6336729-5329-4418-4548-6685-5248
Fax: 011 6963737
e-mail: pcschinco@hotmail.com

PUGLIA

Centro Emofilia Bari Policlinico

Dr. Cosimo Pietro Ettore
Az. Ospedaliera-Universitaria Consorziata Policlinico
Struttura Semplice Emostasi e Trombosi
Piazza Giulio Cesare 11
70124 Bari
Tel: 080 5594028, 2928, 2129, 2002, 2763
Fax: 080 5593113
e-mail: cosimo.ettore@policlinico.ba.it, emocoag@tiscali.it; emocoag@cimedoc.uniba.it

Centro Emofilia Bari Policlinico - Pediatria

Dr.ssa Paola Giordano
Ospedale Policlinico Consorziale
UO Pediatrica F. Vecchio
Piazza G. Cesare 11
70124 Bari
Tel: 080 5594028, 080 5592928-129-002-763
Fax: 080 5593113
e-mail: paola.giordano@uniba.it

Centro Emofilia Monopoli (BA)

Dr. Vincenzo Speciale
Ospedale S. Giacomo
Largo Veneziani 21
70043 Monopoli (Ba)
Tel: 080 5592788, 080 5593073, 080 5591111
Fax: 080 5478123
e-mail: enzospesiale@alice.it

Centro Emofilia Scorrano (LE)

Dr. Mario Schiavoni
UO di Medicina Interna
Presidio Ospedaliero I. Veris delli Ponti
Via I. Veris delli Ponti
73025 Scorrano (LE)
Tel: 0836.420523
Fax: 0836.420523
e-mail: marioschiavoni@gmail.com

SARDEGNA

Centro Emofilia Cagliari

Dr.ssa Anna Brigida Aru
Dipartimento di Scienze Pediatriche, Sezione Oncoematologia Pediatrica
e Patologia della Coagulazione
Università degli Studi di Cagliari
Via Jenner
09100 Cagliari
Tel: 070 6095659-686-650, 070 485124
Fax: 070 6095540
e-mail: ab.aru@tiscali.it

Centro Emofilia Sassari

Dr.ssa Lucia Anna Mameli
Servizio Malattie della Coagulazione
Ospedale SS Annunziata
Via Enrico De Nicola
07100 Sassari
Tel: 079 2061730-954-518-082
Fax: 079 2061518-954
e-mail: lmameli@aslsassari.it

SICILIA

Centro Emofilia Catania

Dr.ssa Dorina Cultrera
Centro Regionale di Riferimento per l'Emofilia
Divisione Clinicizzata di Ematologia

Ospedale Ferrarotto
Via S. Citelli, 6
95124 Catania
Tel: 095 7436275-912, 095 7435912, 095 436275-73
Fax: 095 365174
e-mail: doricu@tiscalinet.it

Centro Emofilia Palermo G. di Cristina

Dr. Fabio Gagliano
Centro Regionale Emostasi e Trombosi In Età Pediatrica
UO di Ematologia non Oncologica ad Indirizzo Coagulopatico
Ospedale dei Bambini G. di Cristina – Istituto di Pediatria
Via Benedettini, 1
90134 Palermo
Tel: 091 6666014-129-354-296-234, 091 421630, 091 6822134
Fax: 091 6666234
e-mail: fabiogagliano@ospedalecivicopa.org

Centro Emofilia Palermo Azienda Universitaria

Dr. Sergio Siragusa
Cattedra di Ematologia – Azienda Universitaria Policlinico
Via del Vespro, 129
90144 Palermo
Tel: 091 6554574-4431-00
Fax: 091 6554574-4402-4431
e-mail: sergio.siragusa@unipa.it; trombosipalermo@tiscali.it; sergio.siragusa@tiscali.it

TOSCANA

Centro Emofilia Arezzo

Dr.ssa Arianna Accorsi
Ospedale San Donato
Via P. Nenni 8
52100 Arezzo
Tel: 0575 254556-255399
Fax: 0575 255398
e-mail: a.accorsi@usl8.toscana.it; staff@informacro.info

Centro Emofilia Firenze

Prof.ssa Rosanna Abbate
Agenzia per l'emofilia - Centro Regionale Riferimento Coagulopatie Congenite
Dipartimento DEA e Medicina generale e d'urgenza
Viale G.B. Morgagni, 85
50134 Firenze
Tel: 055-794-7587 348-230-6928
Fax: 055-794-7794
e-mail: rosanna.abbate@unifi.it

TRENTINO-ALTO ADIGE

Centro Emofilia Bolzano

Dr. Atto Billio
Ambulatorio Malattie Emorragiche e Trombotiche
Ospedale San Maurizio
Via Lorenz Boheler 5
39100 Bolzano

Tel: 0471 908388-09-91
Fax: 0471 908382
e-mail: atto.billio@asbz.it

Centro Emofilia Trento

Dr. Attilio Fabio Cristallo
Ospedale di Trento
Largo Medaglie d'Oro, 9
38100 Trento
Tel: 0461 903204, 0461 903388, 0461 902477, notturno: 0461 903111
Fax: 0461 903554
e-mail: attiliofabio.cristallo@apss.tn.it

UMBRIA

Centro Emofilia Orvieto

Dr. Mauro Berrettini
Ospedale S. Maria delle Stelle
Località Ciconia
05018 Orvieto (TR)
Tel: 0763 309205
Fax: 0763 307395, 0763 307229
e-mail: umuhhbe@tin.it

Centro Emofilia Perugia

Dr. Paolo Gresele – Dr.ssa Emily Oliovecchio
Ospedale Santa Maria della Misericordia
Medicina Interna e Vascolare – Stroke Unit
Località S. Andrea delle Fratte
06156 Perugia
Tel: 075 5782309
Fax: 075 5782436
e-mail: emofilia@unipg.it

VENETO

Centro Emofilia Castelfranco Veneto

Dr. Giuseppe Tagariello
Centro Emofilia Emilio Tosatti Servizio Trasfusionale
Ospedale Castelfranco Veneto
Via Ospedale 18
31033 Castelfranco Veneto (TV)
Tel: 0423 732336-37-41-46
Fax: 0423 732337
e-mail: gtagariello@ulssasolo.ven.it; tagariello@ulssasolo.ven.it; radossi.p@alice.it

Centro Emofilia Padova

Dr. Ezio Zanon
Azienda Ospedaliera di Padova
Via Giustiniani, 2
35128 Padova
Tel: 049 8212666-50-60
Fax: 049 8212661
e-mail: ezio.zanon@unipd.it

Centro Emofilia Verona

Dr. Simone Cesaro
Unità Operativa di Oncoematologia Pediatrica
Ospedale Policlinico G.B. Rossi
Piazzale Ludovico Antonio Scuro 10
37134 Verona
Tel: 045-8124593, 045-812439
e-mail: elisa.bonetti2@ospedaleuniverona.it

Centro Emofilia Verona

Dr. Giorgio Gandini
Servizio di Immunoematologia e Trasfusione
Ospedale Civile Maggiore
Piazzale A. Stefani 1
37126 Verona
Tel: 045 8122149-50, 045 8124321-05
Fax: 045 8124626, 045 8123306
e-mail: giorgio.gandini@ospedaleuniverona.it; annachiara.giuffrida@ospedaleuniverona.it

Centro Emofilia Vicenza

Dr. Giancarlo Castaman
Centro per lo Studio delle Malattie Emorragiche e Trombotiche
Ematologia – Ospedale San Bortolo
Via Rodolfi, 37
36100 Vicenza
Tel: 0444 753679-26; 0444 753922
Fax: 0444 753922
e-mail: rodegghiero@hemato.ven.it; castaman@hemato.ven.it

Associazioni locali aderenti a FedEmo

Bari

AET Associazione Emofilici e Trombofilici Onlus
francoank@alice.it

ARPE Associazione Regionale Pugliese per l'Emofilia "Teo Ripa" Onlus
arpeteoripa@hotmail.com

Bologna

Associazione Emofilici di Bologna e Provincia
nicolaceresi@gmail.com

Brescia

AEB Associazione Emofilici Bresciani "Ravasio Passeri" Onlus
renato.bertoli@stamber.it

Cagliari

ASCE Associazione Sarda Coagulopatici Emorragici Onlus
nicola.spinelli@uniamo.org

Castelfranco Veneto (TV)

LAGEV Libera Associazione Genitori Emofilici del Veneto Onlus
presidente@lagev.com

Catanzaro

AREA Associazione Regionale Emofilici e Anticoagulati
mg.marinogiuseppe@gmail.com

Cosenza

Associazione ICORE Onlus
giuseppe.mazza@icoreonlus.it

Crotone

FAEC Federazione Associazioni Emofilici Calabresi
sarinocaprino@libero.it

Ferrara

Associazione Provinciale Emofilici e Coagulopatici di Ferrara
s.mandrioli@fer-online.it

Firenze

ATE Associazione Toscana Emofilici Onlus
a.deltodesco@gmail.com

Genova

ARLAFE Associazione Regionale Ligure Affiliata Federazione Emofilici Onlus
anna.f16@libero.it

Isernia

Associazione Amici degli emofilici ed emopatici Molisani
demart42@interfree.it

Macerata

Associazione Emofilici delle Marche
basilio.piergentili@tin.it

Milano

ACE Associazione Coagulopatici ed Emofilici Onlus
alessandro.marchello@comune.milano.it

Napoli

A.R.C.E. Associazione Regionale Campana Emofilici Onlus
gianni.nicoletti@tin.it

Padova

ABGEC Associazione Bambini e Giovani con Emofilia e altre Coagulopatie Onlus
info@abgec.it

Associazione Emo 3 Venezie
lorianosachespi@yahoo.it

Palermo

Associazione Provinciale Amici dell'Emofilia
amicidellemofilia@gmail.com

Parma

AVES Associazione Volontariato Emofilici e Similemofilici Onlus
artcafe1994@gmail.com

Pavia

ATC Associazione Ticinese Coagulopatici Onlus
atc@smatteo.pv.it

Perugia

AUAFE Associazione Umbra Amici Fondazione Emofilia
emily.oliovecchio@gmail.com

Pescara

Ass. AREMECA Associazione Emofilici e Coagulopatici Abruzzesi
robertocentu@tiscali.it

Ravenna

Associazione Emofilici e Talassemici "Vincenzo Russo Sardoz" Onlus
bruno1940@libero.it

Reggio Calabria

Associazione Emofilici Reggio Calabria Onlus
paoloarrigo@hotmail.com

Roma

A.E.L. Associazione Emofilici del Lazio Onlus
a.e.l@iol.it

Salerno

Associazione Provinciale di Salerno sull'Emofilia Onlus
esabatino70@gmail.com

Taranto

ABCE Associazione Bambini Coagulopatici ed Emofilici Onlus
cristina.cassone@alice.it

Torino

ACEP Associazione Coagulopatici e Emofilici Piemontesi Onlus
michelebertola@tiscali.it

Trento

AET Associazione Emofilici Trentini
xfabriziofilippi@virgilio.it

Udine

AET Associazione Emofilici e Trombofilici del Friuli Venezia Giulia Onlus
trov.roberto@libero.it

Vicenza

AVEC Associazione Veneta Emofilia e Coagulopatie Onlus
avec@assoziazionisanbortolo.it

Fondazione Paracelso Onlus

Via Veratti, 2
20155 Milano
Telefono +39 02 33004126
info@fondazioneparacelso.it

*Serie Rapporti ISTISAN
numero di settembre 2014*

*Stampato in proprio
Settore Attività Editoriali – Istituto Superiore di Sanità
Roma, dicembre 2014*